

# Calcul de variations de volume de lésions dans des images médicales tridimensionnelles

Guillaume Calmon et Jean-Philippe Thirion

INRIA, Projet ÉPIDAURE,\*  
2004, route des Lucioles  
BP 93, 06 902 Sophia Antipolis Cedex, France.  
Guillaume.Calmon@sophia.inria.fr

## RÉSUMÉ

L'évaluation précise de la variation temporelle du volume d'une lésion est très importante pour diverses applications : recherche pharmaceutique et médicale, suivi des patients, prise de décision thérapeutique. Dans cet article, nous décrivons un modèle de croissance de lésions, qui nous sert à valider une technique originale de mesure de variation de volume. Dans un premier temps nous effectuons un recalage rigide des images, ensuite nous calculons le champ des déformations résiduelles que nous intégrons sur des surfaces emboîtées épousant la forme de la structure évolutive. Le maximum du profil obtenu correspond à la variation de volume cherchée dans le cas synthétique et conduit à des valeurs cohérentes avec l'intuition dans le cas d'un patient atteint de sclérose en plaques.

## ABSTRACT

Evaluating precisely the temporal variations of lesion volumes is very important for various applications: pharmaceutical and medical research, patients follow-up, therapeutic decision making. In this paper, we present a lesion growth model we used to validate an original volume variation measure technique. First, we perform a rigid registration of the images, then we compute the residual deformation field which we integrate along embedded surfaces that follow the shape of the evolving structure. The maximum of the obtained profile corresponds to the volume variation we are looking for in the synthetical cases, and leads to intuition-coherent value in the case of a patient with multiple sclerosis.

## 1 Introduction

Les Images par Résonance Magnétique (IRM) montrent les structures anatomiques internes de manière non-invasive. La segmentation, qui consiste à classifier les *voxels* (équivalents tridimensionnels des pixels) selon les tissus qu'ils représentent, est la principale technique pour extraire des informations *quantitatives* de ces images [1, 2].

Cependant, la segmentation donne une *valeur absolue* à un instant donné et ne prend pas en compte l'évolution des structures au cours du temps (de quelques semaines à quelques mois). Dès lors, lorsque l'on cherche à quantifier une variation de volume, les erreurs de mesure s'ajoutent, pouvant parfois excéder la variation de volume elle-même.

Nous utilisons une méthode basée sur une modélisation de la croissance d'une lésion par un champ de déplacement. Nous présentons tout d'abord ce modèle, puis nous donnons une description générale de notre algorithme. Les deux dernières étapes du traitement sont les plus originales : utilisation d'un opérateur de détection pour les lésions évolutives ; quantification de la variation de volume. La validation de ce travail repose sur des tests synthétiques et *in vitro*. Une expérience *in vivo*, sur les images d'un patient atteint de sclérose en plaques, met en évidence un effet de masse que la segmentation ne prend pas en compte. À notre connaissance, c'est la première fois qu'un tel effet est décrit quantitativement.

## 2 Modélisation de la lésion

Nous effectuons la synthèse d'une lésion en inscrutant, par addition d'images, une sphère dont les bords ont été lissés (filtrage gaussien).

Nous supposons alors que la lésion croît selon un champ de déplacement sphérique : sur une région donnée (malade) le volume est multiplié par  $J (> 1)$  ; au-delà, les tissus (sains) sont incompressibles ( $\text{div}(f) = 0$ ). Ces deux caractéristiques correspondent au champ suivant :

$$f(x, y, z) = \begin{cases} \sqrt[3]{J} \cdot r \cdot u & \text{si } r < R_{\text{lésion}} \\ \sqrt[3]{(J-1)R_{\text{lésion}}^3 + r^3} \cdot u & \text{si } r > R_{\text{lésion}} \end{cases}$$

( $u$  : vecteur unitaire issu du centre de la lésion).

La variation de volume est alors :  $\frac{4}{3}(J-1)\pi R_{\text{lésion}}^3$ . Biologiquement, cette expansion peut correspondre à la prolifération de cellules malades et elle se caractérise par un *effet de masse*, i.e. par le repoussement des tissus environnants.

Ce procédé permet de fixer l'intensité de la lésion au niveau souhaité. Notamment, il permet de créer des lésions « invisibles », i.e. de la même intensité que le tissu sain, qui sont impossibles à mettre en évidence par simple segmentation.

## 3 Description générale de la méthode

La figure 1 présente le schéma général de la méthode, décrite en détails dans [3].

\* <http://www.inria.fr/Equipes/EPIDAURE-fra.html>

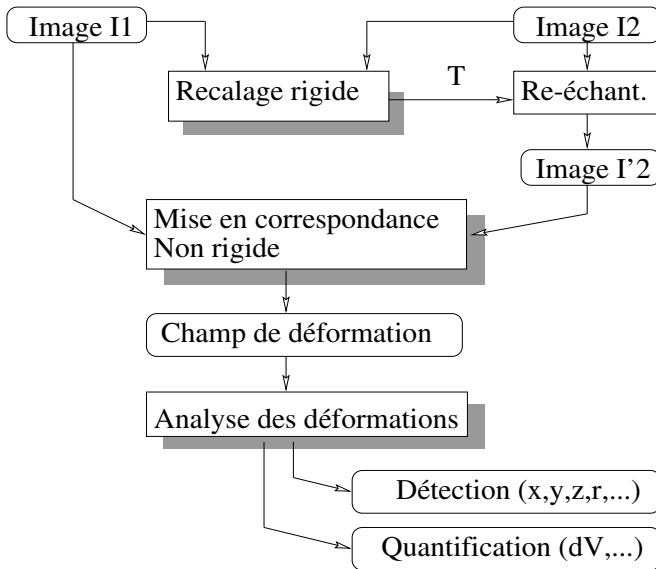


FIG. 1 — Schéma général de la méthode.

Le recalage rigide s'appuie sur un algorithme de mise en correspondance de *points extrémaux* [4]; sa précision est de l'ordre du dixième de voxel pour une image isotrope [5]. Le calcul du champ de déformation utilise la méthode des « Démon de Maxwell » [6] qui retourne la transformation non-rigide passant d'une image à l'autre.

Nous émettons l'hypothèse que ce champ de déformation correspond au déplacement réel engendré par la croissance de la lésion.

### 3.1 Détection

La détection de lésion dans des images médicales repose traditionnellement sur la segmentation et donc sur l'analyse locale ou statistique des intensités et des textures [7]. Il est souvent plus robuste d'utiliser plusieurs modalités pour déterminer les différentes classes [8, 9]. Cependant, ces techniques ne prennent pas en compte l'information dynamique contenue dans les images. Une approche, que nous n'avons pas suivie, dans cette étude consisterait à extraire la composante connexe correspondant à la lésion en 4 dimensions (espace + temps) [10].

Une première méthode utilisant cette information consisterait à simplement soustraire deux images successives pour analyser les différences. La méthode que nous proposons est basée sur le déplacement des tissus (alors que la précédente s'appuie sur les variations d'intensités). Le champ de déplacement n'est accessible que par sa discrétisée  $\mathbf{f} = (u, v, w)$  telle que  $(x+u, y+v, z+w)$  sont les coordonnées dans  $I'_2$  du point correspondant dans  $I_1$ , de coordonnées  $(x, y, z)$ .

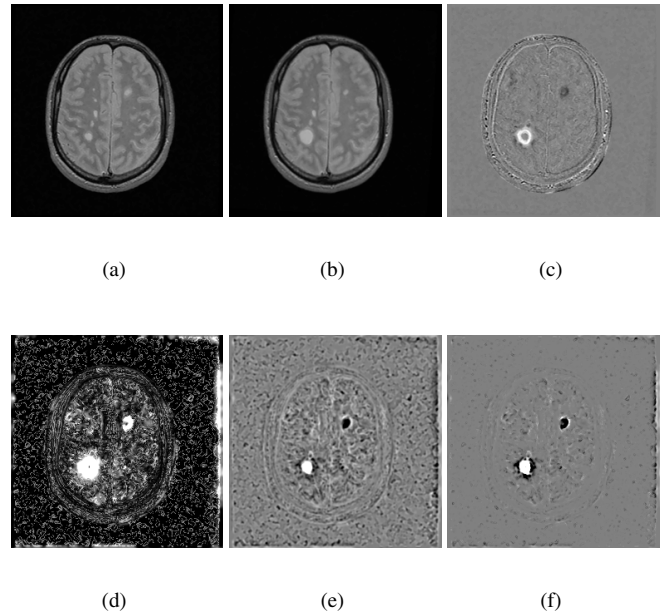
Nous nous intéressons aux endroits où les déformations sont importantes, soit  $\|\mathbf{f}\|$  grand, et aussi à ceux où se produit une variation locale de volume, soit  $|\text{div}(\mathbf{f})|$  grand. Pour corréler ces deux opérateurs, nous considérons leur produit  $\|\cdot\| \times \text{div}(\cdot)$  (voir figure 2). Nous utilisons notamment le résultat suivant :

Une estimation de la divergence du champ  $f$ , de discrétisée  $\mathbf{f} = (u, v, w)$  est donnée par la formule

$$\frac{\partial g}{\partial x} \star u + \frac{\partial g}{\partial y} \star v + \frac{\partial g}{\partial z} \star w$$

où  $g$  est une gaussienne d'intégrale 1 (approximation de l'unité).

Cela découle des propriétés de l'opérateur de convolution :  $\frac{\partial g}{\partial x} \star h = g \star \frac{\partial h}{\partial x}$ . Pour le calcul dans le cas discret, nous utilisons un filtre séparable.

FIG. 2 — (a), (b) Images, à trois semaines d'intervalle, d'un patient atteint de sclérose en plaques. (c) Image de soustraction. (d)  $\|\mathbf{f}\|$ . (e)  $\text{div}(\mathbf{f})$ . (f)  $\|\mathbf{f}\| \text{div}(\mathbf{f})$ .

### 3.2 Quantification

Cherchant les variations de volume sur une région d'intérêt, nous savons que :

**Théorème 3.1 (Green-Ostrogradsky)** —

$$\int_V \text{div}(f) dV = \int_{\partial V} f \cdot n dS$$

quand  $f$  dérive d'un potentiel ( $f = \text{grad } P$ ) et  $V$  est un volume fermé dont  $n$  est la normale sortante.

Lorsque  $f$  représente le déplacement de la matière, la quantité précédente est exactement la variation de volume. Le premier membre revient à dériver pour intégrer, ce qui amplifie le bruit. Il vaut mieux utiliser le second membre qui exploite  $\mathbf{f}$  directement. (Notons qu'un champ radial  $f = \alpha(r)u$  dérive d'un potentiel  $P = \int \alpha(r) dr$ ).

Étant donné un volume  $V$  englobé dans une surface fermée  $S$ , et une grille régulière  $G$  qui recouvre  $V$  (voir figure 3, gauche). Le nombre de nœuds de  $G$  contenus dans  $V$  multiplié par le volume d'un voxel,  $V_{\text{vox}}$ , de  $G$  est une approximation du volume de  $V$  et tend vers la valeur exacte lorsque le pas

de  $G$  tend vers 0 (si  $S$  possède une certaine régularité). De même, le nombre de nœuds de la grille  $G$  à l'intérieur de la surface déformée  $\mathbf{f}^{-1}(S)$  donne une approximation du volume de  $\mathbf{f}^{-1}(V)$  (figure 3, droite). Nous remarquons que dénombrer les nœuds de  $G$  dans  $\mathbf{f}^{-1}(S)$  est équivalent à dénombrer les nœuds de la grille déformée  $\mathbf{f}(G)$  dans la surface originale  $S$  (figure 3, milieu).

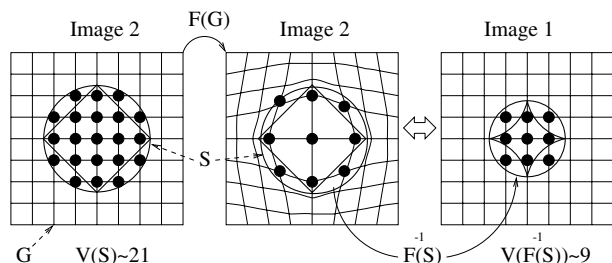


FIG. 3 — Principe de la quantification.

La méthode que nous utilisons est simple mais contre-intuitive : dénombrer le nombre  $N_S(G)$  de nœuds de  $G$  à l'intérieur de  $S$  et le nombre  $N_S(\mathbf{f}(G))$  de nœuds de  $\mathbf{f}(G)$  également à l'intérieur de  $S$ . Une approximation de la variation de volume pour la surface  $S$  est alors  $(N_S(G) - N_S(\mathbf{f}(G))) \times V_{vox}$ .

Nous considérons une famille de sphères de rayons croissants et nous calculons pour chacune de ces sphères la variation de volume associée par la méthode ci-dessus. Nous obtenons alors un profil de variation en fonction du rayon. Théoriquement, pour notre modèle de croissance, ce profil devrait croître en  $r^3$  sur  $[0, R_{\text{lésion}}]$  puis être constant ensuite. Nous observons à l'intégration du champ de synthèse des oscillations stochastiques prévisibles que nous retrouvons dans l'intégration du champ retrouvé (voir figure 4-a). Pour limiter ce phénomène, nous ne prenons pas en compte les « petits » déplacements (si  $\|\mathbf{f}\| < \text{seuil}$  nous posons  $\mathbf{f} = 0$ ). Ainsi, la courbe tend vers 0 quand le rayon tend vers l'infini.

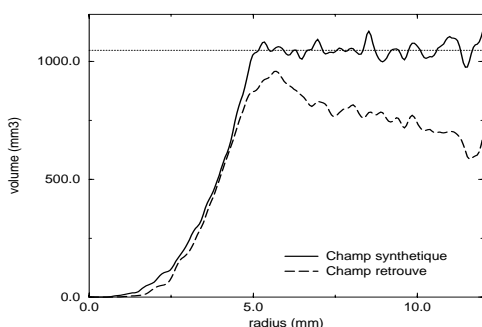


FIG. 4 — Profil d'intégration par des sphères concentriques ( $R_{\text{lésion}} = 5$ ).

Pour adapter la technique précédente à des formes quelconques, il faut remplacer les sphères par des surfaces emboîtées épousant la forme de la lésion : à partir d'une segmentation, même approximative, de la lésion (de l'image  $\|\cdot\| \times \text{div}(\cdot)$  par exemple) des dilatations et érosions successives permettent d'engendrer les *isosurfaces*. Le profil obtenu dépend alors non

plus du rayon mais d'une variable caractéristique de l'éloignement à la surface originale.

## 4 Validation

### 4.1 Tests synthétiques

Nous avons testé cette méthode dans de nombreux cas avec des lésions de synthèse [3].

En outre, nous avons élaboré, en collaboration avec l'Hôpital Pasteur, Nice, un protocole de validation *in vitro* utilisant de la cervelle animale. Les expériences se poursuivent et permettront, nous l'espérons, de quantifier l'erreur de mesure sur une évolution tumorale avec effet de masse seul.

### 4.2 Suivi d'un patient atteint de sclérose en plaques

L'étude a porté sur 20 IRM volumiques d'un patient atteint de sclérose en plaques, dont la principale lésion croît puis décroît avec un effet de masse visible : les circonvolutions sont repoussées puis reprennent leur place. Ce déplacement a lieu jusqu'à une « grande » distance de la lésion (le repoussement du tissu sain devrait diminuer en  $1/r^2$ ); il suggère une variation de volume due à une partie invisible de lésion. Cette impression est d'ailleurs renforcée par la présence d'un *halo* entourant la plaque. Nous avons comparé la mesure par segmentation (seuillage par hystérésis, application d'un masque, extraction de la plus grande partie connexe) à celle obtenue par le champ de déformation (voir figure 5).

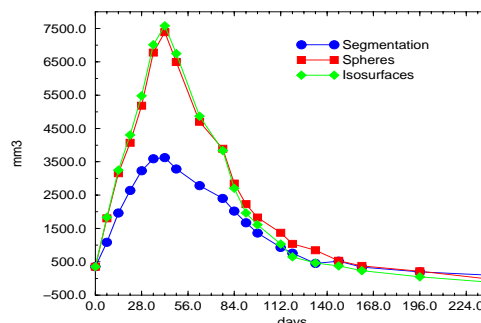


FIG. 5 — Suivi du volume d'une lésion au cours du temps.

La mesure confirme l'intuition quant à l'effet de masse, et en donne une quantification. La validation médicale est cependant très difficile. Actuellement à l'étude, elle passe par une analyse statistique. Nous observons, au bout de 20 mesures successives, une valeur très proche de la valeur segmentée (200  $\text{mm}^3$  d'erreur en final à comparer aux 7500  $\text{mm}^3$  de l'extension maximale). Cela donne un ordre de grandeur de l'erreur systématique de l'opérateur.

## 5 Conclusion

Grâce à un recalage tridimensionnel précis suivi d'une mise en correspondance non rigide, nous caractérisons l'évo-

lution d'une lésion par un champ de vecteurs. L'intégration de ce champ sur des coquilles emboîtées qui peuvent être des sphères ou des surfaces plus générales conduit à une méthode robuste et reproductible. Dans une série d'images portant sur une lésion (cérébrale) de sclérose en plaques, nous observons une déformation avec effet de masse. C'est, à notre connaissance, la première tentative de quantification de ce phénomène *in vivo*. Cependant, nous pensons que cet outil ne doit pas se limiter à l'étude des plaques de scléroses mais qu'il peut également servir à caractériser l'évolution d'autres structures anatomiques saines ou pathologiques.

## Remerciements

Nous tenons à remercier tout particulièrement le Dr. N. Roberts du Magnetic and Research in Image Analysis Centre (MARIARC), Liverpool, pour son aide et surtout sa connaissance de l'imagerie et des pathologies cérébrales. Nous remercions également les Dr. R. Kikinis et C. Guttmann du Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, pour les images de la série temporelle, et le Pr. C. Marsault, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris. Enfin, ce travail s'inscrit dans le cadre du projet européen BIOMORPH.

## Références

- [1] Tina Kapur, W. Eric L. Grimson, William M. Wells, and Ron Kikinis. Segmentation of brain tissues from MRI. *Medical Image Analysis*, 1(2) :109–127, 1996.
- [2] M. Kamber, R. Shinghal, A.C. Evans, D.L. Collins, and G.S. Francis. Model-based 3D segmentation of MS lesions in MR brain images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(3) :442–453, 1995.
- [3] Jean-Philippe Thirion and G. Calmon. Deformation analysis to detect and quantify active lesions in 3D medical images sequences. Technical Report 3101, INRIA, February 1997. Available by anonymous ftp at <ftp.inria.fr/INRIA/tech-reports/RR>.
- [4] Jean-Philippe Thirion. New feature points based on geometric invariants for 3D image registration. *International Journal of Computer Vision*, 18(2) :121–137, May 1996.
- [5] X. Pennec and Jean-Philippe Thirion. Validation of 3D registration methods based on points and frames. In *Proceedings of the 5th Int. Conf on Comp. Vision (ICCV '95)*, pages 557–562, Cambridge, MA, June 1995.
- [6] Jean-Philippe Thirion. Non-rigid matching using demons. In *Computer Vision and Pattern Recognition, CV-PR'96*, San Francisco, California USA, June 1996.
- [7] C. Roszmanith, H. Handels, S.J. Pöpl, E. Rinast, and H.D. Weiss. Characterization and classification of brain tumours in three-dimensional MR image sequences. In *Visual in Biomedical Computing VBC'96*, Hamburg, Germany, September 1996.
- [8] S. Vinitiski, C. Gonzalez, C. Burnett, F. Mohamed, T. Iwanaga, H. Ortega, and S. Faro. Tissue segmentation in MRI as an informative indicator of disease activity in the brain. In C. Braccini, L. DeFloriani, and G. Vernazza, editors, *Image Analysis and Processing.*, volume 974 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 265–272, September 1995.
- [9] Simon Warfield, Joachim Dengler, Joachim Zaers, Charles R.G. Guttmann, William M. Wells III, Gil J. Etinger, John Hiller, and Ron Kikinis. Automatic identification of gray matter structures from MRI to improve the segmentation of white matter lesions. *Journal of Image Guided Surgery*, 1(6) :326–338, 1996.
- [10] D. Metcalf, R. Kikinis, C. Guttmann, L. Vaina, and F. Jolesz. 4D connected component labelling applied to quantitative analysis of MS lesion temporal development. In *IEEE EMBS Conference*, October 1992.