

## Kurzbeschreibung des Projektes und der resultierenden Publikationen:

Die molekulare Bildgebung mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt im Bereich der Diagnostik und der Erforschung der Alzheimer Erkrankung einen schnell wachsenden Sektor dar.  $\beta$ -Amyloid, welches einen entscheidenden Einfluss in der Pathogenese der Erkrankung hat, kann durch Fluorid markierte Radiotracer *in vivo* detektiert werden.

Ziel dieses Projektes war es, die longitudinale  $\beta$ -Amyloid PET in einem transgenen Mausmodell zu etablieren und zu validieren, um die Voraussetzungen für ein *in vivo* Monitoring neuer Therapieansätze bezüglich der Alzheimer Erkrankung zu schaffen. Bedingungen für die Einsetzbarkeit stellten zum einen die Erstellung und Validierung einer robusten Auswertemethodik für die PET Daten dar, für welche wir final eine exzellente Korrelation mit dem histopathologischen Goldstandard zeigen konnten. Weiterhin konnte für das APP-Swe Mausmodell die Progression der Amyloidopathie im longitudinalen Verlauf mittels PET beobachtet werden (**Publikation 1**).

Zum anderen galt es, die Methodik unter dem Gesichtspunkt der kleinen Zielstrukturen in Bezug auf die vergleichsweise schlechte Auflösung der PET zu optimieren. Hierbei spielen Partialvolumeneffekte eine große Rolle, so dass in einem zweiten Schritt der bislang erste anwendungsbezogene Korrekturalgorithmus für das Gehirn der Maus validiert wurde. Wir konnten zeigen, dass die Anwendung des Algorithmus die zuvor beobachteten Diskrepanzen zwischen der PET im Vergleich mit der höher auflösenden Autoradiographie deutlich verringern konnte und dass sich durch eine Erhöhung der statistischen Power für Gruppenvergleiche Tierzahlen in Folgestudien verringern lassen (**Publikation 2**).

In einer weiteren Arbeit konnten wir im Vergleich verschiedener Mausmodelle zeigen, dass die Eignung für ein PET basiertes *in vivo* Monitoring variabel ist. Außerdem stellte sich der zuvor entwickelte Korrekturalgorithmus für Partialvolumeneffekte auch als übertragbar auf andere Mausmodelle dar (**Publikation 3**).

Schließlich mündeten diese Vorarbeiten in eine Therapiestudie, in welcher eine chronische Intervention in APP-Swe Mäusen über sechs Monate mittels eines Gamma-Sekretase-Modulators durchgeführt wurde. Hierbei konnte durch die Kombination der PET mit histopathologischen und biochemischen Analysen gezeigt werden, dass insbesondere die Neubildung des  $\beta$ -Amyloid durch diese Therapie positiv beeinflusst wird. Weiterhin weist die longitudinale PET als zusätzliche Modalität deutliche Vorteile gegenüber klassischen Endpunktanalysen auf, da sie im Stande ist, für die bekannte Heterogenität des Tiermodelles zu korrigieren (**Publikation 4**).

Gesamt lässt sich die Etablierung der  $\beta$ -Amyloid PET für Alzheimer Mausmodelle als ein wichtiges methodisches Werkzeug einordnen und dies insbesondere für translationale *in vivo* Fragestellungen. Darüber hinaus ergibt sich durch die Etablierung weiterer Radiotracer für Tau und Mikroglia auch die Möglichkeit die Interaktion der neuropathologischen Charakteristika *in vivo* zu untersuchen.