

# Rapport de fin d'étude de faisabilité : algorithmes de traitement d'images tridimensionnelles pour des applications pharmaceutiques

Gérard Subsol

Johan Montagnat

Sébastien Ourselin

Luc Soler



**sanofi**

# 1 Présentation de la collaboration

L'objectif de cette étude de huit mois lancée en octobre 1997 était d'expérimenter, à partir d'images IRM tridimensionnelles fournies par SANOFI-Recherche, un certain nombre d'algorithmes de traitement et d'analyse d'images volumiques, actuellement disponibles dans le projet EPIDAURE.

Cette collaboration a impliqué :

- Pour le Projet EPIDAURE :
  - Nicholas Ayache : coordination de la collaboration,
  - Jérôme Declerck : expertise des images IRM du cœur,
  - Karl Krissian : lissage anisotrope des images IRM,
  - Johan Montagnat : étude de la rate et du cœur dans des images IRM,
  - Sébastien Ourselin : alignement et reconstruction 3D des coupes histologiques,
  - Alexis Roche : recalage multi-modal,
  - Luc Soler : segmentation par seuillage automatique,
  - Gérard Subsol : responsable de la collaboration et étude de l'ischémie dans les images IRM.
- Pour Sanofi-Recherche :
  - Jean-Marie Bernasseau : responsable de la collaboration,
  - Olivier Fédéli : coordinateur des activités IRM,
  - Jean-Marie Cavalié : coordinateur des activités histologiques et expertise en traitement d'images.

Cette collaboration s'est concrétisée à travers de nombreux échanges de données, d'expertises sur les images et les algorithmes et des réunions de travail à Sophia Antipolis (28 octobre 1997, 29 avril 1998, 5 juin 1998), à Montpellier (28 avril 1998 : séminaire sur la RMN appliquée à l'étude des milieux vivants) et à Paris avec d'autres collaborateurs (19 décembre 1997).

**NB :** ce texte fait référence aux rapports de recherche du Projet EPIDAURE édités par l'INRIA qui sont disponibles sous forme électronique (PostScript compressé) à l'adresse : <http://www.inria.fr/RRRT/publications-fra.html>.

## 2 Étude de la rate dans des images IRM

### 2.1 Données

Images IRM abdominales de souris in-vivo de dimensions  $256 \times 256 \times 15$ . La taille du voxel est de  $0,11 \times 0,11 \times 0,5$  mm (*source INSERM, Orsay*).

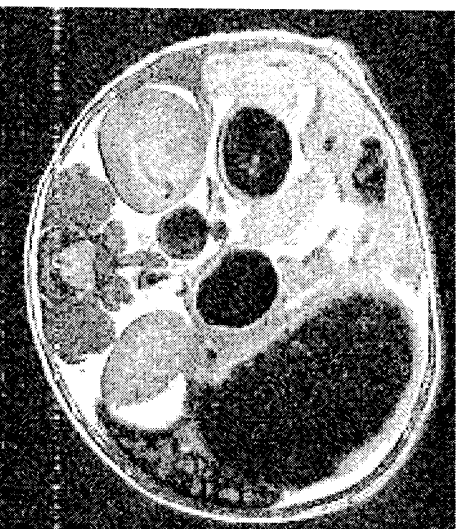


FIG. 1 – Une coupe  $256^2$  (gauche) de l'abdomen et une coupe  $512^2$  (droite) avec une meilleure précision mais un rapport signal sur bruit plus élevé.

Les images IRM de la rate présentent différentes difficultés de traitement dues au type d'acquisition. Les problèmes de synchronisation respiratoire entraînent l'introduction d'un biais inter-coupes plus ou moins perceptible selon les images qui fait l'objet d'un prétraitement. Les contraintes de temps liées à l'imagerie in-vivo limitent la résolution spatiale des images obtenues qui présentent de fait une forte anisotropie selon l'axe  $Z$  (facteur 5) et un bruit de fond important. De plus, le positionnement de l'animal fait que la rate n'est pas coupée selon son axe principal, ce qui provoque des effets de volumes partiels conséquents.

## 2.2 Correction du biais inter-coupes

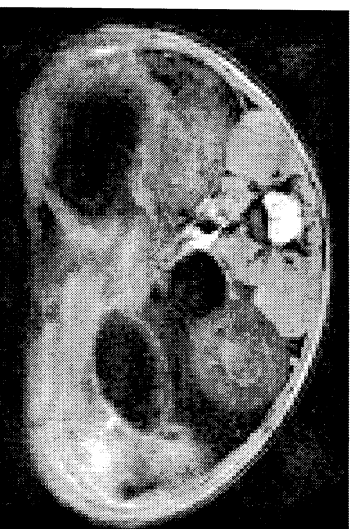


FIG. 2 – Une coupe axiale de la rate avant (gauche) et après (droite) correction du biais inter-coupes.

L'acquisition de l'image est réalisée en deux séries qui sont ensuite entrelacées. Un biais introduit par un problème de synchronisation respiratoire dans l'une des séries se traduit alors par une alternance de coupes claires et plus foncées (voir figure 2, à gauche).

Un algorithme de correction analyse les intensités des coupes une à une et les réaligne par une transformation affine par morceaux sur une intensité et une variance moyennes.

## 2.3 Principe de la segmentation à base de modèles déformables

Nous utilisons pour la segmentation d'une structure anatomique comme la rate un *modèle déformable*. Un tel modèle est la représentation discrète d'un contour (en 2D) ou d'une surface (en 3D). Il se déforme sous l'action de forces s'appliquant en chacun de ses sommets (voir figure 3). Soit  $S_i$  un sommet du modèle, on note  $S_i^t$  la position de  $S_i$  à l'instant  $t$  et  $F_i^t$  la force appliquée en  $S_i$  à  $t$ . Le modèle évolue selon le schéma newtonien :

$$S_i^{t+1} = S_i^t + (1 - \delta)(S_i^t - S_i^{t-1}) + F_i^t \quad (1)$$

où

$\delta$  est un coefficient de viscosité.

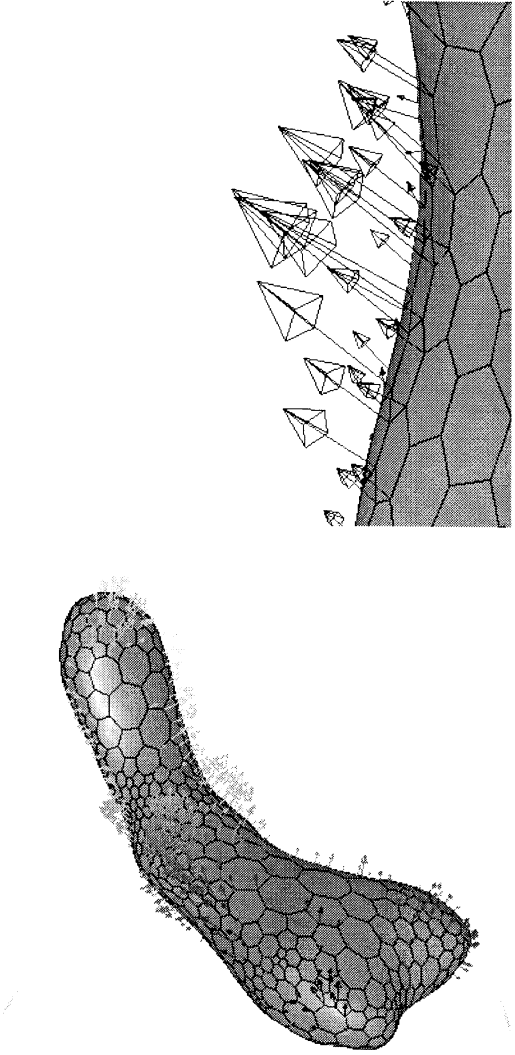


FIG. 3 – Modèle déformable de la rate soumis à l'action d'un champ de forces (gauche). Détail (droite).

La force  $F_i$  est composée d'un terme d'attache aux données ou force externe ( $f_i^{ext}$ ) et d'un terme de lissage ou force interne ( $f_i^{int}$ ) garantissant certaines contraintes de régularité de la surface. Soit  $I$  l'image étudiée et  $\nabla I$  son gradient. On utilise généralement un terme d'attache aux données dérivant du champ de potentiel de  $\|\nabla I\|$  :  $f_i^{ext} = -\nabla\|\nabla I\|$ . La force régularisante dépend de la géométrie du maillage considéré.

Après plusieurs itérations, le modèle déformable converge vers une représentation géométrique de l'organe désiré. Il est à noter que les modèles déformables travaillent avec une précision sub-voxel permettant de limiter les effets de volume partiel.

## 2.4 Segmentation de la rate par la méthode des « snakes »

L'anisotropie importante dans les images étudiées nous a conduit dans un premier temps à considérer une approche 2D coupe à coupe. Les modèles déformables bidimensionnels (aussi connus sous le nom de « snakes ») sont des contours 2D plongés à l'intérieur d'une seule coupe. Il est possible à l'aide des snakes de segmenter une image volumique coupe à coupe puis de reconstruire un organe tridimensionnel par empilement des contours obtenus.

Les essais réalisés avec les snakes se sont révélés peu concluants dans la mesure où le faible contraste présent entre la rate et les organes voisins (notamment le foie) ne permet pas une bonne détection des contours et le modèle manque de points d'attache aux données. En conséquence, un utilisateur doit superviser la déformation coupe à coupe pour corriger le modèle et le résultat est relativement long à obtenir (45 minutes à 1 heure).

Cependant, cette méthode a fourni des résultats pertinents puisque l'on détecte bien une variation de volume de l'ordre de 20 % entre les rates saines et les rates avec réaction G.v.H (voir la note de correspondance interne of976 rédigée par Olivier Fedéli, centre de Montpellier, du 16 décembre 1997).

## 2.5 Segmentation de la rate par un modèle déformable 3D

Un approche prometteuse consiste à utiliser un modèle surfacique tridimensionnel permettant de segmenter la rate en une seule étape directement dans l'image 3D. Nous avons obtenu des résultats intéressant à partir de modèles surfaciques munis d'une géométrie particulière : les maillages simplexes.

Les 2-maillages simplexes sont des surfaces de  $\mathcal{R}^3$  permettant de représenter n'importe quelle topologie. Le formalisme des maillages simplexes autorise la définition d'une contrainte régularisante  $f^{int}$  qui tend à ramener le modèle à sa forme de référence dans les régions où l'information fournie par les données est insuffisante.

La forte anisotropie des images traitées nous a conduit à utiliser un opérateur de gradient 2D. Les contraintes internes à la surface permettent une propagation en 3D des forces exercées.

En raison du faible contraste présent dans ces images et de l'aspect texturé de la rate, l'information de gradient autour de cet organe est très lacunaire. Il est donc nécessaire de contrôler le processus de déformation en restreignant l'espace des déformations admissibles pour le modèle. Nous utilisons un schéma de déformations locales à contrainte globale permettant de régler le nombre de degrés de liberté laissé au modèle.

En outre, le formalisme des maillages simplexes est efficace en terme de temps de calcul et la segmentation de la rate est obtenue de manière automatique en moins de deux minutes (DEC PWS 500 MHz).

La figure 4 à gauche montre le modèle simplexe de référence obtenu à partir d'une segmentation coupe à coupe par snakes. Ce modèle est plongé dans une image IRM puis déformé vers les points de contour (centre). Ce résultat est obtenu en moins de deux minutes sans aucune intervention manuelle. Le résultat est confronté aux données en intersectant le modèle 3D avec trois plans orthogonaux de l'image. La trace du modèle coïncide avec les contours de la rate (figure 4 à droite).

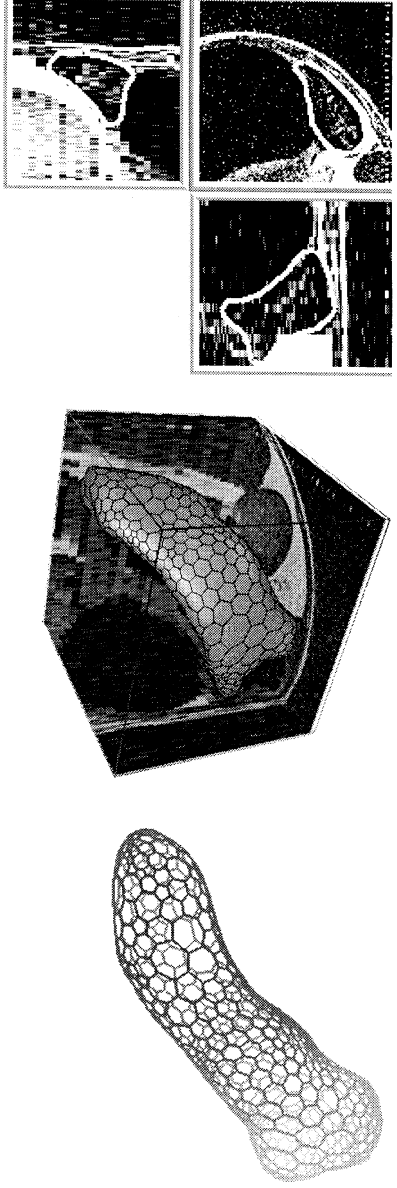


FIG. 4 – Le modèle de référence (gauche), le modèle plongé dans l'image volumique après déformation (centre) et le résultat de l'intersection du modèle par trois plans orthogonaux de l'image.

## 2.6 Références

- RR-3111 : *General Object Reconstruction based on Simplex Meshes*, Hervé Delingette.
- Annexe 1 : *A Hybrid Framework for Surface Registration and Deformable Models*, Johan Montagnat et Hervé Delingette, actes de la conférence Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'97), San Juan, Puerto Rico, juin 1997.

# 3 Étude du cœur dans des images IRM

## 3.1 Données

Les images IRM de cœur de rat sont particulièrement difficiles à traiter. Malgré de bonnes dimensions (15 coupes  $256^2$ , source *CNRS, Gif-sur-Yvette*), seule une très petite région d'intérêt contenant le cœur est exploitable. Comme pour la rate, ces images présentent une forte anisotropie et un biais important dû à l'absence de synchronisation respiratoire.

## 3.2 Segmentation du cœur par un modèle déformable 3D

Comme décrit dans le chapitre sur la rate, nous utilisons les modèles déformables pour la segmentation du ventricule gauche dans les images IRM de cœur de rat. Une modélisation géométrique des parois interne et externe du myocarde permet d'obtenir des mesures quantitatives comme l'épaisseur du muscle cardiaque ou le volume ventriculaire.

Ne disposant pas de modèle a priori pour les images nous avons utilisé deux sphères comme point de départ (figure 6 à gauche). Le peu d'informations présentes dans les images du cœur nous amène à contraindre le modèle plus fortement que pour les images de la rate. Les modèles obtenus après déformation sont en conséquence plus lisses (figure 6, centre) mais correspondent aux contours détectables dans l'image (figure 6, droite).

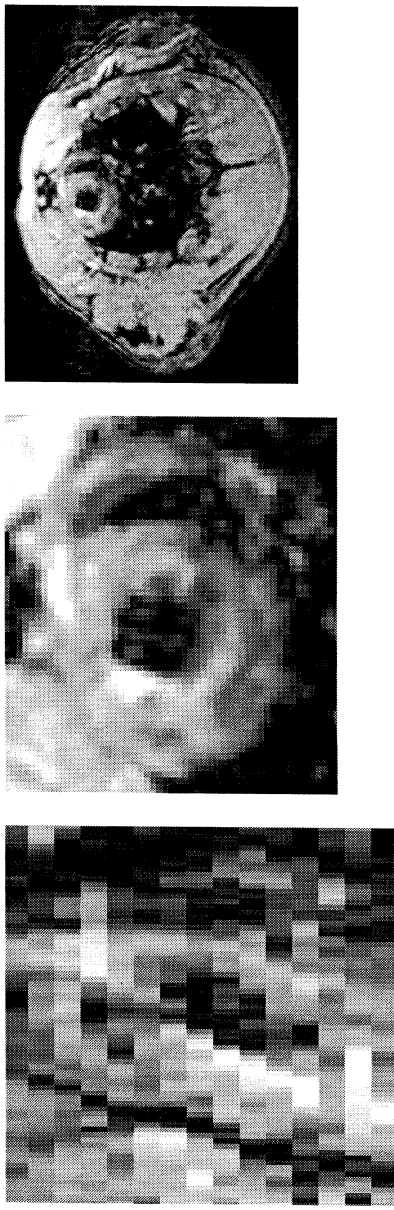


FIG. 5 – Coupe de la cage thoracique (gauche), zoom sur la région d'intérêt (centre) et coupe transversale (droite) du cœur.

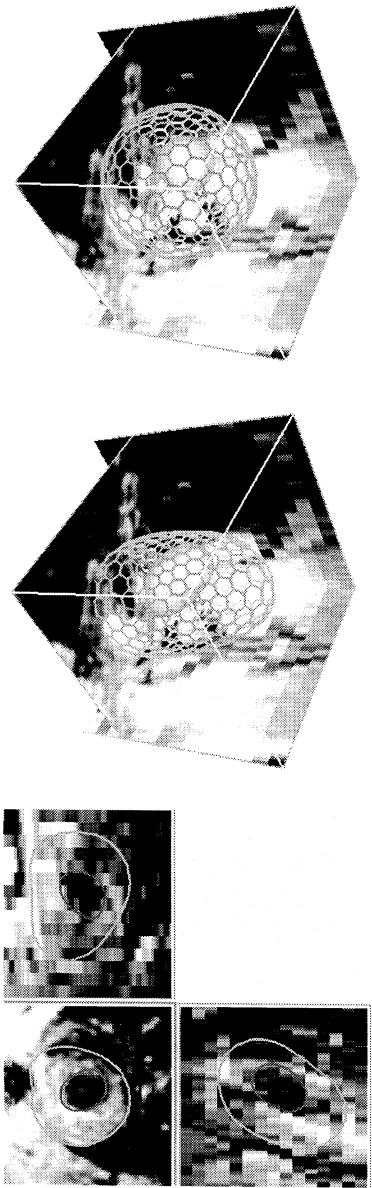


FIG. 6 – Modèle des parois internes et externes du myocarde avant (gauche) et après (centre) déformation. Trace des modèles dans l'image volumique (droite).

## 4 Étude de l'ischémie cérébrale dans des images IRM

### 4.1 Données

Après injection d'un caillot de sang dans la MCA afin d'obtenir une ischémie cérébrale, on acquiert 3 images IRM (12 coupes de  $128 \times 128$  pixels) d'un rat à 3 instants (*source* : *INSEERM, Orsay*). La taille du voxel est de  $0,46875 \times 0,46875 \times 1,0$  mm.

La zone ischémisée apparaît blanche dans les images IRM (voir figure 7) mais elle n'est visible qu'à partir de 24 heures après l'injection.

### 4.2 Segmentation automatique du cerveau et de l'ischémie

Tout d'abord, nous effectuons une correction automatique des différences d'intensité par la méthode présentée dans le chapitre précédent (figure 8).

La segmentation va s'effectuer par seuillage des intensités de l'image. La difficulté consiste

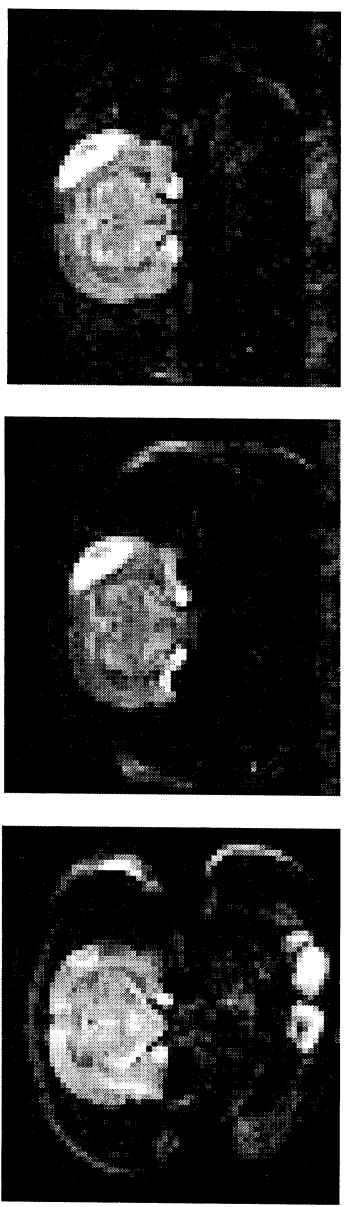


FIG. 7 – Une coupe des images IRM acquises quelques heures après l'ischémie (à gauche), 24 heures après (au milieu), 48 heures après (à droite).

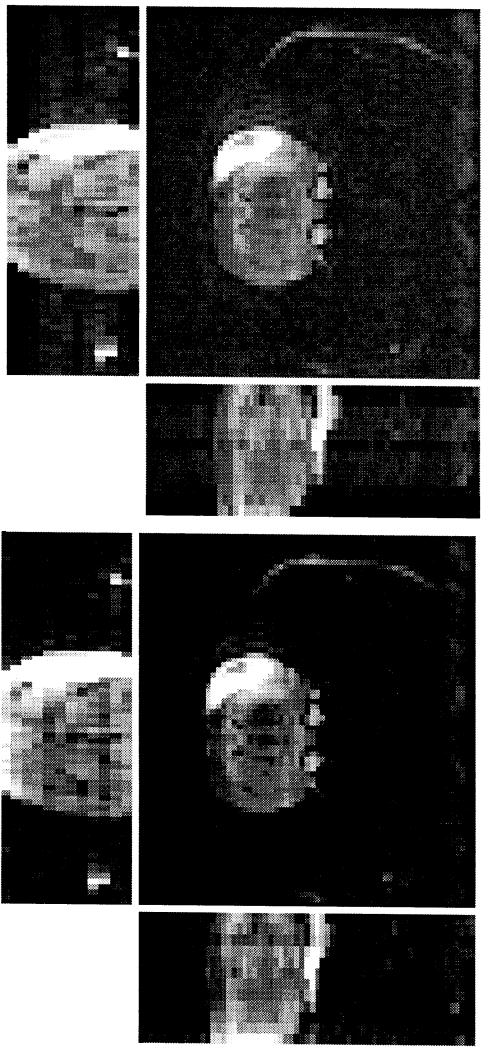


FIG. 8 – À gauche, une image IRM avant correction des différences d'intensité entre coupes ; à droite, après la correction.

à calculer automatiquement les valeurs des seuils. Pour cela, nous allons étudier l'histogramme des intensités en fonction des structures des images. On peut ainsi repérer sur l'histogramme des intensités, les zones correspondant aux différentes structures de l'image. Ainsi, le fond de l'image apparaît en sombre, le cerveau dans les niveaux d'intensités intermédiaires et l'ischémie en clair (voir figure 9).

Nous supposons que les répartitions d'intensités suivent une loi normale. Le but est de retrouver ces trois répartitions dont la somme est égale à l'histogramme des intensités. Nous utilisons pour cela l'algorithme de Levenberg-Marquardt et la difficulté réside alors dans l'initialisation des paramètres.

Nous cherchons les paramètres des trois gaussiennes, c'est-à-dire leur moyenne  $\mu_i$ , leur écart type  $\sigma_i$  et leur amplitude  $A_i$ . Dans les meilleurs cas, on peut facilement initialiser ces valeurs en retrouvant le pic de chacune des répartitions dans l'histogramme. Malheureusement, dans la pratique les pics sont difficilement repérables (voir figure 9) : ils sont soit



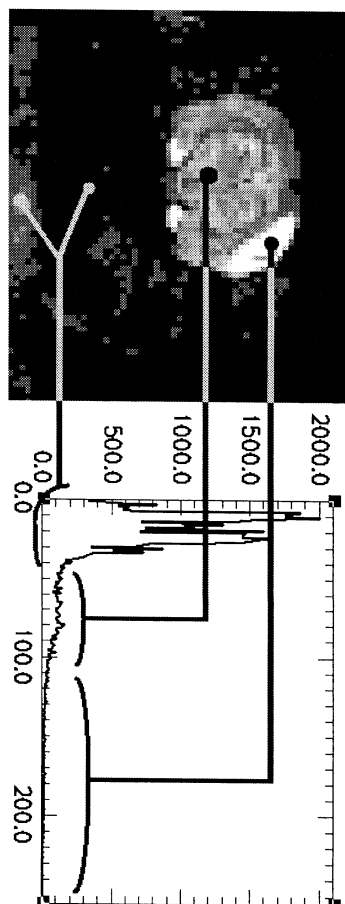


FIG. 9 – *Correspondance entre intensités et structures de l'image. De gauche à droite sur l'histogramme: le fond, le cerveau et l'ischémie.*

multiples (comme c'est le cas pour le fond), soit non apparents (comme c'est le cas pour l'ischémie). Dans le premier cas, un lissage de l'histogramme permettrait de les retrouver, mais le second cas nécessite un traitement plus complexe.

Un premier ajustement calcule la distribution des intensités correspondant au fond de l'image. Les paramètres de la distribution sont initialisés en utilisant l'intensité du premier pic prédominant de l'histogramme lissé. Une fois ces voxels retirés de l'image, l'histogramme a une nouvelle forme et un nouveau pic prédominant correspondant aux voxels de la tête. Ce nouveau pic est ensuite utilisé pour initialiser la distribution ajustée sur l'histogramme de cette nouvelle image.

Nous avons généralisé cette méthode à  $K$  distributions, par un processus itératif défini pour l'histogramme  $h$  d'une image de  $M$  voxels ayant des intensités comprises entre  $i_{min}$  et  $i_{max}$  :

- Pour  $k \in [1, K]$  ( $K$  = nombre de distributions recherchées)
  1. Calcul de  $h' =$  histogramme  $h$  lissé entre  $i_{inf}$  et  $i_{sup}$ .
  2. Repérage du premier maximum local de  $h'$  en  $i_{max}$ .
  3. Initialisation des paramètres sachant que  $f_k(i) = \frac{A_k}{\sqrt{2\pi}\sigma_k} e^{-\frac{1}{2} \frac{(i-\mu_k)^2}{\sigma_k^2}}$  :
    - $\mu_k = i_{max}$
    - $\sigma_k$  définit par  $h(\mu_k \pm \sigma_k) = h(\mu_k) \cdot e^{\frac{-1}{2}}$
    - $A_k = h(\mu_k) \cdot \sqrt{2\pi} \cdot \sigma_k$
  4. Ajustement par minimisation de  $\chi^2 = \sum_{j=1}^M [h(x_j) - f_k(x_j)]^2$
  5. Réévaluation de  $h$  :  $h(i) = h(i) - f(i)$  avec  $i \in [i_{min}, i_{max}]$
  6. Nouvelle intensité minimale  $i_{min}$  telle que  $h(i_{min}) = f(i_{min})$ , c'est-à-dire intensité de croisement entre la gaussienne  $k$  et l'histogramme restant.
- $h$  réinitialisé sur l'image initiale.
- Ajustement des  $K$  gaussiennes par minimisation de  $\chi^2 = \sum_{j=1}^M [h(x_j) - \sum_{k=1}^K f_k(x_j)]^2$

Dans le cas des images d'ischémie, nous recherchons 3 gaussiennes. L'algorithme réalise donc trois itérations pour initialiser les paramètres des gaussiennes, puis ajustera la somme de ces trois distributions sur l'histogramme de l'image initial. Le résultat de l'ajustement final est présenté sur la figure 10.

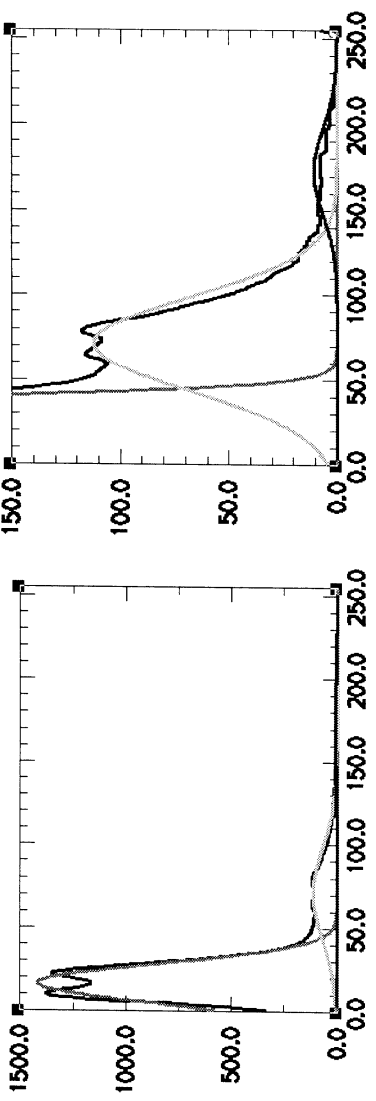


FIG. 10 – Résultat de l'ajustement de trois gaussiennes sur l'histogramme d'une image IRM du cerveau ischémié de rat. L'histogramme de droite correspond à l'histogramme de gauche avec une échelle inférieure permettant de mieux voir la troisième gaussienne.

Les seuils sont ensuite évalués à l'intersection de deux distributions voisines. Ils permettent de segmenter l'ischémie et le cerveau. Le résultat de cette segmentation automatique permet de visualiser et de quantifier l'évolution de l'ischémie au cours du temps, comme le montre l'exemple des figures 11.

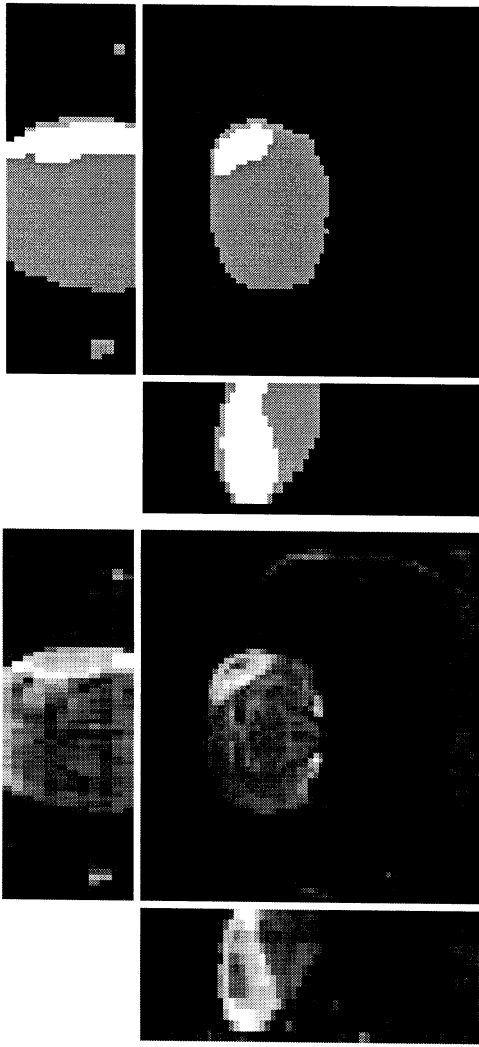


FIG. 11 – À gauche, l'image originale, à droite, résultat du seuillage automatique du cerveau (en gris) et de l'ischémie (en blanc).

### 4.3 Reconstruction 3D du cerveau et de l'ischémie

Une fois obtenues les images binarisées du cerveau et de l'ischémie, il est facile d'obtenir une reconstruction tridimensionnelle des surfaces définies par  $I = 0, 5$  à l'aide de l'algorithme dit du « Marching-Cubes » (voir figure 12).

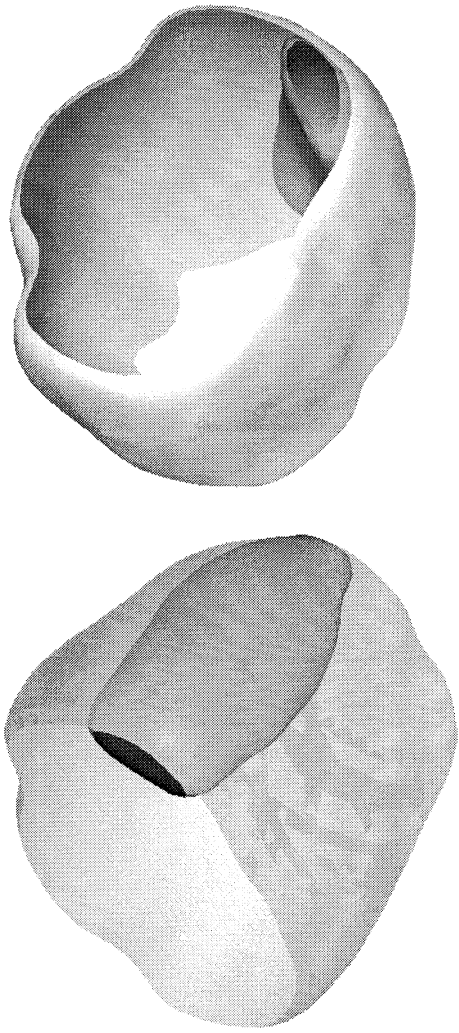


FIG. 12 – Deux vues de la reconstruction tridimensionnelle du cerveau et de l'ischémie.

De telles reconstructions manipulables interactivement et sous tous les angles sont très utiles pour localiser et évaluer l'ischémie dans son volume, relativement à celui du cerveau. Il est aussi facile de calculer le volume de l'ischémie et du cerveau.

### 4.4 Recalage des images pour le suivi temporel de l'évolution de l'ischémie

Les images correspondant aux différents instants ne sont pas directement superposables à cause des différences de position du rat lors de l'acquisition. Il est donc difficile de suivre l'évolution de l'ischémie.

Plusieurs méthodes de recalage automatique d'images tridimensionnelles ont été développées au sein du Projet Epidaur : recalage par mesure de similarité, par points extrémaux (voir RR-2003), par lignes de crête (voir RR-2485).

Dans la figure 14, nous montrons le résultat obtenu par un recalage fondé sur la méthode des lignes de crête décrite succinctement ci-dessous et plus précisément dans l'annexe 2.

Les lignes de crête sont définies par des paramètres différentiels : soit  $k_1$  la courbure principale maximale en valeur absolue, et  $\vec{t}_1$  la direction principale associée, un point  $P$  appartient à une ligne de crête quand  $k_1$  est maximal dans la direction de  $\vec{t}_1$ , ce qui peut être écrit comme les passages par zéro du critère  $e_1 = \overrightarrow{grad} k_1 \cdot \vec{t}_1$ . De par leur définition mathématique, les lignes de crête suivent les lignes saillantes des surfaces comme les sillons corticaux.

Ces lignes de repère peuvent être extraites directement sur une isosurface définie par  $I(x, y, z) = I_0$  à partir des dérivées de l'image grâce à l'algorithme du « Marching Lines » (voir RR-1881, RR-2365). Dans la figure 13, nous voyons les lignes de crête de l'isosurface des cerveaux extraits des images à 24 et 48 heures.

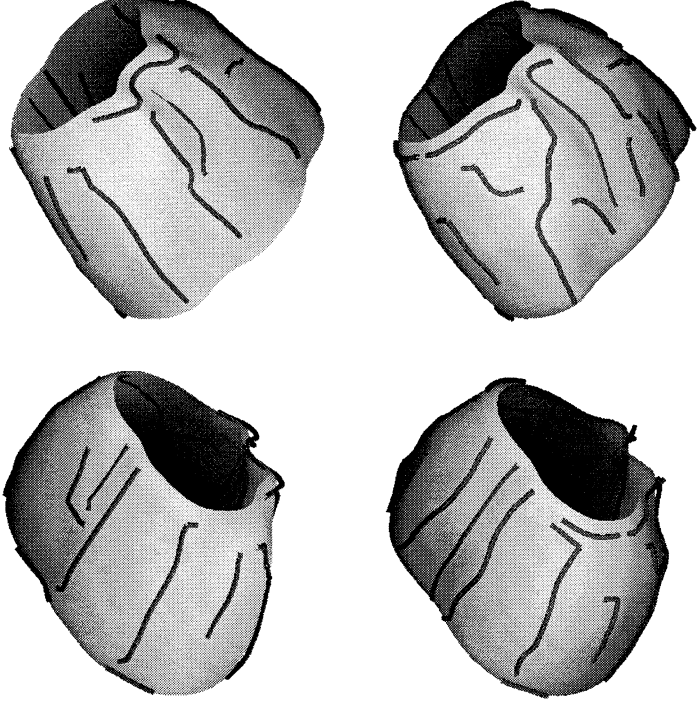


FIG. 13 – Lignes de crête de l'isosurface des cerveaux extraits des images à 24 (en haut) et 48 heures (en bas).

Les lignes de crête restent invariantes par transformation rigide et nous pouvons supposer qu'elles varient peu quand la transformation est légèrement non-rigide. Elles sont donc des repères stables qui peuvent être mis en correspondance d'une image à l'autre.

L'algorithme de mise en correspondance se fonde sur un schéma itératif qui améliore, à chaque pas, un résultat global construit à partir d'appariements locaux. Il s'agit d'une généralisation de l'algorithme du « Point le Plus Proche Itéré » qui consiste à appliquer itérativement une transformation rigide, calculée à partir d'une mise en correspondance locale de points fondée sur la recherche du plus proche voisin, à l'ensemble  $A$  afin de le superposer sur  $B$ . Nous avons donc adapté l'algorithme original à notre problème en :

- le généralisant aux transformations non-rigides. Nous avons modélisé les déformations entre des structures anatomiques par des transformations rigides, affines et fondées sur des fonctions splines. Les transformations rigides permettent d'aligner dans un premier temps les deux ensembles de lignes, les transformations affines compensent les différences de taille et les transformations splines modélisent les déformations locales et complexes.

- prenant en compte les contraintes induites par la structure de ligne. L'ordonnancement des points le long des lignes détermine des contraintes au niveau de la mise en correspondance. Nous pouvons ainsi supprimer les appariements qui sont incohérents avec ceux de leurs voisins et nous pouvons calculer des paramètres significatifs de mise en correspondance de lignes.

Cet algorithme fournit automatiquement les appariements entre plusieurs centaines de points des deux images en une minute. À partir de ceux-ci, il est possible de calculer aux moindres carrés une transformation rigide qui superpose les deux surfaces de cerveaux.

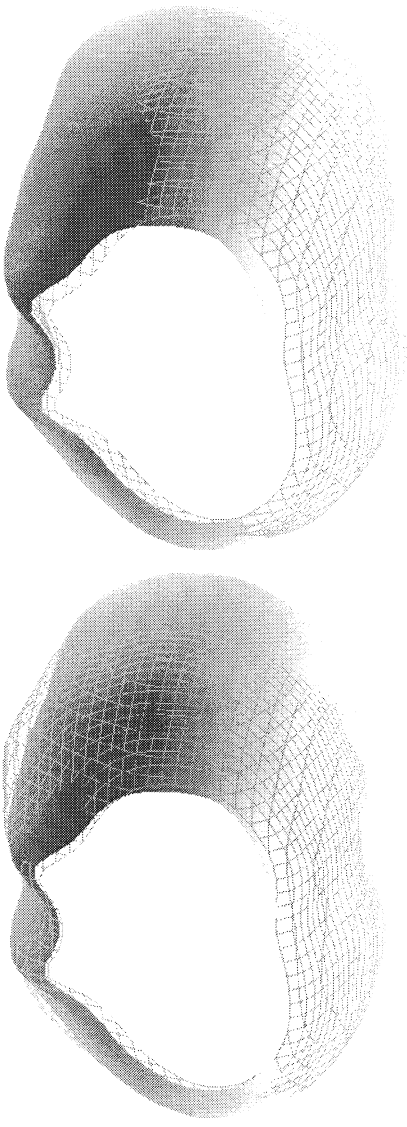


FIG. 14 – *À gauche : les cerveaux avant recalage par la méthode des lignes de crête ; à droite, après recalage.*

Dans la figure 14, nous constatons que le recalage a permis de superposer les deux surfaces. Cependant, il subsiste des différences de position. Celles-ci peuvent être dues :

- à des erreurs d'appariements de points. Il est à noter que les images étant de faible résolution, l'échantillonnage des points était très limité. Ceci a d'ailleurs fait échouer le programme de recalage fondé sur les points extrêmes qui fonctionne très bien pour des images IRM de résolution plus classique.
- au fait que la transformation entre les deux cerveaux est non-rigide. En effet à la différence de position et d'orientation, peuvent s'ajouter des déformations plus complexes dus à la contention (a priori, ce n'est pas le cas puisque le cerveau est entouré de la boîte crânienne parfaitement rigide) ou à l'évolution de l'ischémie qui crée un œdème modifiant la surface corticale.

Il faudrait donc tester plusieurs algorithmes de mise en correspondance rigide et non-rigide (voir RR-2547) et vérifier leur cohérence (voir RR-2470).

## 4.5 Références

- **RR-2547** : *Fast Non-Rigid Matching of 3D Medical Images*, Jean-Philippe Thirion.
- **RR-2485** : *Automatic Retrieval of Anatomical Structures in 3D Medical Images*, Jérôme Declerck, Gérard Subsol, Jean-Philippe Thirion, Nicholas Ayache.
- **RR-2470** : *Validation of 3-D Registration Methods based on Points and Frames*, Xavier Pennec et Jean-Philippe Thirion.
- **RR-2365** : *Multiscale Extraction and Representation of Features from Medical Images*, Marta Fidrich et Jean-Philippe Thirion.
- **RR-2003** : *Image surface extremal points, new feature points for image registration*, Jean-Philippe Thirion, Serge Benayoun.
- **RR-1881** : *The Marching lines algorithm: new results and proofs*, Jean-Philippe Thirion.
- **Annexe 2** : *Crest Lines for Curve Based Warping*, Gérard Subsol, chapitre 13 du livre « Brain Warping » édité par A. Toga. Academic Press. Publication prévue en juin 1998.

## 5 Étude de l'ischémie cérébrale dans des données histologiques

### 5.1 Données

Une partie d'un cerveau ischémié d'un rat est sectionné en 28 coupes. Chaque coupe est ensuite numérisée par une caméra en 256 niveaux de gris avec une précision de  $768 \times 576$  pixels. La taille du pixel est de  $32 \times 32 \mu m$  et l'écartement entre les sections de  $400 \mu m$  (*source Sanofi-Recherche, Toulouse*).

On distingue en particulier la zone ischémisée en clair à droite (voir figure 15).

Comme les acquisitions des sections (découpe, dépose sur la lamelle, numérisation) se sont effectuées indépendamment les unes des autres, les données ne sont pas alignées. Il peut y avoir des différences très importantes de position, d'orientation (plusieurs dizaines de degrés) et même de contraste. Il est donc fondamental avant toute étude tridimensionnelle d'aligner ces images, si possible de manière entièrement automatique pour pouvoir gérer des blocs de plusieurs dizaines de sections.

Il est à noter que l'alignement automatique de sections histologiques était un problème qui n'avait jamais été abordé au sein du projet EPIDAURE.

### 5.2 Alignement automatique des sections

L'alignement automatique suit le schéma présenté dans la figure 16.

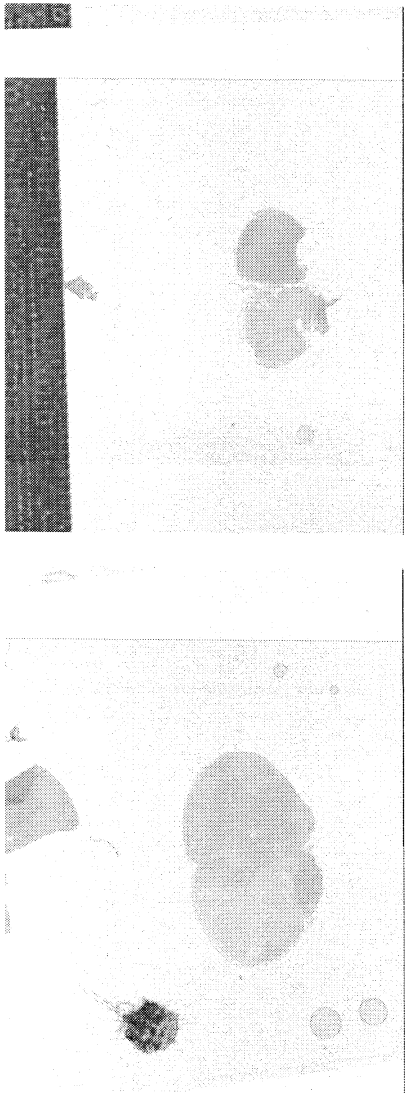


FIG. 15 – *Deux sections histologiques du cerveau de rat. On distingue la zone ischémique en clair à droite.*

Au vu des images, un prétraitement s'avère indispensable. En effet, le fond contient de nombreux artefacts (impuretés, taches, bords de la lamelle, etc.) qui perturbent considérablement les algorithmes de traitement d'images. Il nous faut donc éliminer le fond pour ne garder que l'information utile de la section, c'est-à-dire la coupe du cerveau.

### 5.2.1 Prétraitement I

Le biais inter-coupes et l'existence d'intensités communes au fond et au cerveau (voir figure 17, droite) rendent difficile la détection automatique des seuils par analyse d'histogramme. Aussi nous fixons manuellement un seuil haut et bas commun à toutes les coupes. Malheureusement, le seuillage ainsi réalisé n'élimine qu'une partie des artefacts et crée des « trous » dans les coupes du cerveau (voir figure 18, gauche). Nous compensons ces défauts à l'aide d'opérateurs de morphologie mathématique. Dans un premier temps, nous réalisons une érosion afin de déconnecter du cerveau le reste des impuretés. Puis, la recherche de la plus grande composante connexe extrait le masque correspondant au cerveau. Enfin, nous réalisons une dilatation pour récupérer les contours originaux du masque.

Ce premier traitement morphologique fournit un masque de meilleure qualité mais comprenant encore des « trous » à l'intérieur. Pour remplir le masque, nous avons choisi d'inverser l'image binarisée et de rechercher la plus grande composante connexe (qui correspond au fond). On réinverse alors l'image, ce qui nous permet d'obtenir un masque plein (voir figure 18, droite). On peut vérifier sur la figure 19 à droite que la segmentation de la section est correcte.

### 5.2.2 Prérecalage

Le prétraitement nous a permis d'extraire l'information pertinente des images, c'est-à-dire le cerveau. Nous pouvons maintenant recalculer les coupes, c'est-à-dire trouver les transformations rigides (translation+rotation) qui « superposent au mieux » deux coupes successives. Il existe deux grandes familles de méthodes de recalage rigide : celles qui cherchent à apparier

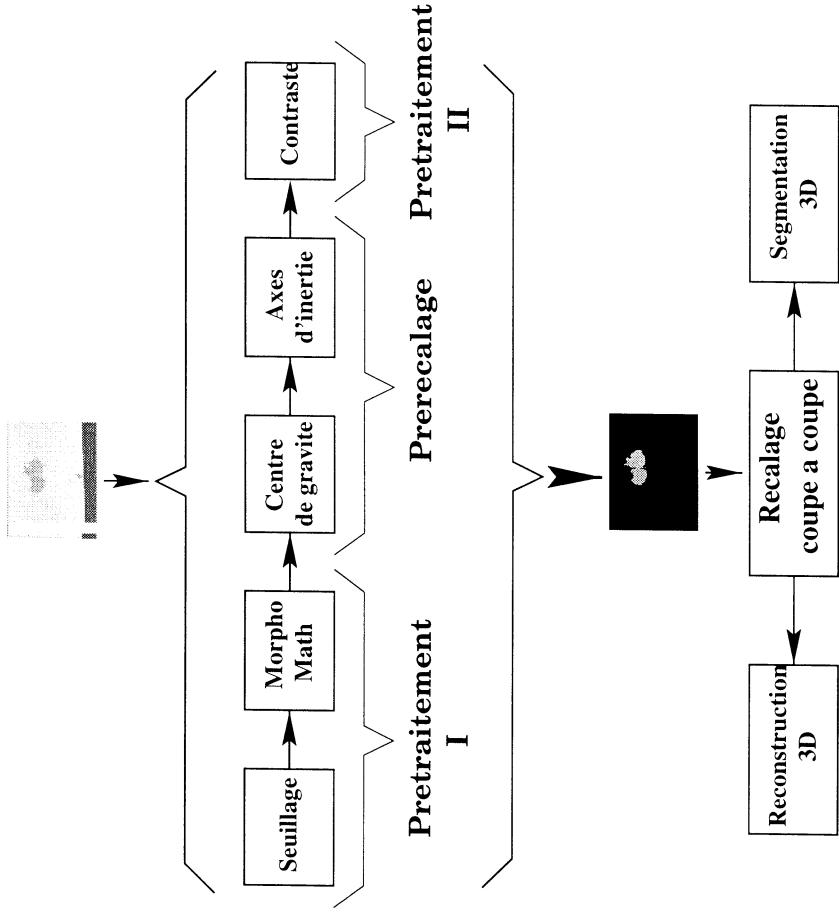


FIG. 16 – Schéma de l'alignement automatique des coupes histologiques.

des ensembles de points et celles qui maximisent une mesure de similarité entre les deux images.

Or, d'une coupe à l'autre, les contours des coupes segmentées ne sont pas stables (bords dégradés, érodés, etc.). Il apparaît donc difficile d'obtenir des points ou des lignes de repère fiables et utilisables pour la première famille de méthodes.

Les méthodes de la deuxième famille contournent ce problème en utilisant la totalité (ou une grande partie) des données. L'idée de base consiste à maximiser la redondance d'information entre les intensités des images. Cependant, pour garantir la convergence vers le maximum global, il paraît nécessaire d'initier l'algorithme avec une transformation initiale proche de la solution.

Dans ce but, nous alignons les images suivant leur centre de gravité et leurs axes d'inertie. Pour chaque coupe, nous cherchons donc la translation  $\vec{t}$  qui place le centre de gravité  $G$  au centre  $C$  de l'image, et la rotation d'angle  $\theta$  qui aligne les axes d'inerties avec le repère de l'image.

Nous voyons figure 20 en haut que l'application de la méthode de recalage avant prétraitement sera très difficile à cause de différence importante de position et d'orientation. Sur la figure 20 en bas, nous voyons que le prérecalage améliore considérablement l'alignement.



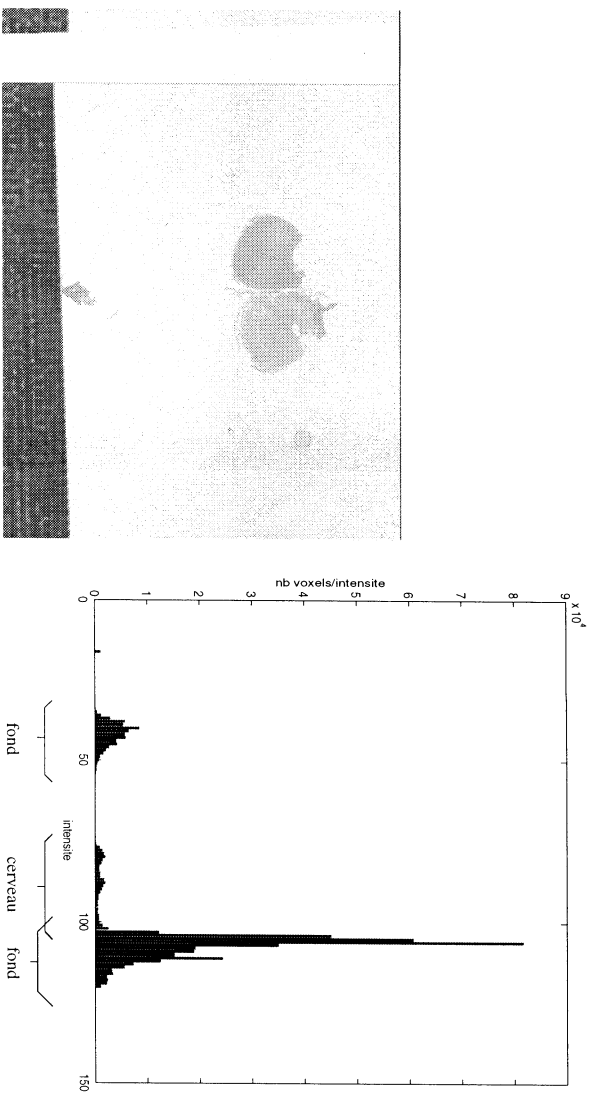


FIG. 17 – À gauche: coupe histologique. À droite : histogramme d'intensité correspondant. On remarque sur l'histogramme que le fond et la section s'intersectent.

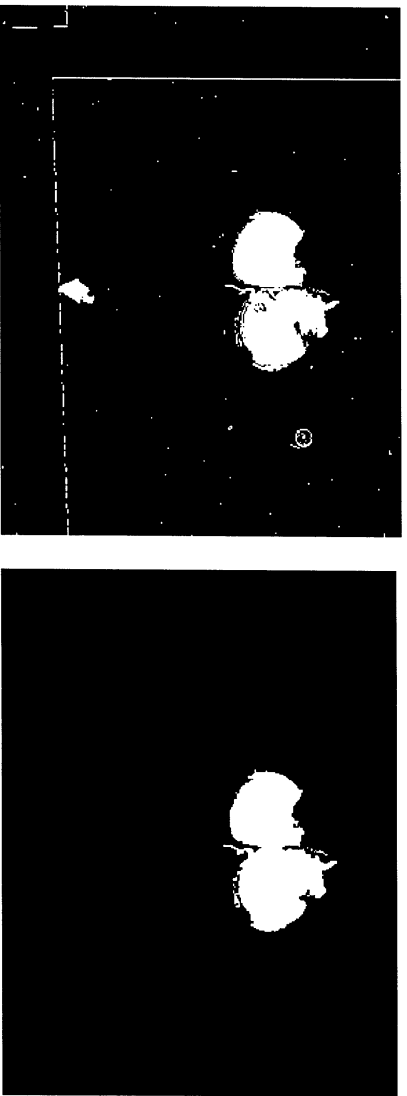


FIG. 18 – Après seuillage et traitement avec des outils de morphologie mathématique, on obtient un masque de la section du cerveau.

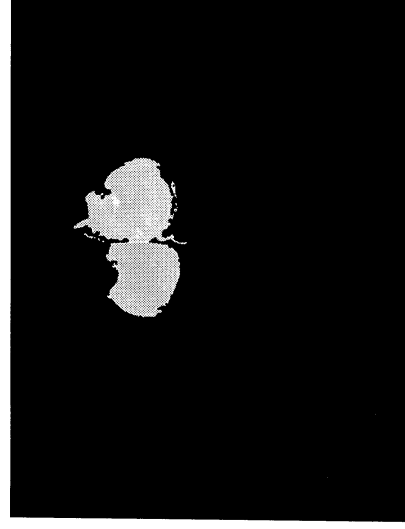
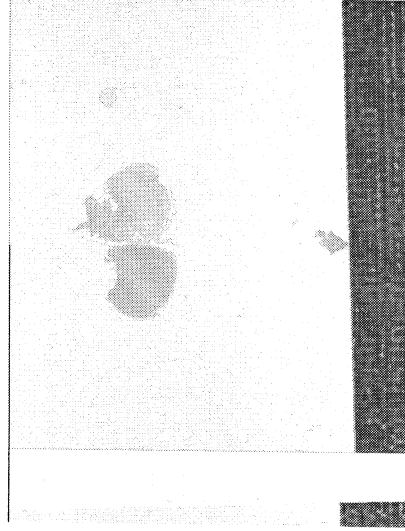


FIG. 19 – Résultat du prétraitement : la coupe de cerveau a été segmentée.

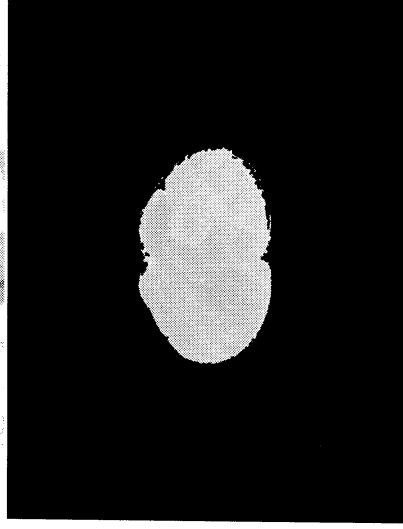
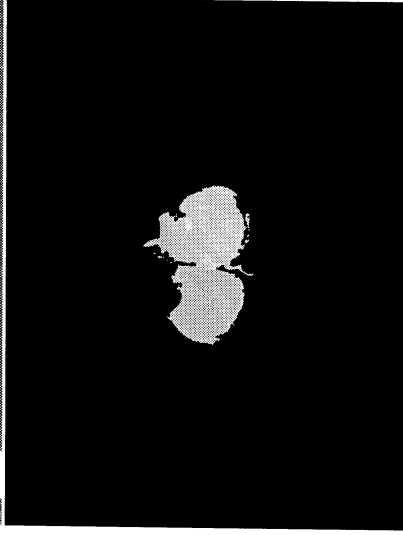
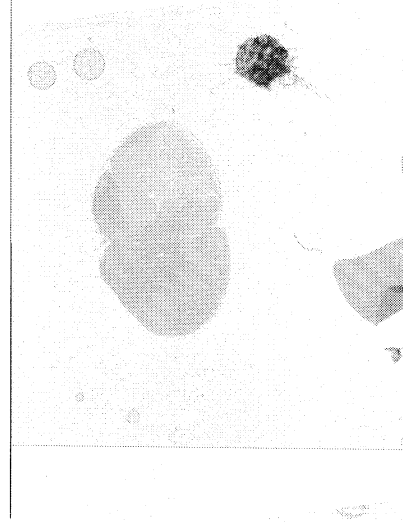
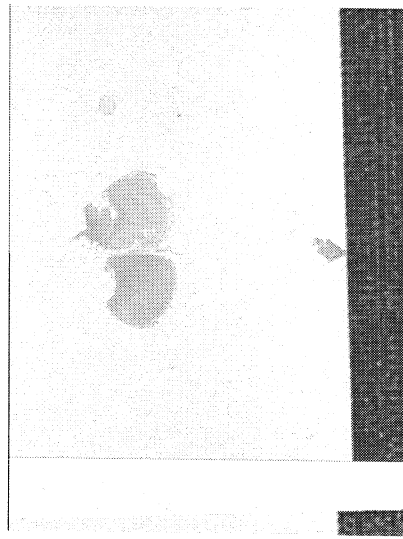


FIG. 20 – Résultats sur deux coupes du préreclage par axes d'inertie.

### 5.2.3 Prétraitement II

Les coupes histologiques ont été colorées afin de mettre en évidence certaines structures du cerveau. Le colorant ne s'est pas diffusé de manière uniforme dans les différentes coupes (voir figure 21, gauche) et ceci crée des variations d'intensité entre les coupes. Afin d'avoir de meilleurs résultats il est nécessaire d'enlever ce biais que nous supposons linéaire. Pour cela nous utilisons la méthode du paragraphe 2.2.

Après le prérecalage et la suppression du biais inter-coupes, nous obtenons le résultat présenté dans la figure 21.

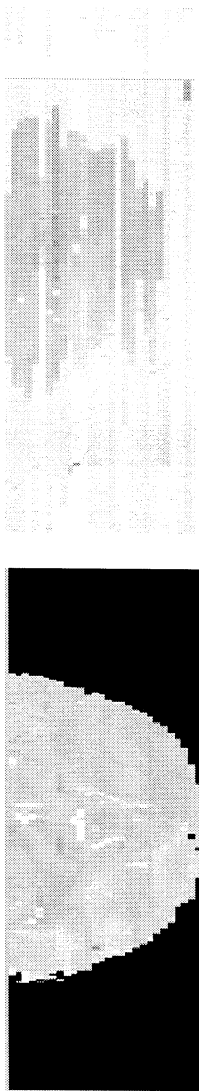


FIG. 21 – *Après prérecalage et suppression du biais.*

### 5.2.4 Recalage par mesure de similarité

Comme nous l'avons expliqué au paragraphe 5.2.2, nous avons recalé nos coupes par une méthode fondée sur les mesures de similarité. Nous avons testé les trois mesures suivantes en utilisant un programme mettant en œuvre l'algorithme d'optimisation de Powell dont l'avantage majeur est de ne pas nécessiter le calcul d'un gradient :

- la corrélation linéaire
- le rapport de corrélation
- l'information mutuelle

En ce qui concerne la corrélation linéaire, les résultats ne sont pas satisfaisants. Cela provient certainement des différences importantes - autant en intensité que géométriques - entre deux coupes successives. Or la corrélation linéaire suppose une grande ressemblance entre les images. L'information mutuelle donne de meilleurs résultats dans l'ensemble, mais quelques coupes sont manifestement mal recalées. À notre avis, comme l'information mutuelle est une mesure globale, certaines informations de l'image (en particulier, l'ischémie) l'induisent en erreur. La mesure de similarité la plus efficace est, pour notre cas, le rapport de corrélation. Cette mesure est plus locale que l'information mutuelle. Les régions qui perturbaient l'information mutuelle se trouvent mieux gérées par le rapport de corrélation.

Nous pouvons constater dans la figure 22 que le rapport de corrélation semble être une bonne mesure de similarité pour le recalage de coupes histologiques.

Des trous avaient été percés à l'aide d'une aiguille dans le bloc histologique avant sa section. Ces trous devaient servir de repère pour valider l'alignement automatique. Cependant,

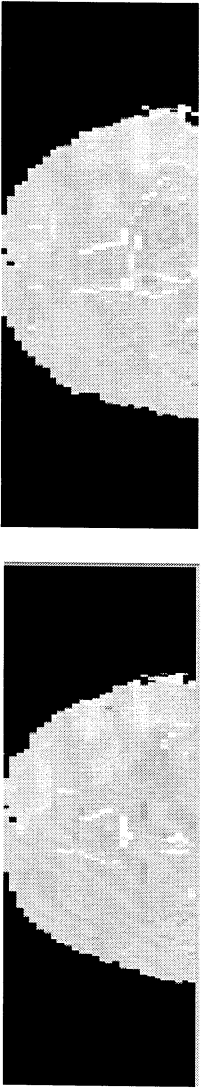


FIG. 22 – *Gauche : après prérecalage. Droite : résultat de recalage par le rapport de corrélation*

lors de la section, les coupes se déforment et les trous ne peuvent plus servir de témoins. Ceci souligne d'ailleurs la limite des transformations rigides pour recalculer les coupes. Il faudrait donc quantifier et modéliser les déformations dues à la section pour obtenir un bloc histologique non seulement recalé mais aussi « redressé ».

En fait, la seule manière de juger du résultat du recalage est de comparer la reconstruction tridimensionnelle de l'alignement avec celles obtenues manuellement, par d'autres méthodes d'alignement ou provenant d'autres modalités.

### 5.3 Reconstruction tridimensionnelle

Afin d'étudier nos résultats, nous réalisons une reconstruction 3D des coupes recalées. Pour cela, nous avons recherché l'isosurface extérieure par la méthode du « Marching Cube ». Nous avons comparé cette reconstruction avec celle obtenue à partir des IRM (voir chapitre précédent) et la reconstruction fondée sur l'atlas du rat disponible sur le site <http://www.loni.ucla.edu/d> du laboratoire de neuroimagerie de l'université de Los Angeles. Nous obtenons des résultats présentant la même forme.

Jean-Marie Cavalié de Sanofi-Recherche à Montpellier a aussi aligné ces mêmes coupes à l'aide d'un programme interactif développé par Noesis. Il a comparé sa reconstruction tridimensionnelle à celle que nous avons obtenue et a estimé qu'elles étaient cohérentes.

### 5.4 Segmentation de l'ischémie

Grâce au recalage, nous pouvons maintenant travailler sur notre cerveau en 3D. Nous avons par exemple réussi à segmenter le cerveau par morphologie 3D (seuillage puis composition d'érosion, de dilatation et de plus grande composante connexe) afin d'extraire la partie ischémique (voir figure 24). Il est alors possible de visualiser en 3D la zone ischémique pour la localiser dans le cerveau et pour évaluer son importance (voir figure 25).

### 5.5 Références

- **RR-3378** : *Rapport confidentiel en attente de dépôt de brevet*, Alexis Roche, Grégoire Malandain, Xavier Pennec, Nicholas Ayache

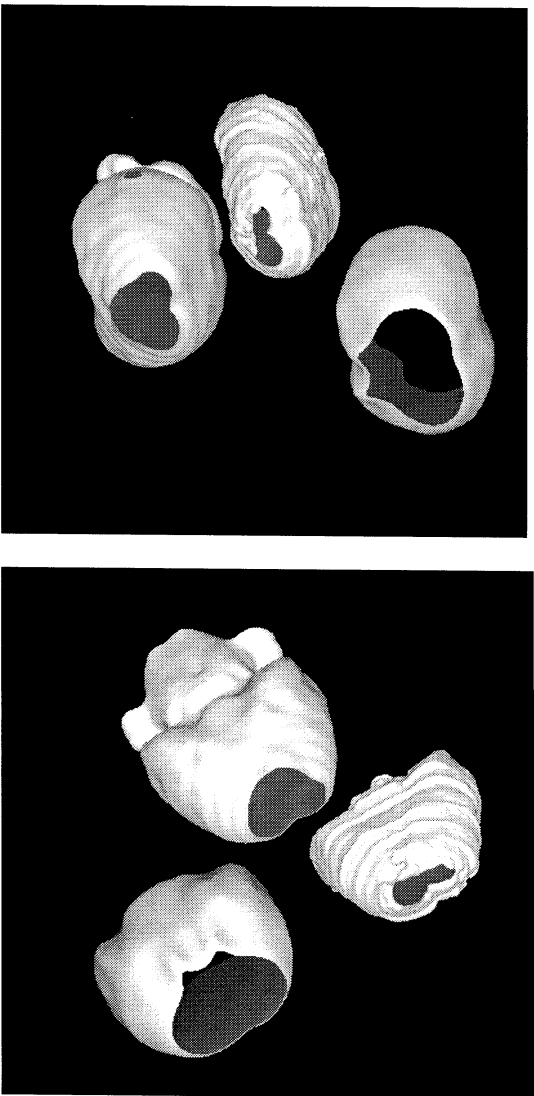


FIG. 23 – 3 reconstructions tridimensionnelles de cerveau de rat. À gauche, de haut en bas : à partir d'une image IRM, à partir de l'alignement des sections anatomiques, à partir des sections de l'université de Los Angeles.

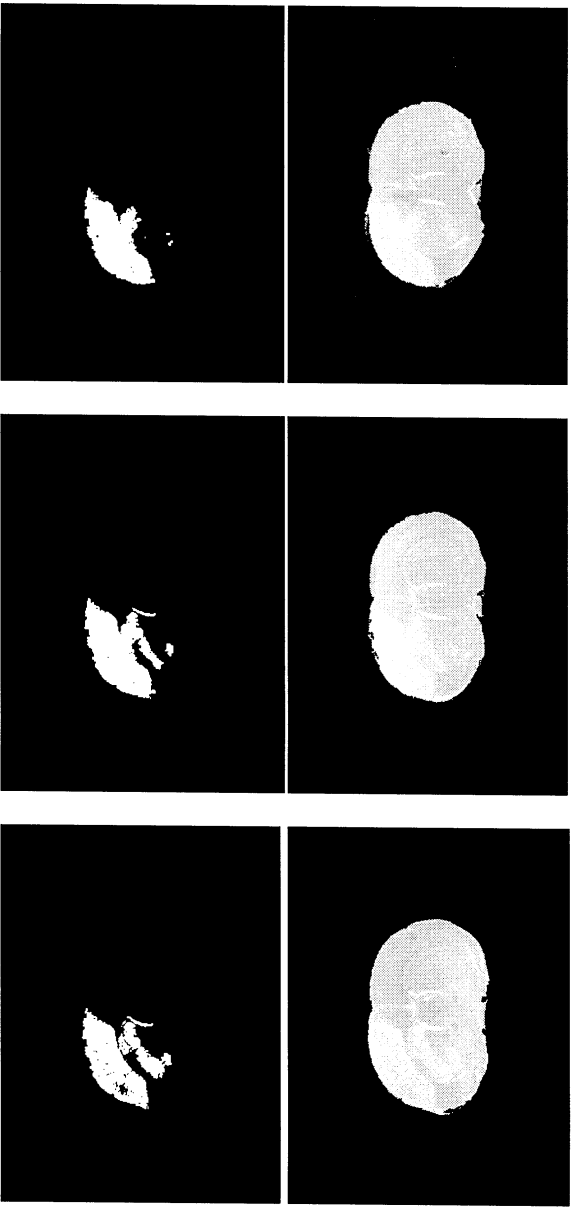


FIG. 24 – Résultat de la segmentation de l'ischémie dans les coupes alignées par des algorithmes de morphologie mathématique tridimensionnels.

## 6 Étude de la vertèbre dans des images tridimensionnelles

### 6.1 Données

Dans la figure 26, à gauche, nous voyons une coupe extraite d'une IRM de vertèbre de rat de taille  $256 \times 256 \times 22$  voxels de  $0,0586 \times 0,0586 \times 0,5$  mm (source CNRS, Gif-sur-Yvette).



FIG. 25 – *Reconstruction 3D de la partie ischémiee.*

Le trou noir au milieu correspond à l'emplacement de la moelle épinière. À l'intérieur de la vertèbre, on remarque un réseau qui correspond aux travées trabéculaires.

Dans la figure 26, à droite, nous voyons une partie grossie d'une scanographie de vertèbre de rat. L'image originale fait  $1024 \times 1024 \times 200$  voxels de  $10 \mu\text{m}^3$  (source *Sanofi-Recherche, Montpellier*). Il est à noter qu'une telle image occupe 420 méga-octets!! L'os apparaît très contrasté en blanc.

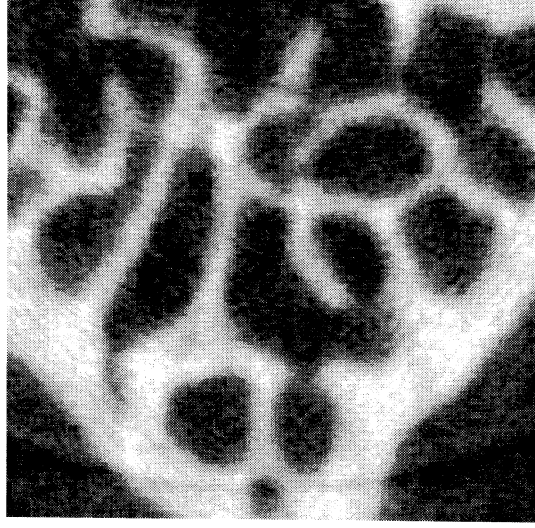
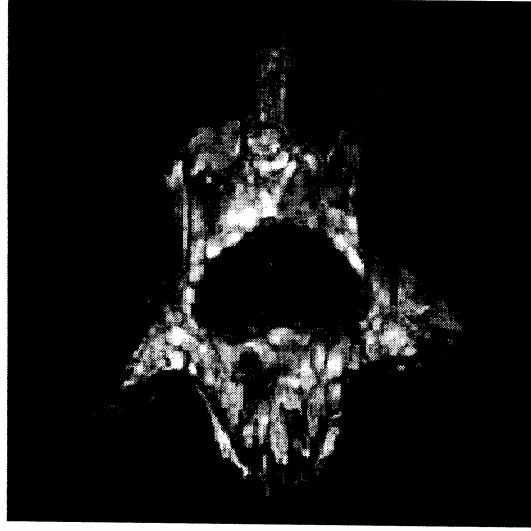


FIG. 26 – *Vertèbre de rat. À gauche, une coupe IRM : l'image est extrêmement texturée et peu précise. À droite, partie grossie d'une coupe scanographique : l'image est très contrastée et précise.*

## 6.2 Étude avec les images IRM

Le réseau trabéculaire est difficile à percevoir car l'image est très texturée et peu contrastée. Nous ne pouvons donc pas seuiller correctement l'image pour obtenir le réseau trabéculaire. La segmentation même de la vertèbre s'avère très difficile : les bords ne sont pas nets, la forme obtenue est très chaotique (voir figure 27).



FIG. 27 – *Segmentation de la vertèbre dans des images IRM par seuillage avec deux valeurs différentes. Les bords sont imprécis et la segmentation est inexploitable pour l'étude du réseau trabéculaire.*

En définitive, il nous apparaît qu'il est impossible d'étudier le réseau trabéculaire avec ce type d'images.

## 6.3 Étude avec les images scanographiques

À partir des images scanographiques de vertèbres de rat, nous avons pu obtenir de très belles reconstructions de la structure interne de l'os (voir la figure 28). En particulier, nous avons pu utiliser des programmes de simplification de maillages pour obtenir des triangulations de taille compatible avec un affichage en temps réel sur un écran d'un ordinateur puissant.

Nous avons construit 6 reconstructions, 3 à partir de vertèbres de rat et 3 à partir de vertèbres de singe, dans le cadre d'une étude de l'ostéoporose. Celles-ci mettaient bien en valeur l'évolution de la maladie qui élargissait le réseau trabéculaire et ont été considérées comme de bonne qualité par les collaborateurs de Sanofi-Recherche à Montpellier.

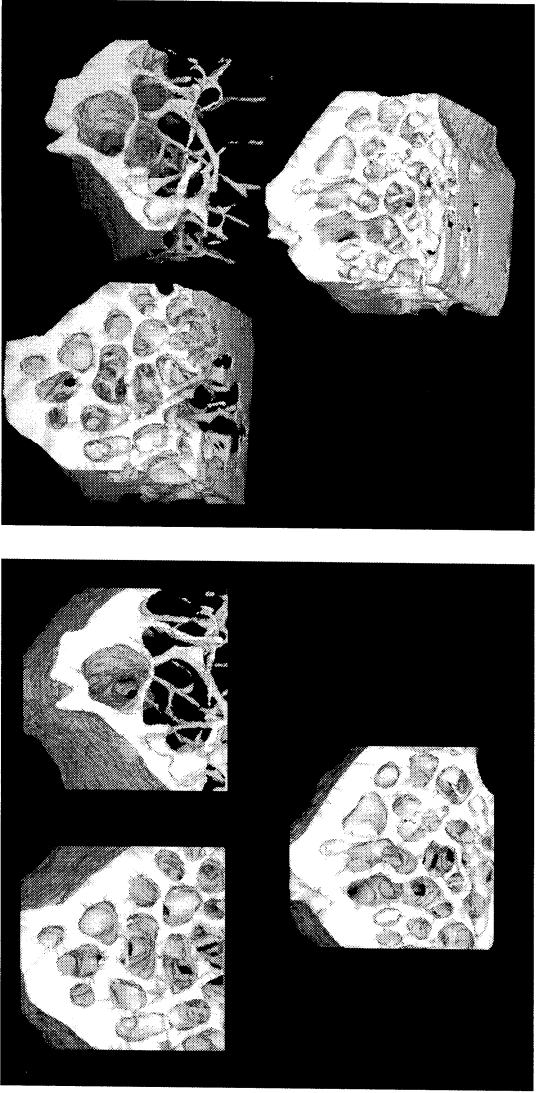


FIG. 28 – Reconstructions tridimensionnelles de la structure de 3 vertèbres de rat.

## 7 Perspectives

Au vu des premiers résultats décrits ci-dessus, nous avons identifié les problèmes suivants qui pourraient être étudiés dans une future collaboration.

### 7.1 Étude de la rate dans des images IRM

*segmentation de la rate / étude quantitative du volume / suivi temporel de son évolution*

Sanofi-Recherche fournira plusieurs images IRM de la même rate acquises à différents instants. La segmentation de la rate s'effectuera à l'aide de la méthode fondée sur un modèle déformable tridimensionnel s'ajustant automatiquement à l'image IRM. Le but est de voir s'il est possible d'obtenir une mesure quantitative, précise et reproductible du volume de la rate et de suivre son évolution au cours du temps. Le volume calculé à partir de la dernière image sera comparé au volume exact de l'organe prélevé après sacrifice de l'animal.

### 7.2 Étude de l'ischémie cérébrale dans des images IRM

*segmentation du cerveau et de l'ischémie / suivi temporel de de la zone ischémisée par recalage d'images / étude quantitative du volume / alignement automatique de coupes histologiques / recalage multi-modal des différentes acquisitions IRM et histologiques*

Sanofi-Recherche fournira des images IRM acquises à divers instants et de 3 types qui donneront une vision de 3 phénomènes physiques ou chimiques différents :

- T1/T2 (imagerie classique, la moins sensible au phénomène ischémique),
- ADC (diffusion de l'eau dans les tissus),



- perfusion (irrigation sanguine).

De ces trois méthodes la dernière permet de mettre en évidence un phénomène ischémique très précocement.

La segmentation du cerveau et de la zone ischémisée s'effectuera à l'aide de la méthode fondée sur l'étude de l'histogramme des intensités. Le but est de voir s'il est possible de segmenter la zone ischémisée et d'estimer précisément son volume.

D'autre part, une nouvelle méthode d'alignement automatique de sections histologiques d'un cerveau ischémisé sera développée. Les résultats pourront être comparés avec des points de repère placés avant la section.

Les images provenant des différentes acquisitions IRM et histologique seront automatiquement recalées entre elles (recalage multimodal) et au cours du temps (recalage monomodal) afin de suivre l'évolution de la localisation et du phénomène chimique de l'ischémie.

### 7.3 Étude du cœur dans des images IRM

*segmentation du cœur / calcul de l'épaisseur de la paroi cardiaque et du volume ventriculaire*

Sanofi-Recherche fournira de nouvelles images IRM du cœur de meilleure qualité. Dans un premier temps, le Projet EPIDAURe évaluera plusieurs méthodes, en particulier celle fondée sur les modèles déformables, pour segmenter le cœur dans des images IRM. Le but est de calculer l'épaisseur de la paroi cardiaque et le volume ventriculaire.

### 7.4 Recalage avec un atlas

*reconstruction 3D d'un atlas du cerveau de rat / recalage avec des données IRM et histologiques*

Dans un premier temps, le Projet EPIDAURe tentera de construire un modèle de référence du cerveau de rat à partir des données du LONI/UCLA ou fournies par Sanofi-Recherche. Puis plusieurs méthodes seront évaluées pour recalculer cet atlas avec des images IRM ou des reconstructions 3D de sections histologiques.

## 8 Annexes

- *A Hybrid Framework for Surface Registration and Deformable Models*, Johan Montagnat et Hervé Delingette, actes de la conférence Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'97), San Juan, Puerto Rico, juin 1997.
- *Crest Lines for Curve Based Warping*, Gérard Subsol, chapitre 13 du livre « Brain Warping » édité par A. Toga. Academic Press. Publication prévue en juin 1998.

