

Rapport 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 au cours de la mobilité

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

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) chez les patients atteints de mucoviscidose est associée à des lésions pulmonaires graves et nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique. L'imagerie répétée est recommandée pour diagnostiquer et suivre la réponse au traitement de l'ABPA chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, l'exposition itérative aux radiations soulève des inquiétudes chez ces jeunes patients, d'où l'intérêt de développer des méthodes alternatives non irradiantes. Des techniques sans contraste d'évaluation de la ventilation et de la perfusion pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose (ex. l'IRM avec décomposition de Fourier (IRM-FD) ont été rapportées et validées par rapport à la scintigraphie, à l'IRM dynamique après injection de produit de contraste et à l'IRM aux gaz hyperpolarisés. En outre, l'IRM-FD est réalisée sans injection de produit de contraste, ce qui en fait une technique dénuée des risques des effets à long terme du dépôt de produit de contraste gadoliné. Néanmoins, les évaluations longitudinales utilisant l'IRM pulmonaire fonctionnelle avant et après traitement de l'ABPA chez les patients atteints de mucoviscidose manquent dans la littérature. Ainsi, à notre connaissance, notre étude est la première à évaluer l'IRM pulmonaire fonctionnelle dans le cadre du suivi du traitement de l'ABPA chez les patients atteints de mucoviscidose.

Nous avons pris soin d'inclure rétrospectivement des patients dont le diagnostic d'ABPA était posé de manière fiable et dont les mesures sérologiques des IgE avaient été effectuées avant et après traitement, proche de la réalisation des examens IRM. Ainsi, nous avons démontré que l'étendue des défauts sur les cartes de ventilation (V) et de perfusion (Q), obtenues à l'aide de l'IRM-FD, montrait une réduction significative après un traitement spécifique de l'ABPA. En outre, le signal moyen de ventilation sur la carte de ventilation a été significativement augmenté après le traitement. Nos mesures ont montré une très bonne reproductibilité et ont été corrélées aux paramètres obstructifs mesurés aux explorations fonctionnelles respiratoires.

Ce travail a fait l'objet d'une publication qui a été soumise au Journal of Magnetic Resonance Imaging (JMRI) et dont le preprint peut être consulté en suivant ce lien : <https://doi.org/10.1101/2023.03.03.23286576>

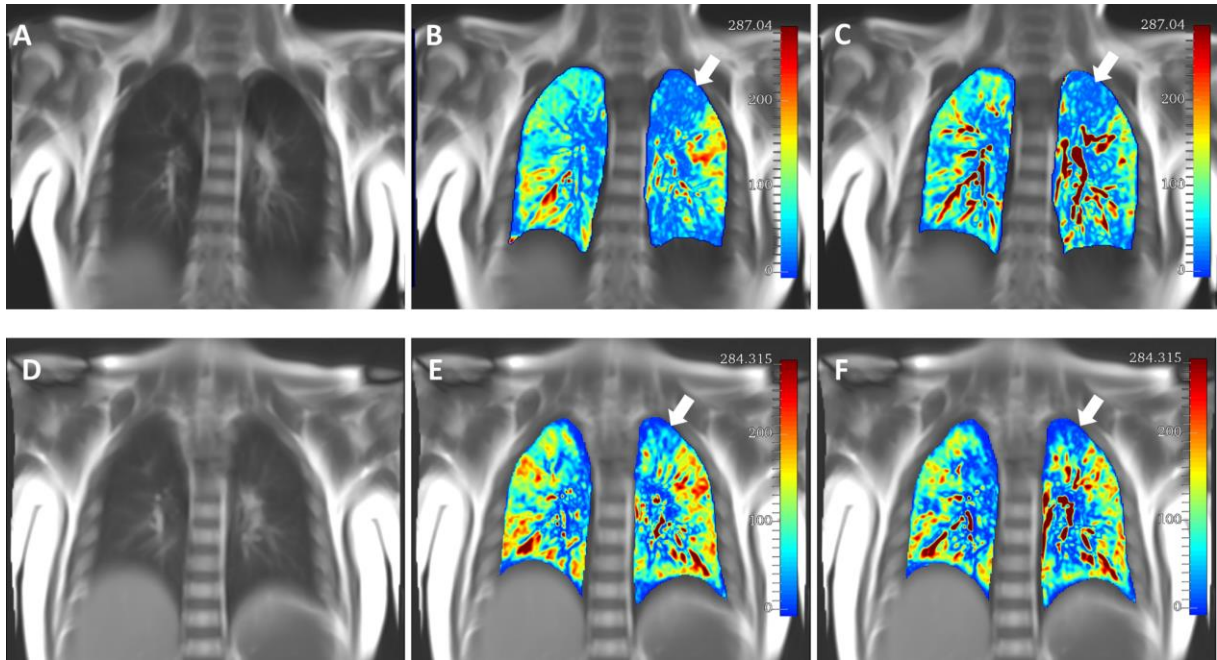


Figure 1: Image coronale 2D IRM des poumons avant (A) et après (D) traitement de l'ABPA. Notez le défaut de ventilation (B) et de perfusion (C) avant le traitement spécifique (flèches blanches) et la diminution de l'étendue des défauts après traitement sur la carte de ventilation (E) et la carte de perfusion (F).

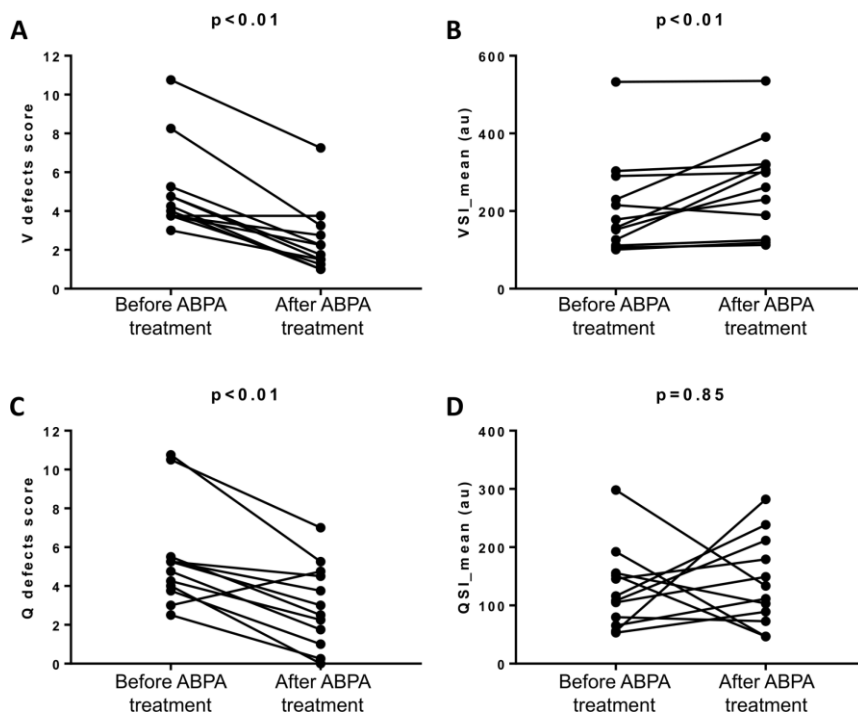


Figure 2 : Comparaisons des mesures visuelles et quantitatives à IRM pulmonaire fonctionnelle avant et après traitement de l'ABPA. ABPA= aspergillose bronchopulmonaire allergique ; V= ventilation ; Q= perfusion ; VSI= intensité du signal de ventilation ; QSI= intensité du signal de perfusion ; au= unité arbitraire.

En outre, 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.

Ce travail a fait l'objet d'un mémoire de Master d'une étudiante de l'Université Maximilian de Munich.

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) et lors de la 4e journée scientifique du Département Sciences et Technologies pour la Santé de l'Université de Bordeaux en Novembre 2022 avec publication d'un abstract (<https://jsts2022.sciencesconf.org/433394>).

3D-UTE free-breathing ventilation resolved imaging

Ilyes Benlala^{1,2,3,4}, Rabea Klaar³, Thomas Gaass³, and Julien Dinkel^{3,4}

¹Centre de recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux – Université de Bordeaux

²Service d'imagerie diagnostique et interventionnelle Sud – CHU Bordeaux

³Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany

⁴LMU University Hospital, Department of Radiology, Munich, Germany

Background: Development of 3D ultrashort-echo times sequences (UTE) was a game changer in morphological imaging of the lung. Functional 2D MRI allows assessing lung ventilation (LV) using Non-uniform Fourier Decomposition (NuFD), SENCEFUL or PREFUL. 3D-LV was successfully performed on 3D FLASH stack-of-stars sequence or on 3D-UTE koosh ball images but not on 3D-UTE stack-of-spirals sequence. **Purpose:** To investigate the feasibility of retrospective gating using a breathing phase-based (BPhW) re-sorting strategy with a stack-of-spirals sequence. **Methods:** Free-breathing 3D-UTE MRI scan of one volunteer was performed on a 1.5T MR-scanner (MAGNETOM Aera, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) with a prototype sequence using a stack-of-spirals and golden-angle acquisition. Protocol parameters were: 60 partitions, 3350 interleaved spirals, spiral duration=0.8ms, FOV=600*600*300mm³, TE=0.05ms and TR=1.81ms, total acquisition time=364s and a resolution of (3.75x3.75x5.0). The BPhW re-sorting reconstruction was implemented in MATLAB using the Berkeley Advanced Reconstruction Toolbox.

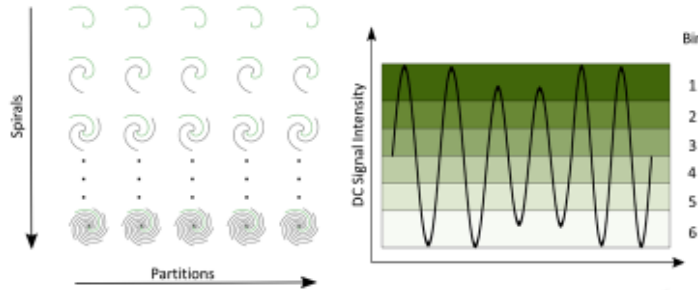
Results: The acquired scan was successfully separated into six different 3D datasets for the different breathing phases. The retrospective sorting of the spirals was performed based on the signal variation observed on the DC-signal. Each breathing cycle is divided into six equally spaced phases depending on the cycle duration. The spirals acquired in these time frames are collected into the corresponding phase bins. Each breathing phase is then reconstructed separately.

Conclusion: The BPhW re-sorting strategy of 3D-UTE stack-of-spirals lung MRI is feasible allowing potential LV evaluation using NuFD.

Material and methods

Image acquisition and retrospective sorting

- ▶ Six different 3D datasets for the different breathing phases.
- ▶ The retrospective sorting was based on the signal variation observed on the DC-signal
- ▶ High sampling frequency has been achieved necessary to resolve the signal variation introduced by the breathing frequency (0.2-0.3 Hz).
- ▶ 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.



Results

Ventilation resolved reconstruction

- ▶ 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 MR images.

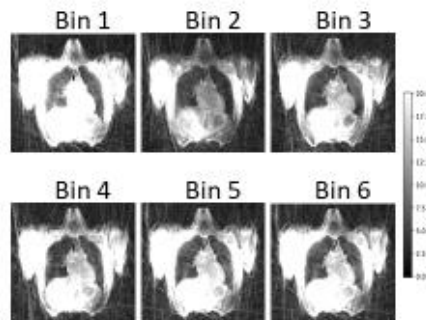


Figure 3: The six reconstructed breathing phases for an exemplary slice chosen from the 3D volume for the intensity-based sorting. The differences in brightness for the bins originates in the different amount of spirals assigned to the corresponding bin

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 fait l'objet d'un poster présenté lors des journées annuelles du DZL group (le groupe allemand pour la recherche pulmonaire). Il s'agit également d'un travail intégré dans un mémoire d'un étudiant de l'Université Technique de Munich (TUM).

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

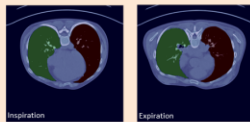
Matthias Bock^{1,2}, Ilyes Benlala^{1,2}, Balthasar Schachner^{1,2}, Philipp Wesp², Andreas Mittermeier², Theresa Stüber², Tobias Weber², Michael Ingrisch², Julien Dinkel^{1,2}, Katharina Jeblick^{1,2}

¹Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Munich; ²Department of Radiology, University Hospital, LMU Munich; ³Univ. Bordeaux, INSERM, Centre de recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, F-33000 Bordeaux, France

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 to a mean deviation of the LuMaS of 2.95%



Slice of an CT image in inhale (left) and exhale (right) state with an overlay of a lung segmentation generated by the Lungmask^{HL} algorithm.

Introduction / Background

Evaluating the quality of automatic lung segmentation using LuMaS



Today

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



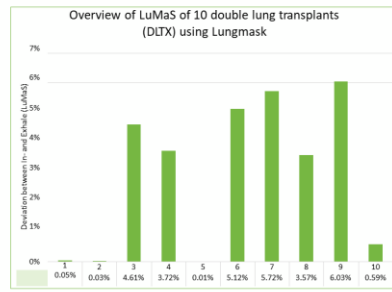
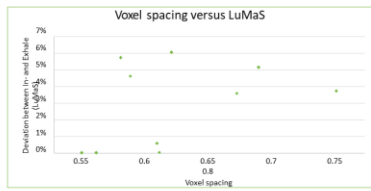
Goal

- 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 DLTx patients (2.95 ± 2.50)%



Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Convolution Kernel	130f	130f	130f	130f	130f	130f	130f	130f	130f	130f
Slice Thickness (mm)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Voxel spacing (mm)	0.63	0.58	0.61	0.78	0.57	0.71	0.60	0.70	0.64	0.63
Gap between slices (mm)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
In-/Exhale Resampling	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	No

Project outline

- 1) **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
- 2) **Objective evaluation of different deep learning algorithms for LS using LuMaS**
- 3) **Enhancement or development of LS algorithms**
- 4) **Creation of a pipeline for automated LS and extraction of quantitative imaging biomarkers**

Material & Methods

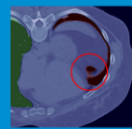
The idea of the LuMaS



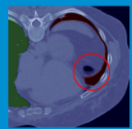
Data

- CT image
- After sin lung tra
- In- and Late 20
- Inhouse

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 units

$$\mu = \frac{I_0 - I}{I_0 \cdot \Delta x \cdot \rho} \quad \text{efficient}$$

- 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")

$$H_{in} \cdot V_{in} = H_{ex} \cdot V_{ex} \quad \text{where } H_{in} = \sum_{i=1}^N HU_{in,i} \quad \& \quad V_{in} = \sum_{i=1}^N V_{in,i}$$

- Using the deviation 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, respiration)
- Influence of respiratory air during inhalation CT on HU mass emphysema threshold?
- 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] Hoffmanninger, J., Prayer, F., Pan, J. et al., (2020). Automatic lung segmentation in routine imaging is primarily a data diversity problem, not a methodology problem. European Radiology Experimental 4, 50. <https://doi.org/10.1186/s41747-020-00173-2>
- [2] Wang, Z., Guo, S., Leader, J. K., Kundu, S., Tedrow, J. R., Sclurba, F. C., Gur, D., Siegfried, J. M., & Pu, J. (2013). Optimal threshold in CT quantification of emphysema. European radiology, 23(4), 975-984. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2683-x>

Contact

Matthias Bock, B.Sc.
E-Mail: matthias.bock@med.lmu.de
Supervisors:
Prof. Dr. Julien Dinkel
Dr. rer. nat. Katharina Jeblick, M.A.phil.
Dr. Ilyes Benlala
E-Mail: Ilyes.benlala@u-bordeaux.fr



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 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 un travail en cours avec une collaboration plus large incluant l'équipe allemande et les équipes bordelaises du centre de recherche cardio thoracique de Bordeaux, de l'IHU Liryc et du centre de résonance magnétique des systèmes biologiques de Bordeaux 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 originaux ont été soumis, les travaux ont été présentés dans trois congrès nationaux et internationaux et sont également soumis pour être présentés dans des congrès internationaux de radiologie et de pneumologie. En outre, une demande de financement pour un projet commun a été déposée récemment. Les perspectives de cette mobilité sont très prometteuses avec une forte collaboration envisagée à long terme.