

Nieuwe modellen en methodologieën in preklinische PET/CT beeldvorming



J.W.A. Sijbesma

Oktober 16, 2024
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:

Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD
Prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD

Co-promotores:

H.H. Boersma, PhD
A. van Waarde, PhD

Positron Emissie Tomografie (PET) is een moleculaire beeldvormende techniek die is ontwikkeld om een breed scala aan fysiologische en pathologische processen in het lichaam van mens en dier in beeld te brengen.

Preklinische PET en Computer Tomografie (CT) dienen als essentiële hulpmiddelen bij de ontwikkeling en evaluatie van PET-tracers. Proefdieren worden onder andere gebruikt om de toepasbaarheid, specificiteit en gevoeligheid van PET-tracers te meten. Dit maakt de weg vrij voor studies met menselijke vrijwilligers en uiteindelijk de implementatie van tracers in de patiëntenzorg.

Hoewel het gebruik van proefdieren in de beeldvorming aanzienlijk nut heeft, moet men rekening houden met de zorg, behandeling en het welzijn van proefdieren, omdat die invloed kan hebben op de kwaliteit en de resultaten van de scans. Voorbeelden van parameters die de uitkomst van een scan kunnen beïnvloeden zijn: diersoort, ras, geslacht, ziektemodel, voedingsstatus van de dieren, toediening van anesthesie en analgesie, monitoringprocedures en de gekozen toedieningsroute.

Het eerste deel van het proefschrift richt zich op de mogelijke impact van een eiwitrijk dieet op de [^{18}F]FDG opname in muizen.

Anabole androgene steroïden (AAS) worden veel gebruikt door professionele en amateuratleten om de prestaties te verbeteren en sneller te herstellen. Een alternatieve manier om het herstelproces te versnellen of sneller spieren op te bouwen is het nuttigen van een eiwitrijk dieet. Naast prestatie ondersteunend, staan eiwitrijke diëten ook bekend om hun verhoogde verzadigingswaarde, dat leidt tot een verminderd hongergevoel en minder voedselinname, wat uiteindelijk zorgt voor gewichtsverlies. Eiwitten afkomstig van voeding worden afgebroken tot aminozuren, die vervolgens via de bloedbaan naar verschillende delen van het lichaam worden vervoerd, waar ze worden gebruikt voor eiwitsynthese. Wanneer de energie die wordt geleverd door koolhydraten en vetzuren ontoereikend is, kunnen aminozuren dienen als alternatieve energiebron. De activering van het aminozuur metabolisme, al dan niet in combinatie met AAS-gebruik, kan

echter een potentieel risico vormen voor de kwaliteit van [^{18}F]FDG-scans. De resultaten van onze studies geven aan dat gebruik van AAS, noch een eiwitrijk dieet, de [^{18}F]FDG-opname in muizen beïnvloedt. AAS en een eiwitrijk dieet kunnen leiden tot veranderingen in lichaamsgewicht, lichaamssamenstelling en myocardvolume.

Een andere manier om gewicht te verliezen, is het verminderen van de calorie-inname, ook wel calorische restrictie genoemd. Afgezien van het verlagen van het lichaamsgewicht, levert calorische restrictie ook verschillende gezondheidsvoordelen op. Het draagt bijvoorbeeld bij aan het verminderen van oxidatieve stress en de daarop volgende afname van orgaanfunctie, met name in organen met een hoge oxidatieve vraag. Een belangrijke diagnostische parameter voor het voorspellen van chronische nierziekte (CKD) is proteïnurie (verhoogd eiwitniveau in de urine). Naast de rol als voorspeller, kan proteïnurie bijdragen aan nierschade. Het verminderen van proteïnurie is daarom een cruciale behandelstrategie om nierfunctieverlies te vertragen of te voorkomen. Dierstudies hebben aangetoond dat calorische restrictie op jonge leeftijd bescherming biedt tegen leeftijdsgebonden proteïnurie. Echter, deze studies hebben het effect van calorische restrictie na reeds ontstane nierziekte nog niet onderzocht.

Onze studie onderzoekt hoe calorische restrictie proteïnurie beïnvloedt bij ratten die al nierziekte hebben. De studie omvat verschillende metingen, waaronder [^{13}N]ammonia-PET, om de nierfunctie

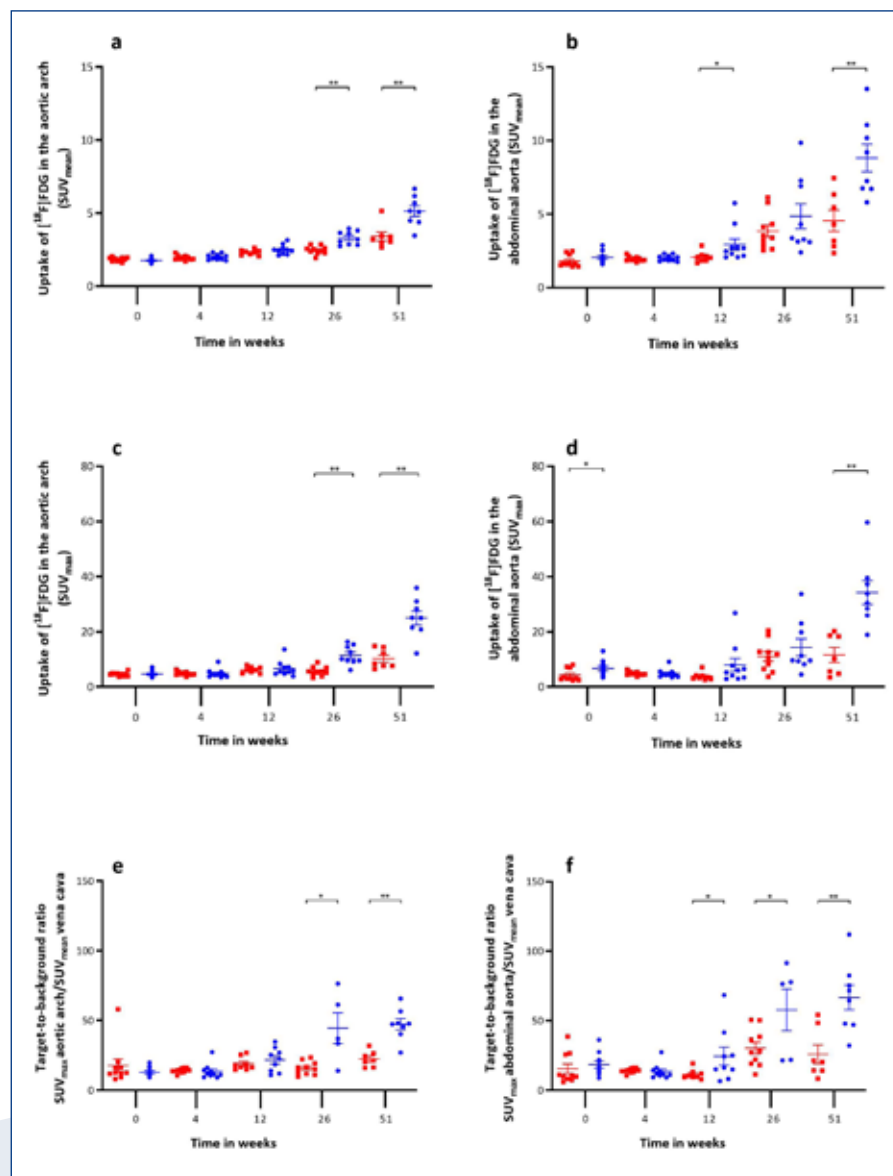
voor en na de behandeling te beoordelen. De resultaten tonen aan dat calorische restrictie proteïnurie vermindert bij ratten met nierziekte, maar de nierfunctie (gemeten met [^{13}N]ammonia PET) niet verbetert.

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft de evaluatie van een nieuw diersoort voor atherosclerose beeldvorming, evenals de implementatie van een nieuwe techniek voor PET-scans bij proefdieren.

De genetisch gemodificeerde apolipoproteïne E-deficiënte ($\text{apoE}^{-/-}$)-muis is het meest gebruikte preklinische model voor atherosclerose onderzoek. Door het ontbreken van het apoE-gen wordt de lipoproteïne-afvoer verstoord, wat resulteert in verhoogde cholesterolspiegels en uiteindelijk leidt tot de ontwikkeling van atherosclerose. Er zijn echter beperkingen aan het beeldvormingspotentieel van de $\text{apoE}^{-/-}$ -muis. De kleine omvang van een muis (in vergelijking tot een mens) levert uitdagingen op bij het in beeld brengen van specifieke weefsels, en het kleine formaat zorgt voor een snelle daling van de lichaamstemperatuur tijdens de scan, die doorgaans wordt uitgevoerd in combinatie met anesthesie. De $\text{apoE}^{-/-}$ -rat heeft deze nadelen in mindere mate (vanwege de grotere afmetingen van dit proefdier). Om te beoordelen of de $\text{apoE}^{-/-}$ -rat geschikt is als een diersoort van atherosclerose voor PET-imaging, hebben we een longitudinale [^{18}F]FDG-studie uitgevoerd. De bevindingen bevestigen dat de $\text{apoE}^{-/-}$ -rat een bruikbaar model is voor longitudinale beeldvorming (figuur 1). Dit model is bijzonder gunstig voor het onderzoeken van de vroege stadia van atherosclerose en biedt daarmee een waardevolle toevoeging aan het gevestigde $\text{apoE}^{-/-}$ -muismodel.

Binnen de PET-tracerontwikkeling is arteriële bloedafname vaak nodig om de dynamiek van de tracer te bepalen, zodat de binding van de radiotracer kan worden gekwantificeerd. Traditioneel wordt de dijslagader (arteria femoralis)

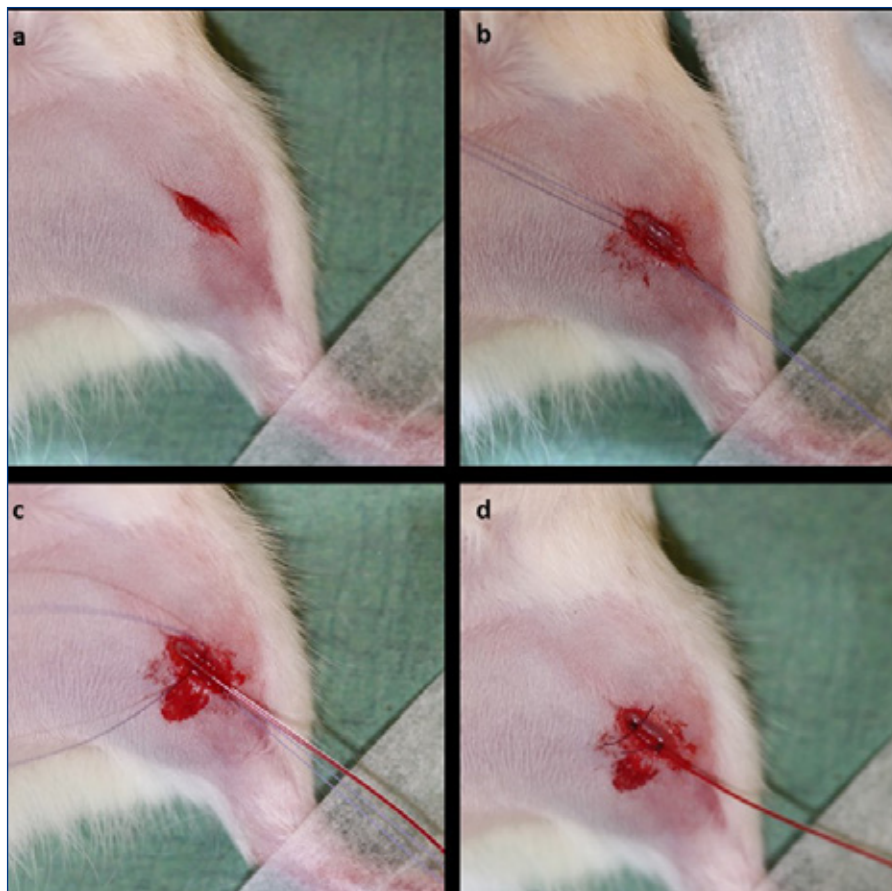
diep in de lies gekatheteriseerd om bloed te verzamelen tijdens de PET-scan. De invasieve aard van deze procedure vereist echter dat ratten na de scan moeten worden geëuthanaseerd, waardoor longitudinale studies met meerdere



Figuur 1. (a) SUVmean van de aortaboog; (b) SUVmean van de abdominale aorta; (c) [^{18}F]FDG opname (SUVmax) in de aortaboog; (d) de abdominale aorta; (e) tissue-to-background ratio van de aortaboog; (f) de abdominale aorta. Grafieken tonen de waarden per rat per tijdstip. ■ Ctrl ● ApoE^{-/-}. Gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde $\pm$ SEM. * wordt beschouwd als significant verschillend met een p-waarde < 0,05 en ** significant verschillend met een p-waarde < 0,001.

scans onmogelijk zijn. Om toch longitudinale PET-studies met arteriële bloedafname mogelijk te maken, is een eenvoudige chirurgische procedure ontwikkeld (figuur 2). De resultaten van de studie bevestigen de beperkte variabiliteit en adequate herhaalbaarheid van meerdere snelle arteriële bloedafnames via de nieuwe chirurgische procedure. Dit opent de weg voor longitudinale studies bij ratten, waarin kwantitatieve PET-beeldvorming in een enkel proefdier een aantal malen wordt herhaald.

Het laatste deel van het proefschrift onderzoekt de haalbaarheid van het gebruik van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren binnen één experiment. Het opnemen van beide geslachten in (imaging) studies kan ervoor zorgen dat het overschot aan surplus dieren wordt verminderd. Om dit mogelijk te maken, wordt in het laatste hoofdstuk bekeken of [^{18}F]FDG PET-scans van de hersenen bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten dezelfde cerebrale glucosetofwisseling laten zien. Resultaten van de studie laten verschillen zien tussen mannelijke en vrouwelijke ratten. Deze verschillen zijn echter niet indicatief voor intrinsieke geslachtsverschillen, maar lijken eerder het gevolg te zijn van verschillende reacties van mannetjes- en vrouwtjesdieren op anesthesie.♦



Figuur 2. Overzicht van de chirurgische ingreep in een rat om herhaalde arteriële bloedafname in PET studies mogelijk te maken.