

# Action de développement IRMf

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et Anatomique (IRMa) : recalage non-rigide pour la compensation du mouvement et la fusion d'images inter-sujets.

## Rapport d'activité 2001

Janvier 2001

**Localisation :** *Sophia-Antipolis, Paris, Rennes*

**Mots-clés :** IRM fonctionnelle, recalage, imagerie neuro-fonctionnelle

**Accès World-Wide Web :** <http://www-sop.inria.fr/epidaure/IRMf/>

## 1 Le partenariat

### 1.1 Les partenaires

**L'équipe du CEA/SHFJ/DRM** dispose de deux imageurs IRMf (Signa GE 1.5T, Bruckett 3T) sur lesquels sont réalisées en routine depuis 4 ans des expériences d'IRM fonctionnelles. Ces expériences impliquent de nombreuses équipes de cognitivistes et de cliniciens de la région parisienne (CEA-SHFJ, Collège de France, EHES, LSEP, services de neurologie et de neuroradiologie de la Salpêtrière...). Ces diverses expériences impliquent systématiquement l'acquisition conjointe d'une IRM anatomique de haute résolution pour la localisation des activations.

L'équipe d'analyse d'images du SHFJ s'est particulièrement consacrée ces dernières années au développement d'une séquence de traitements robustes permettant d'extraire automatiquement d'une image IRM anatomique les différents plis corticaux afin d'étudier de manière précise la localisation des activations par rapport à un schéma générique des plissements du cortex. Le SHFJ dispose par ailleurs d'une équipe chargée du traitement statistique des données d'IRMf et d'un savoir-faire en recalage d'images multimodalité (TEP, SPECT, IRM) particulièrement utilisé dans le domaine de la médecine nucléaire. En revanche, bien que fort consommateur de techniques de correction de mouvement, l'investissement méthodologique réalisé à ce jour dans cette direction est relativement restreint.

**Le projet INRIA Epidaure** est spécialiste de l'analyse des images médicales volumiques. Au cours de ces dernières années, il a développé une expertise particulière dans le domaine de la mise en correspondance de modalités d'imagerie très variées. Si les méthodes géométriques basées sur les lignes de crête sont très adaptées au recalage monomodal rigide, de nouvelles méthodes iconiques (i.e. basées directement sur les intensités des images) ont été développées récemment pour le recalage monomodal non rigide et multimodal rigide. L'introduction de contraintes géométriques dans des méthodes iconiques apparaît comme la continuation logique de ces travaux, qui trouvent ici un cadre unique pour être développés, testés et validés.

**Le projet INRIA Robotvis** a développé récemment un grand nombre d'algorithmes de mise en correspondance de données iconiques : séquences spatiales d'images pour la stéréoscopie, séquences temporelles pour le calcul du flot optique et le suivi d'objets déformables. Ces algorithmes sont basés sur des approches

variationnelles dans lesquelles un critère est minimisé soit à partir des équations d'Euler-Lagrange associées, soit en exhibant directement des suites minimisantes. Les équations aux dérivées partielles (EDP) qu'on est conduit à résoudre dans le premier cas ont été implémentées soit par la méthode des ensembles de niveau lorsque le résultat de la mise en correspondance fournit un ensemble de variétés différentielles (courbes et surfaces), soit par des schémas aux différences lorsque ceux-ci sont mieux adaptés (cas du flot optique par exemple).

**Le projet INRIA Vista** a acquis une longue expérience sur l'analyse de séquences d'images spatio-temporelles, sur l'utilisation de modèles statistiques pour la métrologie du mouvement et des déformations. Christian Barillot travaille depuis près de 15 ans dans le domaine de l'imagerie médicale. Il a rejoint l'IRISA en 1997 où il développe depuis des méthodes spécifiques pour l'imagerie médicale 3D. Ces dernières concernent les aspects de segmentation et de modélisation de structures corticales (ce travail se fait conjointement avec le laboratoire IDM, faculté de Médecine, Université de Rennes I), ainsi que des problèmes de recalage entre données provenant du même sujet et/ou de sujets différents. Ces méthodes sont appliquées au domaine de l'imagerie fonctionnelle cérébrale pour des objectifs variés comme le recalage d'atlas, la compensation des déformations en IRMf ou encore la normalisation spatiale anatomique et fonctionnelle.

**L'unité 494 de l'INSERM (Imagerie Médicale Quantitative)** installée au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière possède une expérience importante dans les protocoles d'acquisition, de traitement et de validation des images neurofonctionnelles. Cette expérience sera mise à profit en collaboration avec les autres participants au projet pour définir des protocoles d'acquisitions des images IRMf et IRMa et élaborer des protocoles de validation des méthodes de recalage d'images IRMf et de fusion d'images inter-sujets.

## 1.2 Les structures de direction

L'action est structurée en groupes de travail comme suit :

- Coordination générale : X. Pennec et N. Ayache.
- GT 1 : Acquisitions et distorsions. Animateurs : J.-B. Poline et X. Pennec.
- GT 2 : Compensation de mouvement. Animateurs : H. Benali, J.-Fr. Mangin et X. Pennec.
- GT 3 : Recalage inter-sujets et sillons corticaux. Animateurs : J.-Fr. Mangin, N. Ayache et C. Barillot.

## 2 Composition de l'équipe

Responsable	N. Ayache, DR INRIA
Co-responsable	X. Pennec, CR INRIA
Personnels CEA	D. Le Bihan, DR J.-Fr. Mangin, CR D. Papadopoulos-Orfanos, IR J.-B. Poline, CR D. Rivière, CR
Personnel INSERM	H. Benali, CR (INSERM U494)
Personnels INRIA	R. Deriche, DR O. Faugeras, DR R. Fournier, IR P. Hellier, CR G. Malandain, DR T. Papadopoulo, CR T. Viéville, DR
Personnel CNRS	C. Barillot, DR (Vista)

Chercheurs doctorants

A. Andrade [CEA-SHFJ]  
P. Cachier [INRIA]  
A. Cachia [CEA-SHFJ]  
I. Corouge [INRIA]  
G. Flandin [INRIA / CEA]  
L. Freire [CEA-SHFJ]  
G. Hermosillo [INRIA]  
F. Kherif [CEA-SHFJ]  
G. Marrelec [INSERM]  
A. Roche [INRIA]  
B. Thirion [INRIA]

### 3 Présentation générale et objectifs généraux

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une nouvelle technique permettant d'étudier le fonctionnement du cerveau. Couplée à l'imagerie par résonance magnétique anatomique (IRMa), cette approche est extrêmement puissante, et tend à devenir une modalité de référence. Le CEA dispose d'une machine IRM à haut champ magnétique (3 Teslas) permettant d'acquérir des images de qualité exceptionnelle.

Cependant, pour exploiter pleinement la capacité de telles machines, des problèmes ouverts de traitement numérique des images doivent être résolus. Parmi ces problèmes ouverts, nous en avons identifié plusieurs liés au recalage non-rigide des images, pour lesquels une collaboration INRIA-CEA-INSERM permettrait d'obtenir des résultats nouveaux au niveau mondial qu'aucune équipe ne peut obtenir seule aussi rapidement.

### 4 Fondements scientifiques

Cette action se propose d'étudier des problèmes de traitement numérique des images IRM fonctionnelles (IRMf) et anatomiques (IRMa) qui limitent actuellement les possibilités d'utilisation de ces modalités. Ces problèmes sont d'abord des problèmes de recalage non-rigide des images. Nous avons identifié un problème de compensation du mouvement au cours d'une séquence temporelle d'acquisition d'images fonctionnelles par IRMf, et un problème de fusion d'images inter-sujets d'images anatomiques par IRMa. Un troisième problème est lié à la validation des résultats du recalage inter-sujets, et sa résolution pourrait s'appuyer avec profit sur les résultats des deux premiers problèmes. Nous décrivons tour à tour ces trois problèmes plus en détail.

#### 4.1 Compensation de mouvement et de distorsions en IRMf

Le premier problème concerne la compensation de mouvement au cours d'une séance d'acquisition d'images d'IRMf. Typiquement, chaque image 3-D de la séquence est acquise en quelques secondes, et une séquence temporelle peut contenir plusieurs centaines voire un millier d'images 3-D. Les zones actives sont extraites par une analyse spatio-temporelle de la séquence 4-D (3 dimensions spatiales et une dimension temporelle) qui suppose un alignement parfait des acquisitions dans l'espace. Or la durée d'acquisition est suffisamment longue pour que des mouvements du sujet perturbent cet alignement. Le problème est compliqué par la présence de distorsions liées au champ magnétique intense utilisé (3 T), distorsions qui dépendent de la position de la tête du sujet dans l'appareil. Pour être exploitables, les images doivent être recalées avec une précision très supérieure à la résolution spatiale initiale des images. En effet, lorsque le sujet bouge de manière corrélée avec l'expérience, une correction imparfaite va conduire à des variations corrélées avec l'expérience au niveau des frontières du cerveau (le cortex). Dans cette situation, l'expérience est généralement perdue. Pour éviter cela, il faut concevoir de nouvelles méthodes de recalage non-rigide des images prenant en compte une modélisation fine des mouvements possibles du sujet et des distorsions géométriques.

## 4.2 Recalage d'images inter-sujets en IRMa

Le second problème concerne la fusion des images provenant de plusieurs sujets. Cette opération est indispensable pour établir des invariants fonctionnels ou anatomiques. C'est un problème très complexe, et il n'existe aujourd'hui aucune méthode satisfaisante pour établir des correspondances point à point entre les cerveaux de deux sujets. Les méthodes de recalage anatomiques les plus avancées, appelées "iconiques", s'appuient sur une comparaison des intensités lumineuses des points à superposer, et sur la minimisation d'une énergie de déformation entre deux images. Or le CEA-SHFJ et l'équipe Vista ont développé des méthodes originales pour identifier dans les images IRM anatomiques les principaux sillons corticaux. Nous souhaitons donc construire une nouvelle méthode de recalage, dans laquelle nous adapterions une méthode "iconique" pour prendre en compte les contraintes "géométriques" introduites par la mise en correspondances des sillons corticaux.

## 4.3 Validation du recalage inter-sujets (IRMa et IRMf)

Disposant d'images cérébrales anatomiques et fonctionnelles de plusieurs sujets, il semble possible de valider les résultats du recalage anatomique inter-sujets. Pour cela, on se propose d'utiliser les résultats de ce recalage anatomique pour comparer la localisation des activations dans les images fonctionnelles. Pour cette validation, le CEA choisira en collaboration avec l'équipe de modélisation en imagerie neurofonctionnelle de l'unité 494 de l'INSERM des protocoles d'activation cérébrale dont on connaît précisément la localisation anatomique. Cette validation devrait permettre à terme de valider un paradigme original proposé par le CEA, qui suppose que les sillons corticaux sont associés à la frontière de certains territoires fonctionnels du cortex.

## 4.4 Domaines d'application

La communauté des neurosciences, principale utilisatrice de l'IRM fonctionnelle, est très vaste mais est constituée de beaucoup de petites équipes travaillant principalement pour la recherche. L'outil de référence pour le traitement des données fonctionnelles est SPM (Statistical Parametric Map), un logiciel libre et ouvert écrit en Matlab utilisé par tous les laboratoires de neurosciences dans le monde (plus de 1500 citations de 1990 à 1999 et plus de 1000 installations de la version SPM99). Il est donc important pour la visibilité de l'action et pour la reconnaissance du travail effectué de proposer des modules intégrables à SPM (code source, domaine public) implémentant des versions simplifiées de certains algorithmes développés afin de promouvoir l'action et de faire effectuer une première validation des algorithmes.

A l'opposé, certaines applications de l'IRM fonctionnelle, telles que la détermination des aires à éviter pour la chirurgie ou l'étude de la variabilité d'une réponse neuro-fonctionnelle lors de l'ingestion d'une drogue médicamenteuse, concernent une communauté beaucoup plus réduite mais un marché potentiellement intéressant.

# 5 Logiciels

L'objectif est de mettre à disposition des modules SPM (code source, domaine public) implémentant des versions simplifiées de certains algorithmes développés afin de promouvoir l'action et de faire effectuer une première validation des algorithmes, et des outils en version binaire restant propriétaire pour les algorithmes les plus efficaces. Ceci devrait permettre la validation des algorithmes tout en préservant la possibilité de développements industriels futurs.

## 5.1 Correction de distorsions

Les séquences EPI (Echo Planar Imaging) très rapides sont utilisées en IRM fonctionnelle pour obtenir une résolution temporelle suffisante pour pouvoir observer les activations dans le cerveau. Par contre, les inhomogénéités du champ et des gradients de l'IRM introduisent des distorsions géométriques et en intensité (champ de biais) beaucoup plus fortes que pour les séquences d'acquisition d'images anatomiques, ce qui pose évidemment un problème important pour la localisation anatomique précise des activations.

Ce problème de distorsion devient de plus en plus important avec l'augmentation du champ magnétique utilisé (la plupart des centres d'imagerie fonctionnelle s'équipent actuellement avec des IRM 3 Teslas au lieu de 1.5 précédemment), et avec l'augmentation de la résolution prévisible dans les prochaines années (voir section 6.1 pour de premières expériences).

**Correction des distorsions géométriques** Une méthode de correction par acquisition de carte de phase a été implémentée au CEA-SHFJ sur l'IRM 3T et donne pour l'instant des résultats satisfaisants. Il reste néanmoins que cette correction n'est valable que lorsque le sujet imagé ne bouge pas, car on ne connaît pas (et on ne sait pas actuellement mesurer) l'évolution de la carte de phase avec le mouvement.

Une deuxième approche consiste à effectuer un recalage non rigide entre une image anatomique et une image de type EPI pour mesurer a posteriori les déformations apparentes. Une étude est actuellement en cours pour comparer les résultats de deux algorithmes de l'INRIA (Pasha de P. Cachier, Epidaure et Match de G. Hermosillo et C. Chef'd'hotel, Robotvis). Ces deux logiciels sont déjà installés à K.U. Leuven pour une évaluation dans le cadre du projet européen MAPAWAMO (voir section 6.2).

**Correction du champ de biais** Deux méthodes de correction du champ de biais en intensité ont été développées au cours de cette action. La première (*OSL-multiscale-robust*, S. Prima, Epidaure) repose sur une approche EM (expectation maximisation) qui alterne une estimation du biais et une segmentation de l'image IRM. Le champ est modélisé par une constante multiplicative sur l'intensité qui varie spatialement de manière polynomiale.

La seconde, (*VipBiasCorrection*, J.-Fr. Mangin, CEA-SHFJ) est basée sur une optimisation de l'entropie des intensités de l'images avec une hypothèse de champ constant par morceau régularisé. L'optimisation est effectuée par un gradient stochastique et ne prend que 2 ou 3 mn. Cet algorithme a été mis à disposition de l'équipe EPIDAURE par le CEA, et utilisé dans le cadre du stage de DEA de Florence Perret [Per01].

Les deux méthodes ont été comparées et on observe une différence principalement sur la régularité du champ: la correction semble meilleure pour *VipBiasCorrection* même si le champ est beaucoup moins régulier. D'un point de vue physique, il n'est pas impossible qu'il faille en fait considérer un champ de biais différent (discontinu) par classe de tissu.

## 5.2 Compensation de mouvement

Nous avons montré dans cette action que la compensation du mouvement dans les séquences d'IRM fonctionnelles, nécessaire pour que les activations puissent être détectées correctement, a une variabilité naturelle non négligeable (de l'ordre de 0.01 degré en rotation et de 0.1 mm en translation) suffisante pour induire de fausses activations aux frontières du cortex. Une analyse de cette situation nous a conduit à développer une implémentation robuste du recalage (Package *INRIAAlign*, disponible sur le site web de l'action<sup>1</sup>) en modifiant la procédure d'alignement *spm\_realign* de SPM99 (voir section 6.4.2 et [FRM01]) et en s'inspirant de la version plus élaborée de la technique implémentée en C par A. Roche dans *Yasmina*.

Le nouveau module, représentant environ un millier de lignes de *Matlab*, est en cours de test par les spécialistes en neurosciences au CEA-SHFJ sur leur données courantes et nous espérons pouvoir le faire référencer ou intégrer dans SPM<sup>2</sup> dès que des résultats probants auront été obtenus. Ceci devrait être facilité par le fait que J.-B. Poline est coauteur du logiciel SPM.

## 5.3 Recalage inter-sujets avec contraintes sulcales

**Représentation des structures anatomiques** *Anatomist*, développé au CEA-SHFJ en C++ avec OpenGL et QT par J.-Fr. Mangin, D. Rivière, V. Frouin et D. Papadopoulos-Orfanos, est un logiciel de visualisation 3D permettant de coupler la visualisation des images anatomiques et d'une représentation hiérarchique des structures anatomiques segmentées telles que les faisceaux de fibres (extraites à partir d'images de tenseur), la surface corticale et les surfaces de différentes structures anatomiques du cerveaux

1. <http://www-sop.inria.fr/epidaure/IRMf/INRIAAlign.html>

2. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

(ventricules...), les sillons corticaux, etc. Ce logiciel a été mis à disposition de l'équipe Epidaure où il est utilisé pour mettre au point la chaîne de normalisation spatiale inter-sujets (voir paragraphe suivant).

A terme, il est prévu de diffuser les sources de ce logiciel avec un gestionnaire de commande en ligne pour les modules distribués en binaires et fournis par différents laboratoires. Ceci devrait permettre d'équiper la communauté des neurosciences avec des outils de traitement d'images de pointe pour l'étude de l'anatomie individuelle des sujets tout en conservant la propriété et la gestion des méthodes développées.

**Normalisation spatiale avec contraintes anatomiques** Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour effectuer un recalage déformable inter-sujets, mais deux principaux algorithmes ont été développés au cours de l'action pour coupler des contraintes iconiques (en intensités) et géométriques (provenant de l'appariement de structures anatomiques telles que les sillons corticaux) : **Juliet**, développé par P. Hellier à Vista et **Pasha**, développé par P. Cachier à Epidaure.

Un test de recalage avec **Pasha** de 26 cerveaux provenant de centres et de machines IRM différentes est actuellement en cours pour tester la robustesse de l'approche : ceci a déjà permis de résoudre un problème sur le recalage affine utilisé en pré-traitement : on utilise maintenant **Aladin** (S. Ourselin, Epidaure) au lieu de **Yasmina** (A. Roche, Epidaure). Le scriptage de la chaîne complète de traitement est en cours de finition pour pouvoir mettre le logiciel à disposition du CEA-SHFJ en beta-test. Si les résultats s'avèrent probants, on pourra considérer une intégration de ce logiciel en temps que module binaire d'**Anatomist** (voir ci-dessus).

## 6 Résultats nouveaux

### 6.1 Premiers pas vers une IRMf haute résolution

**Participants :** G. Flandin et J-B. Poline.

La résolution de l'IRMa est de l'ordre du millimètre, celle de l'IRMf de l'ordre de 3 à 5 mm. Pour relier efficacement le signal fonctionnel à l'anatomie, et en particulier pour localiser les activation d'un côté ou de l'autre d'un sillon, il faudrait descendre la résolution de l'IRMf à celle du cortex (2 à 4 mm) et faire un lissage spatial anisotrope dans l'analyse statistique.

Le problème est que le déphasage dans une séquence EPI (i.e. la distorsion dans la direction de codage en phase) est directement relié au temps de parcours d'une ligne de l'espace  $k$ . Mettre plus de voxels (e.g. 128 au lieu de 64) augmente le temps de parcours et multiplie donc les distorsions. Le gradient en  $y$  qui permet l'échantillonnage du plan de Fourier est de l'ordre des inhomogénéités de champs dans l'objet imagé. Pour éviter cela, il faudrait pouvoir multiplier le nombre d'échantillonnages par temps d'acquisition ou multiplier l'intensité des gradients.

Pour tester une résolution spatiale plus fine, 2 séries d'acquisition ont été réalisées pour un stimulus visuel avec un TR de 3 s (voxels de 3.5 mm) et un TR de 7 s (voxels de 1.7 mm). La résolution spatiale est meilleure, mais la résolution temporelle est plus faible et le rapport signal sur bruit est moins bon. On observe effectivement une distorsion importante en  $y$  (compression dans l'axe de codage en phase) et des artefacts de susceptibilité magnétique très importants au niveau du lobe frontal dûs à l'air dans les sinus. Il y a une composante de distorsion due à  $B_0$  et une composante due au mouvement.

Pour l'instant, une normalisation stéréotaxique de SPM a été effectuée sur les données hautes et basses résolution pour compenser les distorsions, puis une analyse SPM standard avec un filtrage 3D à 8 mm. On observe une perte de sensibilité pour la haute résolution due au plus faible rapport signal sur bruit, 2 fois moins de données en temporel et un lissage sans doute trop grand sur la haute résolution.

Une analyse sur la surface corticale et une comparaison du résultat haute résolution avec un filtrage 3D (type SPM) ou CSM (lissage surfacique) montre les mêmes tâches d'activation, mais pas avec la même extension spatiale : perte de sensibilité ou meilleure localisation spatiale ? Le problème est que les distorsions ne sont pas forcément bien corrigées, donc la surface corticale n'est pas forcément au bon endroit. Il faut aussi faire attention au fait que certaines régions activées sur les images basses résolution peuvent être perdues sur les images haute résolution du fait de pertes de signal plus importantes (effets de susceptibilité magnétique).

## 6.2 Comparaison d’algorithmes de recalage non-rigide d’images anatomiques et fonctionnelles pour la compensation de distorsions

**Participants :** G. Malandain, E. Bardinet, P. Cachier, N. Ayache, C. Chefd’hotel, G. Hermosillo, O. Faugeras.

Dans le cadre du projet européen MAPAWAMO, auquel participent les équipes Robotvis et Epidaure<sup>3</sup>, des séquences IRMf EPI de résolution 3 mm sont acquises chez le singe après injection d’un produit de contraste (le mion). Les distorsions géométriques générées sont importante par rapport à la taille du cerveau de singe, en particulier au niveau des interfaces (typiquement les sinus), ce qui gêne la localisation anatomique précise des activations. L’anatomie est donnée par une image IRM pondérée en T1 d’une résolution de 1 mm (en réalité une moyenne de 10 IRM du singe, pour améliorer le rapport signal sur bruit). Pour corriger les distorsions, une image intermédiaire IREPI (Inverse-Recovery EPI) est acquise lors de chaque expérience IRMf. Cette image présente les mêmes distorsions géométriques que les IRMf, mais à la résolution de l’image anatomique.

Les résultats présentés correspondent à différentes expériences de recalage non-rigide T1 / IREPI en vue de corriger la distorsion. Trois principaux paramètres sont étudiés : l’influence de l’image de référence (T1 ou IREPI), le masquage des régions hors cerveau, et l’algorithme de recalage utilisé (pour l’instant Pasha de P. Cachier, Epidaure ou Match de G. Hermosillo et C. Chefd’hotel, Robotvis). Des images IREPI d’un même sujet avec des direction de codage de phase opposées ou orthogonales sont en cours d’acquisition pour permettre de valider les estimations des algorithmes.

Dans le cadre de l’action IRMf, il serait intéressant de comparer les distorsion retrouvées avec ces algorithmes par rapport aux distorsions estimées grâce à l’acquisition d’une carte de phase. Il est à noter que le problème des distorsions devient de plus en plus important avec l’augmentation de la résolution des IRMf et le champ utilisé (en particulier le 3T).

## 6.3 Correction du biais en intensité des IRM

**Participants :** J.-F. Mangin et S. Prima.

L’acquisition d’une coupe IRMf est effectuée dans l’espace de Fourier. Une hétérogénéité du champ B0 (dûe à l’inhomogénéité naturelle de B0 ou aux variations du champ induites par l’objet imagé) modifie donc la position des points mesurés (distorsions géométriques), mais elle induit aussi une mauvaise interprétation de l’intensité (drop-out ou hyper signal). De plus, une inhomogénéité de B1 (angle de bascule) donne une variation d’intensité. Ces distorsions en intensité (ou champ de biais) dépendent bien sûr de l’objet que l’on acquiert et sont beaucoup plus fortes avec l’IRM 3 Teslas qu’en 1.5 Teslas.

Nous disposons maintenant de deux méthodes pour corriger ce champ de biais. L’algorithme EM développée par S. Prima [PABR01, Pri01] à Epidaure suppose un champ de biais polynomial très lisse. Dans l’algorithme de minimisation d’entropie rapide développé par J.-F. Mangin au CEA-SHFJ [Man00], le champ de biais est constant par morceaux et ensuite régularisé. On obtient donc d’une part un champ lisse et global, et d’autre part un champ de biais très local. La correction semble être meilleure pour la méthode entropique, même si le champ est beaucoup plus chahuté. Une comparaison des résultats des méthodes avec le standard N3 du MNI (réglages standards) confirme cette impression.

D’un point de vue physique, il semblerait qu’il y ait des champs de biais différents (discontinus) par classe de tissus. Pour l’algorithme EM, il faudrait donc voir ce que l’on obtient si on relâche les contraintes de continuité. Le problème est qu’on ne dispose pas ici de données qui permettent de valider les estimations en conditions réelles.

## 6.4 Compensation du mouvement dans les séquences d’images IRMf

En supposant que les distorsions soient corrigées, il reste à compenser les mouvements du sujet lors de l’acquisition de la séquence d’images IRMf. On peut supposer en première approche qu’un volume est rigide (pas de mouvement pendant son acquisition) ou qu’il est à rejeter parce qu’il y a eu mouvement. Par contre,

---

3. MAPAWAMO : ”Mapping visual cortical regions in awake, behaving monkey using functional MRI”, coordinateur : Pr. Guy Orban, K.U.Leuven ; participants : Robotvis, Epidaure, DTU Danemark.

le sujet a tendance à bouger plus sérieusement entre les sessions et il faut recalibrer les séquences rigides. De plus, une lente dérive de l'aimant produit des mouvements parasites.

#### 6.4.1 La compensation de mouvement de SPM crée des activations artificielles

**Participants :** L. Freire, A. Roche, J.-F. Mangin.

Actuellement, la correction de mouvement effectuée en routine par SPM recherche une transformation rigide minimisant la somme des différences d'intensité au carré après lissage de l'image et correction d'un facteur multiplicatif global. La minimisation est effectuée avec un algorithme de Gauss-Newton.

Des expériences sur des données synthétiques où il n'y a pas de mouvement mais des activations ont montré que les valeurs du recalage des méthodes de type SSD sont corrélées avec l'activation [FM01b, FM01a]. Cet effet de biais produit de plus des activations fantômes. Par contre, les critères de Woods et l'information mutuelle semblent donner des résultats cohérents entre eux, différents de ceux obtenus avec le critère SSD, et moins corrélés aux activations. Il y a cependant un problème de temps de calcul pour recalibrer 1000 volumes... L'idée est donc d'utiliser une métrique robuste sur les différences des carrés des intensités (un critère dérivé de la SSD) afin d'éliminer une partie des artefacts de mouvement sans rajouter des paramètres (comme l'estimation de l'histogramme avec l'information mutuelle) et en conservant un temps de calcul raisonnable [FRM01].

#### 6.4.2 Estimation robuste du mouvement

**Participants :** A. Roche, J.-F. Mangin, X. Pennec.

L'analyse des différentes méthodes de recalage a montré que trois paramètres étaient spécialement importants :

- le schéma d'interpolation (interpolation trilineaire, volume partiel, spline cubique), qui rend le critère de plus en plus lisse ;
- la robustesse du critère : standard (SSD), somme des valeurs absolues des différences d'intensité (SAD), ou l'utilisation d'un M-estimateur pour donner moins d'importance aux outliers (e.g. activations), en l'occurrence l'estimateur de Geeman-Mac-Lure ; un test de Student montre que la corrélation des transformations au signal d'activation est statistiquement moindre pour Geeman que pour la SSD de SPM ;
- le lissage spatial des intensités, introduit dans SPM pour garantir une meilleure convergence avec de grands mouvements, qui corrèle en fait les données correctes aux outliers et multiplie les erreurs de recalage par un facteur deux.

Un analyse de la variabilité intra et inter-méthodes des résultats du recalage sur les données synthétiques sans mouvement montre que le lissage spatial corrèle fortement les transformations et diminue artificiellement leur variabilité. Avec Geeman sans lissage spatial, la variabilité est cependant suffisante pour accepter statistiquement l'hypothèse que les transformations trouvées soient des mesures de l'identité.

En conclusion, le lissage spatiale introduit dans SPM une corrélation au signal d'activation, alors qu'il a nettement moins d'influence sur le résultat de Geeman. Par contre, le lissage spatial faible est nécessaire pour que la variabilité de Geeman soit représentative de la variabilité totale du recalage.

Cette action nous a conduit à développer une implémentation du recalage robuste des séquences d'IRM fonctionnelle (Package `INRIAalign`, disponible sur le le site web de l'action<sup>4</sup>) en modifiant la procédure d'alignement `spm_realign` de SPM99. Le nouveau module est en cours de test au CEA-SHFJ et nous espérons pouvoir le faire référencer ou intégrer sur le site de SPM<sup>5</sup> dès que des résultats probants auront été obtenus.

#### 6.4.3 Filtrage des transformations estimées

**Participant :** X. Pennec.

Les études précédentes ont montré que le recalage de séquences IRMf a une variabilité naturelle non

---

4. <http://www-sop.inria.fr/epidaure/IRMf/INRIAalign.html>

5. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>



négligeable (de l'ordre de 0.01 degré en rotation et de 0.1 mm en translation) suffisante pour induire de fausses activations. L'utilisation d'un lissage spatial (par défaut dans SPM) ne fait qu'augmenter artificiellement la reproductibilité des recalages sans réduire cette variabilité.

Le principe présenté ici est de lisser la séquence des transformations obtenues en prenant en compte cette information de variabilité: si la variabilité est "normale", on veut moyenniser temporellement les transformations pour obtenir un mouvement nul (transformation constante) ou uniforme (à peu près linéaire), de manière à représenter les dérives dues aux relâchement musculaires ou aux dérives du champ magnétique et des gradients au cours de la séquence d'acquisition. Par contre, lorsque la variation des transformations est rapide, il y a probablement eu un mouvement brusque ou une dérive qui se cumule pendant un temps de non-acquisition: il s'agit alors de ne pas régulariser ce saut.

Nous proposons donc un filtrage des transformations rigides préservant les discontinuités basé sur la fonction de Geman et Reynolds: on minimise l'écart entre transformations successives si la variation (en distance de Mahalanobis) est plus faible qu'un seuil statistique, et ne régularise plus au delà. La force de régularisation peut être interprétée comme l'écart temporel typique sur lequel on veut régulariser: il doit donc être pris de l'ordre de grandeur de la période du signal d'activation pour pouvoir lisser les erreurs de recalages induites par la réponse hémodynamique.

Sur les données synthétiques sans mouvement, ce lissage permet de récupérer un mouvement quasiment nul. Sur des données réelles, on observe une courbe harmonieuse qui paraît plus réaliste que le "mouvement fractal" calculé par le recalage. Que ce soit pour les données réelles ou simulées, la variabilité des recalages originaux, mesurée après filtrage, correspond parfaitement à notre estimation initiale (0.01 degré en rotation et de 0.11 mm en translation) pour un filtrage spatial faible.

Pour validation ce filtrage, on peut bien sûr simuler des mouvements et synthétiser les images correspondantes pour voir si on retrouve bien le mouvement original. Pour vérifier son utilité sur des images réelles, le travail consiste maintenant à tester l'amélioration du rapport signal sur bruit dans l'estimation des activations avec ou sans filtrage.

## 6.5 Recalage inter-sujet avec contrainte anatomiques

Le choix de déformations admissibles pour le recalage multi-sujets pose le problème de la correspondance anatomique. Il s'agit ici de faire correspondance entre structures macroscopiques " identifiables ", qu'elles soient anatomiques ou fonctionnelle. Chez l'animal, on a pu observer que les sillons sont à la frontière des régions fonctionnelles. Les sillons et surtout leur racines pourraient constituer une " carte routière " pour le fonctionnel. En contraignant le recalage inter-sujets à respecter les correspondances des sillons, on pourrait tester cette hypothèse de relation anatomo-fonctionnelle.

### 6.5.1 Primal sketch géodésique de la courbure moyenne. Définition et application à l'étude du développement cortical du fœtus à l'adulte

**Participants :** A. Cachia et J.-F. Mangin.

Le but de cette étude est de définir un système de description du cerveau en terme d'objets (sulci, gyri, ventricules...) plutôt qu'en terme de voxels qui permette par la suite de faire des normalisations spatiales entre sujets basées sur la correspondance des premières racines sulcales fœtales, où l'on sait qu'il y a une stabilité entre les individus mais il reste une variabilité entre les connexions.

Une première étude a consisté à segmenter les sillons du cerveau de fœtus prénataux et in utero, et de comparer cette segmentation à des vues de cerveaux de fœtus post-mortem.

Dans la seconde étude, il s'agit de retrouver les traces des racines sulcales initiales dans le cerveau adulte. Ceci est effectué par une segmentation matière blanche / matière grise avec contrainte de topologie sphérique, et une estimation de la courbure moyenne géodésique sur la surface discrète (estimation robuste [Boix95]) dans un espace multi-échelle par diffusion géodésique de l'information de courbure. Le primal sketch est utilisé pour étudier l'organisation des régions de courbure négative. On trouve ainsi le support des sillons à une grande échelle, et les racines sulcales à une échelle fine. Par exemple, le sillon central est représenté ici comme la fusion des racines sulcales supérieures et inférieures.

L'idée est que le lissage permet de simuler l'évolution de la courbure du cerveau au cours de la morphogénèse. Il faut maintenant faire ça sur plusieurs sujets, et chez l'enfant pour vérifier cette hypothèse. Le but ultime est de trouver une stabilité des racines en inter-sujet. D'un point de vue numérique, on note un problème de stabilité du schéma numérique de diffusion. Il pourrait être intéressant d'utiliser cette représentation multi-échelle des sillons lors du recalage inter-sujets (méthodes ci-dessous) pour faire des contraintes géométriques multi-échelle.

### 6.5.2 Recalage non-rigide d'images IRM anatomiques avec contraintes sulcales

**Participants :** P. Cachier, J.-F. Mangin, D. Rivière, X. Pennec, N. Ayache.

Dans cette action, l'extraction des sillons est effectuée avec les méthodes de Jean-François Mangin et l'étiquetage avec les techniques de Denis Rivière (voir le rapport d'activité 2000). On obtient au final environ 80 labels de sillons. Pour le recalage, on utilise les lignes de fond de sillon et de surface des sillons (contraintes plus lâches).

On effectue tout d'abord un recalage affine des images IRMa par maximisation du rapport de corrélation, une correction de biais, puis une diffusion anisotrope des images. On minimise ensuite l'énergie de recalage déformable suivante entre les images  $I$  et  $J$  :

$$E(D,S,T) = E_{sim}(I,J,D) + \alpha\|D - T\|^2 + \beta\|S - T\|^2 + \gamma E_{reg}(T)$$

où  $T$  est la déformation recherchée,  $D$  une fonction d'appariements dense basée sur les intensités et  $S$  une fonction d'appariements éparsée basée sur les sillons. L'algorithme consiste en une optimisation alternée de  $D$ ,  $S$  et  $T$ , par descente de gradient pour  $D$  (forces de type "démons") et  $S$  (plus proche voisin), et avec une solution explicite par convolution pour  $T$ . Comme on minimise un critère positif global, la convergence vers un minimum local est assurée [CA01].

On s'aperçoit que les contraintes sulcales permettent principalement de guider la minimisation en intensité vers le bon minimum. Le gain est donc plutôt en robustesse qu'en précision. La déformation obtenue est très lisse (pas de singularités du champ dans le cerveau) et la topologie est donc conservée.

Un premier test a été effectué sur 5 cerveaux et le recalage de 26 cerveaux provenant de centres et de machines IRM différentes est actuellement en cours pour tester la robustesse de l'approche : ceci a déjà permis de résoudre un problème de robustesse sur le recalage affine utilisé en pré-traitement (on utilise maintenant Aladin). L'évaluation de cette normalisation spatiale consistera à appliquer la déformation aux activations trouvées par SPM sur chaque sujet (soit en 3D directement, soit en déformant la projection des activations sur la surface corticale) et à vérifier si la variabilité de la localisation de ces activations a bien été réduite. Ce travail a donné lieu à une publication dans [CMP<sup>+</sup>01].

### 6.5.3 Utilisation jointe de données denses et éparées pour le recalage non rigide

**Participants :** P. Hellier et C. Barillot.

Dans ce travail de recherche, nous introduisons des contraintes locales pour l'estimation d'un champ dense de déformation entre les cerveaux de deux sujets différents. Nous avons choisi comme contraintes locales les sillons corticaux, extraits avec la méthode des "ruban actifs" décrite dans Le Goualher et al. 97. Le cadre énergétique, présenté dans [HBMP01] et sur lequel repose la méthode de recalage Roméo, permet d'intégrer de manière naturelle les contraintes locales. Les deux approches, "iconique" d'une part, et "landmark-based" d'autre part, peuvent alors s'exprimer dans un cadre unifié, ce qui a conduit au développement de l'algorithme Juliet. Sur une base de donnée de 18 sujets, pour lesquels nous avons extraits 12 sillons majeurs par sujet, nous montrons l'apport objectif de la contrainte corticale pour le recalage non rigide de sujets différents ainsi que l'apport de cette contrainte locale pour le recalage de données MEG somesthésiques sur cette même population [HB01a, HB00a]. En particulier, la variabilité fonctionnelle inter-individuelle a été considérablement réduite avec la méthode Juliet qui incorpore les sillons corticaux. Ceci tend à montrer qu'une partie de la variabilité fonctionnelle est encodée dans la variabilité anatomique.

#### 6.5.4 Utilisation d'un modèle probabiliste de formes pour le recalage non-linéaire de données 3D éparses

**Participants :** I. Corouge, P. Hellier et C. Barillot.

Dans ce projet, nous nous attachons à recalcer des données tridimensionnelles éparses via l'utilisation d'un modèle statistique de formes. Ce modèle est bâti à partir d'une population d'apprentissage, sur laquelle nous pratiquons ensuite une analyse en composantes principales (ACP). Nous calculons, pour chaque structure d'intérêt, un repère local propre à partir de ses axes d'inertie. Ceci nous permet d'aligner, de façon rigide, tous les exemplaires de l'ensemble d'apprentissage dans un référentiel local commun. Dans cet espace local, les déformations d'une structure sont caractérisées par un vecteur de déplacement par rapport à une structure de référence (structure moyenne). Les composantes principales de la matrice de covariance des vecteurs de déplacement décrivent les modes principaux de déformation. D'autre part, le champ de déformation obtenu entre une forme donnée et une forme de référence est étendu à un voisinage local de la forme considérée en utilisant l'interpolation basée sur les thin-plate splines. Il peut alors être appliqué à tout objet qui aura été associé à cette forme, permettant ainsi le recalage local et non-linéaire de l'objet. Les données traitées ici sont des données cérébrales composées des sillons corticaux et de données fonctionnelles qui dans cette expérimentation particulière étaient des données MEG [CB01, CHT<sup>+</sup>01, CBH<sup>+</sup>01].

#### 6.6 Recalage déformable multimodal par EDP : existence et unicité des solutions

**Participants :** G. Hermosillo, C. Chef d'Hotel, O. Faugeras.

Les méthodes variationnelles fournissent un cadre théorique et pratique très puissant pour résoudre les problèmes de minimisation d'énergie précédents. Les algorithmes qui en découlent minimisent l'énergie soit à partir des équations d'Euler-Lagrange associées (approche EDP), soit en exhibant directement des suites minimisantes. L'avantage de l'utilisation des EDP est qu'on dispose d'outils puissants pour démontrer l'existence (parfois même la non-existence!) de solutions dans des espaces fonctionnels bien choisis.

On s'intéresse ici aux algorithmes de recalage multimodal non-rigides minimisant la somme pondérée d'un terme d'attache aux données (mesure de similarité des images) et d'un terme de régularisation ( $\Lambda = S(h) + \alpha.R(h)$ , où  $h$  est le champ de déplacement), optimisés par une descente de gradient continue (EDP) du type  $\frac{\partial h}{\partial t} = -\nabla_h \Lambda$  avec  $h(0) = h_0$ .

Les critères considérés (corrélation linéaire, rapport de corrélation et information mutuelle) ont été exprimés à partir de l'histogramme conjoint, ici modélisé avec une distribution de Parzen (fenêtre Gaussien), de manière globale (sur tout l'histogramme) ou local (fenêtre Gaussien autour de chaque point). Les énergies de régularisation considérés sont l'élasticité linéaire et une diffusion anisotrope avec préservation des contours de l'une des images.

Grâce au théorème de Hille-Yosida, on montre qu'il existe une solution unique de l'équation d'évolution qui dépend de manière continue de la solution initiale  $h_0$ . Le travail actuellement en cours consiste à étendre ces résultats aux groupe de difféomorphismes en passant à une formulation Eulérienne. Ces travaux ont donné lieu à une publication dans [FH01a, FH01b, CHF01, HF].

#### 6.7 Introduction de contraintes spatiales dans l'analyse statistique des images IRMf

**Participants :** G. Flandin, X. Pennec, J.-B. Poline, N. Ayache.

L'imagerie fonctionnelle a pour but de visualiser *in vivo* l'activité neuronale d'un individu pour localiser les différentes zones mises en jeu lors d'une tâche cognitive et établir une cartographie fonctionnelle du cerveau. En raison du faible rapport signal à bruit des images acquises, les méthodes de détection des activations reposent sur des considérations statistiques: la méthode communément utilisée dans la communauté des neurosciences, SPM (pour Statistical Parametric Mapping), appartient à la famille des approches univariées, voxel à voxel. L'aspect spatial n'est alors peu ou pas pris en compte: seul un lissage spatial isotrope impose une structure de corrélation spatiale.

Compte tenu des métabolismes mis en œuvre et des séquences d’acquisition particulières, les signaux fonctionnels présentent une forte corrélation spatiale et temporelle. Nous avons étudié l’hétérogénéité de ces corrélations selon les différents tissus (matière grise et blanche) et les aires cérébrales, et en particulier l’hétérogénéité spatiale de la corrélation du bruit grâce à une modélisation paramétrique linéaire auto-régressive (AR). Les coefficients de ce modèle révèlent des différences structurelles du bruit selon le tissu cérébral.

La prise en compte de ces non-stationnarités spatiales du bruit passe par l’introduction de contraintes anatomiques, via l’utilisation de l’IRM anatomique. L’objectif à terme est de construire des modèles de signaux et de bruit distincts, non-isotropes et non-homogènes en espace. Les développements en cours concernent l’obtention d’une représentation indépendante spatialement et temporellement des données IRMf avec des contraintes anatomo-fonctionnelles.

## 6.8 Comparaison rétrospective de méthodes de recalage interindividuelles

**Participants :** C. Barillot, P. Hellier, I. Corouge.

Le développement de nouvelles techniques de recalage d’images rend évident le besoin de validation et d’évaluation des méthodes. Nous cherchons ici à établir un cadre de validation des techniques de compensation de mouvement en IRMf et pour le recalage anatomique inter-sujets.

Dans la continuité du projet GIS *Sciences de la Cognition* intitulé *Modèle probabiliste de sillons corticaux, application à la fusion de données IRM et MEG*<sup>6</sup>, plusieurs méthodes de recalage inter-sujets développées dans le projet Vista ont été évaluées sur des données anatomiques et fonctionnelles. Ces méthodes de recalage s’appuient sur des approches locales (analyse statistique des formes des sillons corticaux et extrapolation thin-plate des déformations sur un voisinage spatial), globales (algorithme Roméo d’estimation robuste hiérarchique), et hybride (algorithme Juliet, approche mixte photométrique/géométrique où des contraintes éparses anatomiques, telles que les sillons corticaux, sont explicitement introduites dans l’estimation du recalage).

Ces méthodes ont été testées conjointement à d’autres méthodes de recalage globales, comme l’information mutuelle (rigide), le Talairach Proportional Squaring (modèle affine en douze morceaux), et des méthodes à déformations libres, comme Animal (MNI), les démons de J.-P. Thirion, le recalage fluide bijectif de Christensen.

Les critères globaux retenus sont la variabilité moyenne des intensités après recalage (RMS intensité), la qualité de la superposition des segmentations matière blanche / matière grise, et la corrélation du L<sub>vv</sub> (lié à la courbure du cortex), et le jacobien de la transformation. Les critères locaux sont basées sur les distances entre les sillons recalés et les sillons de références (entre centres de gravités et entre points de contrôles), sur la forme du sillon moyen obtenu avec chaque méthode, ainsi que sur une analyse statistique des formes des sillons avant et après recalage (ACP). Dans ce cas la trace de la matrice de covariance est utilisée ainsi que la vitesse de décroissance des modes de variations.

Une analyse ANOVA sur les critères globaux montrent des performances meilleures des algorithmes utilisant le plus de degrés de libertés (avec toutefois un bémol sur l’inversibilité de la transformation). Les critères locaux quant à eux ne permettent pas de mettre en évidence des différences significatives entre ces différentes approches, que ce soit visuellement ou quantitativement, seule la vitesse de décroissance des modes de variation des sillons permet de distinguer les méthodes linéaires des méthodes non-linéaires [HBC<sup>+</sup>01].

Une évaluation a également été réalisée avec des données fonctionnelles (dipôles MEG correspondant à une stimulation somesthésique) : la variabilité de la localisation de ces dipôles après recalage inter-sujets (i.e. dans un repère commun) capture la variabilité fonctionnelle, l’erreur de localisation des dipôles, et la variabilité anatomique qui n’a pas été corrigée par les algorithmes de recalage. On observe que les méthodes qui recalent correctement l’anatomie (approches locales et algorithme Juliet) conduisent à une variabilité plus faibles des activations fonctionnelles MEG après recalage, ce qui semble bien montrer qu’une part de la variabilité fonctionnelle est contenue dans la variabilité anatomique.

---

6. <http://www.irisa.fr/vista/Themes/Demos/Medical/GIS/projetGIS.html>

## 7 Diffusion des résultats

La troisième réunion plénière a eu lieu le 14 mai 2001 à la Pitié-Salpêtrière et a rassemblé une quinzaine de personnes des 5 équipes concernées. Elle a permis de faire le point sur l'état de l'art et les méthodes développées dans les différentes équipes grâce à 8 exposés scientifiques. Les réunions plénières font l'objet de comptes rendus distribués à tous les participants de l'action et servant d'état d'avancement. Ces comptes rendus sont disponibles sur le site web privé de l'action<sup>7</sup>.

Une implémentation sous Matlab pour SPM99 du recalage robuste des séquences d'IRM fonctionnelle (Package INRIAalign<sup>8</sup> dérivé de la procédure d'alignement `spm_realign` de SPM99) est mise à disposition sur le site web de l'action.

Les résultats obtenus par les différentes équipes ont donné lieu à des présentations dans des conférences internationales, notamment :

- Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI 2001), Utrecht (Pays-Bas), octobre 2001 [CMP<sup>+</sup>01, PABR01, HBC<sup>+</sup>01, CMR<sup>+</sup>01, CBH<sup>+</sup>01],
- Information Processing in Medical Images (IPMI'01), Davis (CA, USA), juin 2001 [FM01b, HB01a],
- Human Brain Mapping, Brighton (Royaume Uni), 2001 [SPM<sup>+</sup>01, CHT<sup>+</sup>01]
- International Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 2001), Hawaï, décembre 2001 et les ateliers associés [HF, TF]
- IEEE International Conference on Image Processing (ICIP'2001), Thessaloniki (Grèce), [CB01].

ainsi que dans des soumissions à des journaux scientifiques tels que Neuroimage [FM01a, CHGB02] ou IEEE Transactions in Medical Images [FRM01, HBC<sup>+</sup>02, HB01b].

La collaboration avec l'équipe du CEA nous a conduit à proposer un sujet de thèse co-encadré à l'INRIA Epidaure et au CEA-SHFJ sur un nouveau problème géométrique : l'utilisation des caractéristiques topologiques et géométriques de l'information structurelle (surface du cortex) dans la détection du signal fonctionnel. Guillaume Flandin a démarré sa thèse sur ce sujet en octobre 2000 et a passé une partie de l'année 2001 au sein du laboratoire de neuro-imagerie fonctionnelle et anatomique du CEA SHFJ pour se former aux problèmes d'acquisition et de traitement statistique en IRM fonctionnelle. Cette collaboration a déjà donnée lieu à plusieurs publications [KPF<sup>+</sup>01, AKM<sup>+</sup>01, KDM<sup>+</sup>01].

## Références

- [AKM<sup>+</sup>01] A. Andrade, F. Kherif, J.-F. Mangin, K.J. Worsley, O. Simon, S. Dehaene, D. Le Bihan, and J.-B. Poline. Detection of fMRI activation using cortical surface mapping. *Human Brain Mapping*, 12:79–93, 2001.
- [CA01] P. Cachier and N. Ayache. Regularization in Image Non-Rigid Registration: I. Trade-Off between Smoothness and Similarity. Research report RR-4188, INRIA, 2001.
- [CB01] I. Corouge and C. Barillot. Use of a probabilistic shape model for non-linear registration of 3d scattered data. In *IEEE Int. Conf. on Image Processing, ICIP'2001*, pages 149–152, Thessaloniki, Greece, 2001. IEEE Press.
- [CBH<sup>+</sup>01] I. Corouge, C. Barillot, P. Hellier, P. Toulouse, and B. Gibaud. Non-linear local registration of functional data. In W.J. Niessen and M.A. Viergever, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2001*, volume LNCS-2208 of *Lecture Notes in Computer Sciences*, pages 948–956, Utrecht, 2001. Springer-Verlag.
- [CHF01] Christophe Chéd'hotel, Gerardo Hermosillo, and Olivier Faugeras. A variational approach to multi-modal image matching. In *IEEE Workshop on Variational and Level Set Methods*, pages 21–28, Vancouver, Canada, July 2001. IEEE Computer Society.
- [CHGB02] I. Corouge, P. Hellier, B. Gibaud, and C. Barillot. Non linear local inter-individual functional mapping : a comparison with global methods. *Soumis à Neuroimage*, 2002.

---

7. <http://www-sop.inria.fr/epidaure/IRMf/DR:/private.html>

8. <http://www-sop.inria.fr/epidaure/IRMf/INRIAalign.html>

- [CHT<sup>+</sup>01] I. Corouge, P. Hellier, P. Toulouse, B. Gibaud, and C. Barillot. A new inter-individual functional mapping scheme based on a local non linear registration method. In *Human Brain Mapping*, volume 16(3) of *NeuroImage*, page S100, Brighton, UK, 2001. Academic Press.
- [CMP<sup>+</sup>01] P. Cachier, J.-F. Mangin, X. Pennec, D. Rivière, D. Papadopoulos-Orfanos, J. Régis, and N. Ayache. Multisubject Non-Rigid Registration of Brain MRI using Intensity and Geometric Features. In W.J. Niessen and M.A. Viergever, editors, *4th Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 of *LNCS*, pages 734–742, Utrecht, The Netherlands, October 2001.
- [CMR<sup>+</sup>01] A. Cachia, J.-F. Mangin, D. Rivière, N. Boddaert, A. Andrade, F. Kherif, P. Sonigo, D. Papadopoulos-Orfanos, M. Zilbovicius, J.-B. Poline, I. Bloch, F. Brunelle, and J. Régis. A mean curvature based primal sketch to study the cortical folding process from antenatal to adult brain. In W.J. Niessen and M.A. Viergever, editors, *4th Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 of *LNCS*, pages 897–904, Utrecht, The Netherlands, October 2001.
- [CP00] P. Cachier and X. Pennec. 3D non-rigid registration by gradient descent on a gaussian-windowed similarity measure using convolutions. In *Proc. of IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis (MMBIA'00)*, pages 182–189, Hilton Head Island, Caroline du Sud, USA, June 2000. IEEE Computer society.
- [FH01a] O. Faugeras and G. Hermosillo. Well-posedness of eight problems of multi-modal statistical image-matching. Reserach Report RR-4235, INRIA, Sophia Antipolis, August 2001.
- [FH01b] O. Faugeras and G. Hermosillo. Well posedness of four problems of multi-modal statistical image matching. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 2001. Submitted.
- [FM01a] L. Freire and J.-F. Mangin. Motion correction algorithms may create spurious brain activations in the absence of subject motion. *Neuroimage*, 14(3):709–722, September 2001.
- [FM01b] L. Freire and J.-F. Mangin. Motion correction algorithms of the brain mapping community create spurious functional activations. In M.F. Insana and R.M. Leahy, editors, *Proc. of IPMI 2001*, LNCS 2082, pages 246–258, Davis, CA, USA, june 2001. Springer.
- [FRM01] L. Freire, A. Roche, and J.-F. Mangin. What is the best similarity measure for motion correction in fMRI? *IEEE Trans. Med. Imaging*, 2001. soumis a IEEE TMI.
- [HB00a] P. Hellier and C. Barillot. Coupling dense and landmark-based approaches for non-rigid registration. INRIA Research Report RR-4076, Inria, December 2000. Also available as IRISA Internal Report 1368: <ftp://ftp.irisa.fr/techreports/2000/PI-1368.ps.gz>.
- [HB00b] P. Hellier and C. Barillot. Multimodal non-rigid warping for correction of distortions in functional MRI. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI'2000*, volume LNCS-1935 of *Lecture Notes in Computer Sciences*. Springer-Verlag, Pittsburgh, PA, 2000.
- [HB01a] P. Hellier and C. Barillot. Cooperation between local and global approaches to register brain images. In R.M. Leahy M.F. Insana, editor, *Proc. of IPMI 2001*, LNCS 2082, pages 315–328. Springer, 2001.
- [HB01b] P. Hellier and C. Barillot. Coupling dense and landmark-based approaches for non-rigid registration. *Soumis à IEEE TMI*, 2001.
- [HBC<sup>+</sup>01] P. Hellier, C. Barillot, I. Corouge, B. Gibaud, G. Le Goualher, L. Collins, A. Evans, G. Malandain, and N. Ayache. Retrospective evaluation of inter-subject brain registration. In W.J. Niessen and M.A. Viergever, editors, *Proc. of MICCAI'01*, LNCS 2208, pages 258–265, Utrecht, The Netherlands, October 2001. Springer.
- [HBC<sup>+</sup>02] 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. *Soumis à IEEE TMI*, 2002.
- [HBMP01] P. Hellier, C. Barillot, E. Mémin, and P. Pérez. Hierarchical estimation of a dense deformation field for 3d robust registration. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 20(5):388–402, 2001.
- [Hel00] P. Hellier. *Recalage non rigide en imagerie cérébrale : méthode et validation*. Ph.d., Université de Rennes 1, 2000.

- [HF] G. Hermosillo and O. Faugeras. Dense image matching with global and local statistics criteria: a variational approach. In *Proc. of CVPR'01*.
- [KDM<sup>+</sup>01] I. Klein, J. Dubois, J.-F. Mangin, G. Flandin, J.-B. Poline, M. Denis, S.M. Kosslyn, and D. Le Bihan. Retinotopic organization of visual mental images as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science*, 2001. Submitted.
- [KPF<sup>+</sup>01] F. Kherif, J.-B. Poline, G. Flandin, H. Benali, S. Dehaene, and K.-J. Worsley. Multivariate model specification for fMRI data. *NeuroImage*, 2001. Submitted.
- [Man00] J.-F. Mangin. Entropy minimization for automatic correction of intensity nonuniformity. In *Proc. of MMBIA '00*, pages 162–169, Hilton Head, 2000. IEEE Press.
- [MBCP01] G. Marrelec, H. Benali, P. Ciuciu, and J.-B. Poline. Bayesian estimation of the hemodynamic response function in functional MRI. In *Proc. of MAXENT 2001 (21st Int. Work. on Bayesian Inference and Maximum Entropy Methods in Science and Engineering)*, 2001.
- [PABR01] S. Prima, N. Ayache, T. Barrick, and N. Roberts. Maximum Likelihood Estimation of the Bias Field in MR Brain Images: Investigating Different Modelings of the Imaging Process. In W.J. Niessen and M.A. Viergever, editors, *4th Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 of *LNCS*, pages 811–819, Utrecht, The Netherlands, October 2001.
- [Per01] Florence Perret. Correction et segmentation d'images appliquées à la radiothérapie. Master's thesis, École Centrale de Paris, 2001.
- [Pri01] Sylvain Prima. *Étude de la symétrie bilatérale en imagerie cérébrale volumique*. PhD thesis, université Paris XI, Orsay, mars 2001.
- [Roc01] Alexis Roche. *Recalage d'images médicales par inférence statistique*. PhD thesis, Université de Nice Sophia-Antipolis, February 2001.
- [SPM<sup>+</sup>01] J. Stoeckel, J.P. Poline, G. Malandain, N. Ayache, and J. Darcourt. Smoothness and degrees of freedom restrictions when using spm99. *NeuroImage*, 13(6):S259, June 2001.
- [TF] B. Thirion and O. Faugeras. Revisiting non-parametric activation detection on fMRI time series. In *Proc of MMBIA'2001*.