

# Proposition d'ARC 2007-2008

## BrainVar : Etude et modélisation de la variabilité anatomique du cerveau humain

29 janvier 2007

### Résumé

Comprendre et modéliser l'anatomie individuelle du cerveau et sa variabilité au sein d'une population est un problème difficile à cause de l'absence de modèles physiques pertinents, de la complexité des formes en particulier au niveau cortical, et du grand nombre de degrés de libertés impliqués. Les applications sont pourtant très importantes, que ce soit en imagerie médicale pour guider l'adaptation de modèles génériques de l'anatomie (atlas) vers des données spécifiques à chaque patient ou en neurosciences pour minimiser l'influence de la variabilité anatomique dans les analyses de groupe au niveau fonctionnel. A l'heure actuelle, chaque équipe se focalise indépendamment sur des aspects particuliers du problème général, et propose donc des approches différentes mais qui s'avèrent souvent complémentaires. L'objectif de cette ARC est de fédérer les efforts de plusieurs groupes en France pour faire mûrir les véritables enjeux et les verrous relatifs à une future plate-forme de neuroanatomie algorithmique. A long terme, il s'agit de mutualiser non seulement des outils algorithmiques, mais aussi des bases d'évaluation qui font encore actuellement défaut. Cette ARC s'oriente donc selon les deux axes assez traditionnels : la neuroimagerie anatomique et fonctionnelle, et un axe émergent - l'anatomie algorithmique - qui vise à analyser et modéliser les ponts qui doivent exister entre ces domaines.

## 1 Participants

- **ASCLEPIOS, INRIA Sophia Antipolis** : Xavier Pennec (Coordinateur), Nicholas Ayache, Pierre Fillard, Stanley Durrleman.
- **LNAO, Neurospin, CEA - DSV - DRM- SHFJ** : Jean-François Mangin, Cyril Poupon, Denis Rivière, Yann Cointepas, Alexis Roche, Edouard Duchesnay, Arnaud Cachia, Fabrice Poupon, Mathieu Perrot, Zhong Yi Sun, Irina Kezele, Valdis Gudmundsdottir, Vincent El Kouby.
- **Neurospin, INRIA Futurs** : Bertrand Thirion, Alan Tucholka et Cécilia Damon.
- **MMiXT, CNRS UPR640 LENA, Pitié-Salpêtrière** : Sylvain Baillet, Olivier Colliot, Marie Chupin, Eric Bardinet, Didier Dormont, Dominique Hasboun, Line Garnero.
- **VisAGeS, IRISA Rennes** : Christian Barillot, Pierre Helier, Bernard Gibaud, Sylvain Prima.
- **LSIS, UMR 6168, équipe LXAO, Marseille** : Olivier Coulon, Cédric Clouchoux, Grégory Operto.
- **CMLA, ENS Cachan** : Alain Trounevé, Stephanie Allassonnière, François-Xavier Vialard.

## 2 Introduction

### 2.1 Anatomie algorithmique

L'anatomie algorithmique (Computational Anatomy) est une discipline émergente qui vise à analyser et modéliser la variabilité biologique de l'anatomie humaine à l'échelle de la population. Le but est non seulement de modéliser l'anatomie moyenne (ou une anatomie représentative) et ses variations normales, mais aussi de découvrir des différences entre des populations, par exemple normale versus pathologique. Ces étapes sont nécessaires pour détecter et classer les pathologies à partir d'anomalies structurales, mais aussi pour guider plus justement l'adaptation de modèles génériques de l'anatomie (atlas) vers des données spécifiques à chaque patient. Dans le cas du cerveau, un autre but très important est de minimiser l'influence de la variabilité anatomique dans les études de groupe au niveau fonctionnel.

La méthode générale est d'identifier des primitives géométriques représentatives (points, courbes, surfaces), et de modéliser leur distribution statistique [18], par exemple en calculant une forme moyenne et une structure de covariance après une mise en correspondance de groupe. Il y a une hiérarchie de primitives géométriques qui va des primitives ponctuelles (landmarks) aux transformations de dimension finie ou infinie (transformations rigides, localement affines, difféomorphismes) en passant par les courbes, les surfaces et les images (volumes 3D). Ces primitives appartiennent en général à des variétés différentielles plutôt qu'à des espaces vectoriels, ce qui pose un certain nombre de problèmes théoriques et pratiques pour mener des inférences statistiques [32, 1].

Pour considérer toutes les variétés anatomiques dans un cadre unifié, Grenander [17] a proposé d'encoder l'anatomie moyenne dans un modèle (template) qui peut se composer de courbes, de surfaces et d'images, et de considérer la variabilité comme une probabilité de déformation dans l'espace des transformations spatiales. S'il y a aujourd'hui de nombreuses méthodes de recalage inspirées de modélisations physiques qui peuvent traiter correctement les déformations intra-sujet, il est bien plus difficile de modéliser les relations entre l'anatomie de sujets différents. L'absence de modèle physique conduit à rechercher statistiquement ces relations à partir d'observations, la plupart du temps des images (apprentissage). En pratique, il n'est cependant pas clair de savoir si un seul modèle est suffisant pour décrire la totalité de la variabilité, spécialement dans le cas du cerveau où il existe des différences topologiques au sein d'une même population. De plus, le nombre de degrés de liberté du système est si grand que la construction mathématique d'un atlas optimal est un problème mal posé.

L'anatomie algorithmique est donc à l'interface de la géométrie, des statistiques et de l'analyse d'images. C'est un champ actuellement très actif comme le démontre l'école d'été sur les mathématiques de l'imagerie du cerveau organisée en juillet 2004 par P. Thompson (UCLA) et M. Miller (Johns Hopkins) [44], ou le succès du premier workshop sur les fondations mathématiques de l'anatomie algorithmique (Mathematical Foundations of Computational Anatomy - MFCA'06) organisé en conjonction avec MICCAI'06 [35].

### 2.2 Neuroanatomie algorithmique

Dans le cas du cerveau, l'idée sous-jacente à beaucoup d'efforts est l'inférence de modèles dits structurels, c'est-à-dire de subdivisions du cerveau en différentes entités [27]. Les lobes constituent le premier niveau de cette description. Pour ce qui est des sillons corticaux [25, 39, 28, 7, 22, 26], des faisceaux de fibres [9, 24] ou de la parcellisation du manteau cortical [13, 14, 41], les modèles actuels sont insuffisants et souvent passablement incomplets voire inexistantes. Une fois définies, ces entités linéiques, surfaciques et autres peuvent être l'objet de multiples développements permettant de caractériser leur variabilité entre individus ou de les utiliser comme amers pour mettre en correspondance les cerveaux ou les surfaces corticales. Plutôt que de chercher à construire un modèle global unifié *ab initio*, nous pensons qu'il est préférable de comparer dans un premier temps les statistiques obtenues avec différentes méthodes sur différentes primitives anatomiques pour identifier les biais introduits par les hypothèses de ces méthodes, puis de comparer les résultats obtenus avec différents jeux de données. En validant les statistiques de variabilité aux points où elles sont comparables (validation par consensus) et en les fusionnant aux endroits où elles sont complémentaires, nous espérons pouvoir expliquer et modéliser une partie significative la variabilité.

La notion d'inférence conduit également à l'étude de la croissance cérébrale, qui permet de mieux comprendre la variabilité inter-individuelle [23]. Le spectre va de de l'imagerie anténatale aux adultes (voire au 3ième âge si l'on considère le vieillissement) en passant par les grands prématurés, les bébés, les enfants et les adolescents. Chaque type de primitive et chaque classe d'âge conduit à des collaborations spécifiques pour l'acquisition des données et des problèmes d'analyse d'images spécifiques. Le but est bien évidemment de relier l'ensemble.

L'introduction d'informations fonctionnelles doit par ailleurs permettre d'émettre des hypothèses et de spécifier plus rigoureusement la variabilité du cerveau [4, 45]. Certaines zones du cerveau peuvent en effet être définies par des marqueurs fonctionnels (place/face areas, cortex rétinotopique, MT/V5) plus clairement que par des marqueurs anatomiques. Toutefois, on ne peut parler de marqueurs qu'après avoir élaboré un modèle structural de l'activité fonctionnelles, comme proposé par exemple dans [10] ou [42, 43] : ceci plaide pour un rapprochement méthodologique entre analyse fonctionnelle et analyse anatomique. L'élaboration de ces modèles nécessite encore des efforts, car l'inférence statistique demeure délicate pour les approches structurales.

D'autre part, il est important de se demander quelle est la contre-partie fonctionnelle de la variabilité anatomique, de manière à préparer une analyse causale de la variabilité. Mesurer la variabilité risque d'être une démarche vaine sans la mise en place d'un modèle explicatif, que celui-ci soit descriptif (description des bifurcations dans la trajectoire du développement des cerveaux), génératif (en quoi un modèle de croissance rend il compte de certaines composantes de la variabilité) ou de manière implicite sous la forme d'un classifieur (prédiction d'informations sur les sujets à partir de caractéristiques d'imagerie). Dans cette problématique, les données fonctionnelles peuvent entrer dans le cadre explicatif (modèles génératif) ou s'ajouter aux données pour les préciser (classifieur). La constitution prochaine de grosses bases de donnée en neuroimagerie fonctionnelle (e.g. projet européen Imagen, dans lequel le CEA-SHFJ est engagé) associé à des données génétiques et comportementales est une des clés du problème.

Enfin, il y a une évidence croissante en faveur d'un lien étroit entre localisation fonctionnelle et connectivité anatomique, telle que la décrit l'IRM de diffusion [3]. Il est clair qu'une caractérisation fine des zones corticales reliées par les faisceaux est un point essentiel. Entre autres, on pourrait se demander si un faisceau de fibre ne définit pas un homéomorphisme local entre certaines zones du cortex (les zones "topiques" : rétinotopiques, somatotopiques etc).

Pour résumer, l'ARC s'oriente selon les deux axes assez traditionnels - neuroimagerie anatomique et fonctionnelle - et un axe émergent - l'anatomie algorithmique - qui vise à analyser et modéliser les ponts qui doivent exister entre ces domaines. Les questions portent à la fois sur des mesures anatomiques et sur des correspondances fonctionnelles après la normalisation des anatomies. Les mesures qui sont objets de l'étude diffèrent mais elles ont en commun le problème de la mise en correspondance et de la normalisation spatiale qui est au coeur de l'anatomie algorithmique.

### 3 Objectifs de l'ARC

De par la très grande complexité du problème, chaque groupe de recherche s'intéresse à un ou plusieurs aspects particuliers du problème général de la variabilité neuroanatomique : une classe d'âge, un type de primitive anatomique, un type de méthode statistique. Chacun propose donc des approches différentes mais qui s'avèrent souvent complémentaires. L'objectif de cette ARC est de fédérer les efforts de plusieurs groupes importants en France sur ces enjeux majeurs. Il est frappant qu'après plusieurs années de développements en parallèle, les équipes participant à cette ARC se retrouvent à un croisement de besoins communs.

A long terme, il s'agit de mutualiser non seulement des outils algorithmiques, mais aussi des bases d'évaluation qui font encore actuellement défaut. Cependant, il paraît prématuré de vouloir dès maintenant proposer un cadre général car le problème est encore excessivement mal posé. L'objectif de ces deux ans de collaboration sera donc de faire mûrir les véritables enjeux et les verrous qui s'y rattachent en vue du dépôt d'un projet ANR ou FET européen sur une plate-forme pour la neuroanatomie algorithmique. Nous estimons qu'un an est nécessaire pour faire l'état des lieux des méthodes et des jeux de données disponibles et que la deuxième année permettra d'amorcer la fusion des méthodes en comprenant mieux quelles sont les hypothèses

implicites et leurs conséquences algorithmiques. Pour atteindre ces objectifs, la méthode sera de promouvoir des collaborations bi ou tripartites sur des objectifs précis (e.g. comparaisons de méthodes sur le même jeu de données, comparaison des résultats d'une même méthode sur des jeux de données différents, méthodes pour fusionner les résultats, etc), et de se réunir très régulièrement pour bien communiquer autour des différents aspects regardés. Il est important de considérer plusieurs classes d'applications, de méthodes et de données pour pouvoir mieux cerner le coeur du problème et les difficultés qui sont véritablement centrales. Sur la base de ces analyses, un post-doc sera alors à même d'intégrer en deuxième année les modèles de variabilité les plus pertinents pour mieux contraindre la normalisation spatiale.

### 3.1 Axes de recherche

Comme nous l'avons vu ci-dessus, de nombreuses sources d'information anatomique sont possibles pour le cerveau : des amers corticaux comme les sulci et les gyri, la surface de parties internes comme les ventricules, l'hippocampe ou le corps calleux, les groupes de fibres issues de la tractographie à partir d'IRM de diffusion, les amers fonctionnels... Un premier axe consiste à recenser ces méthodes de mesure de l'anatomie du cerveau et d'analyse de sa variabilité, voire à en développer de nouvelles plus précises. Toutes ces sources procurent individuellement une vision partielle et biaisée de la variabilité globale. On espère toutefois observer un bon accord dans certaines régions et des informations complémentaires dans d'autres : ceci permettra d'interpréter puis de concevoir des modèles permettant d'expliquer la variabilité anatomo-fonctionnelle du cerveau, ce qui constitue le deuxième axe de recherche de l'ARC. Enfin, l'utilisation de ces modèles devrait permettre d'obtenir des méthodes de normalisation plus robustes pour les application en imagerie médicale, donc des analyses de groupes plus significatives en neurosciences et une personnalisation des atlas plus robuste pour les applications médicales. Cette ARC s'inscrit donc parfaitement dans les défis prioritaires de l'INRIA avec la modélisation du vivant, le couplage modèles et données et l'intégration des STICS dans les technologies médicales. Nous détaillons ci-dessous pour chacun de ces trois axes les thèmes de collaboration qui intéressent plus de deux équipes.

#### Méthodes de mesure et d'analyse de la variabilité anatomique du cerveau

- Aspects mathématiques de la modélisation de la variabilité en 3D : statistiques sur des ensembles de courbes, de surfaces, de déformations; comparaison et fusion de ces types de statistiques.
- Aspects mathématiques de la modélisation de la variabilité sur la surface corticale : aspects fondamentaux et pratiques de la mise en correspondance des surfaces corticales avec des amers structuraux et fonctionnels, variabilité des lignes de fond de sillon, parcellisation de la surface corticale, méthodes de morphométrie à partir d'attributs surfaciques.
- Construction de modèles stochastiques pour l'analyse de la variabilité, en particulier choix des structures de modèles et problèmes d'inférences.
- Mesures anatomiques par imagerie de diffusion structurale : protocoles d'acquisition en IRM<sub>d</sub> haute résolution spatiale, exploration, validation et élaboration de modèles de diffusion HARDI a travers le développement de fantômes physiques de diffusion.
- Étude de la cytoarchitecture du cortex par IRM<sub>d</sub> : méthodes de clustering des fibres issues de la tractographie, analyse statistique de la variabilité inter-individuelle de ces faisceaux et des mesures IRM<sub>d</sub> sous-jacentes.

#### Modélisation de la variabilité anatomo-fonctionnelle du cerveau

- Étude de la morphométrie anatomique avec comparaison entre groupes sains et pathologiques; définition de nouveaux indices morphométriques mettant en lumière les contrastes (e.g. amygdale et hippocampe dans les démences précoces).
- Problèmes mathématiques liés aux modèles de croissance : couplage évolution temporelle / variabilité inter-individuelle; hypothèse d'ergodicité croissance / population (au lieu du temps / espace habituel); bifurcations pouvant expliquer des différences topologiques; problèmes d'estimation des modèles.

- Étude de la co-variabilité anatomo-fonctionnelle. Corrélation entre amers anatomiques (faisceaux de fibres, sillons) et amers fonctionnels (zones spécialisées). Définition de systèmes de coordonnées sur la surface corticale, surtout pour la mise en correspondance inter-sujet dans le cadre d’analyses fonctionnelles surfaciques. Le but est de fiabiliser la cartographie fonctionnelle, dans la perspective de l’imagerie à haute résolution, voire de remplacer les techniques de normalisation iconiques existantes.
- Analyse et explication de la variabilité anatomo-fonctionnelle observée en neuroimagerie à partir de données comportementales et génétiques. Comparaison des études de groupe classiques et des techniques de classification. Sélection des features anatomo/fonctionnels susceptibles d’être pertinents pour la classification. Étude du lien entre variabilité anatomique et fonctionnelle à partir de facteurs explicatifs.

#### **Utilisation des modèles pour mieux contraindre la normalisation spatiale**

- Prise en compte de la variabilité dans des algorithmes de recalage non rigide pour le recalage inter-sujet. Choix de la métrique utilisée dans le recalage non rigide. Introduction de corrélations à longue distance.
- Recalage hybride difféomorphe avec des contraintes corticales, locales ou venant d’atlas probabilistes de sillons corticaux.
- Couplage numérique/symbolique pour la reconnaissance de modèles morphologique dans des cas individuels (voire le guidage d’outils de segmentation).
- Exploration d’un modèle explicatif de variabilité (racines sulcales) pour contraindre la localisation corticale et la mise en correspondance de surfaces.

## **4 Domaines de compétence des équipes**

### **4.1 Asclepios, INRIA Sophia**

Dans le cadre de l’anatomie algorithmique (Computational Anatomy), le projet Asclepios s’intéresse à l’analyse et à la modélisation de la structure anatomique du cerveau et de son évolution au cours du temps, lors la croissance, du vieillissement ou de maladie neuro-dégénératives. La démarche que nous avons adoptée est d’analyser la variabilité au sein d’une population de primitives anatomiques telles que des lignes sulcales manuellement déliées par des neuroanatomistes à la surface du cortex. En collaboration avec le LONI (équipe associée BrainAtlas), nous avons ainsi modélisé les premiers et seconds moments de chaque ligne sulcale par une ligne moyenne et un champ épars de matrices de covariance le long de ces courbes. Cette information est alors extrapolée à tout le cerveau grâce à une EDP de diffusion harmonique sur le champ de tenseur des matrices de covariance [34]. Le champ dense de variabilité 3D que nous obtenons apparaît être en accord avec les résultats publiés précédemment sur des échantillons plus petits. Nous avons aussi mis au point des tests statistiques qui démontrent la pertinence de notre modèle, et de nouvelles méthodes pour analyser l’asymétrie de cette variabilité [12].

Une approche complémentaire consiste à analyser les champs de transformations denses permettant de superposer les anatomies des différents sujets (Tensor-based morphometry). Nous avons proposé un cadre mathématique pour apprendre la métrique sur la déformation à partir d’un ensemble de déformations provenant de recalages inter-sujet et pour réutiliser cette métrique comme un terme de régularisation dans un algorithme de recalage non-rigide de manière consistante (élasticité Riemannienne [36, 33]). Des expériences préliminaires ont séparément montré la pertinence des deux étapes de la méthode. Il s’agit maintenant d’analyser les résultats de plusieurs méthodes de recalage et de les comparer à ceux de la variabilité sulcale.

Un des points clefs de notre démarche est d’utiliser plusieurs sources de données et plusieurs types de modélisations pour pouvoir s’affranchir des biais inhérents à chaque modèle / jeux de donnée. Il reste cependant à concevoir des modèles intégratifs pour comparer et fusionner les prédictions des différents modèles. Nous espérons obtenir dans un premier temps des résultats nouveaux en neuroanatomie, par exemple la mise en évidence de corrélations entre différents points du cerveau ou celle de différences morphométriques entre populations. Dans un second temps, l’utilisation des modèles de variabilité devrait permettre de mieux

guider le transfert des informations a priori collectées dans des atlas génériques vers l'anatomie spécifique de chaque sujet ou patient à des fins de diagnostic ou thérapeutique, et à l'inverse d'obtenir des informations statistiquement plus pertinentes et mieux localisées lors d'analyses de groupe en neurosciences.

## 4.2 Equipe MMiXT, CNRS UPR640 - LENA

Nous développons actuellement deux axes de recherche qui concernent le projet BrainVAR. Tout d'abord nous avons développé des méthodes de segmentation spécifiques à des structures mal définies dans les images IRM standards, telles que l'amygdale et l'hippocampe [5]. Ces méthodes sont maintenant l'instrument d'études de cohortes de patients souffrant de démences dégénératives à l'issue desquelles des besoins en morphométrie computationnelle vont émerger [30, 6]. D'autre part, nos travaux en imagerie fonctionnelle électromagnétique MEG et EEG à l'échelle d'un groupe de sujets nécessitent la mise en correspondance d'anatomies individuelles [2, 40]. La sensibilité des tests statistiques sur les scores fonctionnels [31] dépend directement de la qualité du recalage anatomique. Nos principaux points d'intérêt pour ce qui concerne les thématiques abordées par cette proposition d'ARC concernent donc :

- les aspects fondamentaux et pratiques de la mise en correspondance des surfaces corticales pour une meilleure détection des activations fonctionnelles dans des études de groupes de sujets (notamment en MEG/EEG) : utilisation d'amers structurels et fonctionnels ;
- la définition de systèmes de coordonnées sur la surface corticale ;
- la définition de nouveaux indices morphométriques pour le contraste sain vs. pathologique. Nous avons notamment des études en cours sur l'amygdale et l'hippocampe dans les démences précoces (i.e. avec un corpus de données assez conséquent).

Nous étudions en particulier la mise en correspondance des enveloppes corticales grâce à une collaboration récente avec les équipes du CEA-SHFJ et du CMLA. La piste que nous explorons concerne l'évaluation des méthodes de transports par difféomorphismes appliquées aux arborescences sulcales. A terme, les amers fonctionnels que B. Thirion évalue en IRMf constituent une approche très prometteuse que nous aimerions tester en MEG/EEG.

## 4.3 VisAGeS, IRISA

L'Unité/Projet VisAGeS - U746 est une équipe de recherche reconnue conjointement par l'INSERM et l'INRIA et appartenant à l'IRISA (UMR CNRS 6074, Université de Rennes I). VISAGES travaille dans le domaine du développement de nouveaux algorithmes de traitement informatique des images médicales et des interventions assistées par ordinateur.

Sur le plan méthodologique, nos recherches concernent la fusion d'images notamment dans le domaine du recalage non rigide et/ou hybride d'images (par exemple étude des phénomènes dissipatifs ou évolutifs en chirurgie) en combinant des informations iconiques et géométriques pour mieux étudier la variabilité morphologique et fonctionnelle du cerveau humain [20, 21], ou encore en analyse d'images médicales cérébrales pour mieux intégrer des modèles a priori numériques ou symboliques [8, 11], ou enfin dans le domaine de la représentation des informations médicales autour des ontologies et technologies du web.

Nous nous intéressons principalement aux applications cliniques et plus particulièrement aux pathologies du système nerveux central, avec un effort particulier pour l'analyse des images de sclérose en plaques et pour la neurochirurgie guidée par l'image à travers l'imagerie per-opératoire. Au-delà, notre activité concerne l'épilepsie (notamment sous son volet chirurgical), les démences et les maladies dégénératives, ou encore les pathologies psychiatriques de l'enfant et de l'adulte comme les dysphasies, les dépressions légères ou encore les TOC [19].

Plus spécialement dans le cadre de cette ARC, nous allons nous intéresser aux thèmes suivant :

- Segmentation a base de modèles des structures cérébrales et corticales principales.
- Modélisation des primitives corticales dans des populations.
- Recalage non-rigide hybride.
- Modélisation des phénomènes morphologiques pathologiques.

- Applications à la sclérose en plaques, aux tumeurs cérébrales pédiatriques et aux maladies neuro-dégénératives (e.g. Parkinson).
- Modélisation numérique / symbolique des structures cérébrales.

#### 4.4 LNAO, Neurospin, CEA

L'idée sous-jacente à beaucoup de nos efforts est l'inférence de modèles structurels, c'est-à-dire de subdivisions du cerveau en différentes entités. Pour ce qui est des sillons corticaux, des faisceaux de fibres ou de la parcellisation du manteau cortical, les modèles actuels sont insuffisants et souvent passablement incomplets voire inexistantes. Une fois définies, ces entités "linéiques, surfaciques..." peuvent être l'objet de multiples développements permettant de caractériser leur variabilité entre individus ou de les utiliser comme amers pour mettre en correspondance les cerveaux ou les surfaces corticales.

Cette notion d'inférence a conduit le CEA-SHFJ à s'investir de plus en plus lourdement sur l'étude de la croissance cérébrale, qui permet de mieux comprendre la variabilité inter-individuelle. Nous couvrons aujourd'hui à peu près tout le spectre, de l'imagerie antenatale aux adultes, en passant par les grands prématurés, les bébés, les enfants et les adolescents. Chacun de ces âges conduit à des collaborations spécifiques, des problèmes d'analyse d'images spécifiques, mais notre but est de relier l'ensemble.

Nous disposons aujourd'hui de grosses bases de données de cerveaux, dont nous ne sommes bien sûr pas toujours maîtres de disposer à notre guise, mais qui ouvrent des possibilités. Plus de mille témoins ont été analysés, et de nombreuses bases de données cliniques sont en cours d'analyse, plus particulièrement dans l'unité INSERM de psychiatrie à laquelle appartient Arnaud Cachia.

#### 4.5 Neurospin, INRIA Futurs

En collaboration avec le CEA-SHFJ, l'INRIA crée une équipe associée au projet Neurospin, dont les thèmes de recherches s'articulent sur la définition conjointe de zones anatomiques et fonctionnelles sur des populations de sujets, qui permettent d'effectuer des analyses de groupe plus fiables que les techniques classiques basées sur les cartes tridimensionnelles. Le but à long terme est d'aboutir à une cartographie aussi complète que possible, qui remplacerait les méta-analyses classiques, sujettes à une forte imprécision spatiale et peu détaillées, par une cartographie anatomo-fonctionnelle qui s'adapterait à chaque nouveau sujet.

En parallèle, en lien avec l'unité INSERM U562 de S. Dehaene, nous comptons introduire des facteurs comportementaux et génétiques dans les analyses de groupe, et étudier à l'aide de technique de classification et de régression, le lien entre ces caractères et les données de neuroimagerie. L'accent sera mis là aussi sur la définition anatomo-fonctionnelle rigoureuse des caractéristiques (features) utilisées dans ces analyses de groupes.

#### 4.6 LSIS, UMR 6168, équipe LXAO

Nous travaillons autour des représentations surfaciques des données anatomiques et fonctionnelles. Dans ce cadre, notre premier sujet d'étude est la mise en correspondance inter-sujets de surfaces corticales et la définition de systèmes de coordonnées surfaciques contraints par l'anatomie. Ces systèmes s'appuient sur un modèle générique d'organisation corticale (les racines sulcales [37, 38, 48]) qui se veut également explicatif d'un certain niveau de variabilité. De cette approche de la mise en correspondance découlent un certain nombre de projets, en particulier la parcellisation de la surface corticale, l'étude de l'organisation des sillons sur la surface, la morphométrie surfacique. Par ailleurs, les données fonctionnelles IRMf nous intéressent aussi et nous nous plaçons dans le cadre de la représentation structurelle de ces données. L'extension de l'analyse structurelle à une représentation surfacique des données fonctionnelles constitue un axe de recherche, avec entre autres pour objectif de dépasser les limites de la normalisation spatiale généralement utilisée, et d'étudier le pouvoir de localisation des systèmes de coordonnées surfaciques précédemment définis. Enfin, nous proposons d'étudier à quel point la parcellisation corticale dérivée du modèle des racines sulcales permet de décrire une corrélation anatomo-fonctionnelle (ce qui fait partie des hypothèses du modèle). Ces travaux

sont réalisés pour beaucoup en collaboration avec le centre d'IRM fonctionnelle fonctionnelle de Marseille, l'unité INSERM 751 (hopital de la Timone à Marseille), et le CEA/SHFJ.

## 4.7 CMLA, ENS Cachan

Deux grands thèmes de recherche émergent au CMLA, d'une part la mécanique des fluides réels (MFR), et d'autre part l'analyse des signaux et images (ASI). Dans le thème Analyse Signaux et Images, une partie des recherches qui y sont menées essaient d'aborder les problèmes de variabilité anatomiques en mettant l'accent sur les comparaisons à partir de difféomorphismes ou plus généralement de groupes de transformations de dimension infinie agissant sur des classes d'objets : images, amers, lignes ou surfaces [46]. Ce point de vue, initié par U. Grenander s'est développé au point de vue théorique et applicatif au travers d'une collaboration serrée avec le groupe de M.I. Miller de l'université de John Hopkins. La façon de géométriser un groupe de difféomorphismes pour en faire une variété riemannienne munie d'une métrique invariante par composition et comprendre la structures des équations géodésiques est maintenant bien comprise au niveau théorique et algorithmique [29]. La possibilité de définir des actions naturelles des difféomorphismes sur des mesures [15] (transport de mesures) ou des courants [16] permet d'aborder de façon originale le problème de l'appariement de nuages de points (amers non étiquetés) et de surfaces ou de lignes orientées (thèse de Joan Glaunes). Ce nouveau type d'algorithme est testé actuellement en France d'une part au travers d'une collaboration avec le LENA et CEA-SHFJ pour la mise en correspondance de surfaces corticales et l'amélioration de la détection de activations fonctionnelles en MEG/EEG sur des groupes de sujets et d'autre part avec l'équipe Asclépios pour la construction de modèles de déformations globaux par la mise en correspondance simultanée de lignes sulcales.

Le CMLA développe en parallèle une réflexion sur les modèles stochastiques pouvant être construits dans ce contexte [47] et sur les problèmes délicats de calibrations des paramètres et de comparaison des résultats du point de vue plus transparent de l'inférence statistique de modèles bien définis. C'est là un point crucial dans un contexte où les risques de sur-ajustements des modèles sont très présents à cause de la richesse des transformations mises en jeu ; des résultats de consistance des procédures d'estimations sont plus qu'ailleurs nécessaires. Dans la thèse en cours de Stéphanie Allasonnière [1], nous avons développé une approche statistiques cohérente pour l'estimation de templates dans des modèles déformables qui pourrait être mise en oeuvre dans le cadre du présent projet.

% sectionBudget

## Références

- [1] Stéphanie Allasonnière, Yali Amit, and Alain Trouvé. Towards a coherent statistical framework for dense deformable template estimation. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 2007. To appear.
- [2] S. Baillet, J.C. Mosher, and R.M. Leahy. Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, 18(6) :14–30, 2001.
- [3] TE Behrens, M Jenkinson, MD Robson, SM Smith, and H. Johansen-Berg. A consistent relationship between local white matter architecture and functional specialisation in medial frontal cortex. *Neuroimage*, 30(1) :220–7, 2006.
- [4] M Brett, IS Johnsrude, and AM. Owen. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3) :243–249, March 2002.
- [5] M. Chupin, D. Hasboun, F. Poupon, S. Baillet, and L. Garnero. Segmentation of the amygdalo-hippocampal complex by competitive region growing. In *Proc of the 2002 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI'02)*, 2002.
- [6] M. Chupin, R. Mukuna-Bantumbakulu, D. Hasboun, E. Bardinet, S. Baillet, S. Kinkingnéhun, L. Lemieux, B. Dubois, and L. Garnero. Anatomically constrained region deformation for the automated

- segmentation of the hippocampus and the amygdala : Method and validation on controls and patients with alzheimer's disease. *NeuroImage*, in press.
- [7] I. Corouge, M. Dojat, and C. Barillot. Statistical shape modeling of low level visual area borders. *Medical Image Analysis*, 8(3) :353–360, September 2004.
- [8] I. Corouge, P. Hellier, B. Gibaud, and C. Barillot. Interindividual functional mapping : a nonlinear local approach. *NeuroImage*, 19(4) :1337–1348, August 2004.
- [9] Isabelle Corouge, P. Thomas Fletcher, Sarang C. Joshi, John H. Gilmore, and Guido Gerig. Fiber tract-oriented statistics for quantitative diffusion tensor mri analysis. In *Proc. of MICCAI, part I*, number 3749 in LNCS, pages 131–139, 2005.
- [10] O Coulon, JF Mangin, JB Poline, M Zilbovicius, D Roumenov, Y Samson, V Frouin, and I. Bloch. Structural group analysis of functional activation maps. *Neuroimage*, 11(6) :767–82, June 2000.
- [11] O. Dameron, B. Gibaud, and X. Morandi. Numeric and symbolic knowledge representation of cerebral cortex anatomy : methods and preliminary results. *Surg Radiol Anat*, 26(3) :191–7, June 2004.
- [12] Pierre Fillard, Vincent Arsigny, Xavier Pennec, Kiralee M. Hayashi, Paul M. Thompson, and Nicholas Ayache. Measuring brain variability by extrapolating sparse tensor fields measured on sulcal lines. *Neuroimage*, 2006. In press.
- [13] Guillaume Flandin, Ferath Kherif, Xavier Pennec, Grégoire Malandain, Nicholas Ayache, and Jean-Baptiste Poline. Improved detection sensitivity in functional MRI data using a brain parcelling technique. In Takeyoshi Dohi and Ron Kikinis, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'02)*, volume 2488 of LNCS, pages 467–474, Tokyo, September 2002. Springer.
- [14] Guillaume Flandin, Will Penny, Xavier Pennec, Nicholas Ayache, and Jean-Baptiste Poline. A multi-subject anatomo-functional parcellation of the brain. In Tomas Paus, Ed Bullmore, and Jonathan D. Cohen, editors, *NeuroImage (HBM'03)*, New York, USA, 2003. Academic Press.
- [15] J Glaunes, Trouvé A, and L Younes. Diffeomorphic matching of distributions : A new approach for unlabelled point-sets and sub-manifolds matching. In *Computer Vision and Pattern Recognition (Washington DC)*, 2004.
- [16] Joan Glaunes. *Modèles déformables en appariement de formes. Transport par difféomorphismes de points, de mesures et de courants pour la comparaison de formes et l'anatomie numérique*. PhD thesis, Université Paris XIII, 2005.
- [17] U. Grenander. *Elements of Pattern Theory*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD., 1996.
- [18] Ulf Grenander and Michael I. Miller. Computational anatomy : an emerging discipline. *Q. Appl. Math.*, LVI(4) :617–694, 1998.
- [19] C. Haegelen, M. Verin, B. Aubert Broche, F. Prigent, P. Jannin, B. Gibaud, and X. Morandi. Does subthalamic nucleus stimulation affect the frontal limbic areas? a single-photon emission computed tomography study using a manual anatomical segmentation method. *Surg Radiol Anat*, 27(5) :389–94, December 2005.
- [20] P. Hellier and C. Barillot. Coupling dense and landmark-based approaches for nonrigid registration. *IEEE Trans. Medical Imaging*, 22(2) :217–227, 2003.
- [21] P. Hellier, C. Barillot, I. Corouge, B. Gibaud, G. Le Goualher, D.L. Collins, A. Evans, G. Malandain, N. Ayache, G.E. Christensen, and H.J. Johnson. Retrospective evaluation of inter-subject brain registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(9) :1120–1130, February 2003.
- [22] Chiu-Yen Kao, Michael Hofer, Guillermo Sapiro, Josh Stern, Kelly Rehm, and David A. Rottenberg. A geometric method for automatic extraction of sulcal fundi. In *Proc. ISBI'06*, pages 1168–1171. IEEE, 2006.
- [23] P. Kochunov, J.-F. Mangin, T. Coyle, J. Lancaster, P. Thompson, D. Rivière, Y. Cointepas, J. Régis, A. Schlosser, D. R. Royall, K. Zilles, J. Mazziotta, A. Toga, and P. T. Fox. Age-related morphology trends of cortical sulci. *Hum Brain Mapp.*, 26(3) :210–220, 2005.

- [24] V. El Kouby, Y. Cointepas, C. Poupon, D. Rivière, N. Golestani, J.-B. Poline, and J.-F. Mangin. MR diffusion-based inference of a fiber bundle model from a population of subjects. In *Proc of MICCAI'2005, Part I*, volume 3749 of *LNCS*, pages 196–204, 2005.
- [25] G. Le Goualher, E. Procyk, D. Collins, R. Venugopal, C. Barillot, and A. Evans. Automated extraction and variability analysis of sulcal neuroanatomy. *IEEE Trans. Medical Imaging*, 18(3) :206–217, 1999.
- [26] G. Lohmann, D.Y. von Cramon, and A.C.F. Colchester. Investigating cortical variability using a generic gyral model. In *Proc. of the 9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'06), Part II*, number 4191 in *LNCS*, pages 109–116, 2-4 October 2006.
- [27] J.-F. Mangin, D. Riviere, A. Cachia, E. Duchesnay, Y. Cointepas, D. Papadopoulos-Orfanos, D. L. Collins, A. C. Evans, and J. Régis. Object-based morphometry of the cerebral cortex. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 23(8) :968–982, August 2004.
- [28] J.-F. Mangin, D. Rivière, A. Cachia, E. Duchesnay, Y. Cointepas, D. Papadopoulos-Orfanos, P. Scifo, T. Ochiai, F. Brunelle, and J. Régis. A framework to study the cortical folding patterns. *NeuroImage*, 23(Supplement 1) :S129–S138, 2004.
- [29] M. I. Miller, Alain Trouvé, and Laurent Younes. Geodesic shooting for computational anatomy. *J. Math. Imaging Vision*, 2006.
- [30] M. Noulhiane, S. Samson, S. Clémenceau, Didier Dormont, Michel Baulac, and D. Hasboun. A volumetric mri study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *J Neurosci Methods*, 156(1-2) :293–304, 2006.
- [31] D. Pantazis, Thomas E Nichols, Sylvain Baillet, and R.M. Leahy. A comparison of random field theory and permutation methods for the statistical analysis of meg data. *Neuroimage*, 25(2) :383–394, Apr 2005.
- [32] Xavier Pennec. Intrinsic statistics on Riemannian manifolds : Basic tools for geometric measurements. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 25(1) :127–154, July 2006. A preliminary appeared as INRIA RR-5093, January 2004.
- [33] Xavier Pennec. Left-invariant Riemannian elasticity : a distance on shape diffeomorphisms? In X. Pennec and S. Joshi, editors, *Proc. of the International Workshop on the Mathematical Foundations of Computational Anatomy (MFCA-2006)*, pages 1–13, 2006.
- [34] Xavier Pennec, Pierre Fillard, and Nicholas Ayache. A Riemannian framework for tensor computing. *International Journal of Computer Vision*, 66(1) :41–66, January 2006. A preliminary version appeared as INRIA Research Report 5255, July 2004.
- [35] Xavier Pennec and Sarang Joshi, editors. *Proceedings of the First International Workshop on Mathematical Foundations of Computational Anatomy - Geometrical and Statistical Methods for Modelling Biological Shape Variability, October 1st, 2006 Copenhagen, Denmark*, 2006.
- [36] Xavier Pennec, Radu Stefanescu, Vincent Arsigny, Pierre Fillard, and Nicholas Ayache. Riemannian elasticity : A statistical regularization framework for non-linear registration. In J. Duncan and G. Gerig, editors, *Proceedings of the 8th Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2005, Part II*, volume 3750 of *LNCS*, pages 943–950, Palm Springs, CA, USA, October 26-29, 2005. Springer Verlag.
- [37] J. Régis, J.-F. Mangin, T. Ochiai, V. Frouin, D. Rivière, A. Cachia, M. Tamura, and Y. Samson. "sulcal root" generic model : a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 45 :1–17, 2005.
- [38] J. Régis, J.-Fr. Mangin, V. Frouin, F. Sastre, J.C. Peragut, and Y. Samson. Generic model for the localization of the cerebral cortex and preoperative multimodal integration in epilepsy surgery. *Stereotactic Functional Neurosurgery*, 65 :72–80, 1995.
- [39] D. Rivière, J.-F. Mangin, D. Papadopoulos, J.-M. Martinez, V. Frouin, and J. Régis. Automatic recognition of cortical sulci using a congregation of neural networks. *Medical Image Analysis*, 6 :77–92, 2002.

- [40] Claire Sergent, Sylvain Baillet, and Stanislas Dehaene. Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. *Nat Neurosci*, 8(10) :1391–1400, Oct 2005.
- [41] B. Thirion, G. Flandin, P. Pinel, A. Roche, P. Ciuciu, and Polinem J.-B. Dealing with the shortcomings of spatial normalization : Multi-subject parcellation of fMRI datasets. *Human Brain Mapping*, 27(8) :678–693, August 2006.
- [42] B. Thirion, P. Pinel, and JB Poline. Finding landmarks in the functional brain : detection and use for group characterization. In *Proc of MICCAI'2005, Part II*, volume 3750 of *LNCS*, pages 476–83, 2005.
- [43] B. Thirion, A. Roche, P. Ciuciu, and J.-B. Poline. Improving sensitivity and reliability of fmri group studies through high level combination of individual subjects results. In *Proc of the MMBIA'06 workshop*, 2006.
- [44] P.M. Thompson, M.I. Miller, J.T. Ratnanather, R. Poldrack, and T.E. Nichols. Editorial of the special issue on mathematics in brain imaging. *NeuroImage*, 23(1), September 2004. [www.ipam.ucla.edu/programs/mbi2004/](http://www.ipam.ucla.edu/programs/mbi2004/).
- [45] B. Thyreau, B. Thirion, G. Flandin, and J.-B. Poline. Anatomico-functional description of the brain : a probabilistic approach. In *Proc. 31th Proc. IEEE ICASSP*, volume V, pages 1109–1112, Toulouse, France, May 2006.
- [46] Alain Trouvé and Laurent Younes. Metamorphoses through lie group action. *Foundations of Computational Mathematics*, 5(2) :173–198, 2005.
- [47] M Vaillant, M I Miller, L Younes, and A Trouvé. Statistics on diffeomorphisms via tangent space representation. *NeuroImage*, 23 :161–169, 2004.
- [48] W. Welker. Why does the cerebral cortex fissure and fold. *Cerebral Cortex*, 8(B) :3–135, 1989.