

# Rapport mi-terme de mobilité – Dr Ilyes BENLALA

Fonds Broussin-Delorme / Fondation Bordeaux Université

## Période :

1er février 2022 – 31 octobre 2022

## Institution d'origine :

CHU / Université de Bordeaux

Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux / INSERM U1045

Unité d'imagerie Thoracique et Cardiovasculaire

Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque

Avenue de Magellan, 33604 Pessac Cedex, France

## Lieu de mobilité :

Institute for Clinical Radiology, Ludwig Maximilian University Hospital Munich, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL)

Directeur: Pr Julien Dinkel

Université de Munich (LMU), Bavière, Allemagne



## 1. Introduction

L'objectif de cette mobilité post doctorale est d'acquérir une solide expérience dans l'imagerie IRM fonctionnelle du poumon sans contraste. En effet, la structure d'accueil (Université Ludwig Maximilian de Munich et le centre de recherche pulmonaire de Munich) est pionnière dans l'imagerie fonctionnelle de ventilation et de perfusion sans contraste utilisant une technique élégante basée sur la décomposition du Fourier. En outre, la structure d'accueil possède une expertise dans le développement et l'optimisation des séquences IRM dédiées à l'imagerie pulmonaire. Cette mobilité a également pour objectif de construire une collaboration pérenne entre les deux structures notamment en initiant une étude clinique dont l'objectif est de valider l'IRM fonctionnelle sans contraste dans le suivi de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) chez les patients atteints de mucoviscidose.

En outre, la mobilité au sein du centre de recherche pulmonaire de l'Université Ludwig Maximilian de Munich a pour but de renforcer les liens entre les deux équipes en développant différents projets et axes de recherche :

- L'évaluation de différents algorithmes de recalage d'image IRM du poumon et le développement d'outils d'évaluation objective du recalage qui est une étape indispensable avant l'utilisation du pipeline d'analyse fonctionnelle par décomposition du Fourier.
- Le développement et l'optimisation de nouvelles techniques de reconstruction d'images IRM pulmonaire dynamique en respiration libre à temps d'écho ultra court (UTE) pour l'imagerie fonctionnelle sans contraste.
- Le développement d'outils d'évaluation de la segmentation de l'enveloppe pulmonaire à partir des images scanner en inspiration et en expiration.
- Le développement de modèle d'intelligence artificielle à partir de scanners thoraciques afin de prédire le pronostic des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

Lors de cette mobilité, une activité clinique d'observation est également réalisée permettant de rencontrer les radiologues locaux, d'observer l'organisation du travail clinique dans un hôpital universitaire d'Allemagne, d'assister aux différentes formations et aux staffs hebdomadaire. Une réunion d'équipe est programmée tous les jeudis pour suivre l'avancement des différents projets entamés.

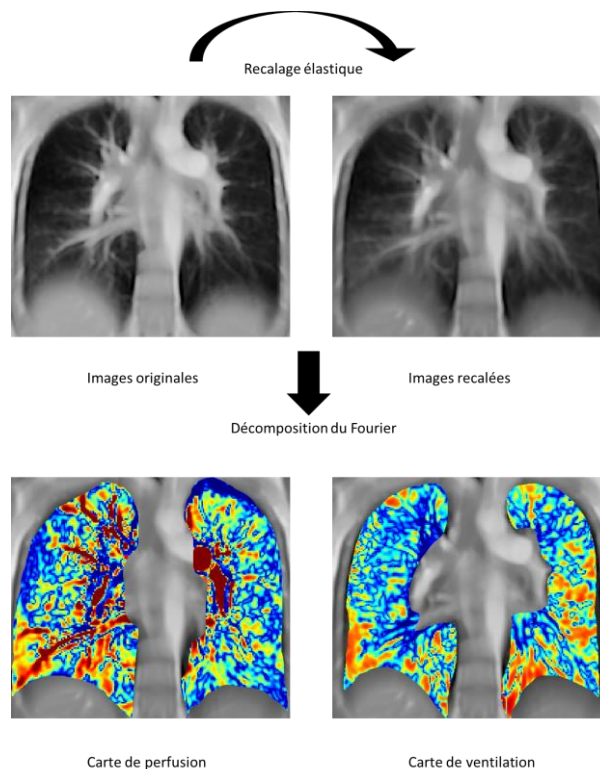
## 2. Projets initiés au cours de la mobilité et état d'avancement

### 2.1. IRM fonctionnelle sans contraste dans le suivi de l'ABPA

Nous avons évalué les différents algorithmes de recalage des images IRM pulmonaire en Trufisp en analysant l'impact du recalage sur les résultats quantitatifs des cartographies de ventilation et de perfusion générées par décomposition du Fourier.

Les différents algorithmes de recalage élastique produisent des résultats visuellement comparables. En revanche, les quantifications des cartographies de ventilation et de perfusion diffèrent d'un algorithme à l'autre. Cependant, les cartographies de ventilation et de perfusion sont calculées de manière relative, où chaque patient représente son propre contrôle. Les différences entre les quantifications des différents algorithmes semblent avoir un impact limité sur le résultat final.

Le volet clinique de cette évaluation est en cours, dont l'objectif est de valider l'IRM fonctionnelle sans contraste par décomposition du Fourier ainsi que l'IRM morphologique haute résolution (UTE) avant et après traitement de l'ABPA chez les patients atteints de mucoviscidose.



## 2.2. IRM 3D UTE dynamique pour l'étude de la ventilation pulmonaire

L'objectif de ce projet est d'évaluer la faisabilité du réarrangement rétrospective des différentes images IRM UTE 3D acquises lors des différents cycles respiratoires sans le recours à des acquisitions en apnée.

Nous avons séparé les données d'imagerie acquise en respiration libre en six ensemble de données 3D pour les différentes phases respiratoires. Cela a été rendu possible grâce à l'analyse de la variation du signal DC de façon rétrospective. En effet, chaque cycle respiratoire a été divisé en six phases égales. Ainsi, les images de chaque phase respiratoire ont été reconstruites séparément.

Ce travail a fait l'objet d'une présentation sous forme de poster lors des journées annuelles du DZL group (le groupe allemand pour la recherche pulmonaire).




### 3D-UTE free-breathing ventilation resolved imaging

Rabea Klaas<sup>1,2</sup>, Ilyse Benkhalil<sup>1,2,3</sup>, Thomas Gauss<sup>1,2</sup>, Thomas Benkert<sup>4</sup>, Julian Dinkel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, LMU Klinikum, University of Leoben, Austria; <sup>2</sup>Department of Radiology, LMU Klinikum, University of Leoben, Austria; <sup>3</sup>Department of Radiology, LMU Klinikum, University of Leoben, Austria; <sup>4</sup>Department of Radiology, LMU Klinikum, University of Leoben, Austria

#### 3D-UTE Lung MRI in free-breathing

Respiratory diseases are one of the leading death causes in the world. Even though CT is still the gold standard in lung imaging, lung MRI has gained more and more interest in morphological imaging of diseases like chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or cystic fibrosis (CF). In order to tackle the fastly decaying signal, due to short T2\* times in the lung and possible lacking patient compliance, a non-contrast enhanced proton MRI free-breathing technique employing a 3D-UTE golden angle stack-of-spirals sequence has been investigated. A retrospective sorting strategy based on the intensity of the DC-signal is used to reconstruct six 3D volumes in different breathing phases for one healthy volunteer. The scan was acquired in 364 s using 3550 spirals and 60 partitions to sample the k-space. Having the full expiration and full inspiration images readily available, allows to extract the functional information i.e. the ventilation of the lung by subtracting these two end states. The six reconstructed breathing phase bins as well as the ventilation map show promising results in terms of signal in the lung parenchyma in the first and expected homogeneity in the latter case. However, not all partitions seem to have enough spirals in order to reconstruct the 3D volume without streaking artifacts corresponding to undersampling. Before this method can be applied to patients, advanced iterative reconstruction techniques need to be considered, as they potentially reduce or circumvent the undersampling artifacts.

#### Functional lung imaging

Non-contrast enhanced proton MRI has been considered for a while as a major challenge in the medical imaging field owing to the low proton content and the rapid decay of the lung signal. The development of ultra-short echo times sequences (UTE) has been a game changer and morphological imaging of the lung using UTE sequences has been found similar to that of CT. Several studies already showed that functional 2D lung MRI allows to assess lung ventilation in obstructive lung diseases (i.e. cystic fibrosis (CF) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) using amongst others Non-uniform Fourier Decomposition (NUFFT), SENSEFLUX<sup>1</sup> or PRIFLUX<sup>2</sup>. However, the use of 2D non-UTE acquisition limits the whole lung coverage and suffers from the fast T2\* signal decay. The extension of functional lung imaging to 3D was successfully shown for radial trajectories in 3D FLASH stack-of-stars sequence<sup>3</sup> or in 3D-UTE based half sequences. Indeed, UTE sequences provide additional advantages in terms of time efficiency and observed signal-to-noise ratio (SNR) in the lung parenchyma<sup>4</sup>. Another widely used and robust 3D-UTE sequence is based on stack-of-spirals trajectories (see Figure 1). Thus, the purpose of this project is to investigate the feasibility of retrospective sorting using an intensity-based re-slicing strategy with a stack-of-spirals sequence.



Figure 1. Illustration of the k-space trajectories in the 3D-UTE stack-of-spirals sequence using interleaved spirals rotated by the golden angle of 131°.

#### Ventilation resolved reconstruction

The free-breathing acquired scan was successfully separated into six different 3D datasets for the different breathing phases. The retrospective sorting of the spirals was performed based on the DC-signal of the scan, which was retrieved from the mean signal of the first two measured points of each spiral in k-space (Figure 2). Due to the short repetition time TR, a high sampling frequency has been achieved necessary to resolve the signal variation introduced by the breathing frequency (0.2-0.3 Hz). After filtering the signal with a Savitzky-Golay filter, the mean signal amplitude is determined by using the mean of the peaks and then divided into six equally spaced phases depending on the signal amplitude. The spirals acquired in these signal intensity ranges are collected into the corresponding phase bins. Spirals with a DC-signal higher or lower than the mean of the peaks are taken into account for bin 1 and 6, respectively. Each defined breathing phase is reconstructed separately.



Figure 3. The six reconstructed breathing phases presented for another slice selected from the 3D volume. Unlike to the slice shown in Figure 1, the signal intensity corresponds to different numbers of spirals. Additionally, streaking artifacts due to undersampling become more prominent and also depend on the signal in the lung parenchyma. This would lead to false results for the ventilation maps.

#### Extraction of functional information

3D-UTE free breathing stack-of-spirals lung MRI combined with the proposed retrospective re-sorting strategy of the acquired spirals allows the reconstruction of six different breathing phases of the whole lung MRI images. This approach therefore also provides 3D datasets of full inspiration and full expiration without any breath-hold or respiratory triggering during the data acquisition, which is especially beneficial for children or old patients and would also offer comparability to CT scans that are usually performed in both end states. With breathing-resolved imaging, it is possible to access the functional information of the lung. Being able to reconstruct both full inspiration and expiration, a ventilation map can be generated by elastically registering and subtracting the two end states. This map represents the change of air content that corresponds to density changes of the lung during breathing. The ventilation map of the manually segmented lung for the slice chosen in Figure 3, using the Advanced Normalization Tools (ANTs), is shown in Figure 4.



Figure 4. The ventilation map of the manually segmented lung for the slice chosen in Figure 3, using the Advanced Normalization Tools (ANTs), is shown in Figure 4.

#### Image acquisition and retrospective sorting

The 3D-UTE MRI scan of one volunteer was performed in free-breathing on a 1.5 T MR scanner (MAGNETOM Sola, Siemens, Eschschaustrasse 47, Erlangen, Germany) with a post-grease sequence using a stack-of-spirals and a golden-angle approach to sample the k-space with 100 partitions containing 3550 interleaved spirals with a spiral duration of 0.8 ms and a FWHM of 600 mm x 600 mm x 300 mm.

With TR=0.56 ms and TR=1.82 ms, this results in a total acquisition time of 364 s. A volume fraction and a resolution of 3.7 x 3.7 x 3.7 mm with 30° undersampling in partition direction. The re-sorting and breathing-phase-wise reconstruction was implemented in MATLAB using the Automatic Reconstruction Toolbox (ARTX).



Figure 2. The left side shows the end golden angle acquisition where every spiral is acquired for each partition. The right side shows the sorting of the DC-signal intensity into six bins depending on the signal intensity. The range of the bins is defined by the mean amplitude of the signal intensity. Spirals with intensity higher or lower than the mean maximum and minimum are collected in the 1st (expiration) and 6th (expiration), respectively.

#### References

1. Dinkel J, Gauss T, Knaflitz A, et al. Lung morphology assessment of acute fibrosis using MRI with ultra-short echo times and a stack-of-spirals trajectory. In: *Proc. SPIE*. SPIE; 2019:1197-1200.
2. Benkert T, Gauss T, Knaflitz A, et al. Non-uniform Fourier decomposition MRI for ventilation and perfusion weighted imaging of lung. *Magn Reson Med*. 2018;80(1):150-161.
3. Knaflitz A, Gauss T, Benkert T, et al. Non-uniform Fourier decomposition MRI for ventilation and perfusion weighted imaging of lung. *Magn Reson Med*. 2018;80(1):150-161.
4. Knaflitz A, Gauss T, Benkert T, et al. Non-uniform Fourier decomposition MRI for ventilation and perfusion weighted imaging of lung. *Magn Reson Med*. 2018;80(1):150-161.
5. Dinkel J, Gauss T, Knaflitz A, et al. Lung morphology assessment of acute fibrosis using MRI with ultra-short echo times and a stack-of-spirals trajectory. In: *Proc. SPIE*. SPIE; 2019:1197-1200.

Ilyse Benkhalil  
E-Mail: [ilyse.benkhalil@lmu.de](mailto:ilyse.benkhalil@lmu.de)

Rabea Klaas  
E-Mail: [rabea.klaas@lmu.de](mailto:rabea.klaas@lmu.de)

## 2.3. Evaluation de la segmentation de l'enveloppe pulmonaire à partir des scanners thoraciques

L'objectif de ce projet est de développer un score objectif pour évaluer la robustesse de la segmentation pulmonaire sur des scanners thoraciques en inspiration et en expiration.

En supposant une relation linéaire entre les valeurs HU et la densité de masse dans le poumon, et étant donné que la masse totale de tissu pulmonaire pour les scanners en inspiration et en expiration d'un patient reste constante, une segmentation pulmonaire parfaite devrait produire la même "masse HU". Notre score a été évalué en comparaison à une segmentation manuelle des poumons réalisée par un radiologue expert (IB). Les résultats préliminaires montrent un écart entre les masses pulmonaires à l'inspiration et à l'expiration inférieur à 1%.

Ce travail a également fait l'objet d'un poster présenté lors des journées annuelles du DZL group (le groupe allemand pour la recherche pulmonaire).

### LuMaS: A new robustness score for lung segmentation algorithms on CT images

Matthias Beck<sup>1</sup>, Ilya Benlali<sup>1</sup>, Balhassar Schachner<sup>1</sup>, Philipp Weipf<sup>1</sup>, Andreas Mittermeier<sup>1</sup>, Theresa Stöber<sup>1</sup>, Tobias Weber<sup>1</sup>, Michael Ingelsch<sup>1</sup>, Julien Dirlikov<sup>1</sup>, Katharina Jöbäck<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Comprehensive Pneumology Center (CPC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Member, Department of Radiology, University Hospital, 1000 Munich, 1000 Berlin, 90000 Cologne in collaboration with: Theodor-Sträubel-Center, 20000 Hamburg, Germany

**Summary / Abstract**

#### Automatic lung segmentation for diseased lungs

- Evaluation of the robustness of Deep Learning-based lung segmentation (LS) algorithms using a new robustness score, dubbed LuMaS
- LuMaS is based on the idea that lung mass should be approximately identical of in- and exhale 3D CT images
- Assessment of the LuMaS using manual expert segmentation
- Preliminary results yield for a mean deviation of the LuMaS of 2.95%

**Introduction / Background**

#### Evaluating the quality of automatic lung segmentation using LuMaS

**Roadmap**

- Manual segmentation necessary but time-consuming and cost-intensive
- Lung segmentation algorithms vary considerably for different lung pathologies

**Goal**

- Development of a human-reader independent robustness score (LuMaS) for LS
- Assessing the quality and robustness of existing Deep Learning-based LS algorithms using LuMaS

**Results**

#### Preliminary results for the LuMaS

LuMaS mean deviation for DZL patients (2.95 ± 2.50%)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Convolution kernel	100*	100*	100*	100*	100*	100*	100*	100*	100*	100*
Size Windows (mm)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Voxel spacing (mm)	0.63	0.58	0.63	0.78	0.53	0.73	0.60	0.70	0.64	0.63
Out-of-plane slice interval	6.8	5.8	6.8	5.8	5.8	6.8	5.8	6.8	5.8	5.8
10-Kelvin Resampling	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	No

#### Overview of LuMaS of 10 double lung transplants (DLTX) using LungMask

**Project outline**

- Developing LuMaS (current step)**
  - Implementation of LuMaS
  - Assessment of LuMaS
    - manual expert LS as "ground truth"
    - Calculation of LuMaS for "ground truth" segmentations
    - Quantification of LuMaS and its error for various acquisition parameters, taking into account physiological effects
- Objective evaluation of different deep learning algorithms for LS using LuMaS**
- Enhancement or development of LS algorithms**
- Creation of a pipeline for automated LS and extraction of quantitative imaging biomarkers**

#### Material & Methods

##### The idea of the LuMaS

**Data**

- CT image
- After one lung lobe
- In- and Late 2D
- Inhale

**Automatic Segmentation using**

**Manual Segmentation**

**LuMaS**

Calculation of the lung mass score

Assessment of different influencing factors (e.g. CT settings)

Each voxel value of a 3D CT scan describes the attenuation of X-rays in the different tissue types in Hounsfield (H) units

$$H = \mu_{\text{tissue}} - \mu_{\text{air}}$$

Assuming a linear relationship of HU values to mass density in the lung window

Idea: total mass of lung tissue for in- and exhale CT scans of a patient is constant (perfect LS algorithm should yield the same "HU mass")

$$\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \text{where } H_{i,j}^{\text{in}} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M H_{i,j}^{\text{ex}}$$

Using the division of the "HU mass" between in- and exhale images give an indication of the robustness of the segmentation

#### Discussion

##### Challenges and outlook for LuMaS

**Challenges**

- Different field-of-views for in- and exhale CT images (Resampling)
- Influence of various images settings
- Influence of physiological effects (e.g. blood flow registration)
- Influence of respiratory air during inhalation (CT on HU mass compensation development?)
- Sensitivity of LuMaS to small changes in segmentation

**Outlook**

- Elimination of the previously mentioned errors/problems
- Validation of the assumption of the linear relationship of HU values to mass density in the lung window
- Testing various deep learning algorithms for LS using LuMaS
- Follow up of the project outline

**References**

[1] Wang, J., Zhou, C., Fu, J., et al. (2020). Automatic lung segmentation in chest imaging by jointly using deep convolutional and graph-based models. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Research*.

[2] Wang, J., Fu, J., Zhou, C., et al. (2021). Automatic lung segmentation in chest imaging by jointly using deep convolutional and graph-based models. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Research*.

[3] Wang, J., Fu, J., Zhou, C., et al. (2021). Automatic lung segmentation in chest imaging by jointly using deep convolutional and graph-based models. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Research*.

**Contact**

Matthias Beck, M.D.  
 e-mail: matthias.beck@imuklinikum.de  
 Phone: +49 89 42034-3333  
 Fax: +49 89 42034-3334  
 Email: matthias.beck@imuklinikum.de

**FOUNDATION BIOMEDICAL RESEARCH**

## **2.4. Machine learning et fibrose pulmonaire idiopathique**

L'objectif de ce projet est de développer un outil machine learning basée sur les radiomics afin de prédire le pronostic des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

Une première étape est d'évaluer la robustesse des caractéristiques radiomics extraites des segmentations des enveloppes pulmonaires à partir des scanners thoraciques après correction des masques par deux radiologues experts (IB et FK) et d'estimer la variabilité inter et intra observateur. Les résultats sont en cours d'analyse.

## **Conclusion**

Le bilan à mi terme de cette mobilité enrichissante au sein de l'Université Ludwig Maximilian et du centre de recherche pulmonaire de Munich a permis d'entamer plusieurs projets collaboratifs dans la thématique de l'imagerie du poumon. Cette mobilité a permis la maîtrise de l'imagerie fonctionnelle IRM pulmonaire sans contraste qui constitue le but principal de ce séjour postdoctoral. Egalement, l'optimisation d'une séquence IRM 3D UTE permettant une évaluation 3D de la ventilation pulmonaire est en cours de réalisation. En outre, des développements d'outils d'évaluation du recalage et de la segmentation pulmonaire ont pu être initiés. En ce qui concerne la valorisation, 2 articles scientifiques et une demande de financement pour un projet commun sont en cours de rédaction. Les perspectives de cette mobilité sont très prometteuses avec une forte collaboration envisagée à long terme.