

## Teilprojekt P7

# Bildgebende Charakterisierung und Quantifizierung der Vaskulogenese bei Arthritis

Georg Schett

Innere Medizin 3

Universitätsklinikum Erlangen

Klaus Engelke

Institut für Medizinische Physik

Universität Erlangen-Nürnberg

### Ergebnisse aus Phase I - Ziele und Lösungsansätze für Phase II

#### Hochauflösende Darstellung der Gelenkarchitektur

In Phase I des Projekts wurde mit hochauflösenden Bildgebungsverfahren wie z.B. der  $\mu$ CT gezeigt, wie die Gelenkarchitektur bei Gelenkentzündung (Arthritis) verändert wird und wie diese durch molekulare Interventionen modifiziert werden kann. Es wurde die strukturelle Veränderung am Gelenk, die im Rahmen einer Arthritis bei Tumor-Nekrose-Faktor überexprimierenden (hTNFtg) Mäusen auftreten, dargestellt (Abbildung 1) und quantifiziert. Mithilfe der  $\mu$ CT wurde gezeigt, dass durch Knock-out des Gens für Interleukin-1 Strukturveränderungen vollständig verhindert werden können. Ein zweites Beispiel ist die Modifikation der trabekulären Knochenarchitektur durch regulatorische T-Zellen, wobei mittels der entwickelten Techniken die 3D Knochenarchitektur dargestellt (Abbildung 2) und mit Strukturparametern wie z.B. Trabekelvolumen, -dicke, und -abstand, oder des sogenannten Structure Model Index quantifiziert werden können.

#### Adaptive 3D Segmentierung der Trabekelstruktur

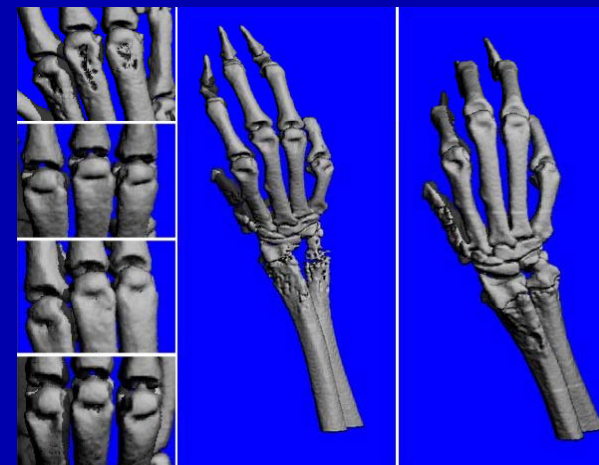
Aufgrund von Partialvolumenartefakten führt die Benutzung globaler Schwellwerte entweder zu einer Übersegmentierung oder einer Unterbrechung trabekulärer Strukturen (Abbildung. 3). Dagegen kann mit 3D lokal-adaptiven Schwellwerten sowohl die trabekuläre Struktur der Metaphyse als auch die Struktur entlang der Wachstumsfuge und des subchondralen Knochens adäquat segmentiert werden. Weiterhin sind lokal adaptive Schwellwerte unabhängig vom Benutzer und ermöglichen konsistente automatisierte Analysen.

#### Vaskularisierung bei Arthritis

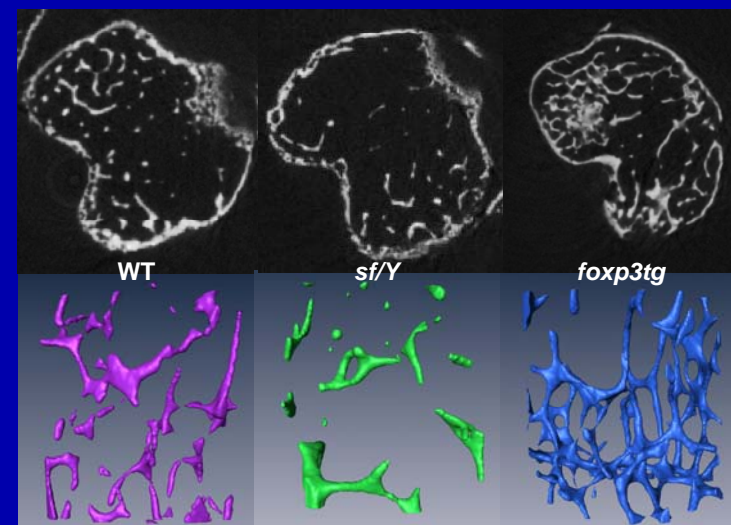
Vaskulogenese ist ein wesentlicher pathophysiologischer Prozess bei chronischen Entzündungsreaktionen, im Besonderen bei Arthritis. Phase 1 hat den Grundstein für eine hochauflösende Darstellung der Gelenkarchitektur ermöglicht und die technischen Voraussetzungen für die Analyse der Gefäßstruktur bei entsprechender Kontrastmitteldarstellung mittels  $\mu$ CT geschaffen. Die Struktur des Gefäßnetzwerks ähnelt in ihren Verästelungen den Strukturen des trabekulären Knochens, die bereits mittels  $\mu$ CT in hoher Auflösung dargestellt und rechnerisch erfasst werden können. Das in diesem Projekt verwendete Mausmodell (hTNFtg Maus) zeichnet sich durch eine massive Gefäßneubildung aus. Die Darstellung der Gefäßarchitektur und der Gefäßneubildung im entzündlich veränderten Gelenk war bisher nicht möglich. Untersuchungen der Vaskulogenese beschränkten sich auf histologische Untersuchungen der betroffenen Gelenke.

#### Darstellung des Gefäßnetzes bei Arthritis mittels Kontrastmittel-unterstützter hoch-auflösender CT

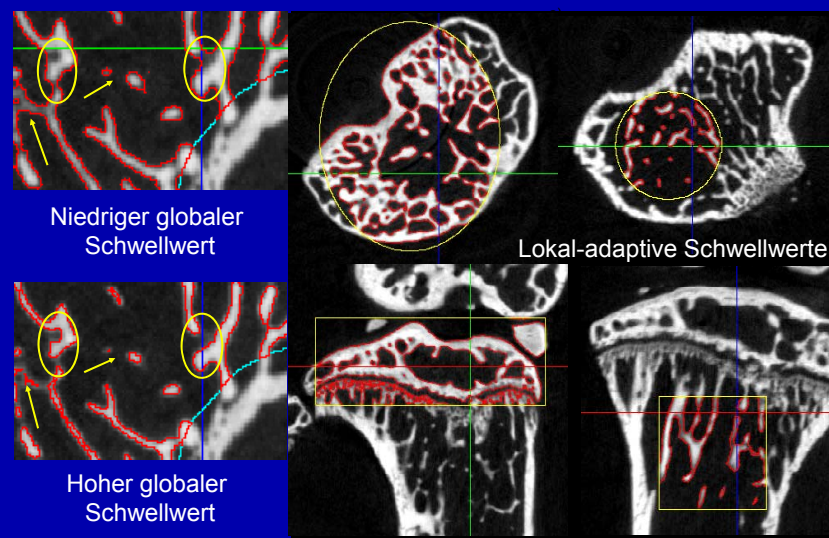
Abbildung 4 zeigt erste Versuche zur Darstellung von Gefäßen im Kniegelenk einer hTNFtg Maus. Dies wurde durch Füllung mit einem bleihaltigen Kontrastmittel erreicht. Im Rahmen des Projektes sollen durch 3D Darstellung und Quantifizierung des Gefäßsystems bei Entzündungsreaktionen biologische Fragestellungen wie die Dynamik und die therapeutische Beeinflussung der Vaskulogenese untersucht werden. Ziel ist die Erarbeitung einer reliablen Methode, um den Effekt entzündungshemmender Therapien (wie anti-TNF) oder direkter Hemmung der Angiogenese direkt und quantitativ aufzuzeigen.



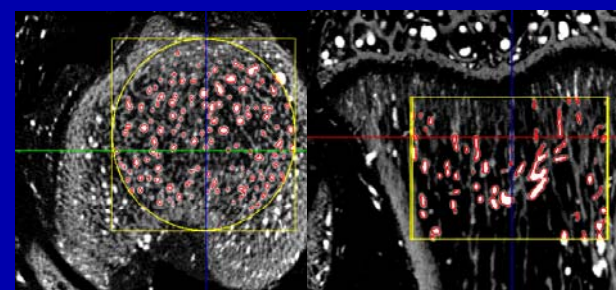
**Abb. 1:** Links: Metacarpophalangealgelenke von Wildtyp, hTNFtg, IL1-defizienten (IL-1<sup>-/-</sup>) und hTNFtg/IL-1<sup>-/-</sup> Mäusen. Erosionen sind nur bei hTNFtg Mäusen zu erkennen; Mitte: 3D Rekonstruktion der Vorderpfote einer hTNFtg Maus mit karpalen Erosionen; rechts: 3D Rekonstruktion der Vorderpfote einer hTNFtg/IL-1<sup>-/-</sup> Maus ohne Erosionen



**Abb. 2:** 2D und 3D Darstellung der Trabekelstruktur im Bereich des Tibiakopfes bei hTNFtg Mäusen. Modifikation der Knochenarchitektur durch einen adoptiven Transfer von Knochenmark aus Wild-Typ (WT), foxp3<sup>-/-</sup> (sf/Y) oder foxp3-transgenen Mäusen (foxp3tg).



**Abb. 3:** 3D Segmentierung der trabekulären Struktur in der Epi- und Metaphyse der Maustibia in  $\mu$ CT Datensätzen; Voxelgröße: 15  $\mu$ m isotrop



**Abb. 4:** Gefäßsystem einer Labormaus. Microfil MV 120, Voxelgröße: 9  $\mu$ m isotrop, alle segmentierten Gefäße sind miteinander verbunden

#### Veröffentlichungen in Phase I

- Zwerina J, Redlich K, Polzer K, Joosten L, Krönke G, Distler J, Hess A, Pundt N, Pap T, Hoffmann O, Gasser J, Scheinecker C, Smolen JS, van den Berg W, Schett G. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jul 10;104(28):11742-7
- Museyko O, Eisa F, Hess A, Zerfass P, Kalender W, Engelke K. The use of binary segmentation masks improves the registration accuracy of bone structures in CT images. Medical Image Analysis, eingereicht
- Zaiss MM, Sarter K, Frey B, Hess A, Zwerina J, Nimmerjahn F, Engelke K, Kollias G, Voll R, Burkhardt M, Rauh M, Kroczeck R, Ziegler S, Schett G, and David JP. Tregs: T cell regulators of bone. J Exp Med eingereicht.
- Lu J, Schett G, Engelke K. Improved Segmentation of Trabecular Bone in  $\mu$ CT Images Using Local Adaptive Thresholds. Konferenzstipendium Osteologie 2009