

Mara Mertiny
Dr. med.

Integrative multimodale Bildgebung bei Lungenfibrose in Nedd4-2^{-/-}-Mäusen

Fach/Einrichtung: Radiologie

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

Ziel dieser Arbeit war die Etablierung einer neuen Imaging-Pipeline um den bisherigen Goldstandard der Histopathologie herum unter Verwendung von integrativer multimodaler Bildgebung.

Die erstmalige Integration der Bildgebungsmodalitäten SR μ CT, Lichtmikroskopie und Rasterelektronenmikroskopie sollte die Grenzen der einzelnen Methoden überwinden und durch Vereinigung der individuellen Vorteile einen maximalen Informationsgewinn erzielen. Dabei sollten Strukturen von Interesse bei Lungenfibrose hinsichtlich ihrer Ultrastruktur, Gewebezusammensetzung und ihrem 3D-Kontext analysiert werden zum Zweck eines besseren Verständnisses der krankheitsspezifischen Gewebeschädigung.

Hierfür wurden gezielt Proben aus 13 Nedd4-2-Mäuselungen genommen in allen drei Modalitäten untersucht. Neben der Betrachtung von fibrosespezifischen Strukturen von Interesse wie Fibroblastenfoci und Honeycombing-ähnlichen Lufträumen wurden auch quantitative Analysen durchgeführt: So erfolgte eine Quantifizierung der fibrotischen Veränderungen mittels 3D-Gewebedichteanalyse im SR μ CT und CPA-Analyse in der Histologie sowie die manuelle Erfassung von Ym1-Kristallen und der Zellzahl. Daneben wurde evaluiert, ob und inwiefern sich die Lungenfibrose auf die Alveolargangeometrie und die Lungenfunktion auswirkt.

Weiterhin wurde mithilfe von immunhistochemischen Färbungen die molekularbiologische Identität von kristallinen Strukturen als Ym1-Kristalle und deren Phagozytose durch Makrophagen über den Nachweis von CD68 bestätigt. Auch MUC5B konnte als Hinweis auf eine Bronchialisierung und Kollaps von Lufträumen in peripheren Atemwegen detektiert werden.

Der neue hier etablierte multimodale und multiskalare Bildgebungsansatz erbrachte neue Erkenntnisse zu bislang wenig verstandenen Strukturen: So wurde festgestellt, dass die Honeycombing-ähnlichen Lufträume untereinander verbunden sein können und über eine diskontinuierliche Begrenzung verfügen. Dies wurde durch die Einbettung lichtmikroskopischer und elektronenmikroskopischer Bilddaten in ihren dreidimensionalen Kontext und eine gezielte Segmentierung ermöglicht. Auch die Entdeckung von Ym1-

Kristallen und die Analyse ihrer ultrastrukturellen Beschaffenheit ist ein Resultat des neuen Ansatzes.

Bei *Nedd4-2^{-/-}*-Mäusen handelt es sich um eines der wenigen derzeit existierenden Mausmodelle mit Entwicklung einer progressiven Lungenfibrose. Es konnte gezeigt werden, dass zumindest einige der humanen Charakteristika der Lungenfibrose wie Fibroblastenfoci, Honeycombing-ähnliche Lufträume und septale Retraktion auch in der murinen Lunge auftreten. Daher sollte dieses Mausmodell für die Forschung von Pathogenese und möglicher therapeutischer Strategien in zukünftigen Studien herangezogen werden.

Die Verwendung eines progressiven Lungenfibrose-Mausmodells zusammen mit dem hier etablierten multimodalen und multiskalaren Bildgebungsansatz birgt das Potential, in Zukunft Fortschritte in der Diagnose und dem Verständnis der Entwicklung von Lungenfibrose zu erzielen.