

Modèles computationnels biomécaniques et physio-pathologiques pour l'analyse d'images cérébrales.

Thèse dirigée par : Nicholas AYACHE

co-dirigée par : Hervé DELINGETTE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 10 Février 2006

pour l'obtention du

Doctorat de l'École des Mines de Paris

(spécialité Mécanique Numérique)

par

Olivier CLATZ

Composition du jury

Président : Jean-Loup CHENOT

Rapporteurs : Habib BENALI
Yohan PAYAN

Examineurs : Nicholas AYACHE
Pierre-Yves BONDIAU
Hervé DELINGETTE

Invités : Stéphane LITRICO
Emmanuel MANDONNET

Mis en page avec la classe thloria.

Remerciements

Remerciements

Table des matières

Chapitre 1

introduction

1.1	Introduction	6
1.2	Présentation du travail effectué	7

Chapitre 2

De l'image médicale au modèle mécanique

2.1	Introduction	12
2.2	Segmentation des tissus dans les images médicales	12
2.2.1	Une segmentation à l'échelle du phénomène	12
2.2.2	Méthodes fondées sur le recalage avec un atlas	14
2.2.3	Méthodes fondées sur les opérations de morphologie mathématique	15
2.2.4	Méthodes fondées sur l'algorithme EM	16
2.2.5	Méthodes fondées sur les contours actifs	16
2.3	Construction d'un modèle tétraédrique du cerveau	17
2.4	Propriétés mécaniques du cerveau	19

Chapitre 3

Modèle mécanique des déformations per-opératoires

3.1	Neurochirurgie et déformations per-opératoires	24
3.1.1	Rappel sur l'anatomie de l'espace intra-crânien	24
3.1.2	Problématique	26
3.1.3	Causes de la déformation	26

3.2	Modèle mécanique : application à l'électrostimulation profonde du cer- veau	27
3.2.1	Introduction	27
3.2.2	Présentation de l'opération	28
3.2.3	Méthode	29
3.2.4	Modèle proposé	31
3.2.5	Évaluation du modèle	32
3.2.6	Discussion	35

Chapitre 4

Utilisation d'un modèle mécanique en recalage d'images médicales

4.1	Introduction	38
4.1.1	Neurochirurgie guidée par IRM	38
4.1.2	Recalage non-rigide pour la neuro-chirurgie assistée par l'image	41
4.2	Méthode	43
4.2.1	Traitement des images pré-opératoires	44
4.2.2	Algorithme d'appariement de blocs	47
4.2.3	Formulation du problème : approximation et interpolation . . .	50
4.2.4	Formulation graduelle du problème de recalage avec rejet des déplacements aberrants	55
4.3	Expériences	60
4.4	Conclusion	64

Chapitre 5

Modélisation de l'hydrocéphalie

5.1	Introduction	68
5.2	Modèles d'hydrocéphalie	70
5.2.1	Revue de la littérature	70
5.2.2	Modèle proposé	74
5.3	Étude de cas	79
5.3.1	Protocole d'acquisition	79
5.3.2	Identification des paramètres	81
5.3.3	Simulation de l'élargissement des ventricules	82
5.4	Conclusion	85

Chapitre 6

Modélisation de la croissance du glioblastome

6.1	Introduction	88
6.1.1	Motivation	88
6.1.2	Estimation de la Vitesse de Croissance de la Tumeur	88
6.1.3	Planning Thérapeutique	89
6.2	Contributions et travaux précédents	89
6.2.1	Modèles de croissance de tumeur	89
6.2.2	Modèles exponentiels	90
6.2.3	Croissance du glioblastome	91
6.2.4	Contributions	92
6.3	Modèle de croissance du glioblastome	94
6.3.1	Description de la méthode	94
6.3.2	Calculs préliminaires sur les images	96
6.3.3	Croissance de la tumeur : évolution de la densité de cellules tumorales	99
6.3.4	Croissance de la tumeur: Modèle mécanique	105
6.4	Résultats	107
6.4.1	Effet de masse	107
6.4.2	Densité de cellules tumorales	109
6.5	Perspectives	112
6.5.1	Améliorations du modèle	112
6.5.2	Validation clinique et applications	113

Chapitre 7

Conclusion et perspectives

7.1	Synthèse des contributions	118
7.2	Discussion et perspectives	121
7.2.1	Problèmes rencontrés et limitations	121
7.2.2	Perspectives	123

Annexes

Annexe A

Convergence du schéma numérique de recalage

Annexe B

Modélisation de l'hydrocéphalie : intégration analytique en temps

Annexe C

Discrétisation par éléments finis

Bibliographie

137

Chapitre 1

introduction

Sommaire

1.1	Introduction	6
1.2	Présentation du travail effectué	7

1.1 Introduction

Les processus décisionnels en médecine moderne s'appuient de plus en plus sur l'acquisition et l'analyse des données spécifiques aux patients. Ces données permettent d'effectuer un diagnostic quantitatif en vue d'un traitement personnalisé. Cette tendance s'est opérée ces dernières années à la faveur d'une multiplication des systèmes d'acquisition de données et d'images biomédicales, d'une résolution spatiale et temporelle en constante augmentation. Ce flot d'information grandissant mis à la disposition du praticien devient néanmoins de plus en plus difficile à appréhender.

Les modèles computationnels pour le corps humains sont un ensemble d'algorithmes permettant de reproduire et de simuler le comportement et le fonctionnement d'organes, de systèmes biologiques ou de pathologies [6]. Ces modèles computationnels (ou algorithmiques) peuvent être personnalisés lorsqu'il sont construits à partir des données spécifiques au patient; ils peuvent alors aider à analyser la masse des informations provenant de l'imagerie médicale pour en extraire une représentation plus synthétique sous la forme d'un nombre raisonnable de paramètres pertinents pour le diagnostic par exemple. On considère habituellement trois niveaux de représentation pour ces modèles [110]. Le premier est essentiellement géométrique et s'arrête à la description de l'anatomie, souvent extraite d'images médicales. Le modèle est alors utilisé pour reproduire l'aspect visuel. On remarquera que les outils statistiques interviennent à ce niveau, par exemple pour la construction de modèles géométriques moyens. Le second incorpore les lois de comportement physiques et chimiques. Le modèle peut alors simuler le comportement biomécanique ou les propriétés thermiques d'un organe. Le troisième niveau décrit la physiologie des organes et peut incorporer des modèles de pathologies. Le modèle reproduit alors les propriétés fonctionnelles du système. Dans le cas du cerveau, il y aurait même un quatrième niveau : cognitif. Ces modèles peuvent jouer un rôle déterminant dans les différentes phases de la prise en charge du patient :

- dans l'interprétation des observations. Par exemple un modèle biomécanique du cerveau peut être utilisé pour estimer le déplacement du cerveau à partir d'observations partielles [119; 90; 123; 5]. Un autre exemple est l'utilisation de ce type de modèle pour la localisation des sources d'excitation caractéristiques de l'épilepsie dans le cerveau [48];
- dans la prédiction de l'évolution de la pathologie. Par exemple, des modèles macroscopiques de tumeur cérébrales fondés sur des images médicales sont capables de simuler et de prédire l'envahissement de cette tumeur [134; 29];

50];

- dans la planification de la thérapie, par exemple pour l'optimisation du positionnement des sources ultrasonores dans le traitement des tumeurs cérébrales par ultrasons focalisées [67], ou encore pour l'optimisation du débit d'administration locale de facteurs neurotrophiques [78].
- enfin, dans le futur, ces modèles serviront sans aucun doute dans la détection précoce des pathologies.

Des modèles comparables ont également été développés pour d'autres organes, par exemple pour la planification d'interventions sur le cœur [17], la simulation de chirurgie maxillo-faciale [19] ou la simulation temps réel de chirurgie laparoscopique du foie [35].

Le professeur Michael Miller¹, dans son rapport d'évaluation du projet Asclepios (ex Epidaure) mentionne que "coupling biomedical image analysis with anatomical and physiological models is the great challenge of the next 10 years". Des projets d'envergure internationale sont actuellement en cours pour relever ce défi (Integrative Biology², Physiome Project³, CardioSense3D⁴, Heath-e-Child). Les travaux présentés dans cette thèse apportent une pierre à l'édifice que constitue le futur *physiological human*, en référence au désormais célèbre *visible human*⁵.

1.2 Présentation du travail effectué

Les travaux présentés dans ce manuscrit proposent plusieurs contributions dans le développement de modèles computationnels du cerveau et de ses pathologies. Ces travaux ont été réalisés principalement dans le cadre de collaborations avec des partenaires médicaux, mentionnés par la suite.

Le point commun entre tous ces travaux est un modèle dit de "seconde génération", spécifique à la géométrie du patient et capable de simuler le comportement mécanique du cerveau. Trois étapes sont nécessaires à la construction d'un tel modèle, détaillées dans le chapitre 2. La première consiste à segmenter le cerveau dans la (ou les) image(s) du patient. Dans une seconde étape, cette représentation volumique et discrète de l'organe (en voxels) est transformée en une représentation en

1. <http://cis.jhu.edu/people/faculty/mim/>

2. <http://www.integrativebiology.ac.uk/>

3. <http://www.physiome.org/>

4. <http://www-sop.inria.fr/CardioSense3D/>

5. http://www.nlm.nih.gov/research/visible/visible_human.html

tétraèdres. Enfin, les propriétés mécaniques des différents tissus sont assignées dans une troisième étape.

Dans le chapitre 3, le modèle biomécanique est appliqué au cas du traitement de la maladie de Parkinson. Cette opération consiste à implanter deux électrodes pour stimuler les noyaux sous-thalamiques, localisés préalablement sur l'IRM pré-opératoire. Les positions des zones cibles sont repérées dans un repère stéréotaxique solidaire du crâne du patient. Le cerveau cependant se déforme au cours de l'opération, induisant ainsi une erreur dans la localisation de la zone cible. Nous proposons d'utiliser le modèle pour la modélisation des déformations mécaniques induites par l'opération, permettant de simuler ces déformations pour réduire l'erreur liée aux déplacements des structures. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Eric Bardin, ingénieur de recherche au LENA (CNRS UPR 640) et le Dr. Dormont neurochirurgien au service de neurochirurgie de La Pitié Salpêtrière, Paris. Ce chapitre commence par un bref rappel de l'anatomie de l'espace intra-crânien.

Le chapitre 4 intègre le modèle biomécanique dans une méthode de recalage non-rigide d'IRMs intra-opératoires, réalisée sous la supervision de Simon Warfield⁶, chercheur associé au *Surgical Planning Laboratory*⁷ (SPL), Harvard Medical School, Boston. Les images traitées ici sont issues de résections de tumeurs réalisées dans le scanner IRM à aimant ouvert du *Brigham and Women's hospital* (BWH) de Boston. Ce système permet l'acquisition d'IRMs au cours de l'opération sans déplacer le patient. Il n'est néanmoins pas possible d'en déduire directement les déplacements des structures pour mettre à jour le planning et les images pré-opératoires. L'algorithme proposé utilise le modèle mécanique pour calculer un champ de déplacements physiquement réalistes. L'algorithme issu de ce travail a été implanté au BWH en 2004, et est utilisé actuellement par plusieurs chercheurs au SPL (Andriy Fedorov, Neculai Archip).

Dans les deux derniers chapitres, nous abordons une classe de modèles plus complexes : les pathologies cérébrales. Ainsi le chapitre 5 décrit un nouveau modèle 3D d'hydrocéphalie consécutive à une hémorragie méningée. Le phénomène d'hydrocéphalie se traduit par une augmentation du volume ventriculaire, dans ce cas induit par une surpression du liquide céphalo-rachidien (LCR). Nous avons restreint ce modèle à un cas d'hydrocéphalie communicante, c'est à dire dont l'écoulement à travers l'aqueduc de Sylvius n'est pas obstrué. Ce modèle couple un comportement mécanique bi-phasique du cerveau avec une représentation scalaire de la circulation du

6. www.spl.harvard.edu:8000/pages/ppl/warfield/

7. splweb.bwh.harvard.edu:8000/

LCR. Afin d'évaluer le modèle, nous avons comparé notre modèle avec les données issues d'un patient, récoltées selon un protocole que nous avons défini. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr. Litrico, neurochirurgien à l'hôpital Pasteur de Nice.

Dans le chapitre 6, nous nous intéressons à la modélisation du glioblastome. Le glioblastome est une tumeur présentant deux modes de croissance distincts : une prolifération cellulaire et une diffusion dans les tissus. De plus, le glioblastome croît de manière préférentielle dans la matière blanche, et dans la direction des fibres. Il engendre également un effet de masse, repoussant les structures voisines. Nous proposons de modéliser l'évolution de la densité de cellules tumorales dans le parenchyme par une équation de réaction-diffusion anisotrope prenant en compte la direction des fibres. La densité de cellules tumorales est également reliée au modèle mécanique linéaire par une nouvelle relation d'équilibre. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le Dr. Bondiau, radiothérapeute au Centre Antoine Lacassagne de Nice.

Enfin, le chapitre 7 commence par un rappel des contributions et des publications associées, avant une discussion sur les travaux présentés et les perspectives envisagées

Chapitre 2

De l'image médicale au modèle mécanique

Sommaire

2.1	Introduction	12
2.2	Segmentation des tissus dans les images médicales	12
2.2.1	Une segmentation à l'échelle du phénomène	12
2.2.2	Méthodes fondées sur le recalage avec un atlas	14
2.2.3	Méthodes fondées sur les opérations de morphologie mathématique	15
2.2.4	Méthodes fondées sur l'algorithme EM	16
2.2.5	Méthodes fondées sur les contours actifs	16
2.3	Construction d'un modèle tétraédrique du cerveau	17
2.4	Propriétés mécaniques du cerveau	19

2.1 Introduction

Les différents modèles présentés dans ce manuscrit ont en commun un modèle biomécanique du cerveau discrétisé avec la méthode des éléments finis et utilisant un maillage tétraédrique. Ce chapitre décrit les différentes étapes nécessaires à la construction de ce modèle commun à nos travaux :

- la segmentation dans l'image des structures d'intérêt;
- le maillage de cette segmentation;
- l'attribution des propriétés mécaniques aux éléments du maillage.

Ces différentes étapes font indépendamment l'objet de nombreux travaux scientifiques, et on ne saurait décrire de manière exhaustive dans ce chapitre chacune des méthodes existantes. Ce chapitre présente donc succinctement les méthodes de segmentation utilisées au cours de cette thèse. Les algorithmes de maillage ne seront pas décrits dans ce chapitre, mais les références adéquates seront néanmoins fournies. Les choix dans les méthodes utilisées pour cette thèse ont aussi été influencés par la disponibilité ou l'adaptabilité d'outils existant dans l'équipe Epidaure. Le lecteur trouvera dans chaque section les références associées vers des travaux plus complets pour approfondir la lecture.

2.2 Segmentation des tissus dans les images médicales

2.2.1 Une segmentation à l'échelle du phénomène

Une réflexion sur l'échelle du phénomène à simuler doit être menée préalablement à l'étape de segmentation et de maillage. Par exemple, dans notre cas se pose la question de l'incidence sur le comportement mécanique des circonvolutions et sillons du cerveau. De même, pour la représentation des interfaces et leurs influences sur les résultats.

L'échelle et la complexité géométrique du phénomène à observer sont ainsi associées à une complexité du maillage (nombre d'éléments). Nous avons dû réaliser dans cette thèse des compromis entre le nombre d'éléments du maillage et la précision de la représentation géométrique des organes ou tissus.

Les phénomènes modélisés font intervenir des déformations régulières. En conséquence, la représentation géométrique du cerveau que nous avons choisie n'incorpore

pas les sillons, mais plutôt leur enveloppe extérieure. De même, pour la représentation des interfaces entre matière blanche et matière grise ou avec la faux du cerveau, deux choix sont possibles : incorporer l'interface dans le maillage, ou mailler le domaine entier et changer les propriétés des éléments dans le maillage en fonction de leur classe d'appartenance. Ici encore nous avons préféré la deuxième solution pour minimiser le nombre d'éléments (un maillage triangulaire représentatif de l'interface matière blanche / matière grise compte au minimum 500 000 éléments). Il faut noter que ce choix réduit de manière drastique le nombre d'éléments à la surface du maillage, qui passe de 500 000 éléments avec une représentation des sillons à 5000 sans cette représentation (le rapport est naturellement conservé après maillage en tétraèdres). Ces choix approuvés par nos partenaires médicaux, ont également été réalisé par les autres équipes du domaine :

- Skrinjar et al. [122] se base sur la grille de l'image sous-échantillonnée pour générer un premier maillage structuré à maille hexaédrique contenant la segmentation du cerveau. Les nœuds de la surface sont ensuite déplacés sur le contour du cerveau. Enfin, un lissage de type Laplacien sur les nœuds de l'intérieur est appliqué pour régulariser la taille des éléments. Les propriétés mécaniques de ce modèle du cerveau sont homogènes.
- Ferrant et al. [33] utilise une segmentation manuelle du cerveau (sans les ventricules) dans une IRM intra-opératoire. Le maillage est réalisé directement à partir de la grille de l'image : les voxels intérieurs sont décomposés en 6 tétraèdres, et les voxels extérieurs découpés avec l'algorithme des *marching cubes* [64]. Cette méthode génère des maillage très volumineux et qui nécessitent une résolution parallèle des problèmes mécaniques. Les mêmes propriétés mécaniques sont utilisées pour l'ensemble du cerveau et la faux.
- Castellano-Smith et al. [18] utilisent un maillage tétraédrique de référence, réalisé sur un atlas avec le logiciel commercial ANSYS, qu'ils déforment par la suite pour l'adapter à la géométrie du patient. L'algorithme de Rueckert et al. [107] est utilisé pour estimer le champ de déplacements entre l'image de l'atlas et celle du patient. Cette méthode dépend cependant fortement de la qualité de l'algorithme de recalage. De plus, de fortes déformations locales peuvent être générées, induisant des tétraèdres aux propriétés numériques instables.
- Miga, Platenik et al. [75; 72; 94] utilisent le logiciel Analyse AVW⁸ pour la segmentation des images. Le maillage volumique tétraédrique est obtenu en trois étapes [130] : une étape de *marching cubes* sur l'image pour générer le

8. http://www.mayo.edu/bir/index_noscroll.html

maillage triangulaire de surface, une décimation des éléments, puis la génération des tétraèdres intérieurs par décomposition régulière de l'espace [75; 72; 94]. Le modèle utilisé par Miga considère un milieu homogène pour le cerveau, et intègre un modèle de la faux du cerveau plus rigide.

2.2.2 Méthodes fondées sur le recalage avec un atlas

Choix de l'atlas

Le mot "atlas" est employé ici pour décrire une image médicale numérique dont l'ensemble des voxels (ou pixels, en 2D) est étiqueté en fonction du tissu qu'ils contiennent. Le nombre et la nature des classes présentes dans l'atlas dépend fortement de l'application. Ainsi, un atlas anatomique élémentaire du cerveau ne contient que trois classes (liquide céphalo-rachidien, matière blanche et matière grise), alors qu'un atlas plus complet peut compter une classe par noyau gris, ventricule etc... Si l'on s'intéresse aux aspects fonctionnels du cerveau, les classes de l'atlas seront reliées aux aires fonctionnelles du cerveau.

Pour les modèles présentés dans cette thèse, seule la distinction entre matière blanche, matière grise, faux du cerveau et liquide céphalo-rachidien (LCR) est utilisée. Nous avons par conséquent utilisé l'image par résonance magnétique synthétique du "brainweb" [23] comme atlas, les classes (à l'exception de la faux, segmentée manuellement) sont obtenues par simple seuillage sur cette image.

Description de la méthode de recalage

Sans perte de généralité, les algorithmes de recalage d'images utilisés pour la segmentation cherchent à estimer les paramètres d'une classe de transformations géométriques qui minimisent une certaine énergie. Cette énergie est le plus souvent composée d'une énergie d'appariement et d'une énergie de régularisation.

La littérature scientifique sur le sujet est vaste, du fait de la multitude des classes de transformations existantes (affines, B-splines [107], affines par morceaux [113], poly-affines [4], libres [16; 126] ...), la diversité des critères de similarité [103] (différence des intensités au carré, coefficient de corrélation, rapport de corrélation [104], information mutuelle [144]...) et le nombre de critères de régularisation applicables.

L'outil de recalage non-rigide (affine) a été utilisé pour le recalage des images avec l'atlas au chapitre 6, utilisant l'algorithme développé par Ourselin et al. [86; 87]. Cet outil utilise une approche itérative multi-échelles, alternant :

- une étape d'appariement de blocs, utilisant le coefficient de corrélation comme

mesure de similarité.

- Une étape d’optimisation, consistant à rechercher les paramètres de la transformation affine minimisant l’erreur en déplacement sur les appariements estimés.
- Une étape de rejet des appariements aberrants, en utilisant l’estimateur des moindres carrés tamisés [106].

Cette méthode a été choisie dans notre cas pour sa robustesse aux points aberrants dans l’image du patient, aux processus évolutifs locaux (comme une tumeur ou une lésion), et la cohérence spatiale de la transformation obtenue.

2.2.3 Méthodes fondées sur les opérations de morphologie mathématique

Les outils de morphologie mathématique discrète ont été introduits pour le traitement d’images au cours des années soixante par Serra et Matheron [42; 70]. Ils sont aujourd’hui souvent considérés comme des pré-traitements de "bas niveau" utilisés en complément d’autres outils de traitement d’images. Les outils utilisés au cours de cette thèse font intervenir la notion d’élément structurant, réduit dans notre cas à la notion de voisinage, et reposent sur des relations simples de type booléen entre l’image et l’élément structurant ($\cup, \cap, \in, \notin, \subset, \supset$). Nous avons alors utilisé les opérations d’ouverture (une érosion⁹ suivie d’une dilatation¹⁰) et de fermeture (une dilatation suivie d’une érosion) pour supprimer les trous (respectivement les parties) d’une segmentation plus petits que l’élément structurant. La figure 2.1 présente un exemple de segmentation du cerveau sur une image de tomodensitométrie (scanner) par fermeture conditionnelle en utilisant les cartes de distance.

Pour la segmentation automatique de cerveau, nous avons fait appel au logiciel BrainVisa¹¹ qui utilise une méthode fondée sur la morphologie mathématique développée par Mangin et al. [68]. Plus de détails sur la morphologie mathématique peuvent être trouvés dans le livre de Serra [114], la thèse de Malandain [66] ou le livre de Schmitt et Mattioli [112].

9. Ensemble des positions du centre de l’élément structurant pour lesquelles celui-ci est inclus dans l’objet

10. Ensemble des positions du centre de l’élément structurant pour lesquelles l’intersection de celui-ci avec l’objet est non nulle

11. <http://www.brainvisa.info/>

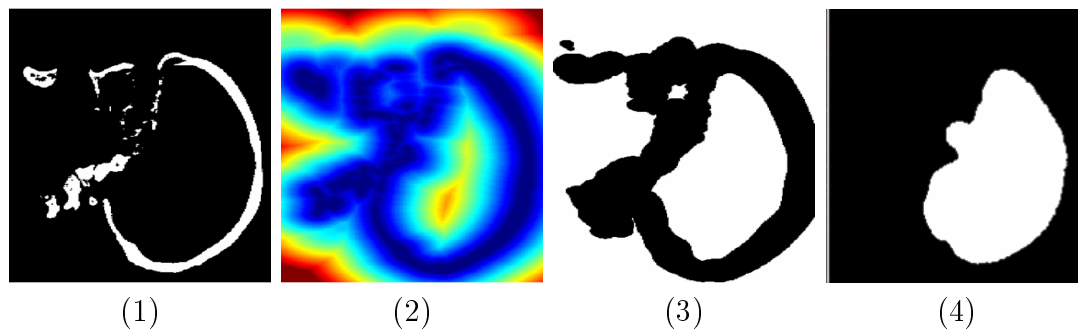


FIG. 2.1 – Exemple de fermeture conditionnelle pour la segmentation du cerveau (tomodensitométrie issue du "Visible Human 2.0"). (1) Seuil sur l'image de tomodensitométrie. (2) Calcul de la distance euclidienne à l'élément seuillé. (3) Seuil sur la carte de distance. (4) Dilatation de la composante connexe "cerveau".

2.2.4 Méthodes fondées sur l'algorithme EM

L'algorithme EM suppose que la densité de probabilité décrivant l'intensité des voxels d'une (ou plusieurs) image est une mixture de Gaussiennes. L'algorithme EM alterne deux étapes jusqu'à convergence :

1. étape E (espérance), calcule la classification statistique de chaque voxel compte tenue de l'estimée courante des paramètres des classes.
2. Étape M (maximisation), ré-estime les paramètres de classes à partir de la classification courante des voxels en maximisant la vraisemblance de l'image.

On constate dans ces deux étapes de l'algorithme EM "de base" que la probabilité d'appartenance à une classe pour un voxel ne dépend que de son intensité. Une cohérence spatiale peut être introduite par l'intermédiaire d'un atlas statistique [31; 32]. Cet atlas confère à chaque voxel de l'image une probabilité *a priori* d'appartenance à chaque classe, prise en compte dans l'étape E. Des méthodes plus complexes permettent d'introduire un *a priori* dépendant du voisinage (par exemple le modèle de champs de Markov) [142]. L'ensemble de ces méthodes est décrit dans le tutoriel de Van Leemput de MICCAI 2003¹², et approfondi en partie dans la thèse de Flandin [34].

2.2.5 Méthodes fondées sur les contours actifs

L'approche classique des contours actifs [57; 24] consiste à minimiser la fonction d'énergie associée à une courbe paramétrée. Cette fonction d'énergie se décompose en

12. http://users.tkk.fi/~vanleemput/Miccai2003Tutorial_VanLeemput.pdf

une énergie interne (le plus souvent liée à la courbure) et une énergie externe (le plus souvent liée au gradient de l'image). Plusieurs problèmes peuvent être rencontrés avec cette approche :

- problèmes de stabilité, apparition de points ou de nœuds dans le contour;
- ne permet pas de changement de topologie;
- choix aléatoire du nombre de paramètres du contour.

Osher et Sethian [83; 115] ont proposé une approche alternative reposant sur une représentation implicite du contour comme le niveau 0 d'une fonction continue de l'espace (souvent une fonction distance). L'évolution du contour C obéit à l'équation *géométrique* de diffusion de la chaleur $\partial \vec{C} / \partial t = K \vec{N}$, K courbure et $\vec{N}$ normale au contour. La fonction de vitesse est alors pondérée pour arrêter l'évolution du contour sur les forts gradients de l'image.

Plus récemment Segonne, Pons et al. [116; 96] ont proposé un nouveau schéma d'évolution du contour préservant la topologie du contour initial. Cet algorithme est particulièrement adapté à la segmentation de structures cérébrales, dont la topologie est connue. Cet algorithme est utilisé pour segmenter des images de probabilité calculées par un algorithme EM. Parmi les méthodes présentées, cette dernière donne les meilleurs résultats à la fois pour la segmentation mono-modale d'images T1 et T2 et pour la segmentation d'images multi-modales IRM + tomodensitométrie. Cette méthode a été utilisée pour la construction des maillages emboîtés pour le projet Headexp¹³ (figure 2.2 et 2.3) à partir des images du "Visible Human 2.0"¹⁴.

2.3 Construction d'un modèle tétraédrique du cerveau

La génération du maillage tétraédrique est généralement composée de deux étapes successives :

- la construction du maillage triangulaire de surface du volume à mailler.
- Le maillage de l'intérieur du volume avec des tétraèdres.

Nous avons au début de cette thèse utilisé les outils disponibles à l'INRIA pour la génération de ces maillages, à savoir un algorithme présent dans l'équipe Epidaure [30] couplé au logiciel YAMS [36] pour le maillage de surface, et le logiciel GHS3D

13. www-sop.inria.fr/caiman/personnel/Stephane.Lanteri/headexp/headexp.html

14. <http://splweb.bwh.harvard.edu:8000/pages/pp1/ratiu/vham/>

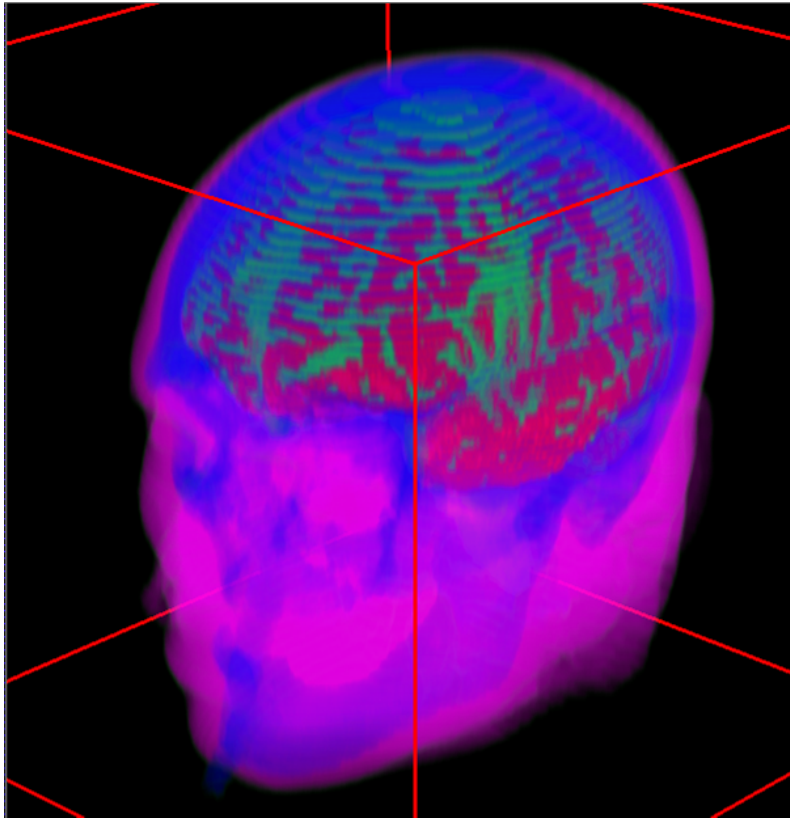


FIG. 2.2 – Rendu volumique de la segmentation du "Visible Human 2.0" en quatre classes (peau, os, cerveau et LCR), réalisée à partir de l'IRM T2 et de la tomodynamométrie.

pour le maillage volumique [37]. Par la suite, nous avons préféré utiliser un outil nouvellement développé dans l'équipe Geometrica pour les maillages de surfaces [11] (voir figure 2.3). Ce dernier algorithme ne nécessite que la définition d'un oracle, retournant pour un point de l'image le signe $\oplus$ s'il est compris dans l'objet à mailler et $\ominus$ à l'extérieur. L'utilisateur fournit alors en entrée de l'algorithme une image 3D en niveau de gris et un paramètre de taille d'arête minimale. On remarquera que ce paramètre de taille n'est pas indépendant de la géométrie de l'objet : il dépend en particulier du plus petit rayon de courbure et de la distance minimale entre deux surfaces de l'objet. Une taille d'arête trop grande conduit alors à une géométrie dont la topologie n'est pas conforme à l'objet d'origine. L'algorithme de maillage de surface utilisé pour ces travaux devrait être disponible dans la prochaine version de la librairie CGAL¹⁵. L'algorithme de maillage volumique utilisé (GHS3D) est la

15. <http://www.cgal.org/>

propriété de l'INRIA. Plusieurs algorithmes de maillage en tétraèdres au fonctionnement comparable sont néanmoins disponibles dans le domaine public¹⁶.

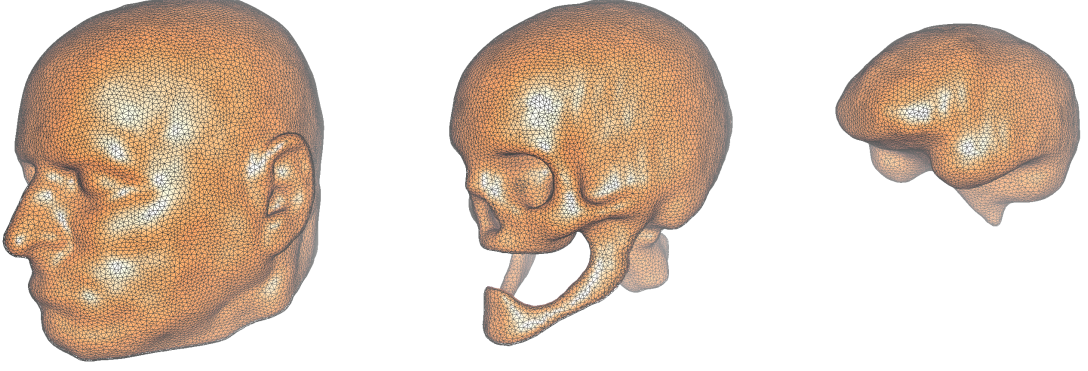


FIG. 2.3 – Exemples de maillages triangulaires emboîtés (peau - cône - cerveau + LCR) réalisés à partir des images du "Visible Human 2.0". Ces maillages ont été réalisés dans le cadre de l'ARC Headexp, pour la caractérisation des effets biologiques induits par le rayonnement électromagnétique d'un téléphone mobile.

2.4 Propriétés mécaniques du cerveau

L'ensemble des modèles proposés dans cette thèse subit des déformations inférieures à 10% (c'est à dire que deux points séparés d'une distance unité dans le cerveau ne verront pas cette distance évoluer de plus de 10% après déformation) avec des constantes de temps très supérieures à la minute (à l'exception du chapitre 5). Dès lors, bien que le cerveau ait un comportement non linéaire et viscoélastique, on peut approximer son comportement plus simplement. En effet les expériences rhéologiques de Miller [76] sur des éprouvettes de parenchyme cérébral ont montré que la loi de comportement pouvait-être définie par :

$$\sigma = \frac{2}{\gamma^5} (1 - g_1 - g_2) (-1 - \gamma + \gamma^3 + \gamma^4) * (2C_{200} (1 - \gamma - \gamma^3 + \gamma^4) + C_{100}\gamma^2)$$

avec :

- γ est relié à la déformation ϵ : $\epsilon = \ln(\gamma)$.
- σ la contrainte uni-axiale.
- $g_1 = 0.450$, $g_2 = 0.365$
- $C_{100} = 263 \text{ Pa}$, $C_{200} = 491 \text{ Pa}$

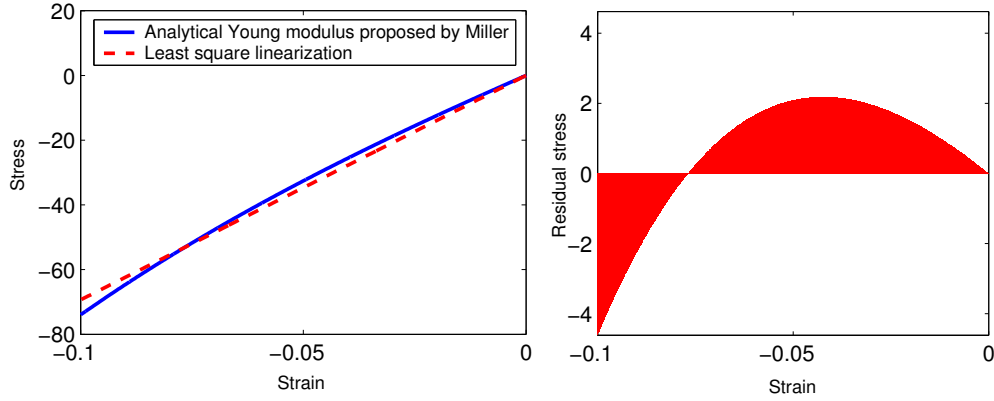


FIG. 2.4 – *A gauche : équation constitutive proposée par Miller et linéarisation. A droite : erreur sur la contrainte réalisée par la loi linéaire.*

Comme les déformations considérées restent dans le domaine des petites déformations, c'est à dire inférieures à 10%, nous proposons de linéariser cette équation. Nous utilisons donc une modélisation élastique linéaire (voir [21] pour une revue complète sur l'élasticité linéaire) pour caractériser le comportement du parenchyme cérébral. L'énergie mécanique élastique $W(\underline{\underline{\epsilon}})$ associée à la déformation de ce matériau isotrope est une forme quadratique des deux premiers invariants du tenseur des déformations :

$$W(\underline{\underline{\epsilon}}) = \frac{\lambda}{2}(\text{tr}\underline{\underline{\epsilon}})^2 + \mu \text{tr}\underline{\underline{\epsilon}}^2 \quad (2.1)$$

La relation de comportement du milieu se déduit de l'équation 2.1 :

$$\sigma_{ij} = \frac{\partial W}{\partial \epsilon_{ij}} \quad \implies \quad \underline{\underline{\sigma}} = \lambda \text{tr}(\underline{\underline{\epsilon}}) + 2\mu \underline{\underline{\epsilon}} \quad (2.2)$$

avec :

- $\underline{\underline{\epsilon}}$ est le tenseur des déformations, ou tenseur de Lagrange¹⁷, calculé en fonction du gradient du déplacement. Nous considérons ici la version linéaire de ce tenseur :

$$\underline{\underline{\epsilon}} = \frac{1}{2} (\underline{\underline{\nabla}}u + \underline{\underline{\nabla}}u^T) \quad (2.3)$$

- $\underline{\underline{\sigma}}$ est le tenseur des contraintes.
- λ et μ coefficients de Lamé. Dans toute cette thèse, on utilisera plutôt le module de Young E et le coefficient de Poisson ν pour caractériser le milieu.

16. <http://www.andrew.cmu.edu/user/sowen/software/tetrahedra.html>

17. "A l'exception de leur utilisation pour les coordonnées homogènes, les notations $\underline{\quad}$ et $\underline{\underline{\quad}}$ seront utilisées respectivement pour définir un vecteur 3×1 et une matrice 3×3 .

λ et μ sont alors définis simplement en fonction de ces deux paramètres :

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)}, \quad \mu = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad (2.4)$$

On remarquera que l'expression de $\underline{\underline{\sigma}}$ est une forme linéaire en $\underline{\underline{\epsilon}}$. En résumé, l'élasticité linéaire impose une double linéarité, au niveau de la loi de comportement (équation 2.2) *et* de la définition du tenseur des déformations (équation 2.3).

En minimisant l'erreur quadratique réalisée sur la contrainte avec l'approximation linéaire dans le domaine des petites compressions ($\epsilon \in [-0.1; 0.0]$), nous avons calculé un module de Young optimal $E = 694 Pa$. L'erreur maximale commise sur la contrainte est alors de $4.2 Pa$, soit dans le cas extrême inférieure à 6%. Le coefficient de Poisson est également tiré des expériences de Miller [76] : ses expériences montrent que le comportement incompressible du cerveau dépend de l'échelle de temps d'observation. Pour des déformations rapides (de l'ordre de la seconde), le comportement du cerveau est globalement incompressible. Pour des temps d'observation plus longs (supérieurs à dix secondes), le cerveau se comporte alors comme un matériau compressible, de coefficient de Poisson $\nu = 0.35$. C'est cette dernière valeur qui sera utilisée dans ce manuscrit, compte tenu des temps associés aux déformations simulées : toujours supérieurs à la minute. Nous verrons par la suite que l'erreur ainsi commise avec l'approximation linéaire est largement négligeable devant les différentes erreurs mesurées. Le modèle linéaire sera donc celui utilisé tout au long de ce manuscrit.

La fonctionnelle mécanique a été discrétisée sur des éléments tétraédriques de type P1. L'ensemble des calculs conduisant à la construction du système linéaire et de la matrice de rigidité sont détaillés en appendice C

Chapitre 3

Modèle mécanique des déformations per-opératoires : application à l'électrostimulation profonde du cerveau

Sommaire

3.1	Neurochirurgie et déformations per-opératoires	24
3.1.1	Rappel sur l'anatomie de l'espace intra-crânien	24
3.1.2	Problématique	26
3.1.3	Causes de la déformation	26
3.2	Modèle mécanique : application à l'électrostimulation profonde du cerveau	27
3.2.1	Introduction	27
3.2.2	Présentation de l'opération	28
3.2.3	Méthode	29
3.2.4	Modèle proposé	31
3.2.5	Évaluation du modèle	32
3.2.6	Discussion	35

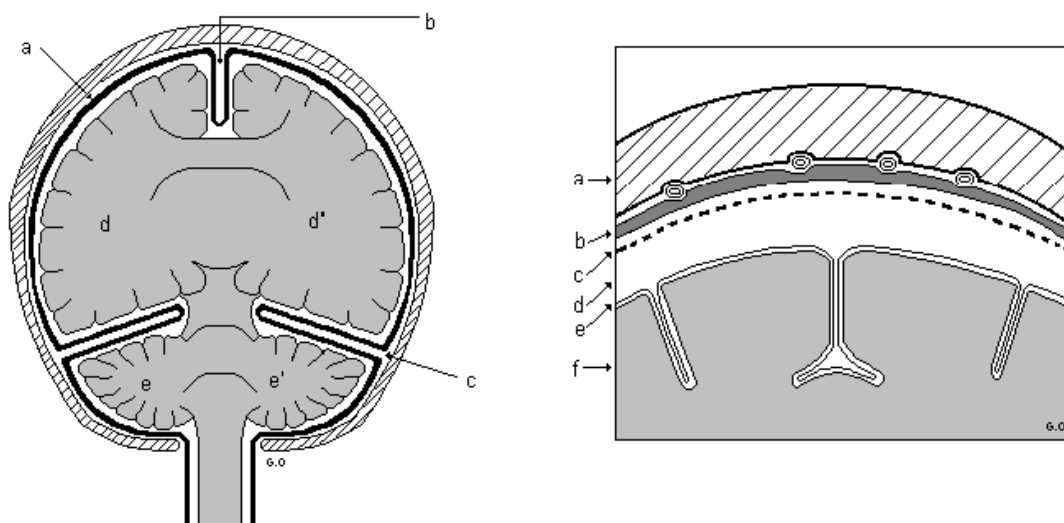
3.1 Neurochirurgie et déformations per-opératoires

3.1.1 Rappel sur l'anatomie de l'espace intra-crânien

Le cerveau dans la boîte crânienne

Le cerveau prend place dans la boîte crânienne où il repose sur la base du crâne, et il est recouvert par la voûte. Le volume moyen de la boîte crânienne est d'environ 1700 *ml*. Ce volume est occupé pour environ 1400 *ml* par le cerveau. Les 300 *ml* restant sont divisés de manière égale entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sang. Les densités du cerveau, du LCR et du sang sont sensiblement égales à 1.

Une toile fibreuse très épaisse, appelée dure-mère, tapisse la face interne du crâne et forme un repli sous le cerveau : la tente du cervelet. Elle forme aussi un repli vertical - sagittal entre les deux hémisphères du cerveau constituant une cloison médiane : la faux du cerveau (voir figure 3.1).



(a) Dure mere. (b) Faux du cerveau. (c) Tente du cervelet. (d,d') Hémisphères cérébraux. (e,e') Hémisphères cérébelleux.

(a) Voûte du crâne. (b) Dure mere. (c) Arachnoïde. (d) Espace sous-arachnoïdien. (e) Pie mere. (f) Cerveau.

FIG. 3.1 – Coupe frontale schématique de la tête (source : www.anatomie-humaine.com).

Le cerveau est recouvert de trois méninges :

- la dure-mère est la méninge la plus épaisse .
- L'arachnoïde tapisse la face interne de la dure-mère.

- La pie-mère tapisse la surface du cerveau en épousant étroitement les replis, les scissures et les circonvolutions du cerveau.

Entre l'arachnoïde et la pie-mère se trouve l'espace sous-arachnoïdien, occupé par le liquide céphalo-rachidien.

Le cerveau est composé de deux hémisphères séparés par un profond sillon médian (fissure longitudinale du cerveau, visible sur l'image de droite de la figure 3.2) et reliés entre eux par des ponts de tissu nerveux. La surface des hémisphères est constituée d'un "manteau" de substance grise très plissée. Cette substance grise périphérique et superficielle constitue le cortex. Elle présente de nombreux plis dont les plus profonds sont les sillons.

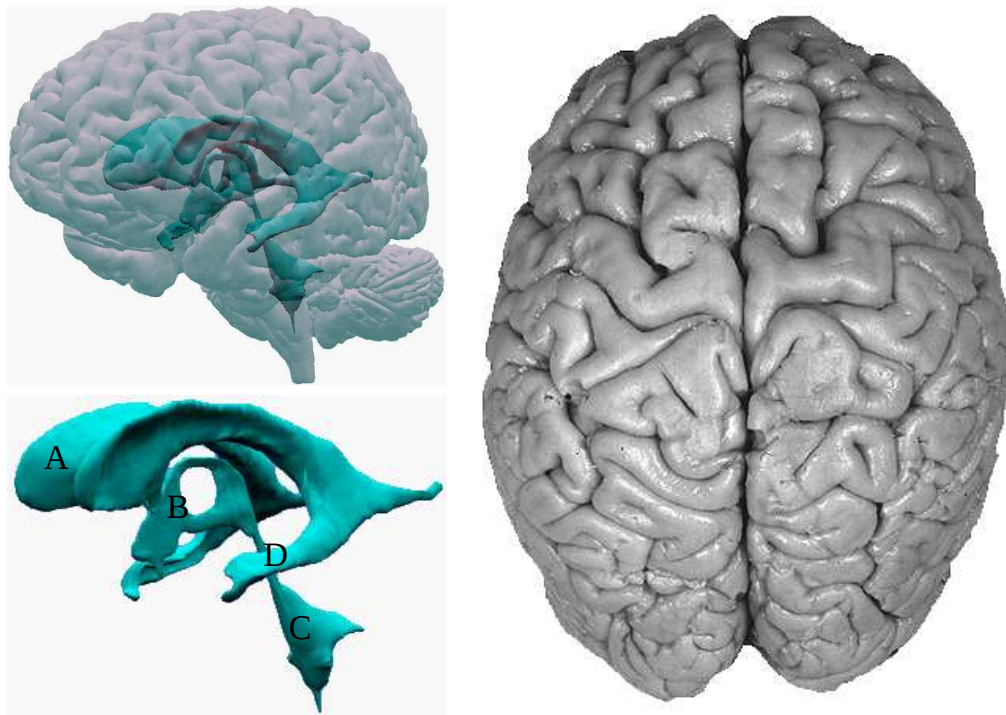


FIG. 3.2 – Anatomie du cerveau et des ventricules. *A gauche : Représentation graphique des ventricules dans le cerveau. (A) ventricules latéraux, (B) troisième ventricule, (C) quatrième ventricule, (D) cornes des ventricules. A droite : photographie du cortex cérébral.*

Le liquide céphalo-rachidien

Le liquide céphalo-rachidien occupe deux domaines dans la boîte crânienne :

- *Le domaine interne.* Au niveau de l'encéphale, il est constitué par quatre ven-

tricules (figure 3.2) : les ventricules latéraux, dans les hémisphères cérébraux, le troisième ventricule entre les deux thalamus, et le quatrième ventricule dans le tronc cérébral. Ces cavités communiquent entre elles. Le trou de Monroe fait communiquer les ventricules latéraux, et le troisième ventricule. L'aqueduc de Sylvius fait communiquer le troisième ventricule et le quatrième.

- *Le domaine externe.* Il est représenté par l'ensemble des espaces sous-arachnoïdiens. Certaines portions intra-craniennes de ces espaces sont plus vastes, elles sont appelées citernes ou lacs.

Le LCR est sécrété en permanence par les plexus choroïdes, situés au niveau des parois des ventricules latéraux, du troisième et du quatrième ventricule. Le liquide cérébro-spinal circule en permanence et est résorbé par voie veineuse par les granulations de Pacchioni. Des études récentes font également mention du rôle du système lymphatique dans le drainage du LCR [52]. Le LCR est renouvelé en totalité trois à quatre fois par jour.

3.1.2 Problématique

Le planning pré-opératoire en neuro-chirurgie est réalisé à partir des nouvelles technologies d'acquisition d'images (IRMs, scanners ...). L'opération chirurgicale réalisée à partir de ce planning se fonde souvent sur l'hypothèse que les structures anatomiques ne bougent pas pendant l'opération. En réalité, à la fois la position et la forme des structures peuvent évoluer pendant l'opération et diminuer la précision relative à l'information pré-opératoire.

Plusieurs approches ont été proposées pour compenser ces déformations. La première consiste à utiliser l'imagerie interventionnelle pendant l'opération (ultrasons, systèmes stéréo-vision [122], IRM à aimant ouvert [33]) pour mettre à jour le planning opératoire. La seconde tente de modéliser le comportement mécanique du cerveau pendant l'opération pour prédire et compenser les effets dus à l'ouverture de la boîte crânienne [72].

3.1.3 Causes de la déformation

Plusieurs facteurs sont à l'origine de la déformation du cerveau au cours de l'opération. Nous donnons ici une liste des sources que nous avons pu identifier :

- la perte de liquide céphalo-rachidien, par le trou de trépan ou directement aspiré par le neuro-chirurgien. La poussée d'Archimède induite par le LCR qui entoure le cerveau joue le rôle de support du cerveau. Lorsque du LCR est

perdu, cette poussée diminue et le cerveau a tendance à s'affaisser sous l'action de son poids.

- La résection de matière. La quantité de parenchyme cérébral enlevée peut être nulle pour certaines opérations (par exemple l'électrostimulation) ou plus importante (par exemple la résection d'une tumeur).
- L'œdème cérébral, traduit l'accumulation de fluide dans le tissu intercellulaire du cerveau. Il engendre, lorsqu'il est important, un gonflement des hémisphères cérébraux.
- L'adjonction de Mannitol. Cet agent osmotique crée par effet diurétique un dégonflement du cerveau. Il est utilisé pour traiter l'œdème cérébral.
- La pression artérielle, induit mécaniquement un gonflement des artères du cerveau, et un gonflement du volume du parenchyme cérébral.

L'impact de ces différents facteurs n'a cependant pas été quantifié. De plus, ces paramètres sont en majorité difficilement mesurables au cours de l'opération (quantité de LCR perdue, quantité de matière enlevée, œdème ...).

3.2 **Modèle mécanique : application à l'électrostimulation profonde du cerveau**

3.2.1 **Introduction**

Nous présentons ici une première adaptation du modèle mécanique présenté au chapitre 2 à l'opération d'électrostimulation pour le traitement de la maladie de Parkinson. Le modèle développé ci-après a fait l'objet de mon stage de DEA (MVA à l'ENS Cachan et dans l'équipe Epidaure).

Du point de vue de la modélisation, l'opération neurochirurgicale de traitement de la maladie de Parkinson présente l'avantage de minimiser le nombre de facteurs ayant une influence sur la déformation. En effet, le traumatisme lié à cette opération est minimal : pas de résection de parenchyme, peu ou pas d'œdème cérébral, souvent l'utilisation de Mannitol est modérée.

Un tel modèle trouve son intérêt dans le recalage déformable d'images per-opératoires. Il peut être utilisé pour contraindre les déplacements autorisés dans un algorithme de recalage non-rigide. La restriction d'une transformation libre à une transformation mécaniquement et physiquement réaliste permet de réduire le nombre de degrés de liberté de l'algorithme. Cela autorise ainsi l'utilisation d'images de qua-

lité inférieure au cours de l'opération pour suivre les déformations (par exemple IRM à faible champ, ou ultrasons).

3.2.2 Présentation de l'opération

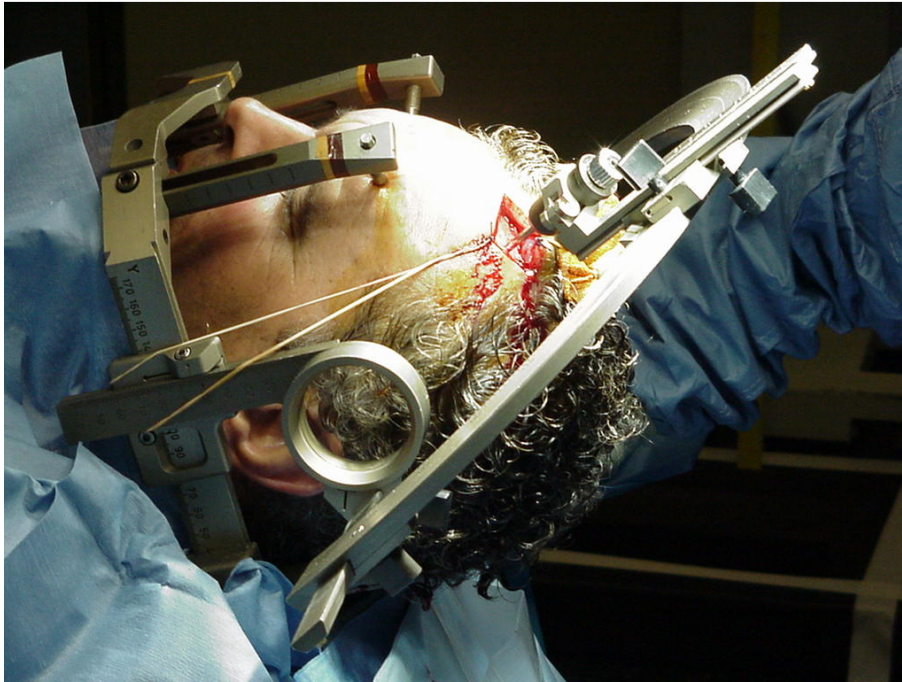


FIG. 3.3 – Opération d'électrostimulation pour le traitement de la maladie de Parkinson à l'hôpital la Pitié Salpêtrière (source : Medtronic Inc).

Le traitement de la maladie de Parkinson s'effectue par stimulation électrique des noyaux sous-thalamiques situés au centre du cerveau. Un cadre stéréotaxique, visible sur la figure 3.3, est fixé sur le crâne du patient le jour précédant l'opération. Celui-ci est utilisé comme référentiel fixe repérable dans les différentes IRMs. Le planning pré-opératoire réalisé à la suite consiste à déterminer la trajectoire des électrodes minimisant les risques de traverser des structures anatomiques critiques (ventricules, sillons, vaisseaux ...). Le cadre stéréotaxique sert ensuite, au cours de l'opération le lendemain, de guide aux électrodes pour atteindre la zone cible. Le chirurgien ouvre le crâne et la dure-mère en deux endroits pour accéder aux deux hémisphères cérébraux. Les hémisphères sont traités l'un après l'autre par 5 électrodes parallèles réparties de manière homogène sur un cercle de 5 mm de diamètre. La zone cible est explorée par stimulations successives sur un intervalle de $\pm 5mm$ autour du point

identifié dans l'IRM, par pas de 1 mm. La cible définitive est choisie en fonction des effets cliniques observés sur le patient, qui reste éveillé tout au long de l'intervention.

3.2.3 Méthode

Nous proposons un modèle mécanique établi conjointement à partir des informations acquises auprès de nos partenaires cliniques et de l'analyse des 7 couples d'images disponibles. Les déplacements apparents entre chaque image pré et post-opératoire sont calculés avec le logiciel Pasha développé par Cachier et al. [15]. Ces déplacements sont ensuite moyennés pour en extraire les paramètres représentatifs de la déformation afin d'en déduire les efforts et conditions aux limites à appliquer au modèle.

L'évaluation du modèle est réalisée par comparaison entre la déformation simulée et celle observée dans les images, pour le patient présentant la plus grande déformation. Les paramètres optimaux de la simulation sont estimés par minimisation d'un critère d'erreur fondé sur l'intensité.

Les données utilisées

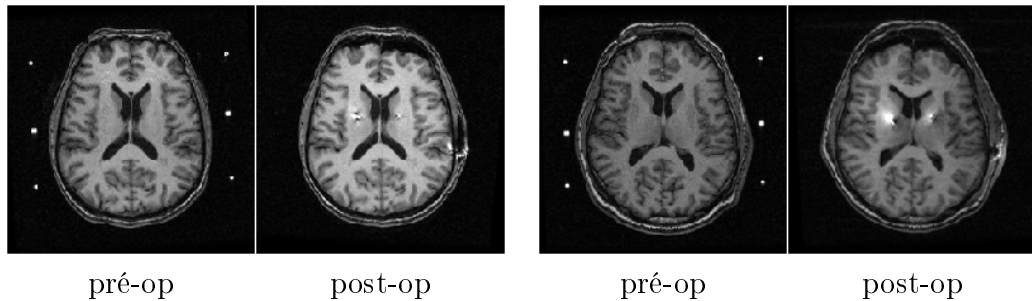


FIG. 3.4 – Deux ensembles d'images extraits des 7 IRMs pondérées T1 pré et post opératoires. Source : service de neurochirurgie de La Pitié Salpêtrière, Paris.

Le modèle biomécanique proposé repose sur l'analyse de 7 patients traités à l'hôpital La Pitié Salpêtrière à Paris. Deux IRMs pondérées T1 (IR-FSPGR) sont disponibles pour chaque patient : l'IRM pré-opératoire est réalisée le jour précédant l'opération, l'IRM post-opératoire le lendemain matin de l'opération. La déformation du cerveau visible sur les images de la figure 3.4 met plusieurs jours à se résorber du fait de la présence d'air à l'intérieur du crâne. Les sept opérations considérées se sont déroulées entre 1999 et 2001 à l'hôpital La Pitié Salpêtrière. Tous les patients sont opérés selon la même procédure décrite précédemment et dans la même position.

L'ensemble de ces images est normalisé par recalage affine dans le référentiel de l'atlas "Brainweb" du MNI [23]. Pour la suite de ce chapitre, les expressions d'images pré et post-opératoires désignent ces images après normalisation. On remarquera que le recalage affine appliqué à des images de même modalité a pour effet de recaler le crâne et la peau des deux images considérées, sans compenser les déformations dans l'espace intra-crânien.

Segmentation du cerveau et création du modèle géométrique

La méthode de recalage avec un atlas décrite dans la partie 2.2.2 a été utilisée pour segmenter le cerveau des 7 patients. Les déplacements n'étant pas continus à la frontière entre le crâne et le cerveau, le calcul du masque du cerveau est également une étape nécessaire au calcul du champ de déplacements par l'algorithme de recalage non rigide.

Le modèle tétraédrique du cerveau est ensuite réalisé en maillant cette segmentation binaire.

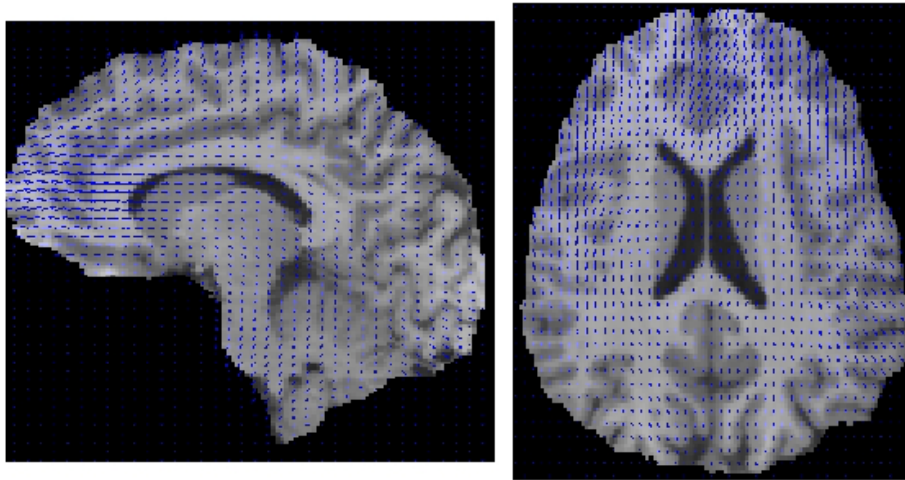


FIG. 3.5 – *Champ de déplacements moyen calculé à partir des 7 patients, recalé sur l'atlas.*

Construction d'un champ de déplacements moyen

Pour analyser la déformation du cerveau, nous avons calculé le champ de déplacements entre chaque IRM pré et post-opératoire des 7 cas de Parkinsoniens à l'aide du logiciel Pasha [15]. Le champ de déplacements moyen, calculé dans le référentiel de l'atlas, est obtenu dans un second temps en moyennant ces 7 champs de

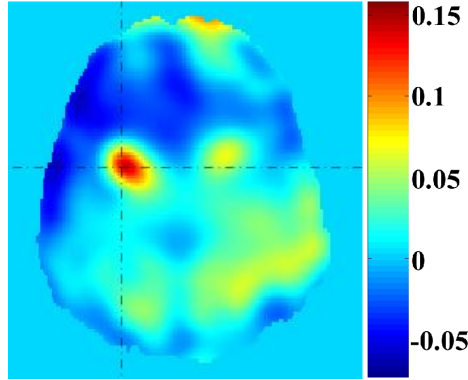


FIG. 3.6 – *Taux de déformation.*

déplacements (figure 3.5). On remarquera que par construction, l'inversibilité de ce champ de déplacements moyen n'est pas garantie. Toutefois, on verra par la suite que les déformations ainsi mesurées restent petites. En pratique, nous n'avons donc pas rencontré de problèmes.

Analyse des déplacements

Nous avons effectué à partir de ce champ, plusieurs observations :

- le champ de déplacements est globalement aligné avec la direction de la gravité (l'erreur moyenne avec la direction de la gravité est de 17°);
- nous avons observé une asymétrie du champ de déplacements moyen entre les deux hémisphères, en moyenne de l'ordre de 50%;
- la partie basse du cerveau (lobe occipital) en contact avec le crâne ne se déplace pas (déplacement moyen inférieur à la taille du voxel).

La nature métallique des électrodes introduit d'importants artefacts dans le champ des déplacements mesurés, si bien qu'il n'est pas possible de réaliser d'analyse du champ dans cette zone. Le calcul du Jacobien de la transformation (voir figure 3.6) révèle un comportement légèrement compressible du parenchyme cérébral. Si l'on exclue les artefacts liés aux électrodes, le taux de compression moyen est de 3%; le taux de déformation pour l'ensemble du cerveau étant compris entre +7% et -7%.

3.2.4 Modèle proposé

A partir de l'analyse réalisée sur le champ de déplacements moyen en section 3.2.3, nous proposons un modèle incluant l'anatomie du cerveau et les effets statiques

du liquide céphalo-rachidien.

1. Nous considérons que la fuite de LCR au cours de l'opération conduit à un niveau de liquide à l'intérieur du crâne. La partie émergée du cerveau est donc soumise à la gravité. En négligeant les frottements avec le crâne, la poussée d'Archimède compense les efforts dus à la gravité pour la partie immergée.
2. Le phénomène d'asymétrie est modélisé par un niveau de LCR différent pour chaque hémisphère. Nous avons donc implicitement découplé les comportements hydrauliques des deux hémisphères.
3. Nous avons modélisé la faux du cerveau par un plan rigide (le plan médian sagittal) sur lequel peuvent glisser les noeuds des tétraèdres qui l'intersectent. Ces tétraèdres sont rendus très mous afin de découpler l'influence mécanique d'un hémisphère sur l'autre. La prise en compte de la faux est nécessaire pour contrer le moment crée par les forces différentes appliquées sur chaque hémisphère.
4. Le modèle de Miller linéarisé, décrit dans la partie 2.4, est utilisé pour caractériser le comportement du parenchyme cérébral.
5. Enfin, nous avons contraint à un déplacement nul les noeuds du lobe occipital.

Estimation des niveaux liquides à partir des images

Les niveaux de LCR optimaux ont été estimés en minimisant la somme des différences au carré des intensités, entre l'image simulée et l'image post-opératoire. La fonctionnelle globale est représentée en figure 3.7 : les niveaux de LCR optimaux correspondent respectivement pour l'hémisphère gauche et droite à 25% et 8% de la hauteur de la cavité intracrânienne. La vallée visible sur la figure correspond à un niveau liquide moyen réparti entre les deux hémisphère de 16.5% ($= (25 + 8)/2$).

3.2.5 Évaluation du modèle

La figure 3.8 présente la norme de l'image de différence avec et sans prise en compte du modèle mécanique proposé. Cette image de différence montre que la majorité du déplacement dans la direction de la gravité a été compensée par le modèle. L'erreur résiduelle sur le lobe frontal est négligeable, tout comme celle commise sur la partie supérieure des ventricules latéraux. Néanmoins, le modèle ne retranscrit pas complètement les déplacements de chaque sillons à la surface du cortex. De plus, le cerveau semble subir une courbure trop importante (image de droite, vue sagittale de la figure 3.8).

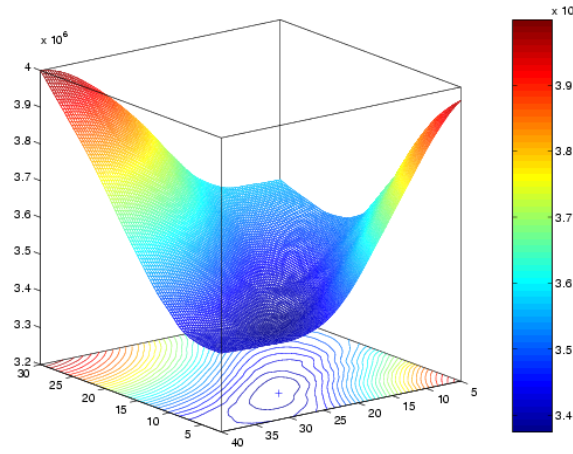


FIG. 3.7 – *Différence des intensités au carré, en fonction des niveaux de LCR dans chaque hémisphère (exprimé comme un pourcentage de la hauteur totale de la cavité intra-crânienne).*

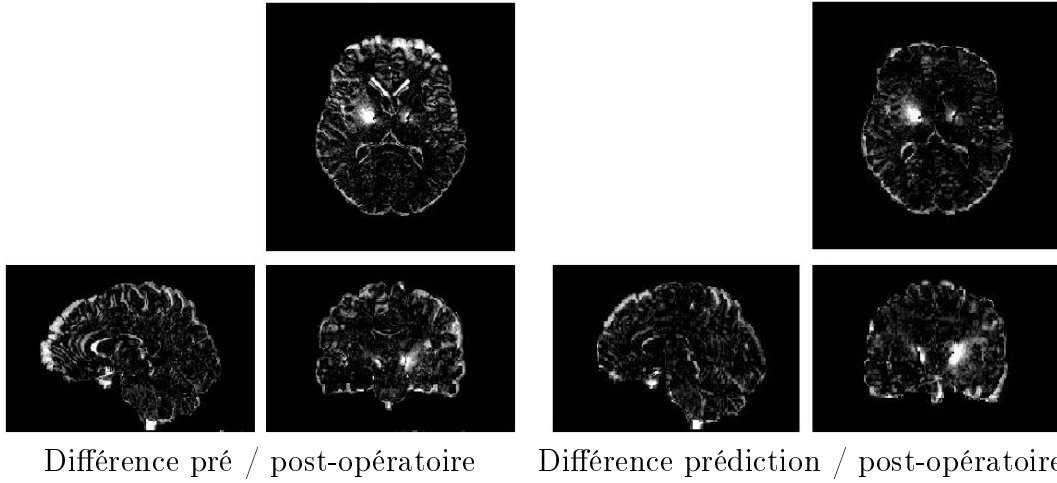


FIG. 3.8 – *Comparaison des images de différence avec et sans compensation de déformation (patient présentant la déformation la plus importante).*

Afin d'identifier localement les zones de plus grande erreur, nous avons comparé le déplacement simulé par notre modèle d'une part, avec celui calculé par recalage non-rigide entre l'image pré- et l'image post-opératoire d'autre part (figure 3.9) :

1. Le déplacement global des structures dans la direction X (première ligne de la figure 3.9) est bien retranscrit par le modèle. A la fois l'amplitude et la distribution spatiale du déplacement sont similaires.
2. Le déplacement calculé avec l'algorithme de recalage non rigide est significati-

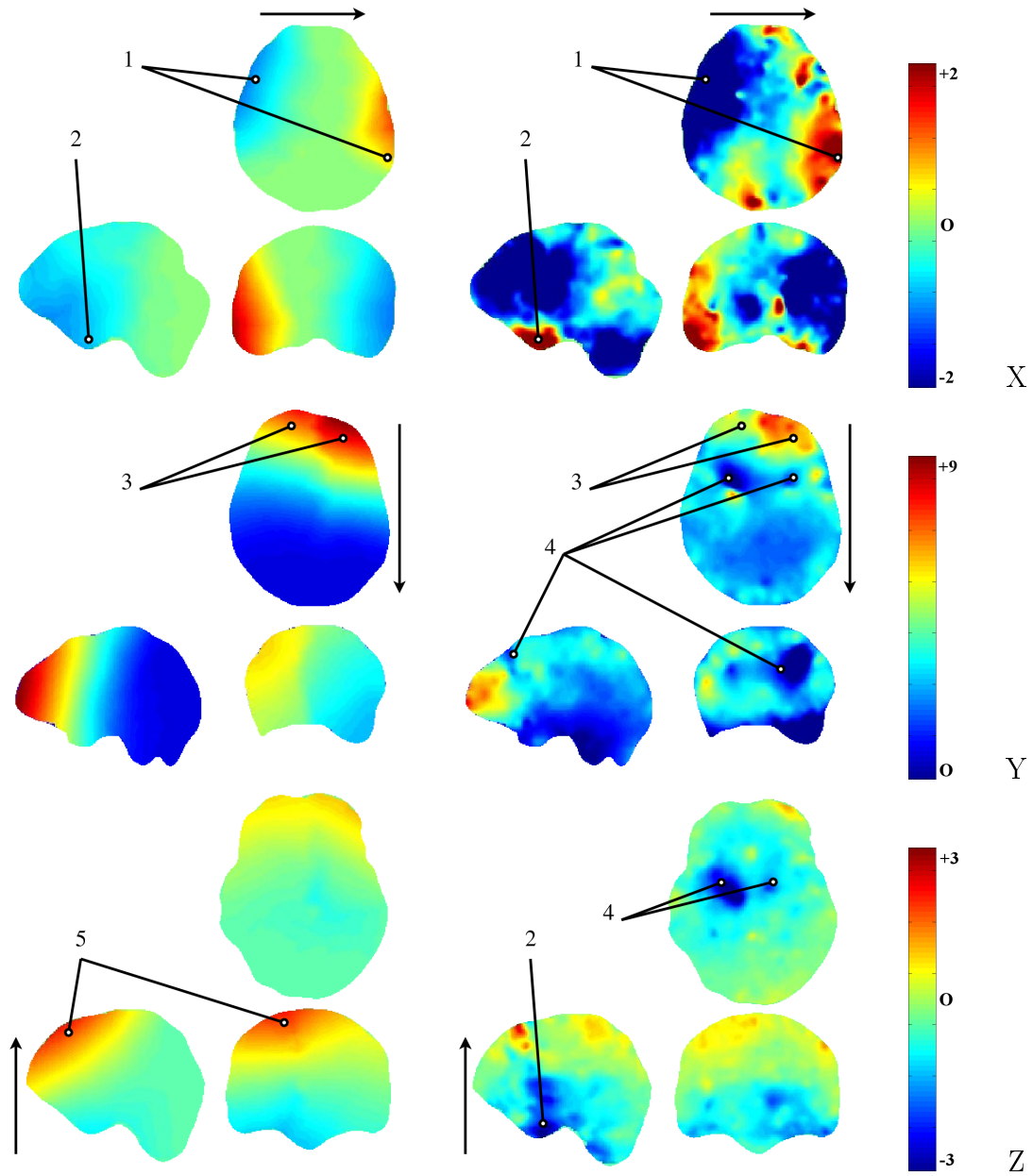


FIG. 3.9 – Comparaison des champs de déplacements simulés (à gauche) avec ceux obtenus par recalage non-rigide entre l'image pré-opératoire et post-opératoire (à droite). La direction considérée pour chaque ligne du tableau (X,Y,Z) est indiquée par la flèche.

vement plus important au niveau du lobe temporal. Néanmoins, il n'y a pas de justification anatomique pour cette déformation, et il se peut que cette erreur soit imputable à un défaut de l'algorithme de recalage.

3. Le modèle capture bien l'asymétrie du déplacement du cerveau dans la direction de la gravité (axe Y).
4. Comme nous l'avons observé précédemment, le champ de déplacements est incohérent dans le voisinage des électrodes (les artefacts apparaissent également sur l'image de différence).
5. Finalement, le déplacement prédit par le modèle dans la direction Z est plus important que celui mesuré sur les images. En réalité, notre modèle simule un déplacement du cerveau qui intersecte le crâne. Cette erreur pourrait être évitée en simulant un contact glissant entre le crâne et le cerveau.

3.2.6 Discussion

Nous avons présenté dans ce chapitre un exemple de l'utilisation des techniques d'imagerie médicale pour déterminer et évaluer un modèle biomécanique du cerveau. En s'appuyant sur un modèle spécifique au patient, il est ainsi possible de modéliser les déformations engendrées par un acte neuro-chirurgical simple. Les premiers résultats enregistrés sont encourageants et ouvrent de nouvelles directions de recherche dans la compréhension du comportement biomécanique du cerveau lors d'une intervention.

De plus, l'introduction de nouvelles structures anatomiques (corps calleux, tente du cervelet, direction des fibres nerveuses), ainsi que la modélisation plus fine du contact avec le crâne, sont des pistes à privilégier pour l'amélioration du pouvoir prédictif d'un tel modèle.

Chapitre 4

Utilisation d'un modèle mécanique en recalage d'images médicales

Sommaire

4.1	Introduction	38
4.1.1	Neurochirurgie guidée par IRM	38
4.1.2	Recalage non-rigide pour la neuro-chirurgie assistée par l'image	41
4.2	Méthode	43
4.2.1	Traitement des images pré-opératoires	44
4.2.2	Algorithme d'appariement de blocs	47
4.2.3	Formulation du problème : approximation et interpolation	50
4.2.4	Formulation graduelle du problème de recalage avec rejet des déplacements aberrants	55
4.3	Expériences	60
4.4	Conclusion	64

4.1 Introduction

4.1.1 Neurochirurgie guidée par IRM

Le traitement des patients par neurochirurgie a grandement bénéficié du développement récent des techniques d'imagerie per-opératoire. Le système par résonance magnétique du Brigham and Women's Hospital (0.5T, GE Medical Systems, voir figure 4.1) offre la possibilité d'acquérir des images $256 \times 256 \times 58$ (0.86 mm, 0.86 mm, 2.5 mm d'épaisseur de coupe) pondérées T1 avec la séquence en écho de spin rapide (TR = 400, TE = 16 ms, FOV = 220x220 mm) en moins de 4 minutes. La qualité de chaque coupe 256×256 acquise pendant l'opération avec ce système est proche de celle obtenue avec les systèmes traditionnels, l'inconvénient majeur de ces images étant l'épaisseur de coupe de 2.5 mm. Les images ne présentent pas de distortions significatives, mais peuvent cependant comporter des artefacts d'origines diverses : mouvement des mains du chirurgien, instruments de chirurgie, ondes radio-fréquence générées par la pince bipolaire. Les récentes avancées dans le domaine des protocoles d'acquisition [55] permettent cependant de s'affranchir de la majeure partie de ces artefacts de reconstruction.



FIG. 4.1 – Le système par résonance magnétique du Brigham and Women's Hospital (0.5T, Signa SP, GE Medical Systems).

L'imagerie par résonance magnétique per-opératoire étend le champ de vision du neuro-chirurgien à l'intérieur de la boîte crânienne et du cerveau du patient. Elle permet de visualiser la déformation du cerveau [53; 40], jusqu'alors estimée visuellement à partir de la surface visible du cortex. Cette déformation est la conséquence de plusieurs facteurs couplés : écoulement du liquide céphalo-rachidien, gravité, œdème cérébral, effet de masse induit par une tumeur, résection et rétraction du parenchyme cérébral, administration de diurétiques osmotiques [94; 82;

44]. Cette déformation est un facteur d'erreur important au cours de l'opération et doit être mesurée pour être prise en compte par le chirurgien [47]. Imager cette déformation pendant l'opération permet alors de faciliter la résection dans les zones critiques du cerveau et d'améliorer la précision de l'acte chirurgical [60]. Cependant, bien que l'IRM per-opératoire fournisse notablement plus d'informations que les autres systèmes d'imagerie interventionnels existants, il n'est pas, pour l'instant, encore possible de réaliser des acquisitions plus complexes (images de diffusion, images fonctionnelles) en un temps raisonnable avec ce système au cours de l'opération. Plusieurs exemples de neuro-chirurgies guidées par l'IRM sont disponibles sur le site du *Surgical Planning Laboratory* (SPL)¹⁸.

Les algorithmes de recalage non-rigide proposent une solution alternative aux problèmes d'acquisitions au cours de l'opération. A défaut de pouvoir acquérir des images dont les temps d'acquisition sont incompatibles avec l'opération, il est possible de mesurer les déformations du cerveau du patient à partir d'une IRM anatomique acquise pendant l'opération, et d'appliquer cette déformation sur les images pré-opératoires afin qu'elles suivent les déplacements de l'organe. Une telle solution nécessite cependant que l'algorithme utilisé respecte plusieurs contraintes :

- le vitesse : l'algorithme de recalage doit être suffisamment rapide pour ne pas perturber le cours de l'opération. Typiquement, un temps de calcul inférieur ou égal au temps nécessaire pour acquérir l'image anatomique est satisfaisant;
- le robustesse : l'algorithme de recalage ne doit pas être affecté par un biais, des artefacts ou la présence d'une cavité de résection dans les images;
- le précision : le champ de déplacements estimé doit refléter la déformation physique de l'organe.

Le choix du nombre et de la fréquence d'acquisition des images au cours de l'opération reste un problème ouvert. En effet, il y a un compromis à trouver entre le besoin de plus d'images et les contraintes de temps limitant le nombre d'images prises pendant l'opération. L'optimum est probablement fonction du type d'opération, de l'état courant de la déformation et de paramètres physiologiques propres au patient. D'autres techniques d'imagerie per-opératoires (imagerie stéréo, scanner laser, ultrasons) pourraient alors être utilisées en complément de l'IRM pour aider le chirurgien à choisir le moment de l'acquisition d'une nouvelle image. Ces solutions sont actuellement en cours d'évaluation au SPL [54].

Nous proposons ici un nouvel algorithme de recalage non-rigide dédié à la neurochirurgie assistée par l'IRM. Cet algorithme a été développé au *Surgical Planning*

18. <http://splweb.bwh.harvard.edu:8000/pages/projects/mrt/mrt.html>

Laboratory sous la direction de Simon Warfield. Cet algorithme utilise un modèle biomécanique afin d'assurer une déformation réaliste du parenchyme cérébral. Les degrés de libertés (DDL) de notre transformation sont donc les déplacements des nœuds du maillage. Une telle approche fondée sur la physique permet d'introduire une connaissance *a priori* sur la rigidité relative des différentes structures intra-crânienne impliquées dans la déformation (cerveau, ventricules...). L'algorithme utilise un champ de déplacements initial épars estimé par appariements de blocs. La déformation est alors estimée de manière itérative à partir de ces déplacements : le champ de déplacements solution est initialement calculé comme la solution du problème d'approximation, minimisant la somme d'une énergie de régularisation et d'une énergie d'attache aux données :

$$\arg \min_{\text{DDL}} (E_{\text{Régularisation}} + E_{\text{Similarité}}) \quad (4.1)$$

et converge ensuite graduellement vers la solution du problème d'interpolation, minimisant l'énergie d'attache aux données uniquement :

$$\arg \min_{\text{DDL}} (E_{\text{Similarité}}) \quad (4.2)$$

A notre connaissance, cet algorithme représente la première tentative pour tirer profit des deux formulations classiques du problème de recalage (approximation et interpolation) afin d'améliorer à la fois la robustesse et la précision de l'algorithme.

Du plus, nous traitons le problème de la distribution de l'information dans les images (connu sous le terme de problème d'ouverture [95] en vision par ordinateur) pour incorporer la distribution spatiale locale de l'intensité dans le procédé de recalage (estimée par le tenseur de structure, voir partie 4.2.1 pour la définition).

Cet algorithme a été testé sur six images issues d'opérations de résection de tumeur du cerveau, réalisées au Brigham and Women's hospital dans le système IRM 0.5T à aimant ouvert. Les images pré-opératoires ont été acquises le jour avant la chirurgie. Les données per-opératoires sont six IRM anatomiques $256 \times 256 \times 58$ pondérées T1, acquises avec la séquence en écho de spin rapide décrite précédemment. Une IRM per-opératoire initiale est également acquise au tout début de l'opération, avant l'ouverture de la dure-mère. Cette image qui ne présente pas encore de déformations est utilisée pour calculer la transformation rigide qui existe entre la position du patient dans l'IRM pré-opératoire et l'IRM per-opératoire.

4.1.2 Recalage non-rigide pour la neuro-chirurgie assistée par l'image

Modèle de déformation per-opératoire

Du fait de la résolution inférieure des systèmes d'imagerie per-opératoires, les modèles de comportement mécanique du cerveau au cours de l'opération rencontrent un fort intérêt pour leur capacité à introduire une connaissance *a priori* sur la déformation du parenchyme cérébral et ainsi compléter l'information issue de l'image dans un processus de recalage. Les expériences rhéologiques de Miller [76] ont certainement contribué à une meilleure compréhension du comportement mécanique du cerveau. Ses dernières études montrent que le modèle hyper-visco-élastique représente une très bonne approximation du comportement du cerveau *in vivo* et *in vitro*. Miga et al. ont montré qu'un modèle mécanique spécifique au patient pouvait simuler des déformations per-opératoires induites par la gravité ou par la résection de tissus [72; 73]. La difficulté majeure associée à ces modèles spécifiques au patient est le temps nécessaire à la construction du modèle géométrique. Castellano-Smith et al. [18] traitent cette difficulté en adaptant un maillage générique à la géométrie du patient. Davatzikos et al. [27] proposent de restreindre la déformation du cerveau aux premiers modes propres de déformation générés avec un modèle mécanique. L'association récente de ces méthodes avec des mesures de déplacements éparses et limitées (moins de 10 déplacements mesurés) ont démontré leur intérêt en recalage d'images [65].

Recalage non-rigide fondé sur des déplacements

Nous proposons ici une méthode de recalage non-rigide d'images fondée sur des déplacements et reposant sur un modèle paramétrique de la transformation. On trouve dans la littérature différentes méthodes alternatives notamment fondées sur un critère d'erreur lié à l'intensité jointe des deux images. La revue suivante est volontairement limitée aux articles utilisant les méthodes d'approximation et d'interpolation pour un recalage non-rigide élastique basé sur un champ de correspondance éparse.

Interpolation Les modèles biomécaniques ont largement été utilisés pour interpoler un champ de déplacements dense à partir de mesures de déplacements éparses. Audette et al. [5] et Miga et al. [75] utilisent un scanner laser pour mesurer le déplacement de la surface visible du cortex. Ce déplacement est ensuite appliqué comme

condition aux limites au modèle mécanique pour retrouver le déplacement des structures internes. Une approche similaire a été développée par Skrinjar et al. [122] et Sun et al. [131], imageant cette fois le déplacement visible du cortex avec un système de vision stéréo. Grâce à l'IRM interventionnelle, Ferrant et al. [33] ont pu extraire la surface complète du cerveau et des ventricules pour contraindre la position des surfaces externes et internes d'un modèle mécanique. Ces approches du problème de recalage fondées sur la surface donnent souvent une très bonne précision à proximité des points du modèle où sont imposées les conditions aux limites, mais la qualité du recalage souffre du manque d'information à l'intérieur du cerveau [44]. Rexilius et al. [101] ont prolongé le travail de Ferrant en imposant également des déplacements à l'intérieur du cerveau, estimés par une méthode d'appariement de blocs (équivalente à la méthode présentée en partie 4.2.3). Cette méthode n'est cependant pas robuste aux déplacements aberrants. Ruiz-Alzola et al. [108] proposent, à travers l'interpolation de Kriegering, un cadre de travail probabilistique pour tenir compte de la distribution du bruit dans les appariements estimés avec appariements de blocs. Bien que les premiers résultats semblent qualitativement satisfaisant, il est difficile d'évaluer le réalisme d'une telle déformation qui ne repose pas sur un modèle de déformation physique.

Approximation Les méthodes de recalage de type approximation consistent à formuler le problème comme la minimisation d'une fonctionnelle composée d'une énergie de similarité et d'une énergie d'appariement. L'énergie d'appariement est souvent formulée comme une forme quadratique minimisant le carré d'une erreur en déplacement. Les méthodes de type appariement de blocs sont alors couramment utilisées pour l'estimée initiale des déplacements. En 1998 Yeung et al. [146] ont montré des résultats de recalage remarquables sur un fantôme, en utilisant une formulation combinant le suivi de scintillement (*speckle*) dans des images ultrasons avec un modèle mécanique éléments finis. Hata et al. [45] ont proposé de combiner un modèle mécanique avec un critère de similarité fondé sur l'information mutuelle (voir l'article de Wells et al. pour plus de détails sur l'utilisation de l'information mutuelle en recalage [144]). Sur la base d'une optimisation de type descente de gradient stochastique, ils sont parvenus à recaler deux images per-opératoires en moins de 10 minutes, avec une mesure d'erreur moyenne relative inférieure à 40 %. Rohr et al. [105] ont amélioré la méthode classique d'appariement de blocs en sélectionnant les blocs contenant des marqueurs anatomiques et en utilisant l'anisotropie de distribution de l'intensité des blocs pour pondérer la fonction d'énergie d'appa-

riement. Shen et al. [117] ont développé cette idée de marqueurs anatomiques en proposant un descripteur multi-échelle de la géométrie locale en un point sous la forme d'un vecteur d'attribus. Ils proposent une formulation du problème sous la forme d'une minimisation faisant intervenir le Laplacien du champ de déplacements et deux termes de similarité poussant et tirant les déplacements vers le minimum.

4.2 Méthode

Nous avons développé un algorithme de recalage pour mesurer la déformation du cerveau à partir de deux images acquises avant et pendant la chirurgie. Cet algorithme peut être décomposé en trois parties principales, présentées en figure 4.2. La première partie consiste à construire le modèle spécifique au patient correspondant à sa position dans le système IRM à aimant ouvert. La seconde partie de cet algorithme est la recherche d'appariements pour une liste de blocs sélectionnés dans l'image. La troisième partie est la résolution itérative du problème initialement formulée comme un problème de type approximation et convergeant progressivement vers la solution d'un problème de type interpolation.

Comme le suggère la figure 4.2, une grande partie des calculs peut être réalisée avant l'acquisition de l'IRM per-opératoire. Dans la suite de cette partie, nous proposons une description de la séquence de l'algorithme, en faisant une distinction entre les parties pré- et per-opératoires. En effet, puisque l'image pré-opératoire est disponible plusieurs heures avant l'opération, on peut effectuer les calculs suivants préalablement à l'opération :

- segmenter le cerveau, les ventricules et la tumeur.
- Construire le modèle biomécanique spécifique au patient à partir des segmentations précédentes.
- Sélectionner les blocs dans l'image pré-opératoire contenant l'information pertinente.
- Calculer le tenseur de structure pour les blocs sélectionnés.

Il faut noter que le recalage rigide entre l'image pré- et l'image per-opératoire est calculé avant l'acquisition de l'image à recaler, mais après le début de l'opération. En fait, le déplacement rigide qui existe entre les deux positions du patient dans chaque système IRM est estimé grâce à la première image per-opératoire acquise au tout début de l'opération, avant l'ouverture du crâne et de la dure-mère.

Après l'acquisition de la première image présentant des déformations au cours de l'opération, il est indispensable de minimiser les temps de calcul. Dès que cette

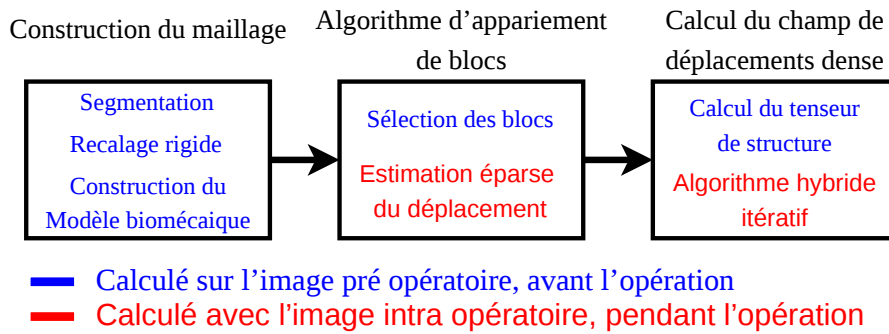


FIG. 4.2 – Synthèse des différentes étapes impliquées dans la procédure de recalage.

image est acquise, l'algorithme calcule pour chaque bloc de l'image pré-opératoire le déplacement qui maximise la similarité avec l'image per-opératoire. Nous avons fait le choix du coefficient de corrélation comme mesure de similarité, robuste aux variations locales d'intensité et apportant de surcroît une mesure de la confiance dans le déplacement ainsi mesuré.

Le problème de recalage, combinant un modèle éléments finis avec un champ de déplacements épars peut être posé en termes d'approximation et d'interpolation. Nous verrons que ces deux formulations ont chacune leurs faiblesses, présentées en partie 4.2.3. Nous avons donc proposé une méthode graduelle évoluant, de manière itérative, du problème d'approximation vers le problème d'interpolation et couplé à un algorithme de rejet d'appariements aberrants.

4.2.1 Traitement des images pré-opératoires

Segmentation

Nous avons utilisé la méthode proposée par Mangin et al. [68] et implémentée dans le logiciel Brainvisa¹⁹ pour segmenter le cerveau dans les images pré-opératoires (voir figure 4.3).

La segmentation de la tumeur est simplement celle réalisée par l'expert médical pour le planning pré-opératoire.

¹⁹ <http://www.brainvisa.info/>

Recalage rigide

Nous avons recalé notre segmentation initiale sur la première image per-opératoire (de fait acquise avant l'ouverture de la dure-mère) à l'aide de l'algorithme de recalage rigide développé à l'INRIA par Ourselin [85; 88]. Les mesures détaillées de la précision et de la robustesse de cet algorithme sont disponibles dans [87].

Modèle biomécanique

Nous considérons la loi de comportement de type linéaire élastique isotrope, décrite en partie 2.4 pour le parenchyme cérébral. Comme les ventricules et l'espace arachnoïdien sont connectés dans un cerveau normal, le liquide céphalo-rachidien peut circuler librement dans ces espaces. Nous considérons donc les ventricules comme très mous et compressibles : $E = 10Pa$ et $\nu = 0.05$ (l'intérieur des ventricules est maillé pour pouvoir calculer le champ de déplacements dans le LCR ventriculaire).

Sélection des blocs

La pertinence d'un déplacement estimé par une méthode d'appariement de blocs dépend de l'existence de structures discriminantes dans ce bloc. En effet, un bloc d'intensité homogène choisi dans la matière blanche de l'image pré-opératoire peut être très similaire à plusieurs blocs de l'image per-opératoire, de telle sorte que sa capacité discriminante est plus faible qu'un bloc centré sur un sillon. Nous utilisons la variance des blocs pour mesurer leur pertinence, et ne sélectionons qu'une fraction de tous les blocs candidats en se basant sur ce critère (un exemple de sélection est donné en figure 4.3).

L'inconvénient d'une telle méthode est une sélection par amas constitués de blocs partageant la plus grande partie de leur voxels. Nous avons donc introduit la notion de connexité interdite entre deux centres de blocs, empêchant ainsi deux blocs d'être trop proches l'un de l'autre. Nous avons implémenté divers critères, et obtenus les meilleurs résultats en utilisant la 26 connexité vis à vis du bloc central, restreignant la proportion maximale de voxels partagés par deux blocs $7 \times 7 \times 7$ à 42%. Il est à noter que ce critère de connexité interdite conduit à un nombre maximum de 30 000 blocs sélectionnés dans l'image d'un cerveau adulte de résolution $0.86 \text{ mm} \times 0.86 \text{ mm} \times 2.5 \text{ mm}$.

De plus, afin d'éviter le problème rencontré par la recherche d'appariements dans une zone de résection de la tumeur, nous n'effectuons la sélection de blocs qu'à

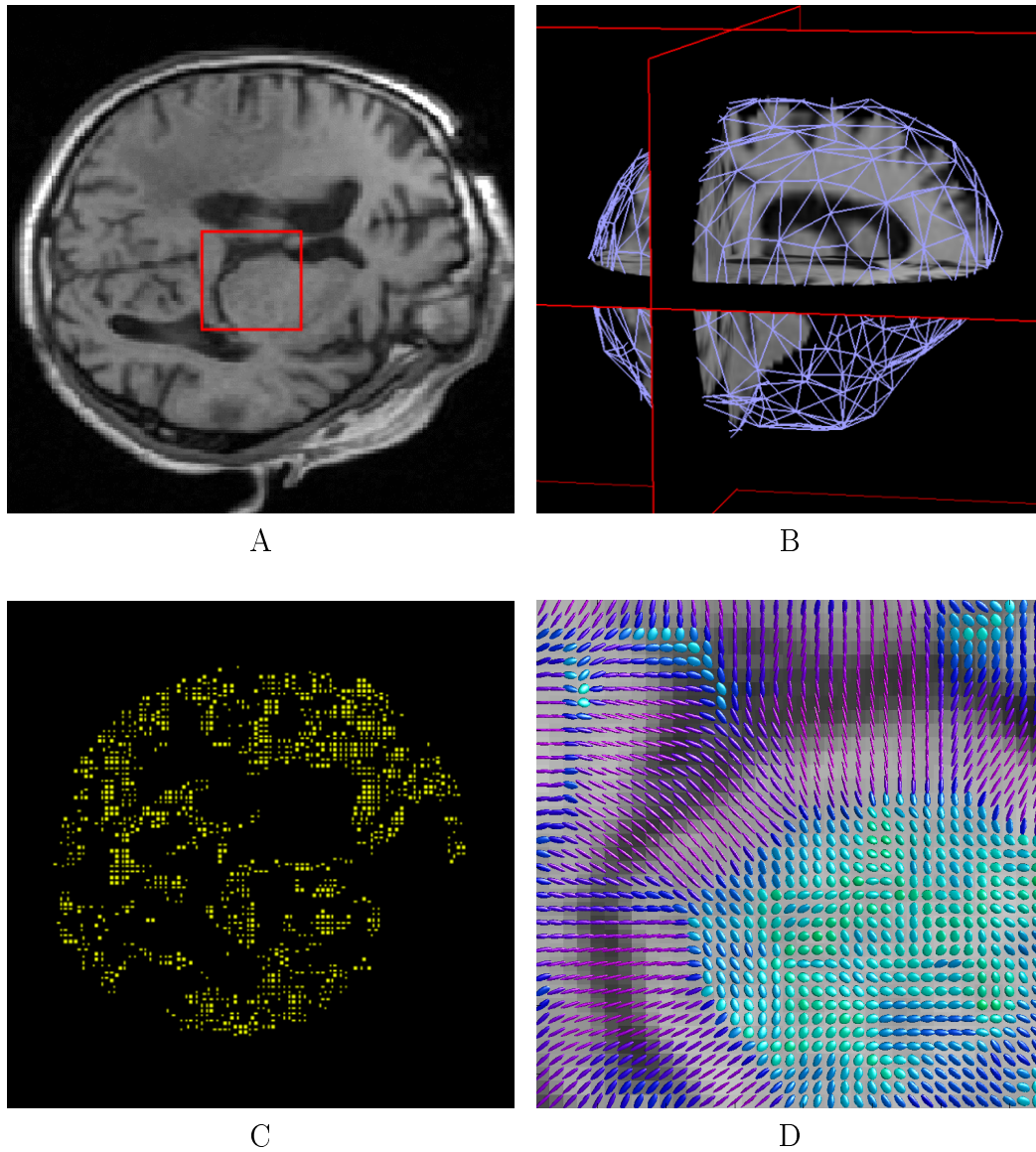


FIG. 4.3 – Illustration des étapes de calcul pré-opératoires. (A) image pré-opératoire. (B) segmentation du cerveau, et maillage 3D généré (nous ne représentons ici que la surface du maillage pour faciliter la compréhension de l'image). (C) exemple de sélection de blocs, en utilisant 5 % du nombre total de voxels comme centres de blocs. Seuls les voxels au centre des blocs sélectionnés sont représentés. (D) visualisation du tenseur de structure sous la forme d'une éllipsoïde (zoom sur le carré rouge). La couleur des tenseurs code l'anisotropie fractionnelle.

l'intérieur d'un masque du cerveau privé de la tumeur.

Calcul du tenseur de structure

Plusieurs articles dans la littérature ont proposé d'utiliser la distribution de l'information autour d'un voxel pour sélectionner un bloc [108] ou comme un attribut pris en compte dans le recalage de deux voxels [117]. Des travaux récents ont soulevé le problème posé par le caractère anisotrope de la distribution d'intensité autour d'un voxel dans les techniques d'appariement de blocs : les distributions de type lignes et plans induisent une ambiguïté dans les appariements respectivement de premier et de second ordre, entraînant une indétermination pour les déplacements dans la direction orthogonale à ces contours. Rohr et al. [105] prennent en compte cette ambiguïté en pondérant l'erreur relative à chaque appariement par une matrice de covariance.

Nous considérons ici le tenseur de structure normalisé T_k défini au point O_k de l'image pré-opérateur I comme :

$$T_k = \frac{G * (\nabla I(O_k))(\nabla I(O_k))^T}{\text{trace}[G * (\nabla I(O_k))(\nabla I(O_k))^T]} \quad (4.3)$$

où $\nabla I(O_k)$ est un gradient de type Sobel calculé pour chaque position O_k , et G définit un noyau de convolution. Un noyau Gaussien est souvent choisi pour calculer ce tenseur. Dans notre cas, comme tous les voxels dans un bloc ont le même poids dans l'appariement, nous utilisons un noyau de convolution G uniforme.

Ce tenseur du second ordre (ie. matrice symétrique définie positive) représente la distribution de l'intensité autour d'un point : en considérant la représentation (classique) de ce tenseur sous la forme d'une ellipse, plus l'intensité autour d'un voxel est étirée le long d'un contour, et plus ce tenseur s'allonge dans la direction orthogonale à ce contour (voir la sous-image D de la figure 4.3). Le tenseur de structure apporte donc une mesure tri-dimensionnelle de la régularité de la distribution dans un bloc et donc un moyen de déterminer la confiance "directionnelle" dans le déplacement issu de ce bloc. Nous verrons en partie 4.2.3 comment cette confiance est introduite dans la formulation de notre problème.

4.2.2 Algorithme d'appariement de blocs

L'algorithme d'appariement de blocs est une méthode classique de vision par ordinateur utilisée depuis longtemps en vision par ordinateur [49; 9; 38; 12]. Cet algorithme repose sur l'hypothèse que la transformation peut être approximée localement par des translations. Le problème complexe d'optimisation du

recalage est alors divisé en problèmes plus simples. En considérant un bloc dans l'image de référence centré en O_k , et une mesure de similarité entre deux blocs $M(B(O_a), B(O_b))$, l'algorithme d'appariement de blocs consiste à trouver la position O'_k dans l'image flottante qui maximise la similarité :

$$\arg \max_{O'} [M(B(O_k), B(O'_k))] \quad (4.4)$$

En répétant cette opération pour chaque bloc sélectionné dans l'image pré-opératoire, on obtient un champ de déplacements éparés mesuré entre les deux images. Afin de garantir la convergence de notre algorithme, la recherche d'appariement de blocs est effectuée une seule fois de manière exhaustive. Elle est limitée à des translations d'incréments entiers (en voxel). La recherche d'appariements est limitée à la segmentation du cerveau, restreignant ainsi les déplacements à l'espace intra-crânien.

Le choix de la mesure de similarité fait l'objet d'une grande quantité d'articles dans la littérature, nous renvoyons le lecteur à l'article de Roche et al. [103] pour une revue complète en la matière. Dans notre cas, la nature mono-modale de notre problème (IRM, pondérées T1), nous autorise à faire l'hypothèse d'une relation affine entre la distribution des intensités dans les deux images. Le coefficient de corrélation apparaît alors comme un choix naturel adapté à notre problème :

$$c = \frac{\sum_{X \in B} (B_F(X) - \overline{B_F})(B_T(X) - \overline{B_T})}{\sum_{X \in B} B_F(X)B_T(X) - \overline{B_F}\overline{B_T}} \quad (4.5)$$

où B_F et B_T représentent les blocs respectivement dans l'image flottante et l'image de référence, et $\overline{B}$ l'intensité moyenne dans un bloc B .

On remarquera que le champ d'application du coefficient de corrélation va bien au delà de l'hypothèse d'une relation affine sur la distribution jointe des intensités dans les deux images. En réalité, cette relation affine ne doit être vérifiée successivement que sur la restriction des images à la taille des blocs considérés dans l'algorithme. La nature de la relation entre la distribution des intensités peut donc prendre une forme plus complexe, dans la mesure où une relation de type affine est conservée localement.

De plus, la valeur du coefficient de corrélation est normalisée entre 0 et 1, et reflète la qualité de l'appariement : une valeur proche de 1 indique que les deux blocs sont très similaires, alors que la valeur se rapproche de 0 pour deux blocs différents. Nous utilisons cette valeur comme confiance dans le déplacement mesuré avec cet algorithme.

La transformation est souvent estimée avec ce type d'algorithme avec un proces-

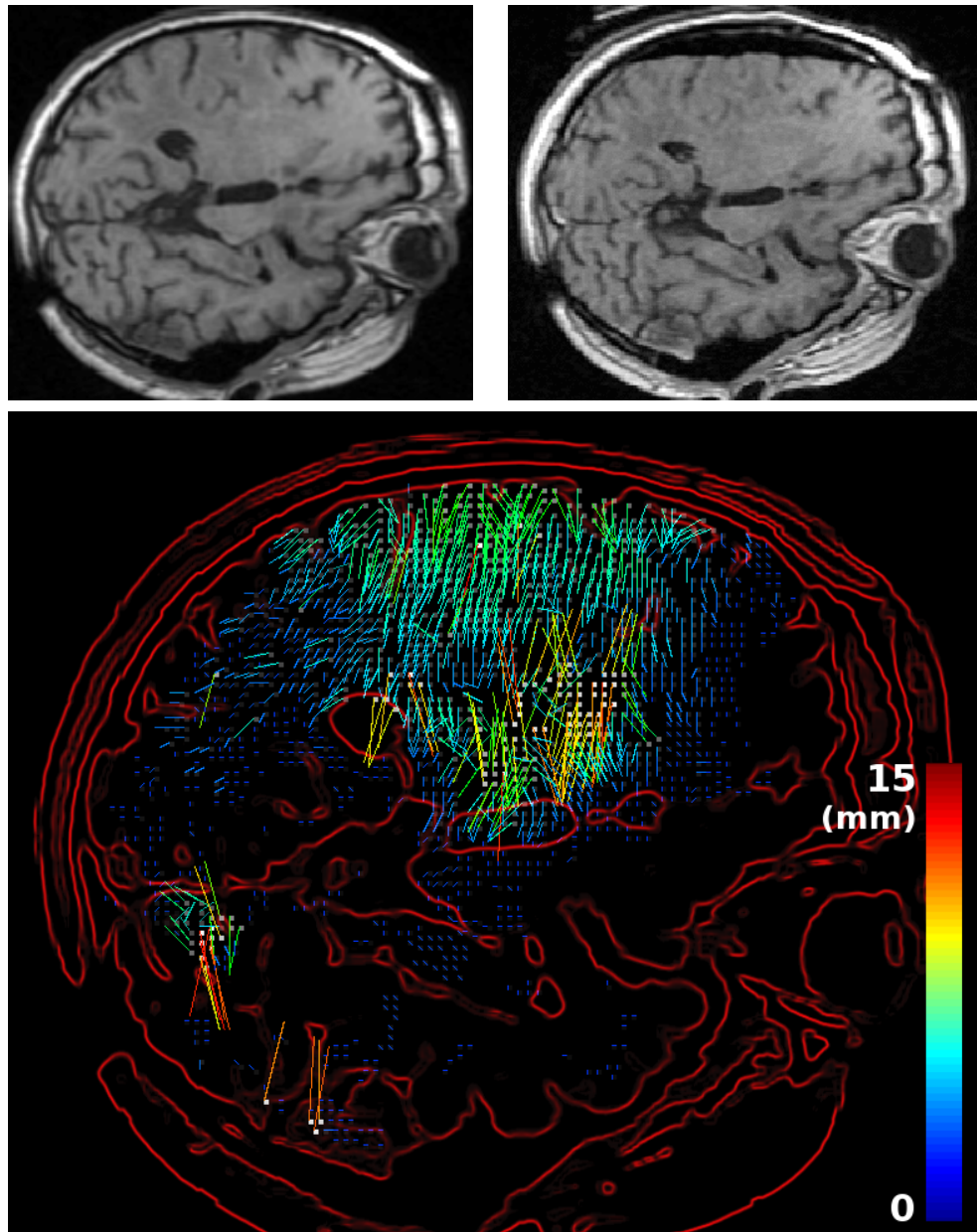


FIG. 4.4 – *Estimation des déplacements par appariement de blocs. En haut à gauche : coupe de l'IRM pré-opératoire. En haut à droite : IRM per-opératoire (même coupe que l'image de gauche). Bas : champ de déplacements épars estimé par la méthode d'appariement de blocs et superposé au gradient de l'image pré-opératoire (5% de sélection, coefficient de corrélation). La couleur des déplacements code la norme du déplacement, en millimètres.*

sus itératif, alternant une étape d'appariements, une étape d'estimation des paramètres de la transformation et une étape de rejet des déplacements aberrants [87].

De plus, la transformation peut être raffinée au fur et à mesure des itérations : dans un premier temps on recherche une transformation paramétrique globale (jusqu'à 12 degrés de liberté, pour une transformation affine), puis une transformation paramétrique plus locale.

4.2.3 Formulation du problème : approximation et interpolation

Comme nous avons vu en partie 4.1.2, le problème de recalage est classiquement formulé soit comme un problème d'approximation, soit comme un problème d'interpolation. Dans cette partie, nous montrons comment ces deux formulations peuvent être appliquées à notre problème et leurs avantages respectifs.

Approximation

La méthode d'approximation peut être formulée comme une minimisation d'énergie. Cette énergie est composée d'une énergie mécanique et d'une énergie d'appariement :

$$W = \underbrace{U^T K U}_{\text{Énergie mécanique}} + \underbrace{(HU - D)^T S (HU - D)}_{\text{Énergie d'appariement}} \quad (4.6)$$

avec :

- U le vecteur des déplacements des nœuds du maillage, de taille $3n$, n nombre de nœuds.
- K la matrice de rigidité du maillage, de taille $3n \times 3n$. Les détails sur la construction de cette matrice sont développés dans l'appendice C.
- H est la matrice d'interpolation linéaire de taille $3p \times 3n$. Une sous-matrice $3 \times 3 [H]_{ki}$ de H est non nulle si le centre O_k fait partie du complexe cellulaire autour du nœud v_i , $i \in [1 : n]$. Cette sous matrice est alors définie comme : $[H]_{kc_j} = \text{diag}(h_j, h_j, h_j)$. Les fonctions d'interpolations h_j , $j \in [1 : 4]$ dans un tétraèdre sont données par :

$$\begin{bmatrix} h_1 \\ h_2 \\ h_3 \\ h_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} v_{c_1}^x & v_{c_2}^x & v_{c_3}^x & v_{c_4}^x \\ v_{c_1}^y & v_{c_2}^y & v_{c_3}^y & v_{c_4}^y \\ v_{c_1}^z & v_{c_2}^z & v_{c_3}^z & v_{c_4}^z \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} O_k^x \\ O_k^y \\ O_k^z \\ 1 \end{bmatrix} \quad (4.7)$$

- D est le vecteur d'appariement des blocs, de taille $3p$, avec p le nombre de blocs. On remarque que $HU - D$ définit alors l'erreur sur les déplacements mesurés.
- S est la matrice de rigidité des appariements, de taille $3p \times 3p$.

Habituellement, la matrice S est diagonale en vue de minimiser la somme des erreurs au carrés des déplacements. Cette méthode est également équivalente à considérer une énergie d'appariement fondée sur des ressorts accrochés d'un côté au modèle et de l'autre à l'appariement trouvé. Dans notre cas, S serait égal à $\text{diag}(\frac{\alpha}{p})$, α raideur des ressorts (α est donné en $N.m^{-1}$). Le facteur $\frac{1}{p}$ est utilisé pour rendre l'énergie d'appariement indépendante du nombre de blocs sélectionnés.

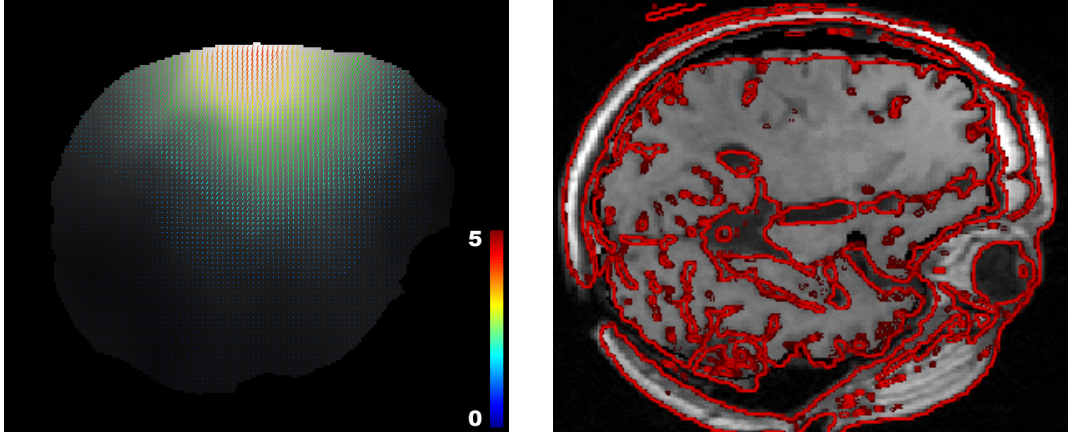


FIG. 4.5 – *Résolution du problème de recalage en utilisant une formulation de type approximation (même coupe que la figure 4.4). Gauche: champ de déplacements dense calculé comme solution de l'équation 4.10. Droite: gradient de l'image cible superposé avec l'image pré-opératoire déformée avec le champ précédent. On peut observer une erreur systématique sur les grands déplacements.*

Nous proposons d'étendre la formulation classique considérant la matrice S comme diagonale, en y intégrant la confiance issue du coefficient de corrélation (équation 4.5) et la distribution locale d'intensité dans un bloc, donnée par le tenseur de structure (équation 4.3). Ces mesures sont introduites à travers une nouvelle matrice S , devenant une matrice diagonale par bloc, dont les sous-matrices 3×3 S_k sont définies pour chaque bloc par :

$$S_k = \frac{\alpha}{p} c_k T_k \quad (4.8)$$

L'influence d'un bloc dépend alors de deux facteurs:

- La valeur du coefficient de corrélation. L'importance d'un bloc dans le recalage augmente avec la valeur de la corrélation (coefficient proche de 1).
- La direction d'appariement vis à vis du tenseur de structure : nous ne prenons en compte que la direction d'appariement co-linéaire au gradient de l'intensité dans un bloc.

La minimisation de l'équation 4.6 est classiquement obtenue en résolvant: $\frac{\partial W}{\partial U} = 0$:

$$\frac{\partial W}{\partial U} = [K + H^T S H] U - H^T S D = 0 \quad (4.9)$$

Conduisant au système linéaire:

$$[K + H^T S H] U = H^T S D \quad (4.10)$$

Trouver U solution de l'équation 4.10 conduit à la solution du problème d'approximation. Comme observé sur la figure 4.5, l'avantage de cette formulation réside dans sa capacité à lisser le champ de déplacements en utilisant une contrainte mécanique forte. Cette formulation souffre cependant d'une erreur systématique : quelle que soit la valeur choisie pour E et α , le déplacement solution sera toujours un compromis entre la position au repos du modèle et les déplacements mesurés, de telle sorte que le déplacement retrouvé par l'algorithme sera toujours inférieur au déplacement mesuré par appariements.

Interpolation

La formulation de type interpolation consiste à trouver le déplacement optimal des nœuds du maillage qui minimise un critère d'erreur :

$$\arg \min_U (HU - D)^T (HU - D) \quad (4.11)$$

Le vecteur de déplacement U satisfaisant l'équation 4.11 est alors donné par :

$$U = (H^T H)^{-1} H^T D \quad (4.12)$$

Dans notre algorithme, les valeurs de D sont des multiples de la taille des voxels. Cependant, le déplacement d'un nœud dépend de tous les déplacements mesurés dans son voisinage, de telle sorte que son déplacement est une combinaison pondérée de tous ces déplacements mesurés et n'est alors pas restreint aux multiples de la

taille des voxels. De fait, le maillage est donc également utilisé pour régulariser l'influence des appariements sur les nœuds. Si le ratio du nombre de degrés de libertés du maillage n par le nombre de blocs p est suffisamment petit (typiquement < 0.1), on peut espérer retrouver une précision inférieure au demi voxel vis à vis du déplacement réel. A l'inverse, si ce ratio est proche de un ou supérieur à un, l'effet de régularisation local est perdu, et les déplacements des noeuds peuvent être affectés par l'effet d'échantillonnage des appariements. Un maillage très fin ne donnera donc pas nécessairement des résultats meilleurs qu'un maillage plus grossier. Dans nos travaux, le nombre d'appariements par nœud du maillage utilisé est approximativement de 15.

Si un nœud du maillage n'a pas d'appariements dans son voisinage, la résolution de l'équation 4.12 conduit à une indétermination. Un champ d'appariements trop épars pourrait ainsi empêcher un nœud de se déplacer. Un moyen de résoudre ce problème consiste à prendre en compte le comportement mécanique des tissus dans ces zones où l'information d'appariements vient à manquer. Le problème est alors transformé en un problème de minimisation de l'énergie mécanique du modèle sous la contrainte de déplacements imposés aux centres des blocs sélectionnés. Ce problème de minimisation sous contrainte se formalise avec les multiplicateurs de Lagrange stockés dans un vecteur $\tilde{F}$:

$$\tilde{W} = U^T K U + \tilde{F}^T H^T (H U - D) \quad (4.13)$$

Le vecteur $\tilde{F}$ des multiplicateurs de Lagrange de taille $3n$ peut être interprété comme l'ensemble des forces à appliquer à chaque nœud du maillage pour imposer les déplacements mesurés par la méthode d'appariements. On remarque que le second terme $\tilde{F}^T H^T (H U - D)$ est homogène à une énergie élastique. Là encore, les déplacements optimaux sont déduits en annulant la dérivée de notre énergie par rapport aux variables $\frac{\partial \tilde{W}}{\partial U} = 0$ et $\frac{\partial \tilde{W}}{\partial \tilde{F}} = 0$. On obtient alors :

$$K U + H^T H \tilde{F} = 0 \quad (4.14)$$

$$H^T H U - H^T D = 0 \quad (4.15)$$

Une méthode classique est alors de résoudre :

$$\begin{bmatrix} K & H^T H \\ H^T H & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} U \\ \tilde{F} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ H^T D \end{bmatrix} \quad (4.16)$$

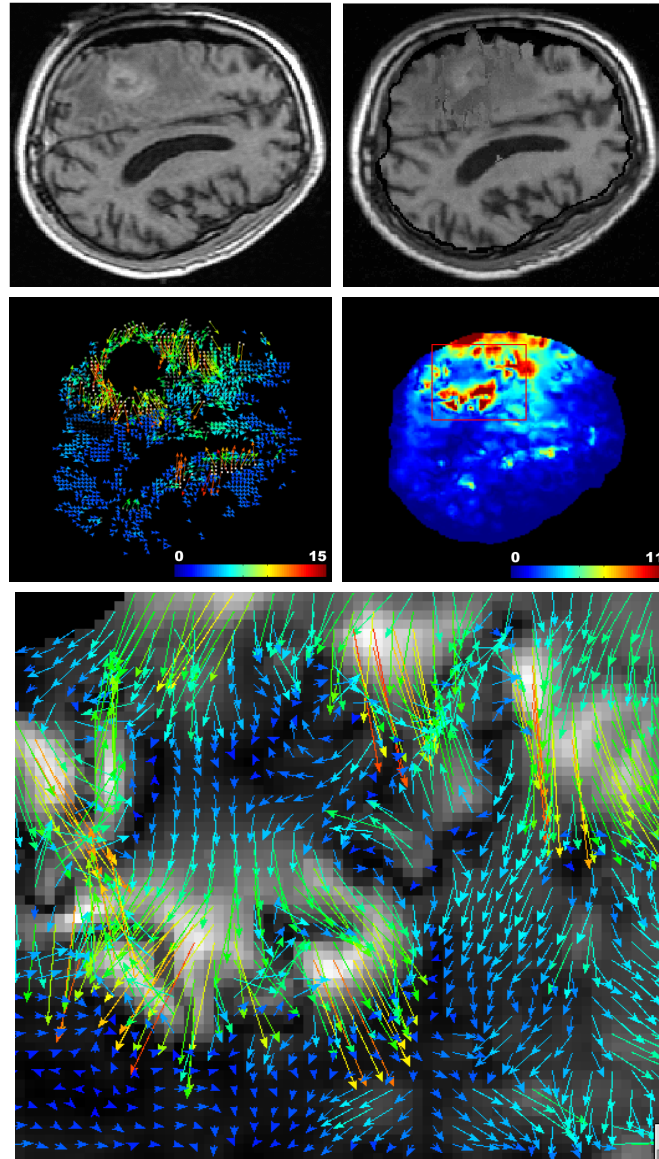


FIG. 4.6 – Résolution du problème de recalage en utilisant une formulation de type interpolation. En haut à gauche : image per-opératoire sur une coupe traversant la tumeur. En haut à droite : résultat du recalage de l'image pré-opératoire sur l'image per-opératoire en utilisant la formulation interpolation (équation 4.16). Au milieu à gauche : déplacement estimé par la méthode d'appariements de blocs. Au milieu à droite : norme du champ de déplacements retrouvé avec la formulation interpolation. En bas : un zoom sur la zone autour de la tumeur (boîte rouge) montre un champ de déplacements bruité et irréaliste.

Le principal avantage de la formulation interpolation est un déplacement optimal (au sens minimisant l'erreur quadratique) vis à vis des appariements. Cependant,

quand ces appariements sont bruités ou, pire, comportent des déplacements aberrants (comme dans la zone autour de la tumeur de la figure 4.6), alors le déplacement retrouvé est lui-même perturbé par ces points aberrants et ne reflète plus le déplacement du tissu. Cela peut même conduire à des retournements de tétraèdres dans notre algorithme, produisant une transformation non inversible. Cette méthode n'est donc manifestement pas appropriée dans le cas de champs épars corrompus par des déplacements aberrants et accentue le besoin de prendre en compte le comportement mécanique du cerveau pour considérer uniquement les appariements physiquement réalistes.

4.2.4 Formulation graduelle du problème de recalage avec rejet des déplacements aberrants

Formulation

Nous avons vu en partie 4.2.3 que le problème d'approximation donne de bons résultats à partir de données bruitées, mais souffre d'une erreur systématique. À l'inverse, la solution consistant à résoudre le problème d'interpolation sur des données comportant des déplacements aberrants n'est pas appropriée.

Nous proposons un algorithme qui exploite les avantages des deux formulations, estimant de manière itérative la transformation en partant d'une formulation approximation et en convergeant vers une formulation interpolation. Une telle formulation nous permet d'introduire à chaque étape une phase de rejet des déplacements aberrants. La convergence graduelle vers la solution du problème d'interpolation est obtenue grâce à l'utilisation d'une force externe F compensant les efforts internes et s'ajoutant à l'équation de la formulation approximation 4.10 :

$$[K + H^T S H] U = H^T S D + F \quad (4.17)$$

La force F_i est calculée à chaque itération i pour équilibrer les efforts internes du modèle KU_i . On aboutit donc au schéma itératif :

$$F_i \Leftarrow KU_i \quad (4.18)$$

$$U_{i+1} \Leftarrow [K + H^T S H]^{-1} [H^T S D + F_i] \quad (4.19)$$

La transformation est alors estimée par relaxations successives de l'énergie mécanique interne, récupérant d'abord le mouvement global du cerveau puis les défor-

mations plus fines. Nous proposons en appendice A la preuve de convergence vers la formulation interpolation de l'algorithme proposé.

La formulation proposée combine les avantages de robustesse aux premières itérations et de précision à convergence. Cependant, certains des déplacements mesurés par la méthode d'appariements sont aberrants et risquent de perturber le champ final. C'est pourquoi nous avons introduit entre chaque itération une étape de rejet des déplacements aberrants fondée sur l'estimateur des moindres carrés tamisés. Cet algorithme rejette une fraction du nombre total de blocs sélectionnés en fonction d'une erreur ξ_k définissant pour un bloc k la différence entre l'estimée courante du déplacement et le déplacement mesuré par appariement:

$$\xi_k = \|S_k [(HU)_k - D_k]\| \quad (4.20)$$

D_k , $(HU)_k$ et $[(HU)_k - D_k]$ définissent respectivement le déplacement mesuré, l'estimée courante du déplacement par le modèle et l'estimée courante de l'erreur en déplacement pour le bloc k . ξ_k est donc simplement l'erreur en déplacement pondérée par la direction de l'intensité dans le bloc k . Nos expériences ont cependant montré que l'erreur commise par une méthode d'appariements de blocs est plutôt multiplicative qu'additive (c'est à dire que plus le déplacement du tissu est important, et plus l'erreur commise par la méthode d'appariement est grande). C'est pourquoi nous avons modifié ξ pour prendre en compte ce phénomène :

$$\xi_k = \frac{\|S_k [(HU)_k - D_k]\|}{\lambda \|(HU)_k\| + 1} \quad (4.21)$$

λ est un paramètre de l'algorithme à adapter à l'erreur sur les appariements. On remarque qu'une fonction ξ de type logarithmique aurait aussi bien pu être utilisée. Avec cette nouvelle fonction, le critère de rejet est d'autant plus souple que l'estimée courante du déplacement pour le bloc considéré est grande. De fait, les matrices S et H doivent être recalculées à chaque itération après rejet de déplacements aberrants.

Le nombre d'étapes de rejet ainsi que la fraction totale de blocs rejetés à chaque itération sont définis par l'utilisateur. L'algorithme itère ensuite le schéma numérique défini par les équations 4.18 et 4.19 jusqu'à convergence. La figure 4.7 montre un exemple de l'image recalée et du champ de déplacements associé, à convergence. Le schéma numérique final est présenté dans l'algorithme 1.

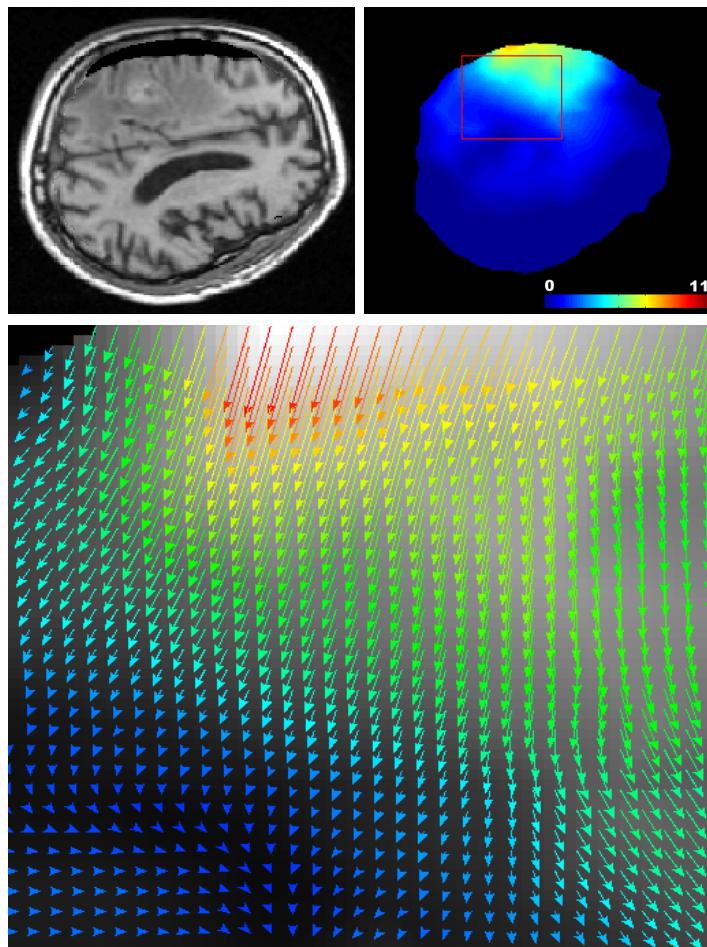


FIG. 4.7 – *Résolution du problème de recalage en utilisant l'approche itérative présentée (algorithme 1). En haut à gauche : résultat du recalage itératif de l'image pré-opératoire sur l'image per-opératoire en utilisant une formulation itérative (même coupe que l'image 4.6). En haut à droite : norme du déplacement retrouvée avec cette méthode. En bas : zoom sur le champ de déplacements autour de tumeur (carré rouge).*

Mise au point des paramètres

Nous recherchons les appariements dans une fenêtre $11 \times 11 \times 25$ pour des blocs $7 \times 7 \times 7$ (nous utilisons une fenêtre plus grande dans la direction des plus grands déplacements, c'est dire selon la gravité [102]) avec un pas de recherche constant de $1 \times 1 \times 1$ voxel.

Bien que l'estimateur des moindres carrés tamisés soit robuste jusqu'à 50% de déplacements aberrants [106], nous avons pu observer qu'une fraction de rejet totale de 25% du nombre total de blocs est suffisante pour rejeter tous les points aberrants

algorithme 1 Algorithme de recalage

```

1: Saisie du nombre d'étapes de rejet  $n_R$  par l'utilisateur
2: Saisie de la fraction totale de blocs rejetés  $f_R$  par l'utilisateur
3: pour  $i = 0$  à  $n_R$  faire
4:    $F_i \leftarrow KU_i$ 
5:    $U_{i+1} \leftarrow [K + H^T SH]^{-1} [H^T SD + F_i]$ 
6:   pour tout Blocs  $k$  faire
7:     Calcul de la fonction d'erreur  $\xi_k$ 
8:   fin pour
9:   Rejet des  $\frac{f_R}{n_R}$  ayant la fonction d'erreur la plus élevée
10:  Recalcul de  $S, H, D$ 
11: fin pour
12: répéter
13:    $F_i \leftarrow KU_i$ 
14:    $U_{i+1} \leftarrow [K + H^T SH]^{-1} [H^T SD + F_i]$ 
15: jusqu'à convergence

```

significatifs. L'image 4.8 montre l'évolution du schéma de rejet des déplacements aberrants. Une variation sur cette fraction de $\pm 5\%$ n'entraîne pas de variation significative du résultat. En dessous de 20%, un examen quantitatif des appariements peut révéler la présence de quelques appariements aberrants. Au delà de 30%, une partie de l'information pertinente est perdue dans certaines régions; le déplacement suit alors le modèle mécanique dans ces régions.

Le paramètre λ définit le point de rupture entre le modèle d'erreur additif et le modèle multiplicatif: pour des déplacements inférieurs (respectivement supérieurs) à $\frac{1}{\lambda}$ mm, le modèle considéré est additif (respectivement multiplicatif). Cette valeur doit donc être adaptée à l'imprécision sur les appariements, elle même liée au bruit dans les images. La valeur de λ a été estimée de manière empirique: la valeur $\frac{1}{2}$ donne les meilleurs résultats, mais nous avons rencontrés des résultats significativement différents pour des variations supérieures à $\pm \frac{1}{10}$ (la différence est de 2×10^{-2} mm en moyenne, avec un écart type de 4×10^{-2} mm et un écart maximum de 1.1 mm sur notre jeu de données).

Le dernier paramètre à fixer est la rigidité des ressorts liés aux appariements α . Bien que sa valeur n'influe pas sur la convergence, elle peut néanmoins perturber le processus de rejet d'appariement aberrants si la vitesse de convergence est trop lente. Les plus grand déplacements pourraient alors être considérés comme aberrants

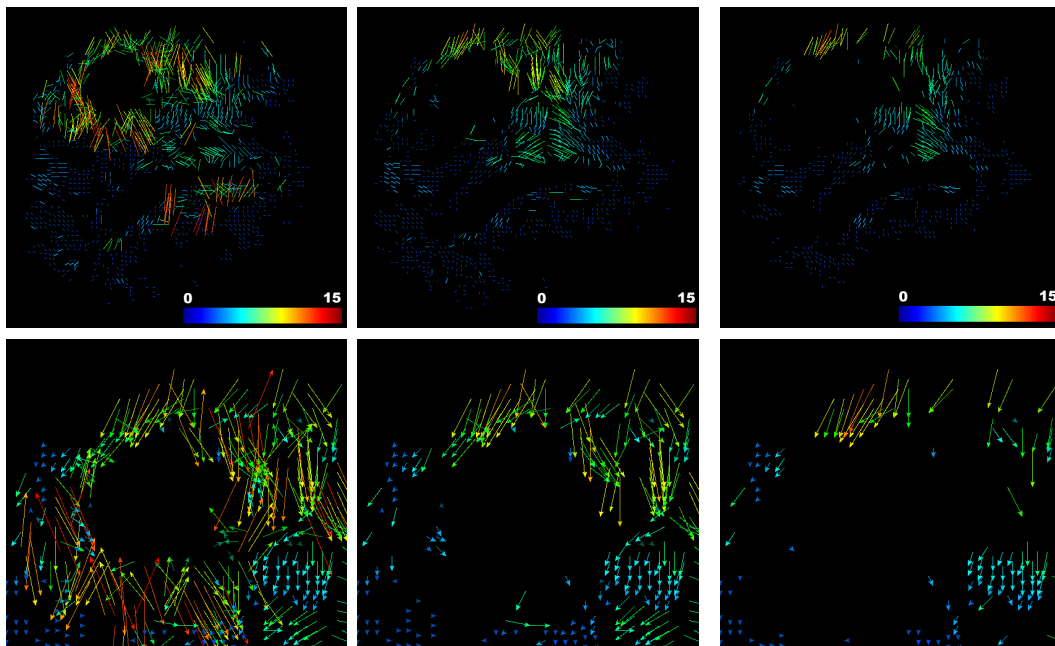


FIG. 4.8 – Visualisation de l’étape de rejet de déplacements aberrants sur le même patient que la figure 4.6 (2,5% de rejet par itération). A gauche : appariements initiaux. Au milieu : après 5 itérations (soit 12,5% des appariement rejetés). Droite : appariements restants après 10 itérations (soit 25% des appariements rejetés). La région autour de la tumeur semble avoir un taux de rejet supérieur au reste du cerveau (particulièrement dans la zone inférieure de la tumeur). Une vue rapprochée sur cette région révèle qu’une grande partie des appariements autour de la tumeur sont aberrants.

si l’énergie d’appariement ne contrebalance pas assez l’énergie mécanique du modèle. C’est pourquoi la valeur de α est choisie comme $\alpha = \frac{\text{trace}(K)}{n}$, reflétant la raideur propre moyenne des noeuds (on remarque que cette valeur est indépendante du nombre de noeuds utilisés pour discrétiser le cerveau) de telle sorte que la moitié de la déformation au moins est retrouvée après la première itération. Nos expériences ont cependant montré que le comportement de l’algorithme est quasiment inchangé (différence max < 0.1 mm) pour des variations de α d’un facteur 5.

Problèmes d’implémentation et contrainte de temps

Le système mécanique est résolu en utilisant la méthode du gradient conjugué (voir [109] pour plus de détails) implémenté dans la bibliothèque de résolution des systèmes linéaires creux GMM++²⁰. La fraction du nombre total d’appariements

20. http://www.gmm.insa-tlse.fr/getfem/gmm_intro

rejetés par itération est fixé à 2.5% et le nombre d'étapes de rejet à 10. Les temps de calcul suivants ont été enregistrés sur le premier patient de notre base de donnée, avec un Pentium IV 3Ghz :

- Calcul des appariements $\mapsto$ 162 sec.
- Calcul et assemblage des matrices S, H, K, et du vecteur D $\mapsto$ 1.8 sec.
- Calcul de la force (équation 4.18) $\mapsto 7 \times 10^{-2}$ sec / itération.
- Résolution du système linéaire (équation 4.19) $\mapsto 9 \times 10^{-2}$ sec / itération.
- Rejet des blocs $\mapsto 12 \times 10^{-2}$ sec / itération.
- Mise a jour de H, S, D $\mapsto 25 \times 10^{-2}$ sec / itération.

Manifestement, la majorité du temps est consacrée à la recherche des appariements. Nous avons donc développé une version parallèle de notre algorithme en utilisant la bibliothèque PVM²¹ capable de fonctionner sur une grappe de PC hétérogène, tirant partie des ressources informatiques éparses qui peuvent exister dans un environnement hospitalier. Cette version de notre algorithme réduit le temps de calcul dédié aux appariements à 25 secondes sur un groupe hétérogène de 15 PC composés de 3 Pentium IV 3Ghz bi-processeurs, 3 Pentium IV 2Ghz bi-processeurs and 9 Pentium III 1Ghz bi-processeurs. Le temps de recalage complet pour une image (incluant le temps de mise a jour de l'image) a ainsi été ramené à 35 secondes, après 15 itérations de l'algorithme.

4.3 Expériences

Notre algorithme a été évalué sur 6 paires d'IRM pondérées T1 pré et per-opératoires. Pour chaque patient, l'image per-opératoire recalée est toujours la dernière IRM complète acquise au cours de l'opération, de une à quatre heure après l'ouverture de la dure-mère. La peau, le crâne et la dure-mère sont ouverts à ce moment, et une partie de la résection a été effectuée. Les 6 recalages ont été réalisés en utilisant les mêmes paramètres. La figure 4.9 et 4.10 présentent une comparaison du recalage des 6 images pré-opératoires avec les images per-opératoires sur la coupe de plus grand déplacement (qui n'est pas nécessairement celle passant par le centre de la cavité). Les images pré-opératoires, per-opératoires et recalées sont présentées sur la même coupe après recalage rigide.

Plus d'images résultats sont disponibles sur le site: <http://splweb.bwh.harvard.edu:8000/pages/pp1/oclatz/registration/results.html>.

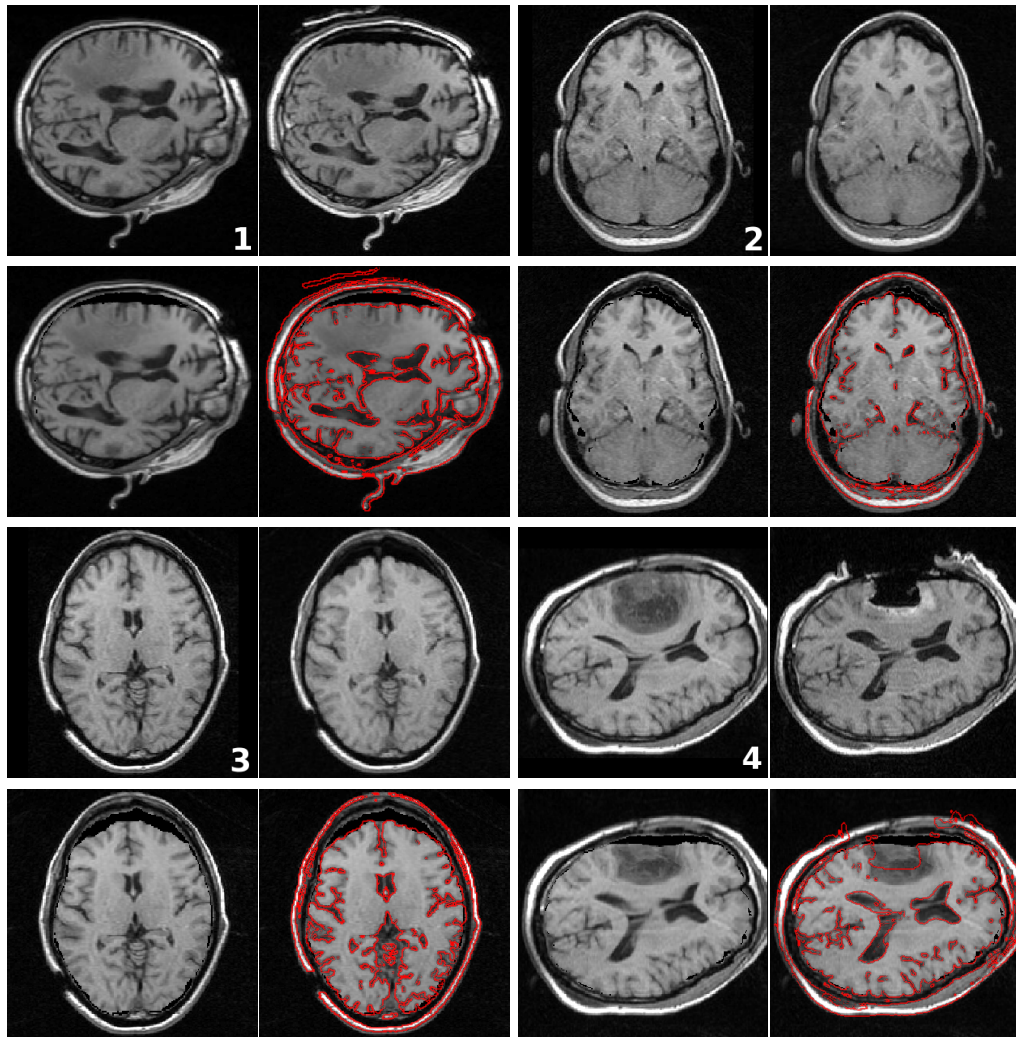


FIG. 4.9 – Résultat du recalage non-rigide de l'image pré-opératoire sur l'image per-opératoire. Pour chaque patient : (en haut à gauche) image pré-opératoire; (en haut à droite) image per-opératoire; (en bas à gauche) résultat du recalage, déformation de l'image pré-opératoire sur l'image per-opératoire; (en bas à droite) gradient de l'image per-opératoire superposé à l'image de résultat.

Les résultats de l'algorithme de recalage sont qualitativement satisfaisants : le champ de déplacements est régulier et reflète un comportement physique vraisemblable, l'algorithme est capable de capturer des grands déplacements (jusqu'à 14mm pour le patient 5). Nous insistons également sur le fait que cet algorithme ne nécessite pas d'interaction manuelle, rendant l'opération de recalage complètement automatique après l'acquisition de l'image per-opératoire.

21. <http://www.csm.ornl.gov/pvm/>

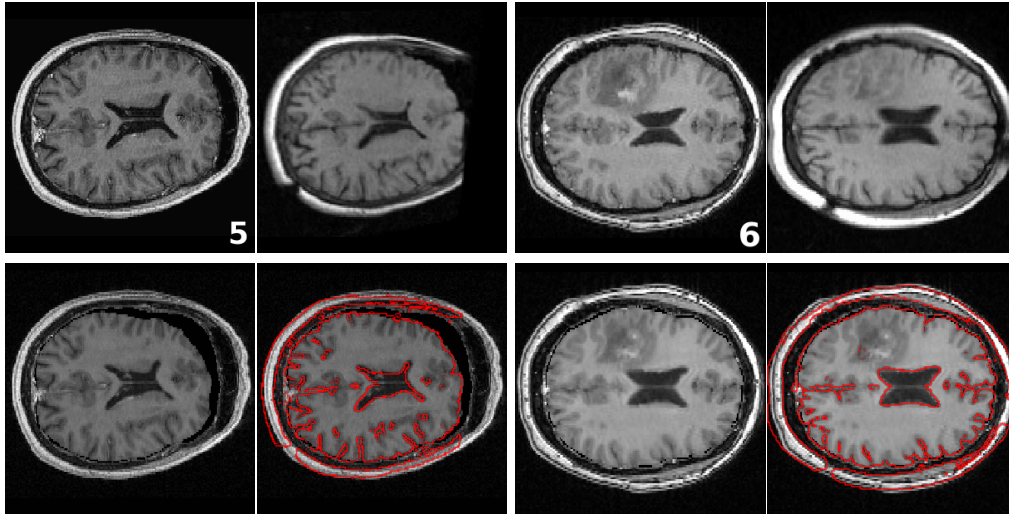


FIG. 4.10 – *Résultat du recalage non-rigide de l'image pré-opératoire sur l'image per-opératoire. Pour chaque patient : (en haut à gauche) image pré-opératoire; (en haut à droite) image per-opératoire; (en bas à gauche) résultat du recalage, déformation de l'image pré-opératoire sur l'image per-opératoire; (en bas à droite) gradient de l'image per-opératoire superposé à l'image de résultat.*

On peut voir que la qualité de la segmentation du cerveau a une influence directe sur l'image déformée, par exemple le patient 3 de la figure 4.9 souffre d'un masque érodé sur le lobe frontal qui se répercute sur l'image recalée. Cependant, le champ de déplacements n'est pas affecté par cette imprécision puisque la segmentation n'intervient pas directement dans l'algorithme. L'hypothèse de translation locale supposée par l'algorithme d'appariements semble être vérifiée dans le parenchyme cérébral. Elle semble cependant montrer ses limites pour des fortes dilatations (patients 4 and 6 de la figure 4.9 et 4.10) ou contractions (patient 5 de la figure 4.10) des ventricules. Pour ces patients l'erreur sur la surface des ventricules est comprise entre un et trois millimètres.

La précision de notre algorithme a été évaluée quantitativement par un expert médical avec la sélection manuelle de point caractéristiques homologues dans l'image per-opératoire et l'image résultat. Cette méthode d'estimation de l'erreur (non restreinte aux erreurs dans le plan) a été effectuée pour 9 points sur chaque image. La figure 4.11 présente la distribution de l'erreur ainsi mesurée pour les 54 points comme une fonction du déplacement des tissus. La figure 4.12 présente la distribution de l'erreur comme une fonction de la distance à la tumeur. Le tableau 4.1 présente une synthèse de ces mesures d'erreur.

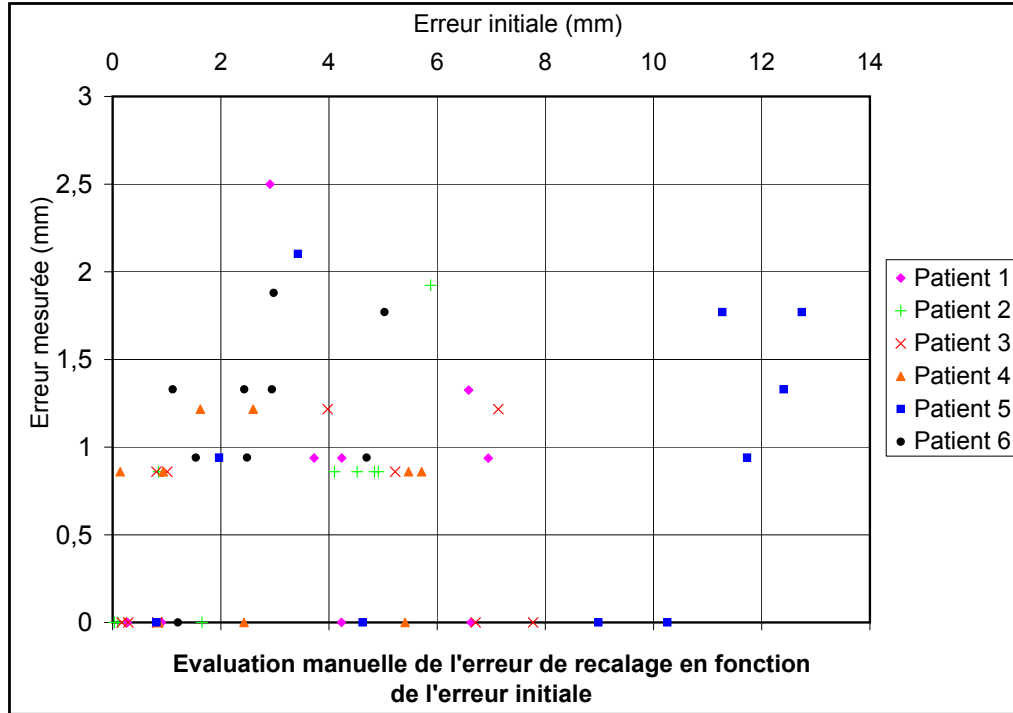


FIG. 4.11 – Mesure de l'erreur de recalage en fonction de l'erreur initiale (c'est à dire en fonction du déplacement réel des tissus) pour 54 points mesurés à la main.

	Tous les patients	Patient 1	Patient 2
Dép. max. (mm)	13.18	6.73	4.10
Dép. moyen $\pm$ std. dev. (mm)	3.77 ± 3.3	3.63 ± 2.4	2.41 ± 1.9
Erreur moyenne $\pm$ std. dev. (mm)	0.75 ± 0.6	0.73 ± 0.8	0.69 ± 0.6
Erreur max. (mm)	2.50	2.50	1.92
Erreur relative moyenne (%)	20	28	15

	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Dép. max. (mm)	7.77	5.74	13.18	4.60
Dép. moyen $\pm$ std. dev. (mm)	2.89 ± 3.0	2.71 ± 1.9	8.06 ± 4.5	2.36 ± 1.3
Erreur moyenne $\pm$ std. dev. (mm)	0.45 ± 0.5	0.58 ± 0.5	0.88 ± 0.8	1.16 ± 0.5
Erreur max. (mm)	1.21	1.21	2.10	1.88
Erreur relative moyenne (%)	19	21	10	49

TAB. 4.1 – Mesure quantitative de la précision de l'algorithme à l'aide de correspondances établies manuellement.

La distribution de l'erreur présentée en figure 4.11 montre une décorellation avec le déplacement du tissu. Cela atteste du potentiel de cet algorithme à retrouver

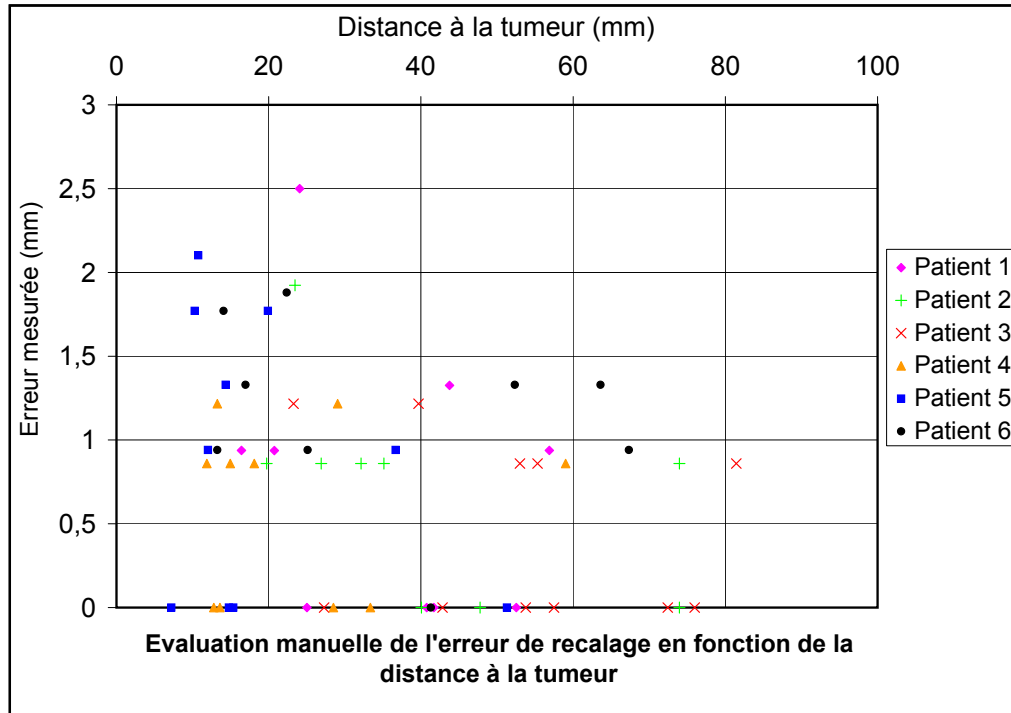


FIG. 4.12 – Mesure de l'erreur de recalage en fonction de la distance à la tumeur pour 54 points mesurés à la main.

des grands déplacements. Bien que limitée (tableau 4.1: 0.75 mm en moyenne et 2.5 mm au maximum), l'erreur tend à augmenter quand on se rapproche de la tumeur. En fait, beaucoup de déplacements mesurés par la méthode d'appariements sont aberrants dans le voisinage de la tumeur. Ces déplacements sont alors rejetés par l'algorithme qui utilise le modèle mécanique linéaire dans ces régions. Cette augmentation de l'erreur à proximité de la tumeur traduit peut être la limite de validité du modèle élastique linéaire pour caractériser le tissu envahi par la tumeur. Cependant, le cadre de travail développé dans ce chapitre peut être facilement adapté pour l'incorporation de connaissance *a priori* supplémentaire sur le comportement mécanique de la tumeur.

4.4 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre un nouvel algorithme de recalage non-rigide pour les IRM per-opératoires. L'originalité de cet algorithme est la nouvelle approche itérative du problème évoluant d'une formulation approximation vers une

formulation interpolation, incluant une étape de rejet des déplacements aberrants. Ce concept peut facilement être adapté à d'autres méthodes d'interpolation, utilisant d'autres fonctions paramétriques pour décrire le déplacement (splines, fonctions de bases radiales ...) et minimisant un critère d'erreur sur les données (typiquement la somme des écarts au carré).

Les résultats obtenus avec les 6 patients ont démontré le potentiel de cet algorithme sur des données réelles. Cette méthode semble être adaptée pour capturer la déformation mécanique du cerveau à partir de données éparses et bruitées, limitant l'erreur dans les zones critiques du cerveau. Parmi les sources d'erreurs potentielles, l'incapacité du modèle élastique linéaire à décrire le comportement mécanique du cerveau dans une zone proche de la tumeur est certainement une source importante d'imprécision.

De plus cet algorithme satisfait pleinement les contraintes de temps nécessaires pour une opération de neurochirurgie : son exécution nécessite moins de 30 secondes. Son utilisation quotidienne en milieu clinique est donc possible. Il est en outre utilisé par d'autres chercheurs du SPL (Andriy Fedorov, Neculai Archip).

Nous aimerions, dans un avenir proche, explorer la possibilité d'étendre le champ d'application de cet algorithme à d'autres organes comme les reins ou le foie. Nous aimerions également évaluer le gain apporté par une approche multi-échelle telle celle proposée dans [46]. Enfin, nous espérons pouvoir réduire encore l'erreur de recalage grâce à l'utilisation de modèles mécaniques plus complexes autour de la tumeur.

Chapitre 5

Modélisation de l'hydrocéphalie

Sommaire

5.1	Introduction	68
5.2	Modèles d'hydrocéphalie	70
5.2.1	Revue de la littérature	70
5.2.2	Modèle proposé	74
5.3	Étude de cas	79
5.3.1	Protocole d'acquisition	79
5.3.2	Identification des paramètres	81
5.3.3	Simulation de l'élargissement des ventricules	82
5.4	Conclusion	85

5.1 Introduction

La compréhension des principaux systèmes hydrodynamiques impliqués dans la régulation de la pression intra-crânienne (PIC) est d'un intérêt primordial pour le traitement des traumatismes crâniens. Cependant, le nombre des paramètres physiologiques qui peuvent être enregistrés chez un patient sont limités. Les modèles mathématiques peuvent alors prédire certaines informations manquantes pour ainsi améliorer à la fois le diagnostic et le traitement du patient [137; 99]. L'objectif est, pour nous, de réaliser un modèle simple de la régulation de la pression intra-crânienne pouvant être inclus dans un simulateur de neurochirurgie.

Il y a au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) essentiellement trois mécanismes qui contrôlent la PIC : la production, la circulation et l'absorption du LCR. La circulation normale du LCR dans la boîte crânienne peut être décrite de la manière suivante (voir figure 5.1) : le LCR est principalement produit par les plexus choroïdes, dans les ventricules latéraux et le troisième ventricule. Le LCR s'écoule ensuite par l'aqueduc de Sylvius dans le quatrième ventricule, les fentes de Luschka et le foramen de Magendie pour atteindre l'espace sous arachnoïdien. La résorption du LCR est réalisée par les granulations arachnoïdiennes, dans le sinus sagittal. Des études récentes font également mention du rôle du système lymphatique dans le drainage du LCR [52].

Les hydrocéphalies avec pression ventriculaire élevée (par opposition aux hydrocéphalies à pression normale) sont des états pathologiques rencontrés lorsque la circulation ou le drainage du LCR est modifié. L'hydrocéphalie *non-communicante* est caractérisée par l'obstruction de la circulation du LCR dans le système ventriculaire. Ses causes peuvent être congénitales ou acquises. Lorsque le drainage du LCR est obstrué dans l'espace sous arachnoïdien (mais que les ventricules ne sont pas obstrués), on parle d'hydrocéphalie *communicante*.

Les modèles mathématiques de l'hydrodynamique du LCR rencontrés dans la littérature peuvent être classés en deux catégories : les modèles scalaires et les modèles spatiaux (2D ou 3D, voir la partie 5.2.1). Les modèles scalaires ont été principalement utilisés pour quantifier la résistance à l'absorption du LCR ou l'indice de pression-volume par l'intermédiaire de l'injection d'un bolus [141] (le bolus est l'injection rapide et brève d'une substance, dans ce cas du sérum physiologique dans l'espace ventriculaire). A notre connaissance, les modèles numériques spatiaux n'ont traité jusqu'à maintenant que l'hydrocéphalie non communicante. Ces modèles supposent que le LCR est drainé à travers le cerveau, en conséquence d'un gradient de pression

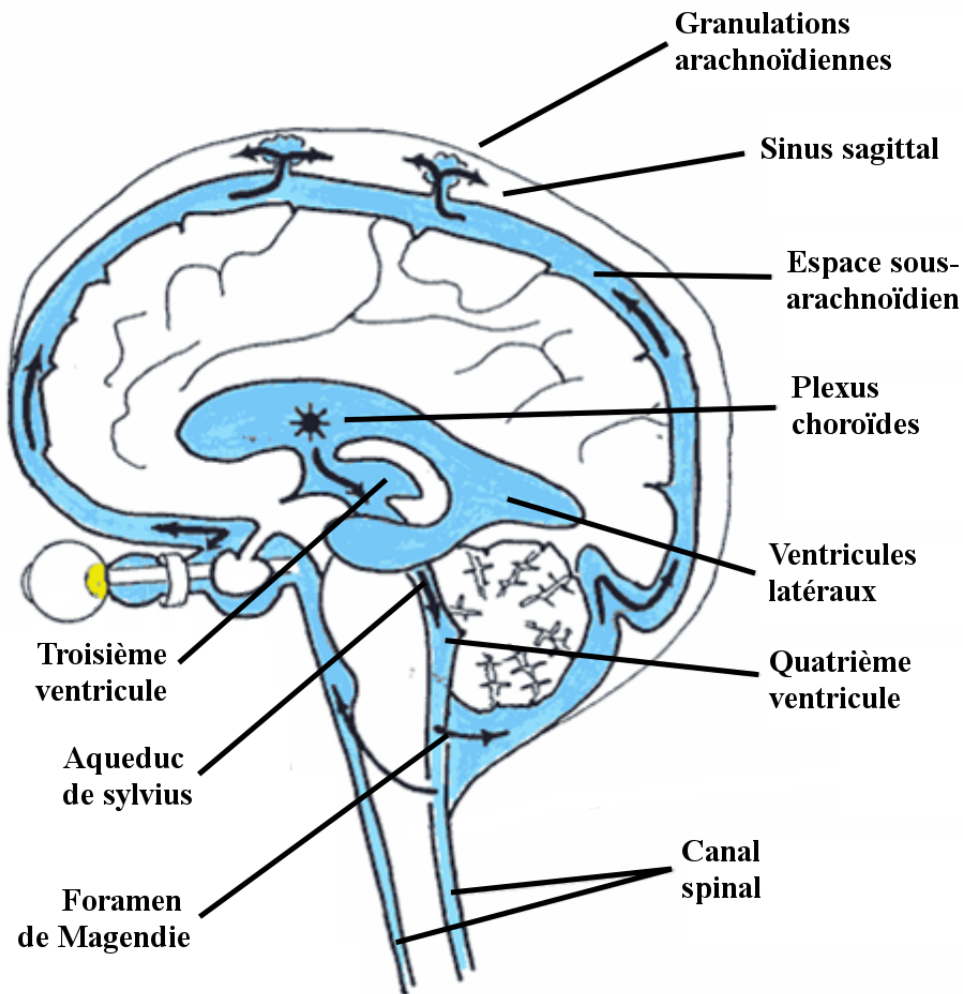


FIG. 5.1 – Schéma de la circulation du LCR, chez un sujet sain (source www.ihrfoundation.org).

à travers le parenchyme. Cependant, plusieurs études récentes tendent à démontrer que cette hypothèse n'est pas valide, que ce soit dans le cas de l'hydrocéphalie communicante ou non communicante [92] [127].

Nous proposons ici un premier modèle de l'hydrocéphalie communicante après hémorragie méningée. L'hémorragie méningée est la présence de sang dans l'espace sous-arachnoïdien, affectant la résistance à l'absorption du LCR. Ce modèle autorise le couplage des modèles scalaires existants avec un modèle numérique 3D créé à partir de données issues du patient.

Ce modèle a été utilisé pour simuler l'évolution temporelle chez un patient de la déformation du cerveau après fermeture de la dérivation ventriculaire externe. Les

paramètres du modèle ont été estimés à partir de mesures acquises chez le patient, et nous proposons une analyse quantitative de l'erreur résiduelle.

Nos contributions vis à vis de l'état de l'art sont :

- Le couplage entre un modèle scalaire et spatial.
- Une nouvelle équation de conservation prenant en compte l'absorption de liquide interstitiel cérébral dans le système veineux.
- Un protocole clinique dédié à l'identification des paramètres du modèle.
- L'évaluation quantitative du modèle à partir des données physiologiques d'un patient.

5.2 Modèles d'hydrocéphalie

5.2.1 Revue de la littérature

Les travaux portant sur la modélisation des différents phénomènes impliqués dans le contrôle de la PIC sont nombreux. Deux approches distinctes du problème peuvent être trouvées dans la littérature [137] :

1. Les modèles scalaires. Ils consistent à représenter le système de production-circulation du LCR par un circuit hydraulique équivalent simplifié gouverné par des équations unidimensionnelles.
2. Les modèles numériques. Ils utilisent une représentation spatiale (2D ou 3D) du cerveau, souvent discrétisée par la méthode des éléments finis.

Les modèles scalaires sont habituellement utilisés pour étudier les interactions (en débit et pression) du LCR avec le cerveau, le système vasculaire et le reste du corps. Inversement, les modèles 3D permettent d'évaluer des grandeurs locales comme la contrainte, la déformation ou le déplacement.

Modèles scalaires

Les modèles d'hydrocéphalie sont étroitement reliés à la compréhension des lois qui gouvernent la PIC. La première représentation du système cérébral a été réalisée par Monroe en 1783 [77]. Son modèle était composé de deux compartiments, ne comprenant que le LCR et les vaisseaux. Ses travaux ont été par la suite modifiés par Kellie [58], qui ajouta le cerveau comme un compartiment déformable du modèle, conduisant à la doctrine Monroe-Kellie :

$$V_{intracranial} = V_{cerveau} + V_{LCR} + V_{sang} \quad (5.1)$$

Où V_X est utilisé pour le volume de X. Cette équation fait simplement l'hypothèse que le cerveau, le LCR et le système sanguin sont inclus dans une structure rigide (la crâne), de telle sorte que l'augmentation du volume d'un des compartiments implique une diminution de la somme des volumes des deux autres.

Dans nos travaux, nous considérons que sur l'ensemble du volume occupé par le LCR, seuls les ventricules latéraux se déforment. En suivant cette hypothèse, la variation du volume de LCR ∂V_{LCR} est assimilée à la variation du volume des ventricules latéraux. Cette hypothèse semble réaliste vis à vis des observations réalisées dans les images : les troisièmes et quatrièmes ventricules ne se déforment pas.

En 1972, Guinane [41] a proposé un équivalent électrique au circuit hydraulique suivi par le LCR (figure 5.2). Le symbole $\ominus$ de la figure 5.2 représente un générateur parfait débit, signifiant que le débit de formation du LCR dans les plexus choroïdes est supposé constant. Le symbole $\oplus$ est utilisé pour un générateur parfait de pression, égale à la pression dans le sinus sagittal. L'hydrodynamique du LCR est alors gouvernée par les équations suivantes :

$$Q_1 = Q_2 + Q_3 \quad (5.2)$$

$$Q_2 = \frac{1}{R_1} (P - P_D) \quad (5.3)$$

$$Q_3 = C \frac{\partial P}{\partial t} \quad (5.4)$$

Avec :

- Q_1 , Q_2 et Q_3 représentent respectivement le débit de formation (dans les plexus choroïdes), de stockage (dans les ventricules) et d'absorption (dans le système veineux et lymphatique [52]) de LCR.
- R_1 est la résistance à l'absorption.
- P_D est une valeur de pression de pression seuil (habituellement choisie comme la pression du sinus sagittal).
- C est une constante qui décrit la relation entre la pression P et le volume dans les ventricules : $C = \partial V_{LCR} / \partial P$ (C est parfois aussi appelée abusivement la compliance du cerveau).

Ce modèle a une interprétation simple. L'équation 5.2 reflète la doctrine Monroe-Kellie, qui suppose que le débit de production du LCR est égal à la somme des débits stockés dans les ventricules et absorbés dans le système veineux. L'équation 5.3 sup-

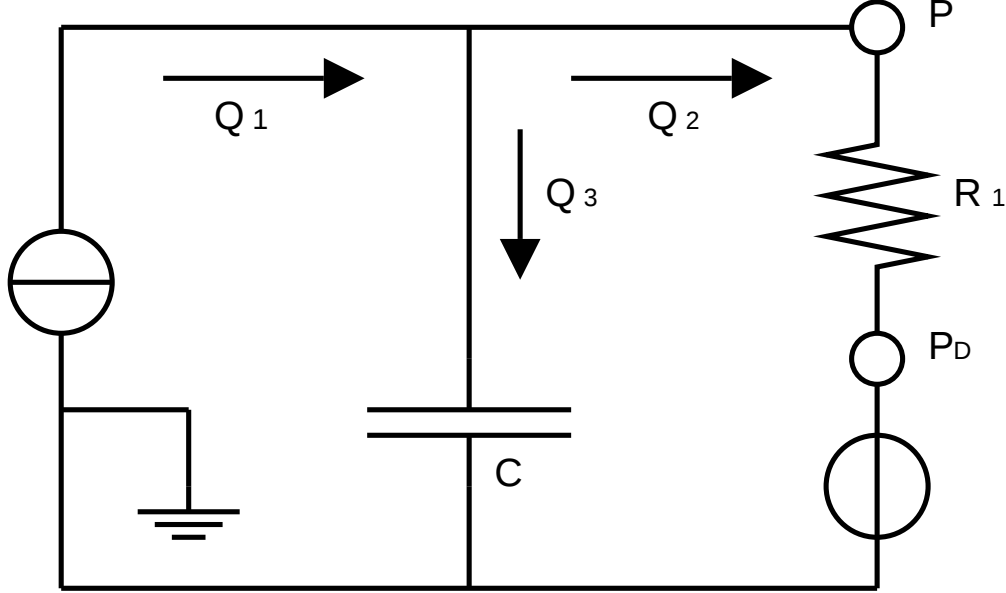


FIG. 5.2 – Équivalent électrique du circuit hydraulique suivi par le LCR proposé par Guinane [41]. $\ominus$ symbolise les plexus choroïdes (débit constant Q_1). $\oplus$ symbolise le sinus sagittal (pression P_D constante). La pression dans les ventricules latéraux est donnée par P . R_1 est la résistance à l'absorption du LCR dans le sinus sagittal et C décrit la compliance des ventricules (ou du cerveau).

pose une relation linéaire entre le débit d'absorption et la différence de pression entre le système veineux et la pression du LCR. Cette hypothèse est une simplification de l'hypothèse de Starling [124], qui considère que le flux à travers les capillaires est proportionnel à la différence de pression moins la différence de pression oncotique. L'équation 5.4 relie la pression dans les ventricules à leur volume.

Ce système d'équations conduit à l'équation différentielle :

$$C \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{P}{R_1} = Q_1 + \frac{P_D}{R_1} \quad (5.5)$$

A la suite des travaux de Guinane, Marmarou et al. [69] ont proposé un circuit électrique équivalent similaire, mais en remplaçant la constante C par une fonction dépendant de la pression : $C(P) = \frac{1}{kP}$, k constante. Dans le même temps, Sklar et al. ont proposé de décrire la relation pression-volume avec l'équation $C(P) = \frac{1}{k_1 P + k_2}$ [121]. Plus tard, Sivaloganathan et al. [120] ont montré que tous les modèles

supposant deux compartiments (le cerveau et le LCR) pouvait résulter de l'équation 5.5 en utilisant une relation pression-volume appropriée :

$$C(P) = \frac{\partial V_{LCR}}{\partial P} \quad (5.6)$$

Comme nous pouvons le voir, le modèle de compartiments fondé sur la doctrine Monroe-Kellie a été à l'origine de multiples modèles de circulation du LCR pendant deux siècles. Les améliorations successives ont principalement consisté à perfectionner la relation $\partial V_{LCR}/\partial P$, dont l'influence est prépondérante sur le comportement dynamique du modèle.

Le modèle à deux compartiments n'a que très récemment été modifié pour se voir ajouter plusieurs compartiments. En 2000, Stevens et al. [129] ont proposé un modèle à 4 compartiments incluant le reste du corps. Ce modèle a connu plusieurs évolutions et est maintenant composé de 16 compartiments [61].

Grâce à ces améliorations successives, les modèles scalaires sont maintenant capables de simuler l'évolution temporelle de mesures scalaires, ou la réponse à différentes perturbations (comme l'injection de bolus). Cependant, ces modèles ne sont pas capables de quantifier des variations de quantités locales dans le cerveau.

Les modèles spatiaux

Une alternative aux modèles scalaires a été proposée par Nagashima et al. [81] en 1987 dans le but de modéliser l'hydrocéphalie non communicante. Son modèle 2D linéaire utilisait la théorie de la consolidation de Biot [10], discrétisé avec la méthode des éléments finis. Le cerveau était ainsi approximé comme un milieu poreux contenant un fluide visqueux dont l'écoulement est régit par la loi de Darcy :

$$n(\underline{v}_f - \underline{v}_s) + \underline{K} \underline{\nabla} p = 0 \quad (5.7)$$

Avec n la porosité, $\underline{v}_f$ et $\underline{v}_s$ respectivement la vitesse du fluide et de la phase solide (m s^{-1}), $\underline{K}$ la perméabilité hydraulique ($\text{m}^4 \text{N}^{-1} \text{s}^{-1}$) et p la pression du fluide interstitiel. Ce modèle suppose également qu'il y ait conservation de la masse, de sorte que la déformation de la phase solide sur un volume de contrôle est compensée par le bilan des fluides entrants et sortants de ce volume.

L'hydrocéphalie non communicante se caractérise par le fait que le LCR ne peut pas s'écouler à travers le canal de communication principal : l'aqueduc de Sylvius. L'auteur propose alors d'imposer un gradient de pression entre les ventricules et le

cortex comme condition aux limites, induisant (en conséquence de la loi de Darcy 5.7) un flux de LCR à travers le parenchyme cérébral. Il est important de noter que dans un tel modèle, le LCR et le fluide extra cellulaire cérébral sont confondus.

Les travaux de Nagashima et al. ont été par la suite étendus par Peña et al. [91] pour l'étude de mesures locales (contrainte effective, étirement), également avec un modèle 2D. Une attention particulière a été apportée dans les travaux de Peña et al. sur la précision et la convergence du modèle.

Plus récemment, le module d'élasticité du parenchyme cérébral dans le modèle biphasique a été réévalué par Taylor et al. [136] en utilisant les résultats du modèle hyper viscoélastique de Miller [76]. Ils concluent que le module d'Young du cerveau serait plutôt de l'ordre de 600 Pa, soit inférieur à l'intervalle [3; 100] kPa, comme supposé dans les études précédentes.

5.2.2 Modèle proposé

Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, deux modèles distincts (scalaires et spatiaux) ont été proposés pour décrire la circulation du LCR dans l'espace intracrânien. La faiblesse des modèles scalaires réside dans leur incapacité à décrire l'évolution de la paroi des ventricules causée par une variation de la pression du LCR. Jusqu'à maintenant, les modèles spatiaux n'étaient pas capables de d'incorporer les phénomènes de production résorption directement comme conditions aux limites. De plus plusieurs articles récents tendent à démontrer que l'hypothèse d'un gradient de pression dans le parenchyme n'est pas valable [92; 127].

Nous proposons ici un premier modèle de l'hydrocéphalie communicante, combinant un modèle 3D bi-phasique du cerveau spécifique au patient avec une description scalaire du cycle de production résorption du LCR. Nous considérons le modèle à deux compartiments, obéissant aux équations 5.2 et 5.3. Le modèle spatial discrétisé avec la méthode des éléments finis intervient dans le calcul de la relation pression volume.

Dans ce modèle, le LCR peut circuler à travers l'aqueduc de Sylvius, qui n'est pas obstrué. De fait, la quantité de LCR drainée à travers le cerveau et la paroi des ventricules est très limitée dans le cas de l'hydrocéphalie communicante. La pression du LCR est alors différente de la pression du fluide interstitiel p , et le déplacement de la paroi des ventricules est alors déterminé par la valeur de la pression effective

$$P^* = P - p.$$

Les mouvements du fluide interstitiel dans le cerveau étant négligeables, les effets liés à la viscosité de ce fluide ainsi que le gradient de pression induit par la loi de Darcy 5.7 le sont également. Néanmoins, nous autorisons les échanges de fluide à travers la barrière hémato-encéphalique, entre le cerveau et le sang.

Formulation

Notre modèle peut être représenté par le schéma de la figure 5.3. Le cerveau est représenté par un modèle bi-phasique volumique alors que les circuits de production-résorption du LCR ainsi que d'absorption du liquide cérébral interstitiel sont décrits par des équations scalaires.

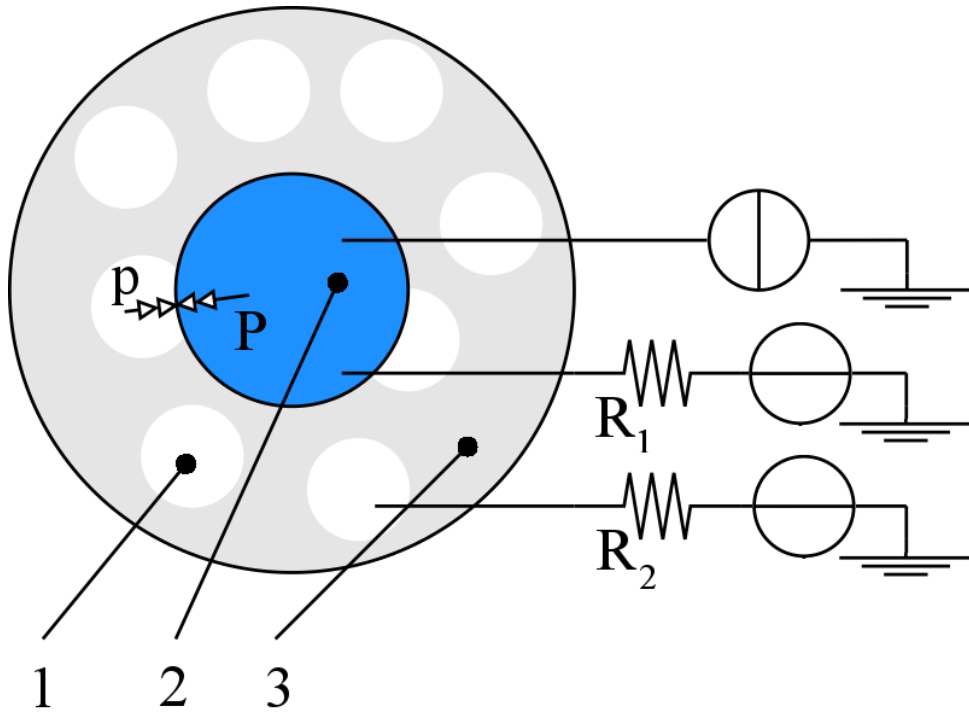


FIG. 5.3 – Représentation schématique du modèle proposé. (1) liquide interstitiel du cerveau (phase liquide). (2) ventricules latéraux. (3) parenchyme cérébral (phase solide). (P) pression dans les ventricules. (p) pression du liquide interstitiel. (R_1) résistance à l'absorption du LCR dans le sinus sagittal. (R_2) résistance à l'absorption du liquide interstitiel cérébral dans les capillaires.

Modèle spatial Nous considérons le cerveau comme un milieu biphasique, composé d'une matrice élastique et d'un fluide interstitiel, régit par les équations quasi-statiques linéaires suivantes :

$$\underline{\underline{\epsilon}} = \frac{1}{2} (\underline{\nabla u} + \underline{\nabla u}^T) \quad \text{Définition du tenseur des déformations} \quad (5.8)$$

$$\underline{\underline{\sigma_s}} = \lambda \text{tr}(\underline{\underline{\epsilon}}) + 2\mu \underline{\underline{\epsilon}} \quad \text{Equation constitutive} \quad (5.9)$$

$$\underline{\underline{\sigma}} = \underline{\underline{\sigma_s}} + p \underline{\underline{I_3}} \quad \text{Définition du tenseur des contraintes} \quad (5.10)$$

$$\text{div}(\underline{\underline{\sigma}}) + \underline{f} = 0 \quad \text{Relation d'équilibre} \quad (5.11)$$

Les variables et les paramètres sont définis dans le tableau 5.1.

Symbole	Quantité	Unité
$\underline{\underline{\epsilon}}$	Tenseur des déformations	
$\underline{u}$	Déplacement de la phase solide	m
$\underline{\underline{\sigma_s}}$	Contrainte réelle (phase solide)	Pa
$\lambda \ \& \ \mu$	Coefficients de Lamé	Pa
$\underline{\underline{\sigma}}$	Contrainte totale	Pa
p	Pression du fluide	Pa
$\underline{f}$	Forces volumiques extérieures	N m ⁻³

TAB. 5.1 – Définition des variables et paramètres.

Dans l'hydrocéphalie communicante, le cycle de production-résorption de LCR est comparable au cycle décrit en partie 5.1 pour le sujet sain, à l'exception de la résistance hydraulique du système veineux qui est augmenté en conséquence de l'hémorragie méningée. Le LCR s'écoule normalement à travers l'aqueduc de Sylvius, et le drainage du LCR à travers le cerveau est minimal. Nous proposons donc de négliger les effets visqueux liés au mouvement du fluide dans le cerveau, conduisant à une pression du liquide interstitiel dans le cerveau p constante. En conséquence :

$$\text{div}(p) = 0 \text{ dans le cerveau} \quad (5.12)$$

$$\underline{\underline{\sigma}} \cdot \underline{n} + p = P \text{ sur la paroi des ventricules} \quad (5.13)$$

avec $\underline{n}$ normale à la surface des ventricules.

De plus, nous proposons d'autoriser l'échange de fluide entre l'espace interstitiel et les capillaires sanguins du cerveau, à travers la barrière hémato-encéphalique. Ce flux absorbé est considéré comme linéaire avec la différence de pression entre l'espace extra-cellulaire et la pression des capillaires sanguins [124]:

$$\frac{\partial V_{\text{cerveau}}}{\partial t} + \frac{1}{R_2} (p - P_D) = 0 \quad (5.14)$$

Modèle scalaire Nous utilisons le modèle à deux compartiments pour décrire la circulation du LCR dans l'espace intra-crânien. Ce système obéit aux équations 5.2 et 5.3, conduisant à l'équation différentielle :

$$\frac{\partial V_{LCR}}{\partial t} + \frac{P}{R_1} = Q_1 + \frac{P_D}{R_1} \quad (5.15)$$

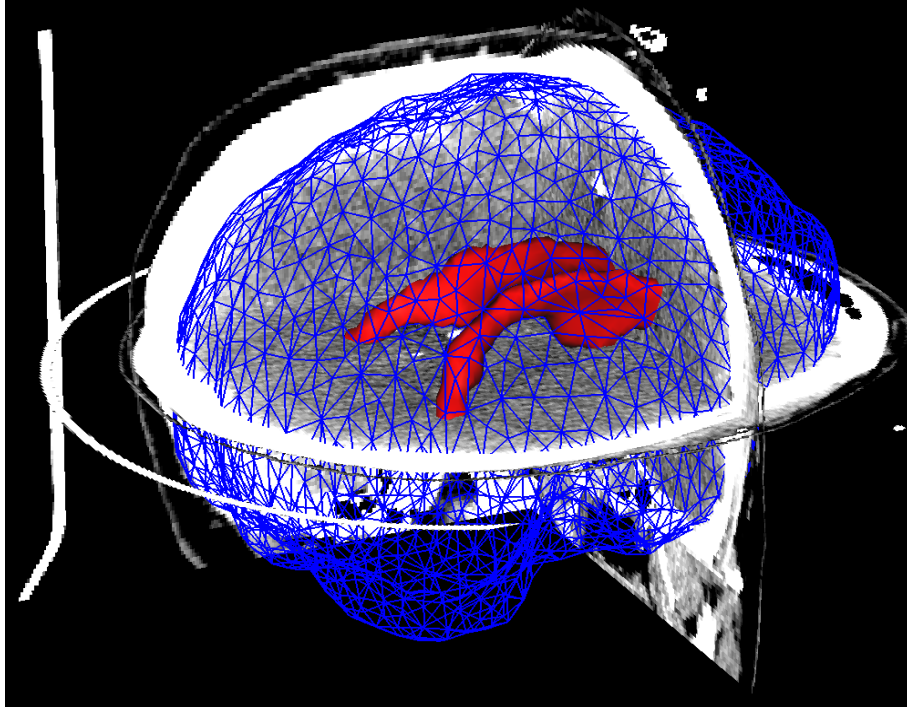


FIG. 5.4 – Maillage éléments finis utilisé pour la simulation, superposé avec 3 coupes de la tomodensitométrie cérébrale du patient (seuls le cortex et les ventricules sont représentés)

Modèle combiné Le premier terme de l'équation 5.15 peut être décomposé en :

$$\frac{\partial V_{LCR}}{\partial t} = \frac{\partial V_{LCR}}{\partial P^*} \frac{\partial P^*}{\partial t} \quad (5.16)$$

A partir de cette formulation, la dérivée du volume des ventricules par rapport à la pression effective $\partial V_{LCR} / \partial P^*$ peut être calculée en utilisant le modèle éléments

finis. Le modèle mécanique présenté dans la partie 5.2.2 est alors utilisé pour discrétiser la relation entre le volume des ventricules et la pression effective. Cette fonction continue linéaire par morceaux est entièrement définie par les points indexés $\{P_I^*, V_i\}$.

$\partial P^*/\partial t$ peut être calculé à partir de l'équation 5.14:

$$\frac{\partial P^*}{\partial t} = \frac{\partial(P - p)}{\partial t} = \frac{\partial P}{\partial t} - R_2 \frac{\partial Q_3}{\partial t} \quad (5.17)$$

et comme Q_1 et P_D sont constants, $\partial Q_3/\partial t$ peut être calculé avec les équations 5.2 et 5.3:

$$\frac{\partial Q_3}{\partial t} = -\frac{\partial Q_2}{\partial t} = -\frac{1}{R_1} \frac{\partial P}{\partial t} \quad (5.18)$$

conduisant à :

$$\frac{\partial P^*}{\partial t} = \left(1 + \frac{R_2}{R_1}\right) \frac{\partial P}{\partial t} \quad (5.19)$$

On obtient finalement l'équation différentielle du premier ordre en utilisant cette dernière relation avec l'équation 5.15 :

$$\frac{\partial V_{LCR}}{\partial P^*} \left(1 + \frac{R_2}{R_1}\right) \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{1}{R_1} P = Q_1 + \frac{P_d}{R_1} \quad (5.20)$$

Conditions aux limites et méthode d'intégration

Le problème mathématique a été résolu en utilisant la méthode des éléments finis en espace et une méthode analytique en temps (voir les appendices C et B pour plus de détails). Le cerveau du patient a été segmenté sur la tomodensitométrie cérébrale avec les opérateurs de morphologie mathématique classiques. Cette segmentation a été, dans un second temps maillée avec un algorithme au niveau de l'état de l'art [84] (17 000 nœuds, 200 000 tétraèdres, voir figure 5.4). La surface extérieure du maillage (le cortex) est fixée, et une pression P^* est appliquée dans les ventricules.

Le problème est alors résolu en deux étapes. Tout d'abord, le modèle éléments finis est utilisé pour calculer le déplacement du cerveau comme une fonction continue linéaire par morceau de la pression effective P^* (plus de détails sur la méthode des éléments finis peut être trouvé dans [8]). Ensuite, une méthode analytique est utilisée pour résoudre l'équation différentielle scalaire 5.20, décrivant l'évolution de la pression ventriculaire en fonction du temps (voir l'appendice B et l'algorithme 2 pour plus de détails).

5.3 Étude de cas

5.3.1 Protocole d'acquisition

Nous proposons un protocole d'acquisition de mesures cliniques dans le but d'identifier les paramètres caractéristiques de l'hydrocéphalie chez un patient. La pratique de ces mesures ne modifie pas la prise en charge médicale du patient, tant au plan thérapeutique qu'au plan de la pratique des examens d'imagerie médicale. Il s'agit simplement de collecter de façon ordonnée et systématique les données recueillies en routine lors de la prise en charge de ces patients. Ce protocole a été défini conjointement avec le Dr. Litrico, neurochirurgien à l'hôpital Pasteur de Nice.

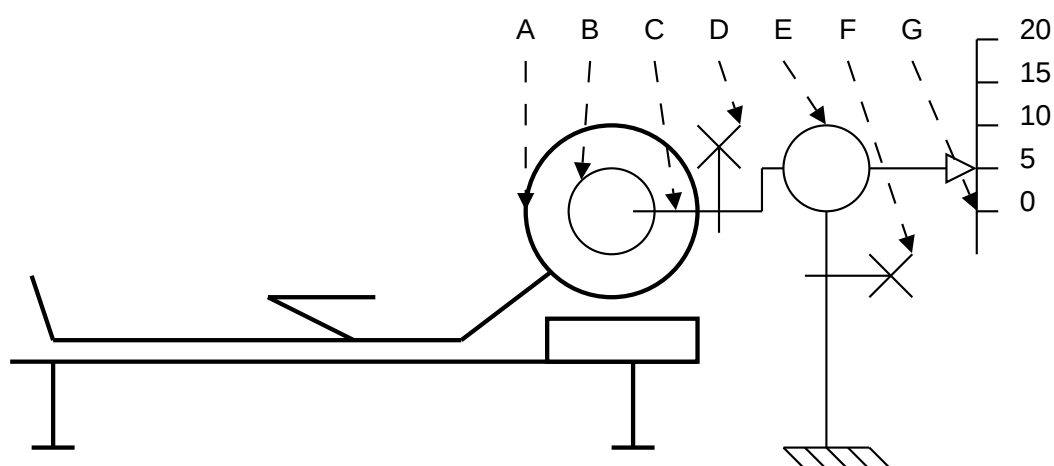


FIG. 5.5 – Schéma de la dérivation ventriculaire externe après implantation chez le patient. (A) Tête du patient. (B) Ventricules latéraux. (C) Dérivation ventriculaire externe. (D) Valve. (E) Réservoir gradué. (F) Valve. (G) Niveau ajustable du réservoir (cm).

Population

Sont exclus de cette étude les patient présentant une hémorragie méningée avec inondation ventriculaire par rupture d'anévrisme, traités par embolisation, et nécessitant la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe.

Critères d'exclusion

- Hématome intracérébral associé.

- Hémorragie intraventriculaire massive avec caillotage complet des ventricules.
- Anévrisme traité chirurgicalement.
- Anévrisme non traité ou non retrouvé à l'artériographie.
- Age inférieur à 18 ans ou supérieur à 70 ans.

Paramètres étudiés

- Mesure du volume des ventricules latéraux (par l'acquisition d'une image scanner).
- Mesure du débit de production du LCR.
- Mesure de la pression intraventriculaire (PIV) après mise en place d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) équipé d'une sonde de pression.

La dérivation ventriculaire est équipée d'un réservoir dont le niveau contrôle la pression ventriculaire (voir figure 5.5). Le système est également équipé avec deux valves manuelles permettant de contrôler le débit de LCR dérivé et stocké dans le réservoir.

Acquisition des mesures

Après mise en place de la DVE, le système est maintenu en position ouverte pour permettre une évacuation du liquide vers l'extérieur. La DVE est maintenue au niveau du système ventriculaire (niveau 0) pour ne pas provoquer d'effet de siphonage du LCR. Une première tomодensitométrie cérébrale est acquise (habituellement réalisée pour vérifier le bon positionnement de la dérivation). Ensuite, le débit de production de LCR est enregistré toutes les heures, pendant 24 heures.

À la suite de ces mesures, la DVE est fermée pour permettre la mesure de la pression intraventriculaire à l'équilibre. On assiste à une montée progressive des valeurs de pression pour atteindre une valeur en plateau, reflet de la pression intracrânienne à l'équilibre. Les valeurs de PIV sont enregistrées toutes les 10 minutes. Lorsque le plateau de pression est atteint, une nouvelle tomодensitométrie cérébrale est réalisée afin de mesurer les conséquences sur le volume ventriculaire. La DVE est alors réouverte pour permettre l'évacuation du LCR.

Dans notre cas, les mesures de pression ont été enregistrées 48 heures après chirurgie. La pathologie, caractérisée par la valeur de R_1 avait déjà évolué : la pression à l'équilibre après fermeture de la dérivation enregistrait une baisse de 1066 Pa (8 mmHg) par rapport à la pression ventriculaire au moment de l'insertion de la dérivation.

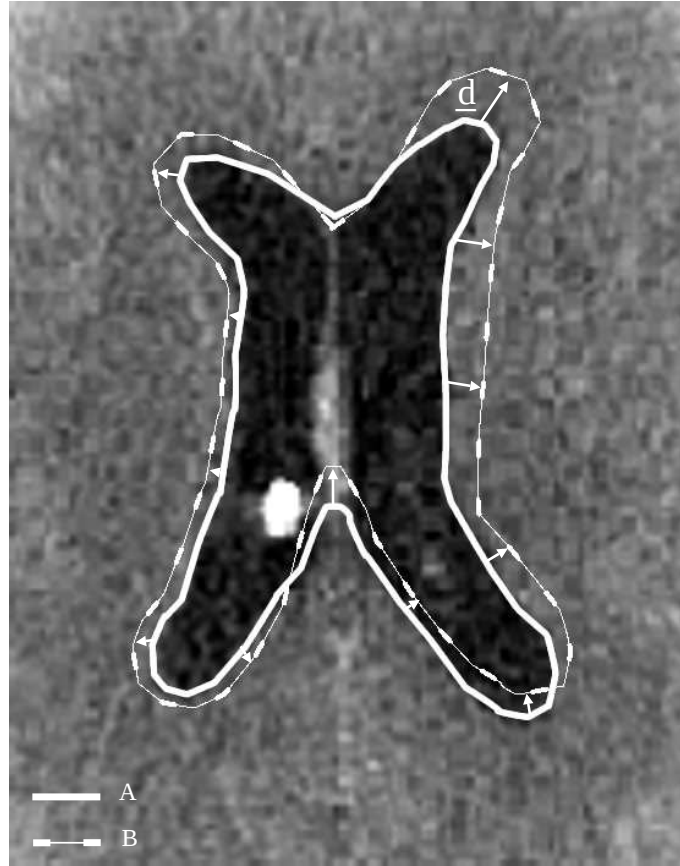


FIG. 5.6 – Définition du critère d'erreur (équation 5.21) fondé sur la distance entre la segmentation des ventricules dans l'image du patient (A) et la position des ventricules simulée par le modèle (B).

5.3.2 Identification des paramètres

Les inconnues de notre système sont R_1 , R_2 , P_D , Q_1 , E et ν . Deux de ces paramètres sont supposés constants d'un patient à un autre, et tirés de la littérature : la pression du sinus sagittal $P_D = 906$ Pa (6.8 mmHg) [129], et le coefficient de Poisson du cerveau $\nu = 0.35$ [136]. Q_1 est directement mesuré par le réservoir gradué chaque heure. R_1 est calculé à partir de la pression P_∞ à l'équilibre après fermeture de la dérivation : $R_1 = \frac{P_\infty - P_D}{Q_1}$. Pour estimer E , nous proposons de minimiser la distance $\underline{d}$ entre (A) la position des ventricules simulée par le modèle et (B) la position des ventricules observée dans la tomодensitométrie cérébrale du patient (voir figure 5.6), en utilisant l'algorithme de Powell. Le module d'Young E est alors défini comme la valeur qui minimise l'intégrale de cette distance au carré sur la surface

des ventricules Ω :

$$\arg \min_E \int_{\Omega} \|\underline{d}\| \, d\Omega \quad (5.21)$$

Finalement, la valeur de R_2 est également estimée avec l'algorithme de Powell, en minimisant la différence au carré entre la pression ventriculaire simulée par le modèle et celle enregistrée chez le patient. Les valeurs numériques des différentes variables ainsi calculées sont récapitulées dans le tableau 5.2.

Variable	Valeur
P_D	906 Pa
P_{∞}	1729 Pa
ν	0.35
E	7221 Pa
Q_1	16 ml.h ⁻¹
R_1	51 Pa.ml ⁻¹ .h
R_2	16 Pa.ml ⁻¹ .h

TAB. 5.2 – Valeurs numériques calculées des différentes variables

5.3.3 Simulation de l'élargissement des ventricules

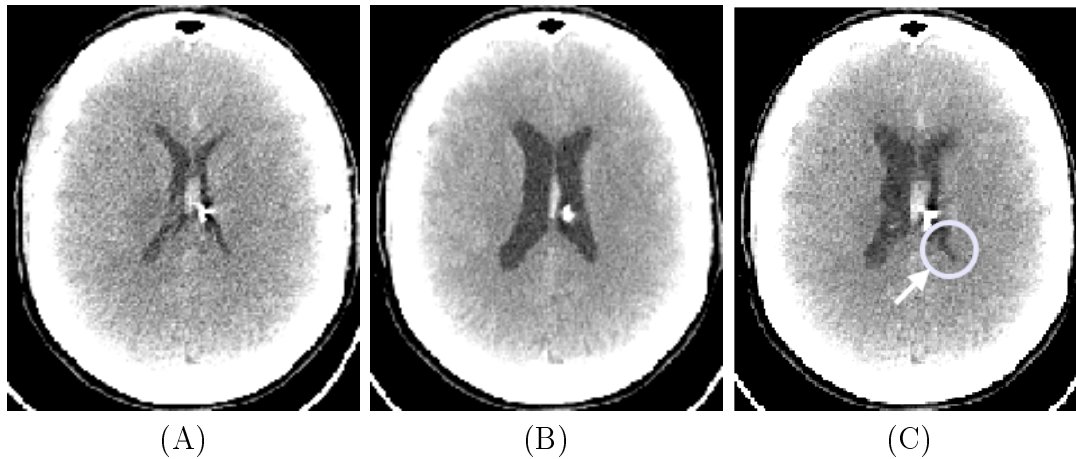


FIG. 5.7 – Tomodensitométrie cérébrale du patient. (A) dérivation en position ouverte, acquise 1 heure après l'opération. (B) dérivation en position fermée, acquise 48 heures après l'opération (à l'équilibre). (C) tomodensitométrie simulée après simulation de l'élargissement des ventricules par le modèle (à l'équilibre)

Le modèle décrit précédemment a été utilisé pour simuler l'élargissement progressif des ventricules après fermeture de la dérivation ventriculaire. Dans cette partie,

nous proposons une discussion autour de l'erreur résiduelle après optimisation des paramètres.

Premièrement, l'erreur en déplacement de la surface des ventricules, estimée entre la tomodensitométrie cérébrale du patient et le maillage. Le déplacement moyen de la surface des ventricules est de 2 mm et l'erreur moyenne commise par le modèle est de 0.8 mm, soit une erreur relative de 40%. La figure 5.8 montre la distribution de l'erreur sur la surface des ventricules. Comme on peut le voir, l'erreur est plus importante dans les zones de plus forte courbure, par exemple dans les cornes des ventricules ou la déformation est insuffisante. Ce phénomène est confirmé par la figure 5.7 (zone cerclée).

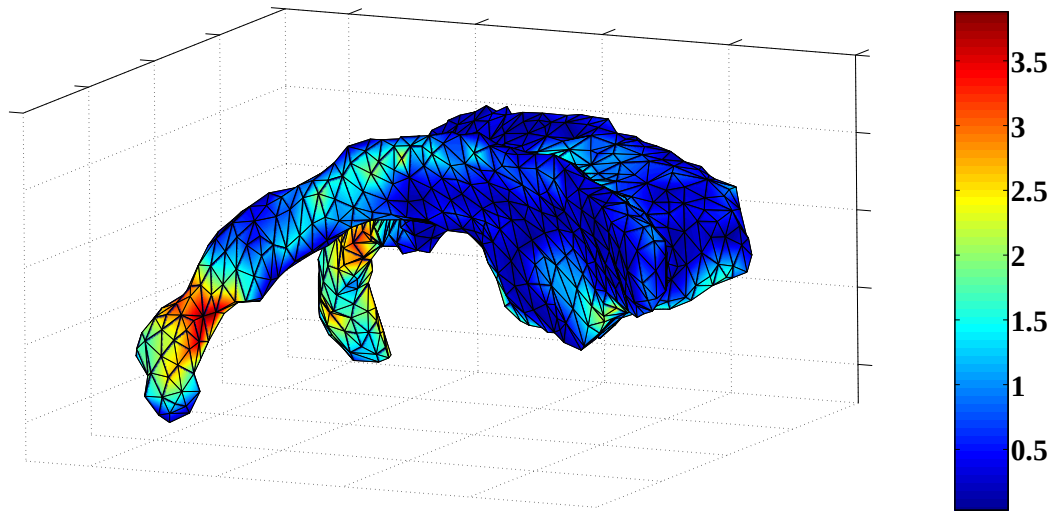


FIG. 5.8 – *Distribution de l'erreur en déplacement du maillage de la paroi des ventricules (mm).*

Deuxièmement, le carré de l'erreur commise entre l'évolution de la pression ventriculaire simulée et celle mesurée chez le patient (figure 5.9). L'erreur moyenne aux points de mesure est de 9%, avec une erreur maximale de 16% (60 minutes après fermeture de la dérivation).

Nous avons identifié plusieurs sources d'erreur potentielles :

- La segmentation des ventricules est imprécise. Ce point est d'autant plus critique que cette segmentation est utilisée à la fois pour construire le maillage et dans le critère d'erreur. En outre, on s'aperçoit que certaines zones très contractées des ventricules (comme sur l'image en position de dérivation ouverte A

de la figure 5.7) peuvent être manquées par la segmentation, conduisant à une partie du ventricule non déformée (zone cerclée dans l'image C de la figure 5.7).

- Le modèle linéaire semble montrer ses limites dans les cornes des ventricules. Cette source d'erreur sera d'une importance beaucoup plus grande chez des patients avec une hydrocéphalie plus importante.
- L'influence du système sanguin dans le cerveau n'est pas pris en compte. En particulier, les différents phénomènes d'auto-régulation destinés à maintenir la pression de perfusion sanguine ne sont pas modélisés mais pourraient expliquer le rebond observé dans l'évolution de la pression ventriculaire au cours du temps (figure 5.9).
- La fréquence de relève des mesures de pression est trop faible pour pouvoir observer des phénomènes transitoires rapides. Cette fréquence devrait être d'au moins une mesure par minute, et idéalement relevée en continu.

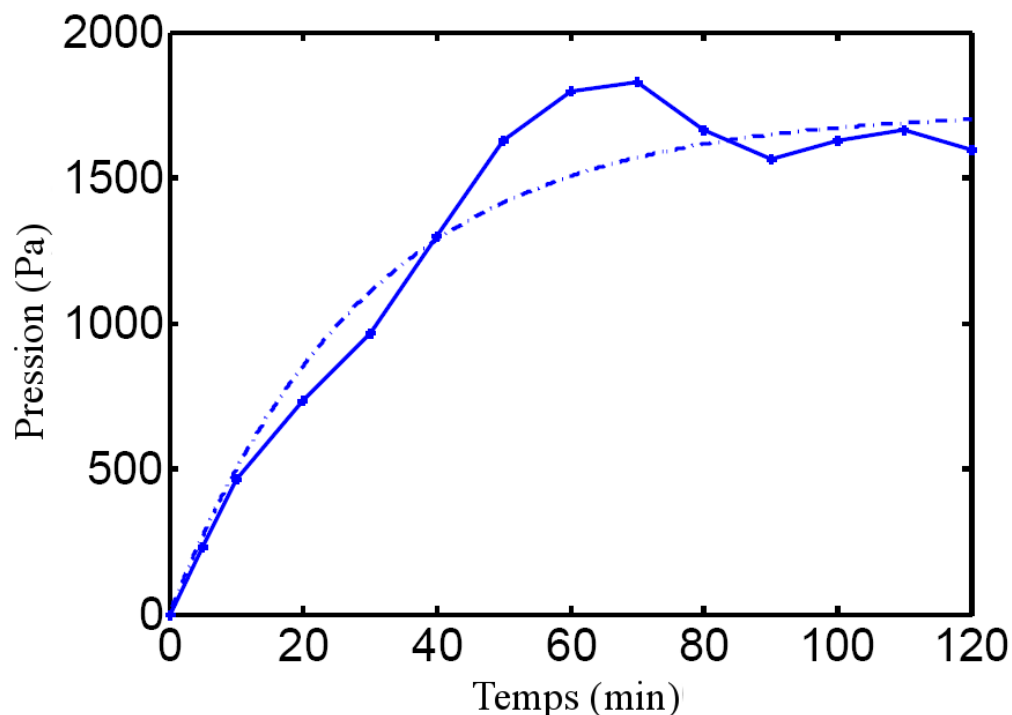


FIG. 5.9 – Évolution de la pression ventriculaire en fonction du temps, après fermeture du système de dérivation. (Trait continu) mesures effectuées chez le patient. (Trait pointillé) évolution simulée avec le modèle.

5.4 Conclusion

Nous avons proposé un nouveau modèle d'hydrocéphalie, couplant une représentation 3D du parenchyme cérébral avec une description scalaire de la circulation du LCR dans l'espace intra crânien. Le lien entre le modèle 3D et le modèle scalaire a été réalisé par l'intermédiaire de la relation $\frac{\partial V}{\partial P^*}$, ce qui rend ce modèle compatible avec de futures améliorations potentielles, à la fois du modèle mécanique (par exemple en utilisant un modèle non linéaire) et du modèle de circulation du LCR (par exemple en incorporant des nouveaux compartiments).

Le présent modèle révoque l'hypothèse d'incompressibilité du cerveau, en autorisant le liquide interstitiel cérébral à filtrer dans le système sanguin. À la différence des précédents modèles numériques d'hydrocéphalie, notre modèle ne considère pas que le LCR est drainé à travers le cerveau. En conséquence, nous avons proposé de négliger les effets visqueux liés au déplacement du fluide interstitiel cérébral, ce qui conduit à une pression dans le parenchyme cérébral compatible avec les récentes expériences *in-vivo* [127; 92].

Ce modèle représente maintenant un outil utile pour quantifier l'influence de la pathologie sur l'évolution des paramètres locaux (pression de compression, déformation, pression de perfusion cérébrale) en se basant sur la géométrie du patient et en utilisant des mesures physiologiques. De plus, nous proposons des mesures quantitatives de la précision du modèle, qui faciliteront les comparaisons avec de futurs modèles.

Chapitre 6

Modélisation de la croissance du glioblastome

Sommaire

6.1	Introduction	88
6.1.1	Motivation	88
6.1.2	Estimation de la Vitesse de Croissance de la Tumeur	88
6.1.3	Planning Thérapeutique	89
6.2	Contributions et travaux précédents	89
6.2.1	Modèles de croissance de tumeur	89
6.2.2	Modèles exponentiels	90
6.2.3	Croissance du glioblastome	91
6.2.4	Contributions	92
6.3	Modèle de croissance du glioblastome	94
6.3.1	Description de la méthode	94
6.3.2	Calculs préliminaires sur les images	96
6.3.3	Croissance de la tumeur : évolution de la densité de cellules tumorales	99
6.3.4	Croissance de la tumeur: Modèle mécanique	105
6.4	Résultats	107
6.4.1	Effet de masse	107
6.4.2	Densité de cellules tumorales	109
6.5	Perspectives	112
6.5.1	Améliorations du modèle	112
6.5.2	Validation clinique et applications	113

6.1 Introduction

6.1.1 Motivation

La majorité des tumeurs du système nerveux central sont d'origine gliale. Les glioblastomes sont, parmi ces tumeurs, les plus agressives. Malgré les moyens dédiés à la recherche de traitements contre ces pathologies, les patients bénéficiant des meilleurs traitements au Centre Antoine Lacassagne et au CHU Pasteur de Nice ont une espérance de vie médiane de l'ordre de 12 mois.

Relativement peu de progrès ont été réalisés dans la modélisation spatiale de la croissance de ces tumeurs. L'intérêt d'un modèle est multiple. En premier lieu, il permet une meilleure compréhension de la physiologie de la croissance de la tumeur. Ensuite, il pourrait être utilisé pour une meilleure caractérisation de la tumeur chez le patient. Enfin, l'identification du contour de la tumeur réalisé lors de la planification de l'opération (en chirurgie ou radiothérapie) pourrait bénéficier d'une estimation locale de la densité de cellule tumorale disponible grâce au modèle.

Les travaux présentés ici sont focalisés sur l'étude de l'invasion 3D de la tumeur, étudiant en particulier l'influence respective de la composante infiltrante et de l'effet de masse. Le modèle proposé va au delà de la simple simulation numérique, puisqu'il démontre la faisabilité et l'adaptabilité d'un tel modèle à des données réelles.

6.1.2 Estimation de la Vitesse de Croissance de la Tumeur

La vitesse d'invasion peut être plus importante pour certaines lésions que pour d'autres, du fait d'une agressivité supérieure. À partir d'une série temporelle d'images, il est possible de capturer l'invasion 3D du glioblastome dans le cerveau [43]. Il est alors possible de trouver les meilleurs paramètres du modèle (c'est à dire les paramètres prédisant le comportement le plus proche de celui observé) qui caractérisent l'agressivité globale ou locale de la tumeur. En d'autres termes, l'agressivité de la tumeur peut être considérée comme un paramètre caché du problème qui peut être estimé en résolvant le problème inverse suivant : étant donné une série d'images, le paramètre caché est celui qui conduira à la simulation la plus réaliste vis à vis des données.

Une meilleure classification de l'agressivité de la tumeur en fonction de l'évolution observée en imagerie participerait ainsi à l'amélioration du traitement, conduisant à des choix thérapeutiques spécifiques adaptés à la pathologie rencontrée.

6.1.3 Planning Thérapeutique

En radiothérapie, la délimitation du volume cible clinique (CTV - Clinical Target Volume) doit prendre en compte la probabilité d'infiltration de la tumeur dans la zone autour de l'œdème. Cette infiltration microscopique au delà de l'œdème n'est pas visible sur une IRM T2. Aujourd'hui, les marges du CTV sont alors choisies à distance constante de la zone limite d'infiltration visible dans l'image. Cependant, on sait que 92% des glioblastomes récidivent dans les 2 cm du lit opératoire, c'est à dire exactement dans la zone d'infiltration invisible à l'image. En estimant une densité de cellule tumorale locale, notre approche pourrait être utilisée pour estimer le risque de trouver des cellules tumorales isolées à l'extérieur de l'œdème, et ainsi contribuer à une meilleure planification dosimétrique.

De plus, les contours des volumes tumoraux macroscopiques 1 et 2 (GTV - Growth Tumor Volume, voir partie 6.2.4 pour une description rapide du GTV et [56] pour plus de détails) sont réalisés sur des IRMs acquises avant thérapie. Cependant, il peut parfois s'écouler un temps considérable entre l'acquisition de ces images et le traitement par radiothérapie. Notre modèle pourrait alors être utilisé pour prédire l'invasion de la tumeur durant cette période.

Finalement, nous pensons qu'un modèle de croissance de tumeur *in-silico* peut être utilisé comme un outil permettant au chirurgien d'estimer le compromis entre les risques et les bénéfices induits par l'opération. En effet, un tel modèle, couplé à un atlas fonctionnel pourrait être utilisé pour prédire les déficiences fonctionnelles liées à l'invasion de la tumeur chez le patient et mieux appréhender la thérapie.

6.2 Contributions et travaux précédents

6.2.1 Modèles de croissance de tumeur

Sans perte de généralité, on peut classer les modèles de croissance de tumeur selon deux catégories en fonction de leur échelle d'observation :

- Les modèles cellulaires et microscopiques décrivent la vitesse de division cellulaire. Les modèles les plus simples s'intéressent au comportement de cellules isolées (loi exponentielle, de Gompertz), alors que les modèles les plus complexes prennent en compte l'interaction des cellules avec leur environnement (automates cellulaires).
- Les modèles macroscopiques considèrent l'évolution d'une densité de cellules

tumorales. La majorité de ces modèles repose sur des équations de réaction-diffusion pour décrire l'évolution de la tumeur.

6.2.2 Modèles exponentiels

Les premiers modèles de croissance exponentielle d'une population cellulaire ont été proposés par le révérend T.R. Malthus en 1798. Le modèle exponentiel est la loi de prolifération la plus simple. Il décrit la densité d'une population $N(t)$ à un temps t comme une fonction de la population initiale $N(0)$ et d'une constante de croissance k : $N(t) = N(0)e^{kt}$. k décrit alors l'agressivité de la tumeur, autrement dit la vitesse de division cellulaire. Ce modèle s'applique dans le cas des premières étapes de la croissance des petites tumeurs [100].

Modèles de Gompertz

Les travaux de Malthus ont été ensuite modifiés, en particulier par Gompertz (1825). Après une certaine taille, Gompertz a montré que la loi exponentielle ralentit. La croissance initialement exponentielle caractérisée par le facteur de multiplication cellulaire k tend vers une limite asymptotique N_∞ :

$$\frac{\partial N}{\partial t} = kN \ln \left(\frac{N_\infty}{N} \right) \quad \{k, N_\infty\} > 0 \quad (6.1)$$

Cette loi de Gompertz a été utilisée avec succès [62; 7] pour décrire la croissance des tumeurs solides avasculaires.

Les automates cellulaires

Les modèles de Gompertz et exponentiels ne prennent pas en compte l'interaction des cellules avec leur environnement. Leur domaine d'application est de ce fait limité aux premiers stades de la croissance des tumeurs, à une échelle microscopique. Les automates cellulaires permettent de faire le lien entre ces modèles microscopiques de prolifération et les modèles de diffusion macroscopiques.

À la différence des approches déterministes, celle-ci associe une probabilité de division et d'interaction au niveau cellulaire [14; 89]. Les automates cellulaires sont utilisés pour étudier les premières étapes de la vascularisation des tumeurs et les phénomènes métaboliques associés. Des prototypes d'automates cellulaires sont dis-

ponibles sur le web²².

Les modèles diffusifs

Les modèles exponentiels et de Gompertz représentent une bonne approximation du comportement des cellules du GTV1, qui n'ont pas d'interaction réelle avec les tissus cérébraux. Le GTV2, d'un autre côté, présente une vitesse d'invasion qui dépend du tissu envahi. De récents travaux ont proposé un modèle macroscopique fondé sur des équations de réaction-diffusion [80; 134] pour modéliser l'infiltration du GTV2 :

$$\underbrace{\frac{\partial c}{\partial t}}_{\text{Évolution de la densité de cellule tumorale}} = - \underbrace{\operatorname{div}(\underline{J})}_{\text{Loi de diffusion}} + \underbrace{S(c,t)}_{\text{Terme source}} - \underbrace{T(c,t)}_{\text{Terme de traitement}}$$

- c représente la densité de cellules tumorales.
- $\underline{J}$ représente le flux par diffusion des cellules tumorales²³, qui par hypothèse obéit à la loi de Fick :

$$\underline{J} = -D_T \nabla c \quad (6.2)$$

D_T est le coefficient de diffusion des cellules tumorales.

- $S(c,t)$ représente le terme source.
- $T(c,t)$ est utilisé pour modéliser l'efficacité du traitement.

Cette équation de réaction-diffusion est à la base des principales contributions liées à la modélisation de la croissance des tumeurs diffusives [20; 134]. D'autres modèles incluent les aspect mécano-chimiques impliqués dans la migration cellulaire en incluant un terme de mobilité active dans l'équation de réaction diffusion [138].

6.2.3 Croissance du glioblastome

Classification

Les glioblastomes sont classés comme primaires ou secondaires. Les glioblastomes primaires représentent la majorité des cas (60%), plus fréquents chez les patients âgés (> 50 ans). Les glioblastomes secondaires se développent typiquement chez

22. <http://calliope.gs.washington.edu/software/otherSoftware.html>

23. " $\underline{\quad}$ " représente un vecteur 3×1 et " $\underline{\quad}$ " une matrice 3×3 , sauf de le cas des coordonnées homogènes.

les patients les plus jeunes (< 45 ans) à partir d'une progression maligne d'un astrocytome de bas grade. Cette progression est très variable, allant de 1 à 10 ans. Bien que ces 2 types soient classifiés comme glioblastomes, il semble que ces deux pathologies évoluent de manière différente.

Malgré les efforts déployés pour le traitement de ces tumeurs, les progrès enregistrés au cours des 25 dernières années sont minces. Sans traitement, les patients atteints de glioblastome décèdent en moyenne en 10 mois. Les patients traités avec les dernières thérapies, incluant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie ont une espérance de vie médiane d'environ un an [148]. Les plus récentes techniques thérapeutiques ont permis d'améliorer de 15 jours ce chiffre. Jusqu'à maintenant, il n'a pas été démontré que les patients atteints d'un glioblastome primaire aient un diagnostic meilleur que ceux atteints d'un glioblastome secondaire.

Modèles de Glioblastome

Les précédentes publications traitant de la modélisation du glioblastome ont isolé deux caractéristiques : une composante de prolifération et une composante de diffusion [138; 134; 13; 139]. Ces deux caractéristiques peuvent être reliées aux deux catégories décrites dans la partie 6.2.1 : la composante de prolifération est dominante dans la partie centrale active de la tumeur alors que la composante de diffusion joue un rôle plus important dans la partie périphérique de la tumeur. L'invasion du glioblastome dans le cerveau peut donc être décrite comme une combinaison de ces deux composantes, dont l'importance varie en fonction de la zone considérée (partie centrale active ou périphérique).

6.2.4 Contributions

Nous proposons un modèle de croissance de tumeur spécifique au patient, couplant l'invasion de la tumeur aux déformations biomécaniques induites par effet de masse. La simulation de la croissance repose sur un modèle éléments finis initialisé à partir de l'IRM du patient. Différentes structures (matière blanche, matière grise) ont été ajoutées au modèle en utilisant le recalage avec un atlas. Ces travaux ont été réalisés en étroite collaboration avec le Dr. Bondiau, radiothérapeute au Centre Antoine Lacassagne de Nice.

De plus, nous proposons de relier la classification en volume tumoral macroscopique (GTV) utilisée en radiothérapie [56] aux modes d'envahissement de la tumeur :

- La périphérie du GTV1 est le siège d'une prolifération cellulaire intense. L'aug-

mentation du nombre de cellules n'est pas compensé par une infiltration de ces cellules dans les tissus mais par une nécrose cellulaire en son centre. L'augmentation du nombre de cellules en périphérie du GTV1 se traduit alors par une augmentation de son volume. Ce volume cellulaire est donc responsable d'une grande partie de l'effet de masse.

- Dans le GTV2, les cellules infiltrent le tissu. L'invasion par diffusion des tissus est la composante principale de la croissance du GTV2, qui se traduit d'un point de vue mécanique par effet de masse diminué par rapport au GTV1. Dans notre modèle, le GTV2 est décrit par une équation de réaction diffusion, que nous couplons à une nouvelle équation de comportement mécanique pour tenir compte de l'effet biomécanique induit.

La figure 6.1 présente un exemple de la classification en volume tumoral macroscopique (GTV) sur les images d'un patient. Notre modèle est initialisé à partir des segmentations réalisées pour la radiothérapie.

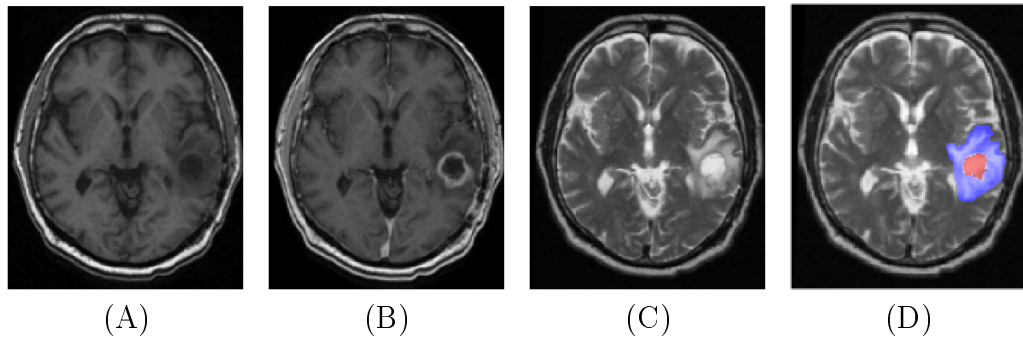


FIG. 6.1 – Images par résonance magnétique du patient. (A) T1; (B) T1 avec injection de Gadolinium; (C) T2; (D) Segmentations du GTV1 (en rouge) et du GTV2 (en bleu) superposées à l'IRM T2.

Nos travaux apportent plusieurs contributions vis à vis de l'état de l'art dans le domaine de la simulation de tumeur ([20; 134; 140]) :

- L'utilisation de l'imagerie de tenseur de diffusion pour introduire l'anisotropie de diffusion dans la direction des fibres (par opposition au formalisme isotrope de réaction-diffusion de Swanson et al. [134]).
- L'utilisation de la classification employée en radiothérapie pour une compartimentation du modèle d'expansion de la tumeur (par opposition à la source ponctuelle utilisée dans [134])

- Une nouvelle relation de comportement couplant la densité de cellules tumorales aux déformations biomécaniques induites par l’envahissement de la tumeur.
- L’initialisation de la tumeur avec les données d’un patient, et une comparaison quantitative de l’invasion simulée avec celle observée chez le patient.

6.3 Modèle de croissance du glioblastome

6.3.1 Description de la méthode

La croissance du glioblastome couple un modèle d’évolution de la densité de cellules tumorales c locale au cours du temps dans le cerveau avec un modèle de comportement mécanique du parenchyme cérébral. Le couplage entre ces deux modèles, détaillé la partie 6.3.4, suppose le comportement suivant : l’effet de masse est directement relié à la densité de cellules tumorales c mais c n’est pas en retour influencée par l’effet de masse.

Ce couplage simple conduit à une simulation en quatre étapes synthétisées par la figure 6.2 :

- **Segmentation et recalage des images.** Les deux volumes tumoraux macroscopiques (GTV1 et GTV2) sont manuellement délinéés sur les IRMs du patient par un expert. Les images du patient (mars et septembre) sont ensuite recalées avec un atlas anatomique. Cet atlas décrit le type de tissu et la direction des fibres pour chaque voxel.
- **Maillage et initialisation.** Le maillage tétraédrique est réalisé à partir de l’image du patient recalée dans le référentiel de l’atlas, avec les outils développés par l’équipe Geometrica (voir partie 2.3). Les propriétés des tissus sont associées à leur tétraèdre respectif en utilisant l’atlas. Le modèle est initialisé avec une interpolation de c entre le GTV1 et le GTV2 satisfaisant $\Delta c = 0$.
- **Simulation.** La croissance du glioblastome est simulée, suivant les équations de réaction-diffusion et de la mécanique en utilisant la méthode des éléments finis.
- **Comparaison.** Une fois la simulation obtenue, la déformation obtenue est appliquée à l’image du patient en Mars, préalablement recalée sur l’atlas. La pertinence du modèle est ainsi estimée en comparant à la fois les contours d’iso-densité de cellules tumorales et la déformation avec l’image du patient six mois plus tard, également recalée sur l’atlas.

L'ensemble des calculs ont été réalisés dans le repère de l'atlas, qui est l'image de plus haute résolution. Toutes les images du patient (c'est à dire de mars et de septembre) ont donc été recalées dans l'espace de l'atlas. De plus, nous avons introduit l'information de diffusion dans notre modèle grâce à une image de diffusion de tenseur, elle aussi recalée sur l'atlas. Le recalage d'images de sujets sains sur des patients pathologiques est à ce jour un problème ouvert et il n'existe pas d'algorithme de recalage non-rigide considéré comme validé pour ce type de problème. Plusieurs auteurs ont cependant proposé des approches limitant les artefacts induits par la tumeur. Par exemple, l'approche de Dawant et al. [28] corrige les déformations induites par l'augmentation de volume de la tumeur. Cependant, cette méthode ne peut pas s'appliquer dans le cas des tumeurs infiltrantes comme le glioblastome. Nous avons choisi de solutionner ce problème en utilisant une transformation affine, fortement contrainte. Idéalement, l'acquisition d'une IRM anatomique haute résolution et d'une IRM de diffusion de tenseur solutionnerait le problème de recalage et permettrait de réaliser l'ensemble des calculs dans le référentiel du patient.

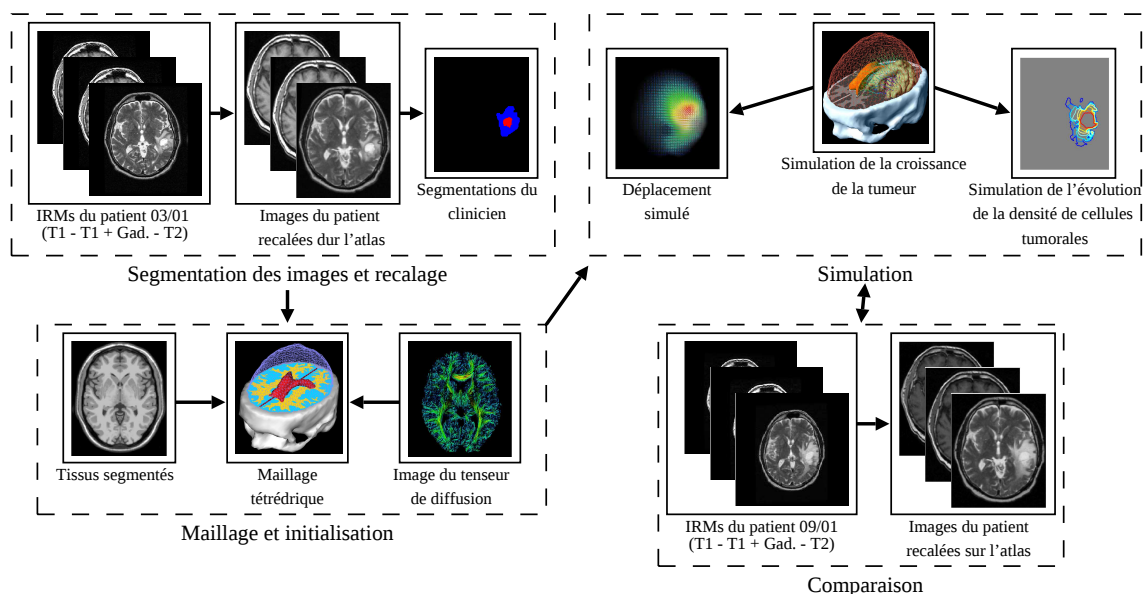


FIG. 6.2 – Synthèse de la méthode proposée

6.3.2 Calculs préliminaires sur les images

Patient

Le protocole standard d'acquisition d'images pour la radiothérapie a été respecté pour cette étude. Trois images par résonance magnétique (T1, T2, et T1 avec injection de Gadolinium) exportées au format dicom-3 ont été utilisées. Deux séries d'images ont été acquises à 6 mois d'intervalle (figures 6.3 et 6.4). La taille et le format des images sont présentés dans le tableau 6.1. Ces images ont été acquises avant le début du traitement, qui n'a commencé qu'après l'apparition des premiers symptômes cliniques (en septembre pour le patient considéré)

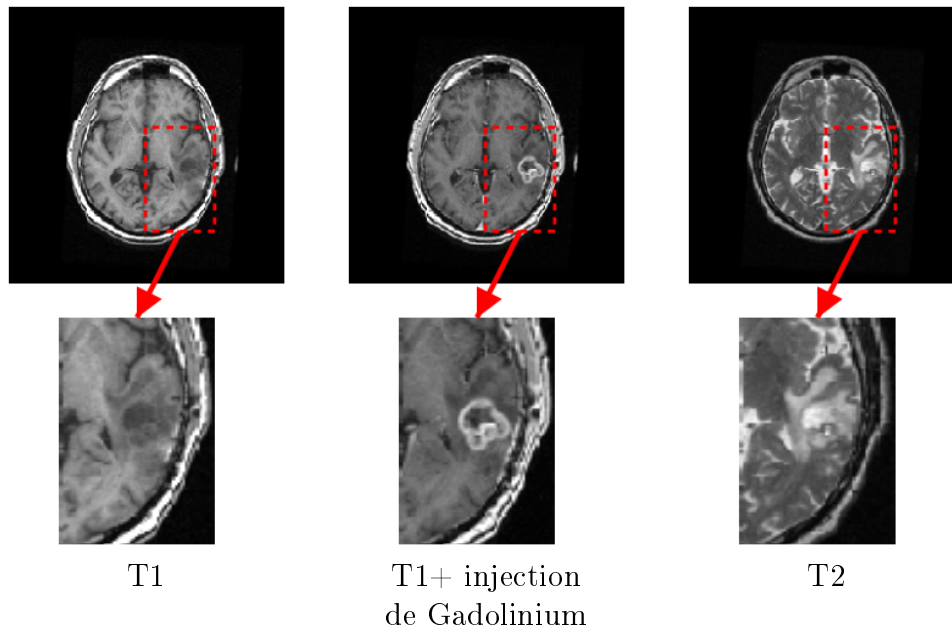


FIG. 6.3 – Première série d'IRM (T1 - T1 + injection de Gadolinium - T2), acquise en mars 2001.

	Taille des images	Taille des voxels (mm)
IRM T1 du Patient	256*256*60	1.015*1.015*2
IRM T2 du Patient	256*256*64	1.015*1.015*1.9
IRM T1 de l'Atlas	181*217*181	0.6*0.6*0.6
IRM T2 de l'Atlas	181*217*181	0.6*0.6*0.6
DTI de l'Atlas	256*256*36	1.0*1.0*4.0

TAB. 6.1 – Caractéristiques des IRMs

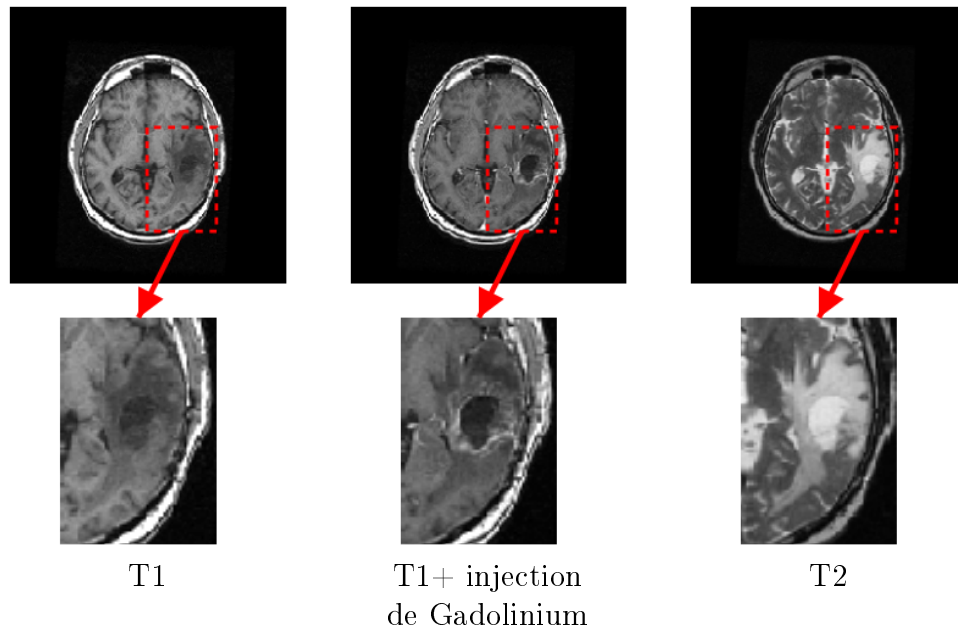


FIG. 6.4 – Deuxième série d'IRM ($T1$ - $T1$ + injection de Gadolinium - $T2$), acquise en septembre 2001.

Segmentation de la tumeur

La position initiale de la tumeur est utilisée pour initialiser le modèle. Le GTV1 dont la frontière extérieure est la partie la plus active de la tumeur, voit son intensité rehaussée par l'injection de Gadolinium dans l'IRM $T1$. Le GTV2, caractérisé par l'œdème autour de la tumeur apparaît en hyper-signal sur l'IRM $T2$. Ces deux volumes sont délinéés manuellement par l'expert médical, utilisant conjointement les trois modalités disponibles.

Construction de l'atlas

Un atlas est communément composé d'une IRM anatomique dont chaque voxel est étiqueté selon son appartenance à une classe de tissu. Dans notre cas, nous rajoutons un tenseur issu de l'IRM de diffusion dans la matière blanche. L'atlas ainsi obtenu est composé de trois images : une image IRM anatomique, une images de labels et une image de tenseur de diffusion.

IRM anatomique et image de label Nous avons utilisé l'IRM artificielle du "brainweb" [23] comme image anatomique. Les contours des différentes structures sont réalisés en seuillant l'image. Les caractéristiques de cette images sont présentées

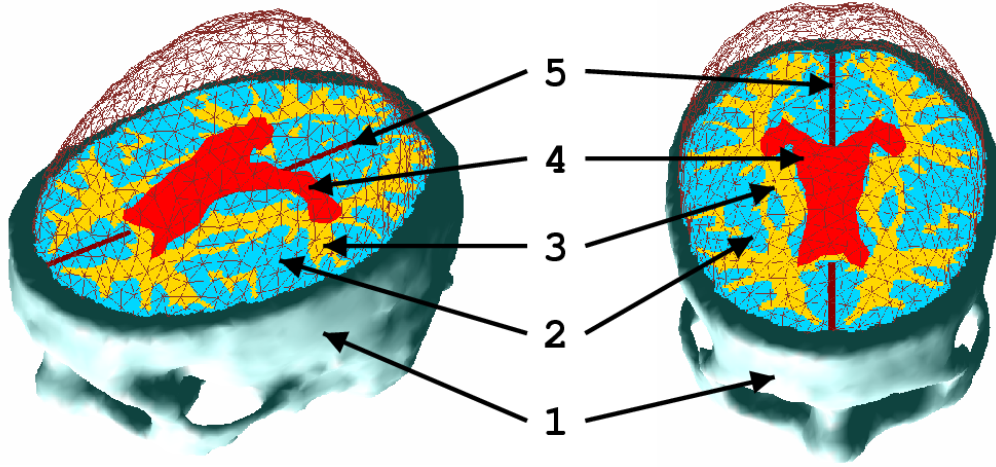


FIG. 6.5 – Visualisation de la surface du maillage du cerveau et des différentes structures incluses dans le modèle : (1) crâne, (2) matière grise, (3) matière blanche, (4) ventricules, (5) faux du cerveau.

dans le tableau 6.1. Plusieurs structures ont été sélectionnées pour le besoin de la simulation : crâne, ventricules, cerveau (matière blanche et grise) et faux du cerveau (voir la figure 6.5).

Tenseur de diffusion Le glioblastome est une tumeur gliale qui croît préférentiellement dans la direction des fibres de la matière blanche [97; 39; 59]. Afin de tenir compte de cet effet et d'obtenir une simulation plus précise, l'information de tenseur de diffusion [63] est introduite dans la matière blanche.

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) mesure la variance de la probabilité conditionnelle $P(\underline{X}|\underline{X}_0, t)$, qui représente la probabilité de trouver une molécule d'eau à une position $\underline{X}$ et un instant t compte tenu de sa position initiale $\underline{X}_0$:

$$\left\langle (\underline{X} - \underline{X}_0) \cdot (\underline{X} - \underline{X}_0)^T \right\rangle = 6 \underline{\underline{D_w}} t \quad (6.3)$$

où $\langle Y \rangle$ est utilisé pour espérance(Y).

Cette image du tenseur de diffusion est reconstruite à partir de n images de gradients ($n \geq 6$) et une image à gradient nul (pondérée en T2). Cette diffusion est d'environ $2.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ dans l'eau pure et trois fois supérieure dans la direction des fibres ($1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$) que dans la direction transverse ($0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$) [118]

Plusieurs méthodes ont été proposées dans la littérature pour appliquer une

transformation affine à un champ de tenseurs. Alexander et al. [1] proposent trois méthodes (translation rectiligne, réorientation non rigide, réorientation préservant les directions principales), suggérant l'utilisation de la troisième méthode dans le cas du recalage non-rigide inter-sujets. Sierra propose également une méthode affine et locale affine avec préservation du déterminant du tenseur, argumentant en faveur de la méthode préservant le volume du tenseur (autrement dit le déterminant). Xu. et al. [145] ont proposé une méthode de réorientation fondée sur l'estimée de la direction locale de la fibre. Il semble cependant qu'aucune méthode ne fasse l'unanimité au sein de la communauté. Nous avons choisi la méthode de réorientation préservant le déterminant du tenseur, suivant l'idée de Sierra [118], qui semble au mieux tenir compte du cisaillement tout en préservant le volume du tenseur.

En décomposant la transformation affine T en $\underline{\underline{F}}$ et $\underline{\underline{C}}$ de telle sorte qu'un point de coordonnée $\underline{X}$ est transporté en $\underline{T}(\underline{X}) = \underline{\underline{F}}\underline{X} + \underline{\underline{C}}$, le tenseur de diffusion transformé est mathématiquement défini par :

$$\underline{\underline{D}}'_w(\underline{X}_0) = \frac{\underline{\underline{F}} \left[\underline{\underline{D}}_w(\underline{\underline{F}}^{-1}(\underline{X}_0 - \underline{\underline{C}})) \right] \underline{\underline{F}}^T}{\det(\underline{\underline{F}})^2} \quad (6.4)$$

La procédure de recalage des tenseurs se décompose donc en trois étapes :

- Trouver la transformation affine T qui déplace un voxel de l'IRM à gradient nul (T2) de la position $\underline{X}$ à la position $\underline{X}' = \underline{T}(\underline{X}) = \underline{\underline{F}}\underline{X} + \underline{\underline{C}}$ dans l'image anatomique de l'atlas.
- Calculer $\underline{\underline{D}}^*_w = \underline{\underline{D}}_w(\underline{\underline{F}}^{-1}(\underline{X}_0 - \underline{\underline{C}}))$, ce qui correspond à recalculer chaque image de gradient dans la géométrie de l'image anatomique de l'atlas.
- Calculer $\underline{\underline{D}}'_w(\underline{X}_0) = 1/\det(\underline{\underline{F}})^2 \underline{\underline{F}} \underline{\underline{D}}^*_w \underline{\underline{F}}^T$ pour réorienter le tenseur.

6.3.3 Croissance de la tumeur : évolution de la densité de cellules tumorales

Équation de réaction diffusion

Notre modèle se base sur une équation de réaction diffusion (Equation 6.2) pour simuler la prolifération et l'infiltration des cellules dans le parenchyme cérébral en dehors du GTV1. Le GTV1 est utilisé comme volume source diffusant les cellules tumorales. Ce volume est donc une condition aux limites de type Dirichlet, dont la densité de cellules tumorales c est fixée. Sa valeur correspond à la capacité maximale de saturation du tissu cérébral C_{max} , et estimée à $3.5 \times 10^4 \text{ Cellules } mm^{-3}$ [26; 139].

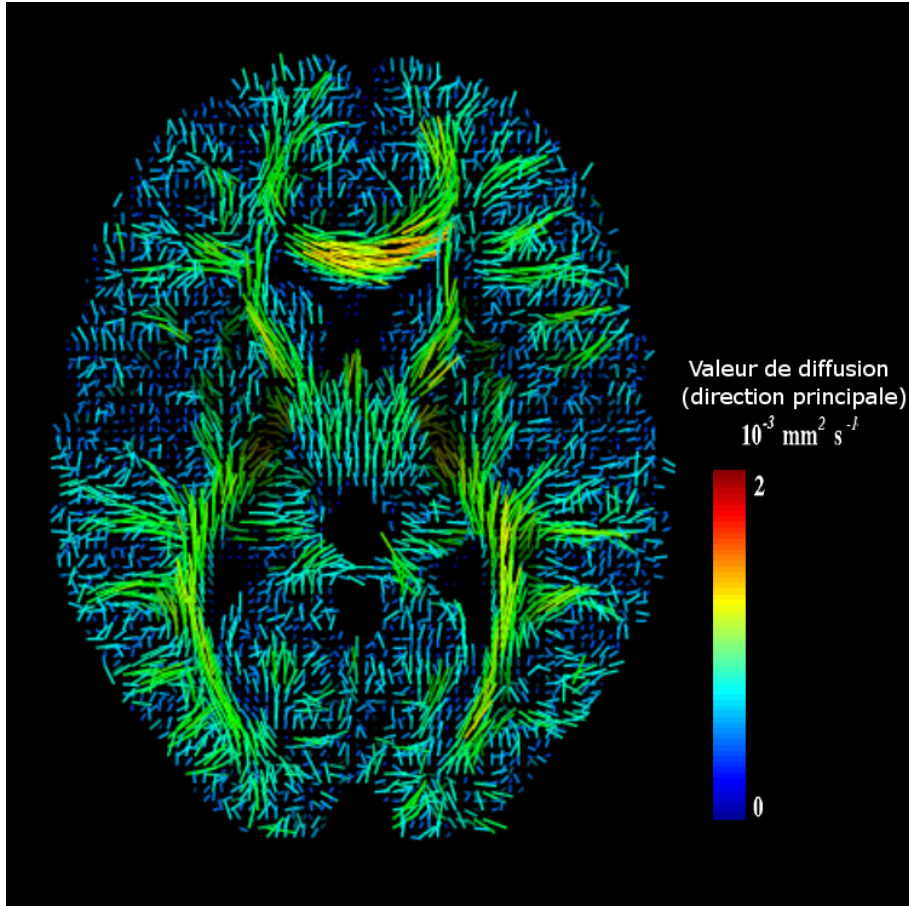


FIG. 6.6 – Coupe axiale de l'image de diffusion recalée (seul le premier vecteur propre est représenté).

L'objet de nos travaux étant la simulation de la croissance de la tumeur uniquement, les images comparées à la simulation ont été acquises avant traitement. De plus, nous proposons de modéliser l'effet anisotrope de la croissance de la tumeur dans la matière blanche à l'aide d'un tenseur de diffusion $\underline{\underline{D}}_t$:

$$\underline{J} = -\underline{\underline{D}}_t \underline{\nabla} c \quad (6.5)$$

$\underline{\underline{D}}_t$ représente la diffusivité locale du tissu pour les cellules tumorales et dépend de la nature et de l'orientation de la structure du tissu.

Plusieurs équations ont été proposées pour modéliser le facteur source $S(c,t)$

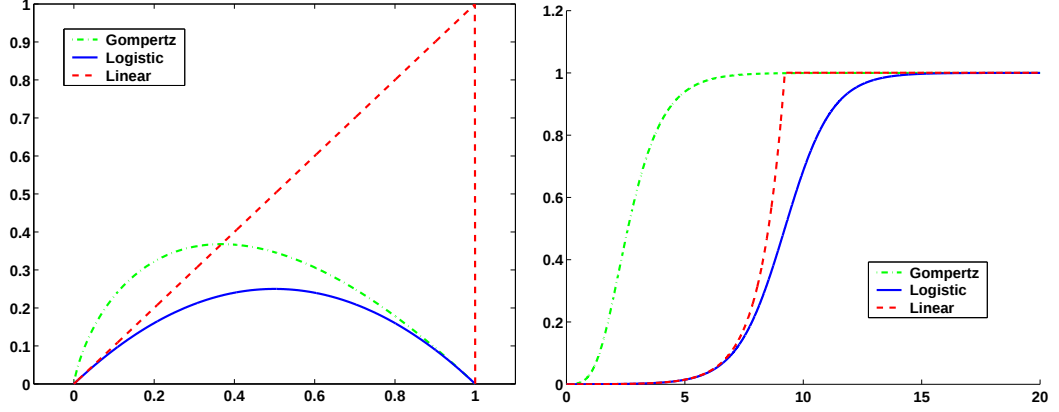


FIG. 6.7 – Les différents modèles proposés pour le facteur source. A gauche, tracé de $S(c)$ pour un terme source normalisé ($\rho = C_{max} = 1$) de type Gompertz (en vert), linéaire (en rouge), ou logistique (en bleu). A droite, tracé de l'évolution temporelle de la densité de cellules $c(t)$ correspondante.

(voir figure 6.7). On peut par exemple utiliser la loi de Gompertz :

$$S(c,t) = \rho c \ln \left(\frac{C_{max}}{c} \right) \quad (6.6)$$

ou un polynôme du second degré (loi logistique), conduisant à la loi de réaction diffusion de Fisher :

$$S(c,t) = \rho c \left(1 - \frac{c}{C_{max}} \right) \quad (6.7)$$

Dans un souci de simplification du modèle, nous avons utilisé un comportement linéaire comme proposé par Swanson et al. [134] :

$$S(c,t) = \rho c \quad (6.8)$$

On obtient alors en combinant les équations 6.8 et 6.5 la loi de réaction diffusion anisotrope :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \text{div} \left(\underline{\underline{D}}_t \nabla c \right) + \rho c \quad (6.9)$$

Dans cette équation, c représente la densité de cellules tumorales normalisée. La densité de cellules tumorales réelle est obtenue simplement en multipliant c par C_{max} . De plus c est majoré par la valeur 1 ($c \in [0,1]$), de sorte que c ne prenne pas de valeur supérieure à 1. L'envahissement local de la tumeur ne dépend donc que du tenseur de diffusion $\underline{\underline{D}}_t$ et du facteur source ρ .

Afin de mieux comprendre le rôle de l'anisotropie dans l'équation de réaction diffusion, l'équation 6.9 a été résolue sur deux cubes tests (voir figure 6.8). Dans ces deux exemples, la partie centrale du cube (en bleu sur la figure 6.8) est initialisée comme une tumeur de forme aléatoire dont la densité de cellules tumorales est fixée à C_{max} .

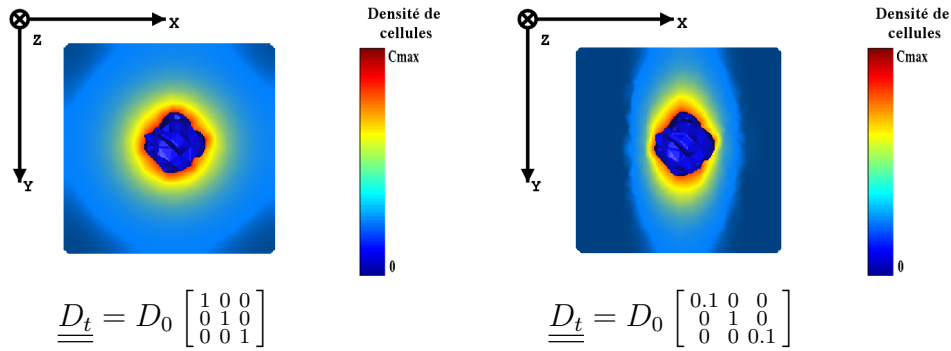


FIG. 6.8 – Comportement de l'équation de réaction diffusion sur des "cas tests". (À gauche) isotrope. (À droite) anisotrope. La partie centrale (bleue) du cube est initialisée comme une tumeur de forme aléatoire.

Paramètres du modèle et initialisation

Les cellules tumorales ne peuvent ni passer à travers le crâne, ni traverser la faux et les ventricules. Nous avons donc uniquement maillé le cerveau pour cette simulation. Nous proposons alors les caractéristiques suivantes pour le modèle :

- Le crâne et les ventricules ne laissant pas passer les cellules tumorales, le flux de cellules à travers les surfaces intérieure et extérieure du maillage doit être annulé. La condition aux limites aux surfaces est donc :

$$\underline{J} \cdot \vec{n} = 0 \quad (6.10)$$

- À notre connaissance, il n'existe pas d'études quantitatives évaluant la diffusion des tumeurs gliales dans les fibres de la matière blanche. En particulier, la relation entre diffusivité des molécules d'eau et celle des cellules tumorales n'a pas été étudiée à notre connaissance. Nous faisons l'hypothèse qu'il existe un relation linéaire entre le tenseur de diffusion de l'eau et celui des cellules

tumorales $\underline{\underline{D}}_t = \alpha \underline{\underline{D}}_w$ (α constant). La validité de cette hypothèse nécessite cependant certainement une évaluation plus approfondie. Notamment Jbabdi et al. [50] ont proposé d'amplifier l'anisotropie fractionnelle de l'eau pour décrire la diffusion des cellules tumorales. Il est probable, de plus, que la valeur de α varie d'un patient à l'autre et selon le type de tumeur. Nous utilisons l'atlas précédemment décrit en partie 6.3.2 pour fixer le tenseur de diffusion de cellules tumorales $\underline{\underline{D}}_t$ dans la matière blanche.

Tissu	diffusivité ($10^{-3} mm^2 s^{-1}$)
Matière blanche	$\alpha \cdot \underline{\underline{D}}_w$ (anisotrope)
Matière grise	$\beta \cdot \max(\underline{\underline{D}}_t)$ (isotrope)
Ventricules	0 (isotrope)
Crâne	0 (isotrope)
Faux du cerveau	0 (isotrope)

TAB. 6.2 – *Propriétés de diffusion des différents tissus de l'atlas.*

- Plusieurs études montrent que les glioblastomes évoluent de manière plus lente dans la matière grise que dans la matière blanche [133], et de manière isotrope (plus de fibres). La diffusivité dans la matière grise est donc choisie comme une fraction de la diffusivité dans la matière blanche $\beta = \frac{D_{gray}}{D_{white}}$ et isotrope. L'agressivité de la tumeur est alors contrôlée par les deux paramètres α et β . β est ajusté manuellement pour obtenir qualitativement la meilleure invasion *in-silico* de la matière grise pour notre patient : $\beta = \frac{1}{100}$.
- Comme les cellules tumorales ne peuvent pas traverser la faux du cerveau, nous avons fixé la conductivité de chaque tétraèdre intersectant la faux à zéro. On peut remarquer sur les images 6.5, 6.9 et 6.11 que la faux dans notre modèle n'est pas un simple plan entre les deux hémisphères mais que les cellules tumorales peuvent en réalité diffuser à travers le corps calleux.
- La diffusion de cellules dans le GTV1 est inexistante. De plus, la densité de cellules tumorales du GTV1 est considérée comme saturée à la valeur $C_{max} = 3.5 \times 10^4 \text{ cellules } mm^{-3}$. Les cellules tumorales peuvent cependant se multiplier, mais en induisant un changement de volume sur le GTV1 (voir la partie 6.3.4).
- Comme l'indiquent Swanson et al. [135], il n'est pas possible de déterminer α et ρ à partir de deux instants uniquement. Nous avons donc choisi $\rho = \frac{\eta}{100}$

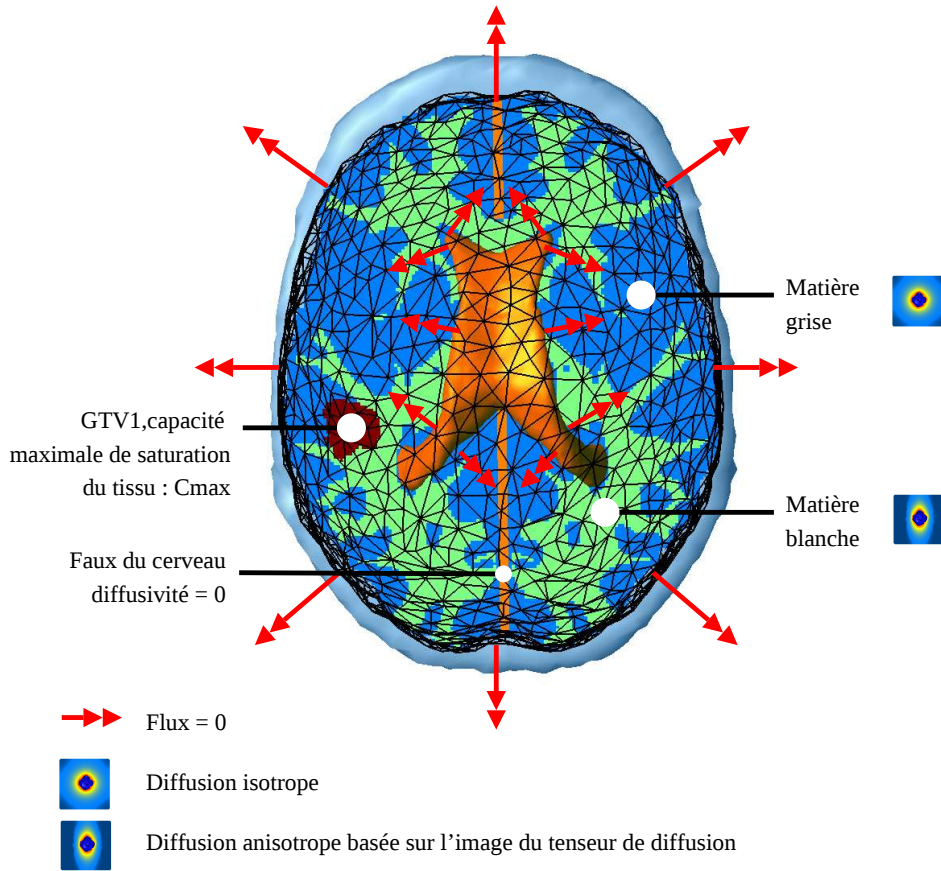


FIG. 6.9 – *Modèle de l'infiltration des cellules dans les tissus et conditions aux limites appliquées.*

(η est défini dans la partie 6.3.4), et adapté α pour que notre modèle d'infiltration corresponde qualitativement aux images du patient. Nous obtenons $\alpha = 5 \times 10^{-3}$, qui induit une diffusion maximale de $10^{-5} mm^2 s^{-1}$. Cette valeur est consistante avec la valeur utilisée par Swanson et al. [134] (deux fois inférieure). Cependant, comme différentes tumeurs peuvent présenter une agressivité différente, la comparaison inter-sujets doit être réalisée avec prudence.

Les paramètres de diffusivité utilisés sont résumés dans le tableau 6.2. La figure 6.9 synthétise le modèle de diffusion et les conditions aux limites présentées préalablement.

6.3.4 Croissance de la tumeur: Modèle mécanique

Équation de comportement du parenchyme cérébral

Nous utilisons la loi de comportement élastique linéaire pour décrire le comportement du parenchyme cérébral. Le module de Young et le coefficient de Poisson sont obtenus à partir de la linéarisation de la loi de Miller (voir partie 2.4) : $E = 694 \text{ Pa}, \nu = 0.35$.

Effet de masse

Nous proposons de distinguer les effets biomécaniques induits par le glioblastome à l'intérieur et à l'extérieur du GTV1. Notre modèle respecte donc cette compartimentation, avec 2 équations distinctes selon la zone considérée.

À l'intérieur du GTV1 L'activité cellulaire du GTV1 est réduite à une prolifération cellulaire sans diffusion. De plus, comme le tissu atteint sa capacité de saturation dans cette zone, toute augmentation du nombre de cellules se traduit par une augmentation du volume. Cette augmentation de volume ΔV peut être calculée à tout instant t par :

$$\Delta V = V_t - V_0 = V_0 (e^{\eta t} - 1)$$

Et réciproquement, on peut donc déduire η en fonction de l'augmentation du volume du GTV1 entre deux images chez un patient. Nous avons mesuré $\eta = 2.2 \times 10^{-3} \text{ jour}^{-1}$ pour notre patient, qui représente l'agressivité des cellules tumorales du GTV1 en moyenne. Cette variation de volume est appliquée avec la méthode des pénalités par l'intermédiaire d'une pression dans le GTV1.

À l'extérieur du GTV1 Wasserman et al. [143] ont proposés de modéliser l'influence mécanique de la croissance d'une tumeur par une pression P proportionnelle à N/V , avec N le nombre total de cellules tumorales et V le volume de la tumeur. Nous proposons une nouvelle relation d'équilibre pour modéliser l'impact de l'infiltration de la tumeur dans les tissus à l'extérieur du GTV1 :

$$\text{div} \left(\underline{\underline{\sigma}} - \lambda \underline{\underline{\mathbb{I}}}_3 c \right) + \underline{\underline{f}}_{ext} = 0 \quad (6.11)$$

Cette équation est la forme différentielle de la loi proposée par Wasserman et al. dans leur article, et peut être interprétée comme une pression interne locale

proportionnelle à la densité de cellules tumorales. Les effets induits par cette loi peuvent être appréciés sur la figure 6.10.

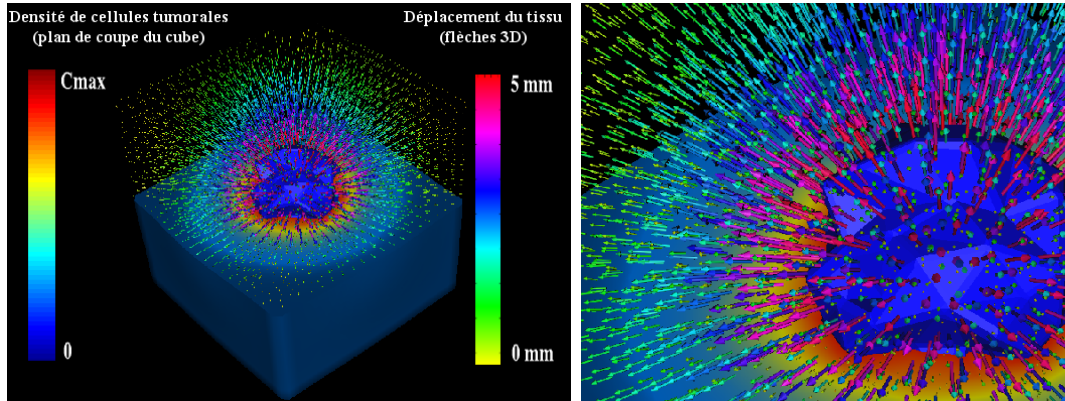


FIG. 6.10 – Influence de l'équation de couplage 6.11 sur le comportement mécanique du parenchyme cérébral. L'équation de réaction diffusion isotrope a été utilisée pour initialiser cet exemple (même cas que la figure 6.8). Le déplacement induit est présenté sous la forme de flèches 3D, mieux visibles sur la partie agrandie.

Tissu	Module de Young (Pa)	Coefficient de Poisson
Matière blanche	694	0.4
Matière grise	694	0.4
Faux du cerveau	200,000	0.4
Ventricules	0	0
Crâne	∞	0.5

TAB. 6.3 – Propriétés mécaniques des différents tissus ou conditions aux limites équivalentes.

Paramètres du modèle et initialisation

Le modèle mécanique proposé possède les caractéristiques suivantes :

- Un examen qualitatif des images montre qu'il n'y a aucun déplacement entre le cerveau et le crâne. Nous faisons donc l'hypothèse de non-glissement entre le crâne et le cerveau. De plus, le crâne étant considéré comme rigide, nous imposons un déplacement nul aux nœuds de la surface du maillage. Néanmoins, il est probable qu'il faille considérer un modèle de glissement crâne / cerveau

comme proposé dans [74; 76; 22] pour les cas de tumeurs avec un effet de masse plus conséquent.

- Nous utilisons la version linéaire de l'équation de comportement proposée par Miller (voir la partie 2.4 pour plus de détails).
- Nous considérons que la tumeur n'a pas d'effet ni sur le débit de production du LCR, ni sur son écoulement à travers l'aqueduc de Sylvius. Compte tenu de ces hypothèses, en se conformant au modèle de circulation du LCR dans l'espace intra-crânien de Stevens [128], on peut considérer que la pression des ventricules n'est pas affectée par la croissance de la tumeur. Le modèle n'est donc valable que pour les tumeurs supratentorielles. Les nœuds du maillage à la surface des ventricules sont donc laissés libres de contraintes.
- La faux du cerveau est un repli de la dure mère au niveau du plan médian sagittal qui supporte une partie de la surpression interne dans l'hémisphère envahi par la tumeur. Nous proposons donc de rigidifier cette partie du maillage en nous basant sur les résultats expérimentaux de Schill et al. [111] : la rigidité des tétraèdres de la faux du cerveau a été fixée à $2 \times 10^5 Pa$.
- Le facteur de couplage λ a été choisi afin de minimiser l'erreur quantitative de déplacement entre le modèle et la déformation réelle observée avec les pointés effectués manuellement : $\lambda = 1.4 \times 10^{-9} N mm cellules^{-1}$. Cette valeur correspond à une augmentation de 15 % en volume du tissu cérébral pour un tissu libre de contraintes envahi par une densité de cellules C_{max} .

Les propriétés mécaniques des tissus sont présentées dans le tableau 6.3. Une synthèse du modèle mécanique et des conditions aux limites est proposée en figure 6.11.

6.4 Résultats

La simulation est réalisée en utilisant la méthode des éléments finis, décrite en appendice C, La croissance simulée est comparée aux images du patient acquises 6 mois plus tard. Les résultats sont présentés en deux parties, l'effet de masse et l'évolution de la densité de cellules tumorales.

6.4.1 Effet de masse

La figure 6.12 montre le déplacement du parenchyme cérébral provoqué par l'effet de masse. Bien que la majeure partie du déplacement ait lieu à proximité du

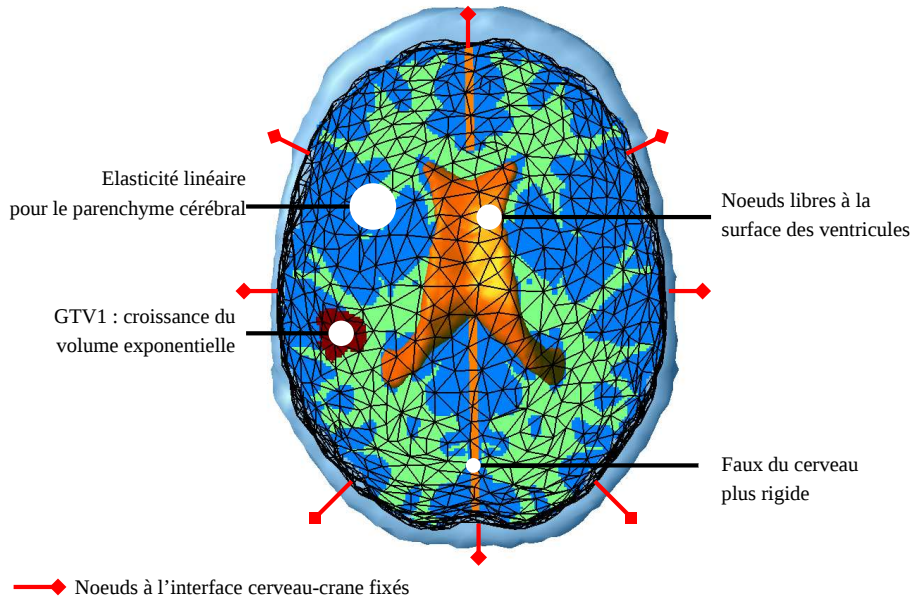


FIG. 6.11 – *Synthèse du modèle mécanique*

GTV1, des tissus plus distants dans le même hémisphère peuvent être affectés par la croissance de la tumeur. Le déplacement moyen de la frontière GTV1-GTV2 est d'environ 3 mm. La figure 6.14 montre un agrandissement du déplacement d'une structure engendré par l'effet de masse. On peut aussi observer un déplacement du plan médian sagittal provoqué par la croissance. La tumeur influe également sur le volume des ventricules : nous avons mesuré une variation de volume $\Delta V = 4.6 \text{ ml}$ pour les ventricules latéraux pour un volume initial de 25 ml.

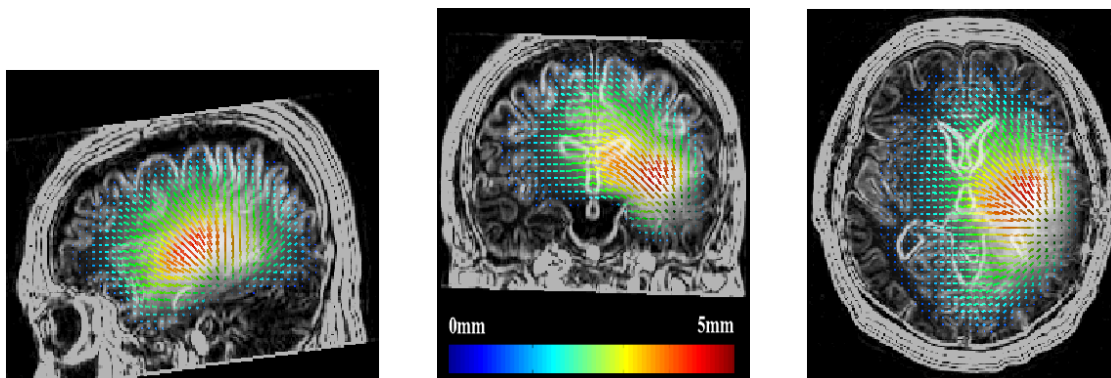


FIG. 6.12 – *Déplacement du parenchyme cérébral provoqué par l'effet de masse.*

Afin de quantifier la précision de la simulation, un expert médical a manuellement

sélectionné des paires de points homologues dans les deux IRMs du patient (voir figure 6.13) afin d'estimer le déplacement de ces points entre mars et septembre 2001. Ces déplacements sont ensuite comparés à ceux simulés par le modèle. Le tableau 6.4 présente les résultats de cette comparaison. Le déplacement moyen pour les points sélectionnés est de 2.7 mm, et l'erreur moyenne du modèle est de 1.3 mm.

Afin d'étudier l'influence mécanique de la partie infiltrante, une seconde simulation a été réalisée sans modéliser l'influence de l'infiltration à l'extérieur du GTV1 (entraînée par l'équation 6.11). Cette expérience met en avant le bénéfice du point de vue mécanique apporté par la prise en compte de l'infiltration. En conservant le même modèle (c'est à dire sans modifier la contrainte de pression dans le GTV1), l'erreur moyenne mesurée sur les pointés est 80% supérieure (2.2 mm) à celle obtenue en prenant en compte l'effet mécanique induit par la diffusion. Cette erreur reste 20% supérieure (1.6 mm) après optimisation de la variation de volume du GTV1 pour minimiser l'erreur mesurée.

Cette expérience démontre le bénéfice apporté par la modélisation de la composante infiltrante de la tumeur, du point de vue mécanique. L'erreur résiduelle en déplacement peut être due à plusieurs phénomènes :

- Le rapport entre l'amplitude moyenne des déformations (2.7 mm) et la résolution de l'image (1.0 mm) n'est pas suffisante pour faire des mesures précises.
- L'erreur moyenne enregistrée est dans l'intervalle d'erreur lié à la sélection manuelle de points.
- La déformation pourrait être plus importante pour les sillons que pour le parenchyme cérébral. Dans un tel cas, un maillage plus fin du cortex, ou des équations de comportement plus complexes seraient nécessaires pour affiner les résultats.

6.4.2 Densité de cellules tumorales

Pour comparer la simulation avec les images du patient, on doit établir une relation entre la densité de cellules tumorales c et le niveau de gris dans les images par résonance magnétique. Cette correspondance, cependant, ne peut être établie pour deux raisons :

- L'hyper-signal observé dans les images T2 ne correspond pas directement à l'observation de la tumeur mais à l'œdème induit par les cellules tumorales.

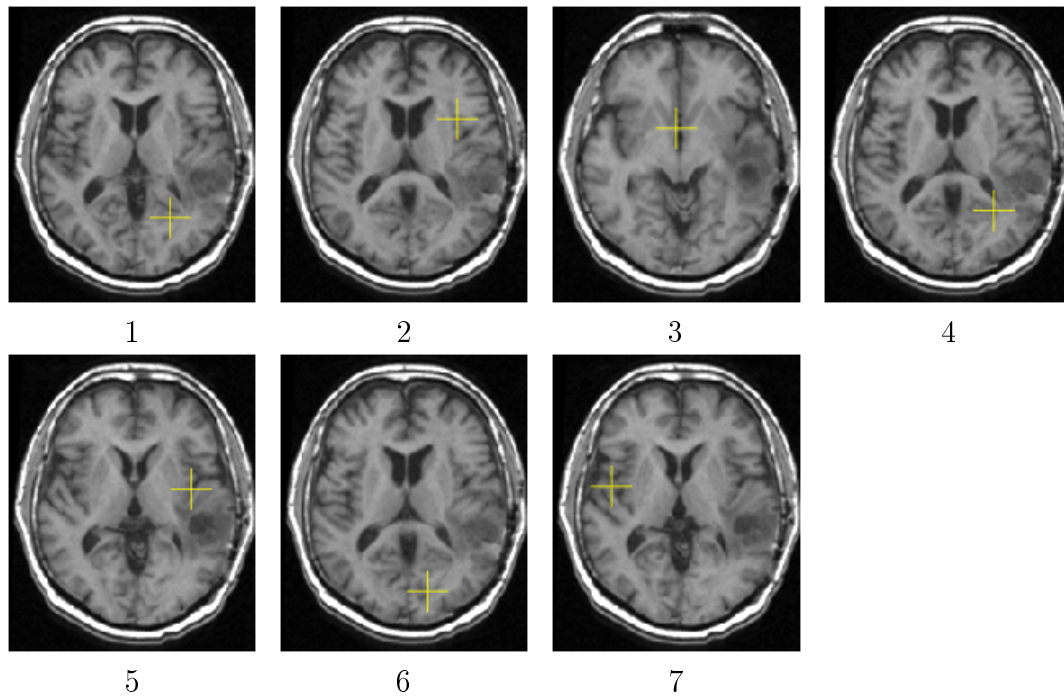


FIG. 6.13 – Les 7 points sélectionnés pour mesurer l'erreur en déplacement.

#	Déplacement mesuré [x,y,z] norme (mm)	Déplacement simulé [x,y,z] norme (mm)	A (mm)	B (mm)	C (°)
1	[-3.0,1.0,1.0] 3.3	[-2.1,0.9,1.2] 2.6	0.9	0.7	11
2	[-1.0,-4.0,0.0] 4.1	[-0.8,-2.3,0.8] 2.7	1.8	1.4	18
3	[-1.3,-0.3,0.0] 1.3	[-1.3,-0.5,-0.1] 1.4	0.2	0.1	9
4	[-3.0,0.0,-0.6] 3.0	[-2.0,0.9,1.9] 2.9	2.9	0.1	56
5	[-2.3,-4.3,1.3] 5.0	[-1.7,-3.6,2.2] 4.7	1.2	0.3	14
6	[-0.6,0.0,-0.3] 0.7	[-1.5,0.5,0.3] 1.6	1.1	0.9	41
7	[-0.6,-1.0,-0.3] 1.2	[-0.3,-0.1,-0.2] 0.4	1.0	0.8	41

 TAB. 6.4 – Comparaison entre les déplacements mesurés ($\underline{M}$) et simulés ($\underline{S}$) aux points sélectionnés. (A: Norme de l'erreur) = $\|\underline{M} - \underline{S}\|$. (B: Erreur en norme) = $\|\underline{M}\| - \|\underline{S}\|$. (C: Erreur en angle) = $\widehat{\underline{M} \underline{S}}$.

- Contrairement à la tomographie, l'imagerie par résonance magnétique n'est pas une mesure calibrée. Une correspondance absolue ne peut donc pas être établie entre le niveau de gris et la nature du tissu.

Cependant, cette correspondance a été établie sur des images tomographiques par rayon X (scanner X). Tracqui et al. [139] proposent un seuil de détection de

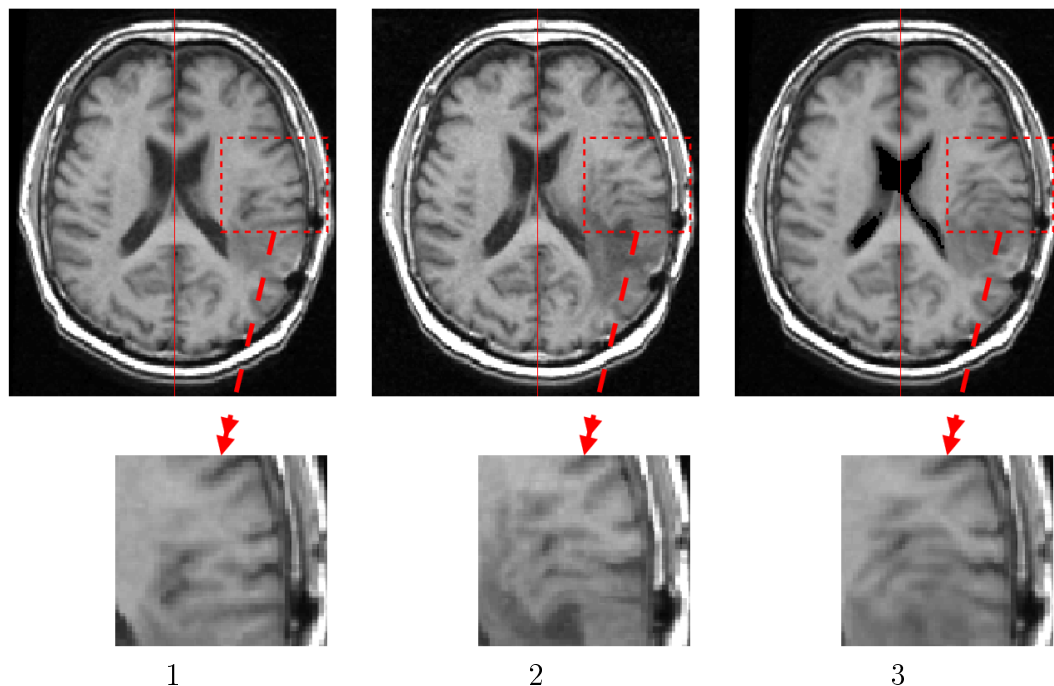


FIG. 6.14 – *Visualisation de l'effet de masse. (1) IRM T1 03/2001. (2) IRM T1 09/2001. (3) IRM T1 03/2001 déformée avec le champ de déplacements simulé.*

$8000 \text{ cellules } \text{mm}^{-3}$. Les figures 6.15 et 6.16 présentent donc le résultat de la simulation de la croissance de la tumeur au dessus de ce seuil de $8000 \text{ cellules } \text{mm}^{-3}$ sur 8 coupes axiales.

Ces figures montrent une bonne corrélation entre la simulation et les données. Le modèle permet de simuler des modes d'infiltration complexes : par exemple, l'embranchement en "Y" autour du putamen sur les coupes 5 et 6 de la figure 6.16 est retrouvé. De même, certains tissus non envahis en mars 03 peuvent présenter un envahissement réaliste 6 mois plus tard (coupes 1,2,7,8).

Les différences observées sur l'évolution de la densité de tumeur entre la simulation et les données peut être due à plusieurs effets :

- La pertinence de l'équation de réaction diffusion pour modéliser l'invasion de la tumeur.
- L'erreur due à l'approximation faite par la méthode des éléments finis.
- La segmentation fondée sur le recalage d'un atlas peut potentiellement être améliorée en utilisant une transformation plus complexe (par exemple la méthode de recalage non-linéaire proposé dans [125])
- L'utilisation de l'image par diffusion de tenseur d'une autre personne suppose

que la variabilité sur la distribution de la matière blanche est limitée. Cette hypothèse nécessite cependant plus d'expériences afin d'étudier ses potentielles limites.

L'influence respective de ces différents facteurs fera partie de nos thèmes de recherche à venir.

6.5 Perspectives

Nous considérons deux voies de recherche potentielles dans le futur pour le modèle proposé. La première sont les différentes améliorations possible pour le modèle, la deuxième est liée à la validation clinique et aux applications.

6.5.1 Améliorations du modèle

Les résultats précédents ont démontré la capacité d'un tel modèle numérique à simuler de manière réaliste la croissance de la tumeur. Nous pensons maintenant à plusieurs enrichissements potentiels pour améliorer ces résultats :

- quand la tumeur envahit le parenchyme cérébral, la tumeur affecte également les fibres de la matière blanche [98; 97]. Cette modification de la structure des fibres pourrait être prise en compte en modifiant le tenseur de diffusion $\underline{\underline{D_t}}$ des zones envahies.
- Des lois de migration cellulaires plus complexes, par exemple la loi de migration active proposée par Tracqui et al. [138] pourrait être confrontée à la loi actuelle fondée sur une équation de diffusion.
- Le modèle pourrait largement bénéficier de plus d'images du patient. Plus précisément, une DTI du patient conduirait certainement à une simulation plus précise.
- La méthode des différences finies, exploitant idéalement la structure de grille régulière de l'image, permettrait de réaliser à moindre cout la simulation à l'échelle où sont disponibles les données.
- Les méthodes d'analyse multi-échelles sont d'une grande utilité pour le développement de nouvelles thérapies. La description des liens qui peuvent exister entre l'équation de réaction diffusion et les mécanisme mis en jeu à l'échelle cellulaire reste un de nos objectifs à long terme.

6.5.2 Validation clinique et applications

Ce chapitre décrit une preuve de concept dont l'objectif est de démontrer la faisabilité de la modélisation de tumeurs complexes. Nous considérons donc la première comparaison entre la simulation et les données du patient comme une étape préliminaire vers une évaluation puis une validation clinique à plus grande échelle. Dans le futur, nous aimerions développer des méthodes dédiées à l'identification des paramètres et à l'évaluation sur un plus grand nombre de patients, dont :

- La validation du modèle avec des données cliniques. Le modèle est actuellement en cours de validation sur des données de nécropsie de l'hôpital St Anne. Ces données uniques, de patients non-traités, seules permettent une validation clinique du modèle.
- L'utilisation d'un atlas fonctionnel pour prédire les futures déficiences cognitives liées à l'invasion de la tumeur.
- L'étude et la modélisation des différentes thérapies utilisées pour traiter le glioblastome, initiées par Swanson et al. [132].

De plus, nous aimerions pouvoir évaluer la pertinence du modèle grâce à un plus grand nombre d'images de patients. Cette évaluation consiste, en outre, à comparer l'influence respective des paramètres ainsi que de l'initialisation du modèle.

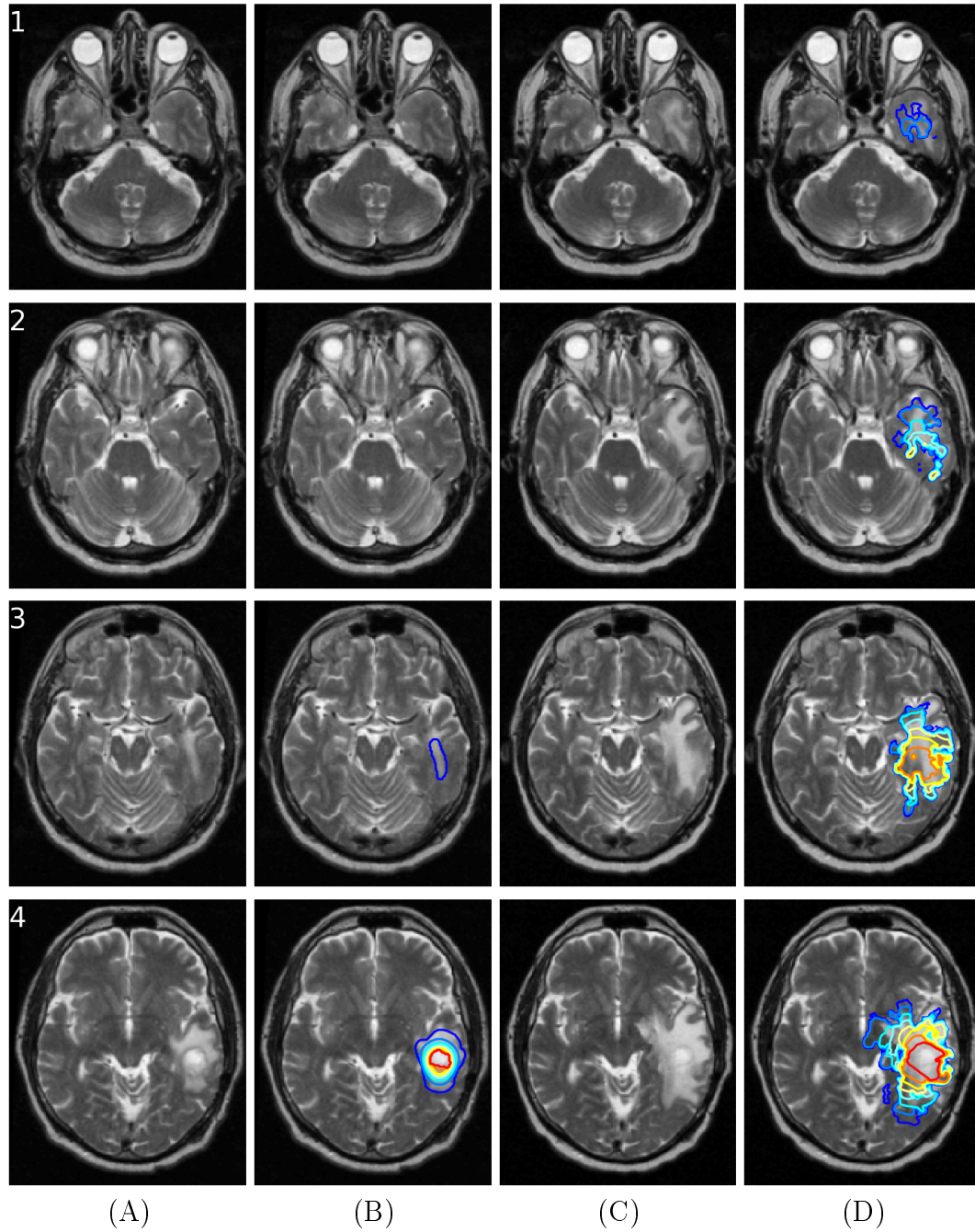


FIG. 6.15 – Résultats de la croissance du glioblastome sur les coupes numérotées $1 \rightarrow 4$ du cerveau. (A) IRM T2 du patient en mars 2003. (B) IRM T2 en mars 2003 avec les iso-contours de l'initialisation de la tumeur superposés. (C) IRM T2 du patient en septembre 2003 (coupes correspondantes après recalage rigide). (D) Iso-contours de la simulation de la tumeur au dessus de $8000 \text{ cellules mm}^{-3}$ superposés à l'IRM T2 acquises en septembre 2003.

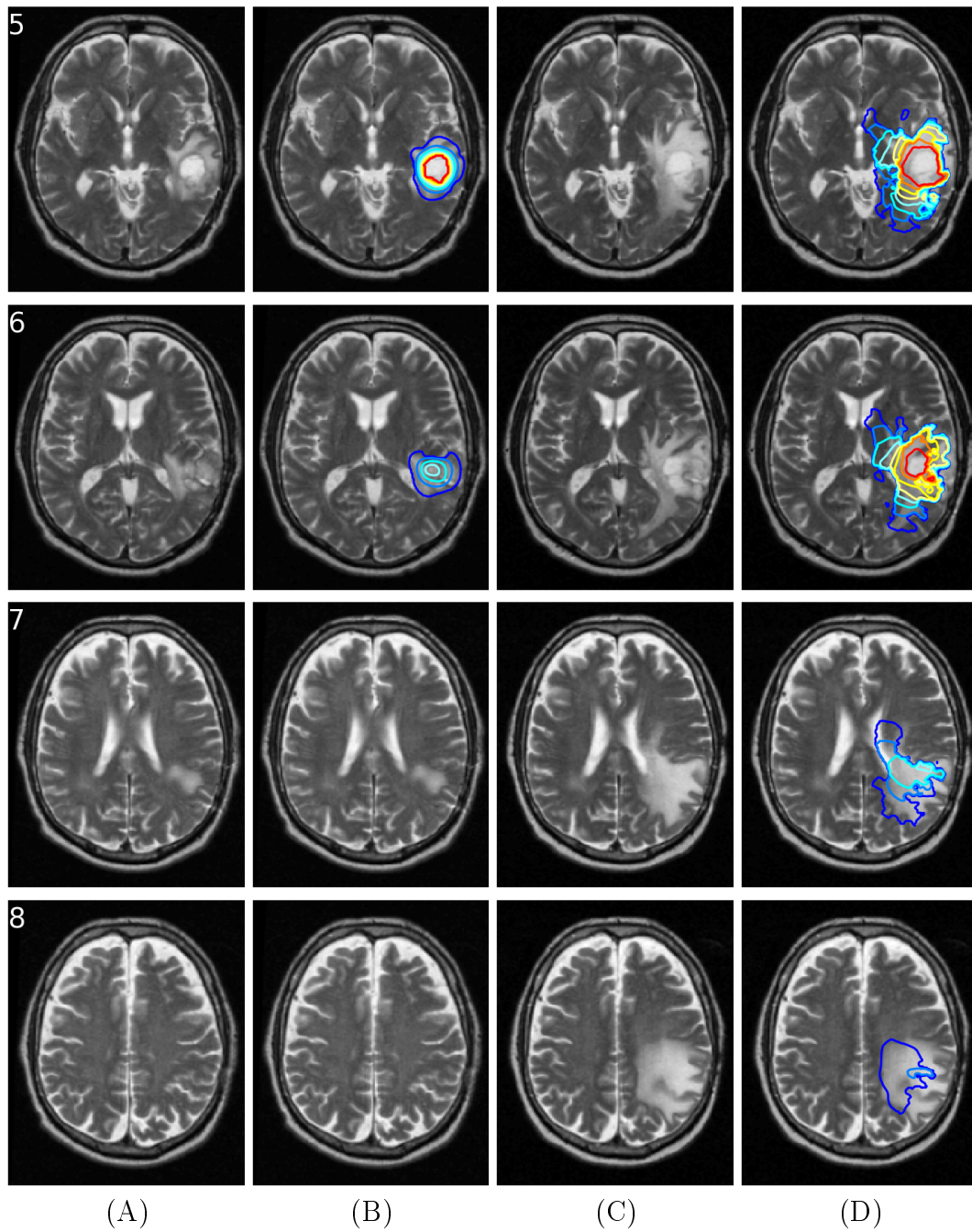


FIG. 6.16 – Résultats de la croissance du glioblastome sur les coupes numérotées $5 \rightarrow 8$ du cerveau. (A) IRM T2 du patient en mars 2003. (B) IRM T2 en mars 2003 avec les iso-contours de l'initialisation de la tumeur superposés. (C) IRM T2 du patient en septembre 2003 (coupes correspondantes après recalage rigide). (D) Iso-contours de la simulation de la tumeur au dessus de $8000 \text{ cellules mm}^{-3}$ superposés à l'IRM T2 acquises en septembre 2003.

Chapitre 7

Conclusion et perspectives

Sommaire

7.1	Synthèse des contributions	118
7.2	Discussion et perspectives	121
7.2.1	Problèmes rencontrés et limitations	121
7.2.2	Perspectives	123

7.1 Synthèse des contributions

Au chapitre 2, nous avons présenté la chaîne de traitement impliquée dans la construction d'un modèle géométrique à partir d'images médicales. Cette séquence d'algorithmes de traitement d'images est une étape essentielle dans la construction d'un modèle géométrique spécifique au patient, en vue d'un traitement personnalisé. L'ensemble des outils développés pour fusionner les maillages et les images a été implémenté dans la librairie MIPS du projet Epidaure. Ces travaux ont également permis, en collaboration avec le projet Geometrica et à travers l'Action de Recherche Coopérative Headexp²⁴, la réalisation d'une interface web de maillage d'images, prochainement disponible. Un article utilisant ces travaux pour la construction de maillages emboîtés de la tête vient d'être accepté dans les Comptes rendus de l'Académie des sciences :

- G. Scarella, O. Clatz, S. Lanteri, G. Beaume, S. Oudot, J.-P. Pons, S. Piperno, P. Joly, J. Wiart. Realistic numerical modelling of human head tissues exposure to electromagnetic waves from cellular phones. *Comptes rendus de l'Académie des sciences, physique*. (Accepté - 2005)

Le chapitre 3 présente une modélisation de la déformation du cerveau au cours de l'opération pour le traitement de la maladie de Parkinson. Cette opération consiste à implanter les électrodes destinées à stimuler des zones profondes du cerveau, et ne nécessite pas de résection du cerveau. Nous avons proposé pour ce modèle une modélisation indépendante des deux hémisphères pour la perte de LCR, reflétant le caractère asymétrique de l'opération. Le recalage non rigide est ici utilisé de manière originale, afin d'évaluer la qualité de la simulation. Ces travaux ont été acceptés dans plusieurs conférences spécialisées dans la radiologie, l'imagerie médicale et la mécanique, et ont été notamment publiées dans la série Lecture Notes in Computer Science (LNCS) :

- E. Bardinet, D. Dormont, O. Clatz, C. Menuel, D. Galanaud, P. Cathier, N. Ayache, and J. Chiras. Correlating brain deformation to anatomical features: A MR study of brain deformation during functional stereotactic procedures. In *American Society of Neuroradiology (ASNR)*, 2003.
- O. Clatz, H. Delingette, E. Bardinet, D. Dormont, and N. Ayache. Patient specific biomechanical model of the brain: Application to Parkinson's disease procedure. In *International Symposium on Surgery Simulation and Soft Tissue Modeling (IS4TM'03)*, volume 2673 of *LNCS*, pages 321–331, Juan-les-Pins,

24. www-sop.inria.fr/caiman/personnel/Stephane.Lanteri/headexp/headexp.html

France, 2003.

- O. Clatz, H. Delingette, E. Bardinet, D. Dormont, and N. Ayache. Détermination d'un modèle biomécanique du cerveau par l'analyse d'images : application à la maladie de Parkinson. In *Congrès Français de Mécanique (CFM)*, 2003.

De plus, ce dernier article a été sélectionné pour faire partie du numéro spécial de *Mécanique et Industrie* associé au Congrès Français de Mécanique :

- O. Clatz, H. Delingette, E. Bardinet, D. Dormont, and N. Ayache. Création d'un modèle biomécanique spécifique du cerveau par l'analyse d'images et son application à la neurochirurgie stéréotaxique. *Mécanique et Industrie*, 4(4):429–433, 2003. Numéro spécial CFM 2003.

Le chapitre 4 présente un algorithme de recalage non rigide rapide fondé sur une estimation éparse et bruitée du champ de déplacements. Les avantages et inconvénients des techniques classiques d'approximation et d'interpolation en recalage déformables sont dans un premier temps présentées. Une approche hybride est ensuite mise en œuvre pour estimer de manière itérative la déformation et exclure les déplacements incohérents vis à vis du modèle mécanique. Plusieurs facteurs viennent pondérer l'influence de chaque appariement. En particulier le problème d'ouverture, relié à l'incertitude d'appariement dans la direction tangente au gradient de l'image, est pris en compte par le tenseur de structure. Cet algorithme reposant sur une implémentation parallèle permet d'estimer les déformations et de mettre à jour le planning pré-opératoire en 30 secondes. Plusieurs publications sur ces travaux ont été acceptées dans des conférences internationales sélectives avec actes (publiées dans LNCS pour deux d'entre elles), portant aussi bien sur la méthodologie que sur les applications :

- O. Clatz, H. Delingette, I.F. Talos, A. Golby, N. Ayache, R. Kikinis, F. Jolesz, and S. Warfield. Robust nonrigid registration to capture brain shift from intraoperative MRI. In *5th Interventional MRI Symposium*, Cambridge, MA. USA, October 2004.
- O. Clatz, H. Delingette, I-F. Talos, A. J. Golby, N. Ayache, R. Kikinis, F. A. Jolesz, and S. K. Warfield. Hybrid formulation of the model-based non-rigid registration problem to improve accuracy and robustness. In J. Duncan and G. Gerig, editors, *Proceedings of MICCAI'05*, LNCS. Springer Verlag, October 2005.
- M. Sermesant, O. Clatz, Z. Li, S. Lantéri, H. Delingette, and N. Ayache. A parallel implementation of non-rigid registration using a volumetric biomechanical model. In J.C. Gee, J.B. A. Maintz, and M. W. Vannier, editors, *Second*

International Workshop on Biomedical Image Registration WBIR'03, volume 2717 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 398–407, Philadelphia, PA, USA, 2003. Springer-Verlag.

- I. Bricault, S. DiMaio, O. Clatz, S. Pujol, K. Vosburgh, and R. Kikinis. Computer-assisted interventions on liver: feasibility of the anchor needle technique for real-time targeting of lesions with respiratory motion. In *Surgetica*, Chambéry, January 2005.

Ce travail a également été accepté dans un numéro spécial de la revue IEEE Transactions on Medical Imaging dédié à la chirurgie assistée par l'imagerie per-opératoire :

- O. Clatz, H. Delingette, I-F. Talos, A. J. Golby, N. Ayache, R. Kikinis, F. A. Jolesz, and S. K. Warfield. Robust Non-Rigid Registration to Capture Brain Shift from Intra-Operative MRI. In *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24(11):1417-1427, Nov. 2005.

La chapitre 5 traite de la modélisation de l'hydrocéphalie consécutive à une hémorragie méningée. Le modèle proposé permet d'unifier les modèles scalaires de circulation du LCR avec les modèles volumiques de déformation du parenchyme cérébral. Ce modèle permet d'expliquer l'absence (observée expérimentalement) de gradient de pression à travers le parenchyme cérébral [92] [127]. Le liquide interstitiel cérébral est ici déconnecté du LCR, et la variation du volume du cerveau s'explique par un échange de fluides au niveau des vaisseaux sanguins. Ce modèle permet en outre d'expliquer la montée en pression, ainsi que les déformations mesurées expérimentalement chez un patient après fermeture de sa dérivation. Les travaux portant sur la modélisation de l'hydrocéphalie (chapitre 5) sont actuellement en cours d'expertise pour publication dans une revue internationale :

- O. Clatz, S. Litrico, H. Delingette, N. Ayache. Dynamic Model of the Communicating Hydrocephalus Following Subarachnoid Hemorrhage: a Case Study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. (Soumis - 2005).

Au chapitre 6, nous introduisons un modèle original de croissance de tumeur cérébrale (le glioblastome), permettant de simuler l'infiltration des cellules et l'effet de masse associé à l'envahissement de la tumeur. A cette occasion, nous avons proposé une nouvelle équation de réaction-diffusion *anisotrope* permettant la prise en compte de la direction d'envahissement privilégiée dans les fibres de la matière blanche. De plus, l'évolution de la densité de cellules tumorales est couplée aux déplacements par l'intermédiaire d'une nouvelle relation d'équilibre mécanique. Ces travaux sont actuellement en cours d'intégration dans un module de dosimétrie pour la plate-

forme logicielle de la société Dosisoft²⁵. Ces travaux ont été publiés dans LNCS à l'occasion de la conférence internationale MICCAI'04 :

- O. Clatz, P.Y. Bondiau, H. Delingette, G. Malandain, M. Sermesant, S. K. Warfield, and N. Ayache. In silico tumor growth: Application to glioblastomas. In C. Barillot, D.R. Haynor, and P. Hellier, editors, *Proc. of the 7th Int. Conf on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2004 (2)*, volume 3217 of *LNCS*, pages 337–345, Saint-Malo, France, September 2004. Springer Verlag.

et dans la revue IEEE Transactions on Medical Imaging :

- O. Clatz, M. Sermesant, P.-Y. Bondiau, H. Delingette, S. K. Warfield, G. Malandain, and N. Ayache. Realistic simulation of the 3D growth of brain tumors in mr images including diffusion and mass effect. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24(10):1334-1346, Oct. 2005.

Un article est par ailleurs en cours de révision dans une revue médicale :

- P.-Y. Bondiau, O. Clatz, M. Sermesant, S. Warfield, H. Delingette, G. Malandain, M. Frenay, N. Ayache. Modeling in-silico growth of glioblastomas. *Medical Physics*. (Soumis - 2005)

Enfin, en marge de ces travaux, j'ai participé au cours d'un séjour au laboratoire de bio-robotique de Harvard à l'intégration du modèle "masse tenseur" ([25; 93]) avec un système de rendu tactile de surface. Ce travail, réalisé avec Christopher Wagner et Ross Feller a été accepté dans une conférence :

- C. Wagner, O. Clatz, R. Feller, D. Perrin, H. Delingette, N. Ayache, and R. Howe. Integrating Tactile and Force Feedback with Finite Element Models. In *International Conference on Robotics and Automation (ICRA'05)*, Barcelona, April 2005.

7.2 Discussion et perspectives

7.2.1 Problèmes rencontrés et limitations

Résolution des images et des modèles

La résolution des images utilisées pour ces travaux nous contraint à une échelle d'observation des phénomènes, que nous avons conservée dans les différents modèles

25. <http://dosisoft.com.ikoula.com/>

proposés. Ainsi pour la modélisation mécanique du cerveau, l'infiltration du glioblastome ou l'hydrocéphalie, nous proposons une interprétation macroscopique des phénomènes, qui pourtant font intervenir des mécanismes complexes au niveau cellulaire, voir moléculaire. Cette "simplification" restreint le champ d'application de ces modèles à une échelle macroscopique, et ne permet pas réellement d'investiguer les phénomènes microscopiques biologiques mis en jeu.

Validation

Nous avons, pour chacun des modèles proposés dans cette thèse, évalué les résultats sur un petit nombre de cas réels. Cette évaluation n'est cependant qu'une étape préliminaire vers une véritable validation, nécessitant un nombre de patients bien supérieur. De plus, la validation des modèles se heurte au problème d'observabilité :

- pour l'ensemble des modèles mécaniques, nous n'avons accès qu'à l'image du cerveau, ce qui ne permet pas directement de connaître le déplacement des tissus, même avec des déplacements estimés manuellement. Une bonne correspondance des images (en niveau de gris) ne signifie pas nécessairement que le champ de déplacements sous-jacent est correct.
- pour le modèle de réaction-diffusion décrivant l'évolution de la tumeur, seul un contour correspondant à une iso-densité de cellules tumorales est visible dans les images. De plus, ce contour lui même repose sur l'hypothèse que le seuil de détection de la tumeur est commun avec celui de l'image scanner.
- pour le modèle d'hydrocéphalie, seules des mesures scalaires sont disponibles (pression intra-ventriculaire, débit de production de LCR), mais il n'est pour l'instant pas possible d'acquérir des images reflétant la distribution spatiale de ces quantités.

Ajustement des paramètres et variabilité inter patients

Plusieurs paramètres utilisés pour caractériser les modèles présentés dans cette thèse ont été ajustés manuellement, ou avec des données issues de la littérature (caractéristiques élastiques du cerveau, vitesse de diffusion de la tumeur, couplage mécanique de la tumeur, pression du sinus sagittal). Certains de ces paramètres peuvent être estimés par ailleurs avec d'autres techniques, par exemple l'élastographie [71] peut être utilisée pour estimer le module de Young du cerveau. Cependant une estimation des paramètres spécifiques au patient semble aujourd'hui difficile à mettre en place de façon systématique. Il est alors légitime de se demander quelle

est l'erreur commise en utilisant des données acquises sur un autre sujet et recalées sur le patient (telle la direction des fibres dans le modèle de tumeur). D'autre part, les paramètres spécifiques à la pathologie peuvent varier en fonction du patient, de facteurs génétiques, qui sont actuellement difficiles à introduire dans les modèles macroscopiques.

De l'image au maillage : vers des outils génériques ?

Les algorithmes décrits dans le chapitre 2, permettant de créer un maillage volumique à partir d'IRMs de la tête, ont été développés pour spécifiquement pour le cerveau. Ces algorithmes ne peuvent pas encore être utilisés de manière complètement automatique et indépendante de l'organe à modéliser. En particulier, l'étape de segmentation nécessite souvent le choix d'un algorithme adapté au type de l'image considérée. En pratique, les outils de segmentation semi-automatiques tel que InsightSnap²⁶ sont actuellement les outils de segmentation disponibles les plus flexibles.

Limitations du modèle linéaire

Enfin, bien que la plupart des déformations simulées dans cette thèse soient inférieures à 10%, des déformations supérieures ne sont pas exceptionnelles (par exemple après une résection de tumeur, pour certaines tumeurs à effet de masse ou certaines hydrocéphalies aiguës). Le modèle mécanique linéaire atteindrait probablement ses limites dans de tels cas, et il faudrait en toute rigueur alors se tourner vers un comportement non linéaire. Toutefois, l'imprécision relative au modèle linéaire doit être comparée à l'erreur globale réalisée sur la simulation, qui reste dans notre cas bien bien supérieure à l'erreur de linéarisation.

7.2.2 Perspectives

Simulation de chirurgie

En simulation de chirurgie, les travaux sur la biomécanique du cerveau, la modélisation de tumeurs et la circulation du LCR constituent les premières "briques" d'un futur simulateur de neurochirurgie. Plusieurs autres composants sont cependant encore nécessaires pour atteindre un degré de réalisme nécessaire à l'apprentissage avec de tels outils. Nous pensons notamment à inclure de manière explicite l'arbre

26. <http://www.itksnap.org/>

vasculaire cérébral dans le modèle géométrique. La vascularisation permettrait également de pouvoir tenir compte de la pression de perfusion cérébrale locale (calculée comme la différence de la pression artérielle et de la pression intra-parenchymateuse) et ainsi simuler d'éventuelles ischémies cérébrales. Enfin l'influence du Mannitol, des paramètres biologiques responsables de la vasoconstriction (pression artérielle en dioxyde de carbone et oxygène : $PaCO_2$ et PaO_2) et des mécanismes d'autorégulation doivent venir enrichir nos modèles pour en améliorer le réalisme.

Recalage d'images et normalisation

Les modèles de tumeur et d'hydrocéphalie peuvent être utilisés pour générer des modes de déformations compatibles avec la géométrie du cerveau du patient et la pathologie rencontrée. Ces modes de déformations peuvent, dans un second temps, être utilisés pour contraindre un algorithme de recalage d'image non rigide. Le bénéfice premier d'une telle approche est la réduction du nombre de degrés de liberté qui autorise alors le recalage d'images de qualités bien inférieures à celle utilisées dans cette thèse. Il serait alors envisageable d'estimer les déformations intra-opératoires à partir d'images ultrasons ou IRM intra-opératoires à faible champ (comme le système Polestar N20 de la société Medtronic²⁷).

Il est également intéressant de pouvoir quantifier la résection de parenchyme cérébral par comparaison entre l'image pré-opératoire et l'image post-opératoire. L'opération induit cependant des déformations qui rend cette comparaison difficile (diminution de la pression causée par une tumeur, augmentation ou diminution du volume des ventricules ...). Les modèles présentés dans cette thèse peuvent alors servir à "renormaliser" les images pour éliminer le biais induit par ces déformations.

Modèle de tumeur

Les travaux portant sur le modèle de glioblastome ont ouvert de nombreuses perspectives, mais également suscité des questions auxquelles il faudra répondre pour justifier nos futurs travaux dans ce domaine.

La première application du modèle de glioblastome est son utilisation pour l'extrapolation de la densité de cellules tumorales à l'extérieur du GTV2. Cette connaissance permettrait d'adapter les marges dosimétriques afin de maximiser le nombre de cellules irradiées. Ces travaux sont en cours d'investigation dans la thèse de Ender Konukoglu dans le projet Epidaure. Une étude est de plus prévue pour déterminer

27. <http://www.stealthstation.com>

l'influence de l'utilisation de ces contours en radiothérapie sur l'espérance de vie des patients.

Ces travaux ont aussi ouvert plusieurs perspectives liées à la résolution de problèmes inverses :

- la prédiction de l'évolution de l'envahissement de la tumeur. Ce problème consiste à retrouver à partir d'une série d'images la vitesse d'envahissement d'un l'iso-contour d'intérêt pour pouvoir ensuite prédire son évolution future. Cette prédiction servirait alors à déterminer le meilleur compromis entre les marges de résection chirurgicale et les contours utilisées en radiothérapie.
- L'estimation des paramètres de la tumeur. Ce problème plus complexe consiste à identifier l'ensemble des paramètres d'évolution (diffusivité dans la matière blanche et grise, vitesse de mitose) à partir de plusieurs images d'un même patient pour mieux caractériser la tumeur. Une étude rétrospective pourrait alors permettre, comme nous l'espérons, d'isoler plusieurs "catégories" de glioblastomes distincts [13].
- La localisation du point initial source de la tumeur. Ce problème consiste à inverser l'équation d'évolution de la tumeur pour déterminer la première zone envahie. Ces points sources pourraient alors, dans un second temps être corrélés avec le profil génétiques des individus pour vérifier l'influence du facteur génétique dans la zone d'apparition de ces tumeurs [79; 149].

Nous pensons également étudier la variabilité inter-patient des fibres de la matière blanche, dont l'influence est déterminante sur l'évolution spatiale de la tumeur. Nous envisageons à cet effet d'utiliser les derniers outils mis en place pour le traitement des tenseurs [3]. L'incertitude liée au recalage des fibres d'un sujet sain sur le patient pourrait alors être prise dans l'équation d'évolution de la densité de cellules tumorales. Nous envisageons également la possibilité de générer un champ de tenseur synthétique en se basant uniquement sur la segmentation de la matière blanche. L'idée serait d'extraire dans un premier temps la direction des faisceaux de fibres à partir de la segmentation, par exemple par squelettisation de la matière blanche et l'utilisation d'un diagramme de Voronoï. Dans un second temps, le champ de tenseur serait reconstitué par une méthode similaire à celle utilisée par Jbabdi et al. [50].

Les différents traitements (radiothérapie, chirurgie et chimiothérapie) devront être modélisés pour pouvoir adapter nos modèles à un plus grand nombre de patients. Si la modélisation de l'effet de la chirurgie semble immédiate, l'influence

de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont moins évidentes. Ces traitements font intervenir des phénomènes complexes au niveau cellulaire. Les techniques d'homogénéisation [51], permettant de construire des équations aux dérivées partielles synthétisant le comportement d'un milieu à partir d'une description probabilistique des phénomènes à une échelle inférieure, semblent dans ce contexte adaptées à une telle modélisation.

Annexe A

Convergence du schéma numérique de recalage

Nous proposons dans cet appendice la preuve de convergence du schéma numérique allant de la solution de l'équation 4.19 à l'équation 4.11. Tous les théorèmes utilisés dans cet appendice peuvent être trouvés dans [147].

Nous commençons avec des résultats classiques de la théorie des éléments finis, la matrice K est positive semi-définie:

$$K \geq 0 \quad (\text{A.1})$$

Et en supposant que nous avons plus de 3 contraintes de ressorts sur le maillage, la matrice $K + H^T SH$ est définie positive :

$$K + H^T SH > 0 \quad (\text{A.2})$$

De plus, comme $H^T SH$ est symétrique avec tous ses coefficient > 0 , la matrice est positive semi définie :

$$H^T SH \geq 0 \quad (\text{A.3})$$

À partir de l'équation A.1 et l'équation A.3, on peut écrire ([147] p166) :

$$K + H^T SH - K \geq 0 \text{ or: } K + H^T SH \geq K \quad (\text{A.4})$$

et combiné avec l'équation A.2 on obtient :

$$K + H^T SH > K \quad (\text{A.5})$$

Nous appelons ξ_i et ψ_i ($i \in [1 : 3 * n]$) les valeurs propres de respectivement $K + H^T SH$ et K classées en ordre décroissant.

Le schéma numérique de l'équation 4.19 peut être écrit comme :

$$[K + H^T SH] U_{i+1} = H^T SD + KU_i \quad (\text{A.6})$$

Comme $K + H^T SH$ est non-singulière, on peut récrire le système sous la forme $U_{i+1} = AU_i + B$:

$$U_{i+1} = [K + H^T SH]^{-1} KU_i + [K + H^T SH]^{-1} H^T SD \quad (\text{A.7})$$

Ce système converge si et seulement si les valeurs propres ϕ_i de $[K + H^T SH]^{-1} K$ satisfont : $\forall i, 0 \leq |\phi_i| < 1$. De A.1 et A.2 on peu écrire :

$$\forall i, \phi_i \geq 0 \text{ ([147] p227)}.$$

De plus $K + H^T SH > K \geq 0$ implique que la plus grande valeur propre ϕ_{max} de $([K + H^T SH]^{-1} K)$ satisfasse $\phi_{max} < 1$ ([147] p171) ce qui conclue la preuve de convergence (à nouveau, pour plus de 3 appariements non-colinéaires).

Maintenant la convergence prouvée, on peut obtenir le champ de déplacements solution à convergence en écrivant ($U_{i+1} = U_i$) :

$$[K + H^T SH] U = H^T SD + KU \quad (\text{A.8})$$

qui implique que :

$$[H^T SH] U = H^T SD \quad (\text{A.9})$$

L'équation A.9 est exactement la solution de minimisation de l'énergie d'appariement (equation 4.6), ce qui signifie que nous convergeons exactement vers la solution du problème d'interpolation.

Annexe B

Modélisation de l'hydrocéphalie : intégration analytique en temps

En utilisant la méthode des éléments finis, la fonction $\frac{\partial V}{\partial P^*}$ peut être approximée par une fonction linéaire par morceaux, dont les point de discrétisation sont des couples indicés $\{P_i^*, V_i\}$. Nous définissons $\alpha_i = \left(\frac{\partial V}{\partial P^*}\right)_i = \frac{V_{i+1} - V_i}{P_{i+1}^* - P_i^*}$. La solution $P(t)$ de l'équation 5.20 est alors calculée de manière successive sur les intervalles $[T_i, T_{i+1}]$ de telle sorte que $P(T_i) = P_i$. Pour $t \in [T_i, T_{i+1}]$ on a alors :

$$P(t) = P_\infty + (P_i - P_\infty) \exp - \frac{t - T_i}{\alpha_i (R_1 + R_2)} \quad (\text{B.1})$$

avec $P_\infty = Q_1 R_1 + P_D$. Les P_i sont calculés en utilisant la relation $P^* = P - p$:

$$P_i = P(T_i) = P_i^* + p_i \quad (\text{B.2})$$

$$= P_i^* + P_D + R_2 Q_3 \quad (\text{B.3})$$

$$= P_i^* + P_D + R_2 \left(Q_1 - \frac{P_i - P_D}{R_1} \right) \quad (\text{B.4})$$

$$\Rightarrow P_i = \frac{R_1}{R_1 + R_2} (P_i^* + R_2 Q_1) + P_D \quad (\text{B.5})$$

Et les points d'intégration temporels sont définis de manière récursive comme la solution de :

$$P_{i+1} = P_\infty + (P_i - P_\infty) \exp - \left(\frac{T_{i+1} - T_i}{\alpha_i (R_1 + R_2)} \right) \quad (\text{B.6})$$

De sorte que :

$$T_{i+1} = T_i + \alpha_i (R_1 + R_2) \ln \left(\frac{P_\infty - P_i}{P_\infty - P_{i+1}} \right) \quad (\text{B.7})$$

algorithme 2 Calcul de l'évolution temporelle de la pression dans les ventricules

```
1: Saisie du pas de pression  $\Delta P$  de l'utilisateur
2:  $i = 0$ ;  $T_0 = 0$ ;  $P_0 = 0$ 
3: tant que  $P < P_\infty$  faire
4:    $P_{i+1} = P_i + \Delta P$ 
5:   Calculer  $P_i^*$  avec l'équation B.5
6:    $i = i + 1$ 
7: fin tant que
8:  $i_{max} = i$ 
9: pour  $i = 0$ ;  $i < i_{max}$ ;  $i = i + 1$  faire
10:   Calculer  $V_i$  à partir de  $P_i^*$  en utilisant le modèle éléments finis
11: fin pour
12: pour  $i = 0$ ;  $i < i_{max}$ ;  $i = i + 1$  faire
13:   Calculer  $T_{i+1}$  avec l'équation B.7
14:   pour  $t \in [T_i, T_{i+1}]$ , calculer  $P(t)$  avec l'équation B.1
15: fin pour
```

Annexe C

Discrétisation par éléments finis

Introduction Nous utilisons la méthode des éléments finis pour discrétiser et résoudre notre problème. La méthode des éléments finis, largement utilisée en calcul scientifique, consiste à rechercher la solution du problème sur un sous espace de fonctions dont les dérivées et intégrales se calculent facilement sur des éléments simples. Dans notre cas, nous utilisons des tétraèdres linéaires (P1) pour la résolution. Le lecteur plus intéressé par ces méthodes pourra se tourner vers [8; 2].

Éléments Nous utilisons le tétraèdre linéaire (P_1) pour discrétiser le domaine du cerveau. Le déplacement $\underline{u}$ d'un point du domaine $\underline{X}$ est alors défini comme un combinaison linéaire des déplacements des sommets du tétraèdre auquel il appartient :

$$\underline{u}(\underline{X}) = \sum_{j=0}^3 h_j(\underline{X}) \underline{u}_j \quad (\text{C.1})$$

$\underline{u}_j$ est les déplacement du sommet j du tétraèdre et $h_j(\underline{X})$, $j = 0, \dots, 3$ sont les fonctions d'interpolation dans le tétraèdre. Il en est de même pour les calculs de la densité de cellules tumorales c :

$$c(\underline{X}) = \sum_{j=0}^3 h_j(\underline{X}) c_j \quad (\text{C.2})$$

En utilisant les coordonnées homogènes, on peut relier la position $\underline{p}_j$ de chaque sommet j d'un tétraèdre aux fonctions d'interpolations $h_j(\underline{X})$:

$$\underline{X} = \underline{P} \underline{H}$$

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_0^x & p_1^x & p_2^x & p_3^x \\ p_0^y & p_1^y & p_2^y & p_3^y \\ p_0^z & p_1^z & p_2^z & p_3^z \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} h_0 \\ h_1 \\ h_2 \\ h_3 \end{bmatrix} \quad (\text{C.3})$$

En supposant que les tétraèdres du maillages ne sont pas plats, cette matrice $\underline{P}$ peut être inversée :

$$\underline{P}^{-1} = \frac{-1}{6V(\mathcal{T})} \begin{bmatrix} m_0^x & m_1^x & m_2^x & m_3^x \\ m_0^y & m_1^y & m_2^y & m_3^y \\ m_0^z & m_1^z & m_2^z & m_3^z \\ -V_0 & -V_1 & -V_2 & -V_3 \end{bmatrix}$$

avec :

- $V(\mathcal{T})$ est le volume du tétraèdre considéré, $V(\mathcal{T}) = \det(\underline{P})$;
- $\underline{m}_i$ est le vecteur d'aire correspondant au point i . Les $\underline{m}_i$ se calculent simplement en fonction des coordonnées des sommets du tétraèdre : $\underline{m}_i = (-1)^{i+1}(\underline{p}_{i+1} \times \underline{p}_{i+2} + \underline{p}_{i+2} \times \underline{p}_{i+3} + \underline{p}_{i+3} \times \underline{p}_{i+1})$
- $V_i = (-1)^{i+1} \det(\underline{p}_{i+1}, \underline{p}_{i+2}, \underline{p}_{i+3})$

Les fonctions d'interpolation $h_i(\underline{X})$ sont alors données par :

$$h_i(\underline{X}) = -\frac{\underline{m}_i \cdot \underline{X} - V_i}{6V(\mathcal{T})} \quad (\text{C.4})$$

Problème mécanique : calcul de la matrice de rigidité Pour un élément tétraédrique, l'énergie élastique de déformation est donnée par intégration de la formulation 2.1 sur le volume du tétraèdre :

$$W(\mathcal{T}) = \int_{\mathcal{T}} \left(\frac{\lambda}{2} (\text{Tr} \underline{\epsilon})^2 + \mu \text{Tr} \underline{\epsilon}^2 \right) dV \quad (\text{C.5})$$

Le gradient du déplacement dans un tétraèdre est calculé à partir du calcul des fonctions de bases (équation C.4). On remarquera que ce gradient est constant dans

un élément pour les tétraèdres P_1 :

$$\underline{\underline{\nabla u}}(X) = - \sum_{i=0}^3 \nabla \left(\frac{\underline{m}_i \cdot (\underline{X} - \underline{p}_{i+1})}{6V(\mathcal{T})} \underline{u}_i \right) = - \sum_{i=0}^3 \frac{1}{6V(\mathcal{T})} \underline{m}_i \otimes \underline{u}_i \quad (\text{C.6})$$

avec $\underline{m}_i \otimes \underline{u}_i$ est le produit tensoriel des deux vecteurs : $\underline{m}_i \otimes \underline{u}_i = \underline{m}_i \underline{u}_i^T$. Le tenseur des déformations linéarisé $\underline{\underline{\epsilon}}$ se calcule alors simplement en fonction des vecteurs d'aire $\underline{m}_i$ et des déplacements des sommets du tétraèdre $\underline{u}_i$:

$$\underline{\underline{\epsilon}} = \frac{1}{2} (\underline{\underline{\nabla u}} + \underline{\underline{\nabla u}}^T) = \frac{1}{12V(\mathcal{T})} \sum_{i=0}^3 (\underline{m}_i \otimes \underline{u}_i + \underline{u}_i \otimes \underline{m}_i) \quad (\text{C.7})$$

On peut ainsi exprimer les deux premiers invariants du tenseur des déformations :

$$(\text{Tr} \underline{\underline{\epsilon}})^2 = \frac{1}{144V(\mathcal{T})^2} \sum_{i,j=0}^3 \underline{u}_i^T [\underline{m}_i \otimes \underline{m}_j] \underline{u}_j \quad (\text{C.8})$$

$$\text{Tr} \underline{\underline{\epsilon}}^2 = \frac{1}{72V(\mathcal{T})^2} \sum_{i,j=0}^3 \underline{u}_i^T \left[(\underline{m}_j \otimes \underline{m}_i) + (\underline{m}_j \cdot \underline{m}_i) \underline{\underline{I}}_3 \right] \underline{u}_j \quad (\text{C.9})$$

Ces quantités étant constantes par tétraèdre, leur intégration se fait directement en multipliant par le volume de ce dernier. L'énergie élastique d'un tétraèdre s'exprime donc comme :

$$\begin{aligned} W(\mathcal{T}) &= \frac{1}{72V(\mathcal{T})} \sum_{i,j=0}^3 \underline{u}_i^T \left[\lambda(\underline{m}_i \otimes \underline{m}_j) + \mu(\underline{m}_j \otimes \underline{m}_i) + \mu(\underline{m}_i \cdot \underline{m}_j) \underline{\underline{I}}_3 \right] \underline{u}_j \\ W(\mathcal{T}) &= \frac{1}{2} \sum_{i,j=0}^3 \underline{u}_i^T [\underline{\underline{B}}_{ij}^T] \underline{u}_j \end{aligned} \quad (\text{C.10})$$

où $[\underline{\underline{B}}_{ij}^T]$ est une matrice 3×3 caractérisant la rigidité du tétraèdre $\mathcal{T}$ entre le sommet i et j . La matrice de rigidité globale $\underline{\underline{K}}$ est obtenue en sommant pour chaque sommet la contribution de chaque tétraèdre auquel il appartient, définie par l'équation C.10. On remarquera que, par construction, ces matrices de rigidité locales sont symétriques, donc $\underline{\underline{K}}$ également. On peut alors exprimer l'énergie globale sous la forme du système matriciel :

$$W(\mathcal{M}_{\text{def}}) = \frac{1}{2} \underline{U}^T \underline{\underline{K}} \underline{U} \quad (\text{C.11})$$

Problème de réaction-diffusion : calcul des matrices de rigidité et de masse

La recherche de la solution de l'équation 6.9 sur un domaine Ω (dans notre cas le cerveau) dans un espace fonctionnel $\mathcal{V}$ (ici $\mathcal{V} = H^1$) est équivalent à résoudre :

$$\forall \psi \in \mathcal{V}, \int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \cdot \psi = \int_{\Omega} (\text{div}(\underline{\underline{D}} \underline{\nabla} c)) \cdot \psi + \int_{\Omega} \rho c \cdot \psi$$

Le théorème de la divergence permet de transformer cette équation en (les détails complets sont fournis dans [8]) :

$$\forall \psi \in \mathcal{V}, \int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \cdot \psi = - \int_{\Omega} \underline{\underline{D}} \underline{\nabla} c \cdot \underline{\nabla} \psi + \int_{\Omega} \rho c \cdot \psi \quad (\text{C.12})$$

En prenant $\psi = h_j$ dans un tétraèdre, on peut écrire la fonctionnelle de réaction diffusion sous la forme :

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^N \frac{\partial c_i}{\partial t} \int_{\Omega} h_i h_j &= - \sum_{i=1}^N c_i \int_{\Omega} \underline{\underline{D}} \underline{\nabla} h_i \cdot \underline{\nabla} h_j + \sum_{i=1}^N [c_i] \int_{\Omega} \rho h_i h_j \\ [M] \frac{\partial [c]}{\partial t} &= (\rho [M] - [D]) [c] \end{aligned} \quad (\text{C.13})$$

Les matrices de rigidité et de masse sont alors définies comme :

$$\begin{aligned} [M] &= [M_{i,j}] = \int_{\Omega} h_i h_j \\ [D] &= [D_{i,j}] = \int_{\Omega} \underline{\underline{D}} \underline{\nabla} h_i \cdot \underline{\nabla} h_j \end{aligned}$$

De plus, nous utilisons la condensation de masse (*mass lumping*) pour le calcul de la matrice de masse. Cette méthode consiste à concentrer la masse du tétraèdre à ses sommets :

$$[M_{i,j}] = 0 \quad [M_{i,i}] = \sum_{T/(p_i \in T)} \frac{V(T)}{4}$$

Étiquetage des tétraèdres Afin d'assigner à chaque tétraèdre ses propriétés mécanique et de diffusion à partir d'un atlas, il doit être associé à chaque tétraèdres une liste des voxels qu'il contient. Nous proposons de "découper" les tétraèdres avec les plans de l'image. Un voxel est donc assigné à un tétraèdre si ses coordonnées barycentriques sont positives. Cette relation se traduit analytiquement comme :

$$\left\{ \forall i \in [1..4], [\underline{\underline{P}}^{-1} \underline{X}]_i > 0 \right\}$$

Chaque tétraèdre est enfin classifié en fonction de la classe dominante dans son volume. En se basant sur cette classification, les propriétés d'un tétraèdre sont appliquées en suivant les tables 6.2 and 6.3.

Équation de réaction diffusion : intégration numérique Nous utilisons un schéma numérique implicite, inconditionnellement stable pour l'équation de réaction-diffusion. L'équation C.13 devient :

$$[M] \frac{[c]^{\tau+\Delta\tau} - [c]^\tau}{\Delta\tau} + [D] [c]^{\tau+\Delta\tau} - \rho [M] [c]^{\tau+\Delta\tau} = 0$$

Cette équation peut être réécrite comme :

$$\left((1 - \rho\Delta\tau) + [M]^{-1} [D] \Delta\tau \right) [c]^{\tau+\Delta\tau} = [c]^\tau \quad (\text{C.14})$$

De cette manière, l'équation C.13 est transformée en un système linéaire de la forme KU=F.

Bibliographie

- [1] D. C. Alexander, C. Pierpaoli, P. J. Basser, and J. C. Gee. Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images. *IEEE Trans Med Imaging*, 20(11):1131–9, November 2001.
- [2] Grégoire Allaire. *Analyse Numérique et Optimisation*, 2005.
- [3] V. Arsigny, P. Fillard, X. Pennec, and N. Ayache. Fast and simple computations on tensors with Log-Euclidean metrics. Research Report RR-5584, INRIA, Sophia-Antipolis, France, May 2005.
- [4] Vincent Arsigny, Xavier Pennec, and Nicholas Ayache. Polyrigid and polyaffine transformations: a novel geometrical tool to deal with non-rigid deformations - application to the registration of histological slices. *Medical Image Analysis*, 2005. In press.
- [5] Michel Audette. *Anatomical Surface Identification, Range-sensing and Registration for Characterizing Intracranial Brain Deformations*. PhD thesis, McGill University, 2003.
- [6] N. Ayache, editor. *Computational Models for the Human Body*. Handbook of Numerical Analysis (Ph. Ciarlet series editor). Elsevier, 2004. 670 pages.
- [7] Z. Bajzer. Gompertzian growth as a self-similar and allometric process. *Growth Dev Aging*, 63(1-2):3–11, Spring-Summer 1999.
- [8] K.J. Bathe. *Finite Element Procedures in Engineering Analysis*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J, 1982.
- [9] M. Bierling. Displacement estimation by hierarchical blockmatching. In *Proc. SPIE Conf. Visual Commun. Image Processing '88*, volume 1001, pages 942–951, 1988.
- [10] M.A. Biot. General theory of three-dimensional consolidation. *Journal of Applied Physics*, (12):155–164, 1941.
- [11] J.D. Boissonnat, L. Guibas, and S. Oudot. Surface learning by probing. In *the 21st ACM Symposium on Computational Geometry*, pages 198–207, 2005.

- [12] J. Boreczky and L. Rowe. Comparison of video shot boundary detection techniques. In *Storage and Retrieval for Image and Video Databases (SPIE)*, pages 170–179, 1996.
- [13] P. K. Burgess, P. M. Kulesa, J. D. Murray, and E. C. Jr Alvord. The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56(6):704–13, June 1997.
- [14] H. Bussemaker, A. Deutsch, and E. Geigant. Mean-field analysis of a dynamical phase transition in a cellular automaton model for collective motion. *Phys. Rev. Lett.*, 78:5018–5021, 1997.
- [15] P. Cachier, E. Bardinet, D. Dormont, X. Pennec, and N. Ayache. Iconic Feature Based Nonrigid Registration: The PASHA Algorithm. *CVIU — Special Issue on Nonrigid Registration*, 89(2-3):272–298, Feb.-march 2003.
- [16] Pascal Cachier. *Recalage non rigide d’images médicales volumiques - contribution aux approches iconiques et géométriques*. Thèse de sciences, École Centrale des Arts et Manufactures, January 2002.
- [17] Timothy J Carter, Maxime Sermesant, David M Cash, Dean C Barratt, Christine Tanner, and David J Hawkes. Application of soft tissue modelling to image-guided surgery. *Med Eng Phys*, 27(10):893–909, Dec 2005.
- [18] A. Castellano-Smith, T. Hartkens, J. Schnabel, D. Hose, H. Liu, W. Hall, C. Truwit, D. Hawkes, and D. Hill. Constructing patient specific models for correcting intraoperative brain deformation. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI’01)*, volume 2208 of *LNCS*, pages 1091–1098. Springer, Oct. 2001.
- [19] Matthieu Chabanas, Vincent Luboz, and Yohan Payan. Patient specific finite element model of the face soft tissues for computer-assisted maxillofacial surgery. *Med Image Anal*, 7(2):131–151, Jun 2003.
- [20] M.A.J. Chaplain. Avascular growth, angiogenesis and vascular growth in solid tumours: The mathematical modelling of the stages of tumour development. *Mathematical and Computer Modelling*, 23(6):47–88, 1996.
- [21] P.G. Ciarlet. *Mathematical Elasticity, Vol. I: Three-Dimensional Elasticity*. Studies in Mathematics and its Applications. North-Holland, Amsterdam, 1988.
- [22] O. Clatz, H. Delingette, E. Bardinet, D. Dormont, and N. Ayache. Patient specific biomechanical model of the brain: Application to parkinson’s disease procedure. In N. Ayache and H. Delingette, editors, *International Symposium*

-
- on *Surgery Simulation and Soft Tissue Modeling (IS4TM'03)*, volume 2673 of *LNCS*, pages 321–331, Juan-les-Pins, France, 2003. INRIA Sophia Antipolis, Springer-Verlag.
- [23] C.A. Cocosco, V. Kollokian, R.K.-S. Kwan, and A.C. Evans. Brainweb: Online interface to a 3d mri simulated brain database. *NeuroImage*, 5:425, 1997.
 - [24] Laurent D. Cohen. On active contour models and balloons. *CVGIP: Image Underst.*, 53(2):211–218, 1991.
 - [25] S. Cotin. *Modèles anatomiques déformables en temps réel: Application à la simulation de chirurgie avec retour d'effort*. Thèse de sciences, Université de Nice Sophia-Antipolis, November 1997.
 - [26] G.C. Cruywagen, D.E. Woodward, P. Tracqui, G.T. Bartoo, J.D. Murray, and E.C. Alvord. The modelling of diffusive tumours. *Journal of Biological Systems*, 3(4):937–945, 1995.
 - [27] C. Davatzikos, D. Shen, A. Mohamed, and S. Kyriacou. A framework for predictive modeling of anatomical deformations. *IEEE Trans. on Med. Imaging*, 20(8):836–843, 2001.
 - [28] B. M. Dawant, S. L. Hartmann, S. Pan, and S. Gadamssetty. Brain atlas deformation in the presence of small and large space-occupying tumors. *Comput Aided Surg*, 7(1):1–10, 2002.
 - [29] J.I. Díaz and J.I. Tello. *Computational Models for the Human Body*, pages 189–230. Handbook of Numerical Analysis (Ph. Ciarlet series editor). Elsevier, North-Holland, Amsterdam, 2004.
 - [30] H. Delingette. General object reconstruction based on simplex meshes. *International Journal of Computer Vision*, 32(2):111–146, September 1999.
 - [31] A. C. Evans, D. L. Collins, S. R. Mills, E. D. Brown, R. L. Kelly, and T. M. Peters. 2d statistical neuroanatomical models from 305 mri volumes. In *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pages 1813–1817, 1993.
 - [32] A.C. Evans, D.L. Collins, P. Neelin, D. MacDonald, M. Kamber, and T.S. Marrett. Three-dimensional correlative imaging: Applications in human brain mapping. *Functional Neuroimaging*, pages 145–162, 1994.
 - [33] M. Ferrant, A. Nabavi, B. Macq, P. Black, F. Jolesz, R. Kikinis, and S. Warfield. Serial registration of intraoperative MR images of the brain. *Medical Image Analysis*, 6(4):337–360, 2002.
 - [34] Guillaume Flandin. *Utilisation d'informations géométriques pour l'analyse*

- statistique des données d'IRM fonctionnelle*. PhD thesis, Université de Nice-Sophia Antipolis, April 2004.
- [35] Clément Forest. *Simulation de chirurgie par coelioscopie: contributions à l'étude de la découpe volumique, au retour d'effort et à la modélisation des vaisseaux sanguins*. PhD thesis, École Polytechnique, March 2003.
 - [36] Pascal J. Frey. Yams a fully automatic adaptive isotropic surface remeshing procedure. Technical Report RT-0252, INRIA, November 2001.
 - [37] Pascal Jean Frey and Paul Louis George. *Mesh Generation*. Hermes Science Publications, 2000.
 - [38] M. Ghambari. The Cross-Search Algorithm for Motion Estimation. *IEEE Transaction on Communication*, 38(7):950–953, July 1990.
 - [39] A Giese, L Kluwe, B Laube, H Meissner, M E Berens, and M Westphal. Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery*, 38(4):755–764, Apr 1996.
 - [40] E. Grimson, R. Kikinis, F. Jolesz, and P. Black. Image-guided surgery. *Scientific American*, 280(6):62–69, June 1999.
 - [41] J.E. Guinane. An equivalent circuit analysis of cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Am J Physiol.*, 223(2):425–30, Aug 1972.
 - [42] A. Haas, G. Matheron, and J. Serra. Morphologie mathématique et granulométries en place. 2e partie. Annales XII, Ecoles de mines, 1967.
 - [43] S.M. Haney, P.M. Thompson, T.F. Cloughesy, J.R. Alger, and A.W. Toga. Tracking tumor growth rates in patients with malignant gliomas: A test of two algorithms. *American Journal of Neuroradiology*, 22(1):73–82, Jan 2001.
 - [44] T. Hartkens, D. Hill, A. Castellano-Smith, D. Hawkes, C. Maurer Jr, A. Martin, W. Hall, H. Liu, and C. Truwit. Measurement and analysis of brain deformation during neurosurgery. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 22(1):82–92, January 2003.
 - [45] N. Hata, R. Dohi, S. Warfield, W.M. Wells, R. Kikinis, and Jolesz F.A. Multimodality deformable registration of pre- and intraoperative images for MRI-guided brain surgery. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, volume 1496, pages 1067–1074. Lecture Notes in Computer Science, 1998.
 - [46] P. Hellier, C. Barillot, E. Mémin, and P. Pérez. Hierarchical estimation of a dense deformation field for 3D robust registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(5):388–402, May 2001.

-
- [47] D. Hill, C. Maurer, R. Maciunas, J. Barwise, J. Fitzpatrick, and M. Wang. Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy. *Neurosurgery*, 43(3):514–26, September 1998.
 - [48] Chang-Hwan Im, Hyun-Kyo Jung, and Norio Fujimaki. Anatomically constrained dipole adjustment (ANACONDA) for accurate MEG/EEG focal source localizations. *Phys Med Biol*, 50(20):4931–4953, Oct 2005.
 - [49] A. Jain. Image data compression: a review. *Proc. IEEE*, 69:349–389, Jan 1981.
 - [50] Saad Jbabdi, Emmanuel Mandonnet, Hugues Duffau, Laurent Capelle, Kristin Rae Swanson, Melanie Pelegriani-Issac, Remy Guillevin, and Habib Benali. Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*, 54(3):616–624, Sep 2005.
 - [51] V.V. Jikov, Serguei M. Kozlov, O.A. Oleinik, and V.V. Zhikov. *Homogenization of differential operators and integral functionals*. Springer-Verlag, New York, 1994.
 - [52] M. Johnston and C. Papaiconomou. Cerebrospinal fluid transport: a lymphatic perspective. *News in Physiological Sciences*, 17(6):227–30, Dec. 2002.
 - [53] F. Jolesz. Image-guided procedures and the operating room of the future. *Radiology*, 204(3):601–612, May 1997.
 - [54] F. Jolesz. Future perspectives for intraoperative mri. *In Neurosurg Clinics of North America*, 16(1):201–213, January 2005.
 - [55] D. Kacher, S. Maier, H. Mamata, Y. Mamata and A. Nabavi, and F. Jolesz. Motion robust imaging for continuous intraoperative mri. *J Magn Reson Imaging*, 1(13):158–61, January 2001.
 - [56] G. Kantor, H. Loiseau, A. Vital, and J. J. Mazeron. Gross tumor volume (gtv) and clinical target volume (ctv) in adult gliomas. *Cancer Radiother*, 5(5):571–80, October 2001.
 - [57] M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos. Snakes: Active contour models. *International Journal of Computer Vision*, 1(4):321–331, 1988.
 - [58] G. Kellie. An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3d, and whose bodies were discovered in the vicinity of leith on the morning of the 4th of november 1821 with some reflections on the pathology of the brain. *Trans Med Chir Sci Edinb*, (1):84–169, 1824.
 - [59] P. Kleihues and W.K. Cavenee, editors. *World Health Organization Classification of Tumors of the Nervous System*. IARC Press, Lyon, France, 2000.

- [60] M. Knauth, C.R. Wirtz, V.M. Tronnier, N. Aras, S. Kunze, and K. Sartor. Intraoperative MR imaging increases the extent of tumor resection in patients with high-grade gliomas. *Am. J. Neuroradiology*, 20(9):1642–6, Oct 1999.
- [61] W.D. Lakin, S.A. Stevens, B.I. Tranmer, and P.L. Penar. A whole-body mathematical model for intracranial pressure dynamics. *J Math Biol.*, 46(4):347–83, Apr 2003.
- [62] J. A. Lazareff, R. Suwinski, R. De Rosa, Rosa R. De, and C. E. Olmstead. Tumor volume and growth kinetics in hypothalamic-chiasmatic pediatric low grade gliomas. *Pediatr Neurosurg*, 30(6):312–9, June 1999.
- [63] D Le Bihan, J F Mangin, C Poupon, C A Clark, S Pappata, N Molko, and H Chabriat. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13(4):534–546, Apr 2001.
- [64] W. Lorensen and H. Cline. Marching cubes: a high resolution 3d surface construction algorithm. In *Siggraph 87 Conference Proceedings*, volume 21 of *Computer Graphics*, pages 163–170, July 1987.
- [65] K. Lunn, K. Paulsen, D. Roberts, F. Kennedy, A. Hartov, and L. Platenik. Nonrigid brain registration: synthesizing full volume deformation fields from model basis solutions constrained by partial volume intraoperative data. *Computer Vision and Image Understanding*, 89(2):299–317, Feb. 2003.
- [66] G. Malandain. *Filtrage, topologie et mise en correspondance d’images médicales multidimensionnelles*. Thèse de sciences, Ecole Centrale de Paris, Septembre 1992.
- [67] Matti Malinen, Tomi Huttunen, and Jari P. Kaipio. An optimal control approach for ultrasound induced heating. *International Journal of Control*, 76(13):1323–1336, Sept 2003.
- [68] J.-F. Mangin, V. Frouin, I. Bloch, J. Régis, and J. López-Krahe. From 3D magnetic resonance images to structural representations of the cortex topography using topology preserving deformations. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 5(4):297–318, 1995.
- [69] A. Marmarou, K. Shulman, and R. Rosende. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg.*, (48):530–537, 1978.
- [70] G. Matheron and J. Serra. The birth of mathematical morphology. In *Mathematical Morphology, H. Talbot, R. Beare, Edts Proc. ISMM 2002, CSIRO Sydney 2002*, pages 1–16, 2002.

-
- [71] Paul J McCracken, Armando Manduca, Joel Felmlee, and Richard L Ehman. Mechanical transient-based magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med*, 53(3):628–639, Mar 2005.
 - [72] M. Miga, K. Paulsen, J. Lemry, F. Kennedy, S. Eisner, A. Hartov, and D. Roberts. Model-updated image guidance: Initial clinical experience with gravity-induced brain deformation. *IEEE Trans. on Med. Imaging*, 18(10):866–874, 1999.
 - [73] M. Miga, D. Roberts, F. Kennedy, L. Platenik, A. Hartov, K. Lunn, and K. Paulsen. Modeling of retraction and resection for intraoperative updating of images. *Neurosurgery*, 49(1):75–84, 2001.
 - [74] M. I. Miga, K. D. Paulsen, F. E. Kennedy, A. Hartov, and D. W. Roberts. Model-updated image-guided neurosurgery using the finite element method: Incorporation of the falx cerebri. *Lec. Notes in Comp. Sci. for 2nd Int. Conf. on MICCAI*, 1679:900–909, 1999.
 - [75] M.I. Miga, T.K. Sinha, D.M. Cash, R.L. Galloway, and R.J. Weil. Cortical surface registration for image-guided neurosurgery using laser-range scanning. *IEEE Transaction On Medical Imaging*, 22(8):973–985, August 2003.
 - [76] K. Miller. *Biomechanics of Brain for Computer Integrated Surgery*. Warsaw University of Technology Publishing House, 2002.
 - [77] A. Monroe. Observations on the structure and function of the nervous system. Creech & Johnson, Edinburgh, 1783.
 - [78] P F Morrison, M Y Chen, R S Chadwick, R R Lonser, and E H Oldfield. Focal delivery during direct infusion to brain: role of flow rate, catheter diameter, and tissue mechanics. *Am J Physiol*, 277(4 Pt 2):1218–1229, Oct 1999.
 - [79] Wolf Mueller, Christian Hartmann, Annegret Hoffmann, Wolfgang Lanksch, Jurgen Kiwit, Jorg Tonn, Julian Veelken, Johannes Schramm, Michael Weller, Otmar D Wiestler, David N Louis, and Andreas von Deimling. Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and denotes distinct molecular subsets. *Am J Pathol*, 161(1):313–319, Jul 2002.
 - [80] J.D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer-Verlag, New York, 2002.
 - [81] T. Nagashima, N. Tamaki, S. Matsumoto, B. Horwitz, and Y. Seguchi. Biomechanics of hydrocephalus: A new theoretical model. *Neurosurgery*, 21(6):898–904, 1987.
 - [82] C. Nimsky, O. Ganslandt, S. Cerny, P. Hastreiter, G. Greiner, and R. Fahlbusch. Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift

- p>using intraoperative magnetic resonance imaging.
- Neurosurgery*
- , 47(5):1070–9, November 2000.
- [83] Stanley Osher and James A Sethian. Fronts propagating with curvature-dependent speed: Algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations. *Journal of Computational Physics*, 79:12–49, 1988.
 - [84] S. Oudot, L. Rineau, and M. Yvinec. Meshing volumes bounded by smooth surfaces. Research report 5626, INRIA, 2005.
 - [85] S. Ourselin, X. Pennec, R. Stefanescu, G. Malandain, and N. Ayache. Robust registration of multi-modal medical images: Towards real-time clinical applications. Research report 4333, INRIA, 2001.
 - [86] S. Ourselin, A. Roche, S. Prima, and N. Ayache. Block matching: A general framework to improve robustness of rigid registration of medical images. In A.M. DiGioia and S. Delp, editors, *Third International Conference on Medical Robotics, Imaging And Computer Assisted Surgery (MICCAI 2000)*, volume 1935 of *LNCS*, pages 557–566, Pittsburgh, Pennsylvanie USA, october 11-14 2000. Springer.
 - [87] Sébastien Ourselin. *Recalage d’images médicales par appariement de régions - Application à la construction d’atlas histologiques 3D*. Thèse de sciences, Université de Nice Sophia-Antipolis, January 2002.
 - [88] Sébastien Ourselin, Radu Stefanescu, and Xavier Pennec. Robust registration of multi-modal images: towards real-time clinical applications. In Takeyoshi Dohi and Ron Kikinis, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI’02)*, volume 2489 of *LNCS*, pages 140–147, Tokyo, September 2002. Springer.
 - [89] A.A. Patel, E.T. Gawlinski, S.K. Lemieux, and R.A. Gatenby. A cellular automaton model of early tumor growth and invasion. *Journal of Theoretical Biology*, 213(3):315–331, Dec 2001.
 - [90] Perrine Paul, Oliver Fleig, and Pierre Jannin. Augmented virtuality based on stereoscopic reconstruction in multimodal image-guided neurosurgery: methods and performance evaluation. *IEEE Trans Med Imaging*, 24(11):1500–1511, Nov 2005.
 - [91] A. Peña, M.D. Bolton, H. Whitehouse, and J.D. Pickard. Effects of brain ventricular shape on periventricular biomechanics: A finite-element analysis. *Neurosurgery*, 45(1):531–538, 1999.
 - [92] Richard D. Penn, Max C. Lee, Andreas A. Linninger, Keith Miesel, Ste-

-
- ven Ning Lu, and Lee Stylos. Pressure gradients in the brain in an experimental model of hydrocephalus. *J Neurosurg*, 102(6):1069–1075, Jun 2005.
- [93] Guillaume Picinbono. *Modèles géométriques et physiques pour la simulation d'interventions chirurgicales*. Thèse de sciences, université de Nice Sophia-Antipolis, February 2001.
- [94] L. Platenik, M. Miga, D. Roberts, K. Lunn, F. Kennedy, A. Hartov, and K. Paulsen. In vivo quantification of retraction deformation modeling for updated image-guidance during neurosurgery. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 49(8):823–35, August 2002.
- [95] T. Poggio, V. Torre, and C. Koch. Computational vision and regularization theory. *Nature*, 317:314–319, Oct. 1985.
- [96] Jean-Philippe Pons. *Methodological and Applied Contributions to the Deformable Models Framework*. PhD thesis, Ecole Nationale des Ponts et Chaussées, Nov. 2005.
- [97] S.J. Price, N.G. Burnet, T. Donovan, H.A. Green, A. Pena, N.M. Antoun, J.D. Pickard, T.A. Carpenter, and J.H. Gillard. Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3t: A potential tool for assessing white matter tract invasion? *Clin Radiol*, 58(6):455–462, June 2003.
- [98] Stephen J Price, Alonso Pena, Neil G Burnet, Raj Jena, Hadrian A L Green, HA Green, T Adrian Carpenter, John D Pickard, and Jonathan H Gillard. Tissue signature characterisation of diffusion tensor abnormalities in cerebral gliomas. *Eur Radiol*, 14(10):1909–17, October 2004.
- [99] H. Rekate. The usefulness of mathematical modeling in hydrocephalus research. *Childs Nerv Syst*, 10(1):13–18, Jan 1994. Case Reports.
- [100] M. W. Retsky, D. E. Swartzendruber, R. H. Wardwell, and P. D. Bame. Is gompertzian or exponential kinetics a valid description of individual human cancer growth? *Med Hypotheses*, 33(2):95–106, October 1990.
- [101] J. Rexilius, S. Warfield, C. Guttmann, X. Wei, R. Benson, L. Wolfson, M. Shenton, H. Handels, and R. Kikinis. A novel nonrigid registration algorithm and applications. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 of *LNCS*, pages 923–931. Springer, 2001.
- [102] D. Roberts, A. Hartov, F. Kennedy, M. Miga, and K. Paulsen. Intraoperative brain shift and deformation: A quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases. *Neurosurgery*, 43(4):749–760, 1998.

- [103] A. Roche, G. Malandain, and N. Ayache. Unifying maximum likelihood approaches in medical image registration. *International Journal of Imaging Systems and Technology: Special Issue on 3D Imaging*, 11(1):71–80, 2000.
- [104] A. Roche, X. Pennec, G. Malandain, and N. Ayache. Rigid registration of 3d ultrasound with mr images: a new approach combining intensity and gradient information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(10):1038–1049, October 2001.
- [105] K. Rohr, H.S. Stiehl, R. Sprengel, T.M. Buzug, J. Weese, and M.H. Kuhn. Landmark-based elastic registration using approximating thin-plate splines. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(6):526–534, Jun 2001.
- [106] P. Rousseeuw. Least median-of-squares regression. *Journal of the American Statistical Association*, 79:871–880, 1984.
- [107] D. Rueckert, L. Sonoda, C. Hayes, D. Hill, M. Leach, and D. Hawkes. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast mr images. *IEEE Trans Med Imaging*, 18(8):712–21, 1999.
- [108] J. Ruiz-Alzola, C.-F. Westin, S. K. Warfield, C. Alberola, S. E. Maier, and R. Kikinis. Nonrigid registration of 3d tensor medical data. *Medical Image Analysis*, 6(2):143–161, 2002.
- [109] Yousef Saad. *Iterative Methods for Sparse Linear Systems*. PWS Publishing, Boston, MA, 1996.
- [110] Richard Satava. The current status of the future. In *Proc. of 4th Conf. Medicine Meets Virtual Reality (MMVR'96)*, Interactive Technology and the New Paradigm for Healthcare, pages 100–106. IOS Press, January 1996.
- [111] M. Schill, M. Schinkmann, H.-J. Bender, and R. Männer. Biomechanical simulation of the falx cerebri using the finite element method. In *18. Annual International Conference, IEEE Engineering in Medicine and Biology. S*, 1996.
- [112] M. Schmitt and J. Mattioli. *Morphologie Mathématique*. Masson, 1993.
- [113] M. Sermesant, O. Clatz, Z. Li, S. Lantéri, H. Delingette, and N. Ayache. A parallel implementation of non-rigid registration using a volumetric biomechanical model. In J.C. Gee, J.B. A. Maintz, and M. W. Vannier, editors, *Second International Workshop on Biomedical Image Registration WBIR'03*, volume 2717 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 398–407, Philadelphia, PA, USA, 2003. Springer-Verlag.
- [114] J. Serra. *Image Analysis and Mathematical Morphology*. Academic Press, London, 1982.

-
- [115] J. A. Sethian. *Level set methods and fast marching methods: Evolving interfaces in computational geometry, fluid mechanics, computer vision, and materials science*. Cambridge Monographs on Applied and Computational Mathematics. Cambridge University Press, second edition, 1999.
 - [116] F. Ségonne, J.-P. Pons, E. Grimson, , and B. Fischl. A novel level set framework for the segmentation of medical images under topology control. In *Workshop on Computer Vision for Biomedical Image Applications: Current Techniques and Future Trends*, 2005. To appear.
 - [117] D. Shen and C. Davatzikos. Hammer: hierarchical attribute matching mechanism for elastic registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(11):1421–1439, November 2002.
 - [118] Raimundo Sierra. Nonrigid registration of diffusion tensor images. Master’s thesis, Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETHZ), March 2001.
 - [119] Tuhin K Sinha, Benoit M Dawant, Valerie Duay, David M Cash, Robert J Weil, Reid C Thompson, Kyle D Weaver, and Michael I Miga. A method to track cortical surface deformations using a laser range scanner. *IEEE Trans Med Imaging*, 24(6):767–781, Jun 2005. Evaluation Studies.
 - [120] S. Sivaloganathan, G. Tenti, and J. M. Drake. Mathematical pressure volume models of the cerebrospinal fluid. *Appl. Math. Comput.*, 94(2-3):243–66, 1998.
 - [121] F. H. Sklar, C. W. Beyer Jr, and W. K. Clark. Physiological features of the pressure-volume function of brain elasticity in man. *J Neurosurg*, 53(2):166–172, Aug 1980.
 - [122] O. Skrinjar, A. Nabavi, and J. Duncan. Model-driven brain shift compensation. *Medical Image Analysis*, 6(4):361–374, 2002.
 - [123] Oskar Skrinjar. *Deformable Models in Image-Guided Neurosurgery*. PhD thesis, Yale University, May 2002.
 - [124] F. Starling. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *Journal of Physiology*, 19:312–326, 1896.
 - [125] R. Stefanescu, O. Commowick, G. Malandain, P.-Y. Bondiau, N. Ayache, and X. Pennec. Non-rigid atlas to subject registration with pathologies for conformal brain radiotherapy. In C. Barillot, D.R. Haynor, and P. Hellier, editors, *Proc. of the 7th Int. Conf on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2004*, volume 3216 of *LNCS*, pages 704–711, Saint-Malo, France, September 2004. Springer Verlag.
 - [126] Radu Stefanescu. *Parallel nonlinear registration of medical images with a*

- priori information on anatomy and pathology*. PhD thesis, Université de Nice – Sophia-Antipolis, March 2005.
- [127] Hannes Stephensen, Magnus Tisell, and Carsten Wikkelsø. There is no trans-mantle pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery*, 50(4):763–771, Apr 2002.
 - [128] S.A. Stevens. Mean pressures and flows in the human intracranial system, determined by mathematical simulations of a steady-state infusion test. *Neurological Research*, 22:809–814, 2000.
 - [129] S.A. Stevens and W.D. Lakin. Local compliance effects on the global csf pressure-volume relationship in models of intracranial pressure dynamics. *Mathematical and Computer Modeling of Dynamical Systems*, 6(4):445–465, 2000.
 - [130] J. M. Sullivan Jr., G. Charron, and K. D. Paulsen. A Three Dimensional Mesh Generator for Arbitrary, Multiple Material Domains. *Finite Elements in Analysis and Design*, 25:219–241, 1997.
 - [131] H. Sun, D. Roberts, A. Hartov, K. Rick, and K. Paulsen. Using cortical vessels for patient registration during image-guided neurosurgery: a phantom study. In Jr. Galloway, Robert L., editor, *Medical Imaging 2003: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display*, volume 5029, pages 183–191. Proceedings of the SPIE, May 2003.
 - [132] K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr., and J. D. Murray. Dynamics of a model for brain tumors reveals a small window for therapeutic intervention. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, 4(1):289–295, 2004.
 - [133] K.R. Swanson, E.C. Alvord Jr, and J.D. Murray. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Proliferation*, 33(5):317–329, Oct 2000.
 - [134] K.R. Swanson, E.C. Alvord Jr, and J.D. Murray. Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. *British Journal of Cancer*, 86(1):14–18, Jan 2002.
 - [135] K.R. Swanson, Carly Bridge, J D Murray, and Ellsworth C Alvord. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *J Neurol Sci*, 216(1):1–10, Dec 2003.
 - [136] Z. Taylor and K. Miller. Reassessment of brain elasticity for analysis of biomechanisms of hydrocephalus. *Journal of Biomechanics*, 37(8):1263–1269, Aug 2004.

-
- [137] G. Tenti, J. M. Drake, and S. Sivaloganathan. Brain biomechanics: mathematical modeling of hydrocephalus. *Neurological Research*, (22):19–24, 2000.
 - [138] P. Tracqui. From passive diffusion to active cellular migration in mathematical models of tumour invasion. *Acta Biotheoretica*, 43(4):443–464, Dec 1995.
 - [139] P. Tracqui, G.C. Cruywagen, D.E. Woodward, G.T. Bartoo, J.D. Murray, and E.C. Alvord Jr. A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Proliferation*, 28(1):17–31, Jan 1995.
 - [140] Philippe Tracqui and Mahidine Mendjeli. Modelling three-dimensional growth of brain tumours from time series of scans. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 19(4):581–598, June 1999.
 - [141] M. Ursino and C. A. Lodi. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol*, 82(4):1256–1269, Apr 1997.
 - [142] K Van Leemput, F Maes, D Vandermeulen, and P Suetens. Automated model-based bias field correction of MR images of the brain. *IEEE Trans Med Imaging*, 18(10):885–896, Oct 1999.
 - [143] R. Wasserman and R. Acharya. A patient-specific in vivo tumor model. *Mathematical Biosciences*, 136(2):111–140, Sep 1996.
 - [144] W. Wells, P. Viola, H. Atsumiand, S. Nakajima, and R. Kikinis. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*, 1(1):35–52, 1996.
 - [145] D. Xu, S. Mori, D. Shen, P. C. van Zijl, and C. Davatzikos. Spatial normalization of diffusion tensor fields. *Magn. Reson. Med.*, 50(1):175–182, July 2003.
 - [146] F. Yeung, S. Levinson, D. Fu, and K. Parker. Feature-adaptive motion tracking of ultrasound image sequences using a deformable mesh. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(6):945–956, Jun 1998.
 - [147] F. Zhang. *Matrix Theory: Basic Results and Techniques*. Springer-Verlag, 1999.
 - [148] Wang-Ning Zhou, Zhong-Ping Chen, Chao You, Yong-Gao Mu, Ke Sai, Jun-Ying Zhang, Xiang-Heng Zhang, Jin-Jian Cheng, and Hong-Chao Xu. Individualized therapy and outcomes of microsurgery, radiotherapy, and chemotherapy for astrocytoma. *Ai Zheng*, 23(11 Suppl 1):1555–60, November 2004.
 - [149] M C Zlatescu, A TehraniYazdi, H Sasaki, J F Megyesi, R A Betensky, D N

Louis, and J G Cairncross. Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms. *Cancer Res*, 61(18):6713–6715, Sep 2001.

Résumé

Abstract

