



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINA SI FARMACIE  
IULIU HAIEGANU  
CLUJ NAPOCA

**COALA DOCTORAL**

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Aportul examenului IRM în evaluarea patologiei pulmonare interstițiale cronice

Doctorand **Maria Teodora Antuaneta Buzan**

---

Conducător științific

Prof.dr. **Carmen Monica Pop**

---

Cluj-Napoca 2016

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOA TERII</b>	17
<b>1. Stadiul actual al cunoa terii în diagnosticul i managementul patologiei pulmonare interstițiale cronice</b>	19
1.1. Introducere	19
1.2. Discuția multidisciplinară	20
1.2.1. Etiologie	21
1.2.2. Biopsie și histopatologie	22
1.2.3. Manifestări clinice	23
1.2.4. 6 Minute Walk Test	23
1.2.5. Teste de laborator și probe funcționale pulmonare	23
1.2.6. Lavajul bronchoalveolar	24
1.2.7. Examenul radiologic	25
1.2.7.1. Diagnosticul de fibroză pulmonară	25
1.2.7.2. Diagnosticul aspectului general	26
1.3. Tratament	27
1.4. Prognostic	28
<b>2. Imagistica prin rezonanță magnetică în patologia pulmonară interstițială cronică</b>	31
2.1. Generalități	31
2.1.1. Artefacte de mișcare și atenuarea acestora	32
2.1.2. Protocoale pentru IRM pulmonar	32
2.2. IRM în patologia pulmonară interstițială cronică	33
2.2.1. Analiza morfologică	33
2.2.2. Evaluarea activității inflamatorii	35
2.2.3. Imagistica funcțională	35
2.2.3.1. Perfuzia pulmonară	35
2.2.3.2. Ventilația pulmonară	36
2.2.3.3. Complanța pulmonară	36
2.2.4. Imagistica moleculară	36
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	39
<b>1. Ipoteza de lucru i obiective</b>	41
<b>2. Metodologie general</b>	43
2.1. Studies design	43
2.2. Selecția si descrierea grupului de studiu	43
2.3. Etica cercetării	43
2.4. Metode	43
2.5. Analiza statistică	45
<b>3. Studiul 1 – H rți de relaxare T2 ale diferitelor tipuri CT de remodelare fibroasă în boala pulmonar interstițială cronică</b>	51
3.1. Introducere	51
3.2. Ipoteza de lucru și obiective	52
3.3. Material și metodă	52
3.3.1. Pacienți	52
3.3.2. Tomografie Computerizată	52

3.3.3. Imagistica prin rezonanță magnetică	53
3.3.4. Analiza imaginilor și statistică	53
3.4. Resultate	54
3.5. Discuții	54
3.6. Concluzii	61
<b>4. Studiul 2 – Analiza textural folosind densitatea protonică și timpul de relaxare T2 la pacienți cu diagnostic histopatologic de pneumonie interstițială uzuală sau pneumonie interstițială nespecifică</b>	<b>63</b>
4.1. Introducere	63
4.2. Ipoteza de lucru și obiective	64
4.3. Material și metodă	64
4.3.1. Pacienți	64
4.3.2. Tomografie Computerizată	64
4.3.3. Imagistica prin rezonanță magnetică	65
4.3.4. Analiza imaginilor și statistică	65
4.4. Resultate	67
4.5. Discuții	70
4.6. Concluzii	73
<b>5. Studiul 3 – Modele de acumulare a substanței de contrast în boala pulmonară interstițială cronică utilizând 5D IRM</b>	<b>75</b>
5.1. Introducere	75
5.2. Ipoteza de lucru și obiective	76
5.3. Material și metodă	76
5.3.1. Pacienți	76
5.3.2. Tomografie Computerizată	77
5.3.3. Imagistica prin rezonanță magnetică	77
5.3.3.1. Achiziția imaginilor	77
5.3.3.2. Reconstrucția 5D a imaginilor	78
5.3.4. Analiza imaginilor și statistică	78
5.4. Resultate	80
5.5. Discuții	83
5.6. Concluzii	88
<b>6. Discuții generale</b>	<b>89</b>
<b>7. Concluzii generale</b>	<b>93</b>
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>95</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>97</b>

**Cuvinte cheie:** boala pulmonară interstițială cronică, fibroza pulmonară, imagistica prin rezonanță magnetică, analiza cantitativă.

## INTRODUCERE

Bolile pulmonare interstițiale (BPI) cronice reprezintă un grup de afecțiuni pulmonare difuze non-neoplazice, rezultate în urma afectării pulmonare prin varii combinații de inflamație și fibroză. BPI cronice sunt clasificate împreună datorită manifestărilor clinice, radiologice și fiziopatologice similare. Acestea reprezintă o problemă de sănătate publică importantă datorită opțiunilor terapeutice limitate, calității scăzute a vieții și mortalității ridicate. Tratamentul și prognosticul depind de subtipul bolii, subliniind importanța clasificării și diagnosticului de acuratețe.

Există trei tipuri histopatologice de pneumonii interstițiale fibrotice, dintre care pneumonia interstițială usuală (PIU) și pneumonia interstițială nespecifică (PIN) sunt cele mai frecvente și reprezintă subiectul principal al acestei teze. Eficacitatea terapiei imunomodulatoare și prognosticul sunt diferite. Deteriorarea progresivă a funcției pulmonare și decesul precoce sunt tipice pentru PIU, în timp ce pentru PIN stabilizarea și ameliorarea este caracteristică.

Efortul global pentru înțelegerea, clasificarea, diagnosticul și managementul BPI cronice este substanțial. Însă la nivel național, există o lipsă semnificativă de evidență, ceea ce a dus la lipsa protocoalelor standardizate pentru evaluarea acestor pacienți.

Tomografia computerizată (CT) este examinarea de elecție pentru evaluarea pacienților cu BPI cronică, pentru caracterizarea și monitorizarea tipului și evoluției bolii, însă necesită doze mari de iradiere pentru a asigura o calitate a imaginii optimă. În plus, numeroase studii au arătat că, în unele cazuri, diagnosticul diferențial între PIU și PIN este dificil și necesită efectuarea unei biopsii. Deoarece biopsia prezintă anumite riscuri și morbidități, identificarea pacienților cu PIU și PIN prin metode neinvazive ar putea reprezenta o resursă clinică valoroasă. Nu în ultimul rând, diferențierea leziunilor inflamatorii și a celor fibrotice reprezintă un element determinant pentru răspunsul la tratament și supraviețuirea pe termen lung, însă CT de înaltă rezoluție poate ilustra un aspect morfologic similar.

Metode cantitative fiabile sunt de interes, iar pentru aceasta imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) se poate dovedi valoroasă, permițând evaluarea atât morfologică cât și funcțională. Scopul prezentei lucrări este de a descrie contribuția examenului IRM în cazurile de BPI cronică, ținând cont de implicațiile clinice, terapeutice și de sănătate publică.

Printre modalitățile de imaginerie pulmonară, IRM a fost ultima introdusă în practică, datorită lipsei protocoalelor standardizate. IRM pulmonar a apărut ca o alternativă neiradiantă la tehnicile bazate pe raze X. Introducerea în rutina clinică este facilitată de dezvoltarea protocoalelor IRM adaptate tipului de patologie, incluzând atât tehnici morfologice cât și funcționale. Primele date sugerând rolul potențial al IRM în evaluarea pacienților cu BPI cronică datează la începutul anilor 1980. Cu toate acestea, contribuția IRM în evaluarea BPI cronice nu a fost complet investigată.

Această teză oferă o nouă abordare pentru cunoscerea fibrozei pulmonare și efectelor funcționale regionale, ce nu a fost descrisă anterior la nivel internațional, și care ar putea oferi informații valoroase pentru managementul pacienților cu BPI cronică. În practică, metodele propuse ar putea contribui pentru: monitorizarea progresiei bolii prin cuantificarea fibrozei pulmonare la nivel regional; reducerea numărului de biopsii diagnostice; o mai bună selecție a pacienților care pot beneficia de terapia imunomodulatoare sau antifibrotică; evaluarea răspunsului la tratament.

Această lucrare științifică a fost posibilă cu sprijinul Programului ERASMUS+ pentru doctoranzi și a fost finanțată parțial printr-un grant oferit doctorandei de către Societatea Europeană de Imagistică Toracică (ESTI 2016 Early Stage Chest Radiology Researchers Grants).

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

### **Studiul I. Hărți de relaxare T2 ale diferitelor tipuri CT de remodelare fibroasă în boala pulmonar interstițială cronică**

**Scopul studiului.** Considerând diferențele morfologice CT între ariile de sticlă mată (SM), reticulație (RE) și fagure de mire (FM) în PIU și PIN, ipoteza acestui studiu a fost aceea că aceste leziuni ar prezenta și un timp de relaxare T2 diferit. Scopul studiului a fost de a evalua timpul de relaxare T2 al parenchimului pulmonar normal și patologic, și de a stabili utilitatea hărților de relaxare T2 pentru caracterizarea cantitativă și diferențierea leziunilor de tip SM, RE și FM în PIU și PIN. Nu în ultimul rând, am dorit să oferim o metodă neiradiantă pentru posibila monitorizare a evoluției BPI cronice.

**Material i Metod .** 12 pacienți cu diagnostic de PIU sau PIN stabilă au urmat câte o examinare CT de înalta rezoluție și IRM pulmonar la 1.5T. Un număr de 188 de regiuni au fost clasificate CT drept fiind normale (n=29) și patologice, incluzând SM (n=48), RE (n=60) și FM (n=51). Pentru fiecare pacient au fost generate hărți de relaxare T2 pe baza unei secvențe de tip multi-echo single shot TSE (timp de ecou: 20, 40, 79, 140, 179 ms), achiziționate în apnee la finalul expirului și cu monitorizare ECG.

**Rezultate.** Timpul de relaxare T2 al ariilor de SM a fost de 67 [60-72] ms. Leziunile de RE au avut un timp de relaxare T2 de 74 [69-79] ms, iar în cele de FM acesta a fost de 79 [74-89] ms. Timpul de relaxare T2 al plămânului normal a fost de 41 [38-49] ms și a prezentat diferență semnificativă statistic față de ariile patologice ( $p < 0.001$ ). Diferență statistică s-a găsit și între timpul de relaxare T2 al ariilor de SM, RE și FM ( $p < 0.05$ ).

**Concluzii.** Hărți de relaxare T2 robuste ale BPI cronice au fost implementate cu succes. Metoda oferă informații cantitative privind timpul de relaxare T2 al diferitelor leziuni din BPI cronică fără a necesita administrare de substanță de contrast. Ariile de SM, RE și FM din PIU și PIN prezintă timp de relaxare T2 diferit. Timpul de relaxare T2 în remodelarea pulmonară din BPI cronică poate reflecta cantitatea de fibroză regională, permitând astfel monitorizarea evoluției bolii și răspunsului la tratament.

### **Studiul II. Analiza textural folosind densitatea protonică și timpul de relaxare T2 la pacienți cu diagnostic histopatologic de pneumonie interstițială uzuală sau pneumonie interstițială nespecific**

**Scopul studiului.** Considerând diferențele histologice între PIU, ce prezintă heterogenitate spațială și temporală, și PIN, ce prezintă omogenitate spațială și temporală, ipoteza acestui studiu a fost aceea că o analiză folosind parametri IRM cantitativi, precum timpul de relaxare T2 și densitatea protonică (PD), poate releva caracteristici specifice ale microstructurii pulmonare importante pentru diferențierea PIU și PIN. Scopul studiului a fost de a evalua timpul de relaxare T2 și PD în PIU și PIN, și de a stabili utilitatea acestora în diferențierea celor două tipuri de BPI cronică. În plus, am dorit să investigăm dacă acești parametri ar putea ajuta la diferențierea leziunilor inflamatorii-active de cele fibrotice-stabile în PIN.

**Material i Metod .** 34 de pacienți (vârsta medie: 69 de ani; M:F, 1:1) cu boală dovedită histopatologic (PIU:PIN, 1:1), au urmat câte o examinare CT de înaltă rezoluție și IRM pulmonar la 1.5T. Un număr total de 437 de regiuni au fost clasificate CT drept fiind leziuni avansate, moderate sau minime. Pe baza unei secvențe multi-echo single-shot TSE achiziționate la 5 timpi de ecou diferiți, la sfârșitul expirului și cu monitorizare ECG, au fost generate hărți de relaxare T2 și PD pentru fiecare pacient.

Timpul de relaxare T2 și PD respectivă au fost cuantificate prin măsurători efectuate în regiunile selectate CT.

**Rezultate.** La nivel regional, PIU și PIN nu au putut fi diferențiate doar prin măsurători ale timpului de relaxare T2 sau ale PD. Per total, în PIN există o corelație pozitivă puternică între timpul de relaxare T2 și PD,  $r=0.64$ ,  $p<0.001$ ; această corelație este slabă în PIU,  $r=0.20$ ,  $p=0.01$ . Timpul de relaxare T2 a prezentat diferență semnificativă statistic între leziunile inflamatorii-actieve și cele fibrotice-stabile din PIN pentru toate localizarile,  $p<0.05$ , în timp ce pentru analiza leziunilor localizate ventral, PD nu a prezentat diferență statistică,  $p>0.05$ .

**Concluzii.** Timpul de relaxare T2 și PD pot oferi informații cantitative utile pentru diferențierea PIU și PIN, reducând astfel numărul diagnosticelor confirmate histopatologic. Aceste metode cantitative IRM au potențialul de a diferenția leziunile inflamatorii-actieve de cele fibrotice-stabile în PIN, permițând astfel o mai bună selecție a pacienților ce ar putea beneficia de terapie imunomodulatoare.

### **Studiul III. Modele de acumulare a substanței de contrast în boala pulmonară interstițială cronic utilizând 5D IRM**

**Scopul studiului.** În acest studiu am urmărit să analizăm comportamentul substanței de contrast (SC) în leziunile fibrotice din BPI cronică folosind reconstrucții 5D ale unei achiziții radiale de tip gradient echo în liberă respirație. În acest context termenul de 5D se referă la trei dimensiuni spațiale și două temporale, extinzând conceptul de IRM 4D la momente de timp diferite. În plus, a fost evaluată corelația dintre comportamentul SC și diferitele nivele de severitate ale BPI cronice, pentru o mai bună caracterizare a afectării regionale a funcției pulmonare.

**Material i Metod .** 20 de pacienți (vârsta medie: 71 de ani; M:F, 13:7) cu diagnostic de fibroză pulmonară idiopatică (FPI) în 12 cazuri și non-FPI în 8 cazuri au efectuat teste funcționale pulmonare, CT de înaltă rezoluție și IRM pulmonar. S-a administrat SC pentru evaluarea perfuziei pulmonare prin IRM. La 2 minute de la injectare, s-a achiziționat o secvență de tip T1-VIBE radială în liberă respirație pe durata a 5 minute, urmată de reconstrucția 5D a datelor. Pacienții au fost clasificați drept având boală severă sau non-severă în funcție de testele funcționale pulmonare, severitatea morfologică regională și extinderea totală a afectării pulmonare la CT, și defectul de perfuzie la IRM. În total au fost măsurate 200 de leziuni pe reconstrucțiile IRM, câte 10 pentru fiecare pacient.

**Rezultate.** Atât în boala severă cât și în cea non-severă, există un vârf al captării SC mai tardiv și o rată a acumulării mai crescută în FPI decât în non-FPI,  $p<0.01$ . În non-FPI, leziunile fibrotice au un vârf al captării rapid și acumulare lentă, însă leziunile mai severe au un vârf al captării mai tardiv și spălare mai lentă decât cele non-severe,  $p<0.05$ . În FPI, leziunile fibrotice au un vârf al captării tardiv și acumulare lentă la toate nivelele de severitate. Acumulare continuă, fără spălare, s-a găsit doar la pacienții cu FPI.

**Concluzii.** Dinamica SC este influențată de tipul și severitatea bolii. Aceste rezultate ar putea fi utile pentru o caracterizare mai aprofundată a fibrozei pulmonare, un interes particular reprezentând vascularizația regională în contextul noilor tratamente antifibrotice disponibile. Nu în ultimul rând aceste informații sunt obținute utilizând o metodă neinvazivă, neiradiantă, și o achiziție în liberă respirație.

## ORIGINALITATEA I CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

În ciuda tendinței și eforturilor globale de a standardiza abordarea medicală, există în continuare elemente necunoscute în înțelegerea bolii fibrozante pulmonare. La nivel național, există o lipsă substanțială de cercetare a BPI cronice, comparativ cu evoluția globală pentru standardizarea managementului acestor cazuri. Astfel, lucrarea de față reprezintă o premieră națională în investigarea fibrozei pulmonare folosind tehnici IRM.

Până în prezent, aceasta este prima lucrare științifică ce evaluează aportul examenului IRM în evaluarea patologiei pulmonare interstițiale cronice, publicată în România. În plus, la nivel internațional, teza reprezintă o premieră din motive ce vor fi sintetizate în următoarele paragrafe.

În primul studiu, descriem prima abordare neinvazivă, neiradiantă și cantitativă la pacienți cu BPI cronică, folosind un echipament IRM de uz clinic de 1.5T și hărți de relaxare T2 robuste. Această teză cuprinde primul studiu publicat în care timpul de relaxare T2 prezintă diferențe semnificative între diferitele tipuri de leziuni, la nivel regional. Acest studiu arată o creștere a timpului de relaxare T2 odată cu creșterea fibrozei. Metoda oferă informații cantitative privind timpul de relaxare T2 atât a plămânului normal cât și țesutului patologic, fără a necesita administrare de substanță de contrast. Timpul de relaxare T2 în remodelarea pulmonară prin fibroză poate reflecta cantitatea acesteia, permițând astfel monitorizarea evoluției bolii și a răspunsului la tratament la pacienții cu BPI cronică.

În cel de-al doilea studiu, prezentăm prima descriere cantitativă prin IRM, folosind timpul de relaxare T2 și PD la pacienți cu confirmare histopatologică a diagnosticului de PIU sau PIN. În plus, am investigat utilitatea acestor parametri în diferențierea leziunilor inflamatorii de cele fibrotice, în PIN. Rezultatele noastre arată că timpul de relaxare T2 și PD pot oferi informații cantitative importante pentru diferențierea PIU și PIN, astfel reducând numărul biopsiilor diagnostice. Aceste metode cantitative IRM permit totodată diferențierea leziunilor inflamatorii-actieve de cele fibrotice-stabile în PIN, permițând o mai bună selecție a pacienților ce pot beneficia de terapia imunomodulatoare.

Al treilea studiu este primul care analizează dinamica substanței de contrast în leziunile fibrotice din BPI cronică la diferite nivele de severitate. Rezultatele arată că tipul și severitatea fibrozei influențează comportamentul substanței de contrast, permițând corelarea nivelului de severitate cu dinamica substanței de contrast și astfel o definire mai aprofundată a afectării funcției pulmonare.

În ce privește posibilitatea detectării activității inflamatorii a bolii și a evoluției acesteia, teza se încadrează în trendul actual de a găsi metode rapide, minim invazive și cantitative de evaluare. Toate acestea ar putea ajuta la implementarea medicinei personalizate în managementul pacienților cu BPI cronică.

Patologia pulmonară interstițială cronică necesită o abordare diagnostică și terapeutică complexă. Așa cum consensul multidisciplinar a devenit standardul de aur în diagnosticul BPI cronice, ar fi de așteptat ca o abordare imagistică multimodală să fie soluția pentru găsirea datelor încă necunoscute în evaluarea acestor pacienți, pentru rezultate optime care ar aduce informații valoroase atât pentru decizia terapeutică cât și pentru prognostic.

Abordarea imagistică multimodală în cunoscerea BPI cronice și urmărirea în timp a evoluției bolii vor reprezenta scopul studiilor viitoare.

PHD SCHOOL

---

SUMMARY OF THE PhD THESIS

# The contribution of MRI in the assessment of chronic interstitial lung disease

PhD student **Maria Teodora Antuaneta Buzan**

---

PhD Scientific Coordinator  
Prof.dr. **Carmen Monica Pop**

---

Cluj-Napoca 2016



## TABLE OF CONTENT

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>CURRENT STATE OF THE ART</b>	17
<b>1. State of the art in the diagnosis and management of chronic interstitial lung disease</b>	19
1.1. Background	19
1.2. Multidisciplinary meeting	20
1.2.1. Etiology	21
1.2.2. Biopsy and histopathology	22
1.2.3. Clinical findings	23
1.2.4. 6 Minute Walk Test	23
1.2.5. Laboratory tests and pulmonary function tests	23
1.2.6. Bronchoalveolar lavage	24
1.2.7. Radiological assessment	25
1.2.7.1. Diagnosis of lung fibrosis	25
1.2.7.2. Diagnosis of general pattern	26
1.3. Treatment	27
1.4. Prognosis	28
<b>2. Magnetic resonance imaging of chronic interstitial lung disease</b>	31
2.1. Generalities	31
2.1.1. Motion artefacts and mitigation	32
2.1.2. Lung MRI protocols	32
2.2. MRI in chronic interstitial lung disease	33
2.2.1. Morphological analysis	33
2.2.2. Assessment of inflammatory activity	35
2.2.3. Functional imaging	35
2.2.3.1. Pulmonary perfusion	35
2.2.3.2. Pulmonary ventilation	36
2.2.3.3. Pulmonary compliance	36
2.2.4. Molecular imaging	36
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	39
<b>1. Work hypothesis and objectives</b>	41
<b>2. General methodology</b>	43
2.1. Studies design	43
2.2. Selection and description of the study population	43
2.3. Ethical approval of research	43
2.4. Methods	43
2.5. Statistical analysis	45
<b>3. Study 1 - T2 mapping of CT remodelling patterns in chronic interstitial lung disease</b>	51
3.1. Introduction	51
3.2. Hypothesis and aims	52
3.3. Material and method	52
3.3.1. Patients	52
3.3.2. CT imaging	52
3.3.3. MR imaging	53

---

3.3.4. Image analysis and statistics	53
3.4. Results	54
3.5. Discussion	54
3.6. Conclusion	61
<b>4. Study 2 - Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia or nonspecific interstitial pneumonia</b>	63
4.1. Introduction	63
4.2. Hypothesis and aims	64
4.3. Material and method	64
4.3.1. Patients	64
4.3.2. CT imaging	64
4.3.3. MR imaging	65
4.3.4. Image analysis and statistics	65
4.4. Results	67
4.5. Discussion	70
4.6. Conclusion	73
<b>5. Study 3 - Contrast agent accumulation patterns in chronic interstitial lung disease using 5D MRI</b>	75
5.1. Introduction	75
5.2. Hypothesis and aims	76
5.3. Material and method	76
5.3.1. Patients	76
5.3.2. CT imaging	77
5.3.3. MR imaging	77
5.3.3.1. Data acquisition	77
5.3.3.2. 5D Image reconstruction	78
5.3.4. Data analysis and statistics	78
5.4. Results	80
5.5. Discussion	83
5.6. Conclusion	88
<b>6. General discussions</b>	89
<b>7. General conclusions</b>	93
<b>8. Originality and innovative contribution</b>	95
<b>REFERENCES</b>	97

**Key words:** interstitial lung disease; magnetic resonance imaging; pulmonary fibrosis; quantitative analysis.

## INTRODUCTION

Chronic interstitial lung diseases (ILDs) represent a heterogeneous group of non-neoplastic diffuse parenchymal lung diseases that result from damage to the lungs by varying combinations of inflammation and fibrosis at the level of the pulmonary interstitium. They are an important public health issue due to limited therapeutic options, decreased quality of life and increased mortality. Treatment and prognosis of ILD typically depend on the underlying subtype, highlighting the importance of accurate classification and diagnosis.

Three distinctive pathologic patterns of fibrotic interstitial pneumonias have been described, including usual interstitial pneumonia (UIP), fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), and airway-centered fibrosis. The present work will focus on UIP and NSIP, which are far more frequent in clinical practice. The efficacy of immunomodulatory therapy and overall prognosis are distinct, making accurate diagnosis of these two entities critical. Progressive deterioration of lung function and early death are specific for UIP, while for NSIP stabilization or improvement is more characteristic.

Globally, much effort has been put into the understanding, classification, diagnosis and management of chronic ILDs. At national level, however, there is a significant lack of evidence on this topic, which led to the absence of standardized protocols for evaluating these patients.

Computed tomography (CT) is the investigation of choice for the evaluation of patients with suspected or known ILD, to characterize and monitor the type and course of the disease, but requires a relatively high radiation dose to ensure optimal image quality. Moreover, several reports have shown that, in some cases, the differential diagnosis between UIP and NSIP by CT alone is not always straightforward, requiring additional surgical lung biopsy. However, lung biopsy carries some risk and morbidity, therefore the identification of patients with UIP or NSIP by a noninvasive procedure, would prove to be a valuable clinical resource. Nonetheless, the distinction between active-inflammatory and stable-fibrotic lesions is considered a major determinant of treatment response and long-term survival, but on high-resolution CT, active inflammation and fibrotic lesions may present similar morphology.

Reliable and robust quantitative methods are of interest, and for that magnetic resonance imaging (MRI) might prove valuable, allowing for both morphological and functional assessment. The aim of the present work was to describe the contribution of MRI in patients with chronic ILD, given the important clinical, therapeutic and public health implications.

Among the modalities for lung imaging, MRI was the last to be introduced into clinical practice due to lack of customized clinical protocols. MRI of the lung has emerged as a radiation free alternative to the well-established x-ray based techniques. The introduction into clinical routine is facilitated by customized comprehensive MRI protocols including morphologic and functional techniques. The first report suggesting the potential role of MRI in the assessment of patients with chronic ILD dates in the early 1980s. However, the contribution of MRI in the assessment of chronic ILD has not yet been completely investigated.

This thesis offers a new approach for the quantification of lung fibrosis and its functional regional effects, that has not previously been internationally reported, and that might bring new valuable information for proper management of patients with chronic ILD. In clinical practice, the proposed methods could contribute to: monitor disease progression by quantifying lung fibrosis at regional level; reduce the number of diagnostic biopsies; better stratify the patients who can benefit from immunomodulatory or antifibrotic treatment; assess treatment response.

This scientific work was supported by the ERASMUS+ Program for PhD students and was partly financed from European Society of Thoracic Imaging 2016 Early Stage Chest Radiology Grants.

## PERSONAL CONTRIBUTION

### Study I. T2 mapping of CT remodelling patterns in chronic interstitial lung disease

**Purpose.** Given the CT morphological differences between ground-glass opacity (GGO), reticulation (RE) and honeycombing (HC) in usual interstitial pneumonia (UIP) and non-specific interstitial pneumonia (NSIP), we hypothesized that these patterns would also show different T2 relaxation. The purpose of our study was to assess the T2 relaxation of normal and impaired lung and to evaluate the utility of lung T2 mapping for quantitative characterization and differentiation of CT patterns in UIP and NSIP. Ultimately, we aim to enable a radiation free method for possible monitoring of the disease course with and without therapy.

**Material and Methods.** Twelve patients with stable UIP or NSIP underwent thin-section multislice (TSMS) CT and 1.5-T MRI of the lung. A total of 188 regions were classified at CT into normal (n=29) and pathological areas, including GGO (n=48), RE (n=60) and HC (n=51) predominant lesions. Entire lung T2 maps based on multi-echo single shot TSE sequence (TE: 20, 40, 79, 140, 179 ms) were generated from each subject with breath-holds at end-expiration and ECG-triggering.

**Results.** The median T2 relaxation of GGO was 67 ms (range 60-72 ms). RE predominant lesions had a median relaxation of 74 ms (range 69-79 ms), while for HC pattern this was 79 ms (range 74-89 ms). The median T2 relaxation for normal lung areas was 41 ms (ranged 38-49 ms), and showed significant difference to pathological areas ( $p < 0.001$ ). A statistical difference was found between the T2 relaxation of GGO, RE and HC ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Non-invasive, robust and quantitative T2 mapping of ILD was successfully implemented. The method provides quantitative information regarding the T2 relaxation in various ILD patterns without the need of contrast agents. Ground-glass opacity, reticulation, and honeycombing lesions in stable NSIP or UIP show different T2 relaxation values. T2 relaxation in lung remodelling can reflect the amount of fibrosis burden, potentially allowing for monitoring of progression and response to treatment, in chronic interstitial lung disease.

### Study II. Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia or nonspecific interstitial pneumonia

**Purpose.** Giving the histological differences between usual interstitial pneumonia (UIP), presenting spatial and temporal heterogeneity, and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), showing spatial and temporal homogeneity, we hypothesized that an analysis using quantitative MRI parameters such as T2 relaxation times and proton density (PD) signal intensity values may reveal specific features of lung microstructure valuable for the distinction of UIP and NSIP. The purpose of our study was to assess PD and T2 relaxation of UIP and NSIP and to evaluate their utility in differentiating the two patterns. Furthermore, we aim to investigate whether these two parameters could help differentiate active-inflammatory and stable-fibrotic lesions in NSIP.

**Material and Methods.** 34 patients (mean age: 69 years; M:F, 1:1) with pathologically proven disease (UIP:NSIP, 1:1), underwent thoracic TSMS CT scan and 1.5T MRI. A total of 437 regions-of-interest (ROIs) were classified at CT as advanced, moderate or mild alterations. Based on multi-echo single-shot TSE sequence acquired at five echo times, with breath-holding at end-expiration and ECG-

triggering, entire lung T2 and PD maps were generated from each subject. The T2 relaxation time and the respective signal intensity were quantified by performing a ROI measurement on the T2 and PD maps in the corresponding CT selected areas of the lung.

**Results.** UIP and NSIP regional patterns could not be differentiated by T2 relaxation times or PD values measurements alone. Overall, a strong positive correlation was found between T2 relaxation and PD in NSIP,  $r=0.64$ ,  $p<0.001$ ; however, this correlation was weak in UIP,  $r=0.20$ ,  $p=0.01$ . T2 relaxation showed significant statistical difference between active-inflammatory and stable-fibrotic NSIP regions at all levels,  $p<0.05$ , while for the analysis of ventral lesions PD proved no statistical difference,  $p>0.05$ .

**Conclusions.** T2 relaxation times and PD signal intensity values may provide helpful quantitative information for differentiating NSIP from UIP pattern, thus decrease the amount of pathologically confirmed NSIP or UIP pattern. These quantitative MRI methods, have the potential to differentiate active-inflammatory and stable-fibrotic lesions in NSIP, therefore possibly allowing for a better stratification of patients who might benefit from immunomodulatory therapy.

### **Study III. Contrast agent accumulation patterns in chronic interstitial lung disease using 5D MRI**

**Purpose.** In this study, we aim to analyze the contrast agent (CA) accumulation patterns of fibrotic lesions in chronic interstitial lung disease (ILD) using a 5D MRI reconstruction of radial gradient echo data acquired in free-breathing. In this context the term 5D refers to three spatial and two temporal dimensions, extending the concept of 4D MRI to several time points. Furthermore a correlation between the accumulation pattern and different severity levels will be assessed in order to classify fibrotic lesions into distinct subgroups for a more accurate definition of regional lung function impairment.

**Material and Methods.** 20 patients (mean age: 71 years; M:F, 13:7) with diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in 12 cases and non-IPF in 8 cases underwent pulmonary function tests and TSMS CT as part of the standard diagnostic protocol and additionally MRI of the lung. CA was administrated to assess pulmonary MRI perfusion. Two minutes after CA injection, a radial-VIBE sequence with golden-angle spacing was acquired during 5 minutes of free-breathing, followed by 5D reconstructions of the data. Patients were categorized as having severe or non-severe disease according to their pulmonary function tests, regional morphological severity and overall extent at CT, and perfusion defect on MRI. A total of 200 ROI measurements were performed on the radial-VIBE reconstructions, including 10 ROI from each patient.

**Results.** In severe, as well as in non-severe disease, there is later peak enhancement and higher accumulation rate in IPF compared to non-IPF,  $p<0.01$ . In non-IPF, fibrotic lesions have fast time to peak and slow accumulation rate; however, the more severe lesions had longer time to peak and slower wash-out rate as compared to non-severe ones,  $p<0.05$ . In IPF, fibrotic lesions have late peak enhancement and slow accumulation rate, at all severity levels. Continuous CA accumulation, without wash-out, was found only in patients with IPF.

**Conclusions.** The timing of CA accumulation is influenced by the type and severity of fibrosing lung disease. The results might prove useful for a more thorough characterization of lung fibrosis – disease burden, of special interest being the regional blood flow in the context of new antifibrotic treatment available. Nevertheless, this may be achieved using a non-invasive, nonirradiating, free-breathing method.

## ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION

Despite the global tendency and efforts for a standardized medical approach, there are still many gaps in the knowledge and understanding of fibrosing lung disease. At national level there is a lack of research on chronic ILD, as opposed to the global efforts and advances in standardize the management of these cases. Therefore, the present work represents a national premiere for the research in lung fibrosis using MRI techniques.

To our knowledge, this is the first scientific work evaluating the contribution of MRI in the assessment of chronic ILD, published in Romania. Moreover, at international level, the present work represents a premiere for several reasons, which will be summarize in the following.

In the first study, we describe the first non-invasive, robust and quantitative T2 mapping of chronic ILD in human subjects using a 1.5T clinical MRI unit. This thesis presents the first published study in which T2 values showed significant differences between various regional patterns of ILD. Our study shows an increase in T2 relaxation time with the increase in fibrotic tissue concentration. The method provides quantitative information regarding the T2 relaxation both in normal lung parenchyma and in various regional patterns without the need of CAs. T2 relaxation in lung remodelling can reflect the amount of fibrosis burden, potentially allowing for monitoring of progression and response to treatment of patients with chronic ILD.

In the second prospective study, we presented, to the best of our knowledge, the first quantitative MRI description, using T2 relaxation times and PD intensity values, in patients with pathologically proven UIP and NSIP. In addition, we investigated the utility of these parameters in differentiating active-inflammatory from stable-fibrotic lesions in patients with NSIP. Our results show that T2 relaxation times and PD values may provide helpful quantitative information for differentiating NSIP from UIP pattern, thus decrease the amount of pathologically confirmed NSIP or UIP. These quantitative MRI methods have the potential to differentiate active-inflammatory and stable-fibrotic lesions in NSIP, therefore possibly allowing for a better stratification of patients who might benefit from immunomodulatory therapy.

To the best of our knowledge, the third study is the first to analyze the CA accumulation patterns of fibrotic lesions in chronic ILD at different severity levels. We found that the type and severity of fibrosing lung disease influence the timing of CA accumulation. Moreover, by correlating the accumulation patterns and severity levels, the method allows for a more accurate definition of regional lung function impairment.

Regarding the significance of predicting the presence of acute inflammation and disease progression or response to treatment, this thesis falls into the current trend of searching for an early, minimally invasive quantitative method of assessment. Overall, this would help the implementation of personalized medicine to the management of patients with lung fibrosis.

Chronic interstitial pneumonias require complex diagnostic and therapeutic management. Just like the multidisciplinary meeting resulted in being the gold-standard in the diagnosis of ILD, it could be that a multimodality approach in imaging lung fibrosis may be the solution to fill the missing information in the evaluation of these patients, for an optimal result that could bring valuable data, with both therapeutic and prognostic implications.

The proposed methods may be applied in other lung pathologies for specific quantification. The multimodality imaging approach for quantifying chronic ILD lesions on short and long term follow-up will be our main focus for future research.