

PROPOSITION DE CONSTITUTION D'ÉQUIPES ASSOCIÉES À L'ÉTRANGER 2001-2002

Comparaison et évaluation d'algorithmes de traitement d'images médicales pour la constitution d'atlas cérébraux

Projet INRIA Epidaure, Sophia-Antipolis
Laboratory of Neuro Imaging (LONI), UCLA, États-Unis.

Promoteurs : X. Pennec, N. Ayache (Epidaure), P. Thompson, A. Toga, A. Pitiot (LONI)

1 Motivation

La compréhension de l'organisation structurale et fonctionnelle du cerveau humain est un sujet de plus en plus abordé actuellement grâce à l'évolution récente des techniques d'imagerie non invasives telles que l'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM). Toutefois, la complexité et la variabilité des structures anatomiques cérébrales rend leur analyse et leur modélisation très difficile. Les techniques de création d'atlas cérébraux digitaux font donc appel à de nombreux algorithmes de traitement et d'analyse d'images médicales reposant souvent sur des hypothèses qu'il convient de vérifier a posteriori.

Le but de cette proposition de constitution d'équipes associées est de factoriser les expériences acquises par les équipes EPIDAURE et LONI à UCLA dans les problèmes de restauration, segmentation et recalage d'images médicales pour la création d'atlas cérébraux. Pour cela, les équipes se mettront réciproquement à disposition les algorithmes impliqués dans la création d'atlas cérébraux et les bases de données nécessaires à leur évaluation. Le travail consistera alors à comparer les différents algorithmes existants et à tenter de les valider dans l'optique de créer des atlas plus complets, plus précis et plus robustes. Ce travail s'effectuera pour partie dans le cadre de la thèse de Alain Pitiot dirigée en co-tutelle par N. Ayache (EPIDAURE) et P. Thompson (UCLA). Une participation des principaux partenaires actuels du projet EPIDAURE (action de développement IRMf, soumission de projet européen EUBAT) et de LONI (Montreal Neurological Institute, UCLA Brain Mapping Center, NeuroImage Research Group at USC) est prévue, notamment dans le cadre d'un workshop organisé en début de troisième année.

1.1 Atlas cérébraux

La conception d'un modèle de référence approprié au traitement des données du cerveau doit permettre l'expression des variations des structures et des fonctions cérébrales au sein d'une large population, prendre en compte les notions d'âge et de sexe, les différences introduites par les lésions pathologiques, et travailler à partir de données souvent multimodales, notamment anatomiques et fonctionnelles.

De multiples cartes cérébrales ont été élaborées, à diverses échelles spatiales, à partir d'images tomodographiques 3-D [6], de spécimens anatomiques [28, 29, 19, 8] et d'une variété de préparations histologiques révélant la cyto-architecture [1]. D'autres cartes du cerveau sont plus particulièrement dévolues à l'étude fonctionnelle, obtenue par PET [17], IRM fonctionnelle [13] ou de diffusion pour la connectivité neuronale [36]. Chacune de ces cartes possède une résolution et une échelle spatiale qui lui est propre et met l'accent sur un ensemble restreint de caractéristiques fonctionnelles ou structurelles.

Les atlas digitaux fournissent un cadre algorithmique pour intégrer ces différentes cartes en fournissant les outils pour replacer les données dans un système de référence spatial commun (espace stéréotaxique) au sein duquel des données anatomiques ou fonctionnelles hétérogènes peuvent être comparées et corrélées. Puisqu'il n'existe pas de représentation unique du cerveau ou de méthodologie unique pour construire une

anatomie « moyenne », la construction d’atlas cérébraux est un terrain fertile où coexistent de nombreuses approches, par exemple les atlas déformables [34], dont la forme s’adapte pour refléter l’anatomie d’un nouvel individu, ou les atlas probabilistes [11], qui contiennent des informations sur la variabilité d’une population.

Les principales difficultés rencontrées lors de la création de ces atlas sont dues d’une part à l’obtention des données multimodales (PET, IRMf, coupes histologiques, etc.), travail long, laborieux et très demandeur en temps et en ressources, et d’autre part à la gestion d’une quantité de données très considérable en provenance de capteurs souvent hétérogènes, d’où la nécessité de traiter les données de manière automatique par des méthodes efficaces et robustes. Les équipes EPIDAURE et LONI fournissent sur ces deux points des expertises remarquablement complémentaires (voir ci-dessous).

1.2 Historique de la collaboration

L’équipe INRIA EPIDAURE s’intéresse à la conception et au développement d’outils pour l’analyse des images médicales multidimensionnelles et multimodales avec pour objectif d’améliorer le diagnostic et la thérapeutique. Les axes de recherche couvrent, entre autre, l’extraction de paramètres quantitatifs utiles au diagnostic (forme, texture, mouvement), le recalage spatial d’images acquises à des instants différents, la fusion d’images multimodales, ou encore l’analyse des mouvements déformables, la construction et l’utilisation d’atlas anatomiques numériques et, au delà, l’analyse morphométrique et fonctionnelle du cerveau.

Parallèlement, le laboratoire LONI, membre de l’école de médecine de UCLA, concentre son activité sur la création d’atlas électroniques du cerveau, à partir de données multimodales. L’utilisation de méthodes de déformation fluides a permis la construction d’atlas spécifiques à la maladie d’Alzheimer et à la schizophrénie par exemple. Élaborés à partir de large populations, et contenant plusieurs milliers de modèles structurels en 3D, ces atlas fournissent des modèles de variation anatomique dynamiques et peuvent être utilisés pour détecter les structures caractéristiques des pathologies fonctionnelles ou anatomiques.

Depuis le rapprochement envisagé il y a deux ans entre les deux équipes, plusieurs collaborations informelles ont vu le jour, comme l’évaluation d’une méthode de recalage de coupes histologiques développée à EPIDAURE grâce à un atlas de cerveau de rat acquis par LONI [20], ou la participation de l’équipe EPIDAURE à la rédaction de l’ouvrage « Brain Warping » éditée par A. Toga (LONI) sur les techniques d’analyse numérique du cerveau humain [27, 30]. Par ailleurs, la thèse d’Alain Pitiot, dirigée en co-tutelle par N. Ayache et P. Thompson, vient consolider les échanges entre les deux équipes. Commencée en septembre 2000, elle porte sur l’utilisation de surfaces déformables lors de la segmentation de structures anatomiques du cerveau pour la création d’atlas.

L’association des équipes LONI et EPIDAURE permettrait donc de donner un cadre formel à une collaboration déjà concrétisée par plusieurs projets et la mise en commun d’un doctorant. La force d’EPIDAURE réside principalement dans l’expertise méthodologique développée pour l’analyse robuste des images médicales, tandis que celle de LONI tient à l’expérience accumulée au travers des multiples collaborations internationales sur l’élaboration d’atlas cérébraux (en particulier le Human Brain Mapping Project) et dans la quantité de données accumulées pour valider les méthodes. L’association de nos deux équipes permettra la factorisation des algorithmes de traitement d’image et des données pour les valider sur des bases de données d’images de taille clinique (typiquement plusieurs centaines d’images), dans l’optique de développer des atlas cérébraux plus robustes et plus précis. La pertinence statistique des atlas utilisant les divers algorithmes sera d’ailleurs l’un des critères majeur pour valider la combinaison des méthodes employées et les hypothèses sous-jacentes sur l’organisation cérébrale.

2 Cadre juridique

Le cadre de cette coopération fera l’objet de l’établissement d’un protocole d’accord entre l’INRIA et UCLA qui viendra préciser les grande lignes développées ci-après.

- L’INRIA mettra à disposition gracieuse de LONI à UCLA les logiciels jugés nécessaires à l’élaboration d’atlas cérébraux à des fins de recherche interne, à l’exclusion de toute commercialisation ou redistribution. En échange, UCLA mettra à disposition de l’équipe Epidaure les bases de données jugées nécessaires à la validation des algorithmes sus-cités dans les même conditions.

- Les publications de chacune des parties faisant usage des logiciels ou des données précités seront libres mais devront mentionner le partenariat entre les deux équipes. On favorisera toutefois des publications communes permettant de refléter plus justement la collaboration.
- Les résultats issus de cette collaboration resteront la propriété de chacune des parties avec une concession mutuelle des droits d'utilisation.
- Chaque organisme s'engagera bien sûr à mettre en oeuvre les moyens matériels et personnels nécessaires à cette collaboration.

3 Programme de travail

3.1 Programme scientifique

Première année La première année sera mise à profit pour évaluer les outils logiciels utiles à la constitution d'atlas cérébraux et les bases de données pouvant permettre de les valider. Ces outils répondent à 3 besoins « canoniques » : segmentation, correction d'artefacts et recalage.

Pour la segmentation des structures cérébrales, on distingue généralement les méthodes iconiques, qui cherchent à attribuer à chaque voxel une classe de tissus [24, 25], et les méthodes géométriques (ou surfaciques), qui cherchent à déterminer la frontière des structures considérées [18, 7, 23]. D'autres techniques peuvent être employées pour des structures plus spécifiques comme les vaisseaux (structures plutôt linéiques [12, 15]) ou surfaciques (sillons corticaux [9]). Il s'agira ici d'évaluer les points forts et les points faibles de ces méthodes pour les différentes structures d'intérêt dans le cerveau.

La correction d'artefacts consiste principalement en IRM à corriger le biais multiplicatif sur les intensités de l'image introduit par le couplage des sensibilités des tissus et de l'antenne. A la suite de l'action de développement IRMf, on cherchera en particulier comment valider les différentes méthodes développées [4, 25, 16]. De même pour le recalage, on s'attachera à comparer et évaluer les méthodes les plus adaptées à chacun des problèmes de recalage rencontré dans la création des atlas digitaux [35], et à identifier des méthodologies de validation pour le recalage mono-sujet [22, 37] et non-rigide inter-sujets [32, 33, 31, 3]. On évaluera aussi l'apport de la segmentation au recalage non rigide inter-sujets sous la forme de contraintes géométriques dans le recalage iconique [2].

Seconde année Une fois les outils évalués, les plus prometteurs sont sélectionnés et assemblés dans une véritable « boîte à outils » pour former un système complet automatique ou semi-automatique de construction d'atlas cérébraux. Il s'agit de maximiser la qualité de l'ensemble en enchaînant au mieux les étapes retenues, en mettant en place les superviseurs associés à chaque étape pour en contrôler dynamiquement les paramètres, en contraignant les marges d'erreurs de chaque phase [10, 21], etc. Par ailleurs, un effort important sera apporté à la validation individuelle des composants algorithmiques, permettant ainsi de constituer une boîte à outils précise et fiable. Cette deuxième phase correspond avec la dernière année de thèse d'A. Pitiot et permettra l'intégration des méthodes de segmentation et de contrôle développées.

Troisième année On s'intéressera lors de la troisième année à l'utilisation de contraintes statistiques pour guider l'analyse de donnée. L'analyse morphométrique va permettre d'étudier quantitativement la géométrie des formes, et en particulier le calcul de formes moyennes et de variations autour de ces formes [26, 5, 14]. La pertinence statistique de ces formes pour différencier les pathologies, en conjonction avec la robustesse aux notions d'âge et de sexe, sera l'un des critères majeur pour valider la combinaison des méthodes employées dans la construction de l'atlas. En effet, l'obtention de statistiques plus précises et plus robustes à la fois intra et inter-classes est une validation indirecte des hypothèses effectuées sur l'organisation cérébrale dans les éléments algorithmiques de notre boîte à outils.

3.2 Programme d'échange de chercheurs

Pour mener à bien ce projet, nous prévoyons le partage du temps d'A. Pitiot entre les deux laboratoires (6 mois par an dans chaque équipe) dans le cadre de la thèse en co-tutelle. Par ailleurs, nous prévoyons des visites annuelles de P. Thompson et A. Toga à l'INRIA Sophia et de N. Ayache, X. Pennec ou H. Delingette

à UCLA pour renforcer la collaboration scientifique et transférer les logiciels et les bases de données d'images d'un laboratoire vers l'autre.

Outre les échanges de personnes, nous proposons l'organisation d'un workshop sur les *méthodologies de construction et d'évaluation des atlas cérébraux* en début de troisième année, associant EPIDAURE, LONI et les principaux partenaires actuels des deux équipes, notamment A.C. Evans et L. Collins au Montreal Neurological Institute (Canada), R. Leahy au NeuroImage Research Group (University of Southern California, USA), R.P. Woods au Brain Mapping Center (UCLA, USA), les partenaires de l'action de développement IRMF (Robotvis, Vista, la Pitié-Salpêtrière, J.F. Mangin du CEA à Saclay) et ceux du projet européen EUBAT en cours de soumission (F. Kruggel du Max Plank Institute of Cognitive Neuroscience (Leipzig, Allemagne), Alan Colchester, University of Kent (Canterbury, UK), etc.).

4 Demande de moyens

A. Pitiot est financé par LONI directement lorsqu'il est à UCLA. En revanche, nous demandons le financement de son salaire pendant ses séjours à l'INRIA (6 mois par an comme doctorant pendant les deux premières années et 6 mois de post-doct en troisième année), ainsi que ses frais de voyage (20 kF par an) et des indemnités de résidence (30 kF par an) pour les deux premières années.

Nous demandons également le financement d'un voyage d'une semaine par an dans chaque sens pendant deux ans (soit environ 30 kF par an) pour les deux premières années, et les moyens pour organiser un workshop d'envergure sur les *méthodologies de construction et d'évaluation des atlas cérébraux* en début de troisième année, soit environ 100 kF.

Ce budget représente donc 6 hommes*mois et 100 kF par an pendant 3 ans. Le coût de l'adaptation des logiciels pour EPIDAURE et de l'acquisition des données pour LONI seront pris en charge respectivement par chacune des équipes sur leurs fonds propres.

Références

- [1] K. Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Thomas, 1960.
- [2] 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 *Proc. of MICCAI'01*, LNCS, Netherlands, 2001. Springer Verlag. to appear.
- [3] P. Cachier and X. Pennec. 3D non-rigid registration by gradient descent on a gaussian-windowed similarity measure using convolutions. In *Proc. of MMBIA'00*, pages 182–189, Hilton Head Island, Caroline du Sud, USA, June 2000. IEEE Computer society.
- [4] M. Cohen, R. Dubois, and M. Zeineh. Rapid and effective correction of RF inhomogeneity for high field magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 10:204–211, 2000.
- [5] T. Cootes, C. Taylor, D. Cooper, and J. Graham. Active shape models - their training and application. *Computer Vision and Image Understanding*, 61:38–59, 1995.
- [6] H. Damasio. *Human Brain Anatomy in Computerized Images*. Oxford Univ. Press, 1995.
- [7] H. Delingette. *Modélisation, Déformation et Reconnaissance d'objets tridimensionnels à l'aide de maillages simplexes*. PhD thesis, Ecole Centrale de Paris, July 1994.
- [8] H. Duvernoy. *The Human Brain*. Springer-Verlag, 1991.
- [9] S. Fernández-Vidal. *Squelettes et outils de topologie discrète : application à l'imagerie médicale 3D*. PhD thesis, université de Nice Sophia-Antipolis, septembre 1996.
- [10] M. González Ballester, A. Zisserman, and M. Brady. Segmentation and measurement of brain structures in mri including confidence bound. *Medical Image Analysis*, 4(3):189–200, 2000.
- [11] A. Guimond, J. Meunier, and J.-P. Thirion. Average brain models: A convergence study. *Computer Vision and Image Understanding*, 77(2):192–210, 2000.
- [12] K. Krissian. *Traitement multi-échelle: Applications à l'imagerie médicale et à la détection tridimensionnelle de vaisseaux*. PhD thesis, Université de Nice Sophia-Antipolis, Jan. 2000.

- [13] D. Le Bihan. Functional MRI of the brain: Principles, applications and limitations. *Neuroradiol*, 23(1):1–5, 1996.
- [14] M. Leventon, O. Faugeras, W. Grimson, and W. Wells. Level set based segmentation with intensity and curvature priors. In *Proc of MMBIA'00*, South Carolina, 2000.
- [15] L. Lorigo, O. Faugeras, W. Grimson, R. Keriven, R. Kikinis, and C.-F. Westin. Co-dimension 2 geodesic active contours for mra segmentation. In *Proc of IPMT'99*, volume 1613 of *LNCS*, 1999.
- [16] J. F. Mangin. Entropy minimization for automatic correction of intensity nonuniformity. In *Proc of MMBIA'00*, pages 162 – 169, June 2000.
- [17] S. Minoshima, R. Koeppe, K. Frey, M. Ishihara, and D. Kuhl. Stereotactic pet atlas of the human brain: Aid for visual interpretation of functional brain images. *J. Nucl. Med.*, 35:949–954, 1994.
- [18] J. Montagnat. *Modèles déformables pour la segmentation et la modélisation d'images médicales 3D et 4D*. PhD thesis, Université de Nice-Sophia Antipolis, Dec. 1999.
- [19] M. Ono, S. Kubik, and C. Abernathy. *Atlas of the Cerebral Sulci*. Thieme, 1990.
- [20] S. Ourselin, A. Roche, G. Subsol, X. Pennec, and N. Ayache. Reconstructing a 3D Structure from Serial Histological Sections. *Image and Vision Computing*, 19(1-2):25–31, 2000.
- [21] X. Pennec. *L'Incertitude dans les Problèmes de Reconnaissance et de Recalage – Applications en Imagerie Médicale et Biologie Moléculaire*. PhD thesis, Ecole Polytechnique, Palaiseau (France), 1996.
- [22] X. Pennec, N. Ayache, and J.-P. Thirion. Chap. 31: Landmark-based registration using features identified through differential geometry. In I. Bankman, editor, *Handbook of Medical Imaging*, pages 499–513. Academic Press, Sept. 2000.
- [23] A. Pitiot, A. Toga, N. Ayache, and P. Thompson. Automated segmentation of anatomical structures in MR images. Submitted to CVPR'01, 2001.
- [24] S. Prima. *Analyse statistique en traitement d'images médicales*. PhD thesis, université Paris XI, Orsay, mars 2001.
- [25] S. Prima and N. Ayache. Investigating Different Modelings of the Imaging Process for Maximum Likelihood Estimation of the Bias Field in MR Images. Technical report, INRIA, 2000. à paraître.
- [26] N. Raynaud. Segmentation d'images hépatique par analyse statistique. Rapport de d.e.a., DEA Mathématiques, Vision, Apprentissage – ENS Cachan, 2000.
- [27] G. Subsol. Crest Lines for Curve Based Warping. In A. W. Toga, editor, *Brain Warping*, chapter 13, pages 225–246. Academic Press, 1998.
- [28] J. Talairach and G. Szikla. *Atlas d'Anatomie Stereotaxique du Telencephale: Etudes Anatomo-Radiologiques*. Masson & Cie, 1967.
- [29] J. Talairach and P. Tournoux. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, 1988.
- [30] J.-P. Thirion. Diffusing Models and Applications. In A. W. Toga, editor, *Brain Warping*, chapter 9, pages 143–155. Academic Press, 1998.
- [31] J.-P. Thirion. Image matching as a diffusion process: an analogy with maxwell's demons. *Medical Image Analysis*, 2(3):243–260, 1998.
- [32] P. Thompson and A. Toga. A surface-based technique for warping 3-dimensional images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15(4):1–16, 1996.
- [33] P. Thompson and A. Toga. Anatomically-driven strategies for high-dimensional brain image warping and pathology detection. In A. W. Toga, editor, *Brain Warping*, pages 311–336. Academic Press, 1998.
- [34] P. Thompson, R. Woods, M. Mega, and A. Toga. Mathematical/computational challenges in creating deformable and probabilistic atlases of the human brain. *Human Brain Mapping*, 9(2):81–92, 2000.
- [35] A. Toga and P. Thompson. The role of image registration in brain mapping. *Image and Vision Computing Journal*, 2000.
- [36] D. Van Essen and J. Maunsell. Hierarchical organization an functional streams in the visual cortex. *Trans. Neurol. Sci.*, 6:370–375, 1983.
- [37] R. Woods, S. Grafton, C. Holmes, S. Cherry, and J. Mazziotta. Automated image registration: I. general methods and intrasubject, intramodality validation. *J. of Comp. Assisted Tomography*, 22:141–154, 1998.