

Lin Zhu

Dr. sc. hum.

**Quantitative assessment of morphological changes and effects of neutrophil elastase knockout in muco-obstructive lung disease in mice by high-resolution  $\mu$ CT**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Mark Oliver Wielpütz MHBA

Mukoobstruktive Lungenerkrankungen sind durch Atemwegsobstruktion und Hyperinflation gekennzeichnet, die durch Bildgebung quantifiziert werden können. Das Verständnis ihrer Pathogenese und wirksamer therapeutischen Möglichkeiten bleibt jedoch begrenzt.

Das Ziel dieser Studie ist es, eine reproduzierbare  $\mu$ CT-Scantechnik und eine geeignete Nachbearbeitungsanalysemethode für das  $\beta$ -epitheliale- $\text{Na}^+$ -Kanal überexprimierende (*Scnn1b*-TG) Mausmodell zu etablieren und quantitative Biomarker basierend auf den  $\mu$ CT-Bildern in *Scnn1b*-TG-Mäusen zu entwickeln. Diese Studie zielt darauf ab,  $\mu$ CT zur Quantifizierung der Lungenerkrankung bei *Scnn1b*-TG-Mäusen und die therapeutischen Auswirkungen des Neutrophilen-Elastase (NE)-Knockouts auf deren Progression zu bewerten. Für diesen Zweck wurden Lungen von Wildtyp (WT),  $\text{NE}^{-/-}$ , *Scnn1b*-TG- und *Scnn1b*-TG/ $\text{NE}^{-/-}$ -Mäusen mit einer Auflösung von 9  $\mu\text{m}$  im Alter von 0, 5, 14 und 60 Tagen gescannt. Atemwegs- und Parenchymveränderungen wurden visuell und software-basiert quantifiziert.

Wir fanden, dass ‚mucus adhesion lesions‘ (MAL) bei *Scnn1b*-TG-Mäusen ab dem Tag 0 dauerhaft erhöht waren. Der Gesamtdurchmesser der Atemwege (TD) und die Lumenfläche

(LA) waren verringert, während der Wandflächenprozentsatz (WA%) ab einem Alter von 14 Tagen im Vergleich zum WT erhöht war. *Scnn1b*-TG/*NE*<sup>-/-</sup> Mäuse hatten ab dem Neugeborenenalter eine ähnliche MAL wie WT, und TD, LA sowie WA% waren ähnlich den WT Mäusen im Alter von 60 Tagen. Der relative Luftgehalt der Lungen (Air%) und ‚mean linear intercepts‘ (Lm) waren bei *Scnn1b*-TG im Vergleich zu WT-Kontrollen ab 5 Tagen anhaltend erhöht, während bei *Scnn1b*-TG/*NE*<sup>-/-</sup>-Mäusen Air% und Lm ähnlich der WT waren. Das Lungenvolumen (LV) war bei *Scnn1b*-TG im Vergleich zu den WT-Kontrollen ab 14 Tagen anhaltend erhöht, und bei *Scnn1b*-TG/*NE*<sup>-/-</sup>-Mäusen war das LV im Vergleich zu *Scnn1b*-TG/*NE*<sup>-/-</sup> nach 60 Tagen signifikant verringert.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die  $\mu$ CT sensitiv ist, um den Beginn und das Fortschreiten einer mukoobstruktiven Lungenerkrankung und die therapeutischen Auswirkungen einer genetischen Deletion von NE auf die Morphologie der Atemwege und des Lungenparenchyms bei *Scnn1b*-TG-Mäusen zu detektieren, und dass daher die  $\mu$ CT als empfindlicher Endpunkt für präklinische Studien für neue therapeutische Interventionen bei mukoobstruktiven Lungenerkrankungen dienen könnte.