

## ***Transversale Relaxation in Glioblastom- und gesundem Hirngewebe und deren Kapillarverteilungen im Gibbs Entropiemodell***

A. Hahn<sup>1\*</sup>, K. Zhang<sup>2</sup>, K. Deumelandt<sup>3,4</sup>, T. Krüwel<sup>5</sup>, J. Bode<sup>5</sup>, V. Sturm<sup>2</sup>, L. Buschle<sup>1,2</sup>, M.O. Breckwolddt<sup>1,3</sup>, B. Tews<sup>5</sup>, M. Platten<sup>3,4</sup>, S. Heiland<sup>1</sup>, M. Bendszus<sup>1</sup>, C.H. Ziener<sup>1,2</sup>, F.T. Kurz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>Radiologie E010, DKFZ, Heidelberg, Deutschland

<sup>3</sup>Klinische Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie, DKFZ, Heidelberg

<sup>4</sup>Neurologische Klinik und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>5</sup>Molekulare Mechanismen der Tumorerkrankung, Schaller Forschungsgruppe an der Universität Heidelberg und DKFZ, Heidelberg, Deutschland

\* artur.hahn@med.uni-heidelberg.de

**Abstract:** The texture of T2- and T2\*-maps is quantified in glioblastoma and healthy contralateral brain tissue by the entropy in relaxation time distributions. BOLD-based dephasing simulations using 3D-ultramicroscopy (SPIM) imaged microvasculature are used to probe the vascular influence on relaxation times. Both modalities exhibit higher relaxation time variability in tumors. The regularity in the vasculature is quantified by a statistical Gibbs model, revealing higher disorder in tumors, which can possibly be linked to the transverse relaxation time entropy.

**Zusammenfassung:** Die Entropie der T2- und T2\*-Verteilungen in Glioblastom- und kontralateralem, gesundem Hirngewebe wird aus quantitativer MR-Bildgebung ermittelt. Basierend auf dem BOLD-Effekt und 3D-Ultramikroskopie (SPIM) Aufnahmen der Kapillarstruktur wird der vaskuläre Einfluss auf die Spin-Dephasierung untersucht. Beide Betrachtungen zeigen eine erhöhte Variabilität der Relaxationszeiten in Tumorgewebe. Die Regelmäßigkeit der Gefäßanordnungen wird mithilfe eines statistischen Gibbs-Punktmodells quantifiziert. Der erhöhte Grad an Unordnung, der so im Tumor parametrisiert wird, kann mithilfe dieses Modells möglicherweise mit der MR-Entropie korreliert werden.

### **Motivation**

Die gefäßinduzierte Spin-Dephasierung und damit verbundene Variabilität in den transversalen Relaxationszeiten kann in der Tumordiagnostik prädiktiv genutzt werden. Mithilfe eines statistischen Modells aus der Plasmaphysik kann die geometrische Ordnung der Gefäßarchitektur mit Eigenschaften der transversalen Relaxation verknüpft werden.

### **Material und Methoden**

6-8 Wochen alten C57Bl/6J Mäusen (n=6) wurden stereotaktisch U87 oder GL261-Tumorzellen injiziert. 21 Tage später wurden mit einem 9.4 T Kleintier-MRT T2- und T2\*-Karten der pathologischen Gehirne gemessen (in-plane Auflösung 0.1mm, Schichtdicke 0.5mm, FOV 1,5x1,5cm, T2-Karten aus MSME-Sequenzen mit TE=6,5:6,5:195ms und TR=4s, T2\*-Karten aus MGE-Sequenzen mit TE=2,5:4:62,5ms, TR = 68,5ms). Zur Gefäß-Fluoreszenzmarkierung wurde anschließend Lectin-FITC injiziert und es erfolgten Tissue Clearing und SPIM Lichtscheibenmikroskopie nach einem etablierten Protokoll (1).

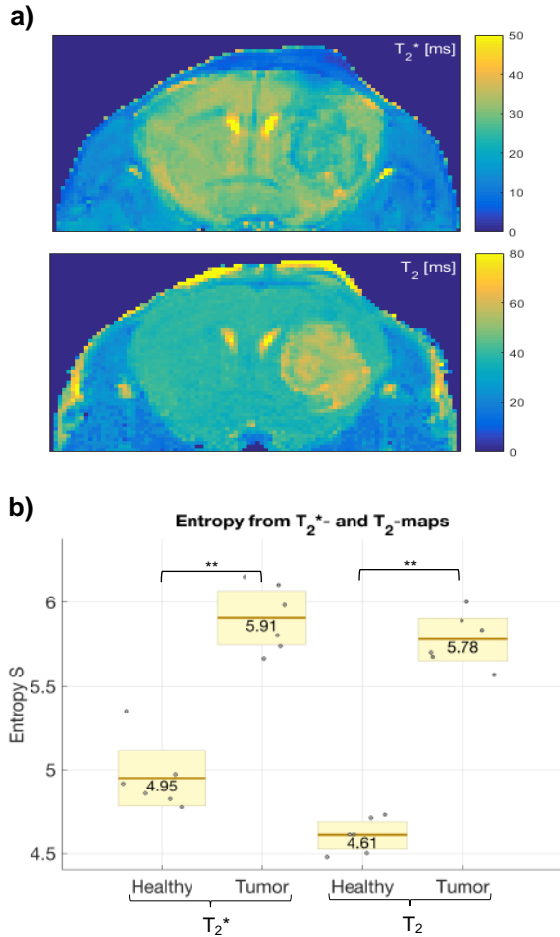
Die hochaufgelöste 3D-Gefäßarchitektur wurde für jeweils 18 (0.7mm)<sup>3</sup> Ausschnitte aus Tumor- und gesunden Hirnarealen extrahiert. Die Spin-Dephasierung des FID und SE auf Basis der Mikrovaskulatur (BOLD-Effekt) mit Protonen-Diffusion wurden numerisch in C++ implementiert und die Ordnung der Gefäßverteilungen mithilfe eines statistischen Gibbs-Punktfeldmodells in Matlab quantifiziert. Das Gibbs-Modell parametrisiert durch den Ordnungsparameter  $\Gamma$  die Regelmäßigkeit der Gefäßanordnung im Gewebe (2). Die Shannon-Entropie der transversalen Relaxationszeiten aus Experiment und Simulation quantifiziert die Streuung der Relaxationszeiten in dem jeweiligen Gewebetyp. Die Entropie der gemessenen Relaxationszeiten wird mit der simulierten Dephasierung verglichen und der Gefäßordnung gegenübergestellt.

### **Ergebnisse**

Die MR-Aufnahmen weisen eine erhöhte Heterogenität der Relaxationszeiten im Glioblastom gegenüber gesundem Hirngewebe auf (Fig. 1). Numerische Simulationen der

gefäßinduzierten Spin-Dephasierung reproduzieren dies (Fig. 2,a) und es können die Entropiewerte  $S_{T_2^*,H} = 1,38$  und  $S_{T_2^*,T} = 2,89$ , sowie  $S_{T_2,H} = 1,66$  und  $S_{T_2,T} = 3,42$  für gesundes Hirn- bzw. Tumorgewebe ermittelt werden.

Die ermittelten Ordnungsparameter  $\Gamma$  des Gibbs-Modells weisen komplementär einen signifikant niedrigeren Ordnungsgrad in den Kapillarverteilungen im Glioblastom gegenüber gesundem Hirngewebe auf (Fig. 2,b).

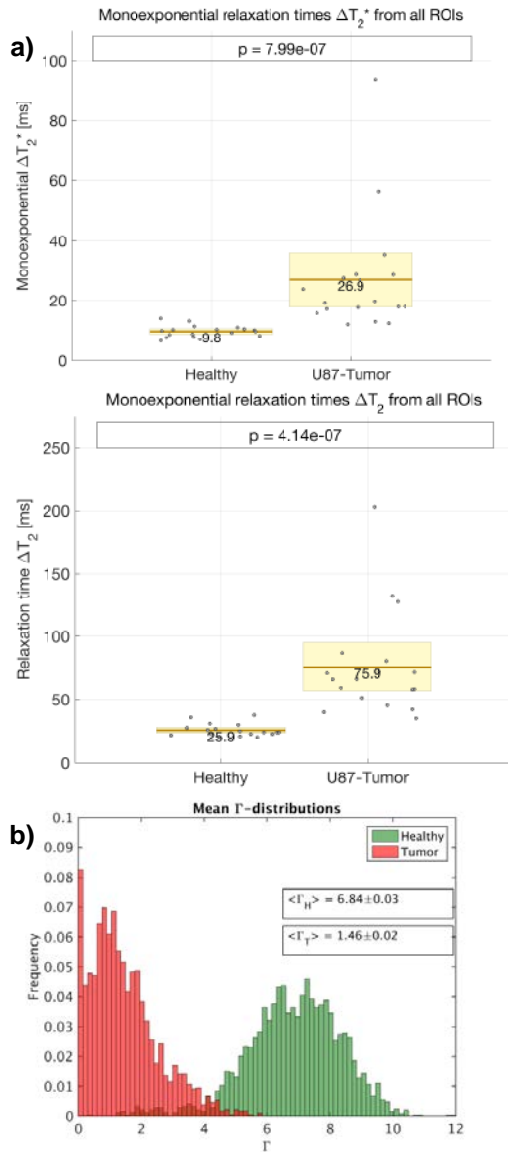


**Fig.1:**(a) Beispiel einer gemessenen  $T_2^*$ - (oben) und  $T_2$ -Karte (unten) mit Glioblastom in linker Hemisphäre und (b) Entropie der Relaxationszeiten aus jeweils  $n = 6$  Glioblastom- und kontralateralen, gesunden Hirnregionen mit jeweiligem Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall in schraffierter Fläche.

### Diskussion

Trotz weiterer Einflüsse auf die transversale Relaxation in biologischem Gewebe kann die bei MR-Messungen beobachtete Streuung der  $T_2$ - und  $T_2^*$ -Zeiten durch alleinige Betrachtung der gefäßinduzierten Dephasierung in beiden Gewebetypen reproduziert werden. Das Gibbs-Modell eignet sich prinzipiell zur Unterscheidung von Tumolvaskulatur im Gehirn. Eine analytische Verknüpfung des betrachteten Gibbs-Punktmodells mit der Spin-

Dephasierung bei MR-Messungen wird momentan erarbeitet. Es wurde gezeigt, dass dies einen hohen diagnostischen Wert haben könnte.



**Fig. 2:** (a) Relaxationszeiten aus monoexponentiellen Fits der gefäßgeschuldeten Spin-Dephasierung bei FID (oben) und Spinecho (unten) aus Simulationen auf je 18 repräsentativen Gewebeausschnitten und (b) Verteilungen des Ordnungsparameters  $\Gamma$  des Gibbs-Punktfeldmodells zur Quantifizierung der Unordnung in der Gefäßtopologie aus jeweils 18 Gewebeausschnitten mit Mittelwerten  $\langle \Gamma_H \rangle$  und  $\langle \Gamma_T \rangle$ .

### Referenzen

1. Breckwoldt MO, Bode J, Kurz FT, Hoffmann A et al. Correlated magnetic resonance imaging and ultramicroscopy (MR-UM) is a tool kit to assess the dynamics of glioma angiogenesis. eLife 2016;5:e11712.
2. Karch R et al. A Gibbs point field model for the spatial pattern of coronary capillaries. Physica A 2006;369(2):599-611.