

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

Kardiale Positronen-Emissions-Tomographie in der präklinischen Forschung

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

im Fach „Innere Medizin und Kardiologie“

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Dr. med. Maximilian Gustav Fischer

2024

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Wissenschaftliche Arbeiten	5
1.1 <i>Longitudinales Monitoring von metabolischen und funktionellen Parametern mittels 18F-FDG PET Bildgebung im früh- und mittleren erwachsenen Alter von männlichen und weiblichen Mäusen</i>	5
1.2 <i>Kardiale 18F-FDG Positronen-Emissions-Tomographie: Ein präzises Werkzeug zur in vivo Verlaufskontrolle von metabolischen und funktionellen Veränderungen im murinen Herzinfarkt</i>	11
1.3 <i>Erkennung von kardialer Apoptose mittels 18F-ML-10 Bildgebung im Modell der permanenten LAD Ligatur</i>	18
1.4 <i>Vergleich der transienten und permanenten LAD Ligatur im Mausmodell mittels 18F-FDG PET Bildgebung</i>	23
1.5 <i>Apoptosebildung mittels [18F]ML-10 in der kardialen Entzündung durch Ischämie-Reperfusion-Schaden</i>	31
1.6 <i>Die Bewertung des linksventrikulären Volumens und Funktion in Kleintier 18F-FDG PET/CT Bildgebung: eine komparative Studie von drei kommerziell erhältlichen Auswertungssoftwares</i>	36
Zusammenfassung und Ausblick	40
Literaturverzeichnis	42
Verzeichnis der Arbeiten als Habilitationsleistung	48
Danksagung	49

Einleitung

Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz, und die koronare Herzerkrankung sind wichtige Krankheitsbilder des kardiovaskulären Systems und stellen führende Ursachen für die Morbidität und Mortalität in der westlichen Gesellschaft dar ¹.

Die Nuklearmedizin spielt eine wichtige Rolle in der kardialen Diagnostik und damit der Therapie von Herzerkrankungen. Die Myokardszintigraphie ist eine nicht-invasive Untersuchungsmodalität zur Beurteilung von myokardialen Ischämien und der Vitalitätsdiagnostik im Herzen. Dabei werden radioaktive Tracer in die Blutbahn injiziert, die sich in den Herzmuskelzellen anreichern. Mithilfe von speziellen Kameras werden Bilder des Herzens aufgenommen, um die Durchblutung sowie die Funktion des Herzmuskels darzustellen ². Nuklearmedizinische Techniken, wie die Gated-SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ermöglichen die Beurteilung der Herzfunktion. Sie helfen dabei, die kardiale Pumpfunktion und Wandbewegungsstörungen, wie auch beispielsweise Dyssynchronien der Herzwände, zu diagnostizieren ³. Myokardszintigraphien werden zudem verwendet, um die Durchblutung des Herzmuskels in Ruhe und unter Stress zu vergleichen. Dies kann helfen, belastungsinduzierte Ischämien des Herzmuskels zu identifizieren. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine weitere nuklearmedizinische Bildgebungstechnik, welche nicht nur die Durchblutung des Herzens beurteilt, sondern auch den Stoffwechsel des Herzmuskels und die Verteilung von speziellen Radiopharmakons im Herzen darstellen kann.

Die nuklearmedizinische Diagnostik ist daher entscheidend für die Diagnose und die Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und leistet einen bedeutenden Beitrag zu klinischen Therapieentscheidungen. Fluorodesoxyglukose (FDG) wird hauptsächlich in der nuklearmedizinischen Bildgebung zur Untersuchung von Stoffwechselprozessen in Geweben verwendet, insbesondere in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). In der kardialen Diagnostik spielt FDG eine wichtige Rolle bei der Beurteilung verschiedener Herzkrankheiten. Ein FDG-PET kann bei der Diagnose und Bewertung von entzündlichen Herzerkrankungen wie der Myokarditis und der Sarkoidose genutzt werden. In diesen Erkrankungen kommt es zu einer erhöhten Glukoseaufnahme im entzündeten Gewebe, die mittels FDG-PET Bildgebung sichtbar werden. In der Bildgebung des Myokardinfarkts kann mittels FDG-PET gezeigt werden, welche Bereiche des Herzmuskels hibernierend und welche irreversibel geschädigt wurden ⁴. Das FDG-PET kann mit konventioneller Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) kombiniert werden, um zudem morphologische Charakteristika der Herzen zu evaluieren. Über das letzte Jahrzehnt nahm die Bedeutung der Nuklearmedizin in der präklinischen Forschung, insbesondere in der Entwicklung und Bewertung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze zu. In der präklinischen Forschung werden Tiermodelle (z. B.: Mäuse oder Ratten) verwendet, um die Wirkung von Medikamenten, Therapieansätzen und Krankheitsmechanismen zu studieren. Die Bildgebung von Krankheitsmodellen ermöglicht die in vivo Beobachtung und Kontrolle von Krankheitsverläufen sowie die Bewertung der Wirksamkeit neuer translationaler Therapieansätze.

Zudem können mit dieser Diagnostik neue Biomarker identifiziert werden, um die ablaufende Umbauprozesse im Herzen nach einem Myokardinfarkt darzustellen. Besonders in vivo Tiermodelle sind von großer Bedeutung, da diese einen Transfer von humanen Krankheitsbildern in experimentelle Modellsysteme ermöglichen. Damit können zugrundeliegende Mechanismen entschlüsselt werden und somit Verschlechterungen der Erkrankungen aufgehalten werden. In den letzten Jahrzehnten wurden bedeutende Fortschritte in der Krankheitsprävention, Diagnostik und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erzielt. Vor allem innovative Bildgebungsmodalitäten, wie die MRT oder PET, tragen dazu bei, die Behandlung von Herz-Kreislauf-Patienten zu optimieren, indem sie genaue und spezifische Bildgebungsmodalitäten des Herzens bereitstellen. Dieser Fortschritt trägt zu einer steigenden Überlebensrate von Herz-Kreislauf-Patienten nach einem Myokardinfarkt bei ⁵. Dennoch steigt die Zahl der Folgebelastungen wie ischämische Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen ⁶. Ein zentrales Problem nach einem Myokardinfarkt ist der irreversible Verlust von Kardiomyozyten. Dies führt zu einer ischämischen Kardiomyopathie mit verminderter Herzfunktion und einer Dilatation des linken Ventrikels ⁷. Als Folge der akuten Verletzung passt sich das Herz durch Umbauprozesse an den Verlust von Kardiomyozyten an, der die Summe aus ventrikulärer Dilatation, Kardiomyozytenhypertrophie und fibrotischer Narbenbildung darstellt ^{8,9}. Der Umbauprozess gliedert sich in eine akute und eine chronische Phase ¹⁰. Mit der Zunahme experimenteller Ansätze wie der antikörpervermittelten Entzündungsmodulation bei Arteriosklerose besteht ein hoher Bedarf an innovativen Methoden und Parametern zur Überwachung der Wirksamkeit und Wirkung neuer Therapien ^{11,12}.

Das Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift bestand darin, die präklinische longitudinale in vivo PET Bildgebung im Kleintiermodell der Maus zu nutzen um neben funktionellen, metabolischen und morphologischen Parametern auch die in vivo Darstellung des Zelluntergang durch Apoptose darzulegen. Hierzu sollte die kardiale ¹⁸F-FDG PET Bildgebung in männlichen und weiblichen Tieren entlang ihres Alterungsstadium longitudinal untersucht werden, um geschlechtsspezifische Unterschiede in der Herzbildgebung zu evaluieren. Im weiteren Schritt werden zwei operative präklinische Modelle der Herzinfarktforschung mittels in vivo ¹⁸F-FDG PET Bildgebung, das Modell der permanenten und der transienten Ligatur der left anterior descending (LAD) Arterie untersucht. Die Darstellung der kardialen Apoptose im Infarktmodell erfolgte mittels 2-(5-Fluoropentyl)-2-methylmalonsäure (ML-10). Neben der in vivo PET Bildgebung werden die beiden Tracer mittels multimodaler Analysen in den unterschiedlichen Infarktmodellen auf longitudinale PET-Verlaufparameter untersucht.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die entsprechenden Originalarbeiten, welche die Grundlage dieser kumulativen Habilitationsschrift darstellen, inhaltlich dargestellt und im aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

Wissenschaftliche Arbeiten

1.1 Longitudinales Monitoring von metabolischen und funktionellen Parametern mittels ¹⁸F-FDG PET Bildgebung im früh- und mittleren erwachsenen Alter von männlichen und weiblichen Mäusen

Comparison of metabolic and functional parameters using cardiac ¹⁸F-FDG-PET in early to mid-adulthood male and female mice.

Fischer M, Zacherl MJ, Weinberger T, Weckbach L, Huber B, Schulz C, Massberg S, Bartenstein P, Lehner S, Todica A.

EJNMMI Res. 2021 Jan 19;11(1):7.

doi: 10.1186/s13550-021-00748-z

In vivo Tiermodelle sollen unser Verständnis der unterliegenden Krankheitsprozesse erweitern und somit translationale Ansätze für neue Therapie für Patienten ermöglichen.

Die hierbei verwendeten Spezies beinhalten Mäuse, Ratten, Kaninchen und Schweine und sollen unser Verständnis der zugrundeliegenden Prozesse erweitern. Mausmodelle stellen die am häufigsten verwendete Spezies dar, da diese verschiedene Vorteile aufweisen: eine kurze Reproduktionszeit, einfache Tierhaltung und Logistik, sowie Kosteneffizienz. Jedoch werden die meisten kardialen Krankheitsmodelle mit männlichen Tieren durchgeführt ^{13,14}. Trotzdem zeigen mehrere Studien unterschiedliche Resultate in kardiovaskulären Krankheitsmodellen aufgrund des Geschlechts an ^{15,16}. Beispielsweise zeigen Mäuse, mit einer Defizienz des G-Protein-gekoppelten Rezeptors 30 (GPR30), ein membrangebundener Östrogenrezeptor, dass männliche, aber nicht weibliche Mäuse eine beeinträchtigte linksventrikuläre Herzfunktion entwickeln ¹⁷. Die Überexpression des kardialen Natrium-Kalzium-Austauschers erhöht die Anfälligkeit für einen Ischämie-Reperfusionsschaden bei männlichen, aber nicht bei weiblichen Mäusen ¹⁸. In einem diabetischen Mausmodell wurde der induzierte pathologische Herzumbauprozesse bei weiblichen Mäusen früher beobachtet als bei ihren männlichen Gegenstücken ¹⁹.

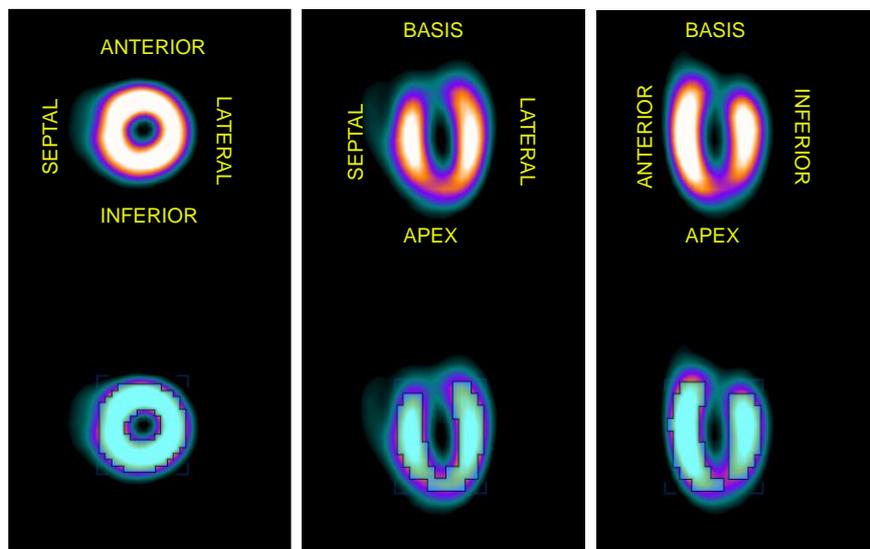
In den genannten Veröffentlichungen werden außerdem mehrere molekulare und funktionelle Unterschiede im Herzen männlicher und weiblicher Mäuse dargelegt.

Mäuse werden in kardiovaskulären Krankheitsmodellen zu verschiedenen Altersstadien verwendet. Üblicherweise ab der achten Woche bis zur 18. Woche. Die EKG-getriggerte funktionelle PET-Bildgebung mit 2-desoxy-2-[¹⁸F]fluor-D-glucose (¹⁸F-FDG) ermöglicht nicht nur die Beurteilung der Herzfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF%)), sondern auch die Angabe der linksventrikulärer Volumenparameter (enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen

(ESV), und Schlagvolumen (SV))²⁰. Forscher führen in-vivo-Studien entweder an einem Geschlecht durch oder unterscheiden in Labortierstudien seltener zwischen den Geschlechtern. Abgesehen von der Verwendung verschiedener Versuchsalter für Mäuse besteht immer noch ein Mangel an Wissen über den am besten geeigneten Zeitrahmen für die Durchführung von kardiovaskulären Krankheitsmodellen zur Vermeidung wachstumsabhängiger systematischer Fehler.

Daher zielte diese Studie darauf ab, Stoffwechsel- und Herzfunktionsparameter mithilfe serieller Mikro-PET-Messungen an alternden männlichen und weiblichen Mäusen zu bewerten, um Daten über kardiale Geschlechtsunterschiede in verschiedenen Altersstadien bereitzustellen.

A



B

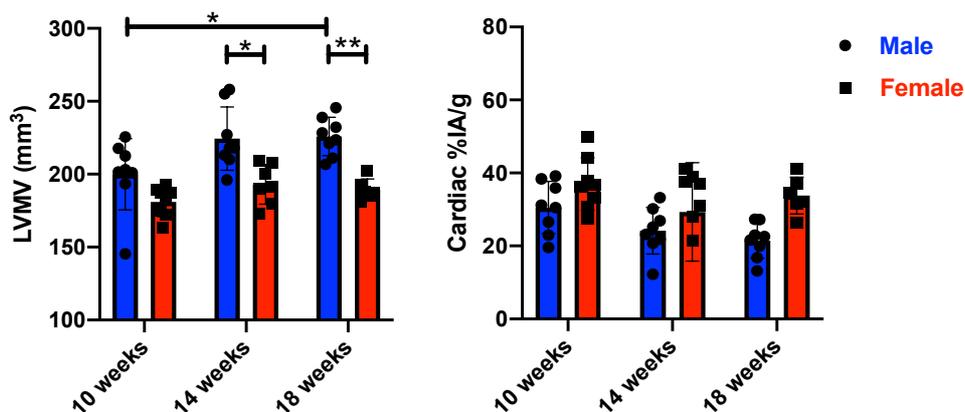


Abbildung 1.: Veränderungen des LVMV und des kardialen %IA/g bei alternden Mäusen. (A) Repräsentative kardiale PET Bilder für LVMV und %IA/g sind dargestellt. Das obere Feld zeigt die Anreicherung von ¹⁸F-FDG im linken Ventrikel in der koronaren, horizontalen Längsachse und vertikalen Längsachse. Das untere Feld des linken Ventrikels zeigt den volume of interest (VOI) mittels Voxel. (B) zeigt den LVMV und den kardialen %IA/g für männliche (in blau) und weibliche Mäuse (in rot) im Alter von 10, 14 und 18 Wochen. Alle Gruppen n = 8. Alle Daten stellen Mittelwerte ± SD dar. * p = 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Es wurden serielle Mikro-PET-Scans zu verschiedenen Zeitpunkten im Alter von 10 Wochen, 14 Wochen und 18 Wochen durchgeführt, um altersabhängige Veränderungen im Herzen zu bewerten. Das left ventricular metabolic volume (LVMV), dient als Ersatzmarker für die Herzmuskelmasse (Abbildung 1A). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei männlichen Mäusen ein altersabhängiger Anstieg des LVMV und ein paralleler Anstieg des ESV bei stabilem SV zu verzeichnen waren, was darauf hindeutet, dass das männliche Mauserz nach einem Alter von zehn Wochen ein anhaltendes Herzwachstum aufzeigt. Im Vergleich zu weiblichen Mäusen war das LVMV bei männlichen Mäusen im Alter von 14 und 18 Wochen signifikant höher (14 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,012$, 18 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,003$, Abbildung 1B). Obwohl es bei männlichen Mäusen im Laufe der Zeit eine Tendenz zu einem niedrigeren %IA/g gab, konnte zu den drei Zeitpunkten kein signifikanter

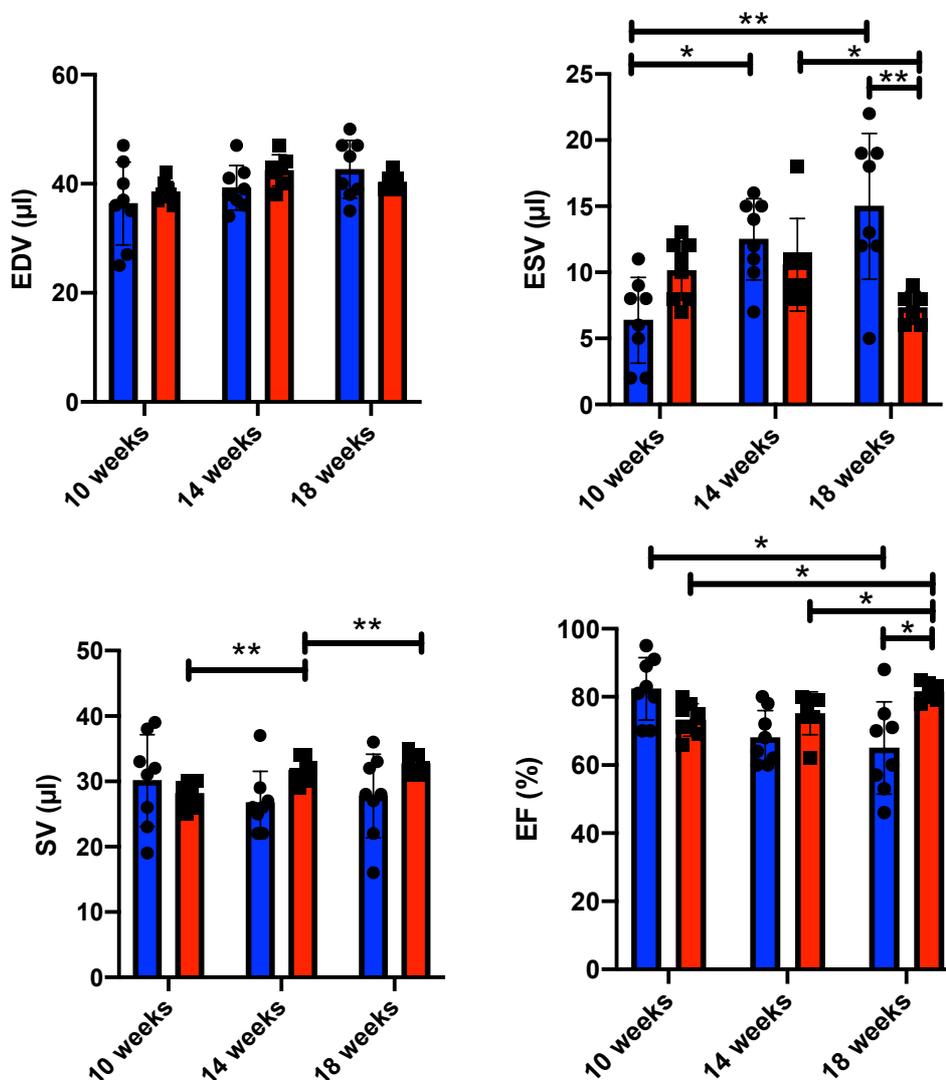
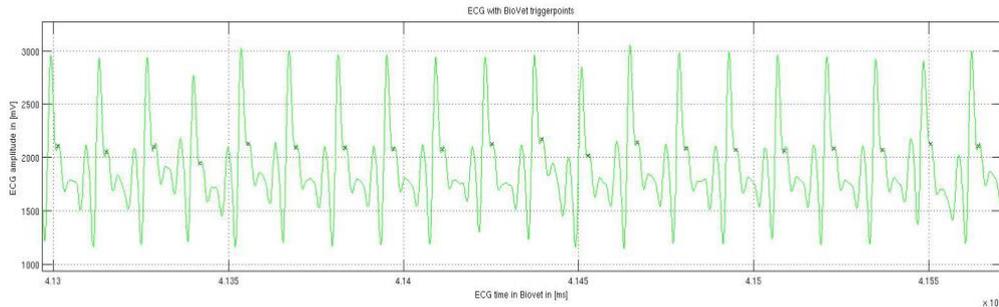


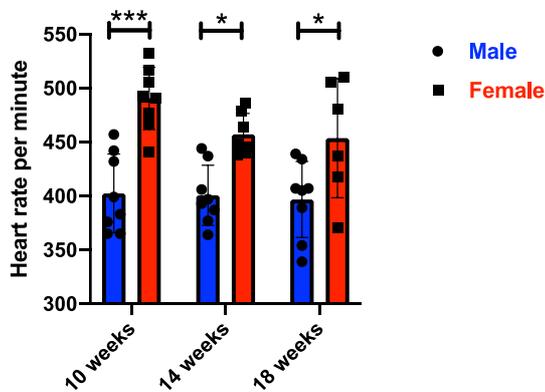
Abbildung 2.: Beurteilung klinisch relevanter Herz-PET-Parameter mittels dreidimensionaler PET-Bildgebung. Vergleich der Herz-PET-Parameter männlicher und weiblicher Mäuse in verschiedenen Stadien der Nachuntersuchung. Die Daten männlicher Mäuse sind blau dargestellt, die Daten weiblicher Mäuse rot. Alle Gruppen $n = 7-8$. Die Daten stellen den Mittelwert \pm SD dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet werden (10 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,839$, 14 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,969$, 18 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,098$ Abbildung 1B rechts). Das EDV zeigte im Zeitverlauf keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf (10 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,935$, 14 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,754$, 18 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,935$, Abbildung 2). Im Alter von 18 Wochen gab es bei männlichen Mäusen im Vergleich zu weiblichen Mäusen einen signifikant höheren ESV (18 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,003$, Abbildung 2). Dennoch konnte ein signifikanter Unterschied in der EF% im Alter von 18 Wochen zwischen den Geschlechtern beobachtet werden. Im Gegensatz zu ihren weiblichen Artgenossen zeigten männliche Mäuse eine durchschnittlich um etwa 16 % verringerte EF (18 Wochen alt: männlich vs. weiblich, $p = 0,012$, Abbildung 2). Diese Ergebnisse deuten stark darauf hin, dass das männliche Herz ein weiteranhaltendes Wachstum aufweist, die sich in einem Anstieg des LVMV, einem Anstieg des ESV und einem Rückgang des EF% zeigt. Im Gegensatz dazu haben die Herzen weiblicher Mäuse bereits im Alter von zehn Wochen einen stabilen Zustand erreicht. Während der EKG-getriggerten PET Aufnahme wurden EKG-Daten aufgezeichnet (Abbildung 3A). Infolgedessen zeigten weibliche Mäuse eine stabile und deutlich höhere Herzfrequenz pro Minute als ihre männlichen Gegenstücke (10 Wochen alt: weiblich: $490,4 \pm 28,9$ vs. männlich: $402,4 \pm 36,5$, $p < 0,001$, Abbildung 3). Darüber hinaus war dieser Unterschied nach der 8. Woche der Nachuntersuchung statistisch stabil (18 Wochen alt: weiblich: $453,7 \pm 55,2$ vs. männlich: $396,8 \pm 35,2$, $p = 0,044$, Abbildung 3). Darüber hinaus zeigte die Herzfrequenz eine starke, signifikant positive Korrelation mit %IA/g ($r = 0,518$, $p < 0,001$, Abbildung 3). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung zeigt der LVMV eine moderate, aber signifikante negative Korrelation mit der Herzfrequenz ($r = -0,486$, $p < 0,001$, Abbildung 3). Wir konnten ferner eine statistisch signifikante Korrelation der dokumentierten Herzfrequenz mit dem Körpergewicht feststellen konnten ($r = -0,549$, $p < 0,001$).

A



B



C

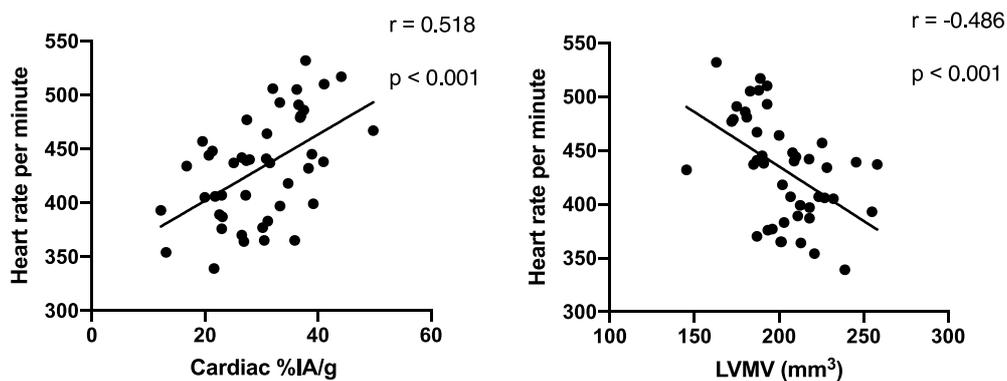


Abbildung 3.: EKG-Analyse bei beiden Geschlechtern. (A) zeigt die EKG-Aufnahme während des PET-Scans. Kleine schwarze Kreuze im QRS-Komplex zeigen den Zeitpunkt der Bildaufnahme an. (B) EKG-Beurteilung der Herzfrequenz bei beiden Geschlechtern während der PET-Scans. (C) Korrelation der Herzfrequenz mit kardialem LVMV bzw. %IA/g. Alle Gruppen n = 7–8 zu unterschiedlichen Zeitpunkten und kumulative Gruppengröße in Korrelationen n = 45. Alle Daten stellen Mittelwerte ± SD dar. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

In dieser Studie liefern wir Belege für altersabhängige geschlechtsspezifische Unterschiede in Mäuseherzen in der Kleintier-PET-Bildgebung. Durch die primäre Beurteilung des linksventrikulären Stoffwechselvolumens verwendeten wir eine standardisierte Methode, die eine effiziente und

nachgewiesene Korrelation für einen Ersatzmarker der murinen Herzmasse liefert²¹. Unsere Ergebnisse zeigen, dass männliche Herzen im Vergleich zu weiblichen Herzen größer sind und dass das Wachstum männlicher Herzen nach einem Alter von zehn Wochen anhält. Hier zeigen wir, dass das LVMV des weiblichen Herzens nur geringfügig und statistisch nicht signifikant ansteigt. Unsere Ergebnisse spiegeln menschliche Daten wider, wonach die Herzmasse von Männern um bis zu 15 – 30 % höher ist²². Es ist jedoch bekannt, dass männliche und weibliche Herzen im Laufe des Alterns eine Hypertrophie aufweisen⁹. Es ist logisch, dass unsere Studie nur das frühe bis mittlere Erwachsenenalter von Mäusen dokumentierte. Was die klinisch relevanten Herzparameter betrifft, so steigt der ESV bei Männern mit der Zeit an. Der SV bleibt stabil, was mit der Beobachtung übereinstimmt, dass die männlichen Herzen sich im Verlauf vergrößern⁹. Während das LVMV weiblicher Herzen in diesen Altersstadien nicht ansteigt, nimmt deren Körpermasse mit der Zeit zu. Sie könnten auf eine größere ESV-Reserve angewiesen sein und daher die Ejektionsfraktion für eine angemessene Organperfusion steigen. Der %IA/g, in früheren Veröffentlichungen auch als %ID/g beschrieben, stellt das Verhältnis zwischen der Aktivität des im Gewebe nachgewiesenen Tracers und der gesamten injizierten Traceraktivität dar^{23–25}. Interessanterweise nimmt der %IA/g bei männlichen Mäusen im Laufe der Nachbeobachtungszeit tendenziell ab. Im Gegensatz dazu bleibt der kardiale %IA/g bei den weiblichen Mäusen stabil, was teilweise auf den moderaten Anstieg des Körpergewichts und die konstante Herzmasse zurückzuführen sein könnte. Interessanterweise zeigen unsere Daten auf eine positive Korrelation zwischen %IA/g und der gemessenen Herzfrequenz hin, was einen höheren kardialen Bedarf an Glukose bei höheren Herzfrequenzen verdeutlichen könnte. Allerdings könnte der %IA/g von mehreren unterschiedlichen und noch unbestimmten Variablen abhängen, die eine direkte Zugehörigkeit verschleiern. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass der kardiale %IA/g bei Myokardinfarkten in der akuten Phase am fünften Tag beim Menschen erhöht ist [25]. Diese Anreicherung könnte mit der Entzündungsreaktion und dem Eindringen von Immunzellen und dem daraus resultierenden höheren Glukoseverbrauch im Gewebe zusammenhängen [11,14]. Hier konnten wir zeigen, dass die Aufnahme von ¹⁸F-FDG auch positiv mit der Herzfrequenz der Maus korreliert. Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass eine zunehmende Herzmasse bei gesunden Herzen mit einer verringerten Herzfrequenz korreliert. Diese Studie liefert Einblicke in die Herzhomöostase im Alter von 10 Wochen, 14 Wochen und 18 Wochen bei männlichen und weiblichen Mäusen unter Verwendung des innovativen Designs der seriellen nicht-invasiven PET-Bildgebung. Unsere Ergebnisse helfen Forschungsgruppen dabei, das richtige Alter für ihr Mausverletzungsmodell bei beiden Geschlechtern zu bestimmen und wachstumsbedingte systematische Fehler zu vermeiden.

1.2 Kardiale 18F-FDG Positronen-Emissions-Tomographie: Ein präzises Werkzeug zur in vivo Verlaufskontrolle von metabolischen und funktionellen Veränderungen im murinen Herzinfarkt

Cardiac 18F-FDG Positron Emission Tomography: An Accurate Tool to Monitor In vivo Metabolic and Functional Alterations in Murine Myocardial Infarction.

Fischer M, Zacherl MJ, Weckbach L, Paintmayer L, Weinberger T, Stark K, Massberg S, Bartenstein P, Lehner S, Schulz C, Todica A.

Front Cardiovasc Med. 2021 May 25;8:656742.

doi: 10.3389/fcvm.2021.656742

Koronare Herzkrankheit (KHK) und Myokardinfarkt (MI) sind Hauptursachen für eine hohe Morbidität und Mortalität in der westlichen Gesellschaft ^{26,27}.

Mehrere Radionuklid-Tracer wurden bereits evaluiert und liefern Einblicke in die Beurteilung von Myokardinfarkten bei Mäusen. Radionuklid-Tracer in Myokardinfarkten im Rattenmodell, wie 18F-BMS747158-02-PET erwiesen sich als nützlich für die Schätzung der PET-Defektgröße und des linksventrikulären systolischen und diastolischen Volumens, was eine vielversprechende Technik für die Bewertung von MI in klinischen Studien darstellen könnte ²⁸. Allerdings werden neuartige intrazelluläre Zielproteine oder RNA hauptsächlich in transgenen und Knockout-Mausmodellen untersucht und die Kombination mehrerer Bildgebungsmodalitäten ist kosten- und zeitaufwändig. Um die verschiedenen Kombinationen von PET, Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) für die Kleintierbildgebung zu überbrücken zielte diese Studie darauf ab, gleichzeitig robuste metabolische und funktionelle Herzparameter in der seriellen 18F-FDG-PET-Bildgebung von Mäusen nach MI zu bestimmen, und somit kardiale Umbauprozesse exakt zu überwachen. Um den Zusammenhang zwischen PET-Scan und histologischer Beurteilung nach MI zu untersuchen, analysierten wir das etablierte Tiermodell der permanenten LAD-Ligation am 3. und 30. Tag nach der Operation. Beim MI-Modell, einem experimentellen Herzverletzungsmodell des linken Ventrikels, kommt es zum Verlust

von vitalem Gewebe und löst damit einen Umbau im Herzen aus (kardiale Remodelling). Zur histologischen Infarktbeurteilung wurden Herzschnitte am 3. und 30. Tag nach der Operation gefärbt und mikroskopisch ausgewertet (Abbildung 4A). Mit dem Kleintier-PET-Scanner untersuchten wir das Infarktgebiet anhand der verminderten Aufnahme von ^{18}F -FDG im linken Ventrikel in einer dreidimensionalen Auswertung (Abbildung 4B).

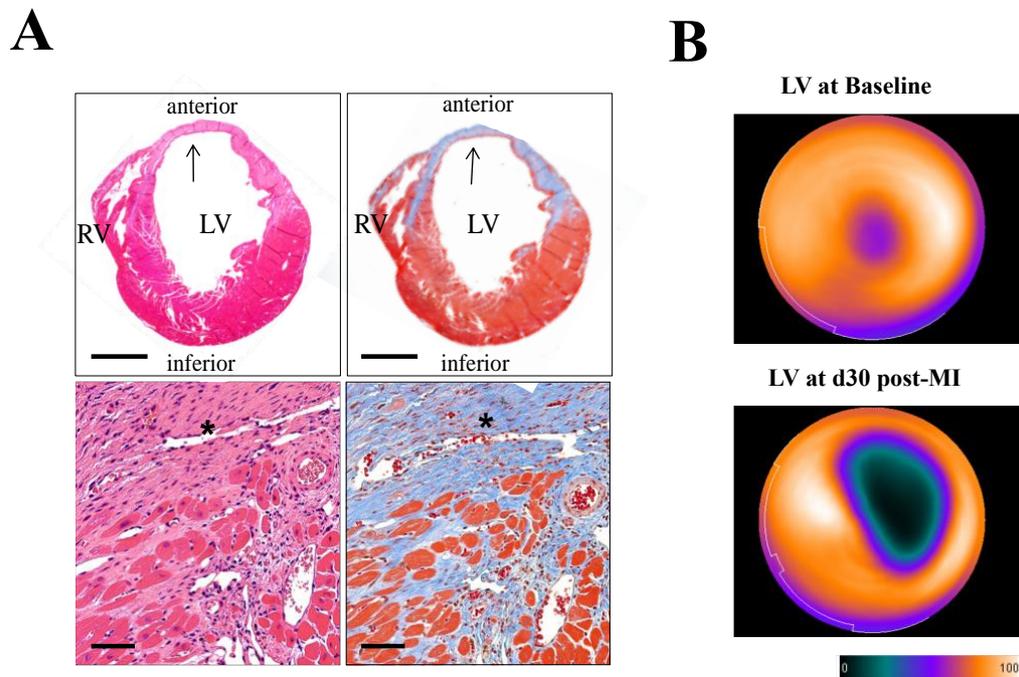
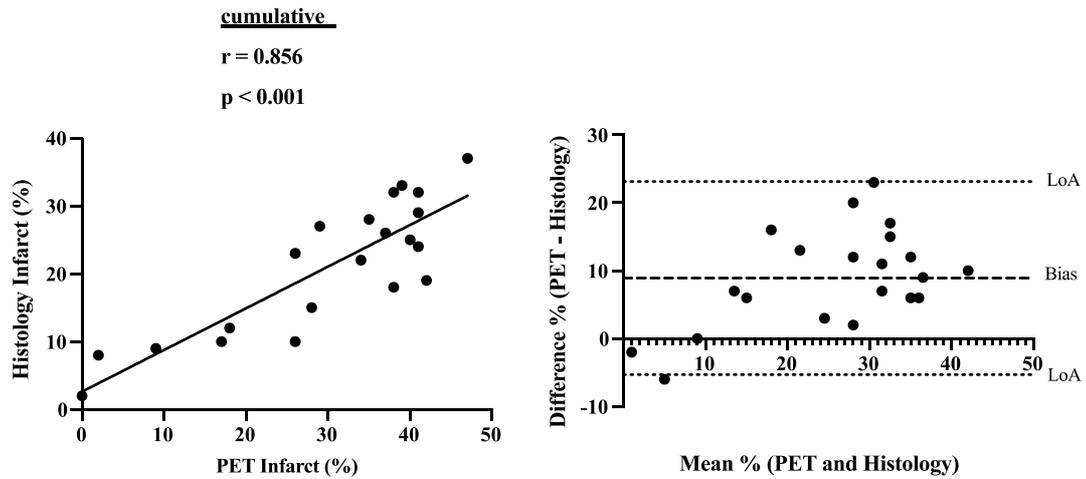


Abbildung 4.: Histologische und PET-Bildgebung eines murinen Myokardinfarkts.

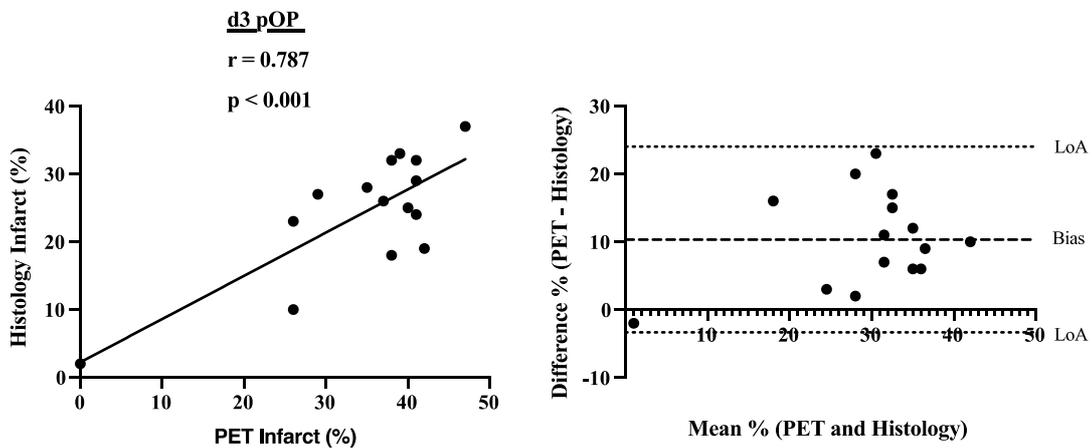
(A) Histologischer Schnitt des Herzens 30 Tage nach der LAD-Ligation. HE-Färbung (links) und Massons Trichrom-Färbung (rechts). Sterne und Pfeile zeigen den Bereich des Infarktareals in der Wand des linken Ventrikels (LV) (blau) an. Rechter Ventrikel (RV). Der Balken entspricht 100 bzw. 50 μm . (B) Repräsentatives Bull-Eye-Bild des linken Ventrikels eines gesunden (oberes Bild) und eines infarzierten linken Ventrikels (unteres Bild), das den Defekt des Infarkts zeigt. Farbskala von QPS: Cool und im Prozentbereich.

Bemerkenswert ist, dass die kumulativen und Subgruppenkorrelationen des histologischen und PET-Infarktbereichs hinsichtlich der statistischen Korrelation hochsignifikant sind. Die kumulative Korrelation umfasst die Auswertung am Tag 3 und Tag 30 nach dem Infarkt der Mäuse sowie die entsprechenden Bland-Altman-Diagramme ($r = 0,856$, $p < 0,001$, Abbildung 5A). Es gibt auch eine starke Korrelation zwischen den beiden Methoden am frühen Tag 3 nach der Operation ($r = 0,787$, $p < 0,001$, Abbildung 5B). Ähnliche Ergebnisse wurden am 30. Tag erhalten ($r = 0,923$, $p = 0,008$, Abbildung 5C). Diese Daten legen nahe, dass PET-Messungen zur Beurteilung des Herzinfarktbereichs ein valides Instrument für die frühe Schädigung und die spätere Beurteilung der Umbauprozesse am 30. Tag nach dem Herzinfarkt sind.

A



B



C

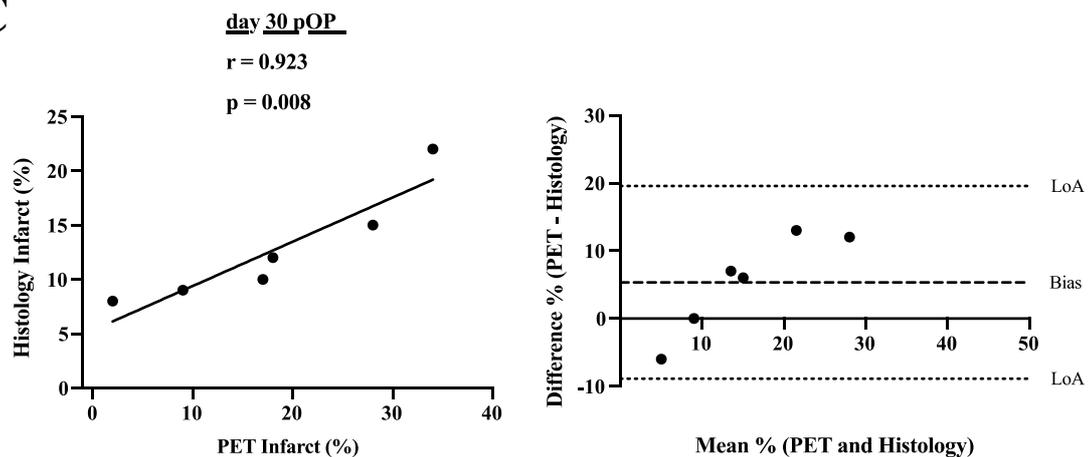
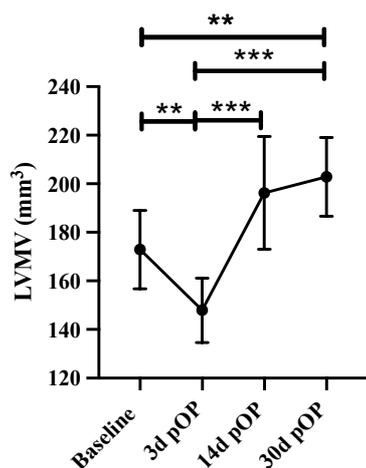


Abbildung 5.: Diagramme der Korrelation zwischen histologischen und PET-Infarktbereichen. (A) Kumulative Korrelationen zwischen histologischem und PET-Infarktbereich (in %). Zugehöriges Bland-Altman-Diagramm auf der rechten Seite. Gepunktete Linien zeigen die Grenzen der Übereinstimmung (LoA). Gestrichelte Linien zeigen den systematischen Fehler an. (B) Korrelationen zwischen histologischer und PET-Infarktfläche (in %) am Tag 3 nach dem MI. Zugehöriges Bland-Altman-Diagramm auf der rechten Seite. (C) Korrelationen zwischen histologischer und PET-Infarktfläche (in %) am Tag 30 nach dem MI. Zugehöriges Bland-Altman-Diagramm auf der rechten Seite.

Als nächstes untersuchten wir, ob metabolische Veränderungen bei der ^{18}F -FDG-Aufnahme in den infarzierten Herzen beobachtet werden konnten. Der LVMV und der kardiale %ID/g wurden bei den 10 Wochen alten Mäusen zu Studienbeginn und an den postoperativen (pOP) Tagen 3, 14 und 30 berechnet. Wie zu erwarten war, konnte 3 Tage nach der Operation ein signifikanter Abfall des LVMV beobachtet werden (Baseline vs. MI d3, $p = 0,003$, Abbildung 6A). Dieser Rückgang des LVMV ist nach 14 Tagen regressiv (MI d3 vs. MI d14, $p < 0,001$). Darüber hinaus stieg der LVMV im Vergleich zum Ausgangswert und 3 Tage nach dem Infarkt bereits nach 30 Tagen signifikant an (Baseline vs. MI d30, $p = 0,003$; MI d3 vs. MI d30, $p < 0,001$). Bezüglich des kardialen %ID/g bei den 10 Wochen alten Mäusen, einem Parameter, der dem Verhältnis zwischen der Aktivität des im Herzgewebe nachgewiesenen Tracers und der gesamten injizierten Traceraktivität darstellt, beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der frühen Myokardinfarkt am Tag 3 (Baseline vs. MI d3, $p < 0,001$, Abbildung 3B), während sich diese erhöhte kardiale Aufnahme von ^{18}F -FDG am Tag 14 normalisiert (MI d3 vs. MI d14, $p = 0,009$; MI d3 vs. MI d30, $p = 0,01$).

A



B

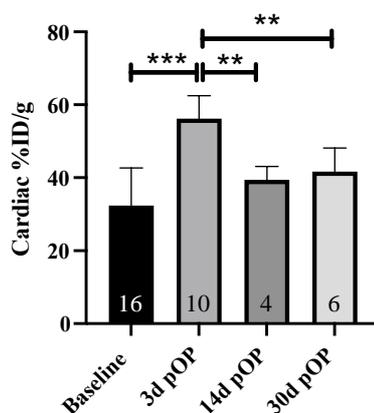


Abbildung 6.: Veränderungen des LVMV und des kardialen %ID/g beim Myokardinfarkt.

(A) zeigt den LVMV und (B) den kardialen %ID/g zu Studienbeginn (Baseline), 3, 14 und 30 Tage nach dem Myokardinfarkt (pOP). Alle Gruppen: $n = 4-16$. Alle Daten stellen Mittelwerte \pm SD dar. * $p = 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Um den Einfluss des MI auf die Herzfunktion und Volumina in vivo zu bestimmen, wurden die EKG-getriggerte 3D-PET Aufnahmen 3 und 30 Tage nach dem Infarkt verwendet und mit gesunden Wurfgeschwistern gleichen Alters verglichen, um die Tendenz des altersbedingten Herzwachstums vernachlässigen zu können. Abbildung 7A zeigt ein repräsentatives dreidimensionales EDV zu Studienbeginn und 30 Tage nach dem Infarkt. Bezüglich des EDV in gesunden Herzen konnte bei den altersentsprechenden Kontrollen kein Unterschied zwischen dem Ausgangswert und 30 Tagen festgestellt werden (Baseline vs. Kontrolle d30, $p = 0,875$, Abbildung 7B). Im Gegensatz dazu zeigten die infarzierten Herzen 30 Tage nach der Operation signifikant höhere EDVs als die Ausgangswerte und

die altersentsprechenden gesunden Herzen (Baseline vs. MI d30, $p < 0,001$; Kontrolle d30 vs. MI d30, $p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse wurden für das ESV in den infarzierten Herzen während der Zeit (Baseline vs. MI d30, $p < 0,001$) und gegenüber den altersentsprechenden Kontrollen (Kontrolle d30 vs. MI d30, $p < 0,001$) erhalten. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die gesunden, altersentsprechenden Mäuse nicht vom Ausgangswert (Baseline vs. Kontrolle d30, $p = 0,131$, Abbildung 7B). Wir konnten keine Veränderung des SV am 3. oder 30. Tag nach dem Infarkt feststellen (Baseline vs. MI d3, $p = 0,093$; Baseline vs. MI d30, $p = 0,472$, Abbildung 7B). Insgesamt veränderte sich der SV weder bei den infarzierten noch bei gesunden Mäusen gleichen Alters im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline vs. Kontrolle d30, $p = 0,49$). Bemerkenswert ist, dass ein signifikanter Abfall der EF 3 Tage lang zwischen dem Infarkt und den gleichaltrigen Kontrollen festgestellt werden konnte (MI d3 vs. Kontrolle

d3, $p < 0,001$, Abbildung 7B), dieser Rückgang blieb auch 30 Tage nach der Operation bestehen (MI d30 vs. Kontrolle d30, $p = 0,013$).

Die Herzfunktionsparameter wurden auch in der 18 Wochen alten Versuchsgruppe zu Studienbeginn und am 3. Tag aufgezeichnet. Zusammenfassend zeigen diese Daten die pathologischen Veränderungen der Herzfunktionsparameter im Laufe der Zeit im Vergleich zu gesunden Wurfgeschwistern gleichen Alters.

Diese Studie liefert zahlreiche Daten dafür, dass die Verwendung von PET-Bildgebung bei Kleintieren valide und geeignet ist, um Herzinfarkte in frühen und späteren Stadien zu überwachen, da eine valide Korrelation für den histologischen Infarktbereich herrscht und klinisch signifikante Herzfunktionsparameter in vivo beurteilt werden. Die histologische Beurteilung ist trotz einiger Nachteile immer noch der Goldstandard für die Beurteilung der Infarktgröße²⁹. Allerdings sind

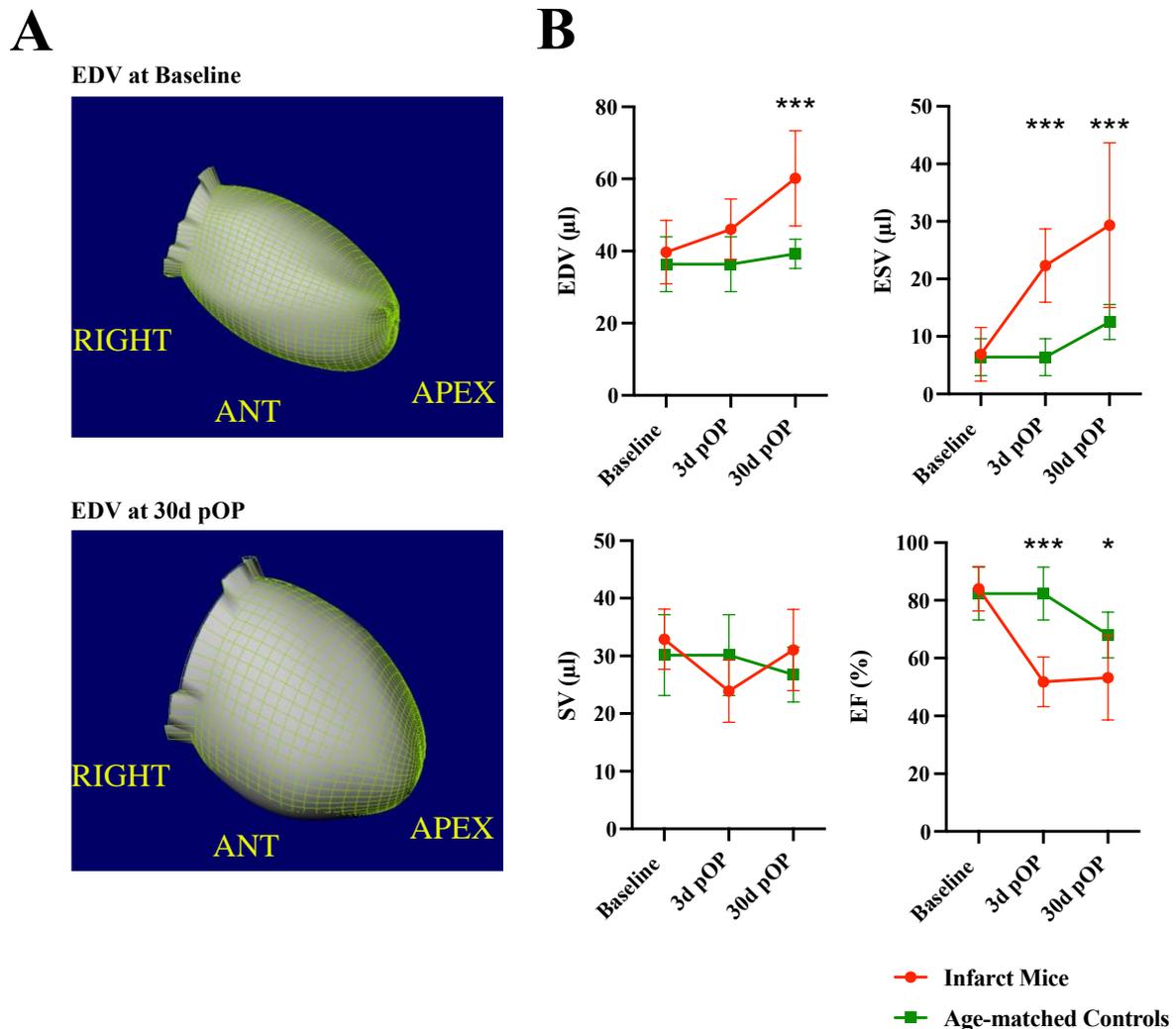


Abbildung 7.: Bewertung der Herzfunktion nach einer Myokardverletzung im Vergleich zu gleichaltrigen Wurfgeschwistern.

(A) zeigt die dreidimensionale Rekonstruktion des linksventrikulären EDV in der ROA-Ansicht. Oberes Bild: EDV zu Studienbeginn und unteres Bild 30 Tage nach der LAD-Ligation. (B) Vergleich der kardialen PET-Parameter zu Studienbeginn, 3 und 30 Tage nach dem MI. Daten von gesunden, altersentsprechenden Wurfgeschwistern sind grün dargestellt, Infarktmäuse sind rot dargestellt. Alle Gruppen: $n = 6-16$. Die Daten stellen den Mittelwert \pm SD dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

histologische Ansätze für Serienversuche mit demselben Tier nicht sinnvoll, da die Tiere euthanisiert werden müssen. Der Vorteil der PET-Infarktbeurteilung ist der dreidimensionale Ansatz, der eine Quantifizierung des Ventrikelvolumens und eine serielle nicht-invasive Herzbeurteilung ermöglicht. Während das manuelle oder halbautomatische Zeichnen der Endokardkonturen zeitaufwändig ist, könnte eine automatisierte softwarebasierte Auswertung durch QPS/QGS® (Cedars-Sinai, Los Angeles, CA, USA) den Prozess vereinfachen.

Das Stoffwechselvolumen ist bereits ein geschätztes Prognoseinstrument in der Krebsdiagnostik und -therapie^{30,31}. Die vorherige Veröffentlichung zeigte, dass das LVMV ein Ersatzmarker für die Herzmasse während einer linksventrikulären Hypertrophie durch Drucküberlastung ist²¹. Frühere Arbeiten zeigten eine Abhängigkeit vom Herzwachstum bei Mäusen im frühen bis mittleren Erwachsenenalter³². Unsere Infarktexperimente zeigen, dass der LVMV am dritten Tag nach der Operation aufgrund des Verlusts lebensfähigen Gewebes früh abfällt und im darauffolgenden Monat ansteigt, wahrscheinlich durch den kompensatorischen Umbau des Herzens und die hypertrophe Reaktion²¹.

Gemeinsam zeigten wir, dass die nuklearmedizinischen Marker LVMV und %ID/g des Herzens als mögliche Parameter zur Beurteilung der akuten Myokardschädigung dienen können. Das LVMV bietet insbesondere die Möglichkeit, die Masse des linken Ventrikels durch Quantifizierung der metabolischen ¹⁸F-FDG-Aufnahme zu erfassen. Daher erfordern diese neuen Parameter weitere Untersuchungen, beispielsweise in einem kardialen Ischämie-Reperfusion-Modell. Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass die ¹⁸F-FDG-PET-Bildgebung nützlich und valide für die Erkennung und Bewertung von Infarktbereichen ist, ohne dass Mäuse in verschiedenen Phasen des Versuchsaufbaus geopfert werden müssen.

1.3 Erkennung von kardialer Apoptose mittels ¹⁸F-ML-10 Bildgebung im Modell der permanenten LAD Ligatur

Detection of cardiac apoptosis by [¹⁸F]ML-10 in a mouse model of permanent LAD ligation.

Fischer M, Olivier J, Lindner S, Zacherl MJ, Massberg S, Bartenstein P, Ziegler S, Brendel M, Lehner S, Boening G, Todica A.

Mol Imaging Biol. 2022 Mar 29.

doi: 10.1007/s11307-022-01718-0.

Apoptose und ihr intrazellulärer Mechanismus wurden bereits in zahlreichen Übersichtsartikeln beschrieben³³⁻³⁵. Intrinsische und extrinsische Signalkaskaden münden in die ATP-abhängige und enzymvermittelte Externalisierung des Phospholipids Phosphatidylserin in Richtung der äußeren Zellmembran³⁴. Die in-vivo Bildgebung der Apoptose könnte bei Myokardinfarkten einen entscheidenden Fortschritt in der kardialen Diagnostik darstellen und neue Therapiestrategien überwachen³⁶⁻³⁹. Eine vielversprechendes kleines Molekül ist 2-(5-Fluorpentyl)-2-methylmalonsäure (ML-10) (206 Da), welches in apoptotischen Zellen, nicht aber in vitalen oder nekrotischen Zellen, inkorporiert wird und dort akkumuliert wird und dadurch in der in-vivo Bildgebung diese verschiedenen pathologischen Zustände unterscheidet⁴⁰.

In dieser Studie werden durch kardiale PET-Bildgebung von ¹⁸F-ML-10 und ¹⁸F-FDG nach permanenter Ligatur der left anterior descending artery (LAD) in Kombination mit der Histologie die Eigenschaften von ¹⁸F-ML-10 beurteilt, um Apoptose im Mausherz zu quantifizieren. Um die Aufnahme von ¹⁸F-ML-10 nach permanenter LAD-Ligation zu bestimmen, wurde die kardiale Akkumulation von ¹⁸F-ML-10 im Verlauf von 2, 4, 6, 24 und 48 Stunden nach dem MI mittels Autoradiographie beurteilt. Der experimentelle Zeitplan ist in Abbildung 8B dargestellt. Die Herzen wurden zu den angegebenen Zeitpunkten nach dem Myokardinfarkt entnommen und auf verschiedenen Ebenen geschnitten, um apikale, mittventrikuläre und basisnahe Herzschnitte zu vergleichen. Nach permanenter LAD-Ligation zeigten die apikalen und mittventrikulären Abschnitte deutliche Infarkte (Abbildung 8C). Um die Akkumulation von ¹⁸F-ML-10 durch Autoradiographie zu vergleichen, wurde das „target-to-background“ Verhältnis (TBR) verwendet. ¹⁸F-ML-10 sammelte sich früh mit dem Höhepunkt von 2 bis 4 Stunden an und nahm dann im Verlauf schrittweise ab (2 Stunden vs. 24 Stunden, $p = 0,003$, 2 Stunden vs. 48 Stunden, $p < 0,001$, Abbildung 8D). Unsere Beobachtungen deuten darauf hin, dass sich ¹⁸F-ML-10 nach einem Myokardinfarkt im Herzen ansammelt und einen dynamischen Prozess aufzeigt.

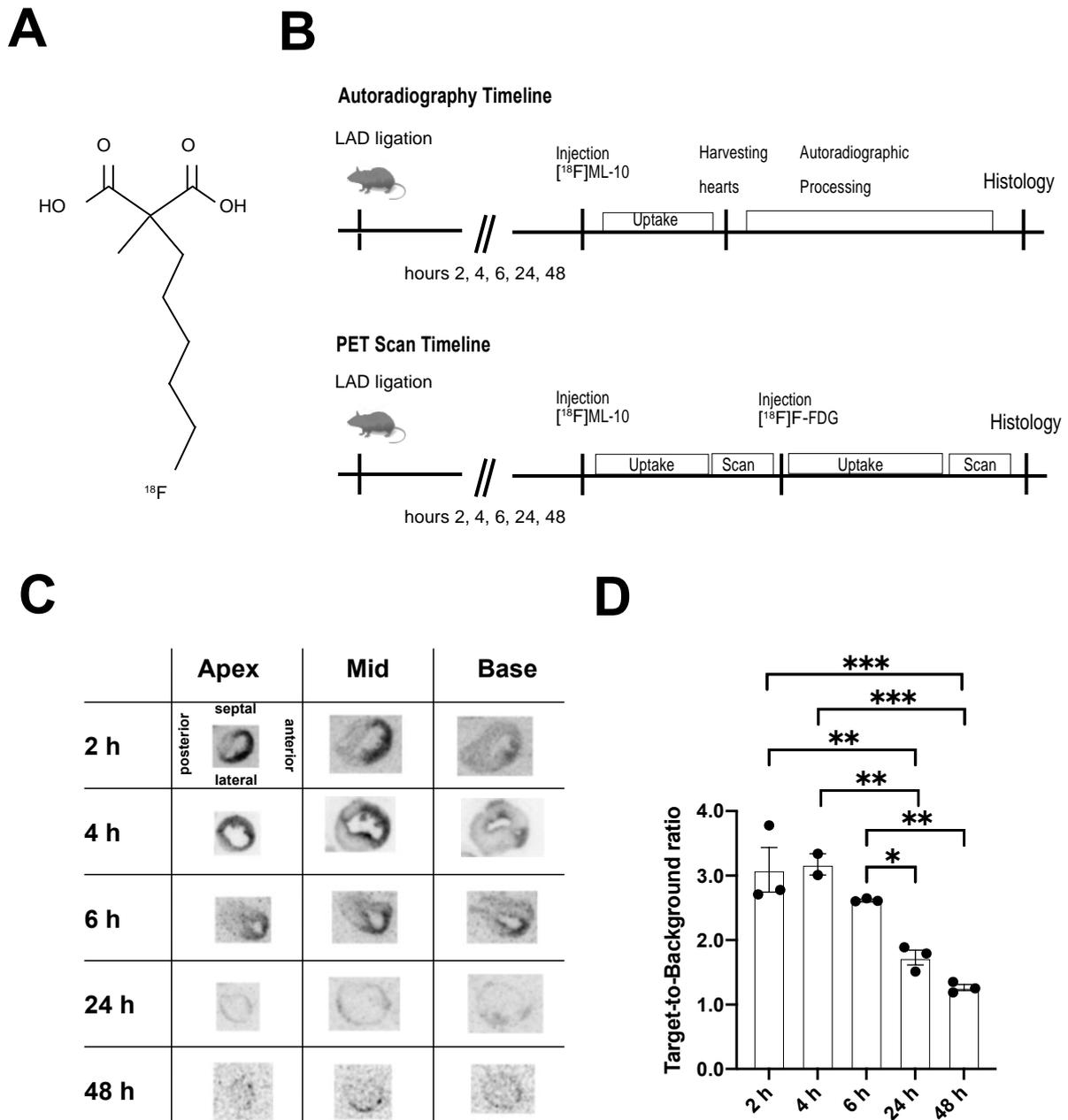


Abbildung 8.: Autoradiographie von ¹⁸F-ML-10 nach MI

(A) Chemische Struktur von ¹⁸F-ML-10. (B) Schematisches Studiendesign zur Veranschaulichung der Induktion eines Myokardinfarkts (MI) durch permanente LAD-Ligation, Injektion von ¹⁸F-ML-10 und ¹⁸F-FDG, Autoradiographie, PET-Bildgebung und Histologie zu verschiedenen Zeitpunkten. (C) Autoradiographische Auswertung der ¹⁸F-ML-10-Aufnahme nach MI zu verschiedenen Zeitpunkten. Herzen sind in verschiedenen Abschnitten dargestellt (Apex, mittventrikulär, basisnahe). (D) Quantifizierung des target-to-background Verhältnisses (TBR) nach verschiedenen Zeitpunkten. N = 2-3. Die Daten stellen den Mittelwert ± SEM dar. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Wir haben außerdem untersucht, ob dieser Apoptosemarker die Möglichkeit einer in-vivo Überwachung der apoptotischen Prozesse im Mäuseherzen bietet.

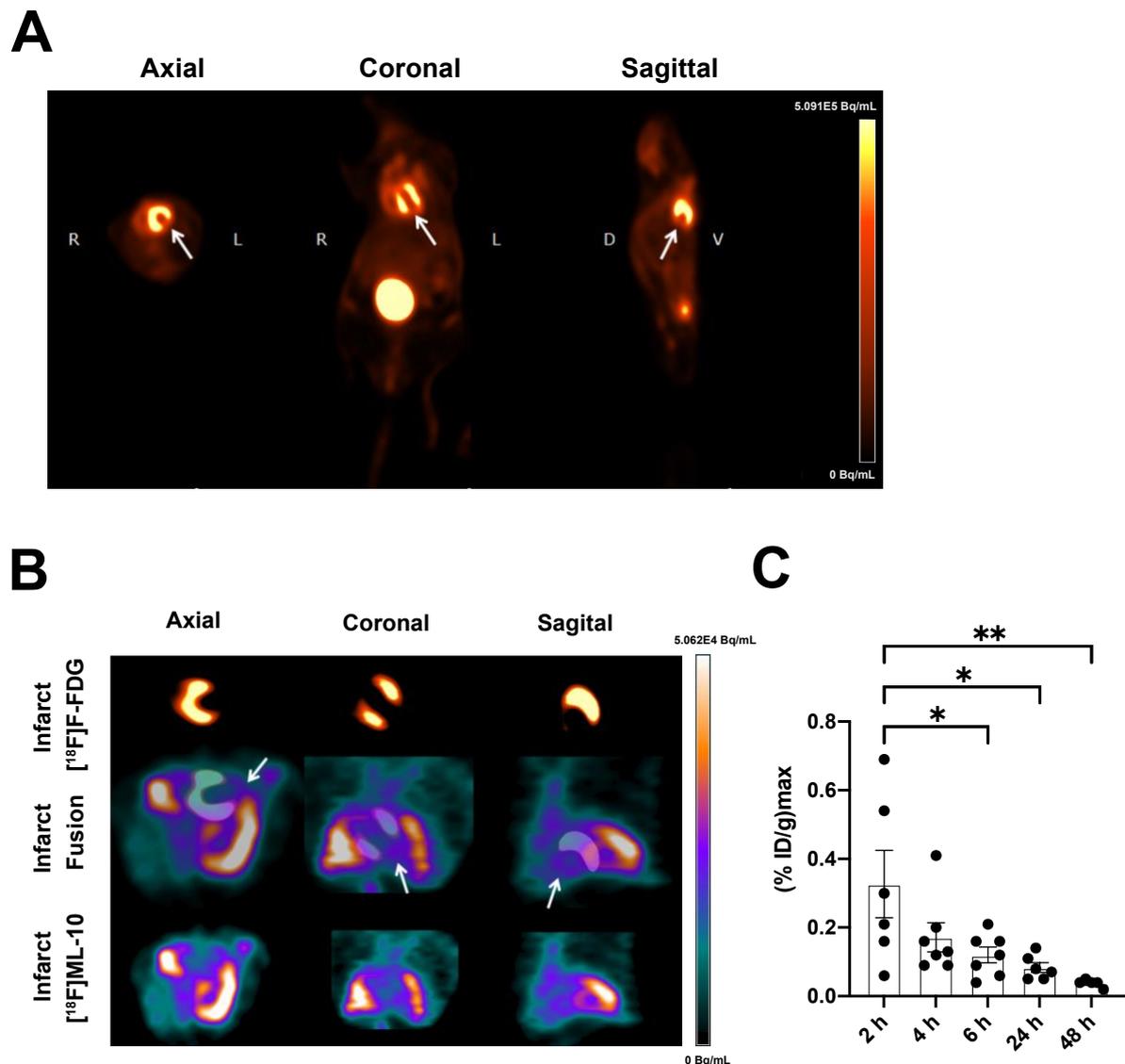


Abbildung 9.: 18F-FDG und 18F-ML-10 PET-Bildgebung nach MI.

(A) Repräsentatives 18F-FDG Bild zur Veranschaulichung des MI. Pfeile zeigen den Infarktbereich des linken Ventrikels an. R rechts, L links, D dorsal, V ventral. Farbskala: Vulkan. (B) Repräsentative Bilder von 18F-FDG und 18F-ML-10 nach permanenter LAD-Ligation. Pfeile zeigen den Infarktbereich an, der durch verminderte 18F-FDG Aufnahme und 18F-ML-10 Aufnahme erkannt wurde. Farbskala: Ozean. (C) Quantifizierung der injizierten Dosis pro Gramm 18F-ML-10 nach verschiedenen Zeitpunkten. N = 5-7. Die Daten stellen den Mittelwert \pm SEM dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Es wurden den Mäusen 18F-ML-10 und 18F-FDG zur Identifizierung einer Herzverletzung injiziert. In der 18F-FDG PET Bildgebung konnte der Infarktbereich identifiziert werden, der durch die fehlende 18F-FDG Aufnahme angezeigt wird (Abbildung 9A). Darüber hinaus wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine in-vivo 18F-ML-10 PET-Bildgebung durchgeführt und die beiden PET-Bildgebungsmodalitäten kombiniert, um die 18F-ML-10 Aufnahme im Infarktbereich zu bewerten (Abbildung 9 B). Bemerkenswert, wie zuvor in Ratten beschrieben ⁴¹, reicherte sich 18F-ML-10 nach einer Thorakotomie auch im Brustkorb und in der Lunge an. Hier konnten wir eine kinetische Abnahme

mit einem Maximum der kardialen Aufnahme von ^{18}F -ML-10 nach 2 Stunden und eine dynamische Abnahme nach MI feststellen (2h vs. 24 h, $p = 0,016$, 2h vs. 48h, $p = 0,006$, Abbildung 9 C).

Um die apoptotische Reaktion nach MI zu unterstreichen, führten wir histologische Analysen des Herzens durch (Abbildung 10 A). Bezogen auf das gesamte Herz konnten wir einen stetigen Anstieg des Prozentsatzes TUNEL-positiver Zellen von 2 Stunden auf 6 Stunden feststellen (2h vs. 6h, $p = 0,006$, 2h vs. 24h, $p = 0,01$, 2h vs. 48h, $p = 0,007$, Abbildung 10 B).

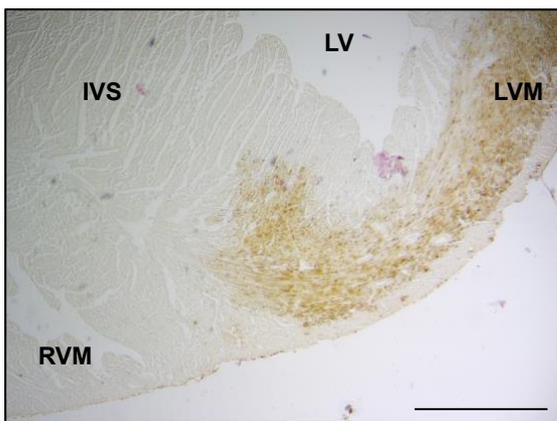
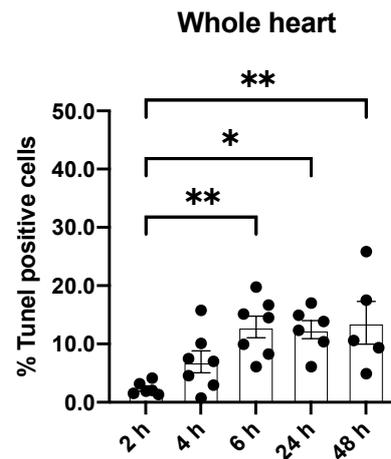
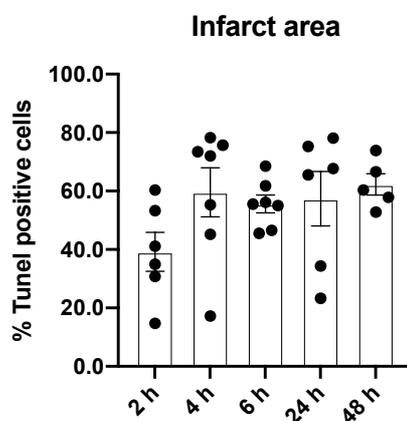
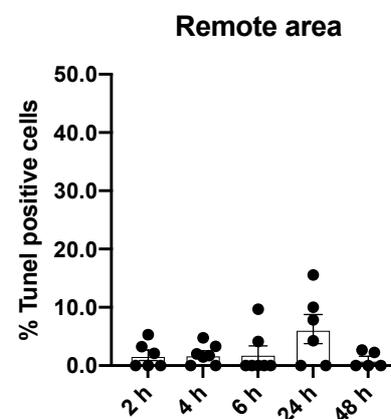
A**B****C****D**

Abbildung 10.: Histologische Auswertung mittels TUNEL-Färbung nach MI.

(A) TUNEL-Färbung des Herzens nach MI. Rechtsventrikuläres Myokard (RVM), interventrikuläres Septum (IVS), linker Ventrikel LV, linksventrikuläres Myokard (LVM). Balken entspricht 500 μm . (B) Quantifizierung TUNEL-positiver Zellen im gesamten Herzen nach verschiedenen Zeitpunkten. $N = 5-7$. (C) Quantifizierung TUNEL-positiver Zellen im Infarktgebiet nach verschiedenen Zeitpunkten. $N = 5-7$. (D) Quantifizierung von TUNEL-positiven Zellen im infarktfernen (remote) Gebiet nach verschiedenen Zeitpunkten. $N = 5-7$. Die Daten stellen den Mittelwert \pm SEM dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Wir konzentrierten uns auf den Infarktgebiet und den herzfernen Bereich und beobachteten erwartungsgemäß eine höhere Anzahl apoptotischer Zellen im Infarktgebiet im Vergleich zum entfernten Bereich, wo keine relevanten apoptotischen Zellen nachgewiesen werden konnten (Abbildung 10 C und D).

Diese Studie ist die erste, die die Machbarkeit des apoptotischen Markers 18F-ML-10 in einem Mausmodell für Myokardinfarkt aufzeigt. Mithilfe verschiedener Bildgebungsmodalitäten, z. B. Autoradiographie, Kleintier-PET und Histologie mittels TUNEL-Färbung, untersuchten wir 18F-ML-10, um Apoptose im Herzen zu darstellen. Zusätzlich zu den veröffentlichten Arbeiten unterstreichen unsere Daten den dynamischen Prozess der Apoptose in den ersten 24 Stunden. Nach der LAD-Ligation bei Mäusen erreichte der Spitzenwert des TBR in der Herzautoradiographie nach 2 bis 4 Stunden seinen Höhepunkt. Daher könnte ein früher Zeitrahmen für die Apoptose-Bildgebung nach einem Myokardinfarkt ein vielversprechendes Fenster zur Quantifizierung des 18F-ML-10 Nachweises von Apoptose darstellen. Die Kleintier 18F-FDG PET Bildgebung wurde verwendet, um den Defekt nach einem Herzinfarkt zu lokalisieren ⁴². Unter Verwendung von (%ID/g)_{max} wurde im Beobachtungszeitrahmen nach dem Myokardinfarkt ein stetiger Rückgang von 18F-ML-10 festgestellt, der mit dem Rückgang von TBR in der Autoradiographie übereinstimmt. Die Akkumulation von 18F-ML-10 war jedoch nicht auf die Apoptose im Herzen beschränkt. Frühere Veröffentlichungen zum Myokardinfarkt bei Ratten beobachteten auch die Ansammlung in der Brust nach Thorakotomie ⁴¹. Daher sind die chirurgische LAD-Ligation, die oropharyngeale Intubation und die mechanische Beatmung Einschränkungen des Mausinfarktmodells. Zusätzlich zur autoradiographischen Validierung haben wir den Herzabschnitt mittels TUNEL-Färbung histologisch auf Apoptose untersucht, was nach wie vor der wichtigste Ansatz zur Beurteilung der Apoptose im Herzen ist ⁴³. Dabei konnten wir TUNEL-positive Zellen im Infarktbereich nachweisen, was die Apoptose unterstreicht. Es wurde zuvor gezeigt, dass die in-vitro Aufnahme von 18F-ML-10 von verschiedenen charakteristischen Merkmalen abhängt (z. B.: intakte, depolarisierte, saure und Phosphatidylserin-exponierende Plasmamembran apoptotischer Zellen ⁴⁰), während die TUNEL-Färbung eher spätere Stadien dieses Prozesses erkennt. Zusammenfassend ist dies die erste Studie, die darauf hinweist, dass 18F-ML-10 ein Tracer für die Bildgebung von Apoptose nach permanenter LAD-Ligation bei Mäusen sein kann. Wir haben die Akkumulation durch einen multimodalen Ansatz bestätigt, der Autoradiographie, In-vivo-PET-Bildgebung bei Kleintieren und TUNEL-Färbung von Herzinfarkten umfasst. Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass 18F-ML-10 einen neuartigen Ansatz zur Quantifizierung der Apoptose nach einem Myokardinfarkt bieten könnte. Weitere Untersuchungen, auch in Großtiermodellen und z. B. dem Ischämie-Reperfusionmodell, könnten weitere Einblicke in die Machbarkeit und Dynamik von 18F-ML-10 im Herzen liefern.

1.4 Vergleich der transienten und permanenten LAD Ligation im Mausmodell mittels ¹⁸F-FDG PET Bildgebung

Comparison of transient and permanent LAD ligation in mice using ¹⁸F-FDG PET imaging.

Fischer M, Weinberger T, Messerer D, Zacherl MJ, Schulz C, Massberg S, Bartenstein P, Lehner S, Boening G, Todica A.

Ann Nucl Med. 2022 Mar 30.

doi: 10.1007/s12149-022-01734-8.

Die perkutane Koronarintervention (PCI), ein minimalinvasives Verfahren zur Rekanalisierung der verschlossenen Koronararterie. Es ermöglicht die Reperfusion des ischämischen Herzgewebes und hat das Langzeitergebnis von Patienten mit einem Myokardinfarkt deutlich verbessert ²⁷. Um die Mortalität und Morbidität nach einer ischämischen Herzverletzung weiter zu senken, sind grundlegende Tiermodelle unerlässlich, um die pathologischen Prozesse besser zu verstehen und neue Therapeutika in die klinische Praxis zu übertragen. Heutzutage sind zwei chirurgische Myokardinfarktmodelle bei Mäusen etabliert ^{44,45}. Die dauerhafte Unterbindung der LAD ähnelt dem Verschluss einer Koronararterie ohne rechtzeitige Reperfusion und stellt ein Modell für einen Myokardinfarkt (MI) dar. Die transiente Ligation der LAD überträgt die Situation der frühen Rekanalisation eines verschlossenen Herzkranzgefäßes in ein geeignetes Tiermodell (IR -Modell). Während die Reperfusion das Überleben ischämischer Kardiomyozyten verbessert, führt sie auch zu einer klinisch relevanten Reperfusionsschaden ⁴⁶. In dieser Studie wurde die Mausherzen mittels ¹⁸F-FDG PET-Bildgebung an den Tagen 6 und 30 nach der transienten oder permanenten LAD-Ligation untersucht. Eine permanente LAD-Ligation führt zu größeren Defekten als eine transiente Ligation (dargestellt in der polaren Bulls-Eye Abbildung 11A, Histologie Abbildung 11 B und Abbildung 11C, IR d6 vs. MI d6, p <0,001). Die transiente LAD-Ligation führt aufgrund der wiederhergestellten Durchblutung des Infarktbereichs zu einem kleineren Defekt im linken Ventrikel. Der Defekt zwischen den beiden chirurgischen Ansätzen blieb 30 Tage nach der Operation konstant (IR d30 vs. MI d30, p <0,001, Abbildung 11C). Weder nach permanenter noch nach transients LAD-Ligation konnte zwischen Tag 6 und Tag 30 eine relevante Veränderung des Defekts festgestellt werden (MI d6 vs. MI d30, ns; IR d6 vs. IR d30, ns). Abbildung 11D und E zeigen die Korrelation der histologischen Defektbewertung mit dem PET-Defekt im IR-Modell (r = 0,807, p = 0,008) und im MI-Modell (r = 0,931, p < 0,001).

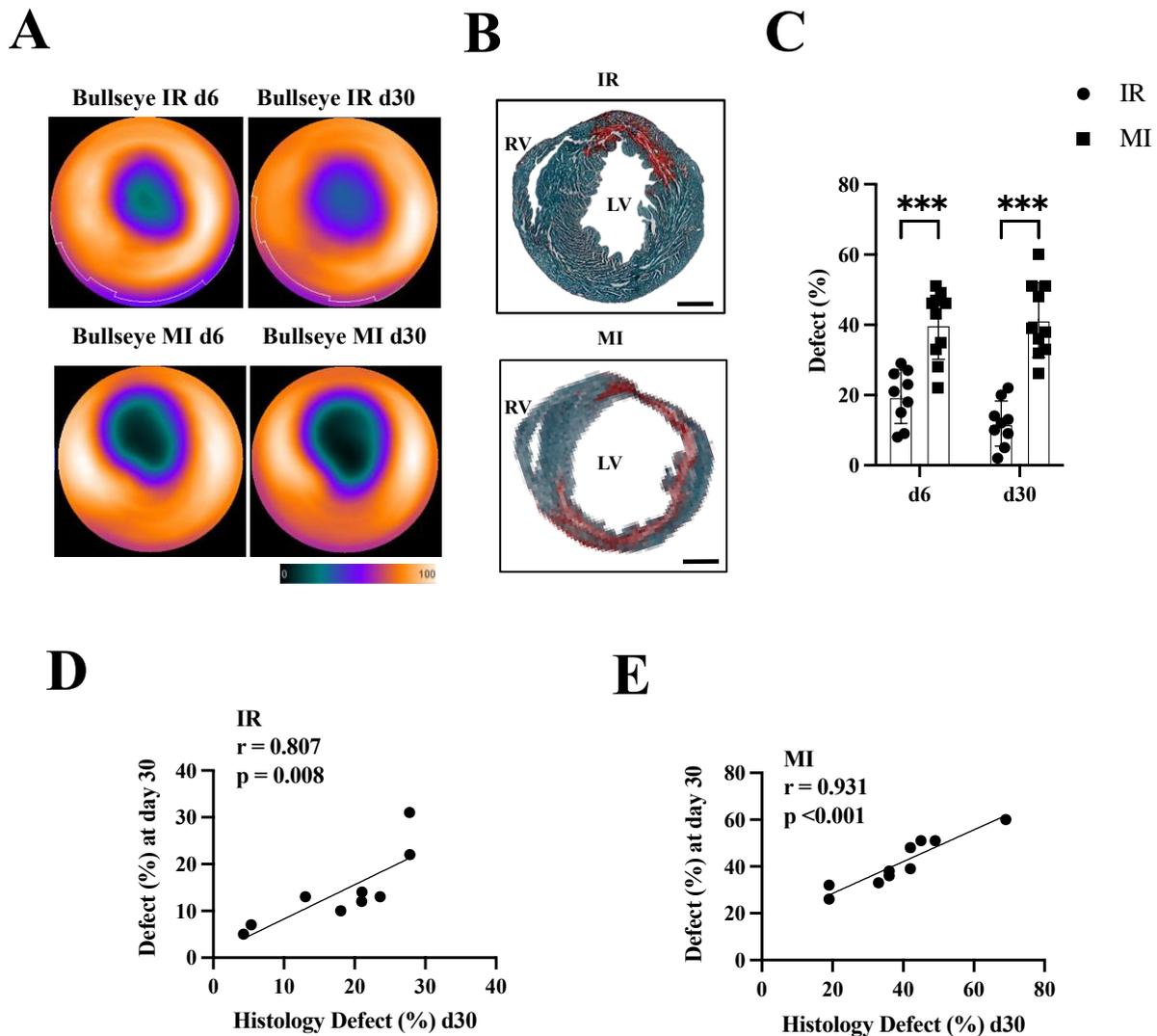


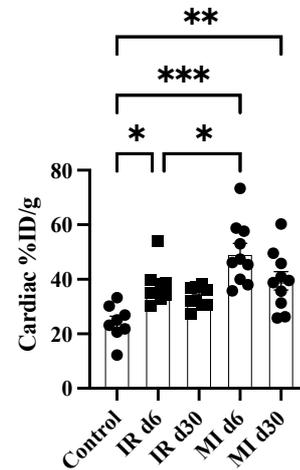
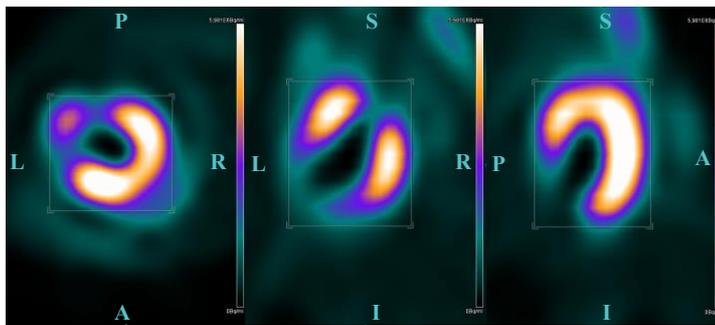
Abbildung 11.: Myokardialer Defekt in der ^{18}F -FDG-PET-Bildgebung nach transienter und permanenter LAD-Ligatur.

(A) Repräsentative Bulls-Eye Darstellungen des linken Ventrikels nach IR und MI am 6. und 30. Tag zeigen den Defekt durch verminderte ^{18}F -FDG Aufnahme. Farbskala von exportiert von QPS Software (Cool und im Prozentbereich). (B) Histologischer Schnitt der Herzen 30 Tage nach der IR und MI. Rechter Ventrikel (RV), linker Ventrikel (LV). Die fast green-sirius red Färbung des linken Ventrikels weist auf den defekten Bereich hin. Balken entspricht $100\ \mu\text{m}$. (C) Quantifizierung des linksventrikulären Defekts nach IR (in grau) und MI (in rosa). (D) und (E) Korrelation des histologischen Defekts mit dem PET-Defekt am Tag 30 nach IR und MI. Alle Gruppen: $n = 9-10$. Alle Daten stellen Mittelwerte \pm SD dar. * $p = 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Die serielle kardiale PET-Bildgebung ermöglichte die Auswertung des linksventrikulären Stoffwechselvolumens (LVMV), einem von ^{18}F -FDG abgeleiteten Parameter, und des kardialen Prozentsatzes der injizierten Dosis (%ID/g). Der kardiale %ID/g stieg in beiden Modellen im Vergleich zu den Kontrollmäusen (Kontrolle vs. IR d6, $p = 0,019$; Kontrolle vs. MI d6, $p < 0,001$, Abbildung 12A) und blieb am Tag 30 nach der permanenten LAD-Ligation erhöht (Kontrolle vs MI d30, $p = 0,004$). Das LVMV war sowohl im IR- als auch im MI-Modell am Tag 6 im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert

und LVMV war im IR im Vergleich zum MI am Tag 6 verringert (Kontrolle vs. IR d6, $p < 0,001$, Kontrolle vs. MI d6, $p < 0,001$, IR d6). vs. MI d6, $p = 0,042$, Abbildung 12B). Wir beobachteten ein erhöhtes LVMV in beiden Modellen am Tag 30 (IR d6 vs. IR d30, $p = 0,046$; MI d6 vs. MI d30, $p < 0,001$). Es wurde kein Unterschied im LVMV in den beiden Verletzungsmodellen nach 30 Tagen beobachtet (IR d30 vs. MI d30, ns).

A



B

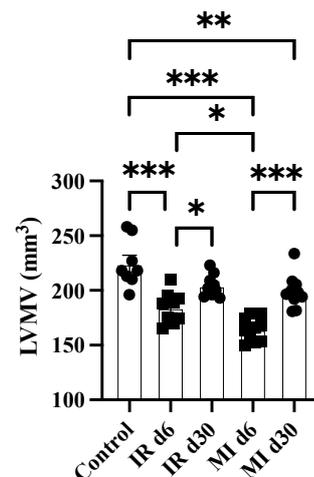
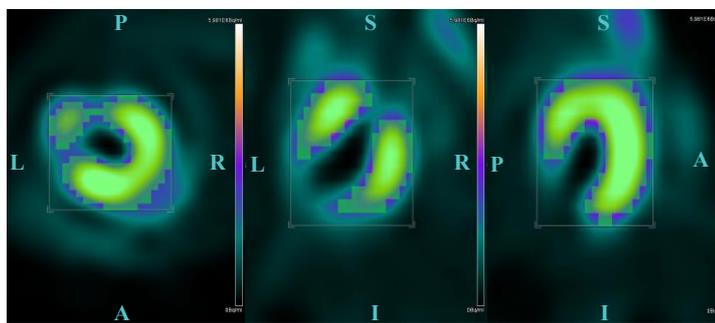


Abbildung 12.: Veränderungen im LVMV und im kardialen %ID/g nach transienter und permanenter LAD-Ligation. (A) Repräsentatives statisches PET Bild nach permanenter LAD-Ligation, exportiert aus Siemens Inveon Workplace in verschiedenen Achsen (links (L), rechts (R), planar (P), anterior (A), inferior (I) und sagittal (S)). Balken entspricht der Aufnahme von 0 bis $5,9 \times 10^6$ Bq/ml. Quantifizierung des kardialen %ID/g in den verschiedenen Gruppen auf der rechten Seite. Kontrolle (in Weiß), MI (in Rosa) und IR (in Grau). Alle Gruppen: $n = 8-10$. Alle Daten stellen Mittelwerte \pm Standardabweichung dar. * $p = 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. (B) Darstellung des LVMV (in grün) nach permanenter LAD-Ligation. Die Quantifizierung des LVMV nach transienter und permanenter LAD-Ligation ist auf der rechten Seite dargestellt. Alle Gruppen: $n = 8-10$. Alle Daten stellen Mittelwerte \pm SD dar. * $p = 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Wir haben außerdem die Veränderung des LVMV von Tag 6 bis Tag 30 berechnet (Abbildung 13A). Hier konnten wir einen Anstieg des LVMV nach permanenter LAD-Ligation im Vergleich zur vorübergehenden LAD-Ligation feststellen (IR d30-d6 vs. MI d30-d6, $p = 0,049$). Bemerkenswert ist, dass wir keinen Unterschied in der maximalen injizierten Dosis im Herzen feststellen konnten

(Abbildung 13B). Der Vergleich des Defekts und der Veränderung des LVMV zeigte eine signifikante Korrelation nach permanenter LAD-Ligation (Tag 6: $r = 0,749$, $p = 0,013$; und Tag 30: $r = 0,832$, $p = 0,003$; Abbildung 13 C). Abbildung 13D veranschaulicht die Korrelation des histologischen Defekts mit der Veränderung des LVMV in beiden Modellen ($r = 0,500$, $p = 0,029$).

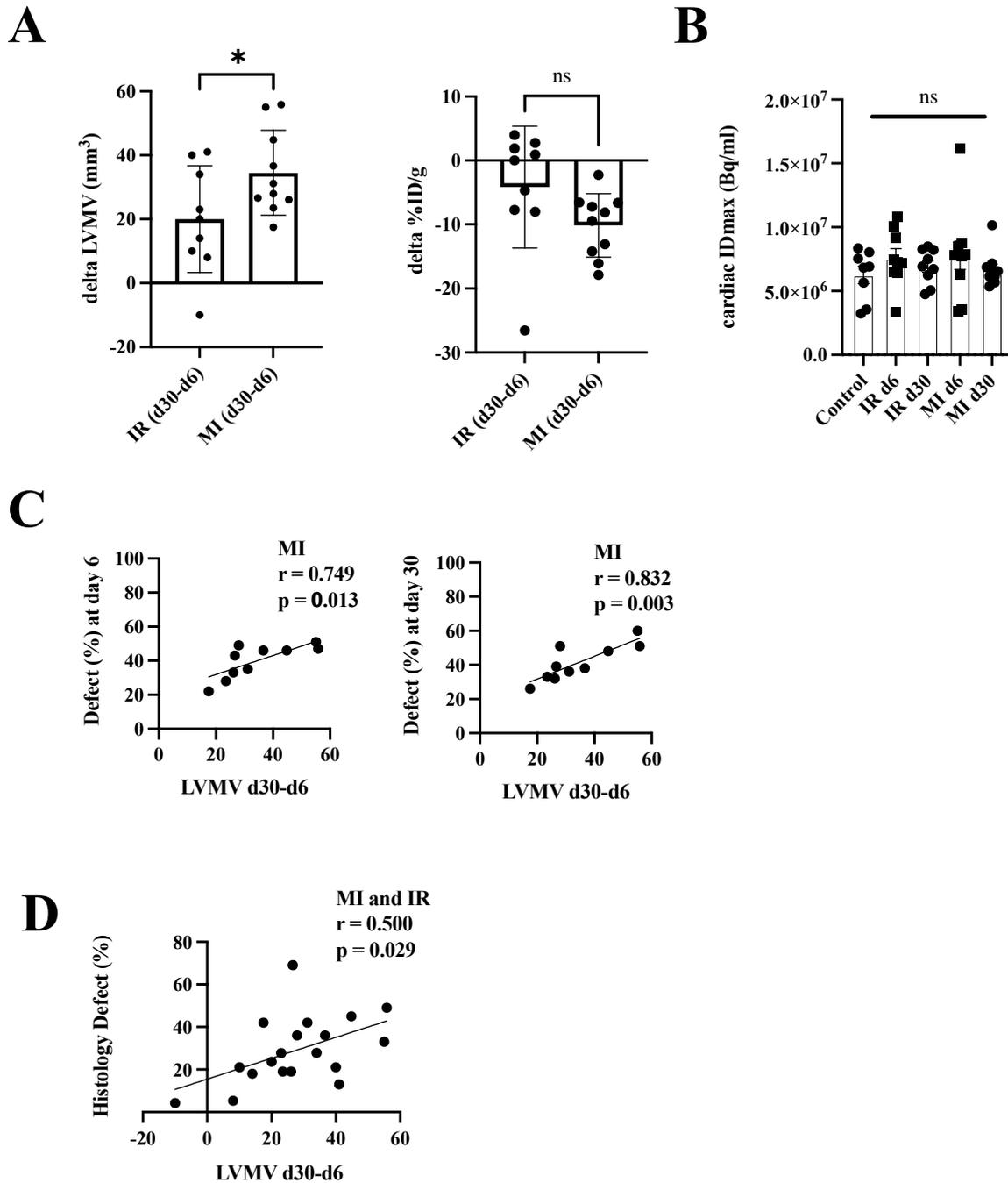


Abbildung 13.: Anstieg des LVMV von Tag 6 bis Tag 30 und Korrelation mit dem Defekt in der PET Bildgebung. (A) Unterschied in LVMV und %ID/g von Tag 30 bis Tag 6 zwischen den beiden Herzinfarktmodellen. (B) Quantifizierung des maximalen ID/g zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen. (C) Korrelation von LVMV d30-d6 zum Defektbereich am Tag 6 (auf der linken Seite) und am Tag 30 (auf der rechten Seite). Alle Gruppen: $n = 8-10$. Alle Daten stellen Mittelwerte \pm SD dar. * $p = 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. (D) Korrelation von LVMV d30-d6 mit dem histologischen Defektbereich nach MI und IR Schaden.

Als nächstes bewerteten wir die Veränderungen der Herzvolumina und Funktionsparameter, um die Korrelationsanalyse zum LVMV nach chirurgischer LAD-Ligation zu ermöglichen. Wir stellten am 6. Tag nach der permanenten LAD-Ligation im Vergleich zur Kontrolle und der vorübergehenden Ligation einen erhöhten EDV fest (Abbildung 14A zeigt die 3D-Rekonstruktion und Quantifizierung aus der QGS-Software, Abbildung 14B, Kontrolle vs. MI d6, $p = 0,037$). Am 30. Tag stieg der EDV nach dem MI weiter an, was eine anhaltende LV-Dilatation zeigt (Kontrolle vs. MI d30, $p < 0,001$; MI d6 vs. MI d30, $p = 0,005$; IR d30 vs. MI d30, $p = 0,002$). Der EDV im Reperfuptionsmodell stieg an, erreichte jedoch im Laufe der Zeit keine statistische Signifikanz (IR d6 vs. IR d30, ns). Darüber hinaus konnten wir Veränderungen im ESV feststellen (Kontrolle vs. MI d6, $p < 0,001$; Kontrolle vs. MI d30, $p < 0,001$; IR d6 vs. MI d6, $p = 0,003$; IR d30 vs. MI d30, $p < 0,001$; Abbildung 14B). Der SV verringerte sich nach MI am Tag 6 (Kontrolle vs. MI d6, $p = 0,012$; Abbildung 14B) und stieg im Laufe der Zeit an (MI d6 vs. MI d30, $p = 0,0061$). In Übereinstimmung mit dem Defekt nach MI war die EF nach permanenter LAD-Ligation signifikant niedriger als nach IR-Verletzung (Kontrolle vs. MI d6, $p < 0,001$; Kontrolle vs. MI d30, $p < 0,001$; IR d6 vs. MI d6, $p < 0,001$; IR). d30 vs. MI d30, $p < 0,001$, Abbildung 14B). Nach der vorübergehenden Ligation blieb die EF nach Tag 6 erhalten (Kontrolle vs. IR d6, ns; Kontrolle vs. IR d30, ns). Darüber hinaus konnten wir nach 30 Tagen Nachbeobachtung keine Verbesserung der EF feststellen (IR d6 vs. IR d30, ns; MI d6 vs. MI d30, ns). Korrelationen der Herzfunktion zum histologischen Defekt wie positive Korrelation zu EDV ($r = 0,618$, $p = 0,006$), ESV ($r = 0,626$, $p = 0,005$) und negative Korrelation zu EF ($r = -0,563$, $p = 0,015$).

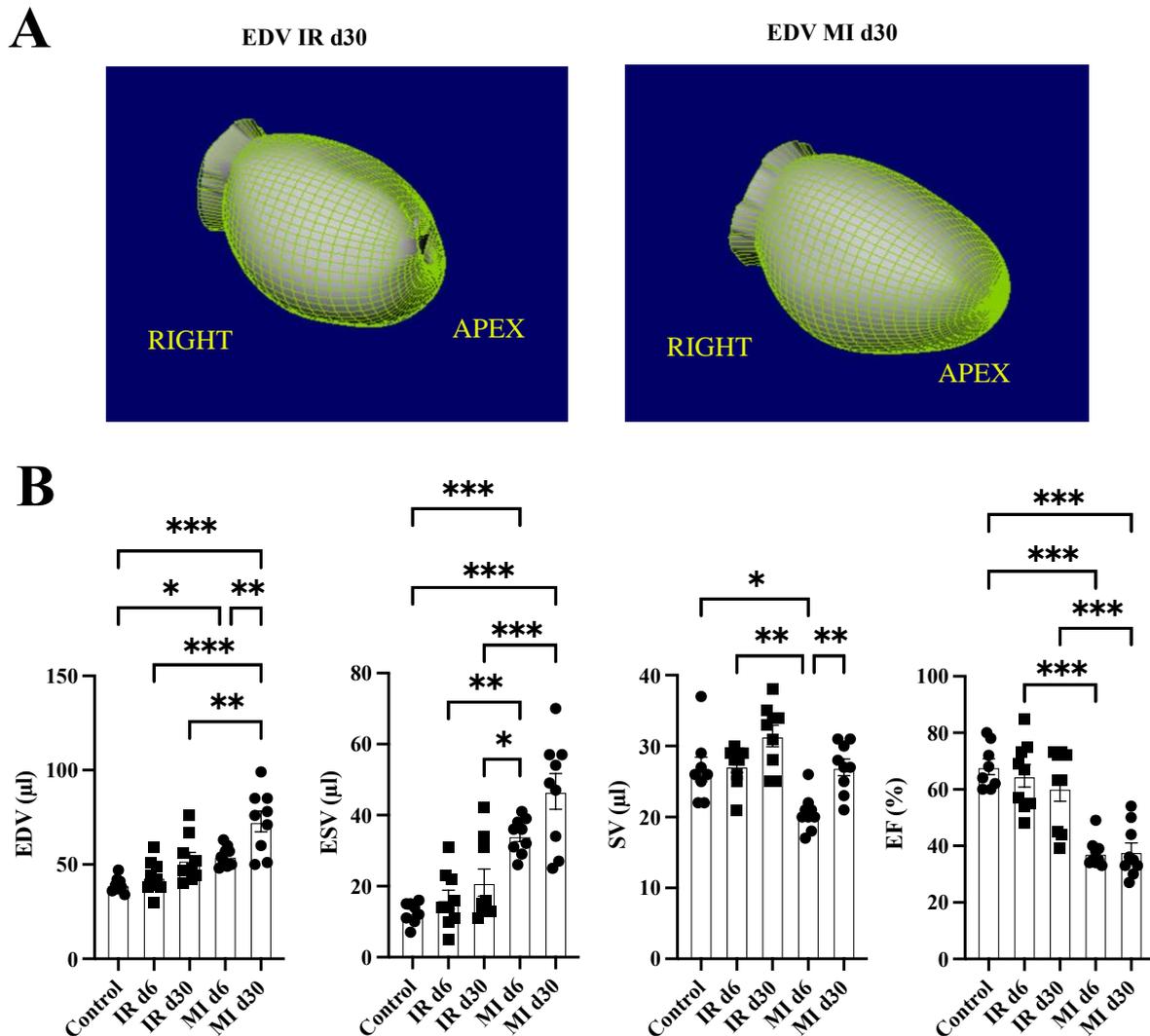
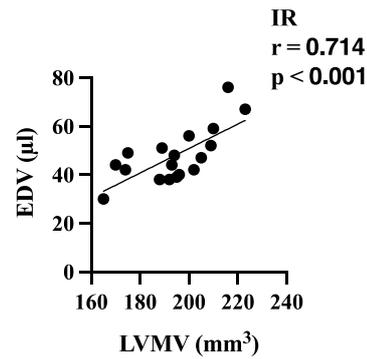
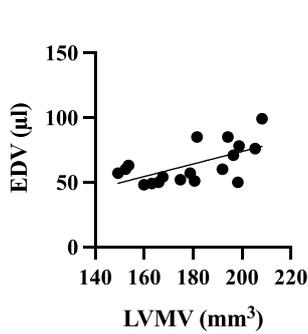


Abbildung 14.: Funktionsparameter des linken Ventrikels.

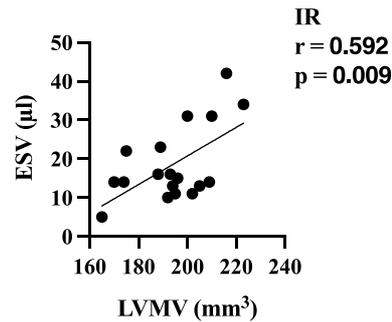
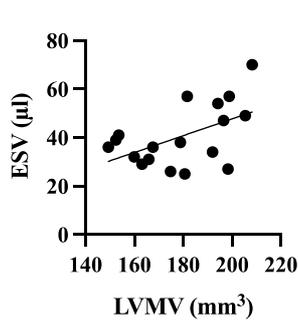
(A) zeigt die dreidimensionale Auswertung des linksventrikulären EDV in der RAO-Ansicht in der QGS-Software. Linkes Bild: EDV am IR Tag 30 und rechtes Bild: EDV am MI Tag 30 zur Veranschaulichung der LV-Dilatation. (B) Vergleich von Herzvolumen und Funktionsparametern am 6. und 30. Tag. Kontrolle (in Weiß), IR (in Grau) und MI (in Rosa). Alle Gruppen: n = 8-10. Alle Daten stellen Mittelwerte \pm SD dar. * p = 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Abschließend haben wir die Korrelation von LVMV mit Herzvolumen und Herzfunktion bewertet, die von der QGS-Software für beide Modelle geschätzt wurde. Wir konnten nach permanenter LAD-Ligation eine positive Korrelation zu EDV ($r = 0,609$, $p = 0,007$), ESV ($r = 0,522$, $p = 0,026$) und SV ($r = 0,688$, $p = 0,002$) feststellen (Abbildung 15). Nach der vorübergehenden LAD-Ligation konnten wir ebenfalls mehrere positive Korrelationen feststellen: EDV ($r = 0,714$, $p < 0,001$), ESV ($r = 0,592$, $p = 0,009$) und SV ($r = 0,540$, $p = 0,021$).

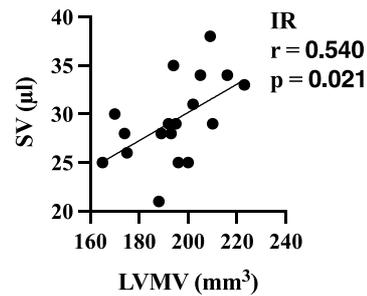
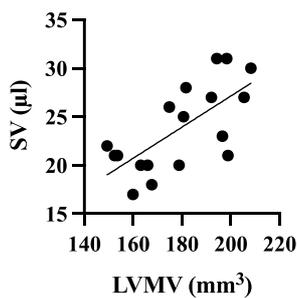
A



B



C



D

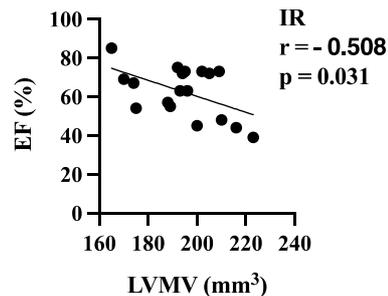
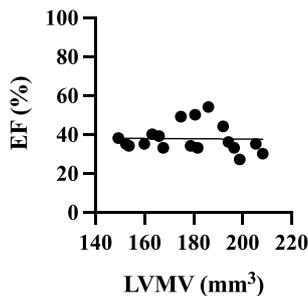


Abbildung 15.: Korrelation von LVMV und Herzfunksparametern.

Korrelation von LVMV zu EDV (A) nach MI- und IR- Schaden. Die Daten zeigen die kumulativen Daten von Tag 6 und Tag 30. Darstellung der Korrelation von ESV (B), SV (C) und EF (D) mit LVMV nach permanenter und vorübergehender LAD-Ligation. Für alle Analysen wurde die Pearson-Korrelation verwendet.

Diese Studie liefert neue Einblicke in das von 18F-FDG abgeleitete LVMV in zwei etablierten Modellen ischämischer Herzverletzungen mithilfe der Kleintier-PET-Bildgebung^{44,45}. Die Verwendung dieses experimentellen Ansatzes ermöglicht die multiparametrische Beurteilung von Herzvolumen, -funktion und -defekt in einer einzigen Modalität, während ansonsten die Kombination von PET und MRT oder zusätzlicher Echokardiographie erforderlich ist.

Unser Ziel war es, das Volumen und die Funktion des linken Ventrikels, sowie den %ID/g und den LVMV zu bewerten, von denen zuvor gezeigt wurde, dass sie mit Fibrose, enddiastolischem Volumen und Herzmasse nach einer durch transversen-aortalen Ligatur induzierten pathologischen Herzhypertrophie korrelieren ²¹. Darüber hinaus stellten wir in beiden Modellen einen anfänglichen Abfall des LVMV fest, der nach der permanenten LAD-Ligation ausgeprägter war und mit den größeren Defekten übereinstimmte. Das LVMV nimmt in beiden Verletzungsmodellen mit der Zeit zu, was auf eine Umgestaltung des Herzens nach einer ischämischen Verletzung zurückzuführen sein könnte ²¹. Diese Beobachtungen waren nach permanenter LAD-Ligation stärker ausgeprägt und der Unterschied des LVMV vom 30. zu 6. Tag und korrelierte mit der Histologie. Der Defekt bzw. die fibrotische Narbe bleibt nach einer Myokardschädigung bestehen. Daher betrachten das LVMV und die Defektgröße unterschiedliche Aspekte nach einer Herzschtädigung bei Mäusen. Dies unterstreicht das Potenzial von LVMV als Überwachungsparameter für Veränderungen im Herzen nach einer ischämischen Verletzung. Unsere Messungen zeigten einen vorübergehenden Anstieg von %ID/g am Tag 6 nach dauerhafter und vorübergehender LAD-Ligation, der in gewissem Maße mit entzündlichen Prozessen verbunden sein kann. Diese Aufnahme ist jedoch nicht auf Kardiomyozyten oder Fibroblasten beschränkt, sondern auch auf Immunzellen, die nach einer ischämischen Verletzung eindringen. Der weiter erhöhte %ID/g nach der permanenten LAD-Ligation im Vergleich zu den vorübergehenden Ligationen unterstreicht den erhöhten Schaden und möglicherweise eine ausgeprägtere Immunzellinvasion. Eine erhöhte Aufnahme von ¹⁸F-FDG und das Eindringen von Immunzellen in menschliche Herzen am fünften Tag nach einem Myokardinfarkt wurden bereits früher vorgeschlagen diskutiert ⁴⁷. Daten von 49 Menschen mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt und ¹⁸F-FDG PET-Bildgebung fünf Tage nach der PCI zeigten eine umgekehrte Korrelation der kardialen ¹⁸F-FDG-Aufnahme mit dem funktionellen Ergebnis nach sechs Monaten ⁴⁸. Darüber hinaus zeigt der Vergleich der beiden Infarktmodelle nach Volumen und Funktionsparametern, dass eine permanente LAD-Ligation zu einer ventrikulären Dilatation und einer verminderten linksventrikulären Funktion führt ²⁷. Die Korrelation von LVMV und EDV, ESV, und SV liefert neue Einblicke in diesen Parameter. Somit korreliert ein zunehmendes Herzvolumen mit höheren LVMVs. Die Korrelation von EDV und ESV mit LVMV zeigte die Nützlichkeit dieses Parameters zur Überwachung nach einem Myokardinfarkt durch permanente oder transiente LAD-Ligatur. Die LV-Dilatation und damit das kardiale Remodelling nach einer permanenten LAD-Ligation ist weitaus ausgeprägter, was zu dilatierten linken Ventrikeln mit einer anhaltend niedrigeren EF im Vergleich zur vorübergehenden LAD-Ligatur mit wiederhergestellter Perfusion und geringer Dilatationen und erhaltener EF führen könnte. Daher sollte das LVMV sorgfältig beurteilt werden, da er vom Ausmaß der Myokardschädigung beeinflusst werden kann. Diese Studie liefert neue Einblicke in den von ¹⁸-FDG abgeleiteten Parameter LVMV und die Herzfunktion in der longitudinalen PET-Bildgebung in zwei murinen Myokardinfarktmodellen.

1.5 Apoptosebildung mittels [18F]ML-10 in der kardialen Entzündung durch Ischämie-Reperfusion-Schaden

Detection of apoptosis by [18F]ML-10 after cardiac ischemia-reperfusion injury in mice.

Fischer M, Zacherl MJ, Olivier J, Lindner S, Massberg S, Bartenstein P, Grawe F, Ziegler S, Brendel M, Lehner S, Boening G, Todica A.

Ann Nucl Med. 2023 Jan;37(1):34-43.

doi: 10.1007/s12149-022-01801-0

Das Hauptmerkmal des Apoptoseprozesses ist die Externalisierung des Phospholipids Phosphatidylserin in die Zellmembran³⁴. Die PET-Bildgebung stellt eine praktikable Methode zur in-vivo Bildgebung von Myokardschäden darstellen. Die Bildgebung der durch eine ischämische Herzverletzung induzierten Apoptose könnte neuartige therapeutische Interventionen ermöglichen und überwachen³⁶⁻³⁸.

Es sind zwei chirurgische Myokardinfarktmodelle etabliert, um einen ischämische Herzinfarkt nachzuahmen^{44,45}. Die dauerhafte Unterbindung der LAD-Arterie ohne Reperfusion führt zu einem erheblichen Herzschaden. Andererseits ermöglicht die vorübergehende LAD-Ligation die Übersetzung der frühen Rekanalisation in ein Tiermodell, was zu einem Ischämie-Reperfusionsschaden führt⁴⁶. Kürzlich zeigte unsere Gruppe, dass [18F]ML-10 zum Nachweis von Apoptose nach permanenter Ligation des LAD bei Mäusen verwendet werden kann, welches einen unbehandelten Myokardinfarkt darstellen [26].

Hier zeigen wir Daten von [18F]ML-10 bei der Ischämie-Reperfusionsverletzung, die dem Modell der wiederhergestellten Perfusion beim Myokardinfarkt ähneln, das neben der permanenten LAD-Ligation ein wichtiges Modell des Myokardinfarkts darstellt. Ziel dieser Studie war es, 18F-ML-10 bei Mäusen nach einer vorübergehenden LAD-Ligation, die eine kardiale Ischämie-Reperfusion induziert, durch Autoradiographie, Herz-PET-Bildgebung und Histologie zu untersuchen.

Die Aufnahme von 18F-ML-10 nach der vorübergehenden LAD-Ligation wurde durch Autoradiographie zu verschiedenen Zeitpunkten (2, 4, 6, 24 und 48 Stunden) beurteilt. Die Herzen wurden zum angegebenen Zeitpunkt nach der vorübergehenden LAD-Ligation explantiert und eine Autoradiographie der entnommenen Herzen wurde durch Auswertung des target-to-background Verhältnisses (TBR) durchgeführt (Abbildung 16).

Nach der vorübergehenden LAD-Ligation akkumulierte $[^{18}\text{F}]\text{ML-10}$ früh mit einem Peak nach 2 bis 6 Stunden und nahm dann ab (IR: 2 h vs. 48 h, $p = 0,016$, Abbildung 16). Unsere Beobachtungen deuten darauf hin, dass sich das kardiale $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ nach einer vorübergehenden LAD-Ligation ansammelt und nach 48 Stunden abnimmt.

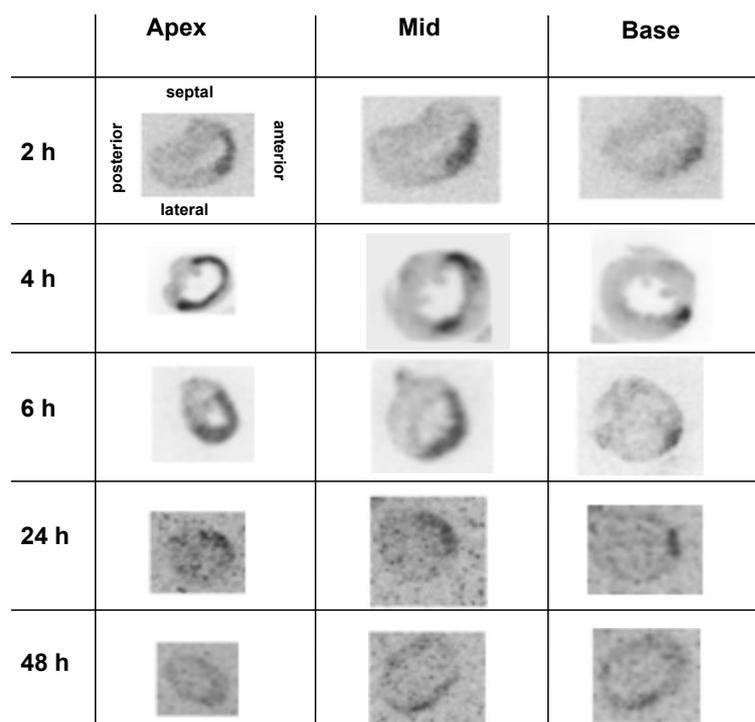
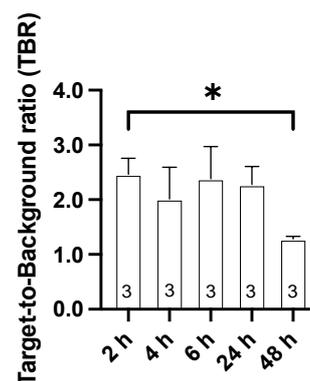
A**B**

Abbildung 16.: Autoradiographie von $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ nach vorübergehender LAD-Ligation.

(A) $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ -Autoradiographie nach vorübergehender LAD-Ligation gemäß der Zeitleiste. Herzen sind in verschiedenen Abschnitten dargestellt (Apex, Mittventrikulär, Basis). (B) Quantifizierung des Ziel-Hintergrund-Verhältnisses (TBR) von $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$. $N = 3$. Die Daten stellen den Mittelwert \pm SEM dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Wir haben außerdem die Machbarkeit einer in-vivo Überwachung der kardialen $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ Akkumulation nach einer vorübergehenden LAD-Ligation untersucht. In-vivo-Bildgebung von $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ wurde verwendet, um den Defektbereich zu lokalisieren und die korrekte Position für die Aufnahme von $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ zu validieren. Mithilfe der $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ -PET-Bildgebung konnte der ischämische Bereich, der durch die geringe $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ Aufnahme angezeigt wird, angemessen identifiziert werden (Abbildung 17). Im angegebenen Zeitverlauf wurde eine in-vivo $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ PET-Bildgebung durchgeführt und die beiden PET-Bilder wurden fusioniert, um die $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ Aufnahme im ischämischen Bereich zu bewerten (Abbildung 16). Wie zuvor beschrieben^{41,49}, $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ reichert sich zudem nach Thorakotomie und in der Lunge an. Dennoch konnten wir ein Spitzenmaximum der kardialen Aufnahme von $^{18}\text{F}\text{-ML-10}$ nach 2 Stunden im Infarktgebiet und einen dynamischen Rückgang in den folgenden Stunden feststellen (IR: 2h vs. 24 h, $p = 0,007$, 2h vs. 48h, $p = 0,009$, Abbildung 16). Bei scheinoperierten Mäusen konnte keine relevante Aufnahme festgestellt werden (Abbildung 16 C).

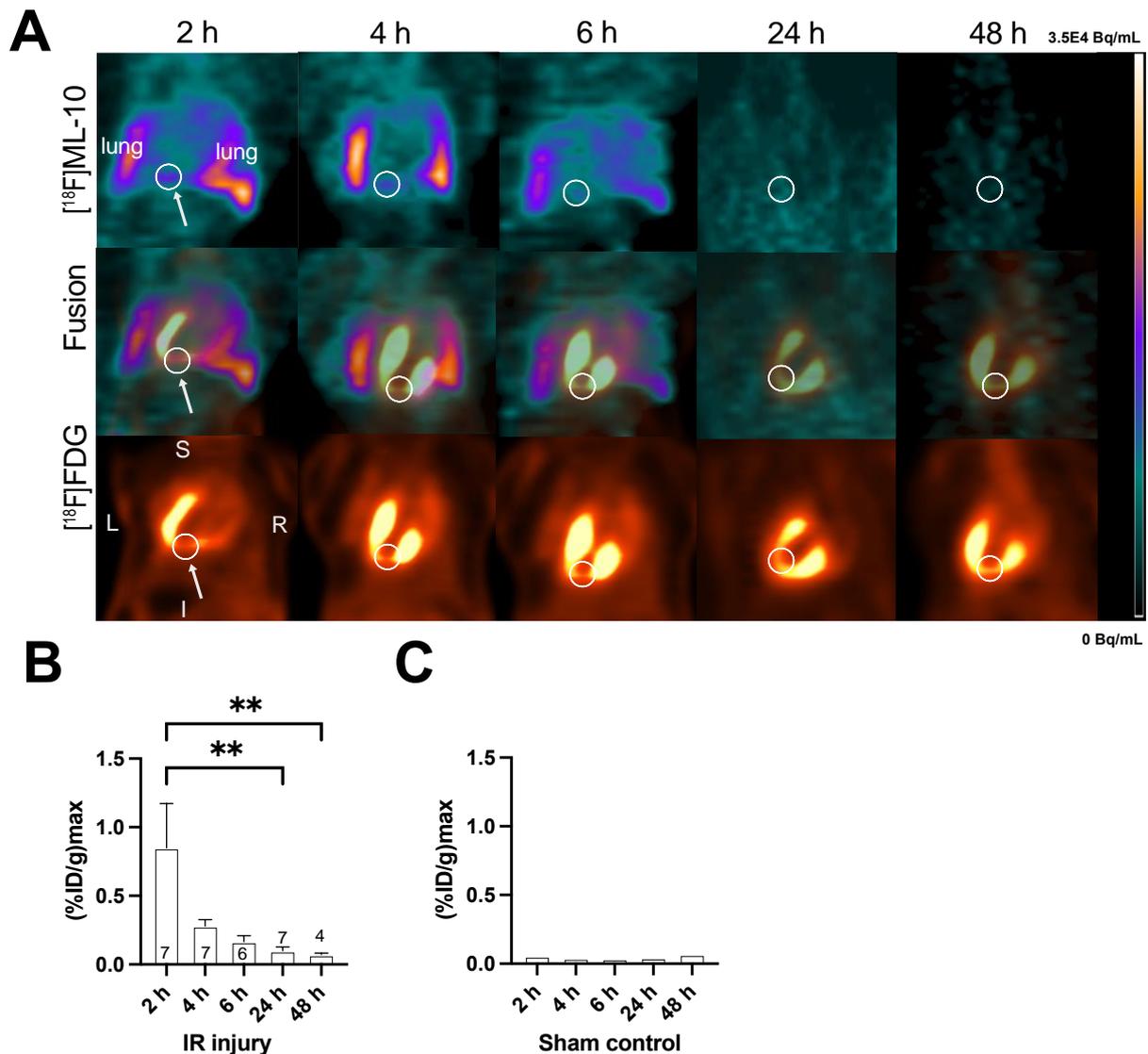


Abbildung 17.: ^{18}F -FDG und ^{18}F -ML-10-PET-Bildgebung nach vorübergehender LAD-Ligation

(A) Repräsentative Fusionsbilder von ^{18}F -FDG und ^{18}F -ML-10 in koronaler Ausrichtung. Weiße Kreise und Pfeile zeigen den Infarktbereich an, der durch vermindertes ^{18}F -FDG erkannt wird. Für jeden Zeitpunkt werden PET-Bilder dargestellt. R rechts, L links, S oben, I unten. Die Lunge ist in weißen Buchstaben angegeben. Farbskala: Ozean und Vulkan. (B) ^{18}F -ML-10 Quantifizierung (%ID/g max) nach unterschiedlichen Zeiten $N = 4-7$. Die Daten stellen den Mittelwert \pm SEM dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. (C) ^{18}F -ML-10 Quantifizierung (%ID/g max) bei scheinoperierten Kontrollmäusen.

Das Ausmaß der Apoptose wurde für das gesamte Herz, den Infarkt und abgelegene Bereiche analysiert. Bezogen auf das gesamte Herz konnten wir nach vorübergehender LAD-Ligation ca. 9–10 % TUNEL-positive Zellen nachweisen. Die meisten apoptotischen Zellen befanden sich im Infarktbereich (Abbildung 18). Nach 24 Stunden beobachteten wir weniger apoptotische Zellen (IR 2h vs. IR 24h, $p = 0,034$, IR 2h vs. IR 48h, $p = 0,019$, IR 6h vs. IR 48h, $p = 0,072$). In der abgelegenen Gegend beobachteten wir TUNEL-positive Zellen 2 Stunden nach der Operation, die mit der Zeit abnahmen (IR 2 h vs. IR 48 h, $p = 0,024$). Als nächstes führten wir eine Korrelationsanalyse durch, um die Ex-vivo-Autoradiographie und die In-vivo-PET-Bildgebung mit der Histologie zu vergleichen. Wir evaluierten eine starke Tendenz für eine positive Korrelation zwischen der Autoradiographie und der Apoptose in Bezug auf das

gesamte Herz ($r = 0,736$), den Infarktbereich ($r = 0,746$) und den entfernten Bereich ($r = 0,756$), der die Signifikanzkriterien nicht erfüllte (Abbildung 18 C). Allerdings zeigte die in-vivo 18F-ML-10 PET-

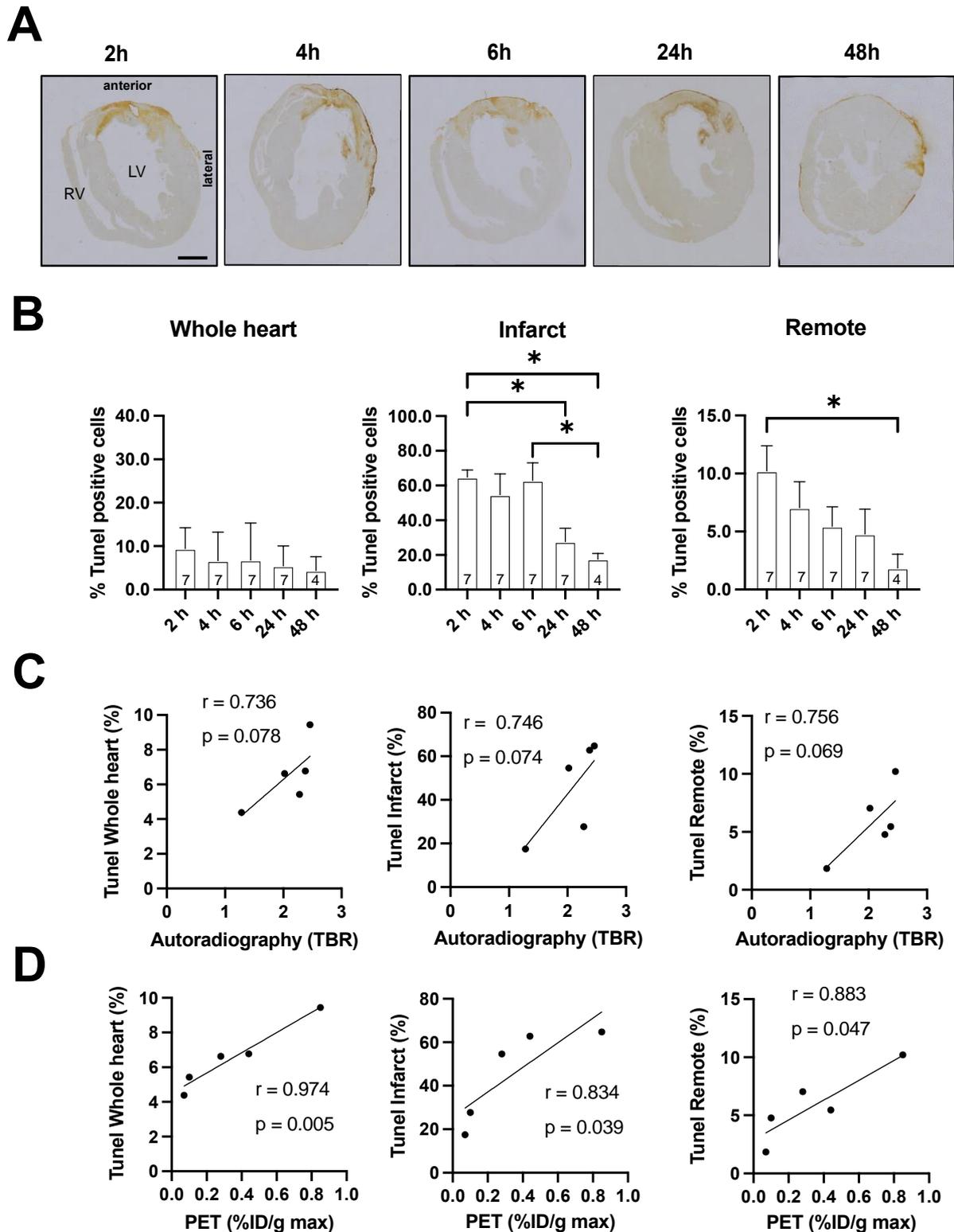


Abbildung 18.: Histologische Auswertung durch TUNEL-Färbung

(A) Repräsentative TUNEL-Färbung nach vorübergehender LAD-Ligation für jeden Zeitpunkt. Balken entspricht 1 mm. Die Daten stellen den Mittelwert \pm SEM dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. (B) Quantifizierung TUNEL-positiver Zellen im gesamten Herzen, im Infarktbereich und im abgelegenen Bereich. $N = 4-7$. (C) Korrelationsanalyse von Autoradiographie und TUNEL-Färbung. (D) Korrelationsanalyse der 18F-ML-10 PET und TUNEL-Färbung.

Bildgebung eine starke und signifikante Korrelation für das gesamte Herz ($r = 0,974$), den Infarktbereich ($r = 0,834$) und den entfernten Bereich ($r = 0,883$) (Abbildung 18).

Diese Studie ist die erste, welche die Eigenschaften von ^{18}F -ML-10 in einem Mausmodell einer kardialen Ischämie-Reperfusionsschaden untersucht. Mithilfe von Autoradiographie, Kleintier-PET-Bildgebung und Histologie mittels TUNEL-Färbung beurteilten wir die Machbarkeit von ^{18}F -ML-10 nach kardialer Ischämie-Reperfusionsschaden. Das Modell der transienten LAD-Ligatur ermöglicht das klinische Szenario der kardialen Reperfusion einer verschlossenen Koronararterie (z. B. durch perkutane Koronarintervention oder Bypass-Operation) besser in die präklinische Forschung übertragen. Wir konnten in der Autoradiographie eine valide Aufnahme von ^{18}F -ML-10 feststellen, was durch die erhöhte TBR angezeigt wird. Unsere Daten zeigen einen dynamischen Prozess, da sich die TBR 48 Stunden nach der Herzverletzung normalisierte. Die Auswertung des %ID/g max zeigte eine lokalisierte Aufnahme und einen stetigen Rückgang von ^{18}F -ML-10 nach vorübergehender LAD-Ligation, was mit der Abnahme der TBR nach 48 Stunden übereinstimmt. In unseren Experimenten beobachteten wir zu frühen Zeitpunkten nach einer Herzverletzung einen anderen Verlauf von ^{18}F -ML-10 in der Autoradiographie im Vergleich zur in-vivo PET-Bildgebung. Während ^{18}F -FDG zur Lokalisierung der PET-Bildanalyse in vivo verwendet wurde, nutzt die Autoradiographie die TBR, die auch das Fernsignal berücksichtigt, das das Verhältnis selbst beeinflussen könnte. Unsere Korrelationsanalyse zeigt, dass die ^{18}F -ML-10 Aufnahme bei richtiger Lokalisierung mit der Anzahl der TUNEL-positiven Zellen korreliert. ML-10 wurde hauptsächlich für den selektiven Einbau in apoptotische Zellen beschrieben, jedoch nicht in lebensfähige oder nekrotische Zellen aufgrund des spezifischen Membranpotentials und eines sauren Milieus. Die Inkorporation von ML-10 wird bei Membranzerstörung gestoppt, wodurch Apoptose von Nekrose unterschieden wird ⁴⁰. Diese Mausstudie zeigt, dass ^{18}F -ML-10 ein neuartiger Tracer für kardiale Bildgebungsschäden nach transienter LAD-Ligatur bei Mäusen ist. Wir bestätigten die Aufnahme durch einen multimodalen Ansatz, einschließlich Autoradiographie, in-vivo PET-Bildgebung bei Kleintieren und TUNEL-Färbung. Unsere Ergebnisse unterstreichen, dass ^{18}F -ML-10 einen neuartigen Ansatz zur Erkennung von Herzschäden in einem Ischämie-Reperfusionsmodell bieten könnte. Weitere Untersuchungen an größeren Tieren wie Schweinen mit endovaskulären Eingriffen sollten mehr Einblick in die Anwendbarkeit von ^{18}F -ML-10 liefern und das translationale Potenzial klären.

1.6 Die Bewertung des linksventrikulären Volumens und Funktion in Kleintier 18F-FDG PET/CT Bildgebung: eine komparative Studie von drei kommerziell erhältlichen Auswertungssoftwares.

The assessment of left ventricular volume and function in gated small animal 18F-FDG PET/CT imaging: a comparative study of three commercially available software tools.

Zacherl MJ, Simenhandra A, Lindner M, Bartenstein P, Todica A, Boening G, **Fischer M.**

EJNMMI Res. 2023 Aug 12;13(1):75.

doi: 10.1186/s13550-023-01026-w.

Mehrere Softwaretools wurden entwickelt und sind für die klinische und präklinische Analyse der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Bildgebung unerlässlich.

Die kommerziell erhältlichen Softwares decken verschiedene Forschungsbereiche ab, darunter auch die Onkologie⁵⁰⁻⁵², Neurologie^{53,54}, und kardiovaskulären Erkrankungen^{2,55-57}. Softwaretools bieten ein großes Potenzial für die Analyse von Daten durch automatisierte Quantifizierung von Bilddateien⁵⁸. Seit über einem Jahrzehnt bieten Tools zur automatisierten Quantifizierung von Myokardischämie und Wandbewegungsdefekten in der kardialen SPECT-Bildgebung valide Programmierungen und Algorithmen⁵⁹. Unterschiede bei bestimmten Funktionen und Artefakten müssen jedoch trotz automatisierter Verarbeitung zeitweise vom Benutzer manuell korrigiert werden⁶⁰. Allerdings ist die Reproduzierbarkeit für kardiale Tracer immer noch eine Herausforderung. In früheren Publikationen war die Quantifizierung der 82-Rubidium-Bildgebung von jeweiligen Softwaretools abhängig (z. B. PMOD, FlowQuant und syngo MBF)⁶¹. Darüber hinaus wurden die quantitative normale myokardiale Blutfluss (MBF) und die myokardiale Flussreserve (MFR) von Patienten mit kommerziell erhältlichen Pharmakokinetik-Softwarepaketen (PMOD, syngo MBF und FlowQuant) gemessen⁶¹. Diese Daten von 49 Patienten zeigten jedoch mehrere statistisch signifikante Unterschiede in der Myokardperfusionsanalyse. Bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, die auf MBF und MFR analysiert wurden, schlossen die hohen Spillover-Fractionen die Austauschbarkeit von PMOD und QPET aus⁶². In dieser Studie untersuchten wir, die linksventrikulären Parameter mithilfe von PMOD, MIM und QGS in der kardialen 18F-FDG PET/CT-Bildgebung von Kleintieren und so einen Beitrag zur vorhandenen Literatur zu deren Machbarkeit und Unterschieden zu leisten und die Austauschbarkeit zu bewerten.

EKG-getriggerte Maus 18F-FDG PET-Bilder konnten mit allen drei kommerziell erhältlichen Softwarepaketen analysiert werden. Abbildung 19 zeigt repräsentative PET-Bilder nach dem Import der

DICOM-Datei in die jeweiligen Softwaretools. Jede Anwendung konnte den Herzzyklus identifizieren und die Zeitpunkte der Enddiastole und Endsystole bestimmen.

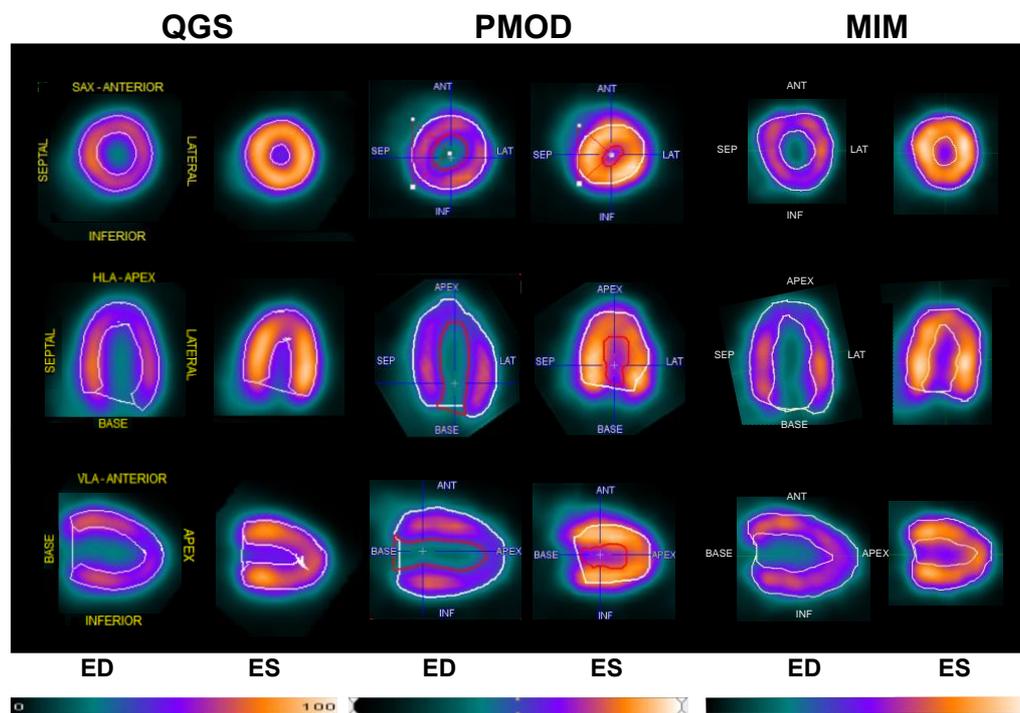


Abbildung 19.: Kardiale ^{18}F -FDG PET-Bilder von Mäusen in QGS, PMOD und MIM.

Repräsentative Herz-PET-Bilder zur Veranschaulichung der kommerziell erhältlichen Software QGS (links), PMOD (Mitte) und MIM (rechts) bei derselben gesunden Maus, jeweils in Enddiastole (ED) und Endsystole (ES). Die obere Reihe zeigt die Kurzachsenansicht (SAX). Die mittlere Reihe zeigt die vertikale Längsachse (VLA) und die untere Reihe zeigt die horizontale Längsachse (HLA). Anterior (ANT), septal (SEP), lateral (LAT), inferior (INF). Unten wird eine Farbskala von 0 bis 100 % für die jeweilige Software angezeigt.

Als nächstes bewerteten wir statistisch relevante Unterschiede zwischen den Auswertungen, die aus denselben geschlossenen Datensätzen generiert wurden, nachdem diese in QGS, PMOD oder MIM importiert und analysiert wurden. Die Datensätze umfassten 8 männliche und 7 weibliche Mäuse. Interessanterweise waren beim Vergleich unseres Datensatzes mehrere Unterschiede in Bezug auf EDV, ESV, SV und EF erkennbar. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 20 dargestellt. Der EDV zwischen QGS vs. PMOD ($p < 0,05$) und PMOD vs. MIM ($p < 0,01$) unterschied sich deutlich, während QGS vs. MIM ähnliche Ergebnisse zeigte ($p = \text{n.s.}$). Der ESV war bei allen drei Softwareanwendungen unterschiedlich ($p < 0,01$). Bezüglich der SV unterschied sich QGS signifikant von PMOD ($p < 0,001$) und MIM ($p < 0,001$). SV bei PMOD und MIM führte zu ähnlichen Ergebnissen (n.s.). Interessanterweise war die EF bei QGS im Vergleich zu PMOD ($p < 0,001$) und im Vergleich zu MIM ($p < 0,001$) durchwegs höher. Allerdings zeigten PMOD vs. MIM auch Unterschiede in der EF ($p < 0,01$). Der Korrelationskoeffizient zwischen den Klassen für QGS betrug 0,99; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,998 bis 0,999, für PMOD 0,973; 95 %-KI: 0,955 bis 0,984 und für MIM 0,998; 95 %-KI: 0,997 bis 0,999, was auf hervorragende ICC-Ergebnisse hinweist. Der klasseninterne Korrelationskoeffizient für QGS betrug 0,997; 95 %-KI: 0,996 bis 0,999, für

PMOD 0,982; 95 %-KI: 0,970 bis 0,989 und für MIM 0,992; 95 % KI: 0,982 bis 0,996, zeigte darüber hinaus in allen drei Anwendungen eine gute bis ausgezeichnete Wiederholbarkeit⁶³.

Korrelation und Bland-Altman-Analyse der Herzvolumen- und Funktionsparameter wurden über die Softwaretools hinweg ausgewertet, um die numerischen Unterschiede weiter zu analysieren. Die Korrelationsanalyse des EDV zwischen QGS und PMOD führt zu einer guten Korrelation ($r = 0,85$, $p < 0,001$) und einer Abweichung von -3,55. MIM und QGS zeigten eine noch bessere Korrelation ($r = 0,92$, $p < 0,001$) und ein Bias von 1,07. Gleichzeitig zeigten PMOD und MIM auch eine gute Korrelation ($r = 0,88$,

$p < 0,001$) und einen Bias von 4,61. Als nächstes zeigte der ESV eine Tendenz zur Korrelation bei PMOD im Vergleich zu QGS ($r = 0,48$, $p = 0,07$) und ein Bias von 3,2. Im Gegensatz dazu zeigte MIM vs. QGS eine gute Korrelation ($r = 0,79$, $p < 0,001$) und ein Bias von 7,1. MIM vs. PMOD zeigten eine moderate Korrelation ($r = 0,69$, $p < 0,01$) und ein Bias von 3,8. Der Vergleich der SV zwischen der PMOD- und der QGS-Software zeigte eine gute Korrelation ($r = 0,73$, $p < 0,01$) und ein Bias von -6,8. Während MIM vs. QGS eine gute Korrelation ($r = 0,86$, $p < 0,001$) und ein Bias von -5,8 ergab, zeigte MIM vs. PMOD eine gute Korrelation ($r = 0,84$, $p < 0,001$) und einen Bias von 1,0. Schließlich wurde die durch EF dargestellte Herzfunktion korreliert. PMOD vs. QGS zeigten keine Korrelation bei ($r = -0,31$, $p = 0,26$) und einer Verzerrung von -17,0. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei MIM vs. QGS ($r = 0,47$, $p < 0,07$) und einer Abweichung von -24,9 sowie bei MIM vs. PMOD ($r = 0,23$, $p = 0,41$) und einer Abweichung von -7,9.

In dieser Studie untersuchten wir drei kommerziell erhältliche Softwareanwendungen, welche häufig in der Herzforschung von Patienten zur Volumen- und Funktionsbeurteilung eingesetzt werden. Unsere Arbeit ist die erste, die die Softwaretools PMOD, MIM und QGS in einer Kleintierstudie vergleicht. Wir zeigen, dass die Verwendung jedes Programms in der kardialen 18F-FDG-gesteuerten PET-Bildgebungsumgebung möglich ist. Unsere aus 18F-FDG abgeleiteten Herzvolumina stimmen mit früherer Literatur unter Verwendung von 13N-Ammoniak-PET und 99mTc-Sestamibi-SPECT bei Mäusen überein⁵⁵. Wir haben eine hervorragende Korrelation für EDV festgestellt und die Bland-Altman-Analyse zeigte einen geringen Bias (< 5). Diese Vergleichbarkeit der Software zeigte sich auch beim ESV zwischen

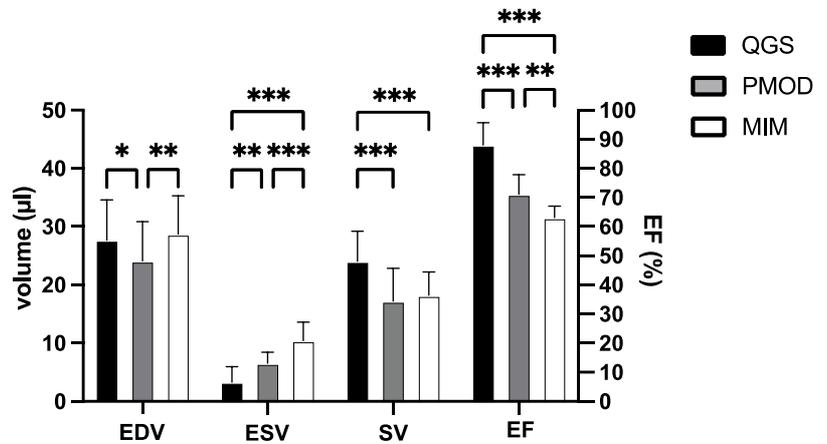


Abbildung 20.: Die Beurteilung des Herzvolumens und der Herzfunktion verdeutlicht die Unterschiede zwischen den Softwaretools.

Vergleich der kardialen PET-Parameter (EDV, ESV, SV und EF) in QGS (in Schwarz), PMOD (in Grau) und MIM (in Weiß). Die linke Y-Achse zeigt die Volumenbewertung; die rechte y-Achse entspricht EF. Jede Gruppe besteht aus N=15. Die Daten stellen den Mittelwert \pm SD dar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

MIM vs. QGS und MIM vs. PMOD. Aber nicht in einem angemessenen Ausmaß bei PMOD vs. QGS. Gleichzeitig zeigte die Analyse des SV in allen drei Anwendungen gute Korrelationen. Wir konnten jedoch einen systematischen Bias beim Vergleich der Softwaretools in Bland Altman's Analyse feststellen. QGS zeigte im Vergleich zu PMOD und MIM eine systematische Überschätzung des SV, was durch Bland Altman's Analyse der Unterschiede gegenüber den Durchschnittswerten angezeigt wurde.

Insbesondere zeigt QGS im Vergleich zu PMOD und MIM hohe Werte für EF. Interessanterweise wurden beim Vergleich der EF keine Korrelation und zudem ein erhöhter Bias festgestellt. Daher spricht dies neben dem systematischen Bias der SV für eine unterschiedliche anatomische Diskriminierung des linken Ventrikels aufgrund des Teilvolumeneffekts. Während PMOD die Auswahl verschiedener Arten wie Menschen, Ratten, Mäuse und Schweine ermöglicht, ist die MIM- und QGS-Software nur für Menschen konzipiert. Da MIM und QGS jedoch für menschliche Herzen entwickelt wurden, könnte dies zu technischen Einschränkungen bei der Technologieübertragung auf Mäuseherzen führen. Die Volumina unserer acht Wochen alten Mäuse in der Endsystole beziehen sich auf etwa 10 μ l oder weniger, was die Auflösung und Genauigkeit von PET-Bildern von Kleintieren beeinträchtigen könnte. Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass bedeutendere Volumina wie der EDV valide korrelieren und eine gute Übereinstimmung in der Bland-Altman-Analyse aufweisen. MIM ist eine neue Softwareanwendung und für die Herzforschung steht nur begrenzte Literatur zur Verfügung. Unser Ansatz zur Bewertung von Mäuseherzen mit MIM ist neu, anspruchsvoll und erfordert weitere Studien. Der potenzielle Nebeneffekt der Verwendung einer auf einem menschlichen Atlas basierenden Software bei der Beurteilung von Mäuseherzen kann durch unsere erste Studie technologisch nicht gelöst werden. Ziel dieser Studie war es jedoch auch, MIM im Vergleich zu PMOD zu untersuchen, einer etablierten Forschungsplattform, die vergleichbare Herzvolumina zeigt. Während QGS und PMOD seit mehreren Jahren kommerziell erhältlich und gut etabliert sind, könnte MIM-Software eine geeignete Alternative in der Herzforschung sein. Zum Zeitpunkt dieser Studie wurde bisher keine Literatur veröffentlicht, die MIM-Software für die Herzanalyse evaluiert oder verwendet. Es wäre verlockend zu spekulieren, ob andere Softwaretools eine höhere Sensitivität und Spezifität in der klinischen Diagnose ermöglichen würden, z. B. bei infektiöser Endokarditis und Infektionen mit implantierbaren Defibrillatoren ⁶⁴. In Anbetracht des bisherigen Mangels an veröffentlichter Literatur vergleicht die vorliegende Arbeit drei kommerziell erhältliche Softwaretools für die Herzfunktion bei gesunden Mäusen mittels EKG-getriggter 18F-FDG-PET/CT. Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese Softwaretools in der Kleintierforschung einsetzbar sind. Die berechneten Herzwerte stimmen mit der veröffentlichten Literatur überein. Beim Vergleich der Softwaretools ergab sich eine gute bis ausgezeichnete Korrelation für EDV, ESV und SV. Die Bland-Altman-Analyse zeigte Unterschiede in den Korrelationsanalysen, was die Austauschbarkeit von PMOD, MIM und QGS für die Beurteilung des Herzvolumens und der Herzfunktion bei Mäusen einschränkte.

Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurde die diagnostischen Möglichkeiten einer longitudinalen in vivo PET-Bildgebung in verschiedenen präklinischen kardiovaskulären Stressmodellen untersucht. Die EKG-getriggerte Aufnahmen ermöglichen es die end-diastolischen, end-systolischen Volumina, die 3D Pumpfunktion des linken Ventrikels, sowie das Defektareal nach einem myokardialen Ischämieschäden valide zu evaluieren. Ferner bietet die ¹⁸F-FDG Bildgebung eine weitere Bestimmung von nuklearmedizinischen Parametern, wie das LVMV und die ID/g, welche aus dem kardial aufgenommen Tracer abgeleitet werden können. Daher stellt die Kleintier-PET Bildgebung in der Grundlagenforschung ein innovatives und valides Werkzeug dar, um phänotypischen Änderungen und molekulare Veränderung seriell zu überwachen. Mittels des Apoptosemarkers ML-10 wurde im Modell des Ischämie-Reperfusionsschadens sowie im Myokardinfarkt durch permanente LAD Ligatur ausführliche Untersuchungen bezüglich der Anwendbarkeit und Validität dieses Tracers untersucht. Mehrere Radionuklid-Tracer wurden bereits evaluiert und liefern Einblicke in die Beurteilung von Myokardinfarkten bei Mäusen. Radionuklid-Tracer in Ratten-Myokardinfarkten wie Herz-¹⁸F-BMS747158-02-PET erwiesen sich als Schätzung der PET-Defektgröße und des linksventrikulären systolischen und diastolischen Volumens, was eine vielversprechende Technik für die Bewertung von MI in klinischen Studien darstellen könnte ²⁸. Die Verwendung von Rubidium-82-PET in Ratten ermöglicht eine valide Bildgebung der Myokardperfusion ⁶⁵. Zukünftige PET-Studien zum Mausinfarkt könnten von in-vivo Biomarkern profitieren, die eine Herzhypoxie darstellen ⁶⁶, Tracer wie ¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO) ⁶⁷ oder den oxidativen Metabolismus durch ¹¹C-Acetat-PET-Scans ^{68,69}. Ferner werden derzeit die Darstellung von Fibrose ^{70,71} sowie von myeloiden Zellen (TSPO PET) ⁷² in kardiovaskulären Stressmodellen intensiv erforscht.

Die aktuellen Entwicklungen in der Nuklearmedizin verändern das Gesicht der kardialen Nuklearmedizin ⁷³. Diese entwickelt sich weiter von der Diagnostik einer myokardialen Ischämie und Narbe, hin zu einer molekularen Medizin bei der spezifische Strukturen und Informationen nicht nur aus einer Lokalisation sondern mittels Ganzkörperscanner mannigfaltige Vorgänge global betrachtet können. Ein Beispiel aus dieser Reihe ist die Herz-Gehirn Achse, wie sie bereits im Tiermodell eindrücklich dargestellt wurde ^{74,75}. Die "image-guided therapy" (Bildgeleitete Therapie) bezieht sich auf medizinische Verfahren und Eingriffe, bei denen bildgebende Techniken in Echtzeit verwendet werden, um den Verlauf und den Erfolg der Therapie zu überwachen und zu maßgeblich zu steuern. Das Hauptziel von „image-guided therapy“ besteht darin, die Wirksamkeit medizinischer Eingriffe zu verbessern sowie auch Therapieanpassung im Langzeitverlauf zu ermöglichen. Die „image-guided therapy“ ermöglicht es heute bereits in anderen Bereichen der Nuklearmedizin, wie der Radioiodtherapie zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen, Therapien auf den individuellen Patienten zuzuschneiden. Mit der weiteren Etablierung von Zielstrukturen oder Zellreihen könnten

etablierte Therapien, wie im Sinne von anhaltender kardialer Entzündung oder malignen Rhythmusstörungen neu gedacht werden.

Literaturverzeichnis

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van Der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200m.
2. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamäki R. Cardiac Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.065>
3. Lehner S, Graner FP, Fischer M, Ilhan H, Bartenstein P, Todica A. The assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony from gated 99mTc-tetrofosmin SPECT and gated 18F-FDG PET by QGS: a comparative study. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02737-0>
4. Lehner S, Sussebach C, Todica A, Uebleis C, Brunner S, Bartenstein P, Van Kriekinge SD, Germano G, Hacker M. Influence of SPECT attenuation correction on the quantification of hibernating myocardium as derived from combined myocardial perfusion SPECT and 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2014;21:578–587. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-014-9882-8>
5. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *The Lancet*. 2000;355:688–700.
6. McMurray JJ v., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* [Internet]. 2012;33:1787–847. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs104>
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van Der Meer P, Sisakian HS, Isayev E, Kurlianskaya A, Mullens W, Tokmakova M, Agathangelou P, Melenovsky V, Wiggers H, Hassanein M, Uuetoa T, Lommi J, Kostovska ES, Juilliere Y, Aladashvili A, Luchner A, Chrysohoou C, Nyolczas N, Thorgeirsson G, Weinstein JM, Lenarda A Di, Aidargaliyeva N, Bajraktari G, Beishenkulov M, Kamzola G, Abdel-Massih T, Celutkiene J, Noppe S, Cassar A, Vataman E, AbirKhalil S, van Pol P, Mo R, Straburzynska-Migaj E, Fonseca C, Chioncel O, Shlyakhto E, Zavatta M, Otasevic P, Goncalvesova E, Lainscak M, Molina BD, Schaufelberger M, Suter T, Yilmaz MB, Voronkov L, Davies C. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200m.
8. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, Pagano F, Schiavon S, Bordin A, Carrizzo A, Vecchione C, Valenti V, Chimenti I, De Falco E, Sciarretta S, Frati G. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–16.
9. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:387–407.

10. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101:2981–8.
11. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1119–1131.
12. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, Paynter N, MacFadyen J, Zaharris E, Gupta M, Clearfield M, Libby P, Hasan AAK, Glynn RJ, Ridker PM. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: A test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J*. 2013;166:199–207.e15.
13. Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D, Grüter L, Werfel S, Giosele S, Brunner AD, Esfandyari D, Papadopoulou AS, De Strooper B, Hübner N, Kumarswamy R, Thum T, Yin X, Mayr M, Laggerbauer B, Engelhardt S. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling. *Nat Commun*. 2017;8:1–11.
14. Ramanujam D, Sassi Y, Laggerbauer B, Engelhardt S. Viral Vector-Based Targeting of miR-21 in Cardiac Nonmyocyte Cells Reduces Pathologic Remodeling of the Heart. *Molecular Therapy*. 2016;24:1939–1948.
15. Patten RD. Models of gender differences in cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Models*. 2007;4:227–232.
16. DU X. Gender modulates cardiac phenotype development in genetically modified mice. *Cardiovasc Res*. 2004;63:510–519.
17. Delbeck M. Impaired left-ventricular cardiac function in male GPR30-deficient mice. *Mol Med Rep*. 2010;4:37–40.
18. Cross HR, Lu L, Steenbergen C, Philipson KD, Murphy E. Overexpression of the Cardiac Na⁺/Ca²⁺ Exchanger Increases Susceptibility to Ischemia/Reperfusion Injury in Male, but Not Female, Transgenic Mice. *Circ Res*. 1998;83:1215–1223.
19. Bowden MA, Tesch GH, Julius TL, Rosli S, Love JE, Ritchie RH. Earlier onset of diabetes-induced adverse cardiac remodeling in female compared to male mice. *Obesity*. 2015;23:1166–1177.
20. Todica A, Zacherl MJ, Wang H, Böning G, Jansen NL, Wängler C, Bartenstein P, Kreissl MC, Hacker M, Brunner S, Lehner S. In-vivo monitoring of erythropoietin treatment after myocardial infarction in mice with [68Ga]Annexin A5 and [18F]FDG PET. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2014;21:1191–1199.
21. Todica A, Beetz NL, Günther L, Zacherl MJ, Grabmaier U, Huber B, Bartenstein P, Brunner S, Lehner S. Monitoring of Cardiac Remodeling in a Mouse Model of Pressure-Overload Left Ventricular Hypertrophy with [18F]FDG MicroPET. *Mol Imaging Biol*. 2018;20:268–274.
22. Luczak ED, Leinwand LA. Sex-Based Cardiac Physiology. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:1–18.
23. Thackeray JT, Bankstahl JP, Wang Y, Korf-Klingebiel M, Walte A, Wittneben A, Wollert KC, Bengel FM. Targeting post-infarct inflammation by PET imaging: comparison of (68)Ga-citrate and (68)Ga-DOTATATE with (18)F-FDG in a mouse model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:317–27.
24. Toyama H, Ichise M, Liow J-S, Vines DC, Seneca NM, Modell KJ, Seidel J, Green M V., Innis RB. Evaluation of anesthesia effects on [18F]FDG uptake in mouse brain and heart using small animal PET. *Nucl Med Biol*. 2004;31:251–6.
25. Gross L, Paintmayer L, Lehner S, Brandl L, Brenner C, Grabmaier U, Huber B, Bartenstein P, Theiss H-DD, Franz W-MM, Massberg S, Todica A, Brunner S. FDG-PET reveals improved cardiac regeneration and attenuated adverse remodelling following Sitagliptin 1 G-CSF therapy after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:136–145.

26. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 2020;41:407–477. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31504439>
27. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
28. Sherif HM, Saraste A, Weidl E, Weber AW, Higuchi T, Reder S, Poethko T, Henriksen G, Casebier D, Robinson S, Wester H-J, Nekolla SG, Schwaiger M. Evaluation of a Novel 18 F-Labeled Positron-Emission Tomography Perfusion Tracer for the Assessment of Myocardial Infarct Size in Rats. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:77–84.
29. Csonka C, Kupai K, Kocsis GF, Novák G, Fekete V, Bencsik P, Csont T, Ferdinandy P. Measurement of myocardial infarct size in preclinical studies. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2010;61:163–170.
30. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, Zhang H, Simon CA, Kampalath R, Shih M-C, Shimada N, Chen S, Salgia R, Appelbaum DE, Suzuki K, Chen C-T, Pu Y. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:27–38.
31. Song M-K, Chung J-S, Lee J-J, Jeong SY, Lee S-M, Hong J-S, Chong A, Moon J-H, Kim J-H, Lee S-M, Kim SJ, Shin H-J. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci*. 2013;104:1656–1661.
32. Fischer M, Zacherl MJ, Weinberger T, Weckbach L, Huber B, Schulz C, Massberg S, Bartenstein P, Lehner S, Todica A. Comparison of metabolic and functional parameters using cardiac 18F-FDG-PET in early to mid-adulthood male and female mice. *EJNMMI Res* [Internet]. 2021;11:7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00748-z>
33. Fulda S, Debatin K-M. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene*. 2006;25:4798–4811.
34. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000;407:770–776.
35. Gill C, Mestral R, Samali A. Losing heart: the role of apoptosis in heart disease—a novel therapeutic target? *The FASEB Journal*. 2002;16:135–146.
36. Bennett MR. APOPTOSIS IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM. *Heart*. 2002;87:480–487.
37. Reshef A, Shirvan A, Akselrod-Ballin A, Wall A, Ziv I. Small-Molecule Biomarkers for Clinical PET Imaging of Apoptosis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51:837–840.
38. Neves AA, Brindle KM. Imaging Cell Death. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55:1–4.
39. Lehner S, Todica A, Vanchev Y, Uebleis C, Wang H, Herrler T, Wängler C, Cumming P, Böning G, Franz WM, Bartenstein P, Hacker M, Brunner S. In Vivo Monitoring of Parathyroid Hormone Treatment after Myocardial Infarction in Mice with [68 Ga]Annexin A5 and [18 F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Mol Imaging*. 2014;13:7290.2014.00035.
40. Cohen A, Shirvan A, Levin G, Grimberg H, Reshef A, Ziv I. From the Gla domain to a novel small-molecule detector of apoptosis. *Cell Res*. 2009;19:625–637.

41. Ma H, Liu S, Xiong Y, Zhang Z, Sun A, Su S, Liang H, Yuan G, Tang G. PET imaging of cardiomyocyte apoptosis in a rat myocardial infarction model. *Apoptosis*. 2018;23:396–407.
42. Vasudevan P, Gäbel R, Stenzel J, Förster J, Kurth J, Vollmar B, Krause BJ, Ince H, David R, Lang CI. 18F-FDG PET-Based Imaging of Myocardial Inflammation Following Acute Myocardial Infarction in a Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2020;21:3340.
43. Ohno M, Takemura G, Ohno A, Misao J, Hayakawa Y, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. “Apoptotic” Myocytes in Infarct Area in Rabbit Hearts May Be Oncotic Myocytes With DNA Fragmentation. *Circulation*. 1998;98:1422–1430.
44. Michael LH, Entman ML, Hartley CJ, Youker KA, Zhu J, Hall SR, Hawkins HK, Berens K, Ballantyne CM. Myocardial ischemia and reperfusion: A murine model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1995;269:H2147-54.
45. Xu Z, Alloush J, Beck E, Weisleder N. A Murine Model of Myocardial Ischemia-reperfusion Injury through Ligation of the Left Anterior Descending Artery. *Journal of Visualized Experiments*. 2014;1–7.
46. Heusch G. Myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:773–789.
47. Lee WW, Marinelli B, van der Laan AM, Sena BF, Gorbatov R, Leuschner F, Dutta P, Iwamoto Y, Ueno T, Begieneman MPV, Niessen HWM, Piek JJ, Vinegoni C, Pittet MJ, Swirski FK, Tawakol A, Di Carli M, Weissleder R, Nahrendorf M. PET/MRI of Inflammation in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:153–163.
48. Rischpler C, Dirschinger RJ, Nekolla SG, Kossmann H, Nicolosi S, Hanus F, van Marwick S, Kunze KP, Meinicke A, Götze K, Kastrati A, Langwieser N, Ibrahim T, Nahrendorf M, Schwaiger M, Laugwitz K-L. Prospective Evaluation of 18 F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:139–148.
49. Fischer M, Olivier J, Lindner S, Zacherl MJ, Massberg S, Bartenstein P, Ziegler S, Brendel M, Lehner S, Boening G, Todica A. Detection of cardiac apoptosis by [18F]ML-10 in a mouse model of permanent LAD ligation. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11307-022-01718-0>
50. Berz AM, Dromain C, Vietti-Violi N, Boughdad S, Duran R. Tumor response assessment on imaging following immunotherapy. *Front Oncol*. 2022;12.
51. Ayati N, Sadeghi R, Kiamanesh Z, Sze &, Lee T, Zakavi SR, Scott AM. The value of 18 F-FDG PET/CT for predicting or monitoring immunotherapy response in patients with metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis. Available from: <https://www.cebm.net/wp-content/>
52. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron emission tomography (PET) in oncology. *Cancers (Basel)*. 2014;6:1821–1889.
53. Walker Z, Gandolfo F, Orini S, Garibotto V, Agosta F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Nestor P, Boccardi M, Altomare D, Festari C, Nobili F. Clinical utility of FDG PET in Parkinson’s disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1534–1545.
54. Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, Kas A, Guedj E, Tyvaert L, Verger A. Brain 18 F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05299-y>
55. Hess A, Nekolla SG, Meier M, Bengel FM, Thackeray JT. Accuracy of cardiac functional parameters measured from gated radionuclide myocardial perfusion imaging in mice. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2020;27:1317–1327. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01713-z>
56. Gholami S, Salavati A, Houshmand S, Werner TJ, Alavi A. Assessment of atherosclerosis in large vessel walls: A comprehensive review of FDG-PET/CT image acquisition protocols and methods for uptake quantification. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2015;22:468–479.

57. Glasenapp A, Derlin K, Wang Y, Bankstahl M, Meier M, Wollert KC, Bengel FM, Thackeray JT. Multimodality Imaging of Inflammation and Ventricular Remodeling in Pressure-Overload Heart Failure. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2020;61:590–596. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.119.232488>
58. Tuszynski T, Rullmann M, Luthardt J, Butzke D, Tiepolt S, Gertz HJ, Hesse S, Seese A, Lobsien D, Sabri O, Barthel H. Evaluation of software tools for automated identification of neuroanatomical structures in quantitative β -amyloid PET imaging to diagnose Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1077–1087.
59. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, Edenbrandt L, Flotats A, Germano G, Stopar TG, Franken P, Kelion A, Kjaer A, Le Guludec D, Ljungberg M, Maenhout AF, Marcassa C, Marving J, McKiddie F, Schaefer WM, Stegger L, Underwood R. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2008;35:851–885. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-007-0694-9>
60. Lin GS, Hines HH, Grant G, Taylor K, Ryals C. Automated Quantification of Myocardial Ischemia and Wall Motion Defects by Use of Cardiac SPECT Polar Mapping and 4-Dimensional Surface Rendering* [Internet]. 2006. Available from: http://www.snm.org/ce_online
61. Sunderland JJ, Pan XB, Declerck J, Menda Y. Dependency of cardiac rubidium-82 imaging quantitative measures on age, gender, vascular territory, and software in a cardiovascular normal population. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2015;22:72–84.
62. Yalcin H, Valenta I, Zhao M, Tahari A, Lu DY, Higuchi T, Yalcin F, Kucukler N, Soleimanifard Y, Zhou Y, Pomper MG, Abraham TP, Tsui B, Lodge MA, Schindler TH, Roselle Abraham M. Comparison of two software systems for quantification of myocardial blood flow in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26:1243–1253.
63. Eliasziw M, Young SL, Woodbury MG, Fryday-Field K. Statistical Methodology for the Concurrent Assessment of Interrater and Intrarater Reliability: Using Goniometric Measurements as an Example. *Phys Ther* [Internet]. 1994;74:777–788. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/2729337/Statistical>
64. Granados U, Fuster D, Pericas JM, Llopis JL, Ninot S, Quintana E, Almela M, Pari C, Tolosana JM, Falces C, Moreno A, Pons F, Lomëna F, Miro JM. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: A cross-sectional study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57:1726–1732.
65. Ghotbi AA, Clemmensen A, Kyhl K, Follin B, Hasbak P, Engstrøm T, Ripa RS, Kjaer A. Rubidium-82 PET imaging is feasible in a rat myocardial infarction model. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26:798–809.
66. Pell VR, Baark F, Mota F, Clark JE, Southworth R. PET Imaging of Cardiac Hypoxia: Hitting Hypoxia Where It Hurts. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* [Internet]. 2018;11:7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12410-018-9447-3>
67. Furuya S, Naya M, Manabe O, Hirata K, Ohira H, Aikawa T, Koyanagawa K, Magota K, Tsujino I, Anzai T, Kuge Y, Oyama-Manabe N, Kudo K, Shiga T, Tamaki N. 18F-FMISO PET/CT detects hypoxic lesions of cardiac and extra-cardiac involvement in patients with sarcoidosis. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01976-6>
68. Hansson NH, Harms HJ, Kim WY, Nielsen R, Tolbod LP, Frøkiær J, Bouchelouche K, Poulsen SH, Wiggers H, Parner ET, Sørensen J. Test–retest repeatability of myocardial oxidative metabolism and efficiency using standalone dynamic 11C-acetate PET and multimodality approaches in healthy controls. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25:1929–1936.

69. Harms HJ, Hansson NHS, Kero T, Baron T, Tolbod LP, Kim WY, Frøkiær J, Flachskampf FA, Wiggers H, Sørensen J. Automatic calculation of myocardial external efficiency using a single ¹¹C-acetate PET scan. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25:1937–1944.
70. Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, Braeuer M, Li Y, Omidvari N, Topping G, Sun T, Nekolla SG, Richter A, Weber C, Habenicht A, Haberkorn UA, Weber WA. Molecular Imaging of Fibroblast Activity After Myocardial Infarction Using a ⁶⁸Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor, FAPI-04. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2019;60:1743–1749. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.119.226993>
71. Zhang M, Quan W, Zhu T, Feng S, Huang X, Meng H, Du R, Zhu Z, Qu X, Li P, Cui Y, Shi K, Yan X, Zhang R, Li B. [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in patients with acute myocardial infarction: potential role of predicting left ventricular remodeling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:839–848.
72. MacAskill MG, Stadulyte A, Williams L, Morgan TEF, Sloan NL, Alcaide-Corral CJ, Walton T, Wimberley C, McKenzie C-A, Spath N, Mungall W, BouHaidar R, Dweck MR, Gray GA, Newby DE, Lucatelli C, Sutherland A, Pimlott SL, Tavares AAS. Quantification of Macrophage-Driven Inflammation During Myocardial Infarction with ¹⁸F-LW223, a Novel TSPO Radiotracer with Binding Independent of the rs6971 Human Polymorphism. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2021;62:536–544. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.120.243600>
73. Werner RA, Thackeray JT, Diekmann J, Weiberg D, Bauersachs J, Bengel FM. The changing face of nuclear cardiology: Guiding cardiovascular care toward molecular medicine. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61:951–961.
74. Hermanns N, Wroblewski V, Bascuñana P, Wolf B, Polyak A, Ross TL, Bengel FM, Thackeray JT. Molecular imaging of the brain–heart axis provides insights into cardiac dysfunction after cerebral ischemia. *Basic Res Cardiol*. 2022;117.
75. Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, Bankstahl JP, Berding G, Ross TL, Bauersachs J, Wollert KC, Bengel FM. Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;71:263–275. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717416408>

Verzeichnis der Arbeiten als Habilitationsleistung

1. Zacherl MJ, Simenhandra A, Lindner M, Bartenstein P, Todica A, Boening G, **Fischer M**. The assessment of left ventricular volume and function in gated small animal 18F-FDG PET/CT imaging: a comparative study of three commercially available software tools. *EJNMMI Res.* 2023 Aug 12;13(1):75. doi: 10.1186/s13550-023-01026-w.
2. **Fischer M**, Zacherl MJ, Olivier J, Lindner S, Massberg S, Bartenstein P, Grawe F, Ziegler S, Brendel M, Lehner S, Boening G, Todica A (2023). Detection of apoptosis by [18F]ML-10 after cardiac ischemia-reperfusion injury in mice. *Ann Nucl Med.* 2023 Jan;37(1):34-43. doi: 10.1007/s12149-022-01801-0
3. **Fischer M**, Weinberger T, Messerer D, Zacherl MJ, Schulz C, Massberg S, Bartenstein P, Lehner S, Boening G, Todica A. Comparison of transient and permanent LAD ligation in mice using 18F-FDG PET imaging. *Ann Nucl Med.* 2022 Mar 30. doi: 10.1007/s12149-022-01734-8.
4. **Fischer M**, Olivier J, Lindner S, Zacherl MJ, Massberg S, Bartenstein P, Ziegler S, Brendel M, Lehner S, Boening G, Todica A. Detection of cardiac apoptosis by [18F]ML-10 in a mouse model of permanent LAD ligation. *Mol Imaging Biol.* 2022 Mar 29. doi: 10.1007/s11307-022-01718-0.
5. **Fischer M**, Zacherl MJ, Weckbach L, Paintmayer L, Weinberger T, Stark K, Massberg S, Bartenstein P, Lehner S, Schulz C, Todica A. Cardiac 18F-FDG Positron Emission Tomography: An Accurate Tool to Monitor In vivo Metabolic and Functional Alterations in Murine Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med.* 2021 May 25;8:656742. doi: 10.3389/fcvm.2021.656742
6. **Fischer M**, Zacherl MJ, Weinberger T, Weckbach L, Huber B, Schulz C, Massberg S, Bartenstein P, Lehner S, Todica A. Comparison of metabolic and functional parameters using cardiac 18F-FDG-PET in early to mid-adulthood male and female mice. *EJNMMI Res.* 2021 Jan 19;11(1):7. doi: 10.1186/s13550-021-00748-z

Danksagung

Ich möchte mich in erster Linie bei meiner Frau Katja, meinem Sohn Theo und meiner Familie für ihr Verständnis und ihre bedingungslose Unterstützung in allen Aspekten des Lebens bedanken, die meine wissenschaftliche Arbeit erst ermöglicht hat.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Fachmentorat, bestehend aus Herrn Prof. Dr. Steffen Massberg, Herrn Prof. Dr. Christian Schulz sowie Herrn Prof. Dr. Matthias Brendel für die inhaltliche und persönliche Förderung im Rahmen der Habilitation.

Mein Dank gilt außerdem Prof. Steffen Massberg für die Unterstützung und Förderung meines wissenschaftlichen Werdegangs, sowie seinem Vertrauen in meine wissenschaftlichen Fähigkeiten. Ich möchte außerdem für die wissenschaftliche Zusammenarbeit, den stetigen Austausch und freundschaftliche Hilfestellung bei Prof. Dr. Andrei Todica, Prof. Dr. Sebastian Lehner und Prof. Dr. Guido Boening bedanken.

Ich möchte mich außerdem bei dem exzellenten wissenschaftlichen Team bedanken, welche diese Arbeiten erst möglich gemacht hat. Mein Dank gilt auch den Kollegen der Nuklearmedizin, mit welchen wir so erfolgreich und inspirierend zusammengearbeitet haben und auch in Zukunft weiterhin zusammenarbeiten.