




This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Revue générale

Revue des approches de segmentation des lésions de sclérose en plaques dans les séquences conventionnelles IRM

Approaches to segment multiple-sclerosis lesions on conventional brain MRI

J.-C. Souplet^{a,*}, C. Lebrun^b, S. Chanalet^c, N. Ayache^a, G. Malandain^a

^a INRIA – EPI Asclépios, 2004, route des Lucioles, B.P. 93, 06902 Sophia-Antipolis cedex, France

^b Neurologie, CHU Pasteur, Nice, France

^c Radiologie, CHU Pasteur, Nice, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 30 janvier 2008

Reçu sous la forme révisée le

3 avril 2008

Accepté le 14 avril 2008

Disponible sur Internet le

2 juin 2008

Mots clés :

Traitement des images assisté par ordinateur

Imagerie par résonance magnétique

Sclérose en plaques

Reproductibilité des résultats

Keywords:

Image processing

Computer-assisted

Magnetic resonance imaging

Multiple sclerosis

Reproducibility of results

RÉSUMÉ

Le diagnostic de sclérose en plaques est actuellement basé sur des critères clinico-radiologiques. Parmi les critères d'imagerie, se trouve la présence de lésions en différents points et/ou sur différents instants des séquences IRM observées. La modification de la charge lésionnelle est utilisée en recherche clinique pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Il devient alors primordial d'obtenir une segmentation fiable des lésions sur ces séquences IRM. Pour diminuer les variabilités inter- et intra-experts et pour éviter des segmentations manuelles fastidieuses et difficiles, de nombreuses méthodes de segmentation semi-automatiques ou entièrement automatiques ont été proposées dans la littérature. Cet article en dresse une revue et en propose une classification en fonction de l'approche utilisée pour segmenter les lésions.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Different sets of criteria are currently used for the diagnosis of multiple sclerosis (MS). Some are based on clinical features, while others are related to imaging findings. Among the image processing systems, specific criteria include spatial dissemination of lesions in one image or their temporal dissemination in images acquired at different time points. In addition, the evolution of the lesion load can be used to evaluate treatment efficiency in MS clinical research. Consequently, obtaining a precise segmentation of the MS lesion appears to be crucial. In the literature, a number of semi-automated or completely automated approaches have been proposed enabling a reduction of the inter- and intra-expert variability for manual delineations. A comprehensive state-of-the-art classification of the most representative systems is presented here.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Jean-Christophe.Souplet@sophia.inria.fr (J.-C. Souplet).

0035-3787/\$ – see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2008.04.009

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central (SNC), dont les critères diagnostiques ont évolué avec le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) vers une définition clinicoradiologique. Selon les critères de McDonald (McDonald et al., 2001 ; Polman et al., 2005), un examen d'IRM est souvent nécessaire pour poser un diagnostic de sclérose en plaques. Ce type d'examen peut aussi être requis pour la prescription de certains traitements ou être utilisé comme mesure d'efficacité dans les études cliniques (Filippi et al., 2004). L'analyse des images IRM obtenues s'effectue en appliquant les critères de Barkhof/Tintoré (Barkhof et al., 1997 ; Tintore et al., 2000). Ces derniers prennent en compte le nombre de lésions et leur localisations encéphaliques et médullaires (Polman et al., 2005).

L'examen IRM, utile pour le diagnostic selon les critères de McDonald, consiste en l'acquisition de deux séries d'images, l'une étant pondérée en T_2 d'écho de spin, l'autre pondérée en T_1 et réalisée après injection d'un produit de contraste au gadolinium (Gd). Sur les séquences T_2 , on recherche les zones hyper-intenses qui correspondent à une atteinte de la substance blanche, que l'on nomme lésions. En IRM pondérée en T_1 avec gadolinium, on recherche les zones de prise de contraste qui sont révélatrices d'une rupture de la barrière hématoencéphalique : les lésions avec prise de contraste sont qualifiées d'« actives ». En imagerie de routine, on dispose souvent d'autres séquences (une séquence T_1 sans injection, une séquence T_2 -FLAIR, une séquence pondérée en densité de protons [DP]), qui ne sont pas utilisées pour l'application des critères.

Le nombre et le volume des lésions en séquence T_2 sont considérés comme des marqueurs de la sévérité de la maladie, au moment du premier événement démyélinisant (Korteweg et al., 2006). Au cours du suivi, la charge lésionnelle T_2 est peu corrélée au niveau et à l'évolution du handicap à long terme du patient (Grimaud et al., 2001 ; van Walderveen et al., 2001). En recherche clinique, les modifications de la charge lésionnelle active restent un marqueur d'efficacité thérapeutique.

Évaluer la charge lésionnelle, c'est-à-dire dénombrer les lésions et estimer leur volume, requiert de les contourner (ou segmenter) dans les images. Cette tâche est non seulement fastidieuse à réaliser manuellement, mais son résultat est sujet aux variabilités inter- et intra-experts (Grimaud et al., 1996). De nombreuses méthodes de segmentation, qui consistent à classer les points de l'image en « lésion » ou « non-lésion », assistées par ordinateur, semi-automatiques ou automatiques ont été développées ces 20 dernières années.

Nous proposons de présenter les différentes méthodes de segmentation en nous intéressant plus particulièrement aux méthodes entièrement automatiques.

1. Typologie des lésions de SEP

L'apparence et la localisation des lésions de SEP sont variables (Bakshi, 2005). Leur aspect dépend de la séquence IRM considérée. Les séquences T_2 Fast Spin Echo (FSE) et DP permettent d'évaluer la charge lésionnelle sus- et sous-tentorielle. La séquence T_2 -FLAIR offre une meilleure différenciation entre le liquide céphalorachidien (LCR) et les lésions et permet de mieux les apprécier dans les localisations périvericulaires et juxtacorticales. Les artefacts osseux ou de flux peuvent en gêner l'interprétation et en diminuent la sensibilité pour l'analyse de la fosse postérieure. Les séquences T_1 permettent de mieux évaluer les lésions œdémateuses ou séquellaires. L'apparence des lésions dans les séquences pondérées en T_1 (avec ou sans produit de contraste) permet de les classer en trois sous-types (Barkhof et al., 2001 ; Paty et Li, 2001) :

- « les lésions actives » (LA) sont une preuve de rupture de la barrière hématoencéphalique. Ces lésions sont rehaussées par le gadolinium (T_1 -Gd) et apparaissent en hypersignal T_2 (Fig. 1B) ;
- « les hyposignaux T_1 » (HS) peuvent être, soit transitoires (œdème), soit définitifs (gliose, perte tissulaire). Ils apparaissent en hyposignal T_1 et en hypersignal T_2 (Fig. 1A) ;
- « les autres lésions, appelées ici lésions communes » (LC), ne sont pas ou peu visibles en T_1 . Elles apparaissent en hypersignal T_2 .

Le Tableau 1 résume les différences d'intensités entre les sous-types de lésions et différents signaux de l'image (LCR, substance grise [SG], substance blanche [SB]). Ces différences sont données en fonction de la séquence d'IRM conventionnelle considérée.

2. Classification des approches de segmentation de la littérature

Une analyse des différentes approches de segmentation des lésions de SEP décrites dans la littérature permet des les

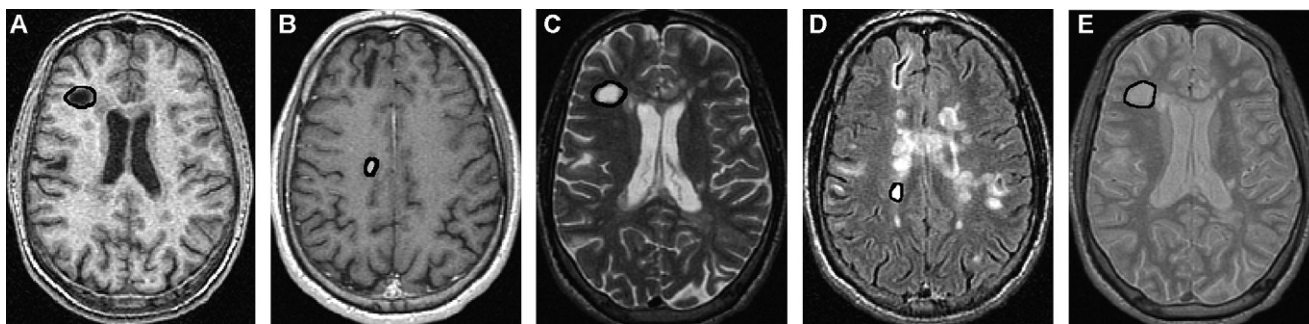


Fig. 1 – Exemples de lésions en IRM A : T_1 ; B : T_1 -Gd ; C : T_2 ; D : T_2 -FLAIR ; E : DP.
Examples of lesions on A: T_1 ; B: Gd T_1 ; C: T_2 ; D: T_2 -FLAIR; E: PD MRI.

Tableau 1 – Différences d'intensités entre les sous-types de lésions et le liquide céphalorachidien (LCR), la substance grise (SG) et la substance blanche (SB). Hypo, hyper et iso signifient respectivement que le signal du sous-type de lésion est plus sombre, plus clair ou similaire au signal considéré
Difference in lesion subtypes signals intensity with CSF, GM or WM signal intensity. Hypo, hyper and iso means respectively that the lesion subtype signal is darker than, lighter than or similar to the considered signal

	T ₁	T ₁ -Gd	T ₂	T ₂ -FLAIR	DP
Lésions actives/LCR	Iso	Hyper	Iso	Hyper	Iso
Lésions actives/SG	Iso	Hyper	Iso	Hyper	Iso
Lésions actives/SB	Hypo	Hyper	Hyper	Hyper	Hyper
Hyposignaux T ₁ /LCR	Iso	Iso	Iso	Hyper	Iso
Hyposignaux T ₁ /SG	Iso	Iso	Iso	Hyper	Iso
Hyposignaux T ₁ /SB	Hypo	Hypo	Hyper	Hyper	Hyper
Lésions communes/LCR	Iso	Iso	Iso	Hyper	Iso
Lésions communes/SG	Iso	Iso	Iso	Hyper	Iso
Lésions communes/SB	Iso	Iso	Hyper	Hyper	Hyper

regrouper en trois catégories (Fig. 2), une quatrième catégorie étant dévolue à la segmentation des lésions « évolutives » à partir d'une série temporelle d'images :

- reconnaissance des lésions : les lésions sont identifiées et segmentées en se basant sur les caractéristiques des signaux et le reste de l'image n'est pas traité ;
- classification hiérarchique : ces méthodes répartissent tous les points de l'image en « tissus sains » (SB non pathologique, SG, LCR) et « autre ». Les points de la classe « autre » sont ensuite triés en « lésion » ou « non-lésions » ;
- classification directe : par opposition à l'approche précédente, la classe « lésion » est introduite d'emblée dans la première répartition ;
- segmentation des lésions évolutives : cette approche ne s'intéresse qu'aux « changements » survenant sur une série temporelle d'images (au minimum deux images acquises à des dates différentes) et ne permet donc que de reconnaître les lésions évolutives.

3. Outils de prétraitement

Les méthodes de segmentation nécessitent un prétraitement des images, qui les préparent pour l'analyse en corrigeant la variabilité en signal et en géométrie.

3.1. Réduction des artefacts

Les artefacts peuvent être réduits de différentes façons dans les images IRM. Une des plus utilisée est le filtrage dit anisotrope (Perona et Malik, 1990 ; Gerig et al., 1992), qui

moyenne spatialement le signal, sauf dans les zones présentant de fortes variations. Ce type de filtrage permet de réduire le flou dans les images (Zijdenbos et al., 2002 ; Kikinis et al., 1999 ; Datta et al., 2006).

3.2. Normalisation spatiale ou recalage

L'exploitation des différentes séquences IRM, comme cela a été fait pour dresser la typologie des lésions, nécessite d'avoir une correspondance point à point entre les différentes images. Cette propriété est intrinsèque pour les séquences double-écho, qui donnent les images T₂ et DP, mais pas pour les autres séquences : un déplacement (fictif) du patient peut donc apparaître entre les différentes images (Fig. 3). Il faut donc calculer les transformations spatiales existant entre les images, c'est le but des méthodes dites de recalage. La littérature propose un grand nombre de méthodes adaptées aux images IRM cérébrales (Maintz et Viergever, 1998), donnant toutes des résultats satisfaisants et dont l'utilité en routine est démontrée (Lebrun et al., 2004). Après le calcul de la transformation, l'une des images est rééchantillonnée, afin de correspondre point à point à l'autre.

3.3. Normalisation en intensité

Plusieurs méthodes de normalisation en intensité sont disponibles (Prima et al., 2001 ; Sled et al., 1998 ; van Leemput et al., 1999a) et permettent de corriger le fait que deux voxels ayant la même composition biologique, c'est-à-dire tissulaire, dans la même séquence peuvent ne pas avoir la même intensité. Cette différence en intensité est appelée biais et peut être classée en deux catégories :

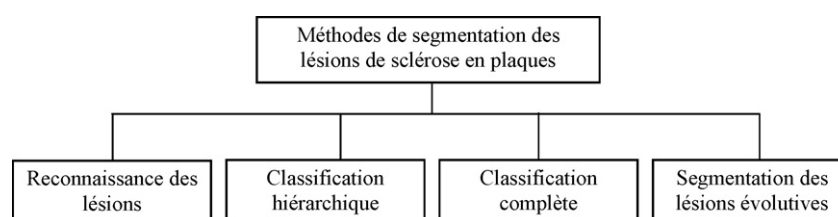


Fig. 2 – Arbre de classification des méthodes de segmentation de lésions de SEP.
Classification tree of MS lesion-segmentation methods.

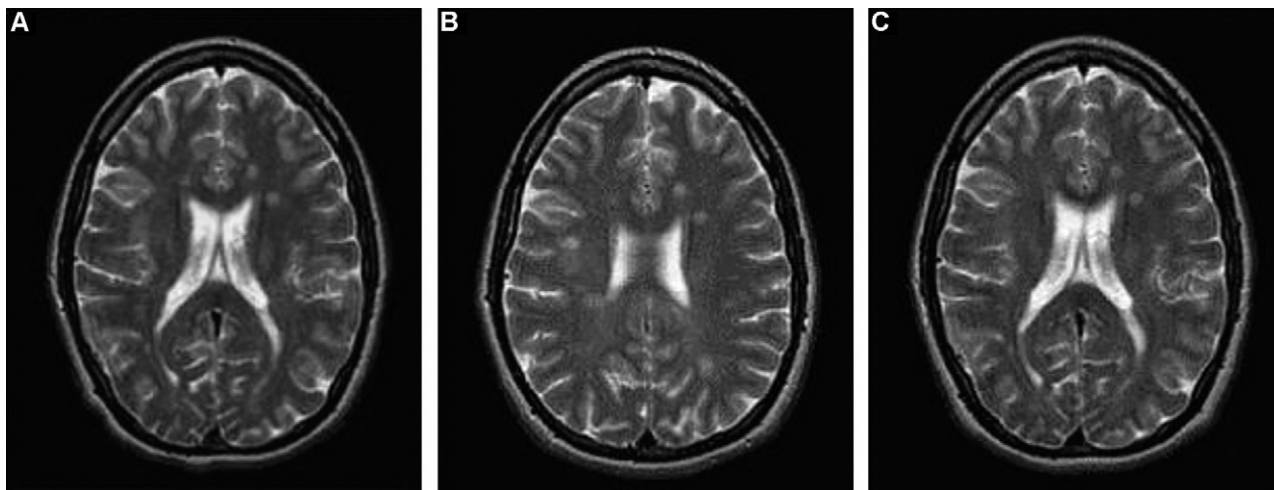


Fig. 3 – Image du patient BS en séquence axiale T_2 non recalée et recalée. A : instant 1 d'une coupe IRM pondérée en T_2 ; B : instant 2 d'une coupe IRM pondérée en T_2 où l'on discerne les deux mêmes petites lésions en regard de la corne frontale gauche ; C : instant 2 recalé sur 1 : coupe IRM pondérée en T_2 du second examen, rééchantillonné après recalage avec le premier examen.

Unregistered and registered axial T_2 sequences of BS patient. A: time 1 of a T_2 -weighted; B: time 2 where we can see the same hypersignals near the left frontal horn; C: time 2, registered on time 1.

- les inhomogénéités intra-image dues :
 - aux inhomogénéités de l'acquisition radiofréquence (Narayana et al., 1988),
 - au biais tissulaire (l'intensité d'un même tissu biologique varie autour d'une valeur moyenne [Prima et al., 2001]) ;
- les inhomogénéités inter-images dues à l'absence d'échelle d'intensité absolue en IRM (Prima et al., 2003). Ces inhomogénéités doivent être corrigées dans les études longitudinales ou de cohortes.

3.4. Segmentation de l'encéphale

Les méthodes de classification ne considèrent que l'encéphale et requièrent donc de l'avoir précédemment isolé du reste de

l'image. On exclut volontairement les autres tissus (peau, yeux, os, etc.) qui peuvent perturber l'analyse (Fig. 4). Plusieurs de ces méthodes, dénommées *skull-stripping* en anglais, sont disponibles (Shattuck et al., 2001 ; Smith, 2002 ; Segonne et al., 2004).

4. Reconnaissance des lésions

En fonction de la séquence IRM utilisée et/ou du sous-type de lésions, les plaques peuvent apparaître comme des hypersignaux ou des hyposignaux. L'application d'un seuil sur les images peut donner une bonne approximation de la segmentation des lésions. La difficulté de cette approche est alors de savoir comment fixer ce seuil.

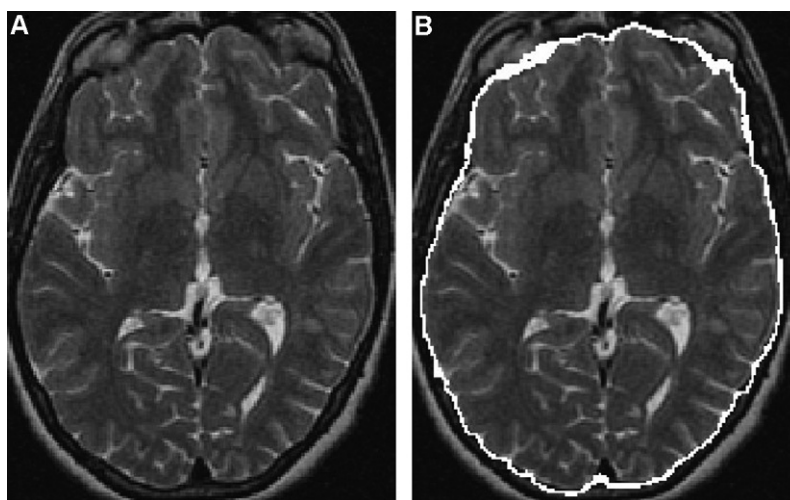


Fig. 4 – A : séquence axiale T_2 ; B : même séquence où le contour du masque de l'encéphale est affiché en blanc. A: T_2 sequence; B: the same T_2 sequence with the skull-stripping mask contour displayed in white.

La première solution est présente dans les méthodes semi-automatiques. Après que l'utilisateur a cliqué au centre d'une lésion, un seuillage local est appliqué. Ce seuil peut être fixé manuellement (Parodi et al., 2002) ou automatiquement (Grimaud et al., 1996 ; Souplet et al., 2007). D'autres méthodes réalisent un seuillage global de l'image. Par exemple, un seuil peut être appliqué sur des IRM T₁-Gd pour détecter les lésions actives (Samarasekera et al., 1997 ; He et Narayana, 2002 ; Datta et al., 2007). De la même façon, les minima régionaux d'IRM T₁ sont détectés pour segmenter les hyposignaux T₁ (Datta et al., 2006).

Dans ce cas de traitements globaux sur l'image, des faux-positifs (hypersignaux détectés comme lésions, mais n'en étant pas) sont présents dans la segmentation obtenue. Il faut donc les supprimer. Pour cela, le contourage des lésions peut être amélioré par un algorithme de croissance de région et les objets trop volumineux sont automatiquement retirés de la segmentation. Un opérateur humain affine alors la segmentation, en retirant les faux-positifs restants (Samarasekera et al., 1997).

D'autres algorithmes ne classent pas les voxels directement, mais les regroupent selon différentes propriétés, comme l'intensité ou leurs coordonnées. Par exemple, une segmentation des hypersignaux T₂ par regroupement de voxels est réalisée dans Akselrod-Ballin et al. (2006). Les groupes obtenus sont alors classés en fonction de connaissances a priori.

5. Classification hiérarchique

Cette technique permet de segmenter les lésions en commençant par reconnaître les tissus sains (LCR, SB, SG), puis de chercher les lésions dans les voxels non classés. Une segmentation des tissus sains peut être obtenue par différents algorithmes (Duda et al., 2000).

Plusieurs stratégies ont été proposées comme suit :

- les points non classés dans la substance blanche sont triés en lésions ou non-lésions grâce à des connaissances a priori (Zhu et Basir, 2003) ;
- les points similaires à de la SG sur l'IRM T₁ et similaires à du LCR sur l'IRM T₂ sont étiquetés en « lésion » (Yang et al., 2004).

L'appartenance d'un voxel à la catégorie lésions peut aussi être donnée en terme de probabilité (van Leemput et al., 1999b ; van Leemput et al., 2001). Plutôt que de trier les points indépendamment, ils sont d'abord regroupés, puis les groupes obtenus sont triés en « lésion » ou « non-lésion » par un opérateur manuel (Udupa et al., 1997) ou par un classificateur imitant un réseau de neurones (Admasu et al., 2003 ; Ardizzone et Pirrone, 1999 ; Alonge et al., 2001).

La reconnaissance des tissus sains pour une séquence donnée permet de les identifier dans une autre séquence et d'y caractériser les données atypiques (Dugas et al., 2004 ; Ait-Ali et al., 2005).

On peut ne s'intéresser qu'aux voxels anormaux dans la substance blanche. Pour cela, un atlas numérique est utilisé pour extraire un masque de l'encéphale avec les structures sous-corticales. On en extrait un masque de la SB, puis une

classification est réalisée pour obtenir une segmentation de la substance blanche et ses lésions (Warfield et al., 1995 ; Kamber et al., 1995).

On peut affiner la reconnaissance des lésions grâce à plusieurs séquences. Un masque regroupant le LCR et les lésions est d'abord calculé dans l'IRM T₂, puis le nombre de faux-positifs est diminué grâce à l'IRM DP (Boudraa et al., 2000).

6. Classification complète

Cette méthode analyse l'ensemble des voxels de l'encéphale et les compartimentent en au moins quatre classes (LCR, SB, SG et lésions).

Il existe plusieurs moyens d'y parvenir selon le nombre et le type de séquences utilisées comme suit :

- des seuils peuvent être calculés à partir des images T₂ et DP pour obtenir les masques des lésions et de la SB indépendamment pour chacune des séquences : la combinaison des deux masques des lésions permet de diminuer le nombre de faux-positifs (Krishnan and Atkins, 1998) ;
- les trois séquences T₁, T₂ et DP permettent de classer les voxels comme LCR, SB, SG ou lésions de la SB, à l'aide d'un classificateur imitant les réseaux de neurones (Zijdenbos et al., 2002) ;
- les images T₂ et T₂-FLAIR sont utilisées pour extraire LCR et parenchyme. Le parenchyme est ensuite compartimenté en SB, SG et lésions, à l'aide du T₂ et du DP (Sajja et al., 2006).

Cette classification en au moins quatre classes (LCR, SB, SG et lésions) se retrouve dans de nombreux articles (Kikinis et al., 1999 ; Li et al., 2003 ; Johnston et al., 1996 ; Wei et al., 2002). Ces méthodes contiennent une phase de post-traitement visant à minimiser les erreurs commises par l'algorithme de classification (Wei et al., 2002 ; Wu et al., 2006). Par exemple, une minimisation des faux-positifs (voxels correspondant à des volumes partiels classés par erreur comme lésions) peut être réalisée en retirant les voxels classés comme lésions et qui sont connectés à l'extérieur du parenchyme.

7. Segmentation des lésions évolutives

Dans le cas d'études longitudinales (au moins deux instants), on peut chercher à reconnaître les « différences » entre les images, c'est-à-dire les phénomènes évolutifs. Dans ce cas, on ne disposera alors pas d'une charge lésionnelle totale.

La manière la plus simple de comparer deux images est de calculer l'image de différence. Les changements peuvent être obtenus par l'application d'un seuil ou en utilisant le test généralisé de rapport de vraisemblance (Bosc et al., 2003), qui détecte les changements significatifs en intensité sur l'image. Une autre méthode pour comparer deux images calcule d'abord le champ de déformations pour passer d'une image à l'autre, les lésions évolutives étant alors définies comme les zones de grandes déformations, la valeur de la déformation permet en sus de quantifier les variations de volume (Thirion et Calmon, 1999 ; Rey et al., 2002).

Dans le cas où plus de deux instants sont disponibles, les courbes d'évolution d'intensité peuvent être étudiées. L'étude de ces courbes permet de calculer une image 3D de probabilité des régions évolutives qui est ensuite seuillée (Gerig et al., 2000). On peut de plus prendre en compte les courbes d'évolution des voxels voisins pour améliorer cette méthode (Welti et al., 2001 ; Rey et al., 2001b). L'étude de ces courbes peut être faite par la recherche de points particuliers, caractéristiques d'une évolution, soit uniquement en T_2 (Prima et al., 2002), soit sur plusieurs séquences (Prima et al., 2003).

Une autre manière d'analyser ces courbes d'évolution est de les comparer avec un modèle empirique d'une courbe d'évolution d'intensité d'un voxel appartenant à une lésion (Rey et al., 2001a). Elle peut servir à diminuer le nombre de faux-positifs obtenus par l'une des méthodes précédentes (Rey et al., 2001b). Il est possible de construire un modèle a priori d'évolution de l'intensité pour un point d'une lésion, afin de mieux les reconnaître (Meier et Guttman, 2006).

8. Conclusion

De nombreuses méthodes de segmentation des lésions de sclérose en plaques ont été présentées. Pourtant aucune de ces méthodes ou approches ne semble s'imposer comme une méthode/approche de référence. L'utilisation d'images multi-séquences ou longitudinales peut améliorer la segmentation des lésions.

La majorité des méthodes segmente les lésions comme des hypersignaux en IRM T_2 . Deux sortes d'erreurs sont possibles et doivent être corrigées. Elles sont toutes les deux dues au fait que l'intensité des lésions est proche de l'intensité de la SG ou de l'intensité des volumes partiels LCR/SG sur des images IRM. Le premier type d'erreur correspond aux faux-positifs (voxels de volumes partiels de LCR/SG classés comme lésions). Les approches proposées pour corriger ce type d'erreur sont de demander l'avis d'un opérateur humain (Samarasekera et al., 1997) ou de retirer les voxels localisés dans des régions plausibles de volumes partiels (He et Narayana, 2002 ; Kikinis et al., 1999). Le second type d'erreur correspond aux faux-négatifs (voxels représentant une lésion et étant classés comme SG ou LCR). Une méthode pour corriger ces erreurs est de ne chercher les lésions que dans un masque de SB (Warfield et al., 1995). Les méthodes de segmentation des lésions évolutives donnent de nouveaux moyens pour évaluer le processus de la maladie et les effets de médicaments dans le temps. La difficulté majeure de ce type de méthode est de décider si une évolution est due à une lésion ou à un autre processus comme l'atrophie cérébrale.

Certaines de ces méthodes sont maintenant accessibles aux neurologues et radiologues cliniciens. Leurs usages semblent, pour le moment, se limiter à la recherche clinique (i.e., évolution de la charge lésionnelle chez des patients traités et non traités). Dans le contexte de la pratique clinique, elles pourraient toutefois apporter une aide en attirant l'œil du praticien sur des régions d'intérêt et l'aider ainsi à poser son diagnostic. Par ailleurs, la comparaison de deux segmentations faites sur des images provenant de deux instants différents permet de répondre à la question d'apparition de

nouvelles lésions. Cependant, ces tâches restent à être validées dans ce contexte. La robustesse de ces méthodes face à des lésions dues à des facteurs extérieurs à la SEP (lésions de la substance blanche d'origine vasculaires ou physiologiques en rapport avec l'âge du patient) devra aussi être connue.

R É F É R E N C E S

- Admasu F, Al-Zubi S, Toennies K, Bodammer N, Hinrichs H. Segmentation of multiple sclerosis lesions from MR brain images using the principles of fuzzy connectedness and artificial neuron networks. *Proceedings of 2003 International conference on image processing* 2003; 3. p. 1081-4.
- Ait-Ali LS, Prima S, Hellier P, Carsin B, Edan G, Barillot C. STREM: a robust multidimensional parametric method to segment MS lesions in MRI. *Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv. Springer LNCS*; 2005: 3749.p. 409-16.
- Akselrod-Ballin A, Galun M, Gomori MJ, Filippi M, Valsasina P, Basri R, Brandt A. An integrated segmentation and classification approach applied to multiple sclerosis analysis. *2006 IEEE Computer Society Conference on CVPR*; 2006: 1. p. 1122-9.
- Alonge F, Ardizzone E, Pirrone R. Neural classification of multiple sclerosis lesions in MR images. *Int J Knowl Based Intell Eng Syst* 2001;5:228-33.
- Ardizzone E, Pirrone R. An architecture for the recognition and classification of multiple sclerosis lesions in mr images. *Intell Data Anal Med Pharmacol* 1999;1-12.
- Bakshi R. Magnetic resonance imaging advances in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005;15(4 Suppl.):5.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
- Barkhof F, van Waesberghe JH, Filippi M, et al. T_1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001;124:1396-402.
- Bosc M, Heitz F, Armspach JP, Namer I, Gounot D, Rumbach L. Automatic change detection in multimodal serial MRI: application to multiple sclerosis lesion evolution. *Neuroimage* 2003;20:643-56.
- Boudraa AO, Dehak SM, Zhu YM, Pachai C, Bao YG, Grimaud J. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions in multispectral MR imaging using fuzzy clustering. *Comput Biol Med* 2000;30:23-40.
- Datta S, Sajja BR, He R, Wolinsky JS, Gupta RK, Narayana PA. Segmentation and quantification of black holes in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2006;29:467-74.
- Datta S, Sajja BR, He R, Gupta RK, Wolinsky JS, Narayana PA. Segmentation of gadolinium enhanced lesions on MRI in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:932-7.
- Duda R, Hart P, Stork D. *Pattern Classification*, 2nd ed., Wiley-Interscience; 20000471056693.
- Dugas G, Ballester MAG, Malandain G, Lebrun C, Ayache N. Improved EM based tissue segmentation and partial volume effect quantification in multi-sequence brain MRI. *Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv. Springer LNCS*; 2004: 3216.
- Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489-96.

- Gerig G, Kikinis R, Kübler O, Jolesz FA. Nonlinear anisotropic filtering of MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1992;11:221-32.
- Gerig G, Welte D, Guttman CR, Colchester AC, Szekely G. Exploring the discrimination power of the time domain for segmentation and characterization of active lesions in serial MR data. *Med Image Anal* 2000;4:31-42.
- Grimaud J, Lai M, Thorpe J, et al. Quantification of MRI lesion load in multiple sclerosis: a comparison of three computer-assisted techniques. *Magn Reson Imaging* 1996;14:495-505.
- Grimaud J, Pageot N, Rovaris M. Parallels between clinical aspects and MRI in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:884-90.
- He R, Narayana PA. Automatic delineation of Gd enhancements on magnetic resonance images in multiple sclerosis. *Med Phys* 2002;29:1536-46.
- Johnston B, Atkins MS, Mackiewicz B, Anderson M. Segmentation of multiple sclerosis lesions in intensity corrected multispectral MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 1996;15:154-69.
- Kamber M, Shinghal R, Collins DL, Francis G, Evans AC. Model-based 3D segmentation of multiple sclerosis lesions in magnetic resonance brain images. *IEEE Trans Med Imaging* 1995;14:442-53.
- Kikinis R, Guttman CR, Metcalf D, Wells WM, Ettinger GJ, Weiner HL, et al. Quantitative follow-up of patients with multiple sclerosis using MRI: technical aspects. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:519-30.
- Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:221-7.
- Krishnan K, Atkins MS. Segmentation of multiple sclerosis lesions in MRI - an image analysis approach. *Proc SPIE Med Imaging* 1998;3338:1106-16.
- Lebrun C, Rey D, Chanalet S, et al. Intérêt du recalage automatique des IRM cérébrales dans le suivi : application à la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:805-10.
- Li L, Li X, Lu H, et al. MRI volumetric analysis of multiple sclerosis: methodology and validation. *IEEE Trans Nucl Sci* 2003;50:1686-92.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- Maintz JB, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Med Image Anal* 1998;2:1-36.
- Meier CR, Guttman DS. MRI time series modeling of MS lesion development. *Neuroimage* 2006;32:531-7.
- Narayana PA, Brey WW, Kulkarni MV, Sievenpiper CL. Compensation for surface coil sensitivity variation in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1988;6:271-4.
- Parodi R, Sardanelli F, Renzetti P, et al. Growing region segmentation software (GRES) for quantitative magnetic resonance imaging of multiple sclerosis: intra and inter-observer agreement variability: a comparison with manual contouring method. *Eur Radiol* 2002;12:866-71.
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2001;57(12 Suppl. 5).
- Perona P, Malik J. Scale space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1990;12:629-39.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
- Prima S, Ayache N, Barrick T, Roberts N. Maximum likelihood estimation of the bias field in MR brain images: Investigating different modelings of the imaging process. *Int Conf Med Image Comput Assist Interv. Springer LNCS*; 2001: 2208. p. 811-9.
- Prima S, Ayache N, Janke A, Francis S, Arnold D, Collins L. Statistical analysis of longitudinal MRI data: application for detection of disease activity in MS. *Int Conf Med Image Comput Assist Interv. Springer LNCS*; 2002: 2488 p. 363-71.
- Prima S, Arnold DL, Collins L. Multivariate statistics for detection of MS activity in serial multimodal MR images. *Int Conf Med Image Comput Assist Interv. Springer LNCS*; 2003: 2878. p. 663-70.
- Rey D, Stoeckel J, Malandain G, Ayache N. Using SPM to detect evolving MS lesions. *Int Conf Med Image Comput Assist Interv. Springer LNCS*; 2001a: 2208. p. 1232-4.
- Rey D, Stoeckel J, Malandain G, Ayache N. A spatio-temporal model-based statistical approach to detect evolving multiple sclerosis lesions. *IEEE MMBIA'01*; 2001b.
- Rey D, Subsol G, Delingette H, Ayache N. Automatic detection and segmentation of evolving processes in 3D medical images: application to multiple sclerosis. *Med Image Anal* 2002;6:163-79.
- Sajja BR, Datta S, He R, Mehta M, Gupta RK, Wolinsky JS, et al. Unified approach for multiple sclerosis lesion segmentation on brain MRI. *Ann Biomed Eng* 2006;34:142-51.
- Samarasekera S, Udupa JK, Miki Y, Wei L, Grossman RI. A new computer-assisted method for the quantification of enhancing lesions in multiple sclerosis. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:145-51.
- Segonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 2004;22:1060-75.
- Shattuck DW, Sandor-Leahy SR, Schaper KA, Rottenberg DA, Leahy RM. Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. *Neuroimage* 2001;13:856-76.
- Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17:87-97.
- Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002;17:143-55.
- Souplet JC, Lebrun C, Fillard P, Ayache N, Clavelou P, Malandain G. SepINRIA : un outil d'évaluation de la charge lésionnelle chez des patients atteints de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:725.
- Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:7026.
- Thirion JP, Calmon G. Deformation analysis to detect and quantify active lesions in three-dimensional medical image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 1999;18:429-41.
- Udupa JK, Wei L, Samarasekera S, Miki Y, van Buchem MA, Grossman RI. Multiple sclerosis lesion quantification using fuzzy connectedness principles. *IEEE Trans Med Imaging* 1997;16:598-609.
- van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Suetens P. Automated model-based bias field correction of MR images of the brain. *IEEE Trans Med Imaging* 1999;18:885-96.
- van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Suetens P. Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *IEEE Trans Med Imaging* 1999;18:897-908.
- van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Colchester A, Suetens P. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:677-88.
- van Walderveen MA, Lycklama A, Nijeholt GJ, et al. Hypointense lesions on T₁-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:76-81.

- Warfield S, Dengler J, Zaers J, et al. Automatic identification of grey matter structures from MRI to improve the segmentation of white matter lesions. *J Image Guid Surg* 1995;1:326-38.
- Wei X, Warfield S, Zou KH, et al. Quantitative analysis of MRI signal abnormalities of brain white matter with high reproducibility and accuracy. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:203-9.
- Welti D, Gerig G, Radu EW, Kappos L, Szekely G. Spatio-temporal segmentation of active multiple sclerosis lesions in serial MRI data. *IPMI 2001 Proceedings*. Springer, LNCS; 2001: 2082. p. 438.
- Wu Y, Warfield S, Tan IL, et al. Automated segmentation of multiple sclerosis lesion subtypes with multichannel MRI. *Neuroimage* 2006;32:1205-15.
- Yang F, Jiang T, Zhu W, Kruggel F. White matter lesion segmentation from volumetric MR images. *Springer Med Imaging Augmented Real* 2004;113-20.
- Zhu H, Basir O. Automated brain tissue segmentation and MS lesion detection using fuzzy and evidential reasoning. In: *10th IEEE Int Conf Electronics, Circuits and Systems*; 2003.
- Zijdenbos AP, Forghani R, Evans AC. Automatic pipeline analysis of 3-D MRI data for clinical trials: application to multiple sclerosis. *IEEE Trans Med Imaging* 2002;21:1280-91.