

INTERET DU RECALAGE AUTOMATIQUE DES IRM CEREBRALES DANS LE SUIVI: APPLICATION LA SCLEROSE EN PLAQUES

Christine Lebrun*, David Rey, Stéphane Chanalet°, Véronique Bourg*, Caroline Bensa*, Marcel Chatel*, Nicholas Ayache**, Grégoire Malandain****

(*) Service de Neurologie, CHU Nice

(°) Service de Radiologie, CHU Nice

() INRIA. Projet Épidaure, Sophia Antipolis**

Tirés à part : Christine Lebrun. Service de Neurologie. Hôpital Pasteur, 30 voie romaine. 06002. Nice. France.

Tel/fax :+33 4 92 03 85 27

Courriel : lebrun.c@chu-nice.fr

RESUME

L'imagerie par résonance magnétique a transformé la prise en charge de la sclérose en plaques. Elle apporte des renseignements sur un processus dynamique mal visualisé auparavant, optimise les capacités de diagnostic de la maladie et formalise l'évolution de la charge lésionnelle. Même si l'utilisation de l'IRM cérébrale pour le suivi des patients reste discutée, il est un fait que dans la pratique quotidienne, le neurologue ou le radiologue sont régulièrement confrontés à comparer les différents clichés des patients afin de pouvoir évaluer, au moins qualitativement, les modifications de charge lésionnelle dont le caractère actif est prédictif de mauvais pronostic. Les sources d'erreur lors de cette comparaison sont nombreuses et le pré-traitement de l'image, notamment le recalage extrinsèque ou intrinsèque permet d'en réduire l'importance. Nous rapportons une série de 12 patients présentant une forme rémittente de sclérose en plaques pour lesquels une comparaison de leurs IRMs par 2 neurologues sur des images non recalées et recalées, sans autres modifications des images, a modifié dans certains cas la proposition de traitement de fond.

Mots clés : SCLÉROSE EN PLAQUES, IRM, RECALAGE DES IMAGES

SUMMARY

The need of brain MRI as a more specific and more sensitive outcome measure in monitoring multiple sclerosis patients and in testing new therapies is generally accepted. The choice of MRI techniques, and the reproducibility of measure brain multiple sclerosis lesions are not define as an evidence for practionners. We evaluated the effect of repositionning in treatment decision for twelve relapsing remitting patients. Our results indicate that the effect of repositionning error can be encountered in the daily life situation and can influence neurologist's decision. This suggests the importance of adequate image pre-processing techniques before image interpretation.

KEY WORDS : MULTIPLE SCLEROSIS, MRI, IMAGING REGISTRATION

INTRODUCTION

Il est clairement établi que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) occupe une place fondamentale dans la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Pour le diagnostic, et parfois pour le suivi et la décision thérapeutique, il est devenu essentiel d'associer au profil évolutif clinique la quantification, la nature, et l'étendue des lésions séquellaires et actives en imagerie (Mc Farland, 1999). Pourtant, dans la pratique quotidienne qui nécessite que le neurologue confronte les IRM cérébrales successives de ses patients pour évaluer les modifications de la charge lésionnelle, plusieurs facteurs vont rendre difficile la comparaison de plusieurs séquences temporelles. La force du champ magnétique, les artefacts d'images, l'épaisseur des coupes, le type de séquences utilisées, le positionnement du patient, la dose de gadolinium, l'ordre de réalisation des séquences, les plans de coupe, sont autant de facteurs qui vont influencer les variations intra-individuelles observées. L'utilisation de protocoles d'acquisition identiques permet de minimiser ces facteurs d'erreur, mais n'est pas suffisante car elle ne supprime pas les différences de positionnement du patient entre 2 examens successifs. Il a été montré que le repositionnement précis du patient (Filippi et al, 1997) et que le recalage automatique des images (Woods et al, 1998) diminuaient significativement le nombre d'erreurs sur l'évaluation de la charge lésionnelle. Des algorithmes plus ou moins performants de recalage d'image (mise en correspondance) permettent de corriger des différences de positionnement du patient et facilitent ainsi le travail du praticien dans l'analyse des IRM en lui permettant de quantifier l'évolution de la maladie de façon précise et reproductible (West et al, 1997 ; Grimaud et al, 2002). Nous présentons les résultats d'un travail

comparant l'analyse par 2 neurologues des IRM cérébrales recalées et non recalées, à 2 instants différents de 12 patients présentant une SEP rémittente. Associé à l'histoire et l'examen cliniques, le recalage peut modifier la perception du caractère évolutif ou non de la charge lésionnelle, et parfois la prescription d'un traitement de fond.

PATIENTS ET METHODES

Ce travail a été réalisé dans les services de Neurologie et de Radiologie du CHU de Nice en collaboration pour le traitement d'image avec l'équipe Epidaure de l'INRIA de Sophia-Antipolis. Deux séquences temporelles d'IRM cérébrale de 12 patients, réalisées à 1 an d'intervalle en 2000 et 2001, ont été analysées par 2 neurologues avant et après recalage automatique. Le but de ce travail était de réifier l'intérêt du recalage dans la pratique quotidienne neurologique en comparant l'avis de 2 praticiens sur leur interprétation subjective IRM d'images recalées et non recalées. Tous les patients avaient une SEP de type rémittent d'après les critères de Mc Donald (Mc Donald et al, 2001) et avaient présenté au moins deux poussées dans les 2 ans précédant l'évaluation. On demandait au neurologue de préciser si les critères de Barkhof étaient présents ou pas (Barkhof et al, 1997). Le handicap fonctionnel était évalué par le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtzke (Kurtzke, 1983). Les IRM étaient réalisées selon un protocole d'acquisition standardisé sur un appareil à haut champs (1,5 T). Une série de 48 coupes jointives, de 3 mm d'épaisseur, dans le plan axial et en séquence pondérée en T2, était réalisée sur l'ensemble du crâne, la première coupe intéressant le bord inférieur du trou occipital, la dernière coupe étant située, de façon variable selon la taille du crâne, au niveau du vertex selon les paramètres techniques suivant :Fast spin-

echo ;TR: 4200 ms ;TE: 96 ms ;FOV :240X180 mm ;Matrice : 256X192 ; Epaisseur de coupe : 3,0 mm. Des coupes en séquences pondérées T1 sans et avec injection de gadolinium étaient réalisées avec les caractéristiques suivantes : Epaisseur de coupe : 0,8mm, taille du point : 1,016. Les images acquises ont été exportées sous forme numérique au format DICOM, anonymisées, et transférées sur le site de l'INRIA à Sophia-Antipolis. Il a été choisi d'utiliser une méthode de recalage rigide : la transformation recherchée était la composition d'une rotation tridimensionnelle – 3 paramètres – et d'une translation tridimensionnelle – 3 paramètres. La méthode choisie était basée sur la mise en correspondance d'amers géométriques (caractéristiques géométriques remarquables qui se retrouvent dans les deux images à recaler : points extraits manuellement, lignes de crêtes, points extrémaux, etc.). En l'occurrence nous avons utilisé le recalage des lignes de crête, pour ses propriétés de rapidité et de robustesse par rapport à des petites variations anatomiques (Thirion, 1996). Après recalage des deux IRM cérébrales d'un même patient, l'une d'entre elles a été rééchantillonnée dans la géométrie de l'autre, l'interpolation étant réalisée par des splines cubiques (Unser, 1999). Nous n'avons volontairement pas corrigé des variations d'intensité pouvant survenir entre deux examens, le clinicien en situation de pratique quotidienne ayant pas accès à de tels outils. La plupart du temps, il effectue une analyse globale qualitative, voire quantitative car comptage simple, s'il souhaite vérifier les critères de Barkhof. La présentation au neurologue des 2 examens recalés a été faite grâce à un outil de visualisation informatique. Les 2 neurologues avaient accès aux données cliniques du patient (âge de début de la maladie, nombre de poussées, évolution de l'EDSS, données IRM complètes à 2 instants successifs différents, non recalées et recalées). Ils devaient estimer, selon leur pratique clinique habituelle, si la charge active (nouvelles lésions en T2, ou

lésions T2 ayant augmenté de volume, et lésions T1 réhaussées après injection de gadolinium) leur semblait stable ou augmentée, sans quantifier de façon volumétrique les lésions. Ils proposaient ensuite un traitement de fond après analyse de l'ensemble des données cliniques et d'imagerie. Le critère de jugement principal était l'analyse par le clinicien de l'évolution clinique et IRM conduisant à une décision thérapeutique. Pour la proposition thérapeutique, tous les patients répondaient aux critères de prescription de l'interféron β (IFN) (au moins deux poussées dans les 2 ans). Le neurologue avait la possibilité de choisir la mitoxantrone (MITX) s'il estimait que le patient présentait une forme active et menaçante (au moins 2 poussées cliniques dans l'année avec une augmentation de la charge active en IRM). Aucun patient n'avait de contre-indication théorique à la mise en place du traitement de fond.

RESULTATS

Les caractéristiques cliniques des 12 patients suivis sont résumées dans la table 1. Il s'agissait de 8 femmes et 4 hommes, avec un âge médian de 28,5 ans (extrêmes : 18-51) présentant une forme rémittente évoluant en moyenne (M) depuis 2,2 ans (âge médian au diagnostic : 25,6 ans ; (extrêmes : 15-50) avec au moins 2 poussées dans les 2 ans précédents (M: 2,5). Le score EDSS était en moyenne de 2,5 (médiane : 2,25 ; extrêmes : 1-5) au moment de la proposition thérapeutique. Huit patients répondaient sur le premier instant IRM aux critères de Barkhof (Barkhof et al, 1997), les 4 autres aux critères de Paty (Paty et al, 1988) ; Sept patients présentaient une prise de contraste sur les séquences pondérées en T1 après injection de gadolinium. Les propositions thérapeutiques sont résumées dans la table 2. Pour le premier neurologue, après analyse des images non recalées, 6

patients présentaient une augmentation de la charge lésionnelle (CL) et seulement 3 après recalage des images. Pour le second neurologue, 4 patients avaient une augmentation de la CL non recalée et seulement 3 après recalage (les mêmes que le neurologue 1). Les évaluations subjectives des CL pour les 2 neurologues étaient identiques lorsqu'ils utilisaient les images recalées. L'utilisation du recalage d'image a donc eu deux effets : d'une part l'évolution de la CL a été revue à la baisse pour chacun des observateurs (deux images non recalées peuvent conduire à une fausse impression d'évolutivité), et d'autre part la variabilité inter-observateurs a disparue (l'interprétation des examens recalés est identique). En effet, la présentation des deux acquisitions dans la même géométrie permettait au praticien de réaliser une interprétation plus fiable (figure 1). Un outil adapté de visualisation, couplant les deux images recalées, permettait également de réaliser une interprétation plus rapide : le praticien n'ayant alors pas à rechercher, dans les deux images, les coupes se correspondant.

Pour la proposition de traitement de fond, l'interprétation des résultats est plus délicate. Il semble que la concordance de 100p.100 sur les variations de la CL entre les 2 neurologues ait eu un impact sur les propositions thérapeutiques dans la moitié des cas. Ce changement d'analyse n'a pas pour autant abouti à un consensus thérapeutique rappelant l'importance de l'histoire clinique et les habitudes de prescription individuelle. Les différences de choix thérapeutiques peuvent aussi s'expliquer par la variabilité intra-observateur : dans 2 cas, un neurologue a changé d'option thérapeutique sans modification de jugement sur l'évolution de la CL et avec les mêmes éléments cliniques. Enfin, la constatation de l'absence de variation de la charge lésionnelle sur les images recalées qui était initialement analysée comme évolutive a modifié pour 3 patients le type de traitement proposé avec comme

conséquence pratique de préférer l'immunomodulation (IM) à l'immunosuppression (IS).

DISCUSSION

L'imagerie médicale est un outil considérable dans l'approche et la compréhension de la SEP. Elle apporte aux cliniciens des renseignements sur l'état et l'évolution de la maladie grâce à une procédure non invasive pour les patients (Berry, 2001). Afin de proposer les nouvelles stratégies thérapeutiques avec les médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, il est indispensable de comprendre les relations existant entre un outil de mesure comme l'IRM et l'évolution clinique des patients. Dans les études de recherche clinique, l'IRM représente une technique objective et reproductible d'évaluation de l'effet des traitements sur l'activité infra-clinique de la maladie et des charges lésionnelles globale, active ou résiduelle. La reproductibilité des examens selon des protocoles standardisés demeure le problème actuel pour comparer des examens réalisés à des temps différents (Tourbah, 2001). Le développement de l'accessibilité et des connaissances de l'IRM dans la SEP a permis de révéler plusieurs points d'impact dans le diagnostic et le suivi de la maladie. L'importance de la charge lésionnelle sur le caractère prédictif des poussées (Barkhof et al, 1992), de l'EDSS (Filippi et al, 1995), ou de l'effet thérapeutique des traitements de fond (IFN β study group, 1995 ; Filippi et al, 1997, Pozzili et al, 1996). Ces études rendent de plus en plus évident l'intérêt d'uniformiser l'acquisition et l'analyse des IRM de patients acquises à des temps et des endroits différents. Contrairement aux études des syndromes cliniquement isolés permettant un suivi sur 15 ans d'évolution, l'analyse de la valeur prédictive positive de l'IRM dans les formes rémittentes a été limitée à des études transversales ou s'est focalisée sur les relations entre les variations de charge lésionnelle et l'évolution du

handicap dans les 2 à 5 ans suivants. Plusieurs études montrent que la fréquence des lésions rehaussées par le gadolinium est prédictive de poussée dans l'année qui suit (Molyneux et al, 1998) même si il semble que l'impact sur un handicap définitif reste faible (Kappos et al, 1999). Il n'est pourtant pas admis que l'IRM doit figurer dans les outils de suivi de routine des patients.

L'intérêt du repositionnement et du recalage des images dans l'analyse des données des études cliniques est démontré depuis plusieurs années (Goodkin et al, 1993 ; Capra et al, 1993 ; Gawne-Cain et al, 1996, Tan et al, 2002). Le pré-traitement informatique des examens d'un même patient réalisés à des temps et à des endroits différents permet d'en réduire la variabilité qui peut être de plusieurs ordres. Tout d'abord, on peut souvent observer une variabilité géométrique liée aux paramètres suivants : nature de l'acquisition (coronale, axiale ou sagittale), épaisseur des coupes, distance inter-coupes, et positionnement du patient dans l'appareil d'imagerie. La définition d'un protocole d'acquisition permet de rendre constants les premiers paramètres, tandis que la dernière cause de variation ne peut être corrigée qu'*a posteriori*, grâce aux techniques de recalage, qui permettent de mettre en correspondance avec une grande précision deux images d'un même patient qui n'ont pas été acquises simultanément. IL existe un grand nombre de techniques de recalage des images médicales (Maintz et Viergever, 1998), que l'on peut diviser en deux grandes classes : les méthodes géométriques, qui vont mettre en correspondance des amers géométriques extraits des images (qui peuvent être intrinsèques ou extrinsèques), et les méthodes iconiques qui minimisent (ou maximisent) une mesure de similarité entre les intensités des images sans procéder à cette étape de segmentation. Le choix d'une méthode particulière de recalage dépend du problème posé. Dans notre cas, il s'agit d'un recalage rigide, car intra-

sujet, et monomodal, puisqu'il s'agit de recalcr deux images IRM acquises avec la même séquence. En outre, la résolution des images manipulées (taille du pixel de $0,9 \times 0,9 \text{ mm}^2$ avec une épaisseur de coupe de 3 mm) est suffisamment élevée pour permettre d'extraire avec précision des amers géométriques. Dans ces circonstances, la méthode de recalage développée par Thirion (1996) permet d'obtenir une précision de l'ordre du dixième de millimètre (Pennec et al, 2000) soit d'un ordre de grandeur meilleur que des techniques basées sur des mesures de similarité (West et al, 1997) telle l'information mutuelle normalisée (Tan et al, 2002), qui est *a priori* plus adaptée pour un problème de recalage multi-modalité (Roche et al, 2000).

Le recalage permet de calculer la transformation existant entre deux acquisitions. Afin de présenter ces deux examens dans la même géométrie au praticien pour leur comparaison, on doit nécessairement rééchantillonner l'une des deux acquisitions dans la géométrie de l'autre. La méthode la plus répandue est l'interpolation trilineaire (Tan et al, 2002). Du point de vue du traitement du signal, la meilleure méthode d'interpolation consiste à utiliser le sinus cardinal (sinc), prohibitive d'un point de vue calculatoire ; nous avons donc opté pour un rééchantillonnage à base de fonctions splines cubiques qui d'une part sont une bonne approximation du sinus cardinal et d'autre part peuvent être mises en œuvre efficacement grâce à une implémentation récursive (Unser, 1999).

La variabilité entre les images peut aussi provenir des variations d'intensités. Celle-ci existe déjà à l'intérieur d'une même image (Sled et al, 1998) mais n'est *a priori* pas source d'erreur pour l'interprétation des images. Elle est cependant souvent flagrante entre deux examens effectués à des dates différentes, même si l'acquisition est réalisée sur le même appareil et avec la même séquence : dans ce cas, grâce à des

techniques basées sur l'utilisation de l'histogramme conjoint ou par égalisation d'histogrammes, il est possible d'homogénéiser les intensités d'images déjà recalées (Rey et al, 2001 ; Molyneux et al, 1998b). A notre connaissance, l'homogénéisation des intensités d'exams réalisés sur des appareils différents n'a pas encore été abordée dans la littérature. Afin de nous placer dans des conditions d'analyse correspondant seulement au repositionnement (sans correction du biais en intensité), nous n'avons pas appliqué ces techniques.

Même sur des images recalées, la variabilité inter-observateurs de l'analyse des données est encore importante (Rovaris et al, 1999 ; Molyneux et al, 1999). La réflexion des neurologues et des radiologues pour la comparaison des charges lésionnelles pourrait être facilitée par l'application de protocoles d'acquisitions d'imagerie, des outils de pré-traitement de l'image, et des comptes-rendus homogènes détaillant dans un ordre pré-défini la charge lésionnelle. Même s'il est admis que la décision de la mise en place d'un traitement de fond ne prend pas pour le moment en compte des critères d'imagerie (sauf après une première poussée), il est indiscutable que l'IRM influence actuellement le choix des neurologues. En recherche clinique de phase III, le volume des lésions cérébrales mesuré sur les séquences pondérées en T2 spin-echo (T2SE) a été utilisé comme objectif secondaire d'évaluation d'efficacité d'un traitement (Miller et al, 1996). Une proposition très récente incite à utiliser la charge lésionnelle en T2 et les lésions en T1 rehaussées par le gadolinium comme objectif primaire dans les études de recherche clinique testant l'efficacité des médicaments (Mc Farland et al, 2002), ces mesures paraissant plus sensibles et plus objectives que les critères cliniques comme le nombre de poussées ou l'EDSS.

La disponibilité de plusieurs classes médicamenteuses (IM ou IS) et l'indication d'un interféron β dès la première poussée ramènent au premier plan l'importance de l'imagerie. Toute proposition qui permettrait de faciliter le travail du neurologue dans la qualité du suivi (pré-traitement de l'image, protocoles d'acquisitions standardisés, compte-rendus homogènes) doit donc être favorisée. Notre travail met en évidence l'intérêt du recalage automatique des images pour uniformiser l'interprétation des différents praticiens. Il réifie cependant le fait que l'imagerie n'est pas le seul examen décisionnel dans la décision thérapeutique.

Table 1**Caractéristiques cliniques et IRM des patients*****MRI and clinical data***

Patients	Age au diagnostic	EDSS	Année du diagnostic	T1 gado	Nombre de poussées	Critères Barkhof
MA	15	4.0	1998	+	4	non
GY	19	3.0	1997	+	2	oui
MN	19	2.0	2000	+	3	oui
RS	19	3.0	2000	+	3	oui
TE	23	2.0	1995	-	2	oui
BS	23	1.0	2000	-	2	non
DM	24	2.0	2001	+	2	oui
HI	28	4.0	2000	+	3	non
GM	34	2.0	1999	-	2	oui
BV	40	2.5	1999	+	3	oui
DB	50	2.0	2000	-	2	non
DR	50	5.0	1997	-	2	oui

Table 2

Traitement proposé par les 2 neurologues en fonction de la comparaison entre 2 instants d'images recalées et non recalées

Proposed treatment after non registered and registered images analysis

Patients	Nombre de poussées	Variation CL T2 non recalée ¹	Traitement proposé Non recalé 1	Variation CL T2 Recalée 1	Traitement proposé Recalé 1	Variation CL T2 Non recalée 2	Traitement proposé Non recalé 2	Variation CL T2 Recalée 2	Traitement proposé Recalé 2
MA	4	+	MITX	+	MITX	+	MITX	+	MITX
GY	2	+	IFN	+	IFN	+	IFN	+	IFN
MN	3	+	MITX	-	IFN	+	IFN	-	IFN
RS	3	+	MITX	-	MITX	-	MITX	-	IFN
TE	2	-	IFN	-	IFN	-	IFN	-	IFN
BS	2	-	IFN	-	IFN	-	IFN	-	IFN
DM	2	-	IFN	-	IFN	-	IFN	-	IFN
HI	3	+	MITX	-	IFN	-	MITX	-	IFN
GM	2	-	IFN	-	IFN	-	IFN	-	IFN
BV	3	+	MITX	+	MITX	+	IFN	+	IFN
DB	2	-	IFN	-	IFN	-	IFN	-	IFN
DR	2	-	IFN	-	IFN	-	IFN	-	IFN

MITX : mitoxantrone

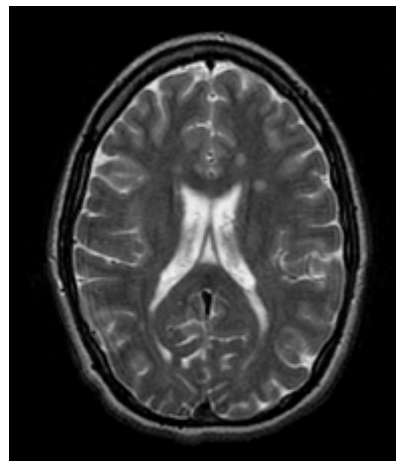
IFN : interféron β

CL : charge lésionnelle

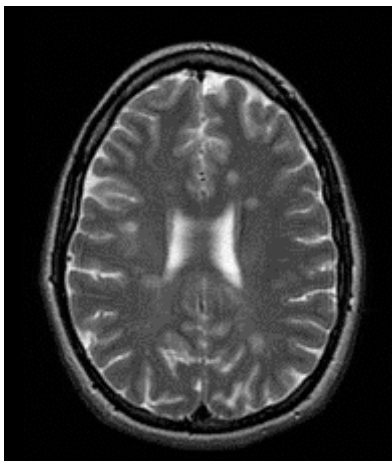
+ : augmentation de la charge lésionnelle active

- : stabilité de la charge lésionnelle active

Instant 1



Instant 2



Instant 2 recalé sur 1

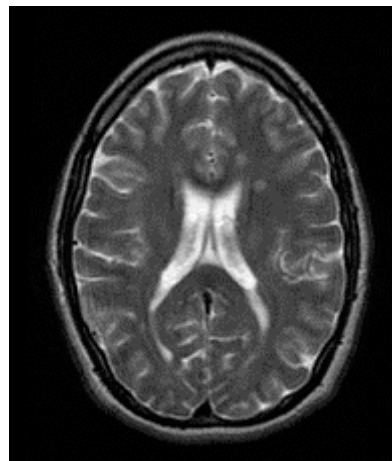


Figure 1 : Image du patient BS en séquence axiale T2 non recalée et recalée
De gauche à droite : instant 1 d'une coupe IRM pondérée en T2; instant 2 d'une coupe IRM pondérée en T2, où l'on discerne les deux mêmes petites lésions en regard de la corne frontale gauche; Instant 2 recalé sur 1 : coupe IRM pondérée en T2 du second examen, rééchantillonné après recalage avec le premier examen.

Non registered and registered axial T2 sequences of BS patient

From left to right : Time 1 of a T2-weighted ; Time 2 where we can see the same hypersignals near the left frontal horn ; Time 2 registered on time 1.

REFERENCES

- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G et al (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*; 120: 2059-2069.
- Barkhof F, Frequin ST, Hommes OR, et al (1992). A correlative trial of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high dose intravenous methylprednisolone. *Neurology* 42: 63.
- Berry I (2001). Critères diagnostiques de la sclérose en plaques en neuroimagerie. *Rev Neurol (Paris)* ; 157 :944-948.
- Capra R, Marciano N, Gasparotti R (1993). The effect of repositioning error on serial magnetic resonance imaging scans. *Arch Neurol*;50:570-571.
- Filippi M, Marciano N, Capra R, Rocca A, Prandini F, Gasparotti MA et al (1997). The effect of imprecise repositioning on lesion volume measurements in patients with multiple sclerosis. *Neurology*;49:274-276.
- Filippi M, van Waesberghe JH, Horsfield MA, Bressi S, Gasperini C, Youstry TA et al (1997). Interscanner variation in brain MRI lesion load measurements in MS: implications for clinical trials. *Neurology*;49:371-377.
- Filippi M, Paty DW, Kappos L et al (1995). Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis. A follow-up study. *Neurology* ; 45 :255-260.
- Gawne-Cain ML, Webb S, Tofts P, Miller DH (1996). Lesion volume measurement in multiple sclerosis: how important is accurate repositioning? *J Magn Reson Imaging*;6:705-713.
- Goodkin DE, Vanderburg-Medendorp S, Ross J (1993). The effect of repositioning error on serial magnetic resonance imaging scans [Letter]. *Arch Neurol*;50:569-570.
- Grimaud J, Zhu YM, Rombaudo M (2002). Les techniques d'analyse quantitative des IRM cérébrales : application à la SEP. *Rev Neurol (Paris)* ; 158 :3, 381-389.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group (1995). Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology*;45:1277-1285.

- Kappos L, Moeri D, Radue EW et al (1999). Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in MS : a meta-analysis. Gadolinium MRI meta-analysis group. *Lancet* ; 353 :964-969.
- Kurtzke JF (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*;33:1444-1452.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, - McFarland HF, et al (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*; 50: 121-127.
- McFarland HF (1999). Correlation between MR and clinical findings of disease activity in multiple sclerosis. *AJNR*; 20: 1177-1178.
- Mc Farland HF, Barkhof F, Antel J, Miller DH (2002). The role of MRI as a surrogate outcome measure in MS. *Mult Scler* ; 8 :40-51.
- Maintz JBA, Viergever MA (1998). A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, 2(1):1-36.
- Miller DH, Albert PS, Barkhof F, Francis G, Franck A, Hodkinson S et al (1996). Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol*;39:6-16.
- Molyneux PD, Filippi M, Barkhof F et al (1998). Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Ann Neurol* ; 43 :322-339.
- Molyneux PD, Wang L, Lai M, JG, Tofts PS, Moseley IF, HD (1998b). Quantitative techniques for lesion load measurement in multiple sclerosis: an assessment of the global threshold technique after non-uniformity and histogram matching corrections. *Eur J neurol*, 5(1) : 55-60.
- Molyneux PD, Miller DH, M Filippi, et al (1999). Visual analysis of serial T2-weighted MRI in multiple sclerosis: intra- and inter observer reproducibility. *Neuroradiology*;41:882-888.
- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, EisenKA, et al (1988). MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, 38: 180-185.

- Pennec X, Ayache N, Thirion, JP (2000). Landmark-based registration using features identified through differential geometry. In Handbook of Medical Imaging. Bankman I (ed), Academic Press, pp 499-513.
- Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, et al (1996): Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon- β -1a: a short-term study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 251-258.
- Rey D, Stoeckel J, Malandain G, Ayache N (2001). A Spatio-temporal model-based statistical approach to detect evolving multiple sclerosis lesions. IEEE workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis (MMBIA'01 proceedings).
- Roche A, Ayache N, Malandain G (2000). Unifying Maximum Likelihood Approaches in Medical Images Registration. International Journal of Imaging Systems and Technology, special issue on 3D imaging; 11(1): 71-80.
- Rovaris M, Barkhof F, Bastianello S, Gasperini C, Tubridy N, Yousry TA et al (1999). Multiple sclerosis: Inter observer agreement in reporting active lesions on serial brain MRI using conventional spin echo, fast spin echo, fast-fluid attenuate inversion recovery and post-contrast T1-weighted images. *J neurol.* ;246:920-925.
- Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A non-parametric method for automatic correction of non-uniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17:87-97.
- Tan IL, Van Schinjndel RA, Van Walderveen MAA, Quist M, Bos R, et al (2002). Magnetic resonance image registration in multiple sclerosis :comparison with repositioning error and observer-based variability. *J Magn Res Imaging* ;15 :505-510.
- Thirion, JP (1996). New Feature Points based on Geometric Invariants for 3D Image Registration. *International Journal of Computer Vision*, 18(2):121-137.
- Tourbah A (2001). Intérêt du suivi des patients atteints de SEP. *Rev Neurol (Paris)* ;157 (8-9) :1124-1127.
- Unser M (1999). Splines: a perfect fit for signal and image processing. *IEEE Signal Processing Magazine*, 16(6):22-38.

- West J, Fitzpatrick JM, Wang MY, et al (1997). Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *J Comput Assist Tomogr*;21:554-566.
- Woods RP, GraftonST, WatsonJDG, Sicotte NL, Mazziotta JC (1998). Automated image registration :II. Intersubject validation of linear and nonlinear models. *J Comput Assist Tomogr* ;22 :153-165.