



HAL
open science

Modèles statistiques morphométriques et structurels du cortex pour l'étude du développement cérébral

Arnaud Cachia

► **To cite this version:**

Arnaud Cachia. Modèles statistiques morphométriques et structurels du cortex pour l'étude du développement cérébral. Life Sciences [q-bio]. Télécom ParisTech, 2003. English. NNT : ENST 2003 E 037 . pastel-00001246

HAL Id: pastel-00001246

<https://pastel.hal.science/pastel-00001246>

Submitted on 25 May 2005

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**MODÈLES STATISTIQUES
MORPHOMÉTRIQUES ET STRUCTURELS
DU CORTEX POUR L'ÉTUDE DU
DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL**

Thèse présentée et soutenue publiquement par

Arnaud CACHIA

le 5 novembre 2003 pour obtenir le grade de

Docteur de l'Ecole Nationale Supérieure de Télécommunications

Discipline : Traitement du signal et de l'image

Devant le jury composé de :

Pr. Francis Brunelle (AP-HP/INSERM)	Président
Pr. Nicholas Ayache (INRIA)	Rapporteur
Dr. Christian Barillot (CNRS))	Rapporteur
Pr. Louis Collins (Mc Gill-Montréal)	Examineur
Pr. Jean Régis (AP-HM)	Examineur
Pr. Isabelle Bloch (CNRS/ENST)	Directeur de thèse
Dr. Jean-François Mangin (CEA/SHFJ)	Co-directeur de thèse

Remerciements

Commencer à rédiger les *Remerciements* d'une thèse est moment particulièrement agréable : premièrement, comme il s'agit de la partie que l'on rédige en dernier, parce que cela signifie que la rédaction du manuscrit est (enfin !) terminée, et deuxièmement parce que c'est le moment où l'on peut (enfin !) faire apparaître la dimension collective du travail. Une image courante de la science présente volontiers le thésard seul dans ses questionnements, et isolé du monde ; en ce qui concerne ce travail, cela n'a (heureusement !) pas été le cas. Au contraire, au delà de l'aventure cérébrale, cette période de trois ans de thèse a été pour moi l'occasion d'une véritable aventure humaine (comme quoi on ne peut pas toujours faire confiance aux images !).

Commençons par le commencement... Je tiens en premier lieu à remercier André Syrota pour m'avoir accueilli au SHFJ et donné les moyens de faire cette thèse. Je tiens ensuite à remercier Henri Maître de m'avoir hébergé dans son laboratoire à l'ENST et Denis Le Bihan à l'UNAF.

Mes remerciements et sentiments vont ensuite vers mes deux directeurs de thèse, Isabelle Bloch et Jean-François Mangin, qui ont eu la gentillesse (et la patience !) de m'encadrer durant ces trois années. Isabelle et Jean-François m'ont vu « surgir » en janvier 2000, en pleine excitation de mon départ de Marseille vers Stockholm, et je leur suis particulièrement reconnaissant de m'avoir fait confiance à un moment où mon projet en imagerie aérienne était bien éloigné de leurs préoccupations en imagerie cérébrale. Isabelle a été pendant ces trois ans très bienveillante et de bons conseils, et je l'en remercie ; une pensée particulière pour sa persévérance et sa très grande patience lors de la relecture de ce manuscrit où *quelques* fautes d'orthographe s'étaient glissées... Jean-François a eu sur moi une influence très forte dans cette thèse, et je tiens à le remercier pour la générosité dont il a fait preuve avec moi ; Jean-François est pour moi un modèle d'honnêteté scientifique et d'ouverture intellectuelle et j'espère que son encadrement m'en aura laissé quelques empreintes...

Je tiens également à remercier tous les membres de mon jury : N. Ayache et C. Barillot d'avoir accepté la tâche d'être rapporteur, et L. Collins, F. Brunelle, J. Régis qui ont réussi à se libérer pour venir (parfois de très loin) pour m' « examiner ».

J'ai passé une bonne partie de ma thèse au SHFJ qui est un lieu où j'ai vécu des moments très agréables et stimulant. Ma première pensée va vers Denis Rivière qui a eu la très lourde tâche de m'aider à rentrer dans la « ménagerie » informatique des lieux. Grâce à lui, j'ai pu pénétrer les méandres de *Aims*, *siGraph*, et *Anatomist*, m'ouvrir aux curiosités du C++, comprendre à leur juste valeur les doux commentaires de *gcc*... Sans sa diligence, sa patience, et les nombreuses heures passées à m'aider, il n'y aurait pas beaucoup d'images dans ce manuscrit... Je suis également redevable envers tous les autres membres de l'équipe, Dimitri, Cyril, Yann et maintenant Edouard, avec qui j'ai eu (et ai) beaucoup de plaisir à partager mes journées

de travail et mes soirées (pas de travail !). Le SHFJ est grand, on y croise beaucoup de gens très différents, et la liste va être longue de toutes les personnes que je voudrais remercier ! Il y a d'abord deux personnes à part, Paola et Nicolas, avec qui j'ai passé beaucoup de temps durant ma thèse, et qui, chacun à sa manière, m'a beaucoup apporté et appris. Il y a ensuite Vincent et Jessica pour lesquels je n'ai qu'un seul regret : celui de ne pas avoir pu travailler plus souvent avec eux. J'ai ensuite une pensée d'amitié et de reconnaissance pour Monica, Jean-Luc et tous les autres membres de l'équipe des psychiatres pour leur accueil et leur intérêt. Enfin, il y a toutes les personnes que j'ai croisées dans les couloirs ou les bureaux du SHFJ et qui ont renforcé le sentiment tous les matins que je n'allais pas travailler mais passer du bon temps. Il y a bien sûr Steren, Claire L, Manuella et Carlos dont il faudrait bien plus d'une page pour dire tout le bien et toute l'amitié que j'ai pour eux. Il y a ensuite (ça va être long !) Isabelle, Giorgia, Fawzi, Julien, Franck, Alexis et Françoise (pour les physiciens), Claire S, Véro, Narly et Philippe (pour les Stanlet(te)s), et enfin Ferath, Alexandre, Jean-Baptiste, Salima, Zilke, Philippe, Alexis, Pierre-Jean, Sébastien, Guénaelle, Julien, Isabelle, Anne-Lise, Rozen, Frédérique et tous ceux que j'ai du immanquablement oubliés !

Une autre partie de ce travail de thèse a été fait au laboratoire TSI de l'ENST. Il est difficile de travailler sur deux sites en même temps, et n'y suis donc passé qu'occasionnellement. Néanmoins, malgré mon aspect furtif, j'y ai rencontré des personnes très gentilles et accueillantes. J'ai une pensée particulière pour Olivier, Alejandro, Oscar, Dalila et Petr avec qui j'aurais aimé passé plus de temps.

Une troisième partie de ce travail a été fait lors d'un séjour au MNI dans l'équipe de Louis Collins que je remercie vivement pour son accueil et sa gentillesse. Une pensée spéciale va à la « viper pit » : Patricia, Sylvain, Simon, Erina, Malar et Laurence...

Ce travail de thèse a été également le moments de nombreuses rencontres, humaines et scientifiques, dans le cadre de collaborations diverses. Je pense tout d'abord à Francis Brunelle et toutes les personnes de son service à l'hôpital Necker à Paris (Nathalie, Lucie, Isabelle, Pascale,...) qui ont eu la gentillesse et la patience de nous (Paola, Jessica et moi) accueillir régulièrement le lundi matin. Quand on parle de Paris, Marseille n'est pas très loin et cela m'amène naturellement à mes « collègues » Marseillais : Olivier, Jean-Luc ainsi que Jean.

Enfin, je souhaite finir ces remerciements par une pensée pour mes proches qui m'ont conseillé de « franchir le pas » et ont été présent ensuite pour m'encourager et soutenir : mon frère, ma sœur, mes tribus d'Aix, de Marseille et de Paris, sans oublier le clan (au grand complet !) de Lacépède.

Résumé

La recherche des variations anatomiques du cortex, complémentaire des investigations fonctionnelles, a été fortement stimulée ces dernières années par le développement des méthodes d'analyse des images cérébrales. Ces nouvelles possibilités ont conduit à la création de vastes projets de cartographie anatomo-fonctionnelle du cerveau humain, comparables par l'ampleur qu'ils pourraient prendre aux projets de cartographie du génome. Durant les années 90, la communauté de la neuroimagerie a choisi d'appréhender ce problème en développant une technique appelée la *normalisation spatiale*. Il s'agit de doter chaque cerveau d'un système de coordonnées (surfaiques ou volumiques) qui indiquent une localisation dans un cerveau de référence. Ce système s'obtient en déformant chaque nouveau cerveau de manière à l'ajuster autant que possible au cerveau de référence. Cependant, cette morphométrie fondée sur la technique de normalisation spatiale a des limites. En effet, il est largement admis qu'elle ne permet pas de gérer précisément la très grande variabilité des plissements corticaux et ne donne accès qu'aux différences anatomiques les plus marquées. Ces considérations ont motivé le développement de nouveaux outils de morphométrie, permettant l'analyse fine des structures corticales. Jusqu'à ces dernières années, une telle *morphométrie structurelle*, prenant en compte les particularités anatomiques individuelles de chaque cortex, était limitée par la difficulté et la lourdeur du travail «manuel» à réaliser. Le développement récent de nouveaux outils d'analyse d'images, permettant d'extraire et de reconnaître automatiquement les sillons corticaux des images IRM anatomiques, a modifié cet état de fait et a ouvert la voie aux études à grandes échelles de morphométrie structurelle.

Cependant, d'un point de vue anatomo-fonctionnel, la structure de base du cortex est le gyrus et non pas le sillon. Or, si la littérature propose maintenant de nombreuses méthodes dédiées aux sillons corticaux, il n'en existe aucune spécifique aux gyri, essentiellement à cause de leur très grande variabilité morphologique. Le premier axe de travail de cette thèse est le développement d'une méthode entièrement automatique pour les segmenter, prenant en compte leur anatomie individuelle. Cette méthode propose un formalisme générique pour définir chaque gyrus à partir d'un ensemble de sillons-frontières le délimitant ; un critère de distance, sous-jacent au diagramme de Voronoï utilisé pour parcelliser la surface corticale, permet d'extrapoler cette définition dans les zones où les sillons sont interrompus.

L'étude des mécanismes mis en jeu lors du plissement du cortex durant son développement, ante- et post-natal, est un point clé pour analyser et comprendre les variations de l'anatomie corticale, normale ou non, et caractériser ses liens avec le fonctionnement du cerveau. Des travaux récents suggèrent qu'il existerait une proto-organisation sulcale stable, visible sur le cerveau du fœtus, et qui laisserait une empreinte dans le relief cortical adulte. Pour le deuxième axe de travail de cette thèse, nous avons essayé de recouvrir les traces de ces structures enfouies, les *racines sulcales*, inscrites dans les plissements corticaux. Nous avons pour cela développé un modèle original du cortex, le *primal sketch des courbures*, permettant une description multi-échelles et structurelle de la courbure corticale. Cette description est issue d'un lissage surfaique de la carte (2D) de la courbure, obtenu par l'implantation de l'équation de la chaleur, calculée géodésiquement au maillage de la surface corticale. Cette description nous a permis de recouvrir les deux racines sulcales putatives enfouies dans le sillon central, et les quatre racines du sillon temporal supérieur. En parallèle, nous avons initié une étude directe des premiers plis sulcaux à travers la reconstruction tridimensionnel du cerveau fœtal *in utero*.

Table des matières

Introduction	15
I Introduction bibliographique	19
1 Maturation et différenciation régionale	21
1.1 La maturation cérébrale	21
1.1.1 Au niveau macroscopique	21
1.1.2 Au niveau microscopique	23
1.1.3 Origines des plissements	24
1.2 Variabilité anatomique	26
1.2.1 Les différentes sortes de variabilité	27
1.2.2 Variabilité quantitative du cortex	27
1.2.2.1 Variabilité microscopique	27
1.2.2.2 Variabilité macroscopique	29
1.3 Valeur fonctionnelle de la variabilité anatomique	29
1.3.1 Arguments ontogénétiques	30
1.3.2 Arguments phylogénétiques	32
1.3.3 Arguments anatomiques	32
1.3.4 Conclusion	34
1.4 Intérêts de l'IRM pour l'anatomie corticale	34
2 Les méthodes de morphométrie cérébrale	37
2.1 Introduction	37
2.2 Méthodes utilisant un système de coordonnées	38
2.2.1 Cartes statistiques de présences	38
2.2.1.1 Les SPAM de Talairach	39
2.2.1.2 Les SPAM monodimensionnelles	39
2.2.2 Avantages et limites	39
2.3 Méthodes utilisant des régions d'intérêt	42
2.3.1 Caractérisation <i>qualitative</i> de la variabilité	42
2.3.2 Avantages et limites	42
2.4 Méthodes hybrides	44
2.4.1 Modèles paramétrés de forme (ASM)	44
2.4.2 Avantages et limites	44
2.5 Interprétation des résultats	46
2.6 Conclusion	47

II	Variabilité morphologique	49
3	Parcellisation du cortex en gyri	51
3.1	Segmentation des gyri corticaux	51
3.1.1	Les gyri, structures de base du cortex	51
3.1.2	Variabilité du cortex...	51
3.1.3	...et stabilité de la parcellisation	52
3.1.4	Segmentation des structures cérébrales	52
3.1.4.1	Cas général	52
3.1.4.2	Le cas des plis corticaux	52
3.1.5	Définition des gyri à partir des sillons	55
3.2	Description générale de la méthode	57
3.2.1	Segmentation et reconnaissance automatique des sillons	58
3.2.2	Projection des lignes sulcales 3D sur la surface corticale	59
3.2.3	Parcellisation en gyri	60
3.3	Projection des lignes de fond de sillons	63
3.3.1	Appariement point-à-point	63
3.3.1.1	Domaines à forte courbure	63
3.3.1.2	Profondeur maximale	64
3.3.1.3	Approche géométrique	64
3.3.1.4	Comparaison des trois méthodes	64
3.3.2	Projection robuste	67
3.4	Traitements morphologiques géodésiques à la surface corticale maillée	69
3.4.1	Dilatation géodésique et diagrammes de Voronoï	69
3.4.2	Points simples et squelettisation homotopique	70
3.5	Parcellisation volumique du cortex	71
3.5.1	Définition des graines gyrales 3D	71
3.5.2	Parcellisation volumique	73
3.6	Choix des paramètres	74
3.7	Perspectives	79
4	La variabilité sulco-gyale	81
4.1	Segmentation automatique des gyri	81
4.1.1	Définition automatique vs définition manuelle	81
4.1.2	Les limites de cette approche	83
4.2	SPAM surfaciques	83
4.2.1	Calcul des SPAM surfaciques	84
4.2.2	Variation inter-sujets de la courbure	85
4.2.3	Variation inter-sujet des lignes sulcales	85
4.2.4	Variabilité intrinsèque et extrinsèque	85
III	Stabilité structurelle	89
5	Le cerveau adulte	91
5.1	La théorie des «racines sulcales»	91
5.1.1	L'intérêt des structures stables	91
5.1.2	Variabilité externe et stabilité profonde	92
5.1.3	Le modèle des <i>racines sulcales</i>	93

5.1.3.1	Les hypothèses	93
5.1.3.2	Les arguments	93
5.1.3.3	L'exemple du sillon central	94
5.2	L'anatomie du cortex et l'information de courbure	95
5.2.1	Caractérisation des sillons des gyri	96
5.2.2	La courbure et la sulcogenèse	96
5.2.3	Estimation de la courbure discrète	97
5.3	Les méthodes d'analyse multi-échelles	98
5.3.1	Pourquoi une analyse multi-échelles ?	98
5.3.2	espace échelle et équations de diffusion	98
5.3.3	Les structures profondes	99
5.3.4	La notion d'échelle	99
5.3.5	L'espace échelle linéaire	100
5.3.5.1	Formulation axiomatique (cas continu)	100
5.3.5.2	Evolutions à travers les échelles	101
5.3.6	La diffusion anisotrope	102
5.3.7	Les équations d'évolution de courbes	102
5.3.8	Description multi-échelle de la courbure d'une surface	103
5.4	espace échelle d'une image discrète	105
5.4.1	Grille discrète régulière plane	105
5.4.2	Grille discrète irrégulière non-plane	106
5.4.2.1	Définition du Laplacien géodésique	107
5.4.2.2	Estimation du Laplacien par paramétrisation locale du maillage	108
5.4.2.3	Estimation du Laplacien par éléments finis	110
5.4.2.4	Implantation numérique de l'Equation aux Dérivées Partielles (EDP)	112
5.4.2.5	Convergence et stabilité numérique	112
5.4.3	Conclusion	115
5.5	Le <i>primal sketch</i> : une description structurelle de l'espace échelle	116
5.5.1	Introduction	116
5.5.2	Les blobs en niveaux de gris	117
5.5.2.1	Définition	117
5.5.2.2	Construction	117
5.5.2.3	Sensibilité au bruit	118
5.5.3	Les blobs multi-échelles	119
5.5.3.1	Relations entre échelles des blobs en niveaux de gris	119
5.5.3.2	Causalité	119
5.5.3.3	Des blobs en niveaux de gris aux blobs multi-échelles	120
5.5.3.4	Echantillonnage adaptatif des échelles	121
5.5.3.5	La durée de vie et le paramètre d'échelle	121
5.6	Etude des traces des racines sulcales chez l'adulte	122
5.6.1	Du <i>primal sketch</i> au racines sulcales	122
5.6.2	Influence de l'estimateur de courbure	124
5.6.3	Stabilité inter-individuelle	125
5.6.3.1	Le sillon central	125
5.6.3.2	Le sillon temporal supérieur	125
5.6.3.3	Conclusion	128

6	Le cerveau fœtal	129
6.1	L'enjeu de l'imagerie antenatale	129
6.1.1	Diagnostic fonctionnel	129
6.1.2	Le système nerveux central	129
6.1.3	Etude du développement cérébral	130
6.2	Les méthodes d'acquisition	130
6.2.1	L'IRM anatomique	130
6.2.1.1	Neurogenèse	130
6.2.1.2	Gyrogenèse	130
6.2.1.3	Myelogenèse	131
6.2.2	L'IRM de diffusion	131
6.3	Les méthodes de traitement	131
6.3.1	Quel signal utiliser ?	131
6.3.2	Un signal difficile à analyser	132
6.3.3	Les mouvements du fœtus	132
6.3.4	Modifications morphologiques et morphométriques du cerveau fœtal	132
6.3.5	Le cadre clinique	133
6.4	Reconstruction du cerveau fœtal	134
6.4.1	La chaîne de traitement d'image	134
6.4.2	Utilisation de la séquence clinique FSE	135
6.4.3	Modification des paramètres standard	138
6.4.4	Utilisation d'une séquence dédiée	138
6.5	Conclusion	139
	 Conclusion	 143
	 Annexes	 147
A	La méthode VBM	149
B	De l'IRM brute au graphe des sillons	153
C	Brain anatomy in Turner syndrome	165
D	Lissage surfacique par ensembles de niveaux	185
	 Bibliographie	 189

Notations et Sigles

Calcul vectoriel et matriciel

$X \cdot Y$	Produit scalaire des vecteurs X et Y
$X \odot Y$	Produit tensoriel des vecteurs X et Y
$X * Y$	Produit de convolution des vecteurs X et Y
$X \times Y$	Produit vectoriel des vecteurs 3D X et Y
$ A $	Déterminant de la matrice A
A^T	Transposée de la matrice A
P^-	Pseudo-inverse de $P : P^- = (P^T P)^{-1} P^T$
$\ A\ $	Norme (euclidienne dans le cas général) de A
$d(A, B)$	Distance entre les <i>éléments</i> A et B (points, droites, plans, fonctions,...)

Calcul analytique et différentiel

∂_i	Dérivée par rapport à la variable i (ou x_i) : $\frac{\partial}{\partial i}$ (ou $\frac{\partial}{\partial x_i}$)
∇	Opérateur nabla : $[\frac{\partial}{\partial x_1}, \frac{\partial}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial}{\partial x_i}, \dots, \frac{\partial}{\partial x_n}]^T$
Δ	Opérateur de Laplace (défini dans un référentiel Cartésien)
Δ_S	Opérateur de Laplace-Beltrami relatif à la surface S
$g \circ f$	Composé de deux fonctions : $g \circ f(x) = g(f(x))$

Sigles

ACP	Analyse en Composantes Principales (PCA en anglais)
DTI	Imagerie du tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging en anglais)
EDP	Equation aux Dérivées Partielles (PDE en anglais)
FSE	Acquisition par écho de spins (Fast Spin Echo en anglais)
IRM	Image(rie) par Résonance Magnétique (MRI en anglais)
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien (CSF en anglais)
RF	Radio Fréquence
RSB	Rapport signal à bruit (SNR en anglais)
SPM	Carte statistique paramétrique (Statistical Parametric Map en anglais)
$SPAM$	Carte statistique paramétrique anatomique (Statistical Anatomical Parametric Map en anglais)
VBM	Morphométrie au niveau du voxel (Voxel Based Morphometry en anglais)

Antipasti

« Le terme de modèle, bien que relativement peu ancien (XVI^{ème} siècle), est extrêmement employé dans toutes les langues et offre une très grande richesse d'acceptions. Aucun journal destiné au grand public ne comporte au moins une fois le mot modèle dans ses colonnes, une fois par page en moyenne. Pratiquement aucun article scientifique ne parle au moins une fois de modèle, directement ou non. Et tout cela nécessairement avec beaucoup d'ambiguïté de sens et de fonction.

Dans le langage ordinaire, si le mot modèle a de multiples usages, il désigne cependant en premier lieu l'objet à imiter. C'est clair quand l'instituteur propose à ses jeunes élèves un modèle d'écriture, quand un économiste libéral parle du modèle américain, ou quand un agronome parlait du modèle productiviste. A côté de cela et de façon curieusement symétrique, le modèle désigne le produit de l'imitation, le modèle en plâtre d'une statue, le portrait robot d'un malfaiteur.

A partir de ce sens primitif, déjà assez ambigu bien que centré sur l'imitation, on peut glisser à des contenus sémantiques très différents. De l'imitation on passe en effet facilement à l'exemple, à l'objet ou au personnage exemplaire, et cela dans deux circonstances très différentes. Dans l'une, l'exemple est proposé à l'imitation : la Comtesse de Ségur parle des petites filles modèles, et le vocabulaire correspondant à cette direction évolutive n'est pas douteux : le verbe modeler et mieux encore se modeler indique clairement se conformer à, se régler sur. Il y a expression, ou seulement sous-entendu, de conformisme, si ce n'est même de moralisme. L'autre circonstance garde le sens d'exemplarité, mais perd celui d'imitation. Tout le monde dit que Harpagon est le modèle de l'avare, mais personne n'ajoute qu'il faut l'imiter. Quant au modèle du peintre, il est bien plus souvent lié à la réflexion sur le thème d'une chose conçue qu'il n'est proposé à l'imitation. "Mon Dieu, délivrez-moi du modèle !" écrivait déjà Diderot dans ses Essais sur la peinture. Et pour Picasso, le modèle n'est que la réalisation d'un être imaginé au préalable, et dont il donnait souvent ensuite une série de figurations en fonction des facettes qu'il voulait successivement aborder.

Une autre direction d'évolution du terme de modèle à partir du sens primitif est celui de catégorie : il peut y avoir plusieurs modèles du même sujet. On désignera un fusil d'infanterie modèle 1840 et Montesquieu dira qu'il est "bien difficile d'être fidèle à de certains maris faits d'un certain modèle".

Et bien sûr il est aisé de passer de cette acception à celle de type, prototype, modèle déposé (expression analogue en allemand et en français), et de là à tous les objets fabriqués par une certaine usine ou une certaine administration : d'où les termes de modèles de couture, modèle de voiture, modèle de télégramme, etc.

Une troisième piste, que l'on peut considérer comme issue de la précédente, nous conduit au sens assez différent de matrice. On parle en français de modèle en savonnerie, ou en miroiterie, pour désigner respectivement une table de découpage ou d'assemblage. En allemand, on parlera de "Buttermodel" ou de "Kerzemodel", c'est-à-dire de moule à beurre ou à bougie.

Pour finir, on glisse facilement à la représentation d'un objet à exécuter : modèles en cire ou en bois, et bien entendu modèles réduits¹. Et c'est en ce sens que Descartes introduisant son discours de la méthode en 1637 disait qu'il allait nous "en faire voir le modèle", c'est-à-dire une sorte de résumé, en

¹Mais le modèle réduit-représentation n'appelle pas forcément l'exécution (...)

attendant de nous présenter une édition plus complète, ajoutant même qu'il ne conseillait à personne de l'imiter pour le moment !

Quoi qu'il en soit dans les dernière formes évoquées comme dans toutes les autres, on distingue toujours un contenu instrumental : on fabrique quelque chose grâce à un modèle, on apprend quelque chose grâce à un modèle. Reprenons l'exemple du modèle d'écriture, où l'imitation est assez floue (n'avons-nous pas chacun notre manière d'écrire ?) par rapport à l'objectif parfaitement clair d'apprendre à écrire. Le moule à beurre lui-même donnait une forme à la motte de beurre, offrait un signe de reconnaissance, une marque d'origine, et plus encore peut-être fournissait une mesure. Les solutions-modèles d'un problème de mathématique ne proposent pas seulement des procédures efficaces à utiliser, à imiter, mais des moyens de comprendre, et parfois même de découvrir d'autres solutions.

*Le vieux mot français *modelle* signifiait moule et comprenait une idée de mesure, issue du latin *modulus* dont il provient sans doute par l'intermédiaire du latin populaire *modellus* et de l'italien *modello*. Et dans beaucoup de langues, le terme *modèle* connaît des variations qui s'accompagnent de nuances de sens : *model* et *modell* en allemand, *modula* et *modulo* en italien, etc.*

Ainsi donc, qu'on prenne le problème de façon contemporaine ou historique, on constate une grande richesse de sens ; on peut prévoir de nombreuses ambiguïtés et s'attendre à des difficultés d'usage. La plupart des hommes politiques, parlant il y a quelques années du modèle américain et du modèle soviétique, sous-entendaient modèles proposés à l'imitation. Seuls quelques intellectuels assez isolés pensaient à un autre usage, c'est-à-dire se servir de ces modèles pour essayer de comprendre comment fonctionne une société.

Il y a donc une décision à prendre. Celle que j'ai prise [...], c'est de donner au modèle dans le cadre de la recherche scientifique une acception instrumentale. C'est en même temps le moyen de construire une vue unifiée de la méthode des modèles.

L'activité humaine la plus primitive est caractérisée par l'usage d'outils. L'activité intellectuelle, et spécialement celle de la recherche scientifique, qui en est une forme évoluée, a évidemment besoin d'outils. Qui veut enfoncer un clou se sert d'un marteau ; le marteau est l'outil, le clou à enfoncer l'objectif ; il n'y a pas d'ambiguïté, il ne pourrait y avoir que maladresse... Si je veux en biologie étudier les ultra-structures cellulaires, le microscope électronique va être l'outil indispensable. Et là les difficultés commencent, car l'outil lui-même est très élaboré ; il a impliqué le travail de nombreux chercheurs et ingénieurs de plusieurs disciplines ; certains y ont consacré leur vie, ils peuvent donc se tromper sur leur statut professionnel et son interprétation : il y a une cascade d'objectifs et d'outils intermédiaires. On pourrait faire des remarques analogues en mathématique à propos du calcul matriciel : outil de travail indispensable dans bien des domaines de la science, il est en même temps objet de recherches dans la discipline d'origine.

Il en est de même pour les outils méthodologiques. Certains d'entre eux sont devenus si élaborés que leur construction, parfois même leur usage, impliquent des recherches que j'appellerai latérales par rapport à l'objectif principal et qui supposent l'intervention de spécialistes parfois fort éloignés de celui-ci. Il est donc facile de se tromper, du chercheur jusqu'au responsable politique, dans l'appréciation de l'organisation de la recherche.

Ce que je vous propose de retenir à ce point de mon discours, c'est qu'en face de sujets acceptés comme complexes, il est légitime de placer un dispositif de recherche au niveau de complexité équivalent aussi bien au plan de l'instrumentation physique que de la méthodologie et par conséquent des modèles. »

Jean-Marie Legay - "L'expérience et le modèle. Un discours sur la méthode."

Introduction

Le contexte

Le développement conjoint des systèmes d'imagerie non-invasifs ayant une bonne résolution spatiale et des méthodes automatiques d'analyse des images cérébrale a relancé l'intérêt pour l'étude de l'anatomie *macroscopique* du cortex, un peu mise de côté par l'essor de la neurobiologie cellulaire et moléculaire. L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs standard a ainsi permis, dès le début des années 1990, le développement d'algorithmes de traitements d'images dédiés aux images tri-dimensionnelles du cerveau, et a ouvert la voie à ce que l'on pourrait appeler une «*neuro-anatomie virtuelle*». La mise au point de ces nouvelles techniques a donné naissance, ces dernières années, à de nombreuses études de morphométrie cérébrale, et il est difficile de trouver, aujourd'hui, une publication spécialisée sur le cerveau (neurologie, psychiatrie, neuroimagerie,...), voire grand public, qui ne propose régulièrement à son sommaire de telles études. Sans être exhaustif, on peut citer, par exemple, des travaux sur l'asymétrie de l'anatomie cérébrale [DAVATZIKOS02, TOGA03, WATKINS01, GOOD01b, MANGIN03b, MANGIN03c, MANGIN03d], sur la part de l'inné et de l'acquis dans la variabilité inter-individuelle [THOMPSON01, THOMPSON02, MAGUIRE00], sur la dimension neurologique de certaines pathologies mentales, comme l'autisme [ABELL99, BODDAERT03, LEVITT03] et la schizophrénie [WRIGHT95, ANANTH02, YUCELO2], ou encore, dans le cadre d'études longitudinales, sur la caractérisation du développement et du vieillissement cérébral, du sujet sain [THOMPSON00b, PAUS99, PAUS01, GOOD01, KOVALEV03], ou pathologique [THOMPSON03].

Au niveau méthodologique, la communauté de la neuroimagerie a choisi d'aborder la problématique de la comparaison inter-sujets en développant une technique appelée la *normalisation spatiale*. Il s'agit de doter chaque cerveau d'un système de coordonnées - 3D si l'on s'intéresse au cerveau tout entier, ou 2D si l'on s'intéresse uniquement à la surface corticale (voire au ruban cortical) - qui indiquent une localisation dans un cerveau de référence. Ce système s'obtient en déformant chaque nouveau cerveau de manière à l'ajuster autant que possible au cerveau de référence. La comparaison se fait alors au niveau de chaque point (2D ou 3D) suivant des critères statistiques. Ce cadre méthodologique a doté la communauté de neuroimagerie d'outils d'analyse performant, faciles à utiliser, et a aussi permis de nombreuses avancées dans le domaine des neurosciences. Néanmoins, cette technique de normalisation spatiale a été développée initialement dans le cadre de comparaisons fonctionnelles (TEP, IRMf) où la résolution spatiale des images était du même ordre de grandeur que celui de la variabilité spatiale des structures. Dans le cas des données anatomiques actuellement disponibles, la résolution spatiale des images est bien plus fine, et la normalisation spatiale ne permet plus de gérer précisément la très grande variabilité corticale. Aussi, la morphométrie fondée sur la technique de la normalisation spatiale ne peut donc donner accès qu'aux différences anatomiques les plus marquées.

Ces considérations ont motivé le développement d'une nouvelles génération d'outils de morphométrie, permettant l'analyse fine des structures corticales. Jusqu'à ces dernières années, une telle *morphométrie structurelle*, prenant en compte les particularités anatomiques individuelles de chaque cortex, était limitée par la difficulté et la lourdeur du travail «manuel» à réaliser. Le développement de nouveaux outils d'analyse d'images, permettant d'extraire et de reconnaître automatiquement les sillons

corticaux des images IRM anatomiques, a modifié cet état de fait et a ouvert la voie aux études à grandes échelles de morphométrie structurelle.

Cependant, d'un point de vue anatomo-fonctionnel, la structure de base du cortex n'est pas le sillon, mais son dual : le gyrus. Or, si la littérature propose maintenant de nombreuses méthodes dédiées aux sillons corticaux, il n'en existe aucune spécifique aux gyri, essentiellement à cause de leur très grande variabilité morphologique et de l'absence d'une définition précise.

Au niveau fondamental, la morphométrie, c'est-à-dire la caractérisation de la *variabilité*, est sous-tendue par l'existence duale d'une certaine *stabilité* : la variabilité ne peut se définir qu'à partir de la stabilité. D'un point de vue pratique, l'existence d'une telle stabilité permet de se repérer (ainsi, la définition du repère standard de Talairach n'a de sens que parce que les commissures antérieures et postérieures sont stables).

D'un autre côté, la variabilité morphologique du cortex étant à la fois le résultat de la variabilité du patrimoine génétique, mais aussi de processus dynamiques individuels ayant lieu durant le développement, l'étude des mécanismes associés à ces processus est un point clé pour analyser et interpréter les variations de l'anatomie corticale. En parallèle des investigations génétiques, un aspect fondamental de la *mesure* de l'anatomie du cortex (sa *morphométrie*) passe donc par l'étude de son développement (sa *morphogenèse*).

Organisation du manuscrit

L'objectif du travail présenté dans ce manuscrit est de proposer et d'évaluer des méthodes pour répondre à ces problématiques actuelles de la morphométrie cérébrale. Les méthodes proposées sont essentiellement issues du monde du traitement des images puisque les données à analyser sont des images. Néanmoins, il est important de souligner que le cadre théorique des méthodes proposées est largement sous-tendu par des considérations d'ordre biologique. Ainsi, la caractérisation de l'anatomie du cortex à partir de l'étude des sillons et des gyri que nous proposons est fondée sur l'hypothèse d'une valeur fonctionnelle de ces structures ; l'étude des structures stables du cortex se fonde, elle, sur l'hypothèse de l'existence d'une proto-organisation sulcale fœtale stable. Ces points de vue sont avant tout des hypothèses de travail et l'un des objectifs de ce travail est de fournir les méthodes pour les tester : parvenir à montrer que ces hypothèses sont fausses serait déjà un résultat intéressant !

Ce manuscrit est composé de trois parties, divisées en six chapitres, qui correspondent à trois points de vue complémentaires pour étudier et caractériser l'anatomie du cortex cérébral.

Dans **la première partie**, nous proposons une introduction bibliographique sur la morpho-*genèse* et la morpho-*métrie* du cortex. La morphologie et la variabilité du cortex sont intimement liées à la maturation cérébrale régionale, ayant lieu durant les phases ante- et post-natales. Caractériser la variabilité du cortex et étudier les liens avec sa maturation, normale et pathologique, passe donc nécessairement par une compréhension des mécanismes sous-jacents qui font passer le cerveau d'une surface lisse à une surface plissée. En outre, comprendre les causes et les mécanismes liés à cette variabilité est un aspect fondamental de la morphométrie cérébrale puisqu'il permet de comprendre l'origine des différences observées, et donc de savoir quelle est leur signification. Enfin, s'interroger sur les mécanismes et les causes de la morphogenèse permet également d'aborder la valeur fonctionnelle de l'anatomie corticale.

Dans le premier chapitre, «*Maturation et différenciation régionale*», nous présenterons les mécanismes de la maturation cérébrale et étudierons quels processus, microscopiques et macroscopiques, sont impliqués pour faire passer le cerveau d'un état lisse et indifférencié à un état fortement convolué et localement spécialisé. Nous verrons ensuite quel sens donner à cette variabilité anatomique.

Dans le deuxième chapitre, «*Méthodes de morphométrie cérébrale*», nous recenserons les trois grandes approches en morphométrie cérébrale qui permettent d'analyser et de quantifier ces variations de l'anatomie cérébrale.

Dans les deux parties suivantes, nous nous focalisons sur les deux aspects du cortex : sa variabilité et sa stabilité.

Ainsi dans **la deuxième partie**, après avoir présenté une méthode permettant de définir automatiquement les gyri corticaux, nous étudierons, sur des résultats pratiques, la variabilité morphologique des gyri ainsi que la variabilité de position des fonds de sillon.

Dans le troisième chapitre, «*Parcellisation du cortex en gyri*», nous nous intéresserons à la segmentation automatique des gyri corticaux qui sont des structures de base du cortex, aussi bien au niveau anatomique qu'au niveau fonctionnel. En effet, si la littérature propose maintenant de nombreuses méthodes pour segmenter les sillons corticaux, il en existe peu qui soient dédiées aux gyri, essentiellement à cause de leur très grande variabilité morphologique inter- et intra-individuelle. Dans ce chapitre, nous proposons une méthode automatique pour les segmenter. Cette méthode, prenant en compte l'anatomie individuelle, propose un formalisme générique permettant de définir chaque gyrus à partir d'un ensemble de «sillons-frontières» le délimitant ; un critère de distance, sous-jacent au diagramme de Voronoï utilisé pour parcelliser la surface corticale, permet d'extrapoler cette définition dans les zones où les sillons-frontières utilisés sont interrompus ou inexistantes.

Dans le quatrième chapitre, «*La variabilité sulco-gyrale*», nous appliquerons les outils du chapitre précédent pour caractériser la variabilité sulco-gyrale. Nous aborderons cette variabilité suivant deux points de vue. Premièrement, à travers le comportement de la méthode de segmentation automatique des gyri corticaux. Deuxièmement, par le biais de cartes statistiques paramétrées anatomiques (SPAM) surfacique de la surface corticale, permettant une caractérisation de la variabilité du relief cortical.

La comparaison inter-individuelle des cerveaux s'appuie sur des amers anatomiques stables, afin de pouvoir se repérer sur les différents cerveaux. Ainsi, la grille de Talairach est définie à partir des commissures antérieures et postérieures ; dans le cas de la parcellisation en gyri présentée dans la partie précédente, les sillons-frontières servent d'amers anatomiques pour définir les gyri. Dans **la troisième partie**, nous nous intéresserons à l'existence et l'identification de telles structures stables.

Dans le cinquième chapitre, «*Le cerveau adulte*», nous proposerons un modèle original pour décrire la surface corticale et en extraire ses structures stables. Nous utiliserons pour cela une description multi-échelle structurelle des plissements du cortex : *le primal sketch* de la courbure. Cette approche se place dans le cadre de la théorie des «*racines sulcales*», postulant l'existence d'une proto-organisation sulcale stable visible durant la sulcogenèse sur le cerveau fœtal, et qui laisserait une *empreinte stable* dans le cortex mature.

Dans le sixième et dernier chapitre, «*Le cerveau fœtal*», nous nous intéresserons à la genèse des racines sulcales en étudiant la sulcogenèse *in utero*. Nous nous intéresserons donc à l'imagerie anténatale, et plus particulièrement aux méthodes d'acquisition et de traitement permettant de reconstruire le cerveau fœtal.

Dans l'annexe A, «*La méthode VBM (Voxel Based Morphometry)* », nous présenterons les différentes étapes de la méthode standard pour les études morphométriques faites au niveau du voxel : la méthode VBM.

Dans l'annexe B, «*De l'IRM brute au graphe des sillons*», nous décrirons les différentes étapes de la chaîne de traitements qui permet de segmenter et reconnaître les sillons corticaux, utilisés lors de la segmentation des gyri, à partir d'une image IRM classique.

Dans l'annexe C, «*Brain anatomy in Turner syndrome*», nous proposerons une étude complète de morphométrie cérébrale. L'objectif de cette annexe est double. Premièrement, il s'agit de donner

un exemple *concret* de ce type d'étude, mélangeant des questions d'ordre génétique, psychologique, anatomique, à des réponses de type statistique, géométrique, etc.

Dans l'annexe D, «*Lissage surfacique par ensembles de niveaux*», nous présenterons une approche générique pour l'implantation d'équations de diffusion, linéaire et non-linéaire, géodésiquement à une surface. Cette approche utilise le formalisme des ensembles de niveaux (*level sets*) en représentant la surface considérée comme une ligne de niveau d'une fonction de dimension plus élevée.

Partie I

Introduction bibliographique

CHAPITRE 1

Maturation et différenciation régionale

DANS ce premier chapitre, nous présenterons les mécanismes de la maturation cérébrale et étudierons quels processus, microscopiques et macroscopiques, sont impliqués pour faire passer le cerveau d'un état lisse et indifférencié à un état fortement convolué et localement spécialisé. Nous verrons ensuite quelle valeur donner à cette variabilité anatomique.

1.1 La maturation cérébrale

Le processus de maturation cérébrale commence, chez les mammifères, au cours des toutes premières étapes de la vie intra-utérine, période durant laquelle le cerveau fœtal passe d'un état lissencéphalique à un état gyrencéphalique (voir Fig. 1.1). Dans l'espèce humaine, ce processus n'atteint pas son terme avant l'adolescence ; il se prolongerait même, dans certaines structures néocorticales, jusqu'à la vie adulte (voir Fig. 1.2). De récentes études anatomiques longitudinales en imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré que la volumétrie de certains cortex associatifs, et notamment fronto-temporaux, se modifiait entre l'âge de 11 et 18 ans, avec une augmentation de volume de substance grise jusqu'à l'âge de 11 ans au niveau frontal et jusqu'à l'âge de 16 ans dans les régions temporales. Il existerait donc une seconde vague de production synaptique en début d'adolescence, suivie d'une variation de volume dans ces régions.

[GIEDD99, THOMPSON01, BLANTON01, SOWELL03]. Des changements biologiques de tous ordres, chimiques, électriques, anatomiques, à la fois microscopiques et macroscopiques, sont caractéristiques des différentes étapes de la maturation du cerveau.

1.1.1 Au niveau macroscopique

D'un point de vue macroscopique, la maturation cérébrale se manifeste par le passage d'un cerveau totalement lisse à un cerveau fortement plissé. En fonction de leur date d'apparition, de leur forme, et de leur variabilité, on peut distinguer trois types de plissements corticaux [WELKER89, ARMSTRONG95] :

1. les **sillons primaires**, de faible variabilité inter-individuelle, visibles dès la 16^{ème} semaine de gestation,
2. puis les **sillons secondaires**, à variabilité intermédiaire, qui apparaissent vers la 32^{ème} semaine de gestation et établissent le degré de gyrification du cortex,

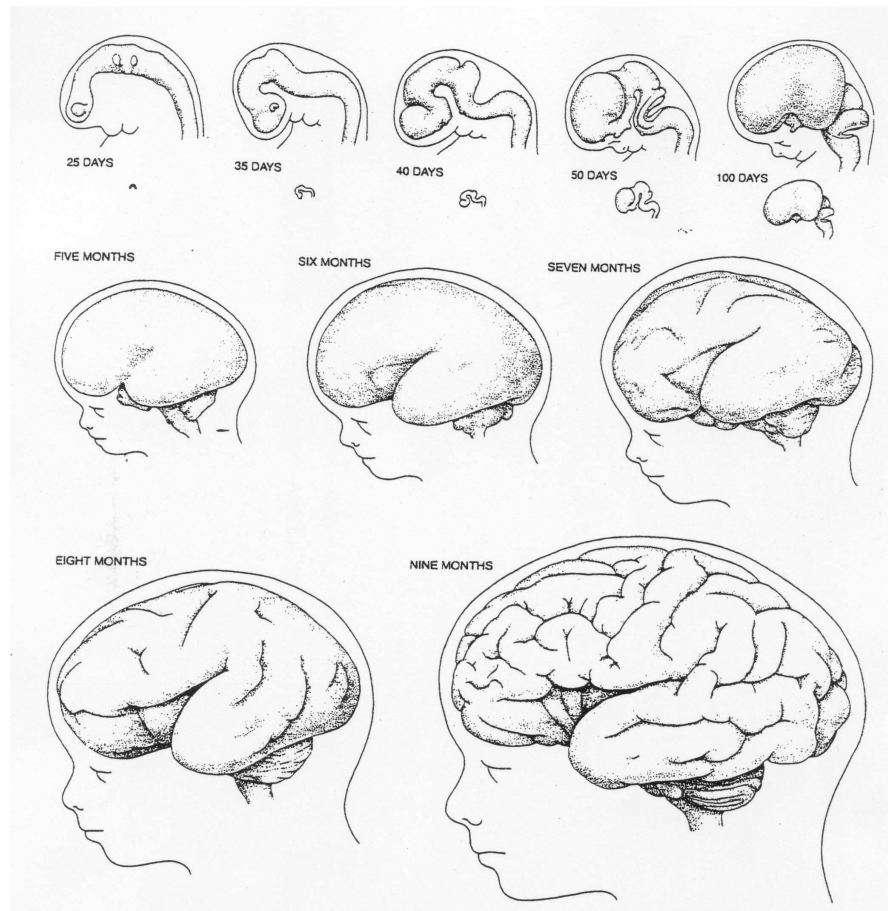


Figure 1.1: Développement du cerveau humain suivant une succession d'étapes embryonnaires et fœtales (vue sagittale). Les dessins de la première ligne, relatifs aux étapes embryonnaires, ont été agrandi à une échelle commune pour mettre en valeur les petits détails. [WELKER89]

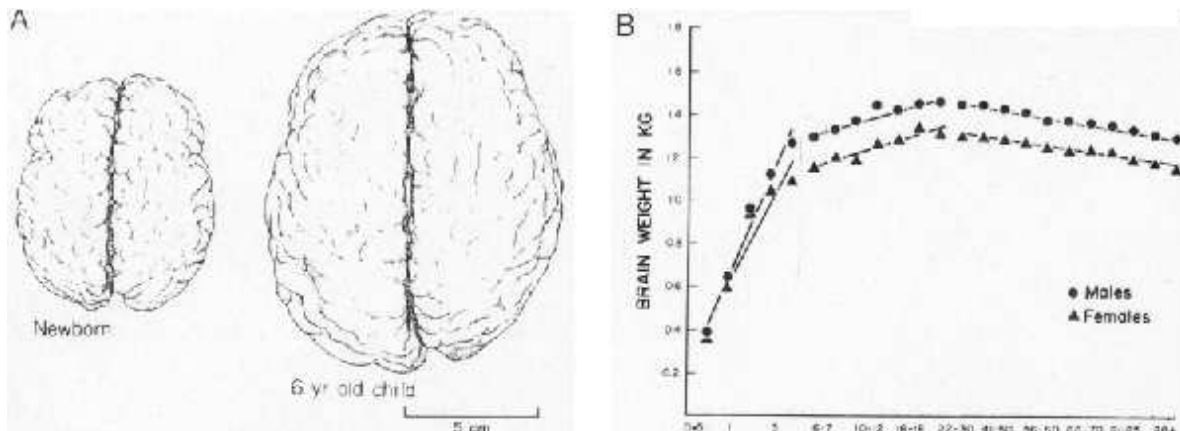


Figure 1.2: Evolution du volume du cerveau après la naissance. A] Vue dorsale d'un cerveau normal à la naissance (à gauche) et à 6 ans (à droite). B] La croissance du volume cérébral (ici calculée à partir d'une base de 2603 cerveaux normaux) s'étend jusqu'à l'âge de 1 an, voire plus. ([CONEL39] cité par [PURVES94])

3. et enfin les **sillons tertiaires**, à forte variabilité interindividuelle et qui se forment vers la 36^{ème} semaine de gestation.

Quatre types de changements macroscopiques, plus ou moins concomitants, entrent en jeu pour mettre ainsi en relief la surface corticale¹.

- **La gyrogenèse** est le phénomène primaire au cours duquel de petites régions corticales vont se différencier, croître de façon centrifuge plus rapidement que d'autres régions qui leur sont adjacentes et qu'elles laisseront derrière elles pour former le fond et les murs des sillons [REGIS94].
- **On parlera d'operculisat** lorsque, parmi ces régions en pleine gyrogenèse, il existe un gradient tel que certaines de ces régions, se développant plus activement que le ou les gyri adjacents, vont s'étendre par-dessus ceux-ci, au point parfois de les recouvrir complètement.
- **L'expansion** du cortex est un phénomène secondaire à la croissance : la différenciation des composantes cellulaires du thalamus, des ganglions de la base, des faisceaux de substance blanche et du cortex lui-même entraînent un refoulement en masse des structures corticales (gyri mais aussi murs et fonds des sillons) vers l'extérieur.
- **La lobulation** est réservée pour définir le mouvement en masse de toute une région du cortex dans une même direction.

1.1.2 Au niveau microscopique

Avant que ne se manifestent les modifications macroscopiques du cortex, d'importantes modifications ont déjà lieu au niveau cellulaire. Ainsi, avant que le cerveau ne se plisse, les neurones des couches épendymaires des deux ventricules latéraux migrent vers la plaque corticale, guidées par les cellules astrogliales [RAKIC88] (voir Fig. 1.3). Lorsque les derniers neurones atteignent le cortex, le cerveau est encore lisse. A ce moment là, l'aspect de la surface corticale des différents mammifères est identique, et il existe très peu d'hétérogénéité cellulaire et architectonique entre les différentes régions du cerveau. Puis la gyrogenèse débute. L'aspect externe du cortex de mammifères va petit à petit se différencier d'une espèce à l'autre, et même d'un individu à l'autre dans les espèces les plus évoluées.

On peut recenser 9 processus actifs qui participent au niveau microscopique à la gyrogenèse et permettent une différenciation locale de certaines régions du cortex en fonds de sillon ou en sommets de gyrus [WELKER89] :

1. La différenciation et la dendrogenèse neuronale.
2. L'orientation neuronale.
3. L'arrivée, la pénétration, la fasciculation et l'arborisation des afférences corticales.
4. La synaptogenèse.
5. La prolifération gliale et la myélinisation.
6. L'agrégation et la ségrégation des couches corticales.
7. La germination axonale.
8. Le réarrangement des molécules d'adhésion cellulaire et des structures membranaires.
9. L'hétérogénéité de la chronologie de ces différents processus.

¹Ce mécanisme de plissement cortical aboutit à l'ensevelissement des 2/3 de sa surface dans les profondeurs du cortex [GRIFFIN94]. On comprendra alors les limites d'une description uniquement **superficielle** du cerveau, négligeant l'information enfouie, et l'intérêt d'une visualisation **tridimensionnelle** du cortex, aussi bien pour le cerveau adulte (cf § 2.2.1) que pour le cerveau fœtal (cf § 6.4).

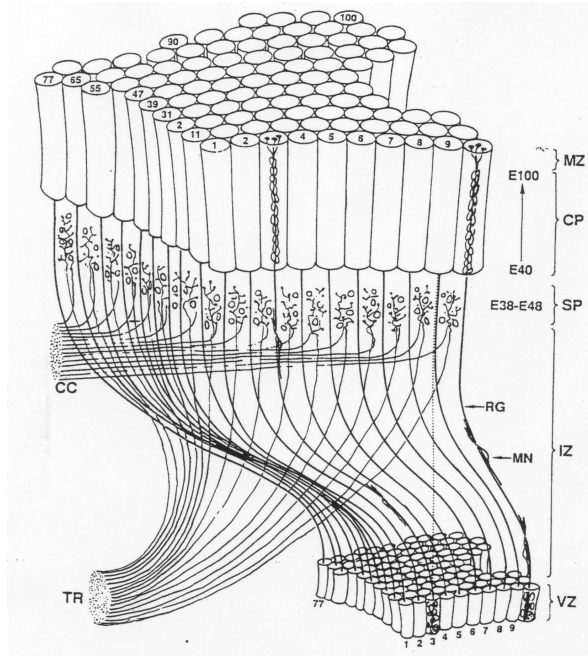


Figure 1.3: Représentation schématisée illustrant les relations topographiques entre une matrice de cellules (numérotées) agrégées dans la zone ventriculaire (VZ), et les colonnes (numérotées) correspondantes dans la plaque corticale, entre les jours embryonnaires E40 et E100 d'un macaque. Ces relations topographiques sont maintenues durant l'ontogenèse tandis que la surface corticale s'étend, se déplace et se plisse. Les relations s'établissent pendant que les neurones de l'embryon migrent en ordre le long des mêmes guides radiaux (RG) et s'empilent, du fond vers l'extérieur, à l'intérieur de chaque colonne en cours de développement. MN, neurones migrant ; IZ, zone intermédiaire ; SP, plaque sous-corticale, où se placent (entre les jours embryonnaires E38 et E48) les cellules interstitielles et les afférences des radiations thalamiques (TR) en attente, ainsi que les connexions cortico-corticales contre-latérales (CC) ; MZ zone marginale de la plaque corticale. ([RAKIC88] repris par [WELKER89])

Le cortex progyral connaîtra ainsi une augmentation beaucoup plus importante de sa neuropile, ce qui entraînera un épaississement et une expansion tangentielle plus importante qu'au niveau du cortex prosulcal. Par ailleurs, les dendrites corticales vont se développer majoritairement perpendiculairement à la surface du cortex dans les régions progyrales et tangentiellement à la surface du cortex dans les régions prosulcales (voir Fig. 1.4). Enfin, les premières connexions thalamocorticales vont s'établir de façon plus précoce et plus privilégiée avec le cortex prosulcal, qui va donc avoir tendance à rester enfoui lors de la gyrogenèse [RAKIC88]. Le cortex que l'on trouve au niveau des sommets de gyrus et au niveau des fonds de sillon sont donc très tôt différents [LEVITT97], avant même que l'on puisse séparer macroscopiquement les sillons et les gyri.

1.1.3 Origines des plissements

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'origine des plissements corticaux. On peut les regrouper schématiquement en deux catégories :

- celles postulant que les plissements corticaux résultent uniquement de contraintes mécaniques externes, permettant au cerveau, organe souple, de grandir à l'intérieur de la boîte crânienne qui

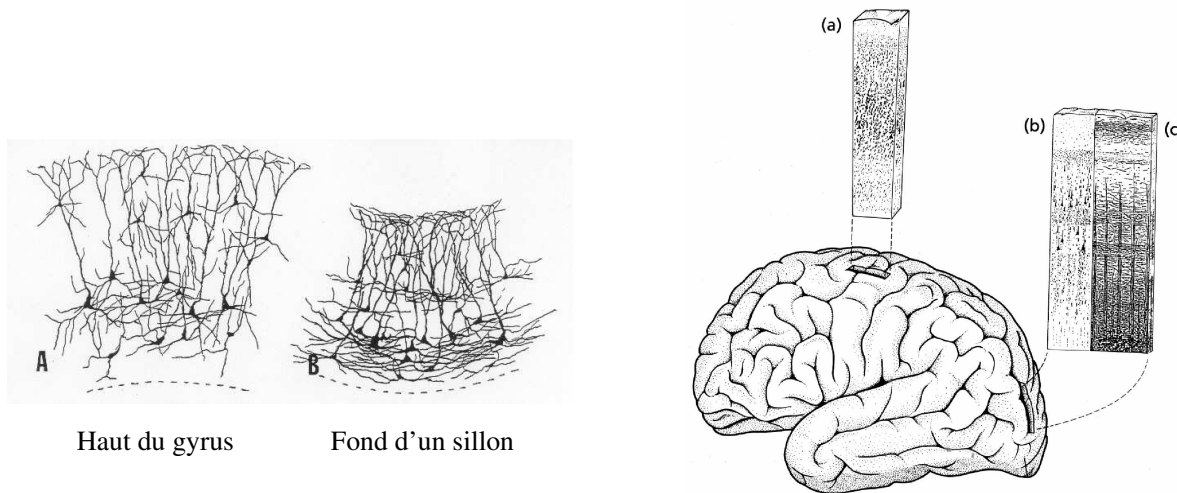


Figure 1.4: Variabilité cytoarchitectonique du ruban cortical. Les différences locales sont corrélées à la localisation régionale et à la position par rapport à la surface. **A gauche** : Dessin de neurones (coloration de Golgi) dans le cortex cérébral d'une calotte gyrale du gyrus temporal médian (A), et du fond (B) du sillon temporal supérieur. Les ramifications horizontales des dendrites basales sont plus importantes dans le fond que dans la calotte ([WELKER89]) **A droite** : La composition cellulaire des différentes couches corticales n'est pas la même dans la zone sensori-motrice primaire (a), et dans la zones visuelles (b) et (c) du cortex occipital [ZEKI93].

est rigide ; selon cette hypothèse, la morphologie des plis ne reflète donc en rien l'organisation sous-jacente du cortex ;

- et celles considérant, au contraire, qu'il y a un lien entre la morphologie finale du cortex et son organisation cytoarchitectonique et fonctionnelle.

Van Essen réuni le point de vue *mécanique* et le point de vue *fonctionnel*. En effet, il fait l'hypothèse que le déterminant primaire des plissement corticaux serait d'origine mécanique, mais associé à des forces internes, et non pas externes. Ces forces internes correspondent à l'ensemble des microforces de tension générées durant la gyrogenèse (voir Fig. 1.5). Ainsi, des réseaux de connexions (dendrites et axones), denses au sein de la substance blanche comprise entre deux régions voisines, tendraient à rapprocher celles-ci en créant des arêtes où se développent les gyri, zones à forte croissance cellulaire, tandis que les sillons, zones à faible croissance, se formeraient plutôt entre deux régions voisines moins connectées [RAKIC85, VAN-ESSEN97, WELKER89] (cf § 1.4). De même, au cours de l'operculisisation, la croissance plus rapide d'un gyrus par rapport à un gyrus adjacent expliquerait que les contraintes mécaniques amènent un gyrus à en recouvrir un autre. Ce modèle de la morphogenèse reprend un concept plus général en biologie qui est celui de la *tensegrité* [INGBER98, INGBER00]. Suivant ce principe, la forme finale d'un système biologique correspond à l'état stationnaire d'un système soumis à un ensemble de forces internes (tension et compression). En faisant le lien entre l'activité neuronale et la connectivité anatomique, cette hypothèse où les fibres de matières blanches *courbe* localement le cortex amène naturellement à faire un lien entre la morphologie corticale, l'organisation et l'activité fonctionnelle sous-jacente (cf § 1.3).

La complexité des connexions cortico-corticale font de la morphogenèse du cortex un système dynamique *chaotique* [LORENTZ63, RUELLE71] : des petites variations des conditions initiales (ie les fibres de connexions) peuvent ainsi aboutir à des états stationnaires (ie la morphologie corticale) très

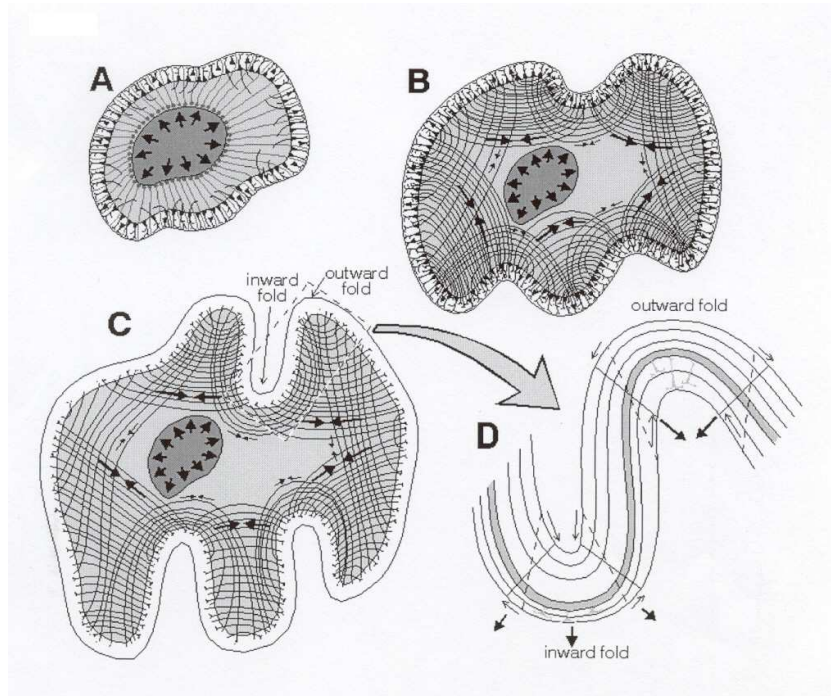


Figure 1.5: *Dans le modèle proposé par Van-Essen, les plissements corticaux seraient le résultat de phénomènes dynamiques, mettant en jeu des différences de densité de connexions régionales et de croissances locales. A] Durant une phase très précoce du développement, les neurones migrent de la plaque corticale le long des cellules gliales radiales (cf Fig. 1.3). B] De nombreux axones atteignent leurs structures cibles (avant le début du plissement cortical) et des tensions entre ces axones, indiquées par des flèches, rapprochent les régions fortement interconnectées. C] Ce mécanisme induit alors deux types de plissement : ceux dirigés vers l'extérieur, (régions fortement connectées), et ceux dirigés vers l'intérieur (régions faiblement connectées). (Des connexions avec des structures sous-corticales (non représentées ici) pourraient également influencer les plissements corticaux mais à un degré moindre, du fait de composantes tangentiels plus faibles.) D] Les plissements corticaux provoquent également un effet de cisaillement, qui tend à étirer l'axe radial (lignes en pointillés). Des forces tangentiels compensatrices (petites flèches) tendent à épaissir les couches profondes le long des plis dirigés vers l'extérieur, et à amincir les couches superficielles le long des plis dirigés vers l'intérieur. (Image provenant de [VAN-ESSEN97])*

différents [REGIS03]. Dans cette perspective, les motifs standard du cortex [ONO90] peuvent donc être interprétés comme les minima locaux du système. Les récents progrès en imagerie de diffusion, permettant de reconstruire *in vivo* les trajectoires des fibres de matière blanche [POUPON01], ouvrent ainsi la porte aux simulations sur le processus dynamique de la morphogenèse [TORO03].

1.2 Variabilité anatomique

L'analyse et la comparaison de l'anatomie corticale entre différents sujets sont confrontés à la très grande variabilité du cerveau : au **niveau pratique**, pour l'identification et l'appariement des structures anatomiques homologues, et au **niveau théorique**, pour la différenciation entre les variations *normales*

et les autres. Cela dit, malgré cette grande variabilité, étudier la variabilité inter-individuelle sous-tend l'*existence* de structures stables : si rien n'est stable, étudier la variabilité n'a pas grand sens... Nous verrons dans le chapitre 2 sur les méthodes de morphométrie que la définition de ces structures stables est faite *a priori*. Ainsi, dans les approches utilisant un système de coordonnées sous-jacent, on supposera que chaque coordonnée est stable, c'est-à-dire qu'il est possible de repérer le même point dans tous les cerveaux ; dans les approches comparant des structures anatomiques entre elles (gyri, sillons, noyaux sous-corticaux, etc.), ce sont les structures *dans leur globalité* qui sont postulées comme étant stables ². Nous reviendrons sur cette question de fond dans le chapitre 5 où l'on s'intéressera à la recherche des structures stables du cortex.

1.2.1 Les différentes sortes de variabilité

On peut caractériser la variabilité du cortex suivant quatre axes différents :

- Il existe une variabilité **phylogénétique** du cerveau au cours de l'évolution. Elle peut être étudiée à partir des empreintes corticales de crânes fossiles d'espèces disparues, ou indirectement à travers l'étude de la variabilité entre des espèces actuelles (cf Fig. 1.11).
- Il existe ensuite une variabilité **inter-individuelle** pour chaque espèce (cf chapitre 2).
- Il existe également une variabilité **ontogénétique** relative à la maturation cérébrale, rapide chez le fœtus, et s'étendant ensuite lentement jusqu'à l'âge adulte (cf § 5.1).
- Enfin, on trouve une variabilité **intra-individuelle** entre les deux hémisphères.

On peut également distinguer les variations **globales** (variations de volume et de proportion), des variations plus **locales** (variations locale de la forme du cortex et de ses propriétés cytoarchitectoniques).

1.2.2 Variabilité quantitative du cortex

Que ce soit au cours de l'ontogenèse ou bien de la phylogenèse, les variations **quantitatives** du cortex se caractérisent essentiellement par une **augmentation de sa surface**, et de son **épaisseur** (chez l'homme adulte, cette épaisseur varie de 1.5 à 5 mm [VONECONOMO29]). Selon Rakic, deux mécanismes *distincts* durant la neurogenèse interviennent pour expliquer ces modifications quantitatives locales [RAKIC88].

1.2.2.1 Variabilité microscopique

Les variations d'épaisseur du cortex sont reliées à la variabilité microscopique cytoarchitectonique des différentes couches constitutrices du cortex. Plusieurs cartographies pour caractériser cette variabilité ont été faites au début du siècle dernier (voir Fig. 1.12), chacune présentant une parcellisation spécifique du cortex, en fonction de l'auteur et de la méthode employée. Néanmoins, indépendamment de l'auteur et de la méthode utilisée, les différences d'épaisseur observées sont corrélées à la localisation régionale et à la position par rapport à la surface. Ainsi, le cortex est particulièrement épais dans l'aire 4 et la partie la plus basse de l'aire 3 de Brodmann [WHITE97]. De même, le cortex est en général d'une épaisseur maximum au niveau des sommets des gyri et d'une épaisseur minimum au niveau des sillons (voir Fig. 1.4). Pour ce qui est de la corrélation avec le motif sulco-gyral, elle est forte dans les aires primaires, et se dégrade nettement lorsque l'on se déplace vers les aires associatives.

²Dans cette approche, chaque structure est ainsi vue comme une instance particulière d'un objet générique.

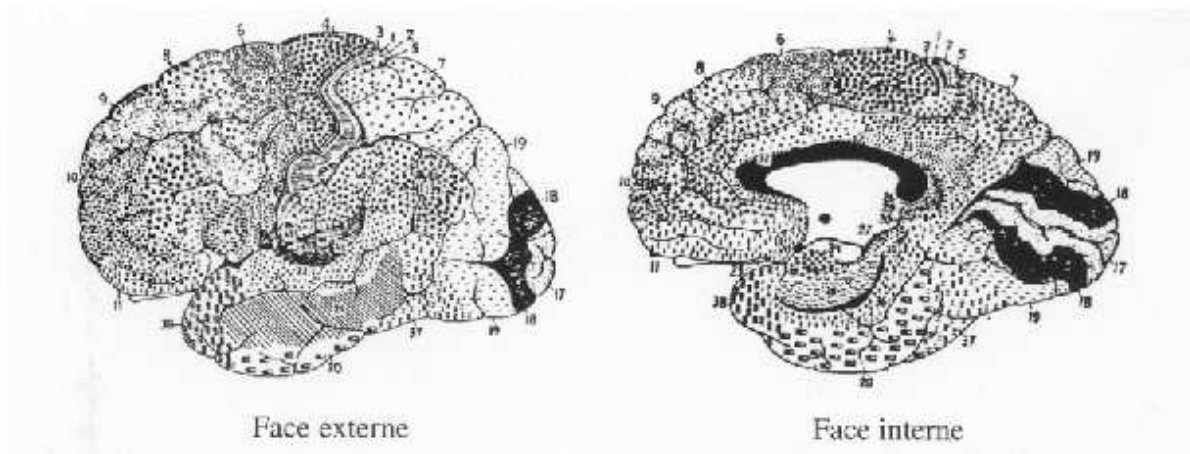


Figure 1.6: *Cartographie architectonique de Brodmann [BRODMANN09]. Cette parcellisation du cortex est actuellement utilisée comme référentiel standard pour repérer des activations fonctionnelles sur le cortex. L'intérêt de ce référentiel, par rapport à des référentiels comme la grille de Talairach [TALAIRACH67], provient de son lien avec la cytoarchitectonie sous-jacente. Une limitation importante de cette parcellisation provient du fait qu'elle a été établie à partir d'un nombre très limité de sujets (seulement 5) et ne prend donc pas en compte la variabilité inter-individuelle. Un projet actuel, mené par l'équipe allemande de Zilles [ROLAND94, ROLAND97], consiste à produire un atlas probabiliste cytoarchitectonique, établi à partir de plusieurs cerveaux.*

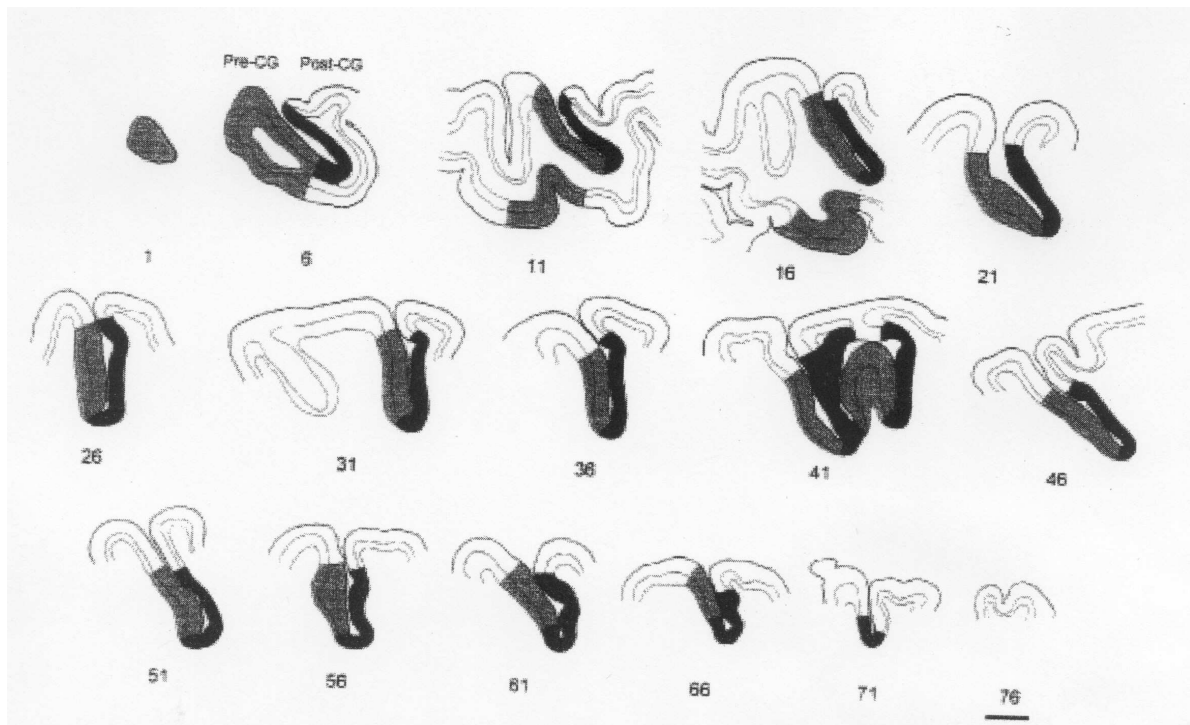


Figure 1.7: *Illustration de la cytoarchitectonie du sillon central représenté sur un ensemble de coupes orthogonales aux deux murs du sillon. Le fond du sillon est la limite entre l'aire de Brodmann 4 (en gris clair), de l'aire de Brodmann 3 (en gris foncé) [WHITE97].*

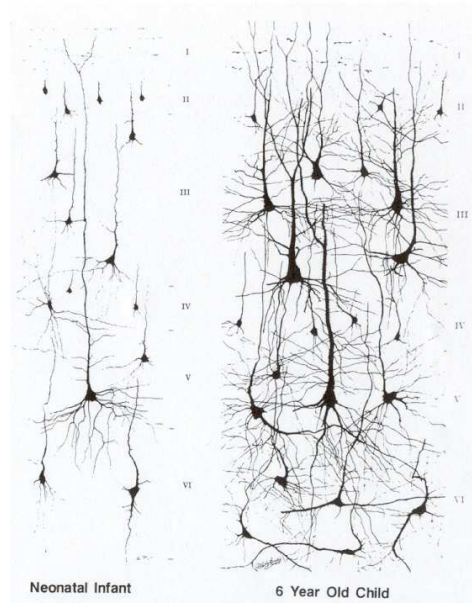


Figure 1.8: *Tracés de neurones (coloration de Golgi) dans le cortex pariétal d'un cerveau humain à la naissance (à gauche) et d'un enfant de 6 ans (à droite).*

1.2.2.2 Variabilité macroscopique

La description classique de l'anatomie macroscopique du cortex, c'est-à-dire la morphologie et l'organisation spatiale des gyri et des sillons, est née d'observations *post portem* de la surface *externe* du cortex. Vus sur la surface externe, les sillons, dessinés en négatif par les gyri, présentent une très grande variabilité inter-individuelle, en forme et en position, et il arrive même que certains plis n'apparaissent pas chez tous les sujets [ONO90]. Une caractérisation intéressante de la géométrie macroscopique du cortex peut s'appréhender à partir de l'indice de gyrification (ou *IG* [ARMSTRONG95, ZILLES88]), c'est-à-dire le rapport entre l'aire de la surface enfouie et la surface externe du cortex. Ainsi, chez l'homme, on sait que 2.5 à 3 fois plus de cortex siège enfoui dans les sillons qu'à l'extérieur [ELIAS71, VONECONOMO29, ZILLES88]. En outre, chez un individu, le degré de gyrification est hétérogène suivant la région considérée : les valeurs de ce taux de gyrification sont maximales au niveau des aires associatives préfrontales et pariéto-occipito-temporales, alors que les régions motrices, prémotrices et visuelles ont le degré de gyrification le moins important. Cet indice de gyrification est sensiblement identique entre les deux hémisphères, et suivant les deux sexes. D'un point de vue phylogénétique, la différence majeure entre l'homme et les autres primates anthropoïdes est la région préfrontale (voir Fig. 1.9).

1.3 Valeur fonctionnelle de la variabilité anatomique

L'existence d'une telle variabilité anatomique corticale *normale* a amené de nombreux auteurs à mettre en doute la possibilité de lui trouver une valeur particulière. En fait, bien qu'il soit clair que les limites entre les cartes fonctionnelles et cytoarchitectoniques ne soient pas exclusivement déterminées par le relief macroscopique sulco-gyral, de nombreux arguments semblent indiquer que les sillons et les gyri, siège de l'activité neuronale, soient des amers cyto-fonctionnels. Ainsi, il a été montré

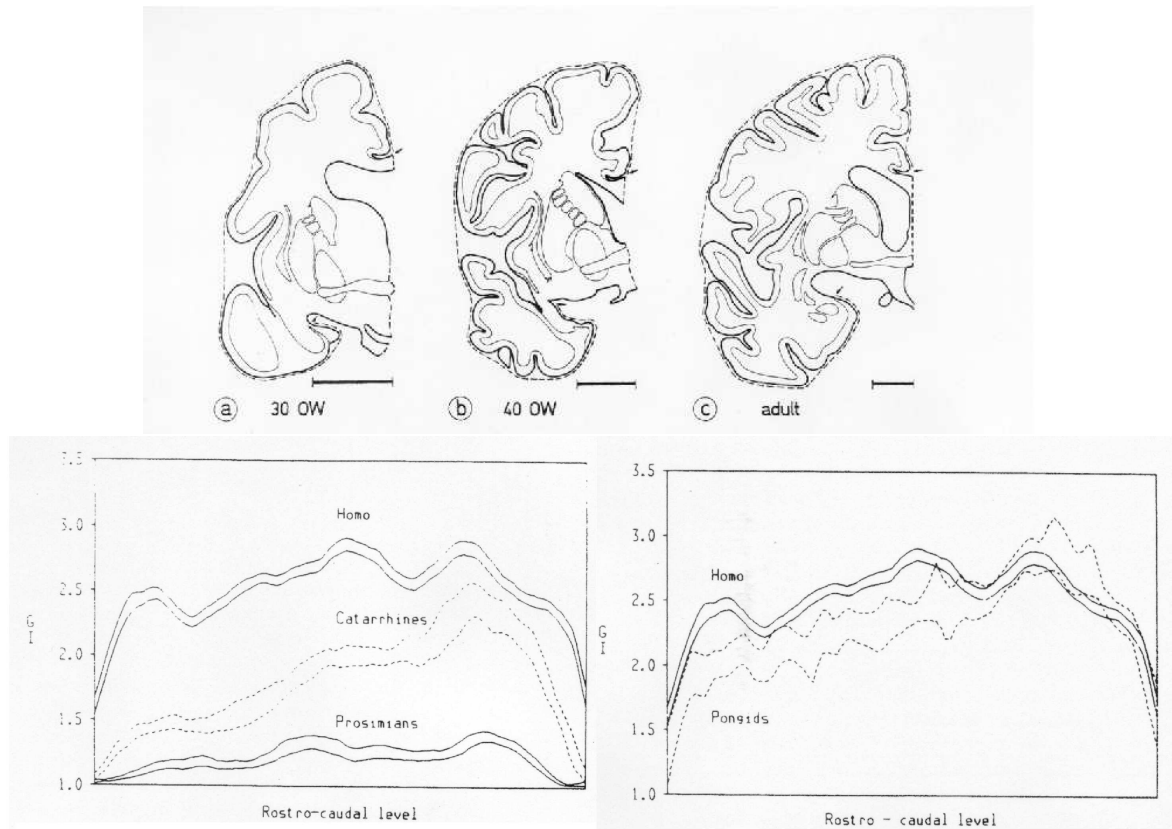


Figure 1.9: (En haut :) Définition de l'Indice de Gyrification à partir du rapport entre l'aire de la surface corticale enfouie et la surface externe du cortex (en pointillés). (En bas :) Cet indice varie selon deux axes : l'un rostro-caudal et l'autre phylogénétique [ZILLES88]

[VOGT10, WELKER63] que certains sillons avaient la particularité de démarquer des aires corticales de fonctionnalités différentes chez les mammifères (voir Fig. 1.10), le motif sulco-gyral étant à la fois un indice de différenciation qualitative et de développement quantitatif du cortex humain. Richman [RICHMAN75] a montré en outre que l'importance de la gyrification traduisait des spécificités structurales et pouvait être un reflet de l'organisation intra-corticale. Régis récapitule dans [REGIS94] la série d'arguments d'ordre anatomique, neurophysiologique, ontogénétique et phylogénétique permettant de justifier la valeur fonctionnelle des limites sulcales. Nous les résumons ci-dessous.

1.3.1 Arguments ontogénétiques

Nous avons vu au paragraphe 1.1.1 que la morphogenèse n'est pas le résultat de seules *contraintes mécaniques globales* mais plutôt comme l'aboutissement de *phénomènes dynamiques* mettant en jeu des différences de densité de connexions régionales et de croissances locales. En revenant aux causes de ces connexions régionales - et en particulier au mécanisme d'apoptose - la connectivité anatomique, et donc les plissements locaux du cortex, peuvent donc s'interpréter comme les conséquences d'une activité neurale sous-jacente [DEHAY96, PURVES94], c'est à dire reflétant un fonctionnement spécifique.

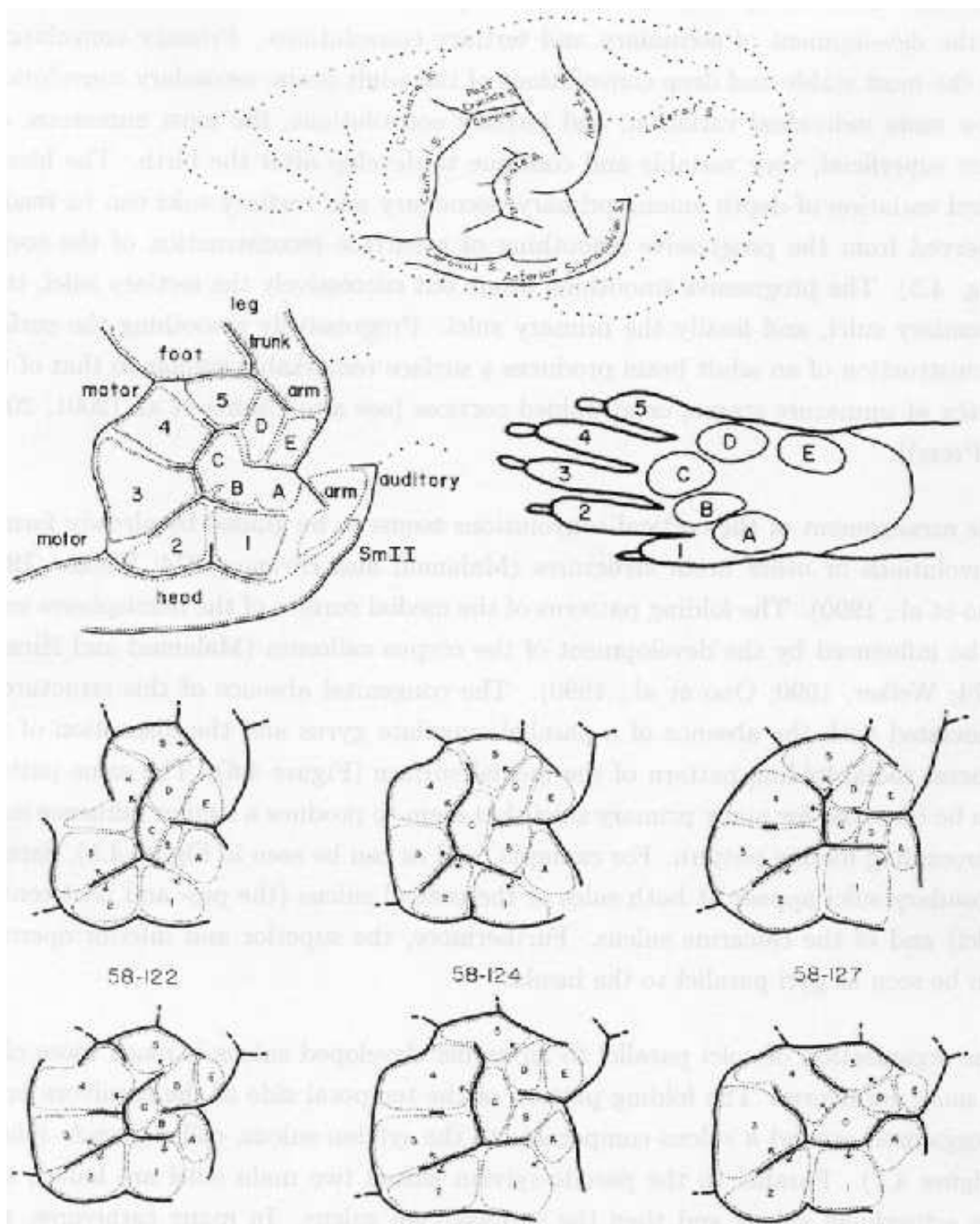


Figure 1.10: (En haut :) Sur un dessin schématique du cortex sensori-moteur du raton laveur est représentée la correspondance entre la cartographie sulco-gyrale et la cartographie somesthésique des territoires périphériques, établie à partir d'enregistrements de l'activité électrique corticale par micro-électrodes. (En bas :) Représentation schématique de l'aire somesthésique primaire du raton laveur et de la correspondance entre les différentes formes de sillons en surface et la cartographie de la projection des différents territoires cutanés périphériques. Quelle que soit la variante, les sillons séparent des champs corticaux correspondants à des territoires cutanés périphériques distincts [WELKER59, REGIS94, MANGIN95]

1.3.2 Arguments phylogénétiques

Au cours du phylum, la taille du corps et du cerveau ont tendance à augmenter. Or, plus le cerveau augmente en taille, plus la surface corticale augmente, et en générale plus elle est convolutive (voir Fig. 1.9 et Fig. 1.11). En outre, plus le cerveau est grand, plus on voit apparaître des aires nouvelles avec des connexions plus nombreuses et plus complexes. Mais, suivant les espèces, les régions connaissant le grand développement ne sont pas les mêmes. Ainsi, il semblerait que les mammifères ayant les cerveaux les plus grands, avec le cortex le plus convoluté et le plus différencié, soient d'un point de vue perceptif, cognitif et comportemental, plus complexes. Par ailleurs, on peut remarquer que les structures corticales primaires peuvent être suivies à travers leurs modifications au cours du phylum, permettant ainsi des homologies inter-espèces.

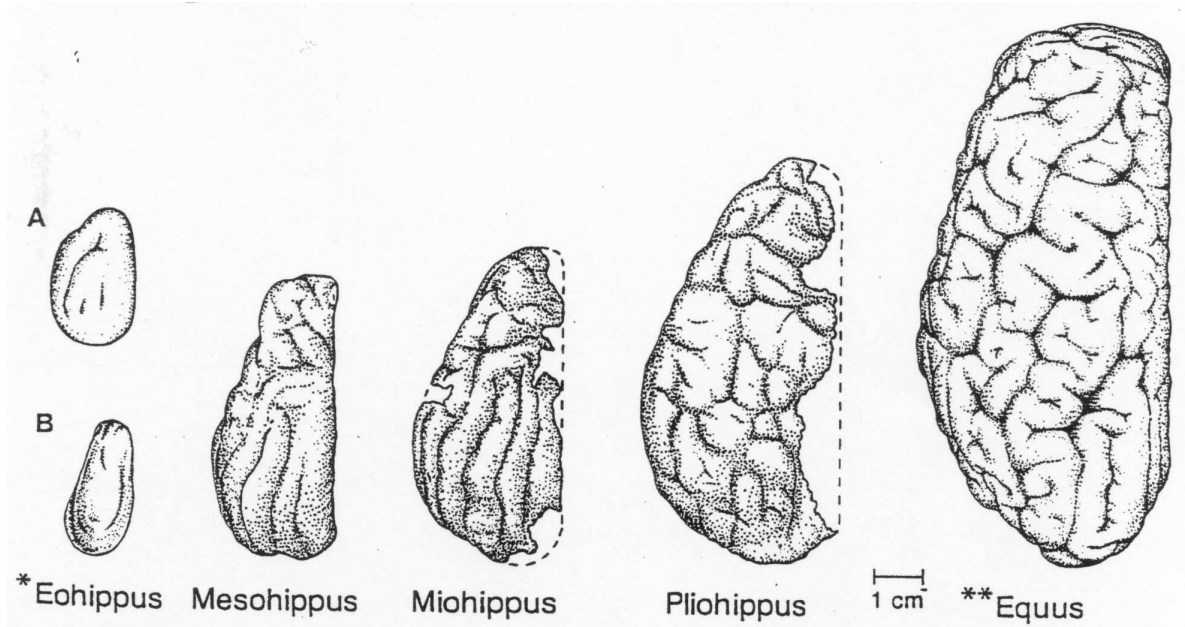


Figure 1.11: *Evolution phylogénétique du cerveau du cheval : (par ordre chronologique) eohippus (A : éocène ancien, B : éocène moyen), Mesohippus (oligocène moyen), Miohippus (oligocène supérieur), Pliohippus (pliocène ancien), Equus (actuellement). Tous les spécimens sont reproduits à la même échelle. [WELKER89]*

1.3.3 Arguments anatomiques

Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de mettre en évidence une correspondance **univoque** entre les cartographies cytoarchitectonique, morphologique et fonctionnelle du cortex. Toutefois, de nombreux éléments laissent penser qu'il existe tout de même des liens, plus ou moins précis, entre ces différentes parcellisations du cortex :

- En premier lieu, la division du cortex en aires corticales de cytoarchitectonies et de myeloarchitectonies différentes a été faite par des auteurs différents, utilisant des critères différents, et aboutissant à des cartographies parfois très éloignées (voir Fig. 1.12). Dans ce cadre, questionner la valeur des limites sulcales est donc largement limité par la définition même des limites cyto- et myeloarchitectoniques à considérer.

- Les aires corticales primaires, censées être directement impliquées dans les fonctions élémentaires, que ce soit motrices (cortex agrulaire), ou sensibles (cortex granulaire), sont pratiquement toutes situées au fond des grands sillons primaires. Il en est ainsi pour les aires 3a, 3b, et 4 dans le sillon central (voir Fig.1.7) ; les aires 17 dans la fissure calcarine, etc.
- Comme nous l'avons vu précédemment, les sommets des gyri et les fonds de sillons connaissent des différences architectoniques indiscutables. Le cortex des sommets est plus épais, correspondant essentiellement à une plus grande épaisseur des couches V et VI, alors que les couches I et II sont plus fines. Les fibres myélinisées sont plus nombreuses, leurs terminaisons sont plus denses et verticalement orientées (voir Fig. 1.4), alors qu'au niveau des fonds, elles sont plus éparpillées, moins arborisées et ont tendance à pénétrer le cortex tangentiellement. La limite entre les couches les plus profondes et la substance blanche sous-jacente est plus marquée au niveau des fonds.
- Les aires architectoniques adjacentes sont souvent séparées par le fond d'un sillon, beaucoup plus rarement par un mur sulcal ou un angle sulco-gyral. Ce type de sillon est appelé *sillon limitant*. On trouve dans cette catégorie de sillons la fissure sylvienne, la fissure callosomarginale, et le sillon rhinal. Parfois, un sillon siège au milieu d'une aire architectonique unique, qu'il sépare en deux. Ce type de sillon est appelé parfois *sillon axial*. On sait maintenant que les aires ainsi séparées par ce type de sillons reçoivent des fibres d'origines différentes. On trouve dans cette catégorie les sillons précentraux supérieurs et inférieurs, la partie caudale du sillon coronal.

1.3.4 Conclusion

En faisant l'hypothèse d'une corrélation entre la morphologie du cortex et son organisation fonctionnelle, l'étude des variations sulco-gyrales **anatomiques** permet d'avoir accès à une caractérisation des différences **fonctionnelles**. Ainsi, dans les cas de deux études sur l'autisme, l'une fonctionnelle [ZILBOVICIUS00] et l'autre anatomique [BODDAERT03], il est intéressant de remarquer la similitude entre la carte des anomalies anatomiques et celles des anomalies fonctionnelles (voir Fig. 1.13). La distinction entre anomalie anatomique et anomalie fonctionnelle est plus subtile qu'il n'y paraît au premier abord³. Cela peut expliquer l'intérêt croissant pour la morphométrie cérébrale. En effet, d'un point de vue pratique, il est bien plus facile de faire une acquisition anatomique que de mettre en place un protocole fonctionnel, surtout pour des sujets *sensibles* (malades, bébé, foetus).

1.4 Intérêts de l'IRM pour l'anatomie corticale

En dehors des caractérisations *post-mortem* directes du cortex, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) propose une approche très séduisante pour étudier l'anatomie du cortex, aussi bien au niveau de sa cytoarchitecture que de sa morphologie macroscopique :

- La faible invasivité de cette méthodologie permet des acquisitions sur tous les types de populations - de la femme enceinte (cf § 6) à la personne âgée, en passant par des patients souffrant de maladie psychiatrique -, et des acquisitions répétées dans le temps dans le cadre d'études longitudinales, contrairement à des imageries plus invasives comme le scanner et la TEP.

³Le débat sur le lien entre l'Anatomie et la Fonction rappelle celui, en physique théorique, sur le lien entre l'espace, le temps et la matière. La mécanique relativiste a montré que l'existence d'un cadre spatio-temporel *a priori*, indépendant de la matière qu'il contient, n'était qu'apparent, et qu'au contraire, l'espace et le temps ne pourraient exister sans matière. Dans la même perspective, parler d'un cadre anatomique *a priori*, indépendant d'une fonction qu'il abrite, ne semble pas pertinent.

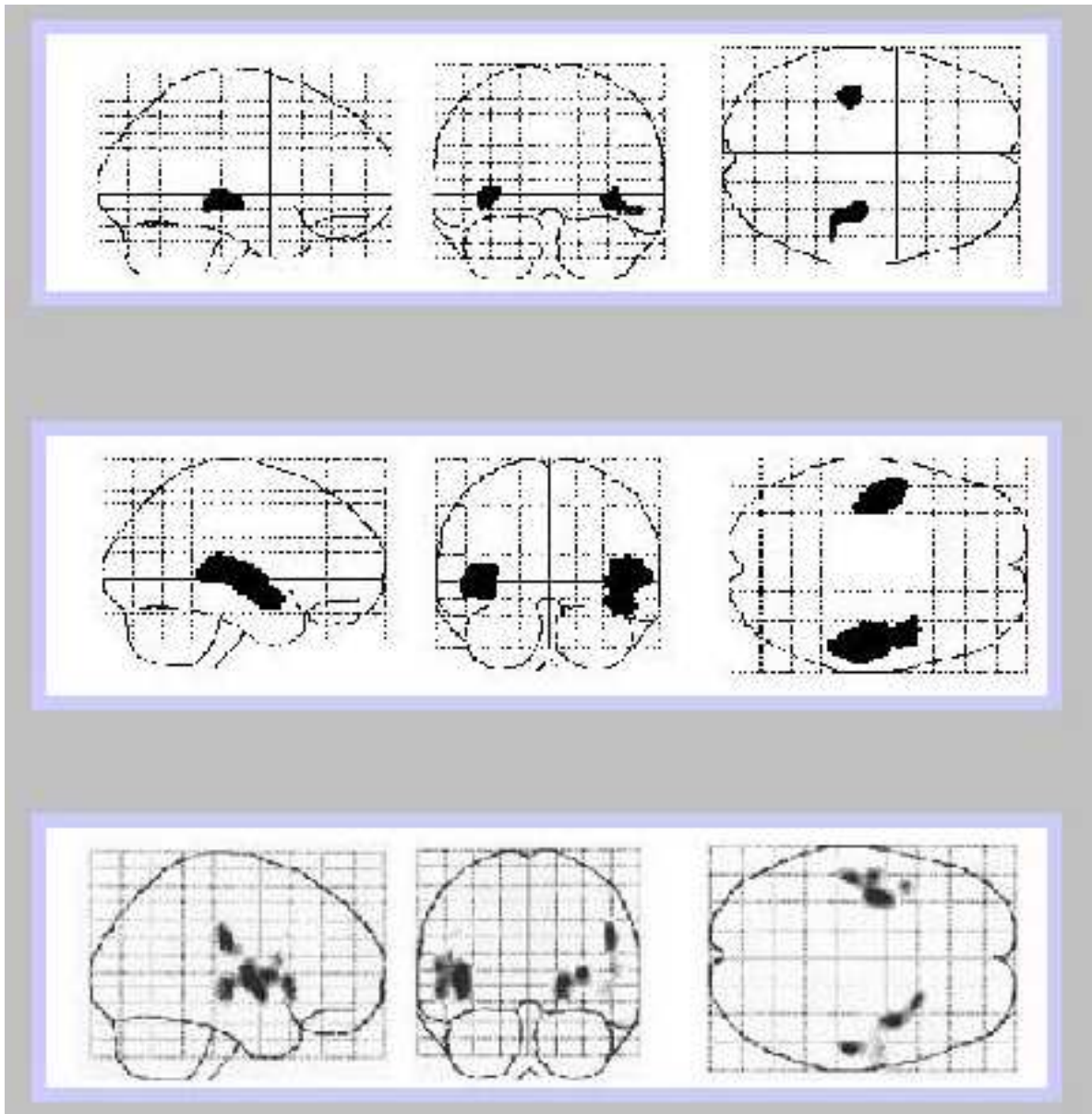


Figure 1.13: *Trois études indépendantes faites sur trois populations **différentes** d'enfants autistes mettent en évidence des anomalies anatomiques et fonctionnelles toutes situées dans la région du sillon temporel supérieur : (de haut en bas) diminution de la densité spatiale de matière grise (VBM) [BODDAERT03] hypoperfusion (TEP et SPECT) [ZILBOVICIUS00, OHNISHI00].*

- Pour ce qui est de la résolution spatiale (de l'ordre du millimètre), l'IRM permet d'avoir accès à la géométrie des principales structures corticales et sous corticales, et donc [AYACHE96] :
 - produire des visualisations 3D réalistes des principales structures du cerveau,
 - fournir des mesures quantitatives (formes et textures) des images anatomiques et fonctionnelles,
 - étudier l'évolution temporelle des données anatomiques et fonctionnelles,
 - fusionner des images anatomiques et fonctionnelles,
 - fournir des comparaisons intersujets d'images anatomiques ou fonctionnelles,
 - construire des modèles de l'anatomie standard
 - construire des modèles des activations standards
 - évaluer les déviations par rapport aux modèles standards
 - planifier et positionner précisément dans l'espace des instruments de mesures physiques (électrodes, TMS,...)
- En revanche, en dehors d'études focalisées sur *quelques colonnes de neurones* en imagerie de haute résolution, la caractérisation exhaustive de la cytoarchitecture corticale est actuellement encore inaccessible en IRM standard [MANGIN98b, BRETT03]. Le développement de nouveaux matériels (aimants à hauts champs, nouvelle génération d'antennes d'émission et de réception [PRUESSMANN99]) et de nouvelles séquences d'acquisitions (en particulier avec l'imagerie de diffusion donnant accès à la microstructure locale des tissus [LEBIHAN03]) devraient cependant changer cet état de fait assez rapidement.

CHAPITRE 2

Les méthodes de morphométrie cérébrale

A PRÈS s'être intéressé à la morphogenèse du cortex, nous allons voir dans ce chapitre les trois grandes approches en morphométrie cérébrale qui permettent d'analyser et quantifier les variations morphologiques de l'anatomie cérébrale.

2.1 Introduction

Les outils d'analyse d'image dédiés à l'étude de la variabilité des images anatomique du cerveau obtenues en IRM ont reçu un intérêt croissant dans la communauté des neurosciences ces dernières années [ASHBURNER00, DUNCAN00, FISCHL99, THOMPSON00, CHUNG01, TOGA02] (voir [TOGA01] pour une revue relativement exhaustive des différentes méthodes dans ce domaine). En effet, de nombreuses méthodes et algorithmes ont été développés depuis une dizaine d'années, et on assiste actuellement à un très fort regain d'intérêt pour les études de morphométrie *assistée par ordinateur* : sexe [GOOD01b], asymétrie anatomique [DAVATZIKOS02, TOGA03, WATKINS01, GOOD01b, MANGIN03b, MANGIN03c, MANGIN03d], part de l'inné et de l'acquis [THOMPSON01, THOMPSON02, MAGUIRE00], facteurs pathologiques (autisme [ABELL99, BODDAERT03, LEVITT03], schizophrénie [WRIGHT95, ANANTH02, YUCEL02], épilepsie [WOERMANN99], migraine [MAY99], syndrome de Turner [MOLKO03, MOLKO04])... Dans le cadre d'études longitudinales, elles ont permis d'étudier les phénomènes dynamiques du développement et du vieillissement cérébral : chez le sujet sain [THOMPSON00b, PAUS99, PAUS01, GOOD01, KOVALEV03], et le sujet pathologique [THOMPSON03].

Indépendamment des sujets d'étude, on peut regrouper les méthodes employées en trois grandes catégories.

- Il y a tout d'abord les méthodes fondée sur la normalisation spatiale. Il s'agit de doter chaque cerveau d'un système de coordonnées (3D comme la grille de Talairach, ou 2D pour les repères surfaciques) qui indique une localisation dans un cerveau de référence, et d'utiliser ce **système de coordonnées** pour effectuer des comparaisons point à point entre les individus. Le système de coordonnées individuel est obtenu en déformant chaque nouveau cerveau de manière à l'ajuster autant que possible à un cerveau de référence (cf § 2.2).
- Il y a ensuite les méthodes utilisant des **régions (surface ou volume) d'intérêt (ROI)**. Dans ce cas-là, la comparaison entre les sujets est faite au niveau de ROI *homologues* à partir de descripteurs de formes (cf § 2.3).

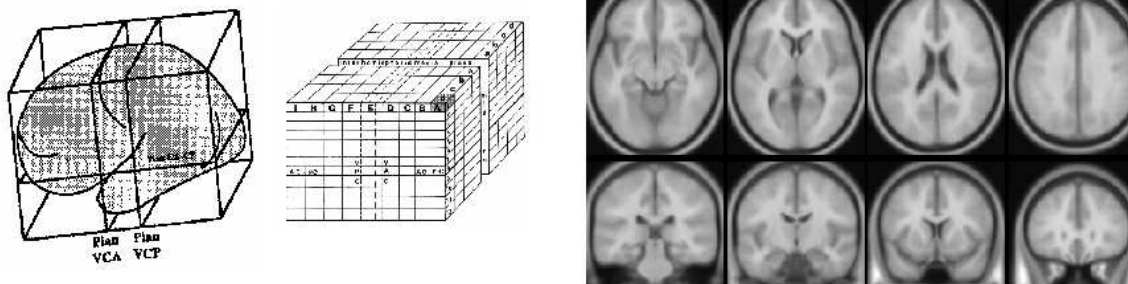


Figure 2.1: Le système de coordonnées proportionnel utilisé par la communauté de cartographie cérébrale a été introduit avant l'apparition de la neuroimagerie moderne dans le cadre de la neurochirurgie [TALAIRACH67, TALAIRACH88]. Quelques amers anatomiques particulièrement stables entre les individus, comme les commissures antérieures et postérieures, étaient utilisés pour orienter et mettre à l'échelle chaque cerveau dans une grille stéréotaxique standardisée (à gauche). L'approche moderne consiste à aligner automatiquement le cerveau à étudier avec un modèle (ou template) défini à partir du moyennage d'un très grand nombre de cerveaux, alignés manuellement avec le système proportionnel [COLLINS94, FRISTON95]. Le modèle usuel (à droite) est fourni par l'Institut Neurologique de Montreal.

- Enfin, il y a les **méthodes mixtes** comparant des régions d'intérêt à partir d'un système de coordonnées *régional* sous-jacent (cf § 2.4).

2.2 Méthodes utilisant un système de coordonnées

Les méthodes faisant appel à un système de coordonnées sous-jacent représentent actuellement l'approche standard en morphométrie cérébrale. Le système de coordonnées utilisé peut être soit tri-dimensionnel (comme le référentiel de Talairach [TALAIRACH88] (cf Fig. 2.1) , soit bi-dimensionnel (comme dans le cadre des études sur l'épaisseur du ruban cortical utilisant un référentiel sphérique de type longitude et latitude [FISCHL99, MAC-DONALD00, CHUNG03]). Dans tous les cas, diverses opérations de déformations (ou *warping*) permettent d'aligner les différents cerveaux étudiés sur un cerveau de référence (ou *template* ou *atlas*) muni du système de coordonnées en question. Cela constitue ce que l'on appelle couramment la *normalisation spatiale*. La comparaison se fait alors au niveau de chaque point suivant des critères statistiques (voir l'Annexe A pour une présentation plus détaillée de cette approche). Suivant la méthode employée, les analyses sont faites soit

- directement sur les **données** (densité spatiale d'un tissu : LCR, cortex, matière blanche, etc.) [ASHBURNER00, BERNASCONI01, KOVALEV03], direction, anisotropie des fibres de matière blanche obtenues en IRM de diffusion [MOLKO03] ;
- soit sur les **champs de déformation** qui ont permis d'aligner les cerveaux sur l'atlas [ASHBURNER98, CHUNG01, CHUNG03, RUECKERT03].

2.2.1 Cartes statistiques de présences

Un point clé dans les méthodes de morphométrie utilisant un système de coordonnées est de pouvoir caractériser la variabilité des structures étudiées *dans le système de coordonnées utilisé*.

Une approche pratique pour caractériser cette variabilité est l'utilisation de SPAM (Statistical Parametric Anatomical Maps)[EVANS95, EVANS96]. Elle permet, à partir d'une carte probabiliste de présence, d'avoir accès à la fois à la variabilité intrinsèque de ces structures et à la qualité de la normalisation spatiale utilisée pour placer ces structures dans l'espace de référence. D'un point de vue pratique, séparer l'influence de chacun des deux paramètres n'est pas simple, car la variabilité des structures à étudier influence les algorithmes de normalisation spatiale.

Jusqu'à présent, les SPAM se sont essentiellement rapportés à des référentiels volumiques ou linéiques. Nous verrons au paragraphe 4.2 quel est l'intérêt de les utiliser dans le cas d'un référentiel surfacique.

2.2.1.1 Les SPAM de Talairach

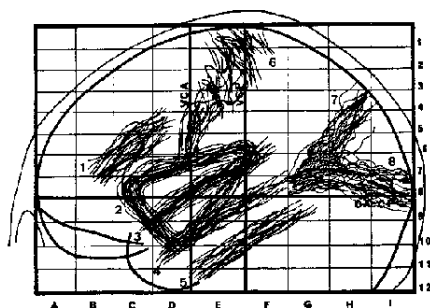


Figure 2.2: Variabilité de la localisation de la trace externe de quelques grandes structures sulcales dans le repère proportionnel de Talairach [TALAIRACH67, STEINMETZ89, STEINMETZ90].

Talairach fut l'un des premiers à utiliser une approche de type SPAM pour caractériser, la variabilité des principaux sillons dans son système de référence [TALAIRACH67] (voir Fig. 2.2). Steinmetz, quelques années plus tard, repris cette étude, initialement faite en encéphalographie gazeuse, en IRM [STEINMETZ89, STEINMETZ90]. On notera également pour les études historiques, celles de Szikla en 1977 [SZIKLA77] portant sur la variabilité des branches corticales des artères cérébrales.

2.2.1.2 Les SPAM monodimensionnelles

Dans le cas de structures linéiques comme les lignes sulcales (i.e. la partie affleurante du sillon), l'utilisation d'une paramétrisation individuelle permet la définition d'un référentiel ayant une seule coordonnée curviligne et ouvre donc la voie aux SPAM monodimensionnel. On peut citer en exemple les travaux de l'équipe de Thompson (UCLA) pour étudier l'asymétrie inter-hémisphérique de différents sillons [SOWELL02] ou bien les corrélats anatomiques de l'autisme [LEVITT03] (voir Fig. 2.3)

2.2.2 Avantages et limites

Ce type d'approche, fondée sur la normalisation spatiale, a eu un impact très important du fait de sa souplesse et de sa généralité, en permettant de s'intéresser à des informations anatomiques (en 2D ou 3D) très différentes. Elle a ainsi permis l'initiation de nombreuses études de morphométrie cérébrales, complémentaires des caractérisations fonctionnelles.

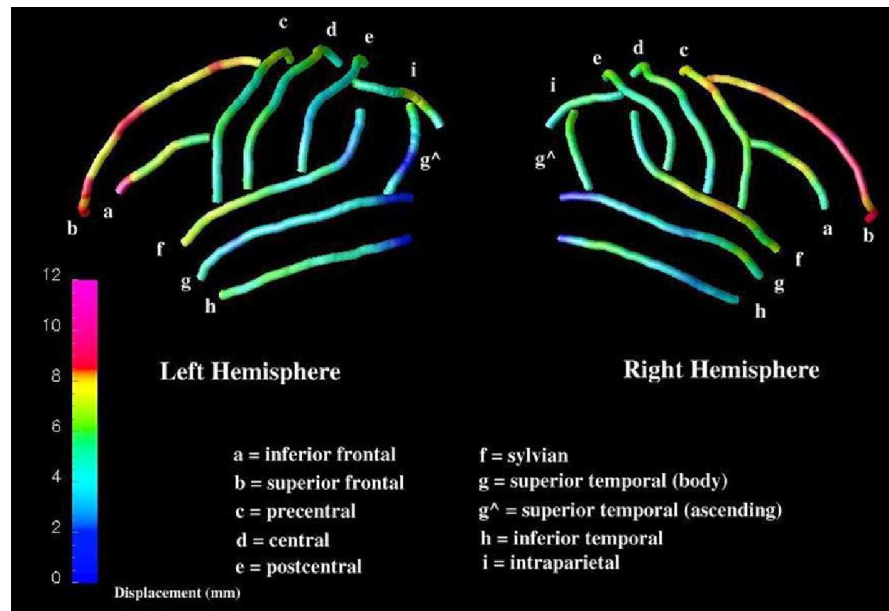


Figure 2.3: Variabilité des sillons corticaux entre un groupe d'autistes et un groupe témoin. Un appariement point à point entre les lignes sulcales des différents sujets permet de calculer le déplacement de chacun de ces points par rapport à une position standard [LEVITT03].

Cependant, ces comparaisons fondées sur la technique de normalisation spatiale ont des limites. En effet, il est largement admis que cette technique ne permet pas de gérer précisément la très grande variabilité inter-et intra-individuelle des plissements corticaux et ne donne accès qu'aux différences anatomiques les plus marquées. On peut par exemple citer des études récentes [GOOD01b, WATKINS01], portant sur quelques centaines de sujets, et qui n'ont pas pu retrouver des résultats classiques [WHITE94, AMUNTS96, AMUNTS00] concernant la relation entre la latéralité et l'asymétrie anatomique du cortex moteur primaire.

En outre, ces méthodes requièrent un nombre important de paramètres qui influencent largement les résultats obtenus [HELLIER03b]. Ainsi, le logiciel SPM, largement employé dans la communauté des neurosciences, demande à l'utilisateur de choisir à la fois le template, le nombre de fonctions de base modélisant la déformation pour effectuer la normalisation spatiale, ainsi que la taille du noyau de lissage définissant le niveau de résolution. L'interprétation des résultats peut donc s'avérer assez difficile, car dépendant de nombreux *a priori* injectés dans le choix des paramètres.

En outre, on remarquera également que les différences de densité spatiale d'un tissu décelées peuvent avoir diverses origines (diminution locale de sa concentration, déplacement global d'une structure, différence locale de morphologie ...) et cette méthode ne permet pas de savoir laquelle. Dans ce cas là, seule une étude directe, menée en parallèle, et caractérisant la position, la taille, l'orientation,... de diverses structures anatomiques (sillons, gyri, noyaux, structures profondes,...) permet de lever les doutes [GOLESTANI02, SOWELL02, MOLKO03].

Enfin, sur un plan plus fondamental, il faut noter que d'un point de vue anatomo-fonctionnel, le bien fondé d'utiliser une déformation *continue* pour aligner deux cerveaux différents ainsi que l'existence de points homologues dans tous les cerveaux reste un postulat.

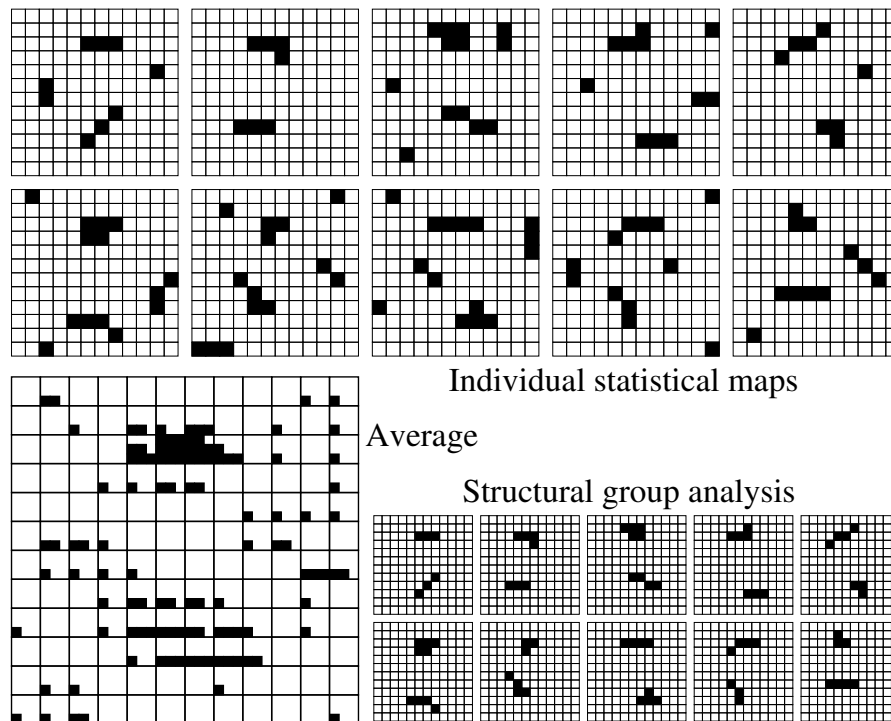


Figure 2.4: Cette figure propose une illustration caricaturale du problème induit par l'utilisation d'un système de coordonnées durant une analyse impliquant plusieurs sujets. Les dix images **en haut** correspondent à des simulations de cartes (fonctionnelles ou anatomiques) statistiques seuillées (SPMs) obtenues pour dix sujets différents [FRISTON95b]. Chaque carte inclut deux amas (clusters) «intéressants» et quelques amas de bruit. L'amas du haut a une position relativement stable dans le système de coordonnées, alors que celui du bas est particulièrement variable. **En bas à gauche** : Ces dix cartes ont été moyennées (la zone noire pour chaque pixel est proportionnelle au nombre de sujets avec un pixel noir à la même place). Il faut remarquer que dans une étude réelle, le moyennage a lieu avant le seuillage des cartes statistiques. L'amas du bas est difficile à distinguer du bruit en utilisant un simple seuil et une approche pixel à pixel. On remarquera cependant que dans une application réelle, un lissage spatial des données initiales, une analyse de la carte moyennée faite au niveau des amas et non pas des pixels, ou bien l'augmentation du nombre de sujets permet de s'affranchir partiellement de ce problème [POLINE97]. **En bas à droite** : le résultat d'analyse de groupe idéale [COULON00] faisant ressortir deux amas dans chaque carte individuelle. La comparaison des cartes individuelles est faite au niveau des amas plutôt qu'au niveau des pixels. Des distances plus ou moins sophistiquées entre les amas, prenant en compte possiblement le système de coordonnées sous-jacent, permettent de les apparier. Un amas individuel est sélectionné si un amas proche peut être trouvé dans d'autres cartes individuelles. (Image tirée de [MANGIN03])

2.3 Méthodes utilisant des régions d'intérêt

Le deuxième type d'approche de morphométrie s'inspire de la morphométrie manuelle classique : elle consiste à définir, automatiquement ou non, des structures anatomiques pertinentes (sillons, gyri, noyaux sous-corticaux, etc), chez différents sujets, et à les comparer ensuite à partir de descripteurs. Ces descripteurs peuvent caractériser :

- soit la **forme de la structure** : surface, volume, taille, moments [POUPON98], profondeur maximum, épaisseur moyenne, (voir [GAREL00] pour des descripteurs dédiés à l'anatomie corticale anténatale)
- ou bien la **position** (dans l'espace natif ou dans un repère de référence) de points particuliers (centre de gravité, extrémités),
- ou encore l'**organisation relative des données entre elles** : position relative, connexité,...

Chaque région d'intérêt peut être alors interprétée comme une *instance* particulière d'un *objet* générique.

La définition de ces régions d'intérêt peut être fait manuellement [KIM00, SOWELL02, LEVITT03], mais cela requiert un travail fastidieux, en particulier pour les sillons et les gyri du fait de leur très grande variabilité inter- et intra-individuelle. Cela nécessite alors la définition d'un protocole méticuleux¹, qui limite, de fait, les études à de faibles populations. Toutefois, l'émersion de nouveaux outils permettant la segmentation automatique des structures corticales [RIVIERE02, CACHIA03b], utilisant des critères précis et reproductibles, est en train de modifier cet état de fait, et ouvre la voie à des études de morphométrie structurelle à grande échelle[MANGIN03b, MANGIN03c, MANGIN03d].

Le choix des structures à étudier est un aspect très important de cette approche, et doit être fait en relation avec le sujet de l'étude. Ainsi, si l'on considère que les sillons et les gyri ont une valeur fonctionnelle, les variations morphologiques de ces structures pourront être interprétées également d'un point de vue fonctionnel. Ainsi, une étude assez célèbre en morphométrie cérébrale portant sur la mémoire spatiale des conducteurs de taxi londonniens [MAGUIRE00], s'intéressait naturellement à l'hippocampe.

2.3.1 Caractérisation qualitative de la variabilité

Le développement des méthodes automatiques de segmentation et de visualisation tridimensionnelle des structures corticales *in vivo* permet une caractérisation qualitative de l'anatomie sulco-gyrale très aisée. Ainsi, dans le cadre d'une étude sur le syndrome de Turner, la visualisation directe des sillons des sujets sains et des sujets pathologiques (voir Fig. 2.5) donne une visualisation simple des données volumiques et peut aider à interpréter les résultats quantitatifs (VBM, morphométrie sulcales, connectivité anatomique...) [MOLKO03, MOLKO04].

2.3.2 Avantages et limites

La motivation principale derrière cette morphométrie structurelle est que l'information contenue dans la variabilité inter-individuelle peut être perdue avec une normalisation spatiale imparfaite (voir Fig. 2.4) [MANGIN03b, MANGIN03c, MANGIN03d]. Un point clé de cette approche est qu'elle permet la comparaison de différents sujets à partir de l'organisation de ses structures élémentaires (parcelles anatomiques et modules fonctionnelles) sans utiliser un appariement point à point qui peut ne pas exister[MANGIN03] (voir Fig. 2.7).

¹voir par exemple : http://www.loni.ucla.edu/~esowell/new_sulcvar.html

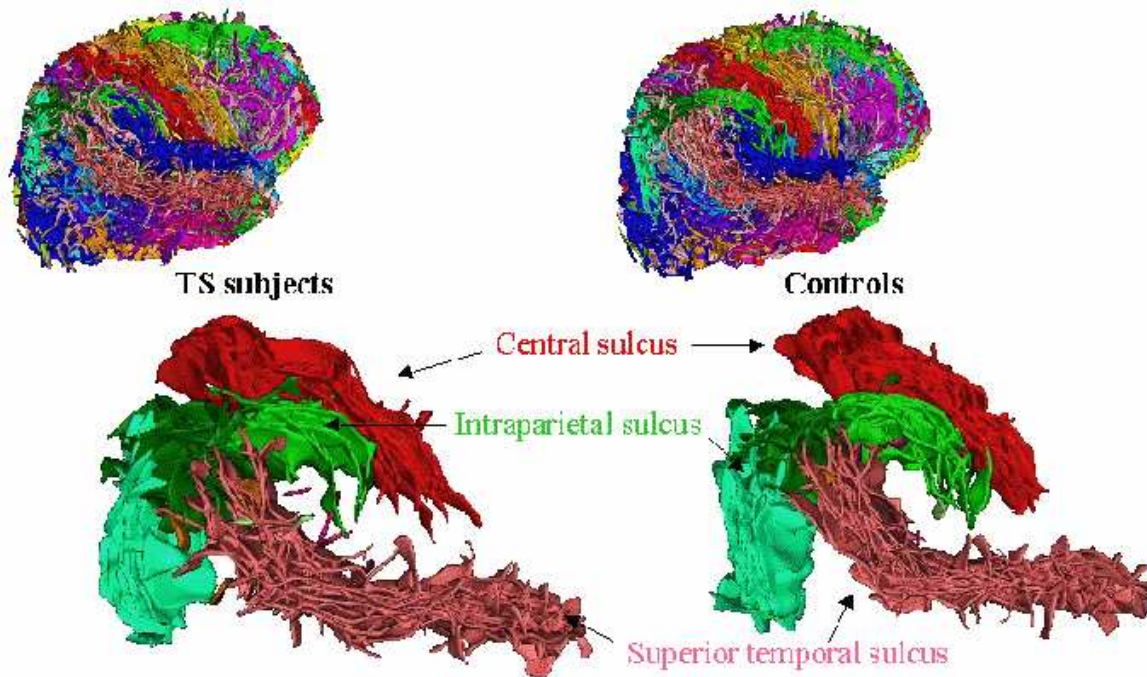


Figure 2.5: Cette image montre (en haut) la superposition des sillons de l'hémisphère droit de 14 sujets sains et de 14 sujets atteints du syndrome de Turner, avec (en bas) un zoom sur trois sillons : temporal supérieur, intra-pariétal, et central. Une analyse de la morphologie des sillons a permis de mettre en évidence des différences morphologiques entre les sujets sains et les sujets pathologiques au niveau des sillons temporaux supérieurs et intra-pariétaux. Ces anomalies morphologiques ont pu être rapprochées d'anomalies fonctionnelles (révélées lors de tâches de calcul) localisées dans ces deux sillons. Le sillon central, pour lequel aucune différence n'était attendue, ne présentait aucune différence morphologiques significatives entre les deux groupes. Au contraire, la profondeur moyenne des sillons temporaux supérieurs droits et gauches étaient statistiquement plus faible chez les Turner que chez les sujets sains (valeur moyenne \pm écart-type : gauche , TS = 25.2 ± 0.8 mm, sujets sains = 27.7 ± 0.7 , $p = 0.03$; droite , TS = 28.4 ± 0.4 , sujets sains = 31.5 ± 0.8 , $p = 0.003$). Pour le sillon intrapariétal droit, une baisse de la profondeur maximale a également été observée (TS = 28.1 ± 0.83 , sujets sains = 30.7 ± 0.6 , $p = 0.005$). Une tendance pour la réduction de la longueur est également présente (TS = 516 ± 4 , sujets sains = 606 ± 26 , $p = 0.057$). Image tirée de [MOLKO04].

Néanmoins, pour être valable, cette approche nécessite une définition *reproductible* des structures à étudier, ce qui peut être problématique pour des structures très variables (cf Fig. 2.6) comme les sillons et les gyri corticaux.

Cette approche fait l'hypothèse qu'une identification reproductible des principaux sillons peut être obtenue pour chaque sujet, ce qui est loin d'être le cas avec notre système actuel de reconnaissance automatique. Néanmoins, nous faisons le pari que l'état actuel du système est suffisant pour obtenir des résultats de morphométrie intéressants si une grande base de cerveaux est traitée, ce qui peut être fait maintenant sans aucune interaction avec l'utilisateur. Ainsi, une étude morphométrique fine des sillons de 150 IRM de cerveaux de sujets sains a permis de mettre en évidence une corrélation significative entre la forme des sillons centraux et pré-centraux gauche et droit (abritant les aires motrices et prémotrices) et la latéralité manuelle du sujet [MANGIN03c, MANGIN03d]. Ces résultats sont cohé-

rents avec les données de la littérature ([WHITE94, AMUNTS96, AMUNTS00]). Il est important de souligner qu'une étude VBM avait été faite sur ces mêmes données et n'avait pas permis de mettre en évidence de tels résultats ([WATKINS01]). La morphométrie fine des sillons a donc permis une caractérisation de l'anatomie corticale suffisamment précise permettant de déceler les traces d'une spécificité comportementale et fonctionnelle telle que la latéralité manuelle.

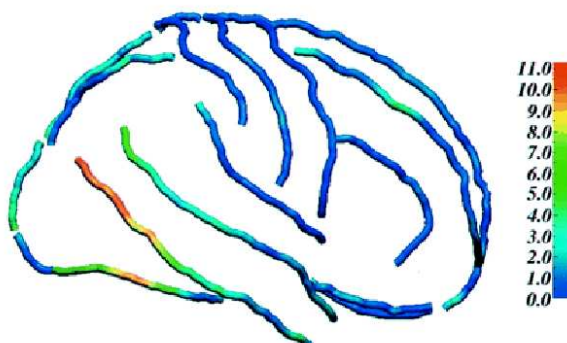


Figure 2.6: Carte de fiabilité inter-expérimentateurs représentant la différence moyenne de déplacement (en mm) de 6 lignes sulcales dessinées par 2 expérimentateurs. L'importance du déplacement est codée en couleur. La fiabilité est moins importante dans les zones très variables (temporale et occipitale) [SOWELL02].

Enfin, au niveau statistique, l'utilisation de régions d'intérêt combinant des mesures issues d'un ensemble de voxels augmente le pouvoir statistique.

2.4 Méthodes hybrides

Enfin, il existe des approches hybrides qui utilisent un système de coordonnées régionales pour calculer les descripteurs de forme. Ainsi, la détection des plis corticaux, utilisant des maillages réguliers bi-dimensionnels [LE-GOUALHER00, DAVATZIKOS02], ou linéiques [SOWELL02, LEVITT03] permet des comparaisons locales entre plis similaires.

2.4.1 Modèles paramétrés de forme (ASM)

Un formalisme très utilisé pour caractériser la variabilité morphologique de structures est celui des modèles paramétrés de formes (*Active Shape Models*) introduit par Cootes [COOTES95]. Il permet de déterminer les différents *modes propres* de variations d'une structure à partir d'un ensemble d'instances (représentatives) de sa forme [LE-GOUALHER00, CAUNCE01, COROUGE03, COROUGE03b]. On utilise pour cela une analyse en composante principale (ACP) des coordonnées de différents points (ou amers anatomiques) définissant la forme (voir Fig. 2.8). L'appariement de ces amers anatomiques entre les différentes instances est déterminé par le système de coordonnées attaché à chaque structure.

2.4.2 Avantages et limites

L'utilisation d'un tel système de coordonnées *régionales et dédiées* à la structure étudiée permet de mieux gérer la variabilité morphologique des structures à comparer. Toutefois, la définition des amers

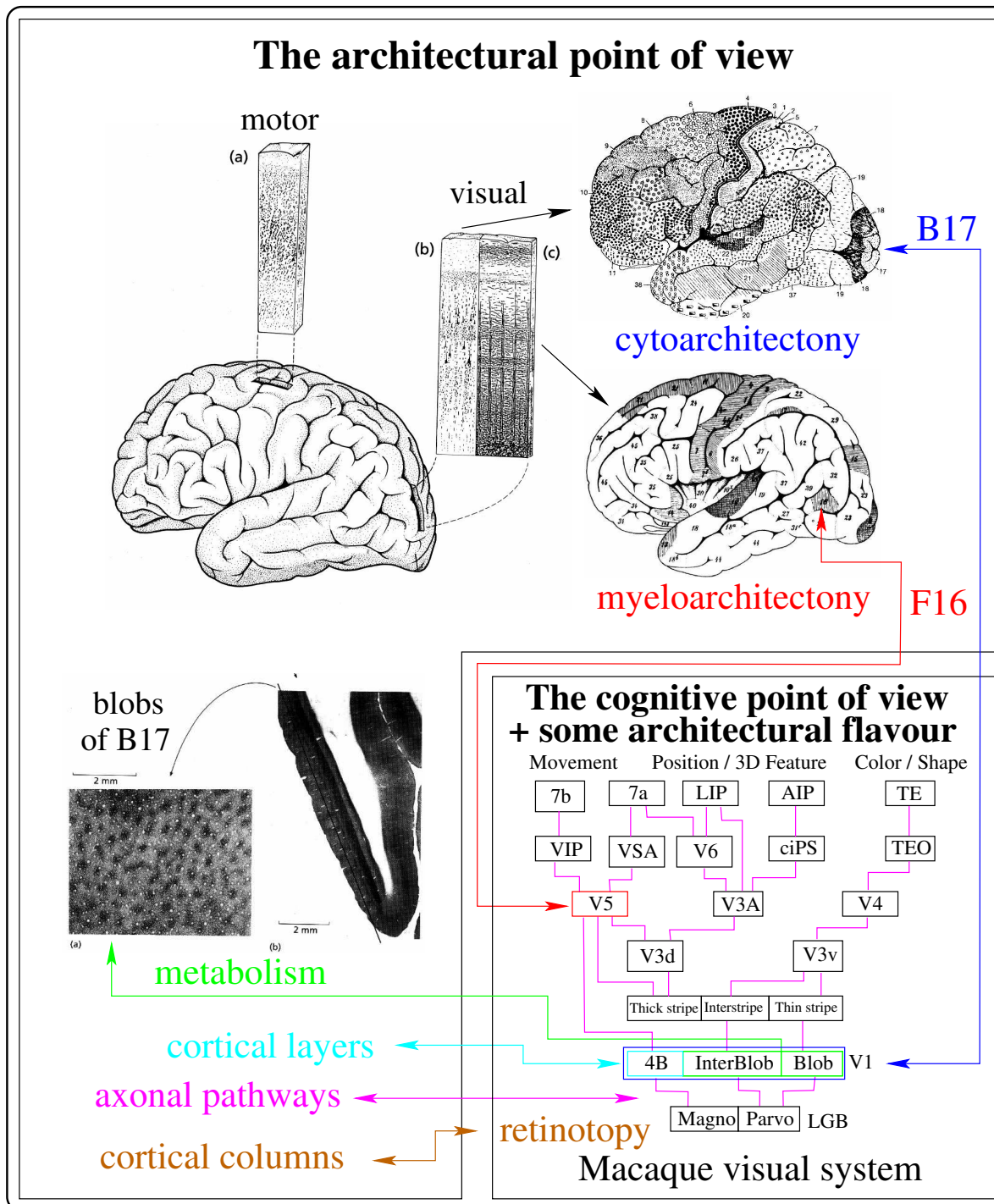


Figure 2.7: *Quelques similarités entre différentes représentations structurelles de l'architecture du cortex et un modèle structurel du système visuel du macaque [FELLEMAN91, VAN-ESSEN92]. Certains modules du modèle cognitif correspondent à des parcelles de la surface corticale; ces parcelles peuvent être définies à partir des variations de la micro-architecture (type de neurones, myélinisation,...), de l'épaisseur des couches corticales, du métabolisme ou bien des différences de connectivité anatomiques [BRODMANN09, FLECHSIG20, VONECONOMO29, SARKISOV55, BRAAK80, ZEKI93, PASSINGHAM02]. En outre, certains de ces modules sont munis d'une organisation rétinotopique : il existe un isomorphisme entre eux et la surface rétinienne, échantillonnée par les colonnes corticales (orthogonales à la surface du cortex) [MOUNTCASTLE97]. Enfin les relations entre ces différents modules correspondent à la connectivité induite par les connexions axonales (ces relations ont été cartographiées chez le macaque [PRESS01, STEPHAN01, PASSINGHAM02]). Adaptation de [MANGIN03]*

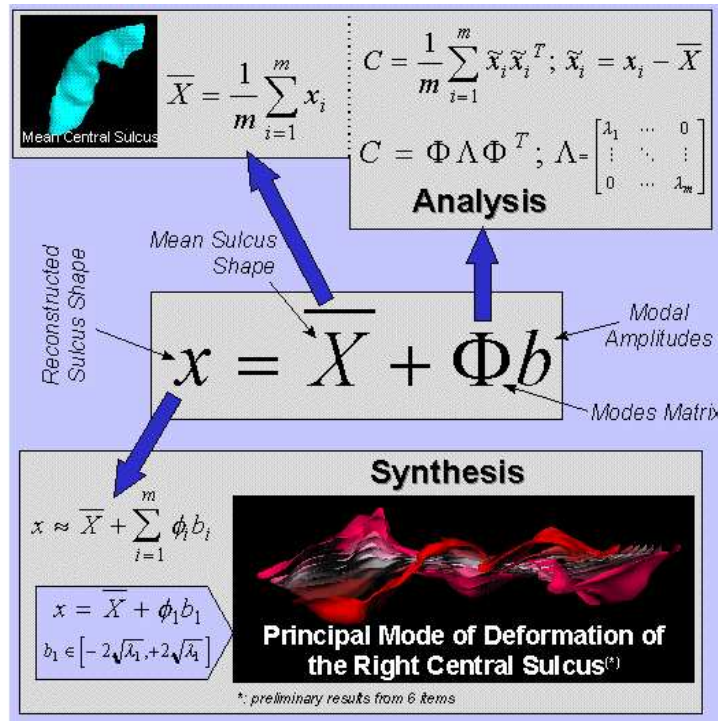


Figure 2.8: SPAM tri-dimensionnelle du sillon central [LE-GOUALHER00] utilisant le principe de l'analyse modale [COOTES95]. Les différents modes de variation du sillons sont appris à partir d'un ensemble d'instances du sillon. Chaque sillon x_i ($i = 1 \dots m$) est représenté par un vecteur contenant les coordonnées spatiales des points le définissant. Une analyse en composantes principales (ACP) sur l'ensemble des vecteurs permet alors de décomposer chaque sillon comme la somme d'une sillon moyen \bar{X} et d'une somme pondérée des différents modes de variation Φ_i [COOTES95]

anatomiques homologues parmi les différentes instances peut s'avérer difficile dans le cas de structures dont la forme est très variable, et sans amer anatomique stable facilement identifiable. Dans le cas de structures simplement connexes, Davies [DAVIES01] propose d'utiliser un critère *global*, relatif à l'entropie de l'ensemble des amers anatomiques. L'intérêt d'un tel critère global est de s'affranchir de la définition d'amers anatomiques locaux. Dans le cas de structures dont la topologie peut varier comme les sillons [ONO90], il est nécessaire d'introduire des *a priori* locaux (voir Fig. 2.9) afin de faire correspondre globalement les différentes instances entre elles [HELLIER03]. L'introduction de tels *a priori* n'est pas neutre et peut influencer l'analyse statistique qui suit.

2.5 Interprétation des résultats

Quelle que soit la méthode employée, l'interprétation des résultats obtenus n'est pas simple parce qu'elle nécessite de prendre en compte la variabilité anatomique inter-individuelle normale des objets étudiés (cerveau, cortex, sillon, gyri,...) dont l'origine et la signification précise n'est pas encore claire.

En outre, du fait des erreurs d'**acquisition** (volume partiel, hétérogénéité du champ B_0, \dots), de **traitement** (normalisation spatiale, segmentation,...) et d'**analyse** des images (données non normalement distribuées, échantillons réduits,...), aucune de ces méthode ne peut être considérée comme *parfaite*.

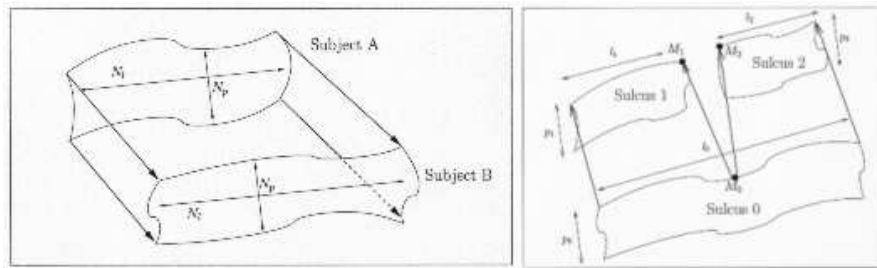


Figure 2.9: Appariement de deux sillons en utilisant un système de coordonnées sous-jacent. A gauche les deux sillons ont la même topologie (ie une seule composante connexe). Le sillon avec moins de points de contrôle est rééchantillonné afin d'obtenir le même nombre de points de contrôle sur chaque axe (N_1 et N_p). A droite les deux sillons n'ont pas la même topologie (l'un des deux sillons est interrompu) ce qui nécessite l'introduction d'un champ d'appariement discontinu au niveau du point M_0 [HELLIER03, LE-GOUALHER00, COROUGE03, COROUGE03b].

Toutefois, il est admis que si ces études sont faites à grandes échelles² il est possible de limiter, voire de supprimer, des défaillances observées au niveau individuel.

Pour ce qui est de l'interprétation des résultats à proprement parler, il est important de souligner que chaque méthode est **partiale**, dans le sens où elle se fonde sur un parti pris quant au choix du modèle et des paramètres pertinents pour décrire le problème, et **partielle**, dans le sens où elle ne peut donner des résultats que dans le cadre proposé par le modèle. Ainsi, la VBM pourra caractériser des différences de densité spatiale d'un tissu, mais ne pourra pas dire si cette différence est due à une différence morphologique d'un sillon ou bien à une différence d'épaisseur locale du cortex. Aussi, comme dans tous les domaines complexes, et en particulier la biologie, où de nombreux paramètres influencent les résultats, il ne peut exister de méthode *parfaite*. Au contraire, il semble plus raisonnable de confronter les résultats issus de plusieurs approches, partielles et partiales, mais complémentaires, et de chercher les «*faisceaux de cohérences croisées*» [LEGAY97]. Ainsi en étudiant à la fois la densité locale des tissus et la position du barycentre des sillons, Golestani montre dans [GOLESTANI02] que la différence en densité locale de matière blanche, mise en évidence par VBM, est due à un déplacement global d'un sillon, alors que dans une étude faite par Molko [MOLKO03, MOLKO04] la différence en densité locale de matière blanche est due à une diminution de la profondeur d'un sillon.

2.6 Conclusion

Nous avons essayé dans cette première partie d'introduire les problématiques de la morphométrie du cortex et du développement cérébrale.

Le premier objectif de cette partie, et son titre l'indique bien, était de souligner le lien entre la morphométrie et la morphogenèse. Au niveau anatomique, bien sûr, puisque la morphologie du cortex mature est le résultat de processus dynamiques ayant lieu durant le développement. Au niveau méthodologique aussi, parce qu'il est fondamental de comprendre les causes des différences avant de les interpréter et de leur donner un sens. Nous verrons aux chapitres 5 comment des considérations sur la morphogenèse peuvent inspirer, voire guider, le développement de méthode pour analyser l'anatomie corticale.

²des études typiques dans ce domaine [MAZZIOTTA95, GOOD01, WATKINS01, THOMPSON01, KOVALEV03, MANGIN03] comportent quelques centaines de sujets.

Le deuxième objectif de cette partie était d'étudier les hypothèses sous-jacentes aux différentes méthodes de morphométrie (voir le résumé synthétique Tab. 2.6) afin de mieux saisir quelle question chaque méthode permet de poser, et donc quel résultat elle permet d'obtenir.

	Coordonnée	Structure
Echelle	Point (voxel/nœud)	Structure anatomique
Objet d'étude	Densité spatial d'un tissu Microstructure	Forme, topologie, position Organisation relative des objets
Comparaison inter-individu	Points à points	Structure à structure
Avantages	Caractérisation locale Facile à mettre en oeuvre	Pas de normalisation spatiale Descripteurs dédiés Analyse individuelle
Inconvénients	Nombreux paramètres Dépend de la normalisation spatiale	Définition précise et reproductible des structures

Table 2.1: *Récapitulatif des deux grandes approches en morphométrie : celles utilisant un système de coordonnées, et celle se plaçant au niveau des structures anatomiques.*

Jusqu'à présent, un travail de recherche important a été fait pour développer, caractériser et utiliser les méthodes utilisant un système de coordonnées sous-jacent (SPM, VBM). Ce cadre méthodologique a doté la communauté de neuroimagerie d'outils d'analyse performant, et a permis de nombreuses avancées dans le domaine des neurosciences. Au contraire, les méthodes de morphométrie structurelle (comme celle présentée au chapitre 3) quoique pertinentes pour les problématiques de cartographie et de morphométrie cérébrale [MANGIN03] et donnant accès à des résultats "invisibles" en utilisant un système de coordonnées [MANGIN03b, MANGIN03c, MANGIN03d] sont encore assez peu développées. Il nous a donc semblé intéressant et excitant de s'y intéresser.

Partie II

Variabilité morphologique

CHAPITRE 3

Parcellisation du cortex en gyri

LES gyri corticaux, ou circonvolutions, sont des structures de base du cortex, aussi bien au niveau anatomique qu'au niveau fonctionnel. Or, si la littérature propose maintenant de nombreuses méthodes dédiées aux sillons corticaux, il existe peu de méthodes pour les gyri, essentiellement à cause de leur très grande variabilité morphologique inter- et intra-individuelle, et de l'absence d'une définition géométrique simple. Dans ce chapitre, nous proposons une méthode entièrement automatique pour les segmenter [CACHIA03b]. Cette méthode, prenant en compte l'anatomie corticale individuelle, propose un formalisme générique permettant de définir chaque gyrus à partir d'un ensemble de sillons-frontières le délimitant ; un critère de distance, sous-jacent au diagramme de Voronoï utilisé pour parcelliser la surface corticale, permet d'extrapoler cette définition dans les zones où les sillons utilisés sont interrompus voire inexistantes.

3.1 Segmentation des gyri corticaux

3.1.1 Les gyri, structures de base du cortex

Les méthodes d'analyse d'image dédiées à l'étude anatomique du cortex se sont essentiellement intéressées aux sillons car on peut les définir facilement à partir de propriétés géométriques simples : profondeur [LOHMANN00, TAO02, RETTMANN99], courbure [DALE99b, FISCHL99, CACHIA03], axes médians [LE-GOUALHER97, VAILLANT97, ZENG99], etc. Toutefois, d'un point de vue anatomo-fonctionnel, la brique de base est le *gyrus*, et non pas le sillon ; les zones gyrales sont en effet considérées comme des *modules* du cortex, munis d'un dense réseau de connexions locales de fibres de matière blanche (voir chapitre 1).

3.1.2 Variabilité du cortex...

Les sillons et les gyri constituent des structures *duales* du cortex, les sillons se définissant *en négatif* par rapport aux gyri. Aussi, la très grande variabilité inter- et intra-individuelle des sillons [ONO90] (en termes de forme, de position, de connexité,...) implique une très grande variabilité des gyri. Il n'existe pas de consensus sur les causes et la signification anatomo-fonctionnelle de cette variabilité (cf § 1.1.3 et § 1.3), ce qui rend difficile l'établissement d'une nomenclature et une définition anatomique *précise* de ces structures. Il est donc laissé à chaque auteur le soin de définir lui-même sa propre nomenclature et sa propre définition topographique des gyri, et en particulier dans les zones très variables du cortex

comme le lobe pariétal ou occipital. En outre, pour des raisons historiques évidentes¹, leur dénomination et leur définition ne font pas allusion à leur particularité fonctionnelle.

Il n'existe donc pas une *seule* parcellisation en gyri, mais *des* parcellisations en gyri. La méthode *générique* de parcellisation du cortex en gyri que nous proposons prend cet aspect en compte en laissant à l'utilisateur le soin de définir lui-même à partir de quels sillons chaque gyrus est délimité.

3.1.3 ...et stabilité de la parcellisation

La question de fond concernant le choix des sillons définissant un gyrus est fortement liée à la variabilité du motif sulco-gyral. La partie suivante, où l'on s'interrogera sur l'existence d'amers corticaux *stables* permettant donc une parcellisation *reproductible* va dans ce sens.

En outre, on remarquera que la parcellisation du cortex que l'on obtient avec la méthode que nous proposons peut différer localement du découpage gyral *classique*. En pratique, cet aspect n'est pas un réel problème puisque le découpage obtenu s'appuie sur des critères de parcellisation *identiques pour tous les sujets* ce qui induit une définition des structures à comparer *reproductible* d'un individu à l'autre, permettant la définition de structures homologues (cd § 2.3).

3.1.4 Segmentation des structures cérébrales

3.1.4.1 Cas général

On peut schématiquement regrouper les méthodes de segmentation des structures anatomiques du cerveau (sillons, gyri, noyaux sous-corticaux, etc.) en deux grandes catégories :

1. La première est directement issue du paradigme de la *normalisation spatiale* et utilise un système de coordonnées sous-jacent : un cerveau modèle (ou atlas, ou *template*, suivant la terminologie), manuellement segmenté, est déformé vers le cerveau à étudier [COLLINS95, TZOURIO-MAZOYER02]. L'appariement point à point entre les deux cerveaux permet de propager l'étiquetage manuel du cerveau modèle vers le cerveau cible.
2. L'autre stratégie consiste à combiner une **première étape de (sur)segmentation aveugle** (en utilisant une information de *bas niveau* pour extraire les segments potentiellement intéressants : géométrie différentielle [LE-GOUALHER99], critères morphologiques [MANGIN95b, RIVIERE02], profondeur [LOHMANN00]), à une **seconde étape de type fusion/étiquetage** utilisant un modèle de *haut niveau* pour décrire la structure des données. Dans le cas de structures simples et stables comme les noyaux profonds, des méthodes *ad hoc* dédiées se limitent à la première étape de segmentation de *bas niveau* [DUNCAN00].

3.1.4.2 Le cas des plis corticaux

La première classe d'approches, utilisant une simple information de bas-niveau, donne de bons résultats pour les aires stables du cerveau comme les noyaux profonds. Néanmoins les résultats sont plus approximatifs pour le cortex [TZOURIO-MAZOYER02] où les algorithmes de déformation sont perturbés par la très grande variabilité anatomique inter-individuelle [ONO90]. Une perspective intéressante de ces méthodes consiste à ajouter quelques contraintes aux algorithmes de déformation afin d'imposer des correspondances entre les sillons [THOMPSON96c, COLLINS98, CACHIER01,

¹La définition et la nomenclature actuelle des sillons et des gyri datent du XIX^{ème} siècle où la vision *localisationniste* du cortex, associant chaque région corticale (voire un ensemble de régions) à une fonction particulière n'était pas encore totalement admise.

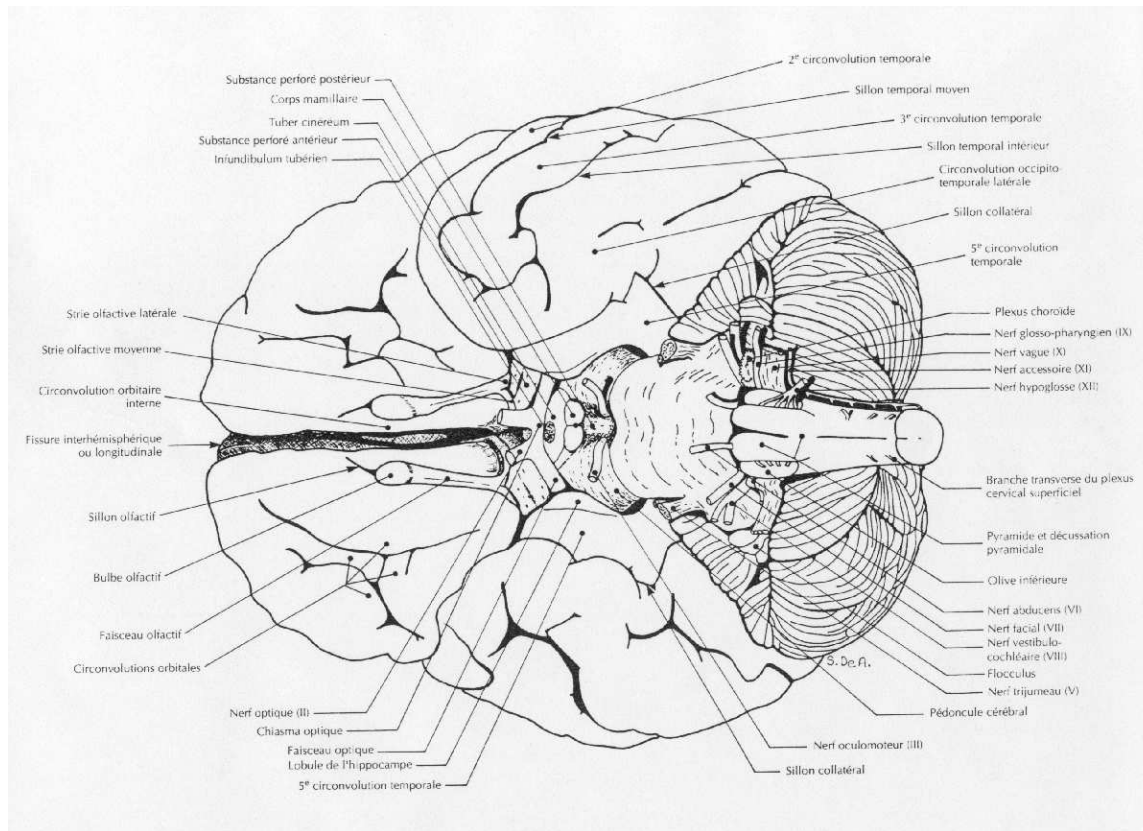
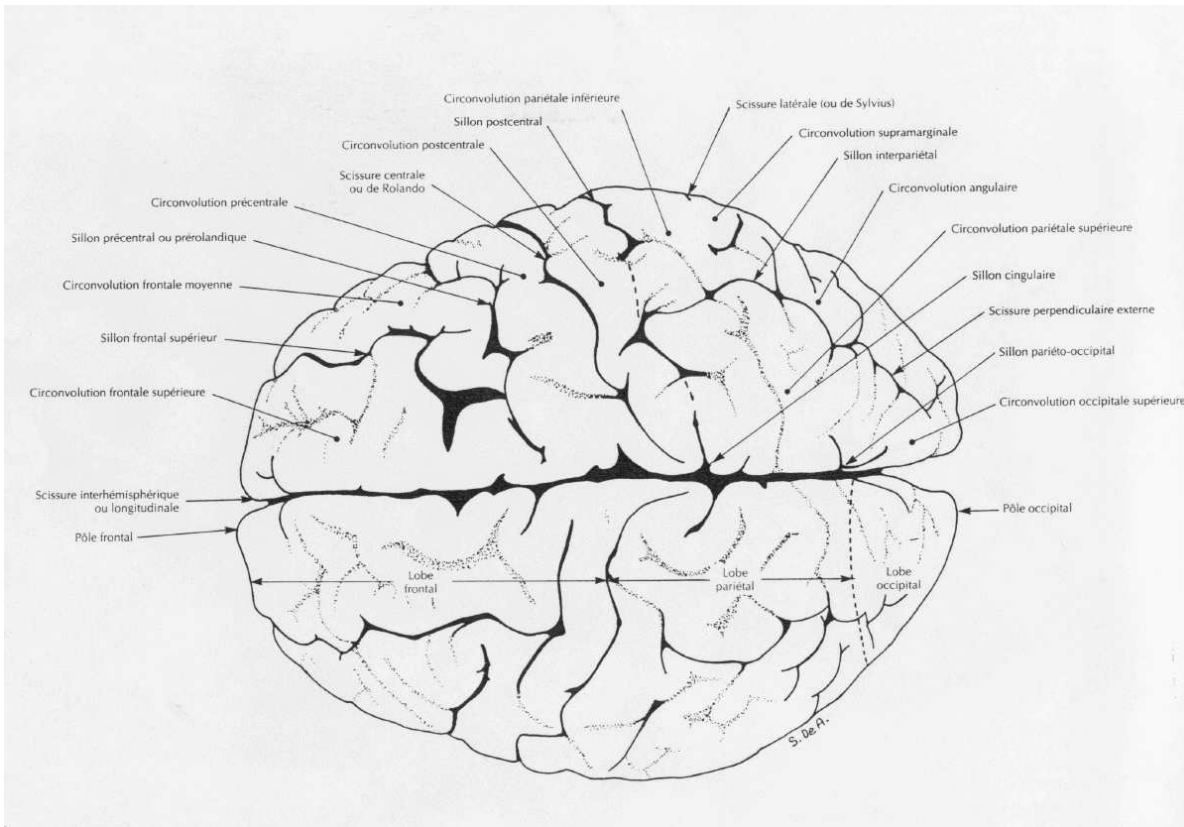


Figure 3.1: Définition des principaux sillons et gyri corticaux (vue de dessus et de dessous). Image tirée de [DEARMOND93]

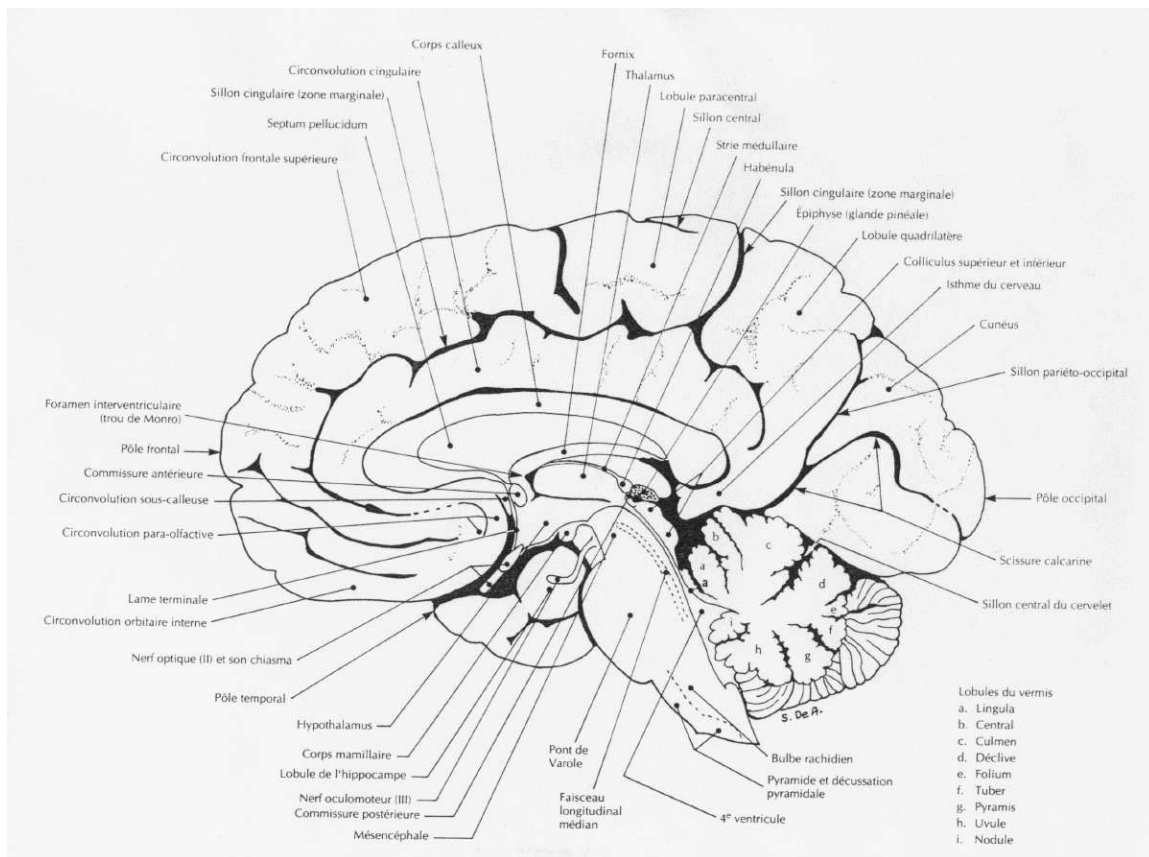
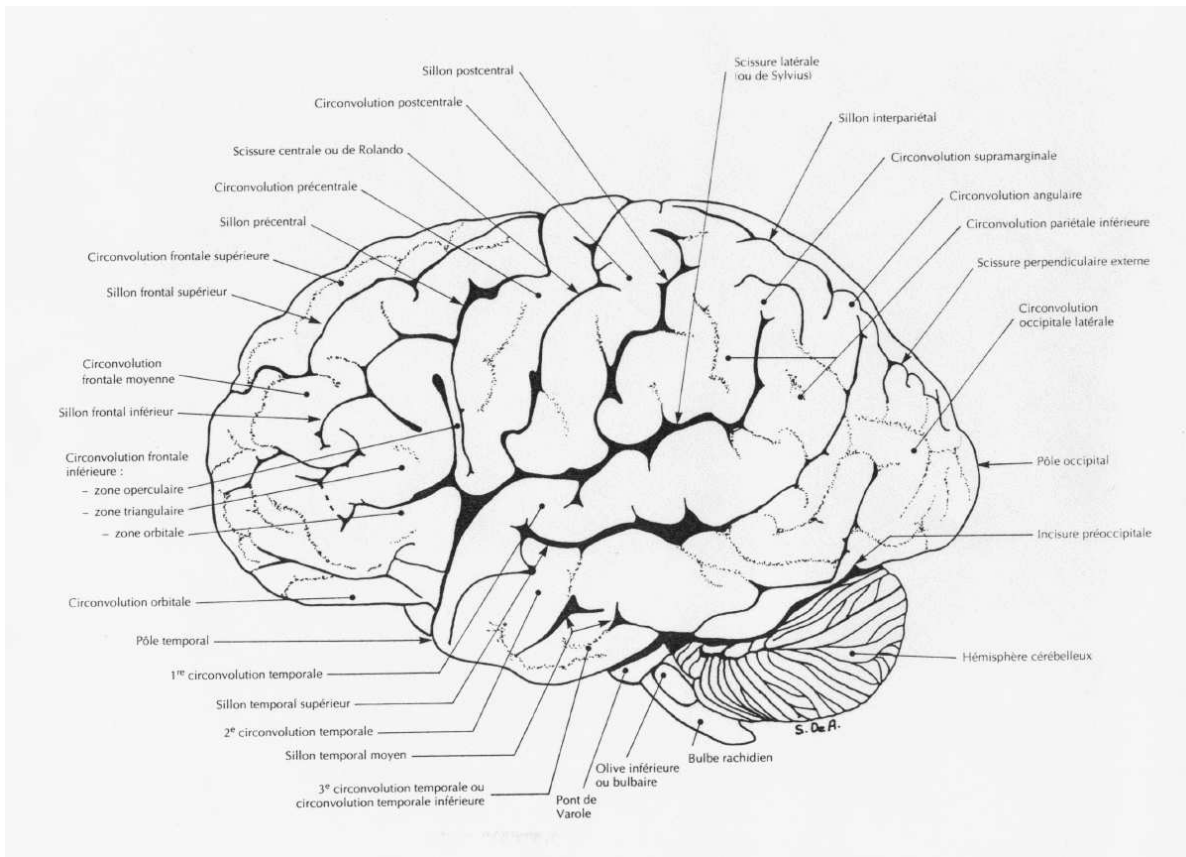


Figure 3.2: Définition des principaux sillons et gyri corticaux (vue latérale interne et externe).
Image tirée de [DEARMOND93]

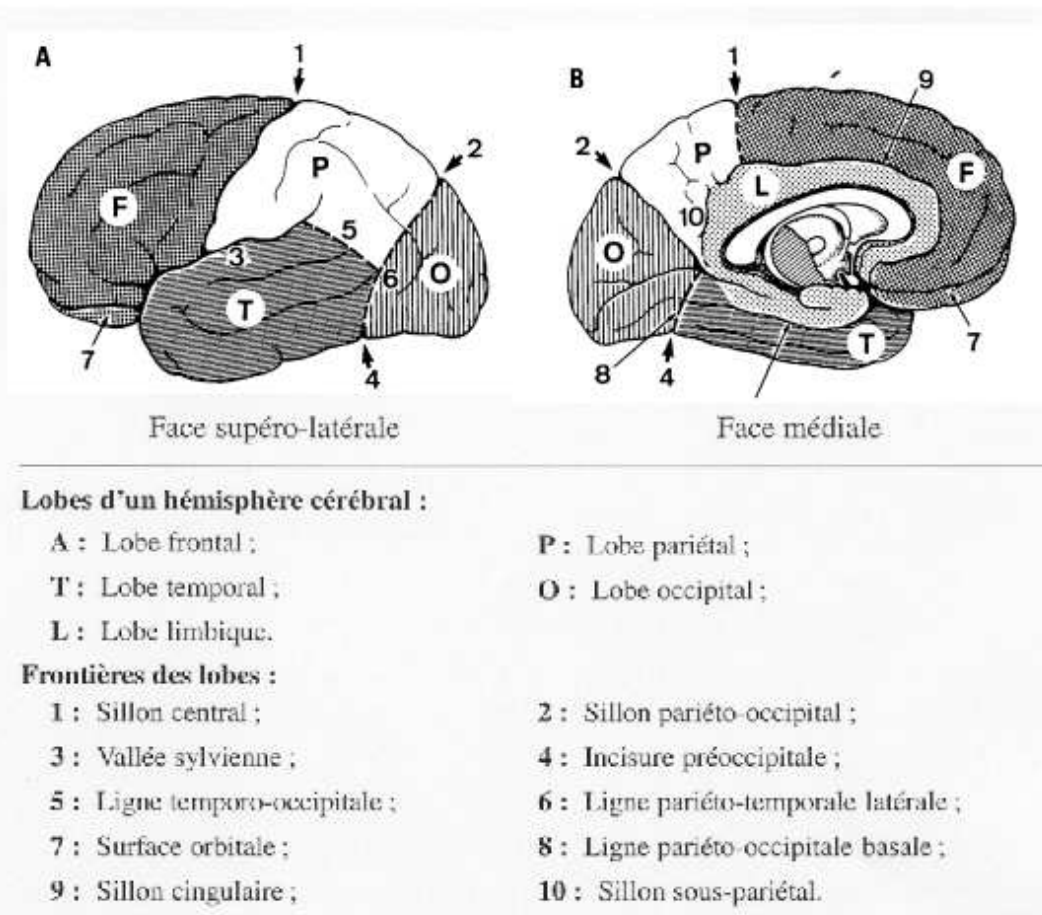


Figure 3.3: Définition des lobes cérébraux à partir d'amers anatomiques cérébraux (sillons, incisures, et lignes virtuelles). Image tirée de [ONO90]

HELLIER03], afin de rendre la méthode plus robuste. Le choix des *bons* plissements à apparier est largement ouvert mais il semble toutefois raisonnable d'utiliser des amers stables, identifiables de manière sûre et précise entre les individus (cf Chap. 5).

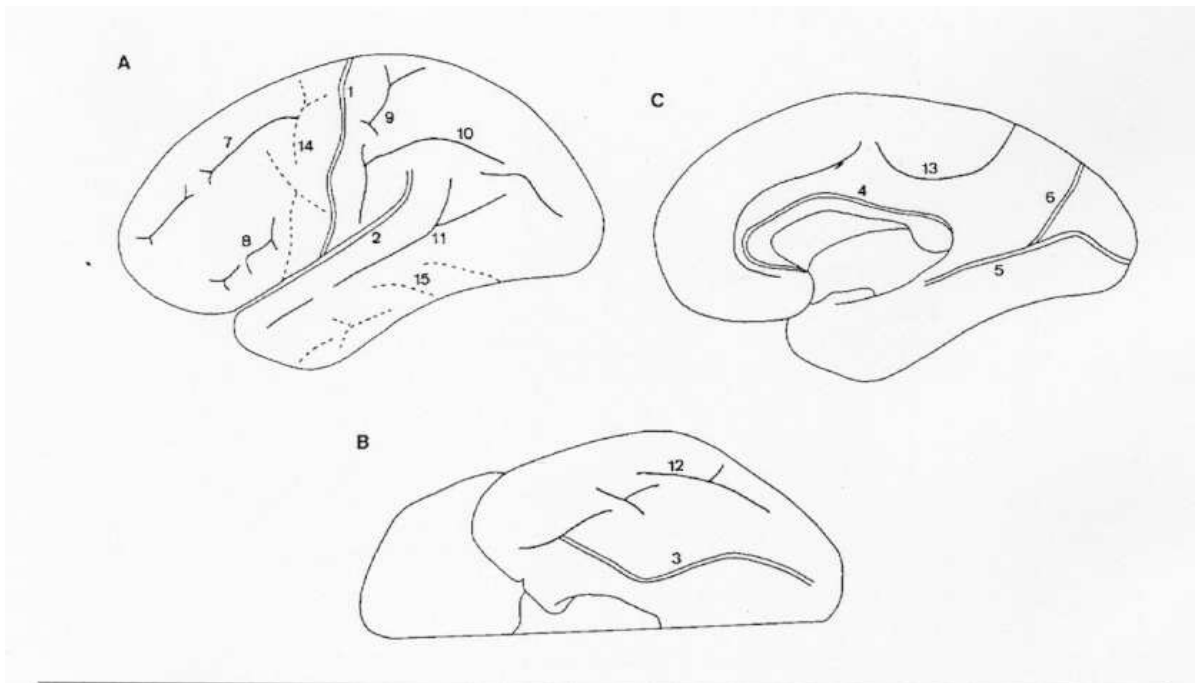
Dans ce travail, nous avons retenu le deuxième type d'approche, qui utilise en parallèle des informations structurelles, car elle apparaît particulièrement adaptée au cas des objets de morphologies très variables comme les sillons et les gyri, où l'information purement géométrique ne semble pas suffisamment discriminante. En outre, la définition anatomique des gyri est essentiellement *contextuelle*, en dualité avec les sillons les limitant, ce qui se prête facilement à une modélisation structurelle².

3.1.5 Définition des gyri à partir des sillons

La méthode que nous allons introduire maintenant permet de définir les gyri à partir des sillons les délimitant [CACHIA02b, CACHIA03b]. La principale difficulté pour définir les gyri à partir des

²Il est important de remarquer que, contrairement à la situation courante en robotique et en vision par ordinateur où il n'est pas possible d'avoir un référentiel *absolu* dans la scène d'étude, on peut facilement munir le cerveau d'un référentiel spatial, et donc s'affranchir des problèmes d'orientation inhérents aux méthodes structurelles. Le fait que le référentiel spatial ne soit pas très précis n'est pas un réel problème car l'information structurelle de la scène est censée y pallier.

sillons est due à leur très grande variabilité d'un cerveau à l'autre [ONO90], aussi bien quant à leur morphologie qu'à leurs possibles interruptions (voir Fig. 3.4). En outre, certaines aires gyrales (par exemple le gyrus occipital) sont délimitées par des frontières virtuelles (voir les atlas Fig. 3.1, Fig. 3.2, Fig. 3.3 et Fig. 3.4).



Faces d'un hémisphère cérébral :

A : Face supéro-latérale ;

B : Face inférieure ;

C : Face médiale.

Principaux sillons corticaux :

I. Sillons rarement interrompus :

1 : Sillon central ;

2 : Vallée sylvienne ;

3 : Sillon collatéral ;

4 : Sillon du corps calleux ;

5 : Sillon calcarin ;

6 : Sillon pariéto-occipital.

II. Sillons souvent interrompus :

7 : Sillon frontal supérieur ;

8 : Sillon frontal inférieur ;

9 : Sillon post-central ;

10 : Sillon intrapariétal ;

11 : Sillon temporal supérieur ;

12 : Sillon occipito-temporal ;

13 : Sillon du cingulum.

III. Sillons presque systématiquement interrompus :

14 : Sillon précentral ;

15 : Sillon temporal inférieur.

Figure 3.4: Variabilité topologiques des principaux sillons. Image tirée de [ONO90]

L'utilisation du diagramme de Voronoï [AURENHAMMER00] (ou diagramme par zones d'in-

fluence) propose un formalisme intéressant pour intégrer cette variabilité car il permet la parcellisation d'un domaine à partir d'un ensemble quelconque d'amers anatomiques (connexes ou non) en utilisant un critère de proximité à ces amers (voir Fig. 3.5).

Comme nous allons le voir dans la paragraphe suivant, ce formalisme permet de définir les gyri à partir des sillons les délimitant, et d'extrapoler cette définition dans les zones où les sillons sont interrompus. Ces diagrammes seront calculés géodésiquement à la surface corticale afin de prendre en compte la topologie bi-dimensionnelle du cortex³.

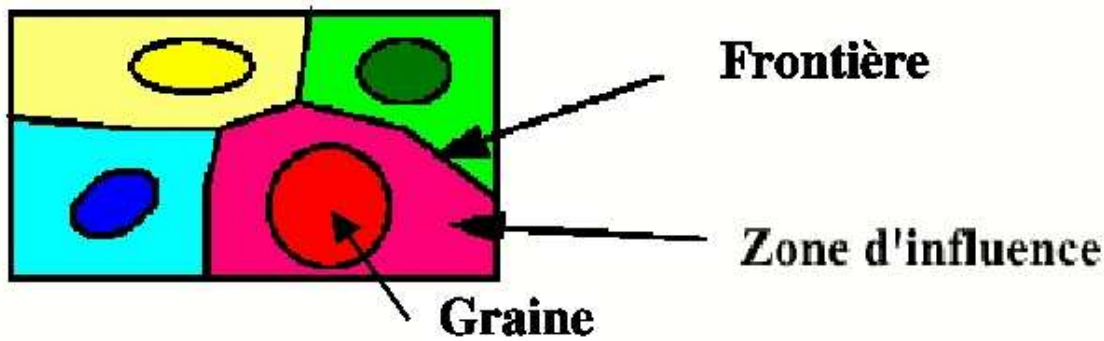


Figure 3.5: *Parcellisation de l'espace (ici bi-dimensionnel) suivant le principe du diagramme de Voronoï : chacune des quatres zones d'influence (respectivement jaune clair, vert clair, rose et bleu clair) correspond à l'ensemble des points qui sont plus proches d'une graine (respectivement jaune, verte, rouge et bleue) que de toutes les autres. Les frontières de cette parcellisation forment ce que l'on appelle parfois "le squelette par zone d'influence" (SKIZ) [LANTUEJOUL81]*

3.2 Description générale de la méthode

La méthode que nous introduisons maintenant permet une parcellisation en gyri, dans un premier temps de la surface corticale (2D), puis dans un second temps du ruban cortical (3D).

La parcellisation de la surface corticale se décompose en trois étapes :

1. Extraction et identification des sillons à partir de l'image brute (cf § 3.2.1).
2. Projection des lignes de fond de sillons sur le maillage de la surface corticale. Des post-traitements de type dilatation/squelettisation homotopique permettent d'obtenir des lignes continues d'épaisseur unité. Ces lignes sulcales servent ensuite de limites pour définir les gyri (cf § 3.2.2).
3. Définition des gyri à partir des sillons sur la surface corticale, puis sur le ruban cortical. Un modèle structural du motif sulco-gyral permet de définir pour chaque gyrus l'ensemble des sillons le délimitant. Deux diagrammes de Voronoï sont calculés géodésiquement au maillage cortical. Le but du premier diagramme est de définir les graines qui serviront pour définir le deuxième diagramme (chaque gyrus sera ainsi la zone d'influence d'une graine spécifique) (cf § 3.2.3).

³Deux points sur les murs opposés d'un sillon, très différents d'un point de vue fonctionnel, sont proches en 3D mais éloignés si l'on considère la distance calculée géodésiquement à la surface corticale (voir Fig. 5.10).

La parcellisation 3D du cortex s'obtient dans un second temps par propagation de la parcellisation 2D dans le ruban cortical (cf § 3.5).

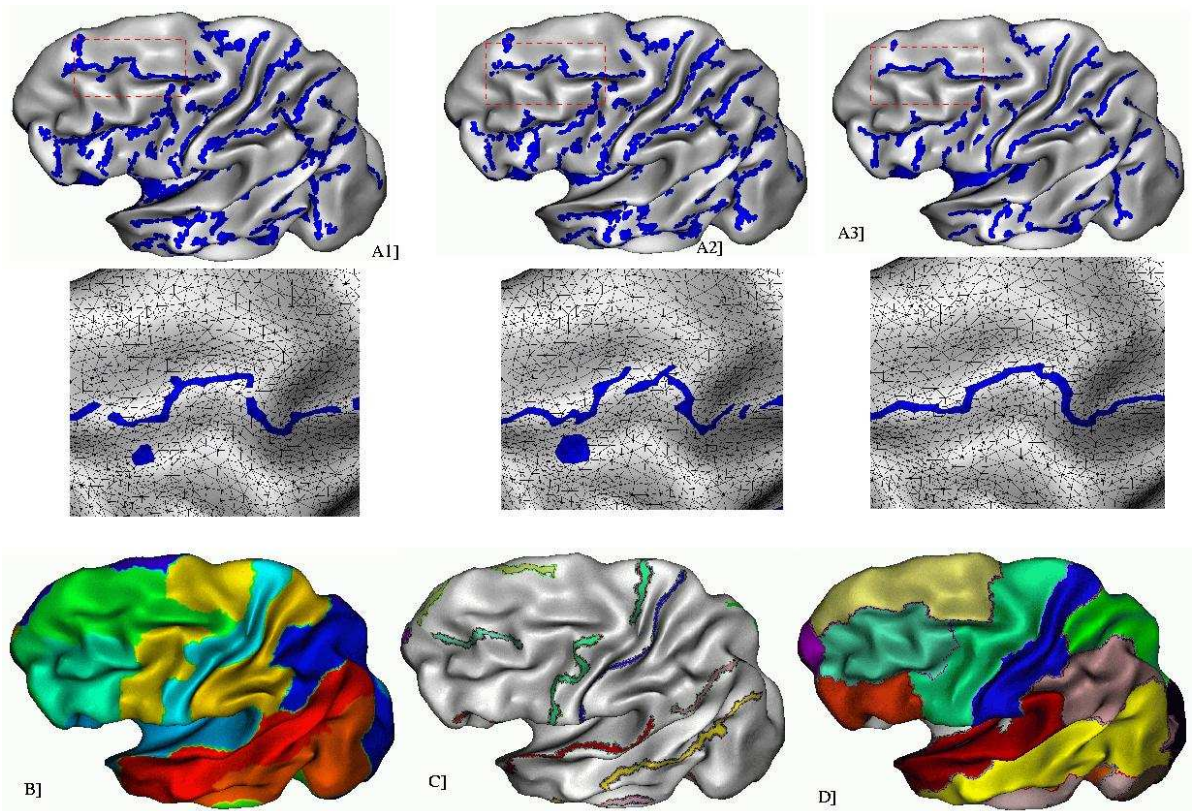


Figure 3.6: Cette figure présente le schéma global de la méthode de parcellisation de la surface corticale (représentée sur une version enflée de la surface par souci de clarté, les plis restant correspondent pour beaucoup à la parcellisation gyrale escomptée par l'algorithme). Chaque composante connexe de ligne de fond sulcale est premièrement projetée point-à-point (A1) puis globalement en utilisant une transformation affine (A2). Ensuite, la ligne projetée est fermée en utilisant un opérateur de morphologie mathématique (défini géodésiquement au maillage cortical), puis squelettisée pour obtenir une vraie ligne (ie continue) (A3). Un premier diagramme de Voronoï est calculé pour les graines correspondantes aux lignes projetées en utilisant une distance géodésique (B). Ce diagramme fournit une parcellisation en zones sulcales de la surface. Les graines qui seront utilisées pour définir les gyri sont les frontières de ce premier diagramme ; le choix de ces frontières est déterminé initialement par l'utilisateur (C). Finalement, un second diagramme est calculé pour ces graines gyrales ; les graines sulcales ont été au préalable retiré du domaine où est calculé le diagramme afin d'empêcher la distance géodésique de traverser les fonds des sillons (D).

3.2.1 Segmentation et reconnaissance automatique des sillons

La première étape de la méthode est décrite dans [RIVIERE02]. Elle se fonde sur un système de reconnaissance automatique de *haut niveau* des sillons corticaux. Elle procure les principaux sillons

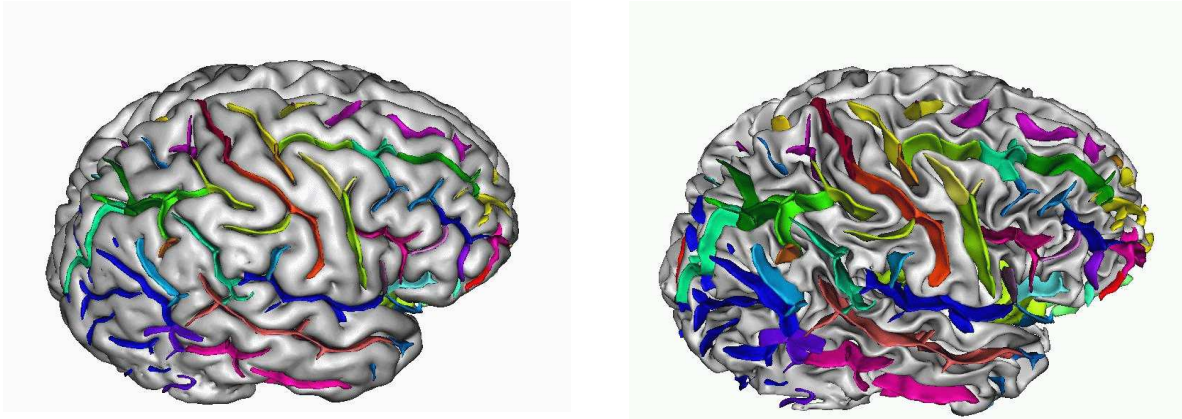


Figure 3.7: Un exemple du résultat de l'extraction et de l'identification des sillons (à droite le maillage de la matière blanche utilisée). Les couleurs correspondent aux différents noms utilisés par le neuroanatomiste pour entraîner le système de reconnaissance automatique [RIVIERE02]. Ces noms appartiennent à une hiérarchie de noms neuroanatomiques. La liste des sillon-frontières à partir de laquelle la parcellisation est faite est laissée au choix de l'utilisateur. Ainsi, différentes parcellisations peuvent être faites en fonction des besoins de l'utilisateur. Par exemple, de nombreux petits sillons peuvent être rassemblés en un unique sillon pour créer une longue frontière. D'autres sillons peuvent être omis parce que correspondant à une subdivision gyrale inutile (pour l'utilisateur).

étiquetés, chacun d'eux étant représenté par un ensemble de voxels issus de la segmentation d'un squelette (voir Fig. 3.7). Pour chaque sillon, des propriétés de topologie discrète permettent d'obtenir le sous-ensemble de voxels correspondant aux lignes de fond des sillons⁴ (parties principales et branches, voir Fig. 3.11), appelées *lignes sulcales* [MALANDAIN93, MANGIN95b].

Cette première étape de la méthode procure également deux maillages lisses de chaque hémisphère cérébral [MANGIN95b, MANGIN98b]. Chaque maillage, de topologie sphérique, correspond à l'interface entre la matière grise et la matière blanche. C'est sur cette surface corticale triangulée que les lignes sulcales seront projetées pour la définition ultérieure des gyri .

Le lecteur intéressé pourra se reporter à l'annexe B pour tous les détails techniques de cette étape.

3.2.2 Projection des lignes sulcales 3D sur la surface corticale

La parcellisation bi-dimensionnelle de la surface corticale en gyri (voir Fig. 3.8) nécessite un ensemble d'opérations (calcul de distance, dilatation, squelettisation) sur les lignes de fond des sillons géodésiquement au maillage cortical. Les sillons étant définis initialement dans l'espace natif 3D et non pas sur cette surface, une première étape de projection sur le maillage cortical est donc requise.

Cette étape de la méthode est très sensible et technique. Aussi, afin d'en avoir une vue globale nous

⁴A l'avenir, leur topologie devra être contrôlée, et peut être modifiée, avant leur projection sur le maillage de la surface corticale. En effet, nous nous sommes rendu compte que la continuité de ces lignes sulcales pouvait être quelques fois cassée parce que certains points de la ligne de fond du sillon ne sont pas conservés comme tels car étiquetés comme points de jonction (entre la ligne sulcale et des branches ou d'autres sillons). Une première dilatation volumique en 26-connexité suivie d'une érosion homotopique [MALANDAIN93, MANGIN95b] devra donc être appliquées aux lignes sulcales avant leur projection.

n'évoquerons dans ce paragraphe que ses aspects pratiques sans entrer dans les détails techniques. Une description précise de la méthode ainsi qu'une comparaison avec d'autres approches est proposée dans le paragraphe 3.3.

- **Conservation de la topologie des lignes sulcales** Afin de définir les gyri, les lignes projetées devront agir comme des murs pour la propagation de la distance géodésique : leur connexité doit donc être préservée durant la projection.
- **Différence d'échantillonnage spatial** La préservation de la connexité durant la projection n'est pas évidente en partie à cause de la différence d'échantillonnage spatial entre le volume initial en 3D (dans lequel les lignes sulcales sont définies) et la surface corticale triangulée. En outre, l'échantillonnage du maillage n'est pas régulier car il résulte d'un algorithme de décimation qui adapte la taille des triangles à la courbure locale.
- **Variabilité morphologique** La topologie initiale des lignes sulcales ne peut pas être fixée *a priori* parce que certains sillons peuvent être interrompus, c'est-à-dire composés de divers petits plis et branches dont les lignes de fond ne se touchent pas. Les traitements morphologiques (fermeture, squelettisation) calculés géodésiquement au maillage doivent donc garantir à chaque composante initialement connexe d'être un objet simplement connexe après la projection.
- **Localisation des lignes sulcales** Une autre contrainte importante est la localisation de la projection des lignes de fond de sillons, qui sont censées correspondre aux parties les plus profondes des plis de la surface corticale (voir Fig. 3.11).

L'approche suivante en trois étapes permet de satisfaire au mieux ces contraintes :

1. Projection de chaque point de fond *séparément* en utilisant une contrainte sur la position du point projeté.
2. Transformation affine de *chaque composante connexe* afin de lui imposer une cohérence *globale* (voir Fig. 3.6).
3. Fermeture et squelettisation morphologique des lignes projetées.

3.2.3 Parcellisation en gyri

Une fois que les lignes de fond des sillons ont été projetées sur la surface corticale, tous les traitements se font géodésiquement à la surface corticale. Aussi, par abus de langage, nous utiliserons le terme *géodésique* pour signifier *géodésiquement ou conditionnellement au maillage de la surface corticale*.

Le gyrus comme zone d'influence Le principe général de la parcellisation de la surface corticale en gyri est de définir chaque gyri comme la *zone d'influence* d'une graine spécifique, c'est-à-dire le domaine de l'espace plus proche de cette graine que de n'importe quelle autre (la distance étant calculée conditionnellement à la surface corticale). Ainsi, si l'on parvient à définir un ensemble de graines placées approximativement au niveau des crêtes des gyri recherchés, chaque gyrus sera alors la zone d'influence de sa propre graine (voir Fig. 3.8).

Afin de contraindre les fonds des sillons à être les frontières de ces zones d'influence, on leur imposera de ne pas faire partie du domaine est calculé de diagramme de Voronoï : ainsi les plus courts chemins ne pourront *passer à travers* ces lignes.

D'un point de vue pratique, le diagramme est obtenu à partir de dilatations successives des graines des gyri qui sont stoppées soit au niveau des fonds de sillons, soit lorsque deux zones d'influence se touchent. Dans ce dernier cas, la distance sous-jacente au diagramme permet ainsi d'interpoler la frontière dans les zones où les sillons sont interrompus (limites anatomiques virtuelles). Néanmoins,

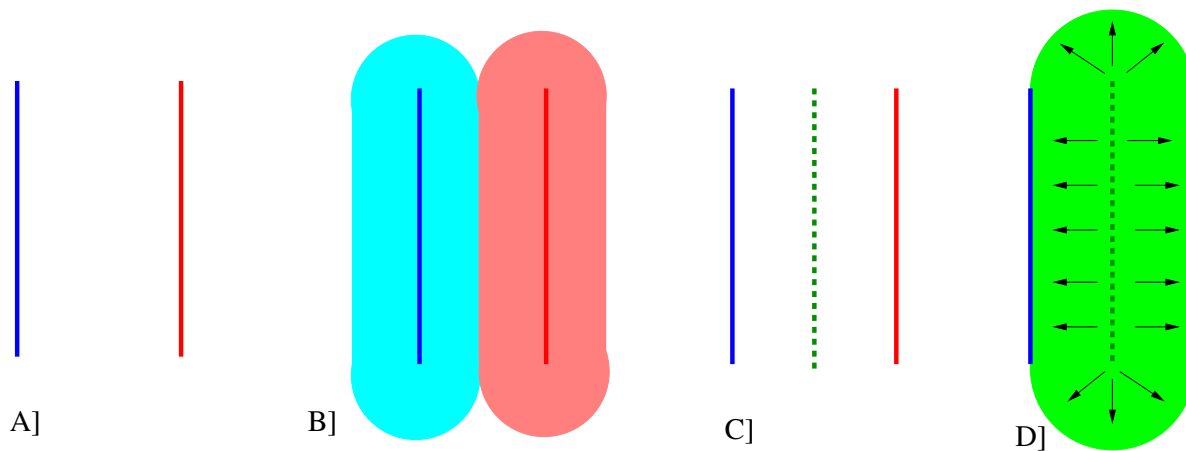


Figure 3.8: **Principe général de la définition d'un gyrus à partir de deux sillons parallèles en utilisant le principe du Diagramme de Voronoï.** A] Deux sillons parallèles schématiques. B] Définition du diagramme de Voronoï des lignes sulcales i.e. parcellisation du domaine en zones d'influence des sillons. C] Les frontières entre les deux zones d'influence procurent la graine du gyrus. D] Le gyrus délimité par deux sillons parallèles peut être obtenu comme la zone d'influence de la graine précédente. Les deux lignes sulcales initiales doivent être retirées du domaine afin d'empêcher la propagation de front, sous-jacent à la construction du diagramme de Voronoï, de les traverser (un gyrus doit se finir au fond des sillons le limitant). Les autres frontières du gyrus sont induites par la compétition avec les autres gyri.

cette distance est seulement une approximation de la vraie distance géodésique euclidienne. Elle est obtenue grâce à un algorithme standard issu de la théorie des graphes : la distance géodésique entre deux nœuds du maillage est estimée comme le plus court chemin reliant ces deux nœuds à travers les arêtes du graphe. Le diagramme est calculé efficacement en utilisant une propagation de front épais [VERWER89] (une description détaillée de cet algorithme est proposée dans le paragraphe 3.4.1).

Des sillons aux gyri Les quatre étapes qui suivent permettent de définir une parcellisation gyrale de la surface corticale à partir des lignes de fond de sillons. Cette parcellisation est obtenue comme un diagramme de Voronoï, calculé à partir d'itérations de dilatations de graines gyrals, suivant une distance calculée géodésiquement à la surface triangulée.

1. La première étape de la parcellisation gyrale permet la définition des graines des gyri. Elles sont obtenues à partir de chaque paire de «sillon-frontières» fournie par l'utilisateur. La définition de ces graines nécessite le calcul du diagramme de Voronoï des lignes sulcales étiquetées (voir Fig. 3.6.B). Le but de ce diagramme est la détection des frontières entre les zones d'influence des paires de sillons-frontières données par l'utilisateur (voir Fig. 3.6.C) (une telle frontière représentera plus tard la graine correspondant à un gyrus). L'ensemble des frontières de ce diagramme est parfois appelé squelette par zone d'influence (SKIZ) [LANTUEJOUL81].
2. Les frontières utilisées comme graines gyrals correspondent aux nœuds qui ont exactement deux étiquettes différentes dans leur voisinage, ces étiquettes étant spécifiées par l'utilisateur dans les paires de sillons. Cette définition amène donc les graines gyrals à une position équidistante des frontières sulcales imposées. Cette localisation semble être la meilleure, en considérant que les trous entre les frontières sulcales seront remplis via une compétition entre les graines environnantes. Avec ce choix, les frontières virtuelles seront équidistantes des deux graines gyrals en compétition.

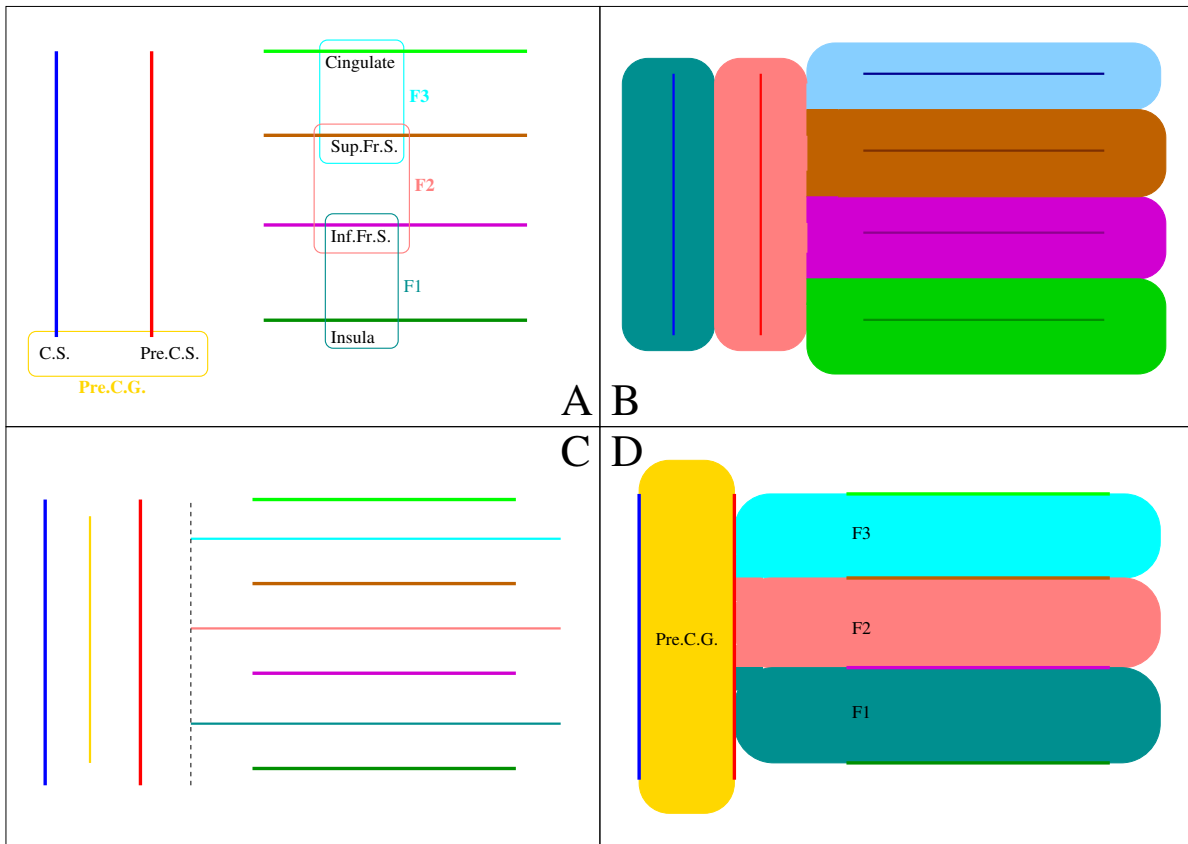


Figure 3.9: **Sélection des graines gyrales. Exemple schématique pour la parcellisation du lobe frontal** A] Définition des lignes sulcales (sillon central (C.S.), pré-central (Pre.C.S.), frontal supérieur (Sup.Fr.S), inférieur (Inf.Fr.S.)) des sillons impliqués pour définir un gyrus (gyrus pré-central (Pre.C.G.), F1, F2, F3). B] Définition du diagramme de Voronoï (ie des zones d'influence des sillons). C] Sélection des graines gyrales : seules les frontières correspondant à une paire de sillons délimitant un gyrus sont prises comme graines de gyrus. D] Le diagramme de Voronoï des graines gyrales. Les lignes sulcales sont enlevées du domaine avant le processus de dilatation des graines. La distance sous-jacente au diagramme de Voronoï permet à la méthode d'extrapoler les limites des gyri là où les sillons ne fournissent pas de limites.

3. La troisième étape permet la parcellisation de la surface corticale en gyri (voir Fig. 3.6.D). Les lignes sulcales sont pour cela retirées du domaine, afin d'empêcher la dilatation de traverser ces frontières limitantes. Un diagramme de Voronoï est alors calculé à partir des graines gyrales fournies par l'étape précédente.
4. Finalement, ce diagramme intermédiaire est utilisé comme graine pour un dernier diagramme calculé pour tout le maillage, afin de remplir les lignes sulcales précédemment enlevées du domaine.

3.3 Projection des lignes de fond de sillons

L'algorithme de parcellisation nécessite que chaque composante connexe de ligne de fond de sillon soit une barrière infranchissable. Aussi, chaque ligne de fond continue en voxels doit être transformée en une ligne continue de nœuds du maillage. Cette étape, qui permet la transition du monde **tridimensionnel** des voxels au monde du maillage cortical de topologie sphérique **bidimensionnelle**, constitue la partie la plus technique de la parcellisation.

Pour obtenir ce résultat, chaque composante connexe de ligne de fond sulcale est projetée en deux étapes : premièrement en utilisant une transformation affine (afin d'éviter la création de larges trous entre les points projetés), puis en traitant l'ensemble des nœuds projetés avec des opérateurs morphologiques (définis géodésiquement au maillage) afin d'obtenir une ligne simplement connexe.

Un point important réside dans le choix de la propriété géométrique utilisée pour contraindre le processus de projection. Trois approches différentes ont été comparées, pour finalement aboutir à retenir la méthode utilisant le plan tangent à la surface du sillon en chaque point de fond.

Dans ce qui suit, nous décrirons premièrement la comparaison de ces trois projections point à point. Puis, nous introduirons une projection régularisée, qui est une adaptation du classique algorithme ICP [BESL92, FELDMAR96]. Enfin, nous terminerons sur le post-traitement morphologique géodésique.

(Par souci de clarté, les explications suivantes ne se rapporteront qu'à une seule composante connexe de ligne de fond sulcale. Tous les traitements sont donc appliqués indépendamment pour chaque composante connexe.)

3.3.1 Appariement point-à-point

L'algorithme décrit dans ce paragraphe permet de projeter chaque voxel M_i^v de la ligne sulcale vers un nœud M_i^t de la triangulation représentant la surface corticale.

Trois approches différentes ont été testées, chacune correspondant à un *a priori* différent sur la contrainte pour la localisation de la ligne projetée. Dans chaque cas, M_i^t est défini comme le nœud du maillage minimisant une distance à M_i^v .

3.3.1.1 Domaines à forte courbure

Dans cette approche, on postule que les points de fonds de sillons projetés doivent correspondre à des nœuds du maillage où la courbure est importante. En effet, on peut supposer qu'une courbure négative importante est un bon indicateur de la présence du fond d'un plissement cortical. Pour être plus précis, en supposant que le maillage sphérique est orienté, les nœuds de fond de sillon recherchés doivent avoir une courbure moyenne fortement négative.

Cette contrainte *a priori* est intégrée au processus en modifiant la définition de la distance entre un point de fond M_i^v et un nœud quelconque du maillage M :

$$d^{Curv}(M_i^v, M) = d_E(M_i^v, M) + \alpha^{Curv} Curv(M) \quad (3.1)$$

où α^{Curv} est un poids constant positif, $d_E(M_i^v, M)$ représente la distance euclidienne 3D et $Curv(M)$ la courbure discrète du maillage au nœud M . Cette courbure discrète est estimée d'une manière heuristique par :

$$Curv(M) = \text{sign}(\overrightarrow{MB} \cdot \overrightarrow{n_M}) d_E(M, B) \quad (3.2)$$

où B est le barycentre des nœuds du voisinage ($B = \sum M_i$, avec M_i le i^{eme} voisin du nœud M), et $\overrightarrow{n_M}$ la normale du maillage au node M . On utilise cette heuristique rapide pour la régularité de la carte de courbure qu'elle procure.

Le nœud M est donc obtenu comme compromis entre sa proximité euclidienne avec le voxel M_i^v et la courbure (négative) locale du maillage dans son voisinage.

3.3.1.2 Profondeur maximale

Dans cette approche, on postule que les points de fond de sillon doivent être situés aussi profondément que possible dans le cortex. En effet, les fonds de sillons peuvent être vus comme des maxima locaux de profondeur. Comme dans la précédente approche, cette contrainte *a priori* est intégrée dans la définition de la distance entre un point de fond M_i^v et un point M quelconque du maillage :

$$d^{Depth}(M_i^v, M) = d_E(M_i^v, M) + \alpha^{Depth} Depth(M) \quad (3.3)$$

où $Depth(M)$ correspond à la profondeur géodésique au nœud M . Le calcul de la profondeur géodésique suit les étapes suivantes (une approche similaire peut être trouvée dans [RETTMAN02]) (cf Fig. 3.10) :

1. Appliquer une fermeture morphologique 3D du masque de la matière blanche.
2. Appliquer une érosion 3D de 5mm du masque fermé.
3. Définir tous les points du maillage en dehors du masque comme sommet d'un gyris. La profondeur géodésique de tous ces nœuds est alors nulle.
4. Calculer la distance géodésique à ces sommets, en utilisant la propagation de front décrite plus loin.

3.3.1.3 Approche géométrique

Dans cette approche, les lignes sulcales sont obtenues comme l'intersection du prolongement de la surface corticale avec le maillage cortical. La surface corticale, en effet, est supposée représenter une notion proche de l'axe médian du pli cortical, qui devrait séparer la surface corticale au bon endroit (voir Fig. 3.12).

Plus précisément, pour chaque point M_i^v de la ligne sulcale, le plan tangent Π_i à la surface sulcale est estimé à partir de ses m_i 26-voisins N_i^j inclus dans le squelette du pli. Il est facile de montrer que le vecteur normal \vec{n} définissant ce plan tangent, obtenu en minimisant la somme des carrés des distances des m_i points $\{N_i^1, \dots, N_i^{m_i}\}$ au plan, correspond au vecteur propre associé à la plus grande valeur propre de la matrice $\Omega = \sum_{j=1}^{m_i} (M_i^j - M_i^v)(M_i^j - M_i^v)^T$ [CHUNG01].

Le point projeté M_i^t de M_i^v est le nœud le plus proche de M_i^v , avec une distance euclidienne 3D, dans une bande de un millimètre définie autour des deux côtés du plan tangent Π_i .

3.3.1.4 Comparaison des trois méthodes

Grâce à l'étape suivante réalisant une transformation affine régularisée de chaque composante connexe, les trois méthodes de projection point à point donnent des résultats généralement bons (voir Fig. 3.14). Cela dit, les configurations particulières suivantes nous ont amenés à choisir la méthode fondée sur le plan tangent, car elle est la plus robuste (cela peut être compris par le fait que les hypothèses faites sur la meilleure position *a priori* pour la projection de la ligne sulcale (zones de forte courbure ou de profondeur maximale) ne sont pas toujours vérifiées).

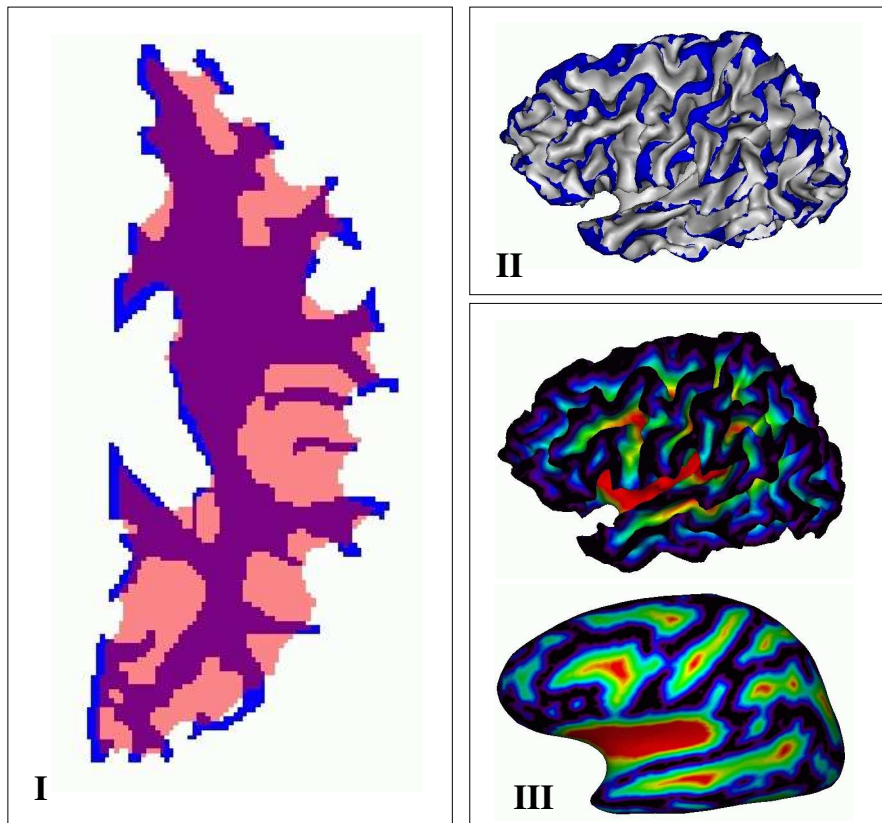


Figure 3.10: *Calcul de la profondeur géodésique. I] En bleu : coupe coronale du masque de la matière blanche ; en rose : érodé (2 mm) du masque de la matière blanche préalablement fermé (5mm) - II] Les nœuds du maillage en dehors du masque fermé/érodé (rose) sont marqués (en bleu) comme sommet d'un gyrus (profondeur nulle) - III] Calcul de la distance géodésique en utilisant une propagation de front (représentée sur le maillage lui-même et sur une version enflée). Les principaux sillons (central, temporal, insula...) apparaissent clairement.*

Gyrus enfoui Durant la gyrogénèse, certains gyri s'enfouissent dans la profondeur du cortex et peuvent plisser localement le fond et les murs de certains sillons [REGIS95, YOUSRY97, WHITE97, BOLING99]. De telles positions s'avèrent être des minima de profondeur géodésique relativement au reste du fond de sillon (voir le cas du sillon central à la Fig. 3.14). En pratique, la ligne de fond d'un sillon sur le maillage présente des variations de profondeur. Cela est problématique parce que la distance d^{Depth} biaise la projection vers le maximum local de profondeur et crée des trous dans la projection. En outre, les extrémités du sillon sont attirées vers des minima locaux de profondeur. Dans certains cas, ces gyri enfouis gênent également d^{Curv} parce qu'ils présentent localement une surface de courbure positive.

Sillon à fond plat La plupart du temps, l'aspect des plissements sur la surface de la matière blanche est bien décrit par des surfaces ayant une forme en V, c'est-à-dire des surfaces dont les points avec une courbure locale minimale forment une ligne de fond simple, correspondant à la projection visée. Malheureusement, on peut observer dans certains cas des sillons avec une forme en U (i.e. dont le fond de la matière blanche est plat). Dans de telle situations, la ligne visée se sépare en deux lignes erronées situées de part et d'autre du fond du sillon. Chaque point de la ligne est projeté aléatoirement sur l'une de ces deux positions (voir Fig. 3.13), et le résultat final après régularisation de la projection est assez

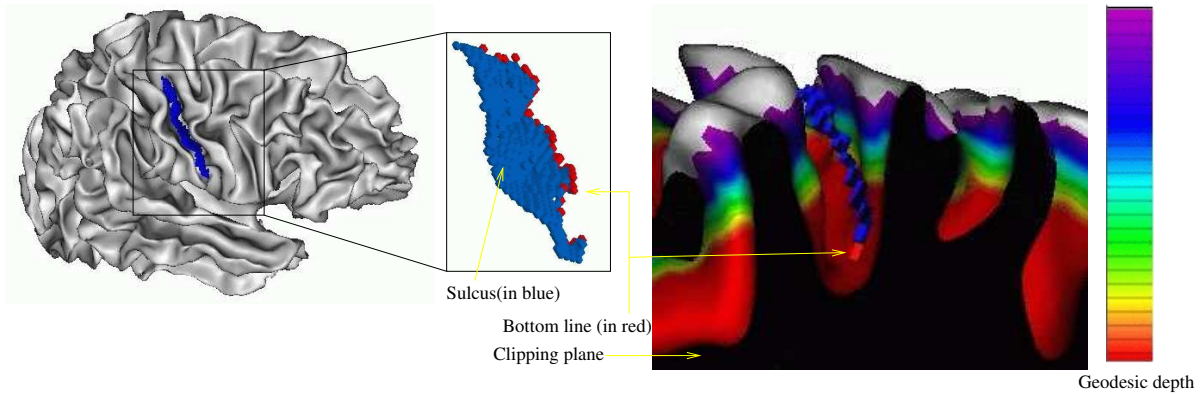


Figure 3.11: *Projection utilisant une information locale du maillage (courbure ou profondeur géodésique). Dans cet exemple, la ligne de fond de sillon est projetée sur la surface corticale en suivant la ligne de plus grande distance géodésique au sommet du gyrus.*

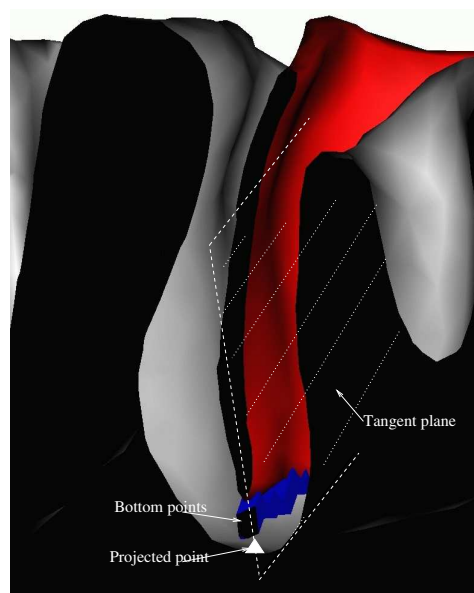


Figure 3.12: *Projection de la ligne de fond de sillon en utilisant l'intersection du plan tangent à la surface sulcale avec le maillage de la surface corticale.*

imprévisible.

Définition précise de la profondeur nulle La définition de la profondeur géodésique n'est pas une tâche évidente parce qu'elle requiert la définition d'un niveau de référence (la profondeur nulle), ce qui n'est pas toujours clair d'un point de vue anatomique, spécialement pour les zones enfouies comme l'insula. Quand un gyrus est trop enfoui pour être inclus dans le niveau de référence, la ligne de profondeur est mal définie.

Une comparaison pour tout le processus de projection appliqué au sillon central avec les trois méthodes de projection point à point est proposée Fig. 3.14. Dans la suite, la méthode de projection employée sera toujours celle utilisant le plan tangent.

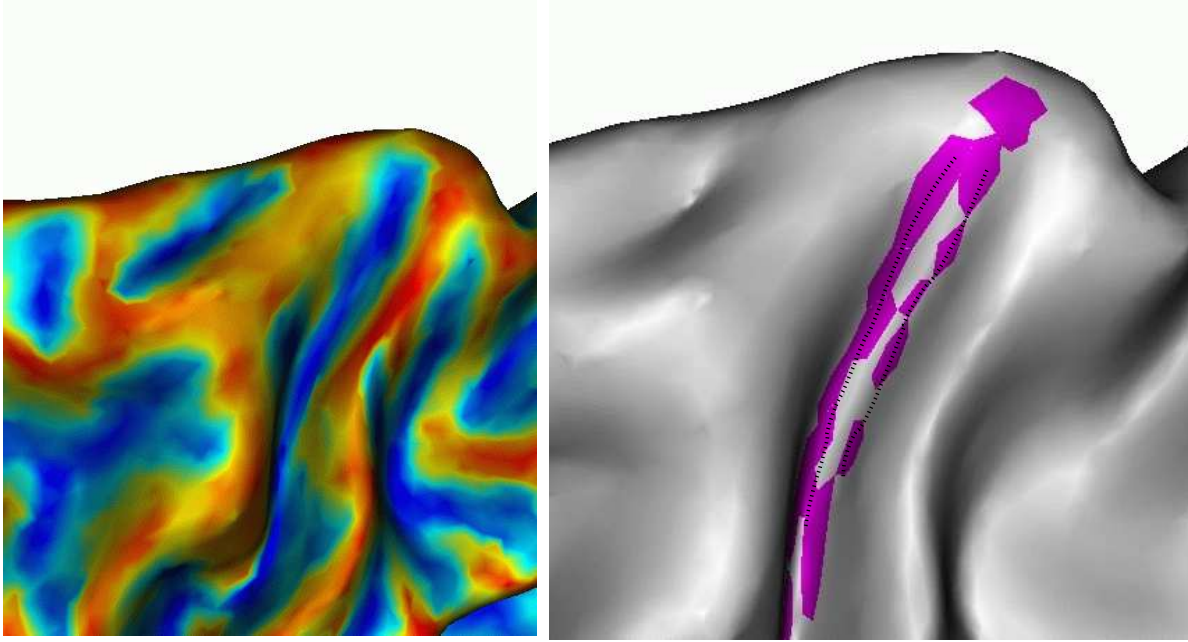


Figure 3.13: *Information de courbure (à gauche) et séparation des lignes sulcales projetées quand le fond du plissement cortical est plat (à droite).*

3.3.2 Projection robuste

Dans ce paragraphe, nous proposons une méthode simple pour régulariser la projection point à point obtenue précédemment. Son objectif principal est de minimiser l'étendue des trous qui peuvent exister à l'intérieur des ensembles de points projetés. Ces trous peuvent s'expliquer soit par une mauvaise estimation du plan tangent (ce qui peut arriver par exemple à cause de la présence de branches le long du squelette du sillon), soit par la présence de larges triangles dans un fond plat de sillon, ce qui gêne le calcul de l'intersection discrète avec le plan tangent.

L'approche que nous avons choisie pour s'affranchir de ces problèmes est de réduire le nombre de degrés de liberté utilisés pour projeter l'ensemble initial de points de fond de la ligne sulcale : la projection point à point, en effet, n'inclut aucune contrainte sur la cohérence de l'ensemble de points. Pour cela, nous nous proposons d'utiliser une transformation *globale* pour projeter la ligne sulcale sur le maillage.

La transformation retenue est la transformation affine qui minimise la somme des distance quadratiques entre les points de fond et leur projection point à point. L'estimation de la transformation est faite à partir d'un processus en deux étapes incluant une méthode de détection des points aberrants afin de la rendre plus robuste⁵ :

1. Une première estimation de la transformation affine A^{init} est faite après avoir retiré les points M_i^v dont la projection M_i^t est trop éloignée. Cette première détection des points aberrants est effectuée avec un simple seuillage sur la distance euclidienne (en pratique 10mm). Puis, une nouvelle projection M_i^{init} est calculée pour chaque M_i^v comme le nœud du maillage le plus proche du point transformé $A^{init}M_i^v$. On fait l'hypothèse que la première estimation de A^{init}

⁵Il est important de noter que cette estimation n'a pas besoin d'être très sophistiquée puisque des post-traitements morphologiques seront appliqués dans un deuxième temps pour boucher les trous dans les zones du maillage. Ainsi, l'utilisation d'un critère robuste [HUBER81] à la place de l'erreur quadratique ne modifierait pas réellement le résultat final.

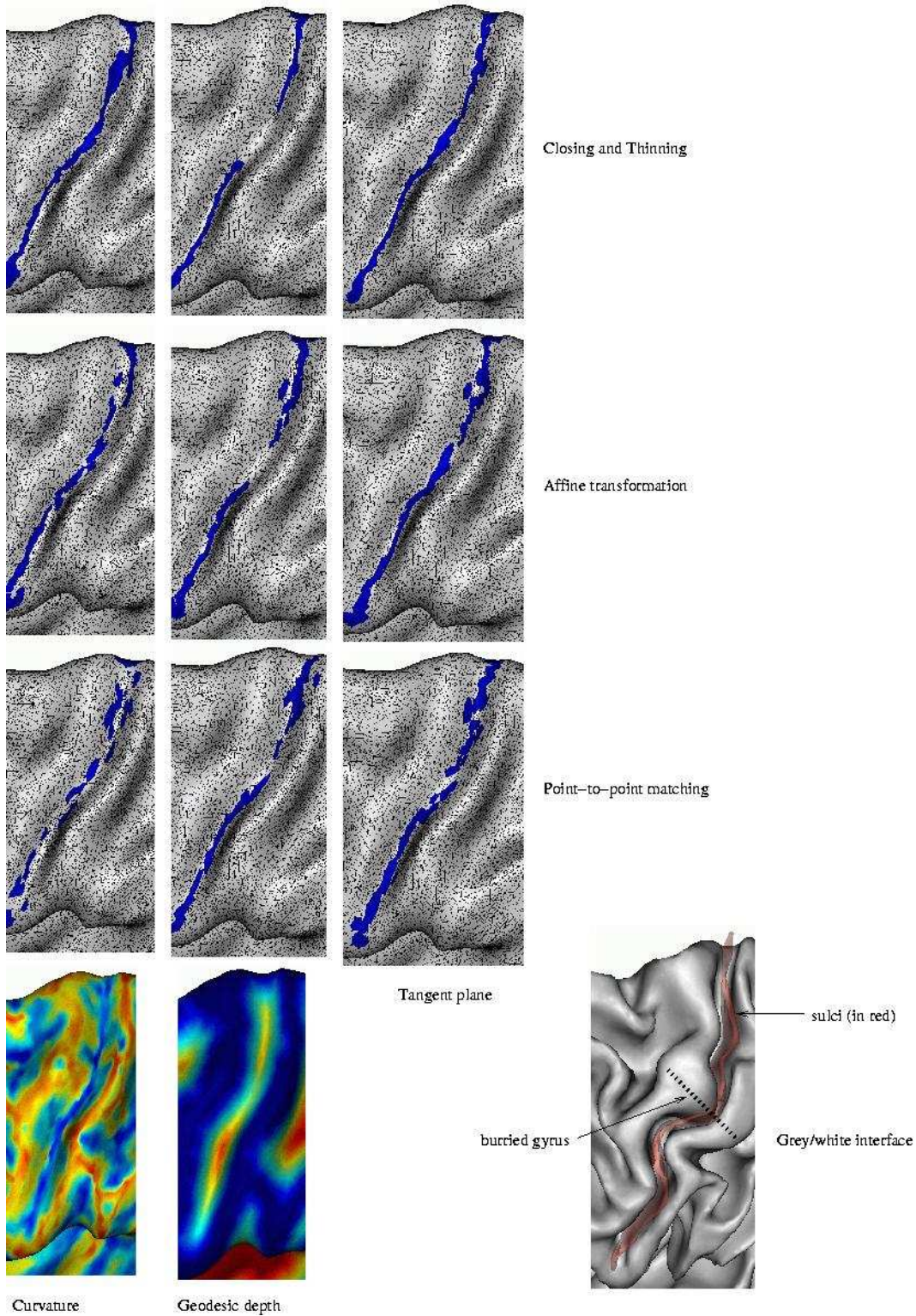


Figure 3.14: *Projection, fermeture et amincissement du sillon central. De gauche à droite : projection utilisant la courbure, la profondeur géodésique, et le plan tangent. De bas en haut : première projection utilisant l'appariement point-à-point, transformation affine, fermeture et amincissement.*

est une bonne approximation de la transformation finale. Ainsi, elle sera utilisée pour obtenir une meilleure détection de points aberrants.

2. Une seconde estimation (*tamisée*) de la transformation affine A^{final} est faite après avoir écarté un pourcentage fixé p des points M_i^v , qui présentent la plus grande distance euclidienne entre M_i^t et M_i^{init} (en pratique $p=10\%$).

Son but est d'éliminer les points dont la projection point à point n'est pas cohérente avec la majorité des points de fond. La transformation finale A^{final} est utilisée pour obtenir la projection finale de tout l'ensemble de M_i^v

3.4 Traitements morphologiques géodésiques à la surface corticale maillée

La dernière étape de la méthode de projection a pour objectif de boucher les trous potentiels dans l'ensemble des points ainsi projetés qui devront servir de barrière infranchissable durant le calcul du diagramme de Voronoï final. Elle est obtenue grâce à une dilatation de la ligne projetée ; cette dilatation est définie conditionnellement au maillage de la surface corticale.

La taille de la dilatation est obtenue de manière itérative : il s'agit de la taille minimale permettant d'obtenir un objet simplement connexe (cette propriété est caractérisée par le calcul du nombre de composantes connexes de l'objet ainsi que l'utilisation du nombre d'Euler en dimension 2).

Enfin, une squelettisation homotopique conservant la topologie est appliquée à l'ensemble dilaté afin d'obtenir une ligne fine, c'est-à-dire une chaîne de nœuds connectés.

3.4.1 Dilatation géodésique et diagrammes de Voronoï

L'algorithme A^* Toutes les distances géodésiques utilisées dans cette méthode proviennent de l'algorithme de propagation de fond épais proposé dans [VERWER89]. Cet algorithme est un cas particulier de l'algorithme A^* [HART68], qui fournit la longueur $d(n)$ du plus court chemin dans un graphe à partir d'un ensemble de nœuds S vers un nœud quelconque n . Dans notre situation, on considère le maillage de la matière blanche comme un graphe valué, dont la longueur des arêtes correspond simplement à la longueur euclidienne. La longueur $d(n)$ est initialisée à zéro pour l'ensemble S et à une valeur infinie ailleurs. Les nœuds sont alors traités dans un ordre spécifique, déterminé par la longueur du chemin vers S .

Les longueurs et l'ordre sont calculés récursivement durant le processus de recherche : si n' est un voisin de n , alors $d(n')$ est mis à jour par $d(n) + d(n, n')$ quand il permet une baisse de la longueur. Cet algorithme peut être compris comme la propagation d'un front épais, constitué de points positionnés dans un petit intervalle de distance à l'ensemble de points. Ce front est initialisé avec l'ensemble S . Le front est alors itérativement mis à jour en enlevant les points les plus proches de S après avoir propagé la longueur à leurs voisins, et les avoir ajoutés au front s'ils n'ont pas encore été atteints.

Limites de cette approche Cet algorithme ne fournit qu'une grossière approximation de l'exacte distance euclidienne géodésique. Aussi, il ne peut pas être utilisé pour développer une réelle morphologie mathématique, les dilatations ne pouvant pas être composées correctement. Néanmoins, le résultat est suffisant pour obtenir une simple dilatation, quasi isotrope, en appliquant un seuil à la carte de distance géodésique. Par souci d'efficacité, la propagation de front est arrêtée une fois le seuil atteint.

Diagramme de Voronoï Les diagrammes de Voronoï sont calculés en utilisant le même algorithme de propagation de front, avec une mise à jour additionnelle d'une image d'étiquettes $l(n)$. Une étiquette différente est donnée initialement à chaque graine. L'ensemble des graines est l'ensemble S à partir duquel est calculée la propagation de distance. Chaque mise à jour de $d(n')$ est suivi d'une mise à jour de $l(n')$ par $l(n)$, qui correspond à la graine de dilatation sous-jacente. Quand tous les nœuds du maillage ont été atteints, l'image d'étiquettes correspond au diagramme de Voronoï.

3.4.2 Points simples et squelettisation homotopique

L'ensemble simplement connexe est alors squelettisé afin d'obtenir une *vraie* ligne (i.e. une chaîne de nœuds connectés). Cette squelettisation est homotopique afin de préserver la topologie obtenue durant les étapes précédente.

Cet algorithme fait appel à la définition de points simples dans un espace 2D [SERRA82] : un point d'une image binaire est simple, c'est-à-dire peut changer de couleur (objet/fond) sans changement topologique de l'objet, si son voisinage immédiat contient exactement une composante connexe blanche et une composante connexe noire. On utilise cette caractérisation pour développer l'algorithme

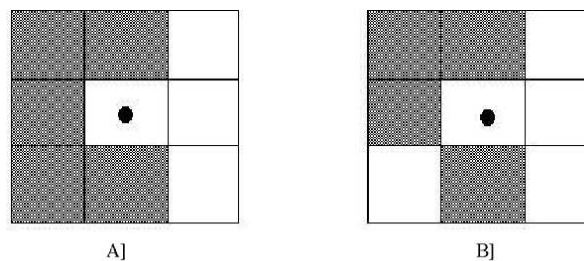


Figure 3.15: *Définition d'un point simple en dimension 2 : un point d'une image binaire est simple, c'est-à-dire peut changer de couleur (objet/fond) sans changement topologique de l'objet, si son voisinage immédiat contient exactement une composante connexe blanche et une composante connexe noire. A gauche le point est simple (1 composante blanche et 1 composante noire en 4-connexité) mais pas à droite (2 composantes blanches et 2 composantes noires en 4-connexité). Cette définition s'applique au cas des grilles non régulières, comme les triangulations décimées.)*

de squelettisation d'un objet défini sur un maillage :

1. Mettre tous les nœuds de l'objet connectés avec l'extérieur dans le front ;
2. Marquer tous les points qui ne sont pas simples comme «immortels» ;
3. Répéter jusqu'à ce que le front soit vide :
 - (a) Répéter jusqu'à ce que le front soit vide :
 - i. Enlever le prochain point du front ;
 - ii. Calculer sa caractérisation topologique s'il n'est pas «immortel» ;
 - iii. Si c'est un point simple, le retirer de l'objet et mettre à jour la caractérisation ;
 - (b) Mettre tous les nœuds connectés à l'extérieur dans le front.

3.5 Parcellisation volumique du cortex

Nous proposons dans cette section une méthode permettant de propager la parcellisation de la surface corticale obtenue précédemment à tout le ruban cortical. Comme dans le cas de la parcellisation surfacique, la parcellisation volumique utilise le formalisme des diagrammes de Voronoï. Toutefois, dans le cas volumique, les graines gyrales ne sont pas définies à partir des frontières du diagramme de Voronoï des sillons mais directement à partir de parcelles de la surface corticale. La méthode de parcellisation volumique proposée est donc constituée de deux étapes :

- **Définition des graines gyrales 3D**, obtenues à partir de la projection dans le masque 3D du ruban cortical des parcelles du maillage de la surface corticale .
- **Parcellisation du ruban cortical en gyri**, obtenue à partir du diagramme de Voronoï 3D des graines gyrales, calculé géodésiquement au ruban cortical.

3.5.1 Définition des graines gyrales 3D

Les parcelles surfaciques sont définies initialement en tant que nœuds du maillage de la surface corticale interne. Pour qu'elles puissent être utilisées comme graines du diagramme de Voronoï volumique, il est donc nécessaire de pouvoir les définir également dans le masque volumique du cortex. On utilise pour cela une projection point-à-point des nœuds du maillage vers les voxels du volume ; une contrainte sur la direction et le sens de la projection⁶ permet d'éviter que des points appartenant au mur d'un sillon ne se projette sur le mur opposé.

La projection du nœud M_i du maillage de la surface corticale interne dans le volume 3D est le voxel \hat{V}_i du masque volumique \mathcal{C} du cortex, qui est le plus proche du nœud M_i dans la direction de la normale \vec{n}_{M_i} au maillage. \hat{V}_i est donc le voxel V qui minimise la distance $d_E(V, M_i - \alpha\vec{n}_{M_i})$ où $-\alpha\vec{n}_{M_i}$ correspond à un «petit» déplacement à l'intérieur du cortex (les normales sont orientées par défaut de l'intérieur vers l'extérieur du maillage) dans la direction de la normale \vec{n}_{M_i} .

Chercher le voxel le plus proche du point $M_i - \alpha\vec{n}_{M_i}$, et non pas du point M_i assure que le voxel et le nœud M_i se situent dans le même mur du sillon⁷ (voir fig. 3.16). En pratique, α est fixé de telle sorte que le déplacement $\alpha\vec{n}_{M_i}$ soit de l'ordre de grandeur d'un déplacement de 1 voxel dans la direction de la normale (voir Fig. 3.17) :

$$\alpha = |\vec{n}_{M_i} \cdot \vec{e}| \quad \text{avec} \quad \vec{e} = (\epsilon_x, \epsilon_y, \epsilon_z)^T \quad (3.4)$$

avec ϵ_x, ϵ_y et ϵ_z , les dimensions du voxel selon les trois directions \vec{x}, \vec{y} et \vec{z} .

La méthode de parcellisation volumique que nous avons proposée se fonde sur les parcelles surfaciques pour définir les graines gyrales. Il aurait été possible d'utiliser la même définition des graines gyrales que dans l'approche surfacique, c'est-à-dire à partir des frontières des zones d'influences surfaciques (dans ce cas-là, il s'agirait de frontières surfaciques et pas non pas linéiques). Toutefois, deux arguments nous ont incités à utiliser les parcelles surfaciques pour définir les graines gyrales volumiques :

⁶Une autre solution, plus complexe, consisterait à projeter les parcelles sur la frontière interne du masque du cortex et non pas dans le masque tout entier. Dans ce cas-là, pour que la cohérence globale des parcelles soit conservée, il faudrait utiliser une projection *globale* des parcelles et pas seulement *point-à-point*.

⁷Si le maillage de la surface corticale interne correspondait *précisément* à la frontière interne du masque du cortex, il ne serait pas nécessaire d'utiliser le petit déplacement $-\alpha\vec{n}_{M_i}$. En pratique, ces deux surfaces sont souvent localement décalées (voir Fig. 3.16) à cause de la régularisation spatiale induite par l'algorithme (triangulation, décimation et lissage) utilisé pour mailler la surface corticale.

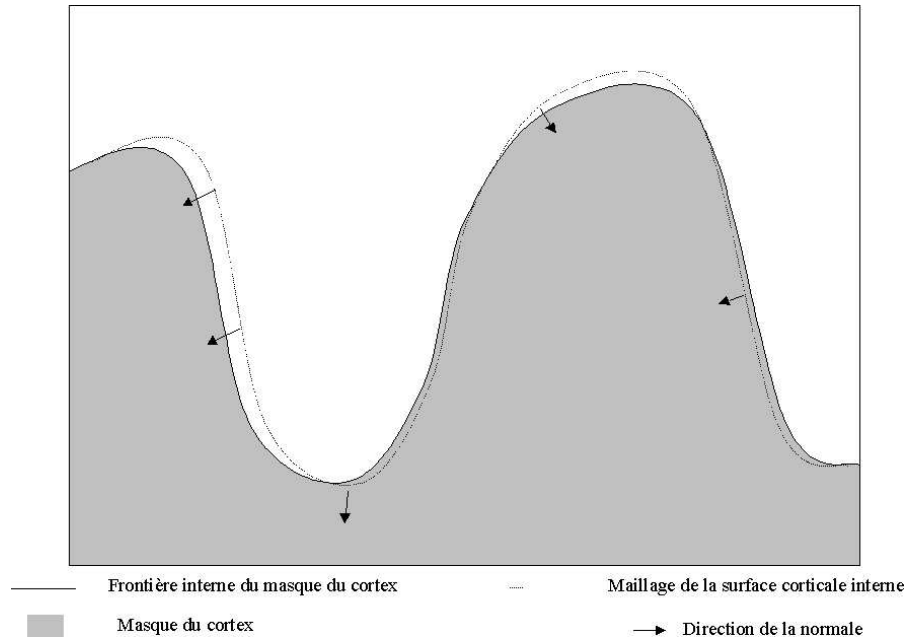


Figure 3.16: *Projection des nœuds du maillage de la surface corticale interne dans le masque volumique du cortex. La frontière interne du masque du cortex et le maillage de la surface corticale interne peuvent être localement décalés du fait de la régularisation spatiale induite par l'algorithme utilisé pour mailler la surface corticale (triangulation, décimation et lissage). Une contrainte sur la projection au niveau de la direction (celle de la normale au maillage) et du sens (vers l'intérieur du maillage) permet d'éviter que des points appartenant au mur d'un sillon ne se projettent sur le mur opposé.*

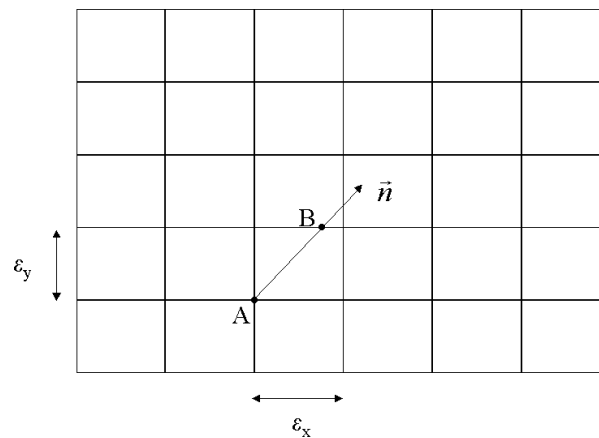


Figure 3.17: *En choisissant $\alpha = |\vec{n} \cdot \vec{\epsilon}|$ avec $\epsilon = (\epsilon_x, \epsilon_y)^T$, $AB = |\alpha \vec{n}| = \alpha$ correspond à un déplacement de l'ordre de grandeur de 1 voxel dans la direction de la normale \vec{n} . (La grille correspond à un ensemble de voxels, représentés en dimension 2.)*

1. Un aspect important de cette méthode de parcellisation utilisant un diagramme de Voronoï est la possibilité d'extrapoler, à partir d'un critère de distance, la définition des aires gyrales dans les régions où les sillons-frontières sont interrompus ou absents. Dans cette perspective, l'utilisation d'une distance volumique calculée géométriquement au ruban cortical est problématique. En effet, l'existence de points de contact⁸ entre les deux murs opposés d'un sillon permettrait au front de distance de se propager d'un mur vers l'autre. Dans ce cas là, l'extrapolation de la parcellisation consisterait à fusionner localement les deux murs, ce qui n'aurait aucun sens au niveau anatomique.
2. Les sillons 3D sont définis à partir du squelette de la matière blanche (cf Annexe B). Pour qu'ils puissent être utilisés comme des frontières infranchissables du cortex, il faudrait les prolonger jusqu'au fond du ruban cortical (ie à l'interface interne gris/blanc). D'un point de vue technique, la définition d'un tel prolongement, en particulier pour les petites branches sulcales, n'est pas évident, étant donné leur très grande variabilité de taille et de forme.

3.5.2 Parcellisation volumique

La parcellisation gyrale du ruban cortical correspond au diagramme de Voronoï des graines gyrales définies précédemment. Ce diagramme de Voronoï 3D est calculé en utilisant l'algorithme de propagation de front épais [VERWER89] présenté au paragraphe 3.4.1 (la métrique utilisée ici est une distance du chanfrein).

Cette parcellisation, obtenue à partir de dilatations successives des parcelles surfaciques conditionnellement au ruban cortical, permet en pratique de propager la parcellisation surfacique dans la profondeur du cortex et de définir les limites inter-parcelles 3D à partir d'une compétition entre les différentes graines (voir Fig. 3.18). Ainsi, dans le cas où l'épaisseur du cortex est localement constante, la parcellisation 3D n'est qu'une simple propagation des parcelles surfaciques dans la direction normale à la surface corticale. Sinon, un critère de distance sous-jacent au processus permet d'extrapoler la parcellisation surfacique au cas 3D.

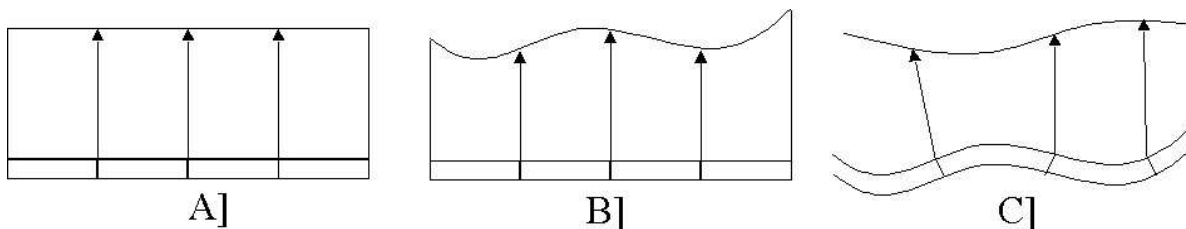


Figure 3.18: *Propagation de la parcellisation de la surface corticale (2D) dans le ruban cortical (3D). A] La surface corticale est plane et le ruban cortical a une épaisseur constante. B] La surface corticale est plane mais le ruban cortical a une épaisseur variable. C] La surface corticale n'est pas plane et le ruban cortical a une épaisseur variable. Les flèches représentent la direction locale de propagation du front de distance, sous-jacente au calcul du diagramme de Voronoï. Chaque rectangle sur la surface corticale représente une parcelle.*

⁸Le *snake* homotopique utilisé pour segmenter le cerveau garantit que le masque de la matière blanche, et donc le maillage de la surface corticale interne, ont une topologie sphérique. En revanche, aucune contrainte n'est faite concernant la topologie du masque du ruban cortical, et il se peut que des volumes partiels induisent des artefacts de segmentation, créant des points de contact entre les deux murs opposés d'un sillon (cf Annexe B).

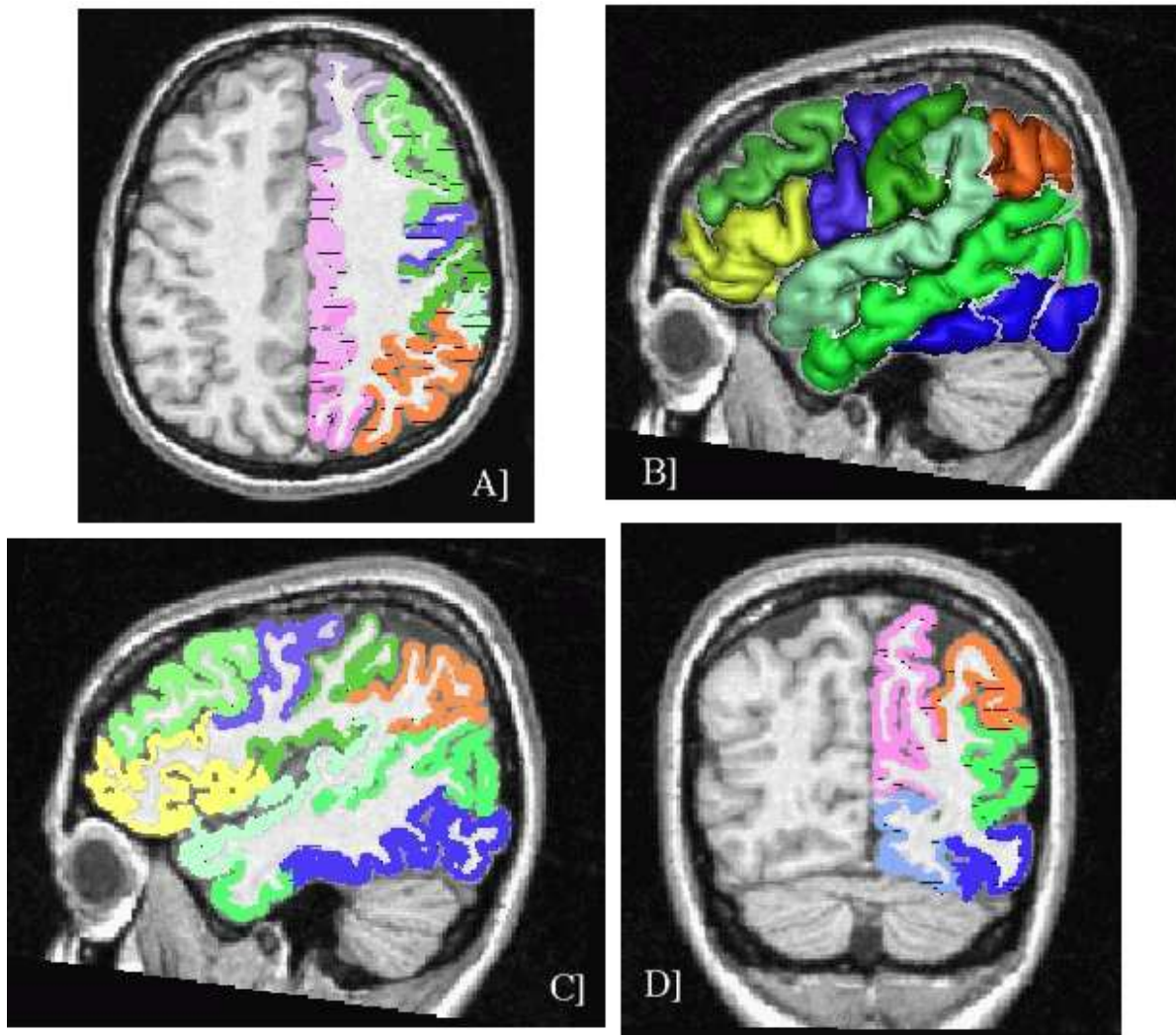


Figure 3.19: Segmentation volumique du cortex représentée en 2D sur une coupe axiale (A), en 3D (B) et en 2D (C) sur une vue sagittale, et en 2D sur une coupe coronale (D) (chaque couleur correspond à un gyrus).

3.6 Choix des paramètres

La méthode de parcellisation requiert deux types de paramètre :

- des paramètres **numériques** :
 - n_{cc} : taille minimum de la composante connexe à projeter. Ce seuil sur la taille de la composante connexe permet d'éviter de projeter des structures trop fines (comme certaines branches sulcales) ; en outre, la transformation affine A^{init} utilisée pour la projection robuste a 12 degrés de liberté (une matrice linéaire 3×3 et une translation), et nécessite donc au minimum 4 paires de point 3D ($3 \times 4 = 12$) pour être estimée ;
 - d_P : distance maximale entre le nœud N_i (projeté du voxel M_i) et le plan tangent au sillon Π_i passant par le voxel M_i ;
 - d_E : distance maximale entre un voxel M_i et son nœud N_i (projeté par la première transformation affine A^{init}). Les nœuds ne vérifiant pas cette condition ne sont pas utilisés pour la seconde estimation de la transformation affine A^{finale} ;

- p : pourcentage de points à écarter pour la seconde estimation de la transformation affine A^{finale} (estimation robuste) ; Les points écartés correspondent aux points les moins bien estimés par la transformation affine initiale A^{init} (ie les points dont la distance euclidienne $d(M_i^{init}, A^{init}M_i^{init})$ est la plus élevée) ;
 - r_V : taille maximale de la fermeture 3D des lignes sulcales ;
 - r_M : taille maximale de la fermeture surfacique des lignes sulcales.
- et le **modèle sulco-gyral** permettant de définir chaque gyrus à partir de la paire de plis-frontières parallèles le limitant.

Les paramètres numériques ont été fixés comme suit : En pratique, le choix (empirique) de ces

n_{cc}	4
d_P	2 mm
d_E	5 mm
p	10%
r_V	1 (26-connexité)
r_M	1 (connexité du maillage)

paramètres n'est pas très sensible. En effet, ces paramètres servent essentiellement à rendre plus robuste l'étape de projection des lignes sulcales.

En revanche, le choix du modèle sulco-gyral est beaucoup plus sensible et complexe. En effet, la définition des sillons-frontières est très dépendant de la variabilité inter-individuelle, et un modèle valable pour un cerveau peut ne plus l'être pour un autre cerveau. Il est donc important d'utiliser des pli-frontières *globalement* stables même si les sillons qui les composent sont, eux, très variables. Après de nombreux tâtonnements, nous avons convergé vers le modèle sulco-gyral présenté dans le tableau 3.6). La liste des paires de sillons sélectionnées pour définir les gyri correspond à de longs plis (sillons et ensemble de sillons) parallèles, dans le but d'obtenir, autant que possible, la parcellisation usuellement décrite dans les atlas anatomiques. Les plis-frontières utilisés correspondent à la *concaténation* des sillons suivants :

- **F.C.M.** = { F.C.M. , F.C.M.AMS. , F.C.M.ant. , F.C.M.asc. , F.C.M.inf. , F.C.M.para. , F.C.M.para.AMS.r.asc. , F.C.M.post. , F.C.M.r.AMS.ant. , F.C.M.r.asc. , F.C.M.sup. , F.C.M.sup.asc.inf. , F.C.M.sup.r.asc.ant. , S.Pa.int. , S.Pa.int.ant. , S.Pa.int.post. , S.intraCing. , S.s.P. }
- **F.Cal.ant.-Sc.Cal.** = { F.Cal.ant.-Sc.Cal. , F.Cal.ant. , S.Cal.externe. , S.r.Cal. , Sc.Cal. }
- **F.Coll.** = { F.Coll. , F.Coll.R.PH. , F.Coll.R.tr.ant. , F.Coll.r.IL. , F.Coll.r.ter. }
- **F.I.P.** = { F.I.P. , F.I.P.Horiz. , F.I.P.ParO. , F.I.P.ParO.inf. , F.I.P.ParO.sup. , F.I.P.r.trans. }
- **F.P.O.** = { F.P.O. , F.P.O.inf. , F.P.O.sup. }
- **INSULA** = { INSULA , F.C.L.a. , S.I.C. , S.I.Cir. , S.I.Ct. , S.I.Ct.ant. , S.I.Ct.post. , S.I.Falc. , S.I.Lg. }
- **OCCIPITAL** = { OCCIPITAL , I.Pr.O. , S.I.O. , S.Lu. , S.O.L. , S.O.L.ant. , S.O.L.post. , S.O.a. , S.O.i. , S.O.t. , S.O.x. , S.Oc.Te.lat. , S.r.Lu. }
- **S.C.** = { S.C. , S.C.LPC. , S.C.inf. , S.C.inf.r.GPeC. , S.C.inf.r.GPoC. , S.C.sup. , S.C.sup.r.GPeC. , S.C.sup.r.GPoC. }
- **S.Call.** = S.Call.
- **S.F.inf.** = { S.F.inf. , S.F.inf.ant. , S.F.inf.ant.r.asc. , S.F.inf.ant.r.desc. , S.F.inf.moy. , S.F.inf.moy.r.asc. , S.F.inf.moy.r.desc. , S.F.inf.post. , S.F.inf.post.r.asc. , S.F.inf.post.r.desc. , S.F.inf.r.asc. , S.F.inf.r.desc. , S.F.inf.r.tr. }
- **S.F.orbitaire.** = { S.F.orbitaire. , S.F.marginal. }

Gyrus	Paire de sillons parallèles
Pre-Central	S.C. - S.Pe.C.
Post-Central	S.C. - S.Po.C.
Frontal-Inferior	INSULA - S.F.inf.
Frontal-Middle	S.F.inf. - S.F.sup.
Frontal-Superior	S.F.sup. - F.C.M.
Temporal-Superior	S.T.s. - INSULA
Temporal-Middle	S.T.s. - S.T.i.
Pariétal	S.T.s. - F.I.P.
Temporal-Inferior	S.T.i. - S.O.T.lat.
Occipito-Temp.	OCCIPITAL - S.O.T.lat.
Cuneus	F.I.P. - F.C.M.
Orbital	S.R.inf. - S.F.orbitaire.
Cingulaire	S.Call. - F.C.M.
Cuneus	F.Cal.ant.-Sc.Cal. - F.P.O.
Lingual	F.Cal.ant.-Sc.Cal. - F.Coll.
Calleux	S.Call. - ventricule

Table 3.1: *Modèle sulco-gyral fixant quelle paires de plis (sillons ou ensemble de sillons) délimitent quel gyrus.*

- **S.F.sup.** = { S.F.sup. , S.F.polaire.tr.sup. , S.F.sup.ant. , S.F.sup.ant.r.asc. , S.F.sup.ant.r.desc. , S.F.sup.moy. , S.F.sup.moy.r.asc. , S.F.sup.moy.r.desc. , S.F.sup.post. , S.F.sup.post.r.asc. , S.F.sup.post.r.desc. , S.F.sup.r.asc. , S.F.sup.r.desc. }
- **S.O.T.lat.** = { S.O.T.lat. , S.O.T.lat.ant. , S.O.T.lat.med. , S.O.T.lat.post. }
- **S.Pe.C.** = { S.Pe.C. , S.Pe.C.inf. , S.Pe.C.inf.r.GPeC. , S.Pe.C.inter. , S.Pe.C.inter.r.GPeC. , S.Pe.C.marginal. , S.Pe.C.median. , S.Pe.C.sup. , S.Pe.C.sup.r.GPeC. , S.p.C. }
- **S.Po.C.** = { S.Po.C. , F.C.L.r.retroC.tr. , F.I.P.Po.C. , F.I.P.Po.C.inf. , F.I.P.Po.C.sup. , S.Po.C.br.GPOC , S.Po.C.br.LPI , S.Po.C.br.LPS , S.Po.C.sup. }
- **S.R.inf.** = { S.R.inf. , S.Olf. }
- **S.T.i.** = { S.T.i. , S.T.i.ant. , S.T.i.ant.R.ant. , S.T.i.ant.R.moy. , S.T.i.post. , S.T.i.post.R.desc. , S.T.i.post.R.post. , S.T.pol.inf. }
- **S.T.s.** = { S.T.s. , S.T.pol. , S.T.pol.sup. , S.T.s.ant. , S.T.s.horiz. , S.T.s.moy. , S.T.s.post. , S.T.s.ter.asc.ant. , S.T.s.ter.asc.post. }
- **ventricule** = ventricule

En fonction des besoins, d'autres listes de paires de sillons peuvent être utilisées afin de définir d'autres aires gyrales. On remarquera qu'étant donné la très grande variabilité des sillons, il y a un toutefois un compromis à faire entre la finesse et la robustesse de la parcellisation : une parcellisation fine nécessitera en effet l'utilisation de petits plis qui peuvent ne pas être à la même place, voire absents, chez certains sujets. Une solution pour satisfaire ce compromis et obtenir une parcellisation gyrale fine pourrait consister à augmenter «artificiellement» le nombre des graines gyrales, et donc la finesse de la parcellisation, en sur-découpant de manière homogène les graines gyrales. Cela forme la suite logique de ce travail.

La nomenclature des sillons est celle utilisée par J. Régis [REGIS94], et D. Rivière [RIVIERE00]. Le tableau suivant donne la correspondance entre les abréviations et le sillon, ainsi que les niveaux de détail dans ces nomenclatures (*nous ne représentons pas dans ce tableau la hiérarchie complète des noms de sillons mais simplement la liste des noms que nous utilisons*) :

Sillon :	nom :
Région centrale :	
S.C.	sillon central
• S.C.sup.	(supérieur)
• S.C.inf.	(inférieur)
F.C.L. : vallée sylvienne (fissure cérébrale latérale)	
F.C.L.a.	FCL antérieure
F.C.L.r.ant.	rameau antérieur
F.C.L.r.asc.	rameau ascendant
F.C.L.p.	FCL postérieure
F.C.L.r.diag.	rameau diagonal
F.C.L.r.sc.ant.	rameau sub-central antérieur
F.C.L.r.sc.post.	rameau sub-central postérieur
F.C.L.r.retroC.tr.	rameau rétro-central transverse
Région précentrale :	
S.Pe.C.median.	sillon précentral médian
S.Pe.C.marginal.	sillon précentral marginal
S.Pe.C.sup.	sillon précentral supérieur
S.Pe.C.inter.	sillon précentral intermédiaire
S.Pe.C.inf.	sillon précentral inférieur
Lobe frontal :	
S.F.median.	sillon frontal médian
S.F.sup.	sillon frontal supérieur
• S.F.sup.ant.	(antérieur)
• S.F.sup.moy.	(moyen)
• S.F.sup.post.	(postérieur)
S.F.inter.	sillon frontal intermédiaire
• S.F.inter.ant.	
• S.F.inter.moy.	
• S.F.inter.post.	
S.F.inf.	sillon frontal inférieur
• S.F.inf.ant.	
• S.F.inf.moy.	
• S.F.inf.post.	
S.F.polaire.tr	sillon fronto-polaire transverse
S.F.marginal.	sillon frontal marginal
S.F.orbitaire.	sillon fronto-orbitaire
S.Olf.	sillon olfactif
S.Or.	sillon orbitaire
S.Or.l.	sillon orbitaire latéral

Face interne frontale :	
S.F.int.	sillon frontal interne
• S.F.int.pol.	(polaire)
• S.F.int.sup	(supérieur)
• S.F.int.AMS	sillon frontal interne de l'aire motrice supplémentaire
S.R.sup.	sillon rostral supérieur
S.R.inf.	(inférieur)
F.C.M.ant.	fissure calloso-marginale antérieure
• F.C.M.ant.	
• F.C.M.sup.r.asc.ant.	rameau ascendant antérieur
F.C.M.post.	(postérieure)
F.C.M.r.AMS.ant.	rameau de l'aire motrice supplémentaire
S.p.C.	sillon paracentral
S.Call.	sillon sous-calleux
S.C.LPC.	sillon central du lobule paracentral
Face interne postérieure :	
S.s.P.	sillon sous-pariétal
S.Pa.int.	sillon pariétal interne
F.P.O.	fissure pariéto-occipitale
S.Cu.	sillon cunéal
S.Li.	sillon intra-lingual
Lobe pariétal :	
S.Pa.sup.	sillon pariétal supérieur
S.Pa.t.	sillon pariétal transverse
S.Po.C.sup.	sillon post-central supérieur
(S.GSM.)	sillon du gyrus supra-marginal
F.I.P.	fissure inter-pariétale
• F.I.P.	
• F.I.P.Po.C.sup.	partie post-centrale supérieure
• F.I.P.r.trans.	rameau transverse
• F.I.P.Horiz.	FIP horizontale
• F.I.P.ParO.	pariéto-occipital
F.I.P.Po.C.inf.	partie post-centrale inférieure
F.I.P.r.int.1	rameau intermédiaire primaire
F.I.P.r.int.2	rameau intermédiaire secondaire

Lobe occipital :	
OCCIPITAL	(non détaillé)
Complexe calcarin :	
F.Cal.ant.-Sc.Cal.	fissure calcarine antérieure et scissure calcarine (la segmentation fusionne souvent ces deux sillons)
S.O.p.	Sillon occipito-polaire
Lobe temporal externe :	
S.T.pol.	sillon temporal polaire
S.T.s.	sillon temporal supérieur
S.T.s.ter.asc.ant.	branche terminale ascendante antérieure
S.T.s.ter.asc.post.	branche terminale ascendante postérieure
S.T.i.ant.	sillon temporal inférieur antérieur
S.T.i.post.	sillon temporal inférieur postérieur
Lobe temporal basal :	
S.O.T.lat.ant.	sillon occipito-temporal latéral antérieur
S.O.T.lat.post.	(postérieur)
F.Coll.	fissure collatérale
S.Rh.	sillon rhinal
Insula :	
INSULA	(non détaillée)

3.7 Perspectives

La méthode de parcellisation en gyri que nous avons présentée permet de définir une graine gyrale à partir d'une paire de sillons parallèles. Toutefois, si cette définition semble adaptée pour définir les principaux gyri (pre- et post-centraux, frontaux, temporaux), il semble, au contraire, qu'elle l'est beaucoup moins pour les gyri de la zone occipito-temporale qui sont délimités le plus souvent par plus de deux sillons. Une suite logique de cette approche consiste donc à étendre la méthode de parcellisation à un ensemble quelconque de sillons-frontières.

Actuellement, les graines gysales sont définies à partir des frontières du diagramme de Voronoï des sillons. La position de ces frontières (à équidistance des sillons environnant) permet d'extrapoler la définition d'un gyrus lorsque les sillons-frontières sont interrompus. Il paraît donc important que la méthode de parcellisation *générique* (à partir d'un ensemble quelconque de sillons-frontières) se base également sur les frontières du diagramme de Voronoï des sillons pour définir les graines gysales.

CHAPITRE 4

La variabilité sulco-gyale

NOUS proposons dans ce chapitre d'appliquer les outils développés dans le chapitre précédent pour caractériser la variabilité sulco-gyale. Nous aborderons cette variabilité suivant deux points de vue. Premièrement, à travers le comportement de la méthode de segmentation automatique des gyri corticaux. Deuxièmement, par le biais de cartes statistiques de présence (SPAM) surfaciques de la surface corticale, permettant une caractérisation de la variabilité du relief cortical.

4.1 Segmentation automatique des gyri

La méthode de parcellisation du cortex en gyri présentée au chapitre 3 a été appliquée sur les deux hémisphères de six cerveaux différents dont les sillons ont été étiquetés manuellement. Nous avons tester la méthode de segmentation automatique des gyri avec des sillons étiquetés *manuellement* afin de s'affranchir des erreurs de reconnaissances des sillons. Les résultats obtenus nous permettent donc d'étudier comment la définition morphologique des gyri que nous proposons gère la variabilité inter- et intra-individuelle du motif sulco-gyral.

Les parcellisations obtenues (voir Fig. 4.1) sont qualitativement comparables à la description des atlas, en dehors du lobe occipital où notre modèle de gyrus défini à partir de deux sillons parallèles n'est plus valable. La vaste variabilité des plissements, illustrée par la figure 4.1, montre les difficultés pour une définition géométrique simple des gyri. Quelques sillons frontaux, qui sont souvent de long plis non interrompus, peuvent se casser en plusieurs morceaux dans certains cerveaux. Ce phénomène gêne à la fois la reconnaissance des sillons et la définition des gyri. Néanmoins, notre méthode a pu extrapoler la parcellisation usuelle à ces configurations particulières.

4.1.1 Définition automatique vs définition manuelle

Un comparaison précise et exhaustive de ces résultats avec un atlas anatomique n'a pas encore été faite, premièrement parce que c'est un travail lourd et difficile qui doit être fait sur une large base de données pour être valable, et deuxièmement parce que la parcellisation fournie par notre méthode ne prétend pas correspondre exactement à celle qui est standard. La parcellisation corticale standard, en effet, a été proposée par les neuroanatomistes il y a une centaine d'années quand la ségrégation du cerveau en aires fonctionnelles n'était pas connue. Ainsi, le point de vue standard n'est pas forcément le seul qui ait du sens pour comparer des populations. Le but de la méthode décrite ici est de proposer une technique de parcellisation automatique et reproductible, qui puisse être appliquée à de larges bases de données, en utilisant la même définition morphologique pour tous les cerveaux. Nos efforts tendent

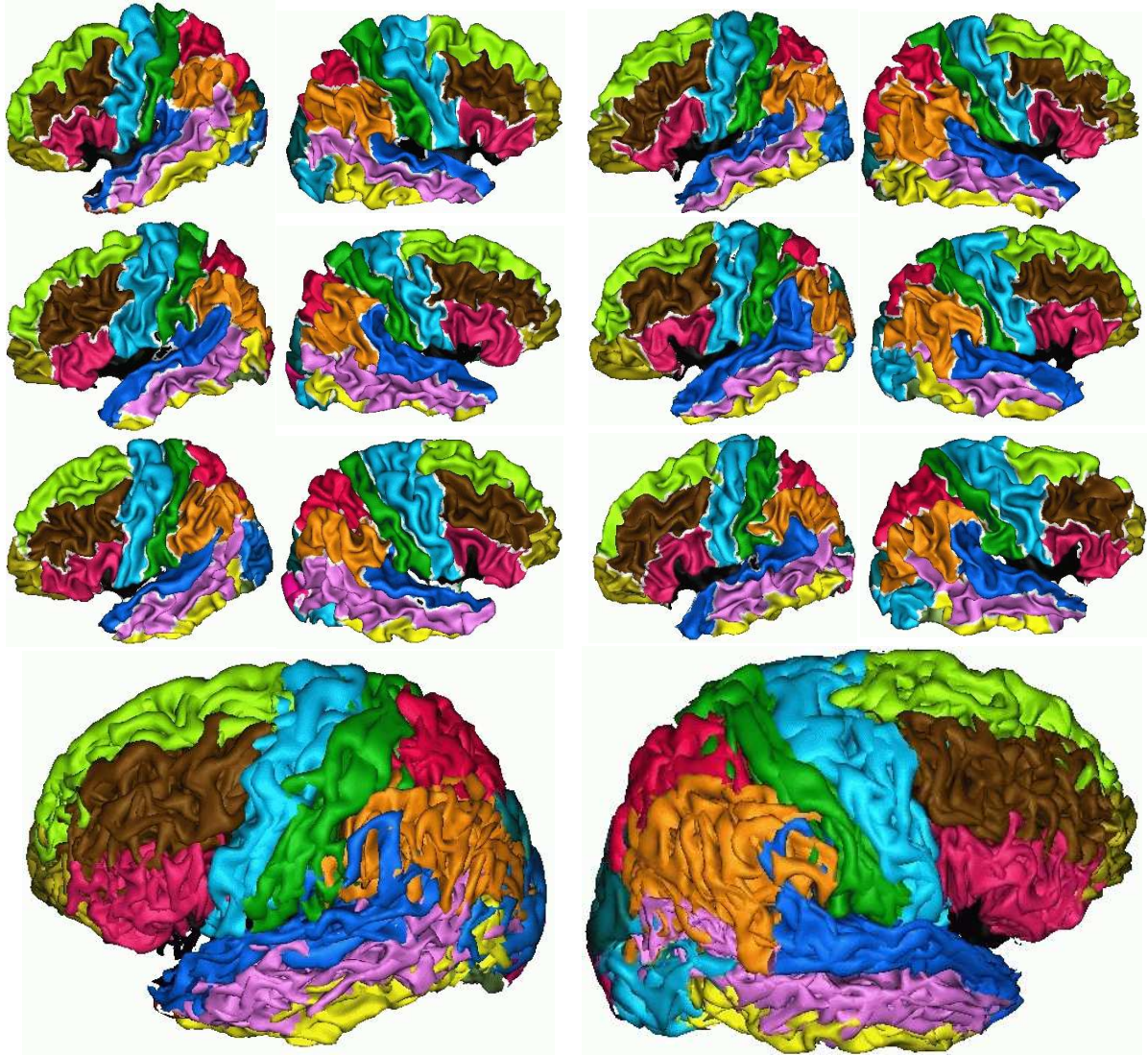


Figure 4.1: Un résultat typique obtenu pour les deux hémisphères de six cerveaux différents. Chaque couleur correspond à un gyrus différent. Les frontières entre les gyri apparaissent en blanc. Pour la face externe du cerveau, l'ensemble des paires de sillons sélectionnées pour cette expérience tente de définir les trois gyri frontaux et la face frontale polaire, les trois gyri temporaux, les gyri verticaux pre- et post- centraux correspondant aux aires motrices (cyan) et somesthésiques (vert), et les deux lobules pariétaux. Des essais (non satisfaisants) de parcellisation du lobe occipital ont été tentés. L'image du bas propose un mélange des six cerveaux en utilisant le système proportionnel de Talairach.

ainsi à trouver une méthode de parcellisation qui puisse être inférée d'une manière cohérente à partir de l'identification des sillons, ou de tout amer anatomique, quelle que soit la variabilité des motifs sulco-gyral. Il faut noter que l'existence d'une organisation stable sous-jacente au cortex, et donc la possibilité de définir des structures réellement homologues entre individus, donnerait un réel fondement méthodologique à leur comparaison inter-individuelle.

Dans cette perspective, une suite logique de ce travail consiste à étendre la méthode de parcellisation à une définition morphologique plus générale des aires corticales. En effet, la méthode actuelle n'est dédiée qu'aux gyri délimités par *deux sillons parallèles*, et elle devra à terme permettre la définition d'un gyri à partir d'un *ensemble quelconque de plis-frontières*, parallèles ou non, comme les racines sulcales.

4.1.2 Les limites de cette approche

L'une des faiblesses de notre approche est la nécessité de définir un ensemble de gyri couvrant la totalité de la surface corticale ou au moins entourant chaque gyrus à étudier, la compétition entre les gyri voisins étant une hypothèse de base de notre méthode. La complexité et la variabilité du motif sulco-gyral reste une problématique encore largement ouverte pour les comparaisons inter-individuelles. La méthode structurelle que nous proposons fait l'hypothèse qu'une identification reproductible des principaux sillons peut être obtenue pour chaque sujet, ce qui est loin d'être le cas avec notre système actuel de reconnaissance automatique. Néanmoins, il semble raisonnable de penser que l'augmentation de la base d'apprentissage ainsi que de nouvelles stratégies algorithmiques [SANTORO02, BROOKE99] pour la reconnaissance automatique des sillons devrait changer cet état de fait.

4.2 SPAM surfaciques

Depuis quelques années, de nombreuses méthodes ont été proposées pour analyser les données cérébrale dans un référentiel surfacique standard lié à la surface corticale [THOMPSON96, THOMPSON96b, VAN-ESSEN98, FISCHL99, DALE99b, ANDRADE01, FISCHL01, RETTMAN02, CHUNG03]. Le but de cette approche est de mieux prendre en compte la topologie quasi bi-dimensionnelle du ruban cortical lors des analyses.

Une étape fondamentale dans cette approche est la définition du référentiel surfacique standard, c'est-à-dire la définition d'une table de correspondance entre les points (ie les nœuds) de chaque maillage de la surface corticale et un espace de référence bi-dimensionnel (comme un plan ou une sphère ; voir Fig. 4.2). L'intérêt d'un tel système de coordonnées *standard* est de pouvoir comparer l'information locale individuelle entre les différents sujets. Comme toutes les approches utilisant un système de coordonnées sous-jacent (cf § 2.2), l'hypothèse est alors faite que deux nœuds de deux cerveaux différents ayant les mêmes coordonnées auront des positions *homologues* (d'un point de vue anatomo-fonctionnel) sur les deux cerveaux.

Nous proposons dans ce qui suit d'étudier dans quelle mesure cette hypothèse est valable. Nous utiliserons pour cela le référentiel surfacique obtenu par l'algorithme¹ de Mac Donald [MAC-DONALD00] car c'est celui qui est utilisé régulièrement pour les études sur l'épaisseur du cortex. Nous étudierons pour cela la variabilité du motif sulco-gyral dans ce référentiel : premièrement, de manière indirecte via la courbure corticale, puis, deuxièmement, directement à partir de la position des lignes de fond de sillons (lignes sulcales).

¹Cet algorithme permet de segmenter les deux surfaces corticales (interface gris/blanc et blanc/LCR) en fournissant des maillages dont les nœuds sont appariés avec une sphère de référence et permet donc une comparaison inter-sujet et inter-maillage pour le calcul de l'épaisseur locale du cortex.

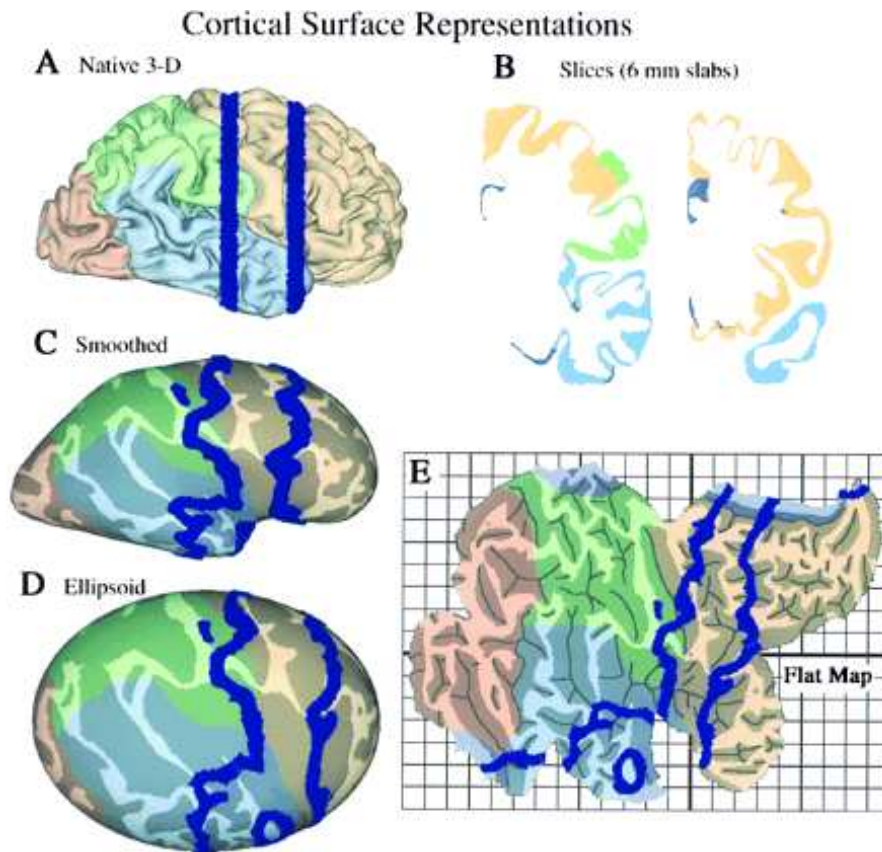


Figure 4.2: Différentes représentations bi-dimensionnelles de la surface corticale. A] Représentation 3D de la surface corticale. B] Coupes coronales. C] Surface lissée. D] La même surface déformée vers un ellipsoïde. E] Carte corticale aplanie (des petites coupures (cut) sont nécessaires pour réduire les distorsions locales). Les couleurs correspondent aux différents lobes corticaux. [VAN-ESSEN98].

4.2.1 Calcul des SPAM surfaciques

La définition des cartes statistiques surfaciques se divise en 4 étapes [ANDRADE01, CHUNG03] :

1. Définition (maillage) des surfaces corticales.
2. Normalisation spatiale surfacique : appariement inter-sujets des nœuds des différents maillages (l'algorithme proposé par Mc Donald réunit en une seule étape le maillage et l'appariement nœud à nœud inter-individuel).
3. Calcul des cartes individuelles.
4. Lissage surfacique de chaque carte. En pratique, une gaussienne dont l'écart type est de l'ordre de la distance moyenne inter-nœuds permet de prendre en compte la discrétisation de la surface. En outre, lorsqu'une comparaison statistique est faite (ce qui ne sera pas le cas ici), le lissage permet en outre de rendre les données plus normalement distribuées, et donc plus conformes au modèle de champ Gaussien [CHUNG03].
5. Comparaison statistique des cartes individuelles.

Nous avons utilisé les trois premières étapes de cette méthode pour calculer des cartes de courbure et de présence des lignes de fond de sillons (central et temporal) à partir d'une population de 150 sujets

sains de la base ICBM [MAZZIOTTA95]. Ces cartes ont été représentées sur le maillage moyen des 150 sujets (voir Fig. 4.3).

Les cartes de courbure individuelles ont été calculées à partir du maillage de la surface corticale suivant la méthode par éléments finis présentée au paragraphe 5.2.3). Les cartes individuelles binaires de présence/absence des lignes de fond sulcales ont été établies grâce à la méthode de projections de lignes sulcales que nous avons introduite dans le cadre de la parcellisation du cortex (cf § 3.3).

4.2.2 Variation inter-sujets de la courbure

En étudiant la carte moyenne des courbures, on remarque tout d'abord que la moyenne des cartes de courbure coïncide relativement bien avec le relief du maillage moyen.

Une étude plus précise des SPAM de courbure montre que :

- le sillon central est très marqué même si la carte de déviation standard indique qu'il s'agit d'un domaine très variable ,
- le lobe temporal est «résumé» par un seul grand plissement, présentant une asymétrie (il est plus marqué sur l'hémisphère droite que sur l'hémisphère gauche), et dont la partie la plus extrême présente une très grande variabilité,
- le lobe frontal est «résumé» en deux plissements frontaux bien marqués, qui présentent un gradient rostro-caudal indiquant une plus grande variabilité dans les zones fortement associatives frontales,
- et enfin, un relief complexe et peu marqué dans les zones pariéto-occipitales qui suggère une grande variabilité inter-individuelle de cette région.

4.2.3 Variation inter-sujet des lignes sulcales

Les résultats que l'on obtient avec les lignes sulcales coïncident avec ceux présentés précédemment sur la courbure, mais apportent des détails supplémentaires.

Le fond du sillon central est assez stable et la proportion qui se retrouve dans les murs du sillon moyen est assez faible. Pour le sillon temporal, au contraire, la proportion de nœuds de fond de sillon que l'on retrouve dans les murs du sillon moyen est plus importante.

Ces résultats soulèvent un problème pour les études sur l'épaisseur du cortex qui utilisent ce type de normalisation spatiale surfacique. En effet, comparer l'épaisseur du cortex entre différents sujets nécessite que l'on compare effectivement les fonds des sillons avec les fonds des sillons et les hauts des gyri avec les hauts des gyri. Les résultats issus du mélange d'informations provenant indistinctement du haut des gyri et du bas des sillons risquent de ne pas avoir beaucoup d'intérêt lorsque l'on prend en compte la différence cytoarchitectoniques de ces deux régions corticales (cf § 1.4).

L'étude de la carte des courbures nous avait indiqué une asymétrie inter-hémisphérique que l'on retrouve ici au niveau de la partie extrême du sillon temporal. Néanmoins, cette carte des fonds de sillon met en évidence une asymétrie de la zone temporo-occipito-pariétale, que la carte des courbures n'indiquait pas. En faisant l'hypothèse que la qualité de la normalisation spatiale est équivalente pour les deux hémisphères, cette asymétrie de la zone temporo-occipito-pariétale, siège du langage, pourrait être interprétée comme un corrélât à l'asymétrie fonctionnelle sous-jacente.

4.2.4 Variabilité intrinsèque et extrinsèque

Faire la différence entre la variabilité *intrinsèque* du cortex - relative à une variabilité fonctionnelle sous-jacente et à une maturation anatomique locale différenciée entre les sujets - et la variabilité *ex-*

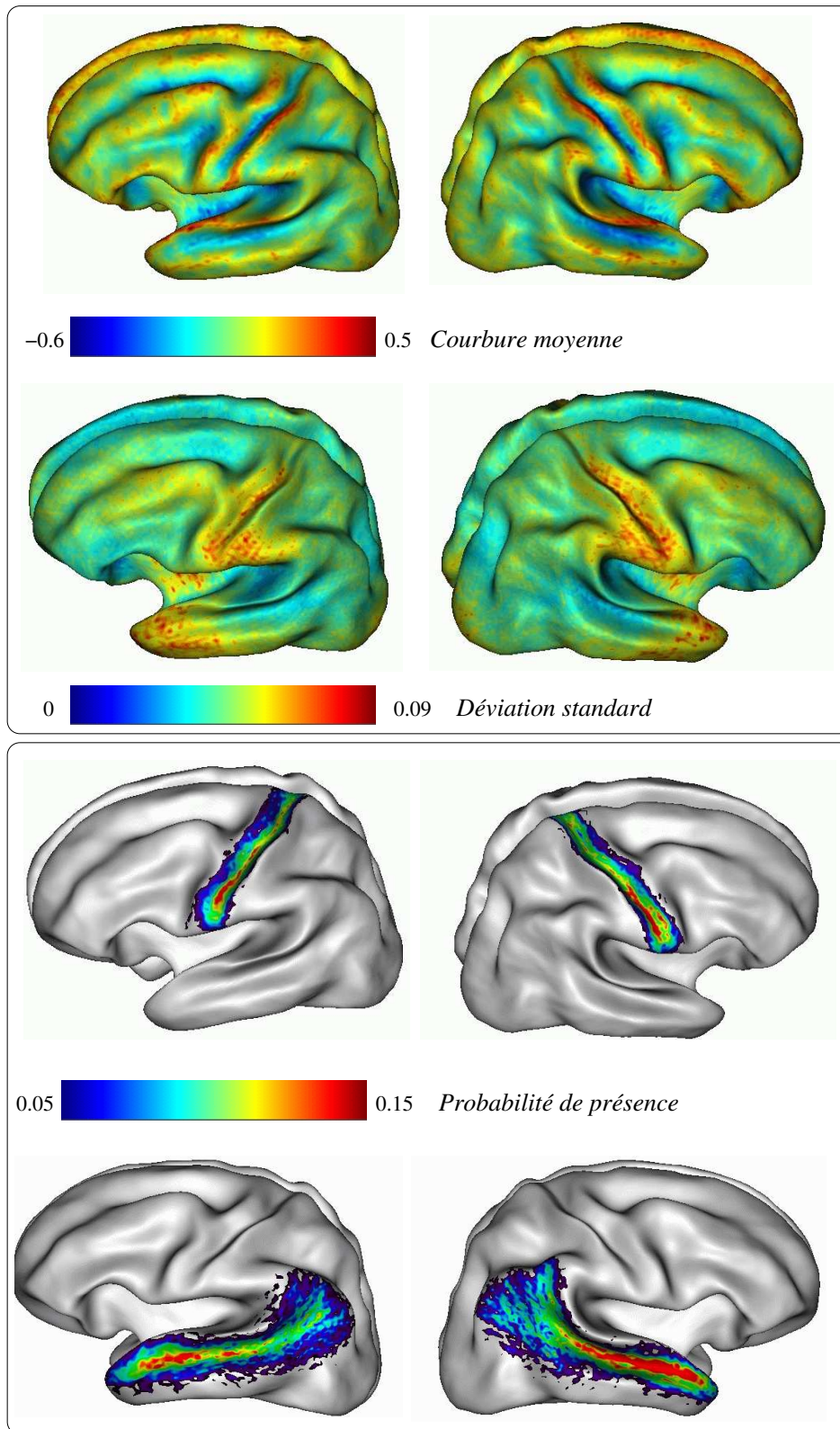


Figure 4.3: Étude de la variabilité de la surface corticale (interface entre la matière grise et la matière blanche) à partir de 150 maillages issus de la base ICBM [MAZZIOTTA95]. Une correspondance nœud à nœud entre les différents maillages [MAC-DONALD00] permet le calcul du maillage moyen avec indiqué pour chaque nœud, **en haut**, la moyenne inter-maillage de la courbure, et **en bas**, l'écart à la valeur moyenne (déviation standard). Les principaux plis sont conservés par le moyennage des maillages : sillons central, frontal supérieur et inférieur, temporal et occipital.

trinsèque - relative à la qualité de la normalisation spatiale - est complexe car la variabilité intrinsèque influence les algorithmes de normalisation spatiale. Néanmoins, en fixant l'une des deux variabilité, il est possible d'étudier l'autre.

Ainsi, en utilisant le même algorithme pour normaliser les 150 surfaces corticales nous avons pu étudier l'asymétrie inter-hémisphérique.

D'un autre côté, en considérant la variabilité intrinsèque comme une donnée, la dispersion des lignes sulcales permet de caractériser la qualité de la normalisation spatiale utilisée (voir Fig. 4.4). La dispersion de lignes sulcale pourrait également servir de critère pour guider des algorithmes de normalisation non-linéaire.

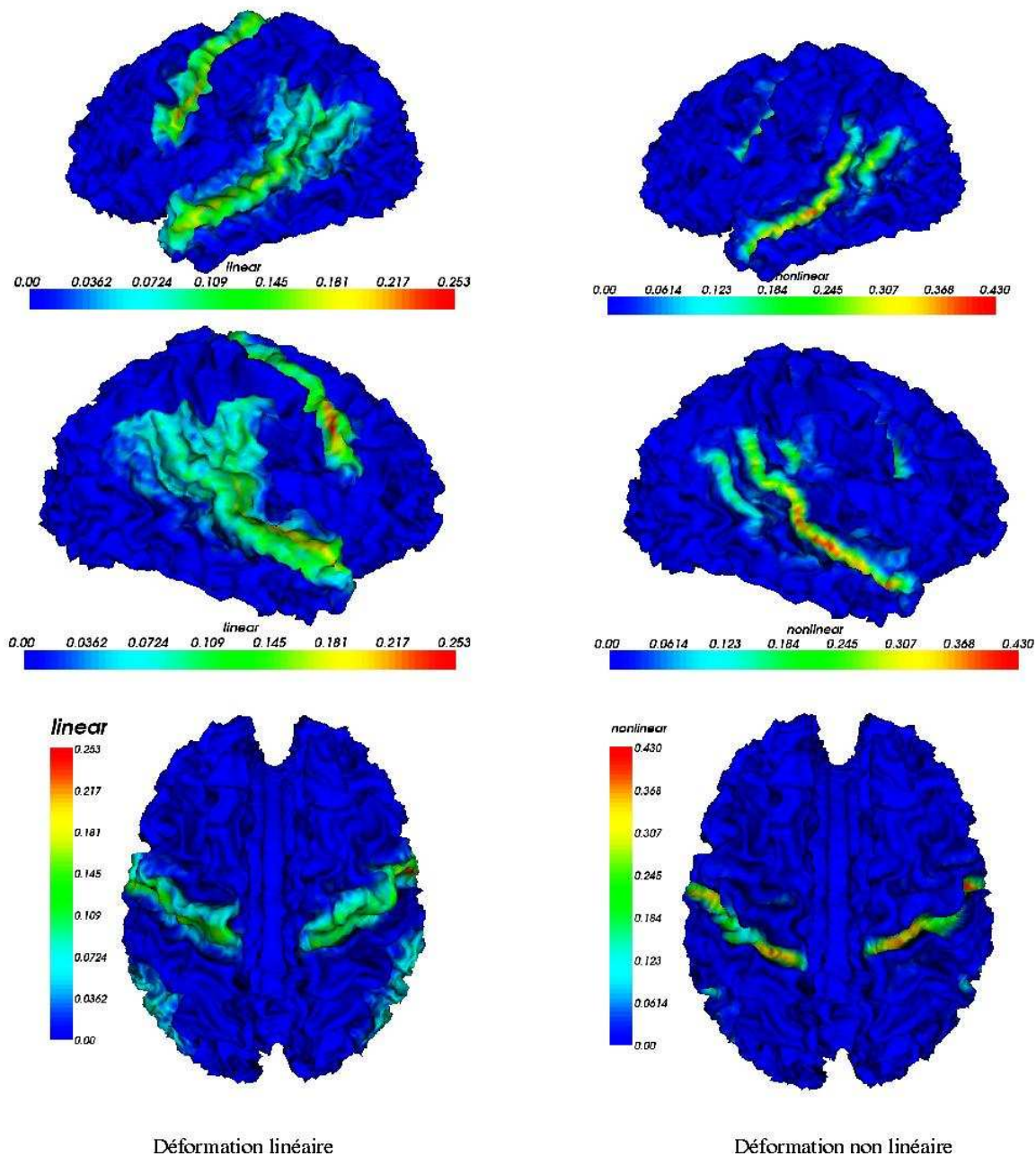


Figure 4.4: Caractérisation de la qualité de la normalisation spatiale surfacique grâce à des SPAM surfacique. Une normalisation spatiale surfacique non-linéaire (à droite), prenant mieux en compte les contraintes sulcales qu'une normalisation spatiale linéaire (à gauche), diminue la dispersion inter-sujet des fonds de sillon. Les SPAM sont représentées sur le maillage individuel ayant servi de template pour la normalisation spatiale. Image fournie par Steve Robbin de l'Institut Neurologique de Montréal.

Partie III

Stabilité structurelle

CHAPITRE 5

Le cerveau adulte

COMPARER différents cerveaux nécessite l'existence de structures stables que l'on peut apparier d'un individu à l'autre pour pouvoir se repérer. Ainsi, nous avons pu voir dans les deux chapitres précédents que pouvoir définir les gyri de manière reproductible chez différents sujets nécessitait l'existence d'amers anatomiques stables. Dans ce chapitre, nous proposons une approche automatique pour caractériser et extraire de telles structures du cortex. Nous utiliserons pour cela une description multi-échelle structurelle des plissements du cortex : le primal sketch de la courbure. Cette approche se place dans le cadre de la théorie des «racines sulcales» introduite par J. Régis [REGIS95, REGIS03], qui postule l'existence d'une proto-organisation sulcale stable, les racines sulcales, visible durant la sulcogenèse sur le cerveau fœtal, et qui laisserait une empreinte stable dans le cortex mature.

5.1 La théorie des «racines sulcales»

5.1.1 L'intérêt des structures stables

La comparaison de l'anatomie des cerveaux de différents individus nécessite de pouvoir les mettre en correspondance. L'utilisation de l'information cytoarchitecturale individuelle, comme les aires de Brodmann, est souvent utilisée dans les études *post mortem* (cf § 1.2.2). Cependant, en imagerie par résonance magnétique, une telle information microscopique n'est pas (encore) accessible et seule l'information sulco-gyrale macroscopique peut être utilisée [BRETT03]. Nous avons vu au chapitre 2 qu'il existait alors deux stratégies différentes pour utiliser cette information macroscopique : soit en introduisant un système de coordonnées standard attaché à chaque individu (3D s'il se rapporte au cerveau, ou 2D s'il se rapporte à la surface corticale), soit en définissant des structures anatomiques homologues entre les différents sujets.

En pratique, ces deux stratégies ne sont pas totalement *indépendantes* dans le sens où pour être adapté à la spécificité individuelle de chaque anatomie et être reproductible pour différents individus, le système de coordonnées introduit doit être défini à partir de structures anatomiques stables. Ainsi, la définition du repère de Talairach passe par l'identification des deux commissures antérieures et postérieures (CA et CP) et du plan inter-hémisphérique du sujet. Dans le cas des études fonctionnelles, la possibilité de pouvoir définir les structures anatomiques stables permet de mieux gérer l'influence des différences anatomiques dans l'analyse des données fonctionnelles.

L'identification des structures stables du cortex est donc un point fondamental, aussi bien pour les études anatomiques que pour les études fonctionnelles.

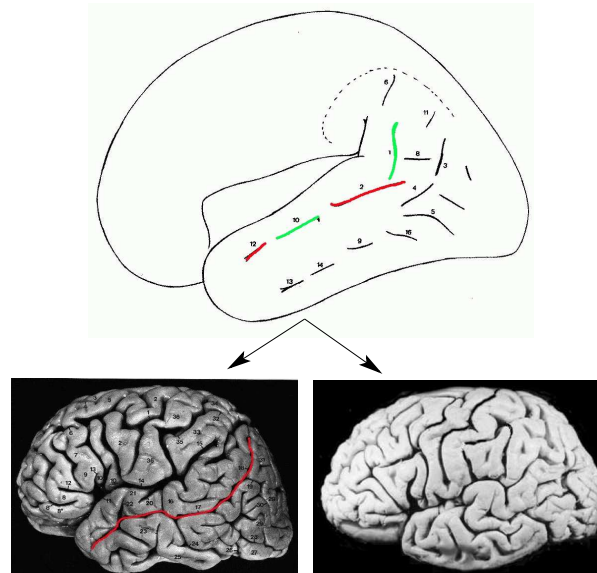


Figure 5.1: *Stabilité des premiers plis et variabilité du sillon mature. (En haut) Aux premiers stades de la sulcogenèse, le (futur) sillon temporal supérieur présente quatre plis élémentaires appelés «racines sulcales» (indiquées en rouge et vert sur un schéma représentant le cerveau fœtal) [REGIS94, REGIS03]. (En bas) Durant les étapes ultérieures du développement, ces quatre proto-sillons fusionnent (de manière variable) et donnent naissance au sillon temporal supérieur (de forme variable). Sur le cerveau de gauche, les quatre racines ont fusionné en un long sillon (indiqué en rouge), tandis que sur le cerveau de droite, les racines n'ont pas fusionné et le sillon est séparé en quatre morceaux.*

5.1.2 Variabilité externe et stabilité profonde

L'approche classique pour décrire l'anatomie du cortex est née de l'observation de la surface *externe* du cortex où les sillons sont définis (en négatif) par l'organisation spatiale des sommets des gyri les limitant. La variabilité de l'organisation gyrale génère, à la surface, des modifications topologiques et morphologiques des lignes sulcales externes et offre ainsi de nombreuses combinaisons possibles de motifs sulcaux. Ces nombreuses combinaisons expliquent la difficulté pour définir un modèle générique du cortex et, en particulier, l'identification et la définition *précise* des structures sulcales.

Toutefois, une description *tridimensionnelle* du motif sulco-gyral, c'est-à-dire prenant en compte la (grande) partie du cortex qui est enfouie, semble indiquer l'existence d'une certaine stabilité du fond des sillons. Ainsi, en reprenant les observations de Gratiolet [GRATIOLET54] et de Cunningham [CUNNINGHAM92] sur la morphologie profonde des sillons, J. Régis [REGIS94] a remarqué l'existence de petits gyri enfouis dans la profondeur des principaux sillons. Ces structures gyrales, faisceaux de fibre en U reliant les gyri formant les murs des sillons, sont appelés «*plis de passages*», ou «*gyri annectant*» pour souligner leur aspect dual. Leur étude systématique a révélé une forte corrélation, à la fois entre leur position et celle des interruptions généralement observées des sillons (voir Fig. 5.1), et entre leur position et celle des premiers plissements corticaux, visibles sur le cerveau des fœtus.



Figure 5.2: *Le sillon central est initialement composé de deux racines sulcales, séparées par un pli de passage. La fusion de ces deux racines donnera naissance au sillon central mature. En fonction de l'enfouissement du pli de passage (représenté par une double flèche) durant la gyrogenèse, le sillon central sera en un ou deux morceaux. Dans le cas où le sillon n'est pas cassé, les variations de la profondeur locale du sillon indiquent la présence du pli de passage [REGIS94, MANGIN95]*

5.1.3 Le modèle des *racines sulcales*

5.1.3.1 Les hypothèses

J. Régis a formalisé ces observations dans le cadre d'une nouvelle théorie sur la sulcogenèse : la théorie des *racines sulcales* [REGIS94, REGIS95, REGIS03]. Cette théorie postule qu'il existerait dans le cortex adulte des structures stables (en position, nombre et orientations) enfouies dans le fond du cortex : les racines sulcales. Ces structures élémentaires, *atomes* du motif sulcal, sont les empreintes des premiers sillons apparaissant sur le cerveau fœtal (ou sillons primaires suivant la terminologie). Durant la gyrogenèse, ces structures, initialement séparées par des plis de passage, fusionnent (ou non) et donnent naissance aux sillons. La variabilité de ces fusions explique la variabilité morphologique des sillons matures. Durant la gyrogenèse, chaque pli de passage s'enfouit dans la profondeur du cortex et induit des variations locales de la profondeur du sillon ; si l'amplitude des operculations locales et régionales (cf § 1.1.1) n'est pas suffisante, les deux racines sulcales qu'il sépare ne fusionnent pas, et le sillon mature présentera une interruption (voir Fig. 5.3 et Fig. 5.2). Le terme de «*racine*» fait donc ici référence à la fois à la *chronologie* (ces structures correspondent aux premiers plissements fœtaux), et à leur *position* (enfouies dans la profondeur du cortex).

Cette théorie sur la sulcogenèse comporte d'autres aspects qui ne sont pas directement en rapport avec ce travail et que nous ne décrivons pas.

5.1.3.2 Les arguments

J. Régis propose deux types d'arguments pour justifier cette hypothèse :

- D'un point de vue phylogénétique, les aires primaires (aires les plus anciennes phylogénétiquement et les plus tôt acquises par le fœtus) seraient des aires connaissant les plus faibles variabilités inter-individuelles et inter-hémisphériques, et seraient localisées au fond des principaux sillons primaires.
- Un autre argument, plus spéculatif, est de considérer le gradient de complexité et variabilité croissante rostrocaudale (voir Fig. 1.9). Ce gradient pourrait laisser supposer une complexité et une variabilité plus grande au niveau du sommet des gyri. Autrement dit, la relative constance des structures relais sous-corticales (et notamment des noyaux gris centraux dans Talairach)

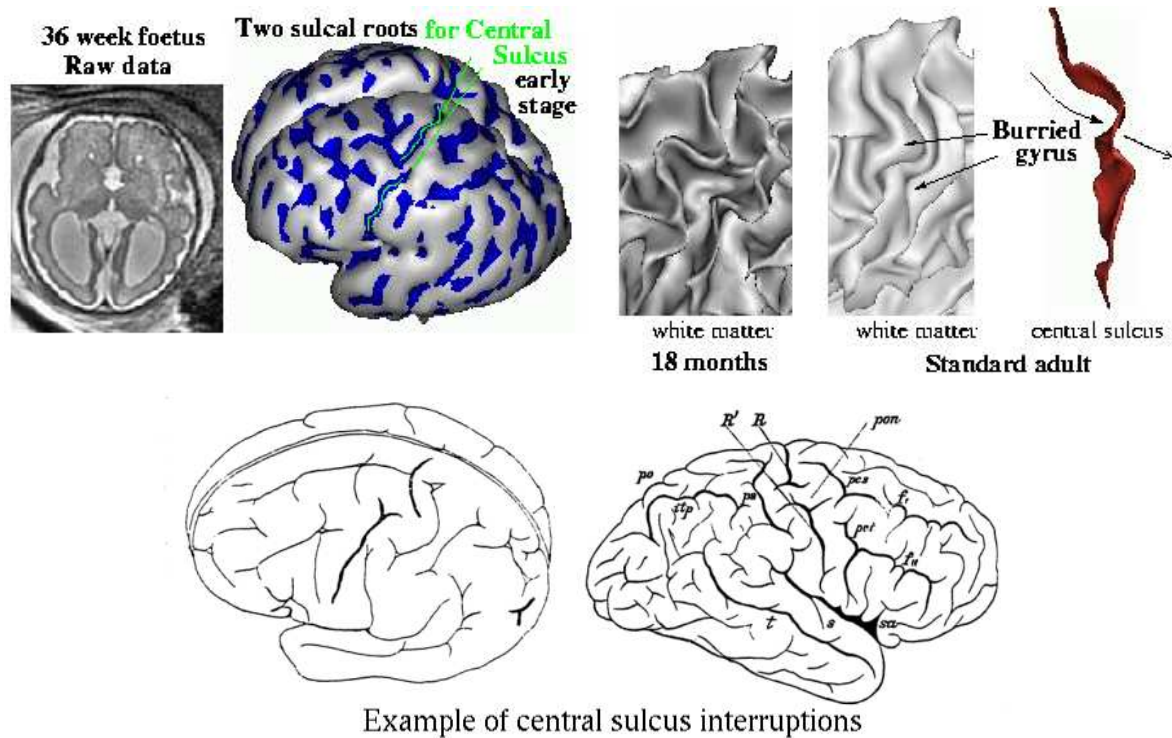


Figure 5.3: *Evolution du sillon central durant la croissance du cerveau. En haut, des images anténatales permettent la reconstruction de la surface corticale du fœtus (sur lequel les petits plissements correspondant aux régions de courbure négative ont été mis en bleu). A cette étape, le sillon central est constitué de deux racines sulcales. Milieu gauche, 18 mois après la naissance, le gyrus séparant les deux racines sulcales est encore visible. Milieu droit, chez l'adulte, seules les petites déformations dans les murs du sillon central donnent des indices de la présence du gyrus enfoui. En bas, dans quelques rares cas décrits dans la littérature, les deux racines sulcales du sillon central n'ont pas fusionné [CUNNINGHAM92, WATERSON07].*

[TALAIRACH67], ainsi que la grande variabilité de l'aspect superficiel externe du cortex (ie des sommets des gyri et des aires intermédiaires) [ONO90] laissent supposer que les structures intermédiaires, que sont les fonds de sillons, devraient avoir un degré de variabilité intermédiaires. Les fonds de sillons correspondant à des aires primaires ont des relations directes avec des structures sous-corticales et, notamment, sont directement liés au thalamus par les faisceaux thalamo-corticaux.

5.1.3.3 L'exemple du sillon central

Illustrons cette théorie dans le cas simple du sillon central (voir Fig. 5.3), dont la morphologie est largement étudiée actuellement [MANCEAUX-DEMIAU97, MANCEAUX-DEMIAU98, SASTRE-JANER98, LE-GOUALHER00, DAVATZIKOS02]. De nombreux travaux ont mis en évidence l'existence d'un gyrus enfoui dans les murs du sillon central, appelé «pli de passage pariéto-frontal intermédiaire» [GRATIOLET54, YOUSRY97, WHITE97, SASTRE-JANER98, BOLING99]. Or, dans 1% des hémisphères, le sillon central est séparé en deux morceaux [GIACOMINI82, WATERSON07]. En outre, lorsque l'on observe la surface corticale d'un fœtus de 5-6 mois, le sillon

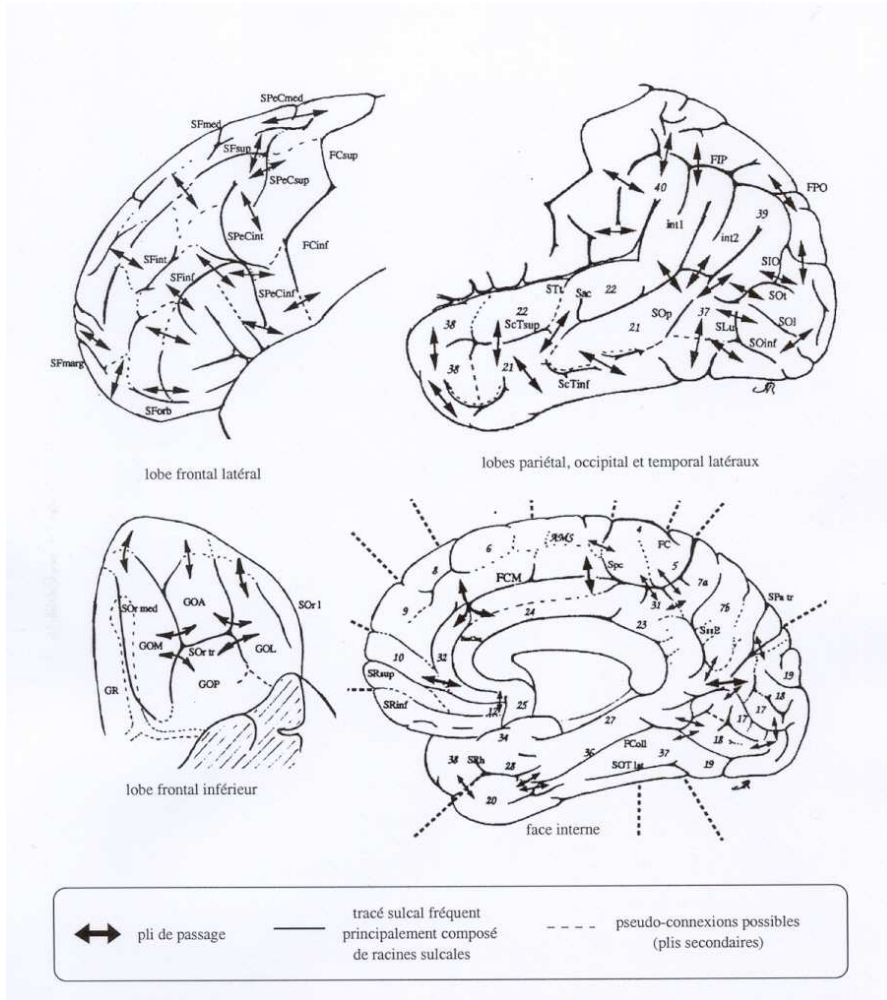


Figure 5.4: Le modèle générique des racines sulcales [REGIS94, REGIS03].

central apparaît en deux morceaux [TURNER48].

Cet ensemble d'observations amène à penser que le sillon central est composé de deux racines sulcales (*supérieure* et *inférieure*), et que les interruptions possibles du sillon mature peuvent être interprétées comme une absence d'operculation du gyrus annectant durant le développement. Ainsi, en fonction de la profondeur du pli de passage, le sillon central apparaît à la surface soit interrompu soit continu (voir Fig. 5.2).

5.2 L'anatomie du cortex et l'information de courbure

Plusieurs modèles pour analyser l'anatomie du cortex ont été introduits, chacun privilégiant une information particulière pour le décrire :

- modèle paramétrique de l'axe sulcal médian [LE-GOUALHER97, VAILLANT97, ZENG99],
- surfaces topologiquement simples formant le squelette de la matière blanche [MANGIN95b],

- points caractéristiques [CHUI99], lignes sulcales inférées par des squelettes [ROYACKKERS99, CAUNCE99], et lignes de crêtes [DECLERCK95, MANCEAUX-DEMIAU97],
- propriétés locales de la surface corticale : courbure [DALE99b, FISCHL99, CHUNG03] et maxima de la profondeur géodésique [RETTMANN99, LOHMANN00, TAO02],
- propriétés locales d'un tissu : densité spatiale [ASHBURNER00], texture [BERNASCONI01, KOVALEV03], épaisseur [MAC-DONALD00].

Nous nous focaliserons dans ce qui suit sur l'information de courbure qui est fortement reliée à la notion de sillon et de gyri.

5.2.1 Caractérisation des sillons des gyri

L'information de courbure, que ce soit celle des isophotes 3D de l'image en niveau de gris [LE-GOUALHER97], ou bien celle de la surface corticale [CHUNG03], a été largement utilisée pour décrire l'anatomie du cortex, car elle permet de distinguer simplement les zones sulcales (support de minima locaux de courbure) des zones gyrales (support des maxima locaux de courbure) (voir Fig. 5.5).

5.2.2 La courbure et la sulcogenèse

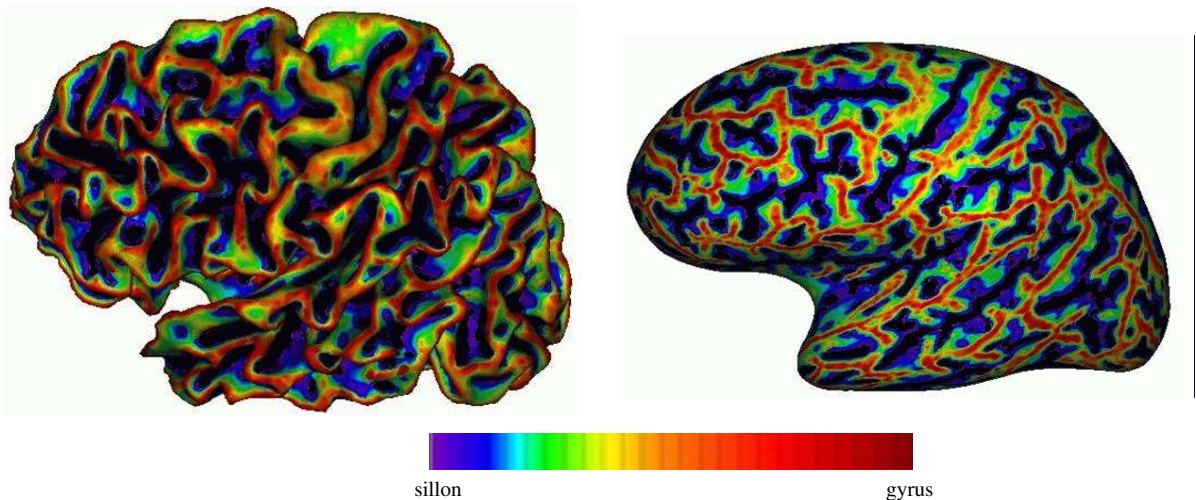


Figure 5.5: Courbure moyenne de l'interface gris/blanc (cerveau adulte), représentée sur le maillage initial (gauche) et sur une version lissée (droite). Les zones en rouge (négatives) correspondent aux sillons, tandis que les zones en bleu (positives) correspondent aux gyri.

Un autre aspect de la courbure de la surface corticale, que nous allons exploiter dans ce chapitre, est qu'elle permet également d'avoir accès à des informations enfouies, relatives à la *morphogenèse* du cortex (voir § 1.1.3).

En effet, reprenons le cas du sillon central (cf § 5.1.3.3). Au stade fœtal, ce sillon est initialement constitué de deux plissements, ses deux racines sulcales, qui fusionneront au cours de la sulcogenèse pour donner naissance au sillon central. Dans de très rares cas, cette fusion n'a pas lieu, et le sillon central est cassé en deux morceaux, séparés par un gyrus enfoui. Dans le cas où le sillon n'est pas interrompu, le pli de passage est enfoui dans la profondeur du cortex, et se manifeste par une modification de la courbure dans les murs du sillon (voir Fig. 5.3).

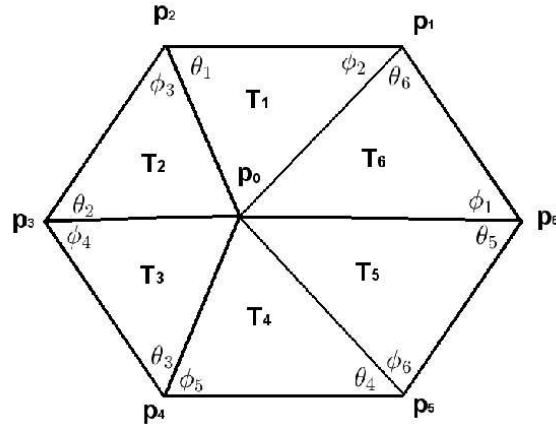


Figure 5.6: Définition des notations utilisées dans le calcul par éléments finis de la courbure moyenne (Eq. 5.1) et du laplacien géodésique (Eq. 5.29) à partir d'une triangulation.

Ainsi, le passage d'une racine sulcale à une autre peut être détecté à partir des modifications locales de la courbure [CACHIA01b, CACHIA03].

5.2.3 Estimation de la courbure discrète

La courbure moyenne est une information décrivant les propriétés *locales* d'une surface *continue*. Pour des surfaces *discrètes*, comme les triangulations ou les simplex [DELINGETTE99], le passage de cette notion locale, utilisant des opérateurs différentiels continus, au cas discret nécessite des adaptations. En fonction de l'approche utilisée, différentes définitions de la courbure discrète sont possibles.

Une approche courante consiste à estimer localement le maillage par une quadrique *continue* pour laquelle on sait calculer la courbure. Cette approximation peut être faite soit directement [CHEN92, BOIX95, YUEN99, FREY03, CHUNG03b], soit indirectement à partir de son indicatrice de Dupin [TODD82]. La taille du voisinage utilisé pour estimer les paramètres de la quadrique permet un compromis entre la précision de l'estimation et la robustesse par rapport aux possibles nœuds aberrants.

L'autre approche standard utilise la méthode des *éléments finis* [DESBRUN99, OHTAKE00, CHUNG03b]. La valeur de la courbure moyenne H s'exprime dans ce cas-là simplement à partir des propriétés géométriques locales du maillages :

$$H = \frac{\sum_i (\cot \theta_i + \cot \phi_i) \vec{n} \cdot \vec{p}_i \vec{p}}{4 \sum_i |T_i|} \quad (5.1)$$

Où (voir Fig. 5.6 pour les notations) :

$$\cot \theta_i = \frac{\overrightarrow{p_{i+1}p} \cdot \overrightarrow{p_{i+1}p_i}}{2|T_i|}, \quad \cot \phi_i = \frac{\overrightarrow{p_{i-1}p} \cdot \overrightarrow{p_{i-1}p_i}}{2|T_i|}, \quad |T_i| = \frac{1}{2} \|\overrightarrow{p_{i+1}p} \times \overrightarrow{p_i p}\|$$

Dans la suite, nous utiliserons l'approche par éléments finis car elle est fondée sur le même formalisme que celui utilisé pour estimer le Laplacien surfacique. Une estimation de la courbure utilisant une quadrique avec un voisinage de taille adéquate donne certainement des résultats plus précis car plus de nœuds sont utilisés pour l'estimation. Néanmoins, comme nous le verrons plus tard (cf § 5.6.2), les petites erreurs dans l'estimation de la courbure disparaissent rapidement avec le lissage surfacique.

5.3 Les méthodes d'analyse multi-échelles

Nous avons vu au paragraphe précédent que la fusion de deux racines sulcales au cours de la sulcogénèse pouvait se traduire par une modification locale de la courbure de la surface corticale. Aussi, une analyse précise de cette courbure devrait permettre de retrouver les racines sulcales enfouies. La complexité de la surface corticale, munie de plissements de différentes tailles, et plus ou moins marqués, incite à appréhender cette analyse à différentes échelles de description.

5.3.1 Pourquoi une analyse multi-échelles ?

L'idée de décrire une scène à différents niveaux d'échelles n'est pas nouvelle dans le domaine du traitement des images et plus généralement de la vision [WEICKERT97]. Deux motivations peuvent expliquer cet attrait.

La première motivation est d'ordre **intuitive** et peut être facilement illustrée avec l'exemple classique de l'arbre. Si l'on observe un arbre, il est évident que s'y intéresser à l'échelle du nanomètre ou du kilomètre ne présente que peu d'intérêt. En revanche, il existe un intervalle de grandeurs, allant du millimètre au mètre, qui permet de le décrire et de l'analyser de différentes manières, selon que l'on s'intéresse à sa forme générale, à ses branches, à ses feuilles, ou bien à la texture de son écorce. Dans le même genre d'idée, les cartes géographiques font appel à une description multi-échelles pour fournir une interprétation aussi *exhaustive* que possible de la scène. Une carte contient ainsi aussi bien des structures fines, telles que les routes ou les fleuves, que des structures de plus grande taille, comme les forêts, les massifs montagneux, voire des pays ou des continents. Pour ce qui est de l'anatomie du cortex, sa description est traditionnellement faite à plusieurs niveaux d'échelles : hémisphères, lobes, sillons primaires, secondaires, tertiaires,...(voir Fig. 5.7).

L'autre motivation qui amène à s'intéresser à des représentations multi-échelles d'un signal ou d'une image est plus **technique** et vient du besoin de simplifier les traitements effectués en supprimant un certain nombre de détails jugés inintéressants ou gênants. Dans le cas de la courbure de la surface corticale, ces détails correspondent aux anomalies locales du maillage relatifs à des problèmes de segmentation et induisant des biais dans l'estimation de la courbure discrète.

5.3.2 espace échelle et équations de diffusion

La combinaison de ces deux motivations a abouti aux premières approches multi-échelles au début des années 1970. L'idée générale était alors de considérer l'image à différents niveaux de résolution, c'est-à-dire avec un pas d'*échantillonnage discret* variable. Cette idée déboucha sur les représentations pyramidales, qui utilisent à la fois la notion de sous-échantillonnage et de lissage. En 1981, Burt [BURT81], et Crowley [CROWLEY81] introduisent les pyramides passe-bas où l'échelle est une variable discrète.

En 1983, Witkin [WITKIN83] introduit l'idée d'un paramètre d'échelle *continu*, et apporte ainsi un changement fondamental puisqu'il introduit la possibilité d'étudier le comportement des structures lorsque ce paramètre d'échelle évolue.

Ces travaux, puis ceux de Koenderink [KOENDERINK84] sur l'espace multi-échelles linéaire, furent le point de départ de toute une famille de techniques utilisant les équations aux dérivées partielles, que l'on qualifie aussi de techniques de *diffusion*. On peut schématiquement les classer en trois catégories : l'espace échelle linéaire (§ 5.3.5), les techniques de diffusion anisotrope (§ 5.3.6), et les équations d'évolution de courbes (§ 5.3.7) (la frontière entre les deux dernières catégories n'étant pas clairement définie). On pourra trouver dans [DERICHE95] une revue assez complète de l'ensemble de ces techniques.

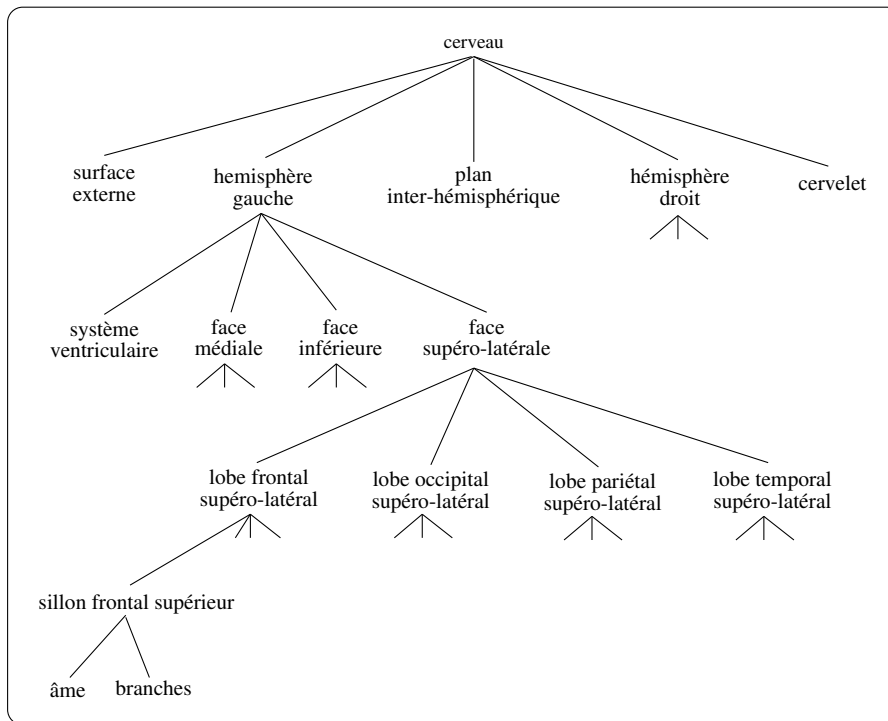


Figure 5.7: Description multi-échelle classique du cerveau et du cortex.

5.3.3 Les structures profondes

L'idée de s'intéresser à l'évolution des structures dans les images a été introduite par Koenderink sous le nom de *deep structure* [KOENDERINK84]. Il montra que l'évolution de la forme des structures à travers les échelles (*dynamic shape* [KOENDERINK86]) est essentielle pour une description exhaustive de tout objet réel. On notera que cette idée est déjà présente en filigrane dans les travaux de Witkin, lorsqu'il remarque que les structures qui existent sur un grand intervalle d'échelle sont celles qui "*sautent aux yeux*" dans le signal original.

Dans le même sens, une autre idée fondamentale de l'espace échelle est que pour analyser une image, les niveaux d'échelle doivent être considérés dans *leur ensemble, tous en même temps*. Cette idée est renforcée par les analogies avec le système visuel humain, qui laissent penser que les structures différentielles d'une image (les bords, les coins) ne peuvent être vues qu'après que l'image a été analysée à plusieurs niveaux d'échelle.

5.3.4 La notion d'échelle

Au premier abord, le concept d'*échelle* semble directement lié à celui de *taille*, ou au moins à une grandeur physique. Ainsi, dans le cas d'un capteur visuel (un oeil, un microscope, une caméra,...) l'intervalle d'échelle que l'instrument peut voir est limité de deux côtés : l'échelle interne (ou *inner scale*) est le plus petit détail vu par la plus petite ouverture (par exemple, l'élément CCD d'une caméra numérique, le voxel en IRM, ou bien encore un cône de la rétine) ; l'échelle externe (ou *outer scale*) est le détail le plus grossier qui puisse être discriminé, à savoir l'image en entier (le champ de vue).

Néanmoins, cette analogie intuitive n'est pas du tout systématique et nous verrons que l'échelle est beaucoup plus souvent abordée comme un concept mathématique que physique. On peut même montrer [FLORACK94] que dans le cadre de l'espace échelle linéaire l'échelle doit être conçue comme

une entité mathématique dans le sens où la représentation doit être invariante par toute transformation affine de ce paramètre.

5.3.5 L'espace échelle linéaire

L'espace multi-échelles, ou *scale-space*, construit à partir d'une image, est une représentation multi-échelles particulière développée essentiellement par la communauté de la vision par ordinateur. Sa formalisation mathématique est maintenant très bien connue et une abondante littérature théorique a été publiée sur le sujet [WITKIN83, KOENDERINK84, KOENDERINK86, YUILLE86, BABAUD86, FLORACK92, FLORACK94, NIELSEN94, LINDEBERG93b, LINDEBERG94c, LINDEBERG94b]. Plusieurs approches possibles ont été proposées pour la construction et la connaissance des propriétés de cet espace. Nous adopterons la formulation axiomatique pour sa concision et sa clarté.

5.3.5.1 Formulation axiomatique (cas continu)

Introduite par Witkin en 1983 [WITKIN83] pour les signaux mono-dimensionnels, puis par Koenderink pour les images [KOENDERINK84], la représentation en espace échelle d'une image I repose sur la construction d'une famille d'images à un paramètre à partir de I , et dans lesquelles les détails sont progressivement supprimés. Chacun de ces signaux est associé à une valeur particulière du paramètre d'échelle, que nous noterons maintenant t .

A partir de cette idée, quelques axiomes peuvent être postulés assez naturellement quant à cette famille et à la manière de la construire. Dans le cadre de l'espace échelle linéaire, ces axiomes peuvent se résumer à : « nous ne savons rien de l'information contenue dans le signal, et n'avons donc aucune préférence ou *a priori* ». Ce qui peut se traduire formellement par les axiomes suivants :

1. *Linéarité* : aucune connaissance, aucun modèle, aucune mémoire.
2. *Isotropie* : chaque direction doit être traitée de la même manière.
3. *Homogénéité* : chaque lieu dans l'image doit être traité de la même manière.
4. *Invariance d'échelle* : aucun *a priori* sur la (ou les) échelles d'intérêt.

On peut montrer qu'un espace qui satisfait ces quatre propriétés satisfait également la propriété de *causalité*¹. Cette propriété exprime l'idée selon laquelle aucune nouvelle structure n'est introduite par le lissage, ce qui est une condition nécessaire à une analyse cohérente du contenu de l'image. Tout élément ou structure à l'échelle $t > 0$ a donc une "cause" dans l'image originale.

Etant donnée cette axiomatique, il est assez facile de montrer [KOENDERINK84] que la famille $L(\cdot; t)$ ainsi construite vérifie une équation aux dérivées partielles particulière : l'équation de la chaleur :

$$\frac{\partial L}{\partial t} = \frac{1}{2} \Delta L \quad (5.2)$$

Dans le cas continu, la solution au temps t de cette équation peut être obtenue en convoluant le signal original par la fonction de Green G_t de cette équation :

$$L(x_1, \dots, x_N, t) = I(x_1, \dots, x_N) * G_t(x_1, \dots, x_N) \quad (5.3)$$

¹Cette propriété de causalité peut également être prise comme un axiome de base pour la construction d'un espace échelle [KOENDERINK84, HUMMEL88, LINDEBERG90, JAGERSAND95]. Toutefois, s'il est assez facile à formuler pour les signaux mono-dimensionnels, sa formalisation pour les dimensions supérieures est plus dure. Son expression repose largement sur ce que l'on considère comme caractéristique d'une "structure". En 1D, on n'exigera que la "non-apparition" de nouveaux extrema, mais cela ne peut être garanti pour une dimension supérieure ou égale à deux. On retiendra alors la formulation de Koenderink [KOENDERINK84] : aucune surface de niveau $S_{I_0} = \{(x, y; t) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \mid I(x, y; t) = I_0\}$ ne doit être créée quand le paramètre d'échelle croît.

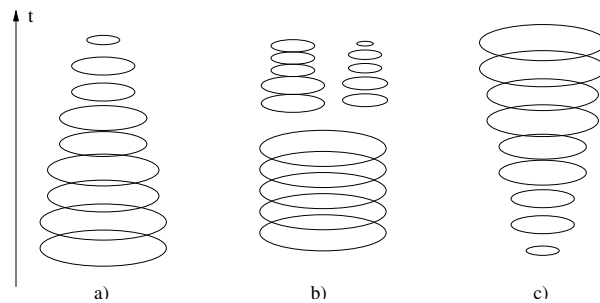


Figure 5.8: Causalité : les surfaces de niveaux formées par les courbes de niveau à travers les échelles. a) Disparition d'une surface de niveau. b) Une surface de niveau se sépare en deux (avec par exemple la création d'un nouvel extremum) sans qu'une nouvelle surface soit créée. c) Une nouvelle surface de niveau est créée, la causalité interdit cet événement.

G_t étant le noyau gaussien de variance t :

$$G_t(x_1, \dots, x_N) = \frac{1}{(2\pi t)^{\frac{N}{2}}} e^{-\frac{x_1^2 + \dots + x_N^2}{2t}} \quad (5.4)$$

N représente ici la dimension de l'image, et x_1, \dots, x_N les coordonnées spatiales.

Le noyau gaussien est par ailleurs la seule famille de noyaux permettant de construire un espace échelle linéaire isotrope².

Il faut noter que cette formulation axiomatique de l'espace échelle linéaire fut la première et certainement la plus intuitive, mais il en existe d'autres, comme :

1. la pyramide visuelle de Alvarez et al. [ALVAREZ92], qui, également à partir d'un ensemble d'axiomes, place l'espace échelle linéaire dans un cadre beaucoup plus général décrit par les équations aux dérivées partielles.
2. L'approche de Florack et al. [FLORACK94], qui définit l'invariance en échelle, approche plus mathématique de l'échelle, et stipule que la représentation espace échelle doit être invariante par toute transformation de ce paramètre.

5.3.5.2 Evolutions à travers les échelles

Les propriétés du lissage gaussien procurent à l'espace échelle linéaire un cadre théorique très pratique. Il permet notamment la connaissance *théorique* du comportement à travers les échelles de certains points différentiels, comme les passages par zéro des dérivées successives de l'image. Ces points particuliers sont intéressants car ils correspondent à des structures perceptives de l'image (contours, "blobs" [LINDEBERG93]).

La connaissance théorique de ce comportement a permis l'introduction de nombreuses méthodes d'analyse d'images, fondées sur une étude des liens entre échelles. Plusieurs types de liens ont pu être ainsi utilisés :

- entre les points de l'image [VINCKEN97, KOSTER95, VINCKEN95, LIFSHITZ90],
- entre les jonctions ou les passages par zéro des dérivées [TOPKAR94, LINDEBERG94],
- entre les contours [LINDEBERG96],

²La démonstration de cette unicité peut être trouvée dans [HAAR-ROMENY91], ou avec plus de détails dans [BABAUD86] qui utilise une structure de semi-groupe sur la famille des transformations associée avec une décroissance du nombre d'extrema locaux, ou dans [YUILLE86] qui utilise les passages par zéro du Laplacien.

- entre des lignes particulières [FIDRICH97, MORSE94, PIZER94, PUFF94],
- entre des objets ou des régions particulières dans l'image [PIZER86, LINDEBERG93].

Ces idées ont été également adaptées au cadre de l'espace échelle non linéaire [GERIG95].

5.3.6 La diffusion anisotrope

La diffusion linéaire présente l'inconvénient majeur de faire disparaître et de délocaliser les contours. En 1990, Perona et Malik [PERONA90] abandonnent l'axiome d'*homogénéité* pour la construction de l'espace échelle, et introduisent l'idée d'un lissage *non-homogène* qui ne lisserait pas sur le lieu des contours. Ils introduisent alors un coefficient de conduction variable, fonction des contours par l'intermédiaire du gradient, pour contrôler la diffusion. L'équation régissant la famille d'images ainsi créée devient :

$$\frac{\partial L}{\partial t} = \text{div}(c(x, y; t) \cdot \nabla L) \quad (5.5)$$

avec ∇L le gradient de L , et $c(x; y; t)$ de la forme $g(\|\nabla L(x, y; t)\|)$ (un certain nombre de propriétés étant exigées sur la décroissance de g). On remarquera que lorsque c est une fonction constante, l'équation 5.5 équivaut à l'équation de la chaleur (Eq. 5.2).

On remarquera qu'un *a priori* a pu être introduit dans la construction de l'espace échelle par le biais d'une *non-linéarité* dans l'équation fondamentale.

De nombreuses variantes ont ensuite été proposées à partir de cette idée :

- Les premières ont pour objectif d'améliorer le modèle de Perona et Malik qui pose des problèmes théoriques de stabilité et n'admet pas de solution régulière [CATTE92]. La solution la plus immédiate consiste à régulariser le gradient avant de calculer le coefficient de conduction [CATTE92, NITZBERG92].
- On peut également trouver une utilisation du schéma de Perona et Malik pour des images multivaluées [WHITAKER94], application qui peut être intéressante dans un cadre de fusion.
- D'autres développements portent également sur le renforcement du caractère anisotrope, par rapport à l'équation 5.5, plus hétérogène qu'anisotrope. L'idée générale de ces schémas consiste à lisser conditionnellement au gradient, seulement dans les directions perpendiculaires à celui-ci, i.e. le long des courbes de niveau [KRISIAN97, NITZBERG92, ALVAREZ92b]. De même, l'anisotropie peut être contrôlée par l'utilisation d'un tenseur de diffusion introduit dans l'équation 5.5 à la place du scalaire contrôlant le degré de diffusion [WEICKERT95].
- Enfin, on peut noter une approche parallèle fondée sur le fait que l'évolution de l'image à travers les échelles équivaut à un processus de minimisation d'énergie. C'est l'*«approche variationnelle»*, d'abord abordée dans le cadre de la détection de contours par Mumford et Shah [MUMFORD85, MUMFORD89], qui unifient un certain nombre des approches précédemment citées. Les approches précédentes reposant généralement sur une estimation des contours dans l'image elle-même, on citera une approche variationnelle originale [PROESMANS94] qui introduit une carte de contour extérieure à l'image et la fait évoluer en même temps que l'image à l'aide d'un système de deux équations différentielles couplées.

5.3.7 Les équations d'évolution de courbes

Les équations d'évolution de courbes constituent une avancée de plus dans l'idée qui consiste à utiliser la géométrie de l'image (au sens de l'image vue comme un "paysage" de niveaux de gris) pour

guider le lissage. La différence majeure avec les approches précédentes réside dans le fait que le processus d'évolution est décrit par une équation portant sur les lignes de niveaux de l'image, considérées comme des lignes fermées paramétrées. L'équation générale est du type

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \alpha(s, t)\vec{T} + \beta(s, t)\vec{N} \quad (5.6)$$

C représentant la courbe, paramétrée par son abscisse curviligne s , \vec{T} et \vec{N} étant les vecteurs tangent et normal à la courbe au point considéré.

Ce genre de processus peut cependant souvent se ramener sous la forme de ceux décrits dans la section précédente, et rentre d'ailleurs dans un cadre théorique commun, décrit par Alvarez et al. [ALVAREZ92]. Un intérêt important de ce genre de techniques est de pouvoir mélanger dans le même processus un terme de lissage et un terme morphologique. Plusieurs schémas ont été proposés à partir de ce modèle [KIMIA94, KIMIA95, ALVAREZ92].

5.3.8 Description multi-échelle de la courbure d'une surface

Le formalisme de l'espace échelle propose un cadre générique pour décrire une information à plusieurs niveaux d'échelles. Dans notre cas, où l'on souhaite étudier une surface à travers l'information contenue dans sa courbure, ce formalisme peut être appliqué suivant deux approches différentes (voir Fig. 5.9) :

- soit en définissant un espace échelle (3D) de la surface elle-même, c'est-à-dire en définissant une **famille de surfaces** de plus en plus lisses, dont on étudie la courbure à chaque niveau d'échelle,
- soit en définissant un espace échelle (2D) de la carte des courbures, c'est-à-dire en définissant une **famille de cartes** de courbure, obtenue par un lissage surfacique de la carte de courbure initiale.

La première approche a été largement utilisée en analyse d'image pour la description de formes, et une littérature abondante existe dans ce domaine (voir [MOKHTARIAN98, MOKHTARIAN02] pour une revue assez complète du domaine). Une implantation maintenant standard de cette approche utilise le puissant formalisme des ensembles de niveaux (*level sets*) [SETHIAN96], qui propose des processus d'évolution durant lesquels la topologie de la surface peut être modifiée³. Cette propriété leur confère une très grande généralité et robustesse. Néanmoins, ce formalisme ne peut pas être employé dans notre contexte où l'on souhaite suivre certains points caractéristiques (minima, points selles...) d'un niveau d'échelle à l'autre. En effet, la topologie de la surface étudiée pouvant être modifiée durant le processus d'évolution, la définition d'une paramétrisation spatiale constante à travers les échelles est impossible.

D'un autre côté, étudier l'information de courbure d'une surface à différents niveaux d'échelle à partir de versions lissées de cette surface est limitée par l'estimation de la courbure discrète. En effet, même si la surface obtenue à chaque itération est de plus en plus lisse, de plus en plus simple, la carte des courbures, elle, est toujours bruitée par son estimation discrète⁴. Une approche intéressante proposée récemment par Mokhtarian consiste à estimer *de manière couplée* la courbure et l'évolution de la surface [MOKHTARIAN02].

³On pourra trouver dans [OSHER00, FEDKIW03] une revue bibliographique des méthodes utilisant ce formalisme.

⁴Ce problème se pose également dans les méthodes d'évolution de surface fondées sur le flot de courbure (*curvature flow*) : en effet, dans ce cas-là, le lissage de la surface est conditionné par la valeur locale de la courbure qui, pour être suffisamment robuste, doit être estimée sur une version lissée de la surface [DESBRUN99].

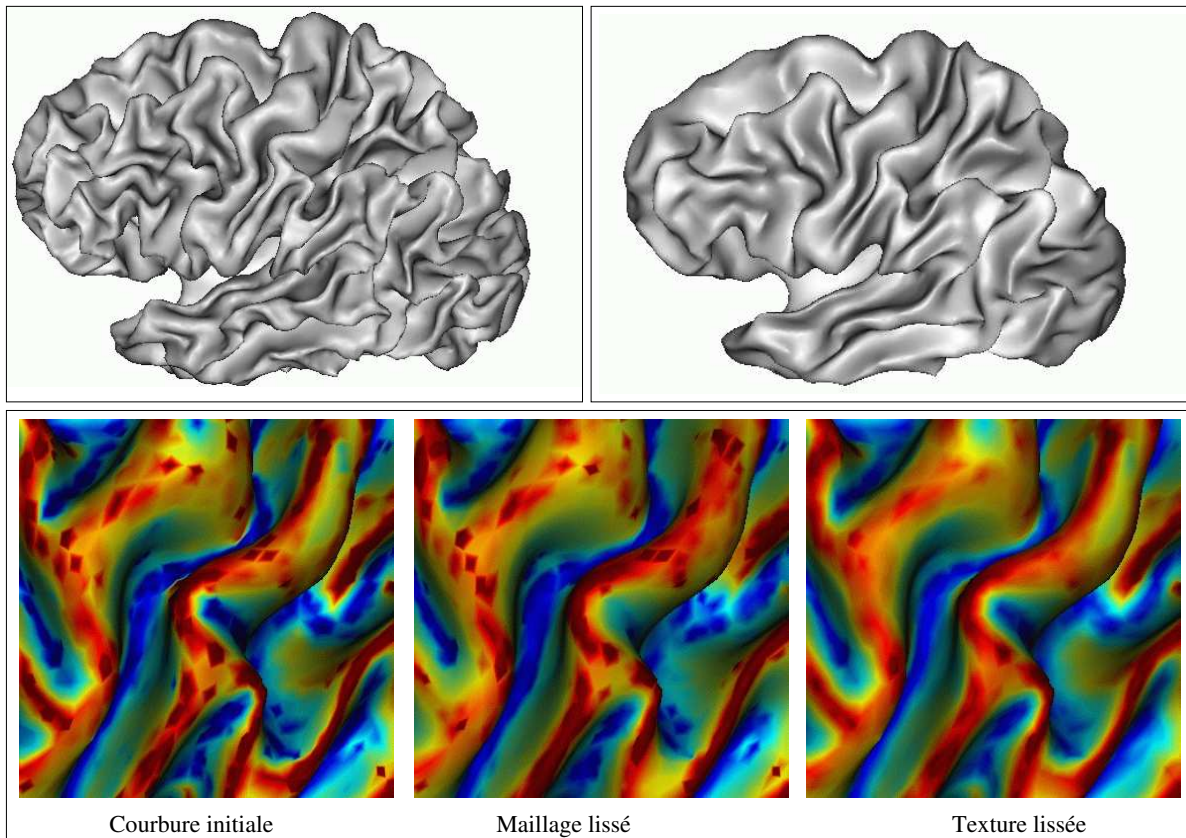


Figure 5.9: Deux stratégies pour obtenir l'espace échelle de la courbure sont possibles : soit par un lissage du maillage, soit par un lissage surfacique de la carte des courbures. **De gauche à droite** : la carte de courbure initiale, la courbure calculée sur une version lissée du maillage et une version lissée de la carte de courbure. (dans les trois cas, la courbure est représentée sur le maillage lissé ; l'échelle des couleurs est la même pour les trois cartes). On remarquera que la courbure calculée sur une version lissée du maillage est aussi bruitée que la courbure initiale.

La deuxième approche, fondée sur un lissage surfacique de la carte, est bien plus récente [CHUNG03]. Cela s'explique essentiellement par la complexité et la lourdeur de son implantation numérique qui limite le lissage surfacique à des équations d'évolution très simples comme l'équation de la chaleur. Néanmoins, le développement d'une approche générique [BERTALMIO01], permettant d'adapter simplement les équations de diffusion développées dans un cadre volumique au cas surfacique devrait rapidement modifier cet état de fait.

Dans notre cas particulier d'imagerie cérébrale, cette approche nous a paru particulièrement intéressante à deux niveaux. Premièrement, d'un point de vue *technique*, en ne modifiant pas le support spatial de l'information (i.e. le maillage), elle permet une paramétrisation spatiale constante, et donc un suivi des structures à travers les échelles, ce qui est un aspect fondamental du *primal sketch* (voir § 5.5). D'un point de vue plus pratique, le lissage surfacique est un outil générique, qui peut être utilisé aussi bien pour étudier l'information de courbure, mais aussi l'épaisseur du cortex lorsqu'elle est définie dans un repère surfacique [CHUNG03], et également pour une information fonctionnelle [ANDRADE01]. Quelle que soit l'application, cette approche surfacique permet en effet de prendre en compte l'organisation des données géodésiquement à la surface corticale (voir Fig. 5.10)

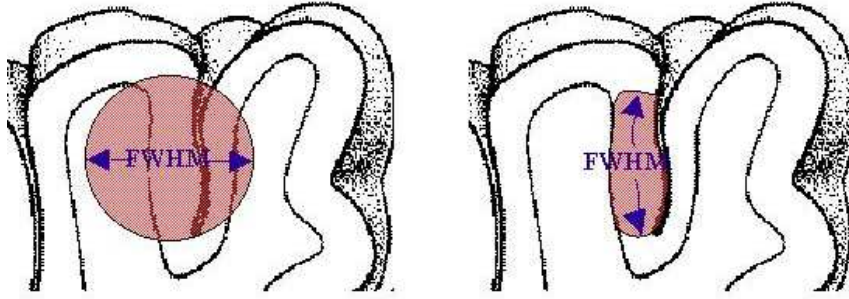


Figure 5.10: Un lissage volumique (à gauche) ne prend pas en compte la topologie 2D du cortex. Cette situation devient critique pour des informations situées dans les murs opposés d'un même sillon, qui sont très proches suivant une métrique euclidienne 3D, et très éloignés si l'on considère une distance calculée géodésiquement à la surface [ANDRADE01].

La carte des courbures de la surface corticale contient beaucoup d'informations qui peuvent être reliées à des éléments anatomiques pertinents à détecter dans le cadre de notre modèle des racines sulcales (racines sulcales et gyri enfouis). En effet, ces éléments correspondent à différents niveaux d'échelles (voir Fig. 5.11). En outre, un point de vue dépendant de l'échelle est utile pour faire la différence entre les éléments anatomiques et le bruit dans la carte de courbure, provenant des artéfacts de segmentation/triangulation, et du biais dans l'estimation de la courbure discrète (voir Fig. 5.5) ; le paradigme de l'espace échelle a été développé pour gérer de tels problèmes.

Etant donné le manque d'information *a priori* sur les structures recherchées, l'utilisation d'un lissage gaussien pour construire un espace échelle linéaire semble une première étape obligatoire. Toutefois, l'utilisation ultérieure de cette représentation pourra introduire des besoins précis, qui nécessiteront peut-être l'utilisation d'un espace échelle non-linéaire.

5.4 espace échelle d'une image discrète

5.4.1 Grille discrète régulière plane

Si l'on veut respecter l'axiomatique stricte de l'espace échelle linéaire, le cas discret devient problématique. Par exemple, l'utilisation d'un noyau gaussien échantillonné ne permet pas de garantir la causalité. Nous présentons ici la théorie discrète développée par Lindeberg [LINDEBERG94b].

La causalité elle-même n'est pas directement exprimable à partir de la formulation continue telle qu'elle a été proposée par Koenderink, car il utilise le concept de lignes de niveau qui n'ont pas de correspondance dans le cas discret, ou en tout cas pas en tant qu'ensemble de points de l'image. Lindeberg propose donc une nouvelle expression discrète de cet axiome fondamental, exigeant que si à un niveau d'échelle t_0 un point x_0 est un maximum (resp. minimum) local, son intensité ne doit pas croître (resp. décroître) lorsque le paramètre d'échelle augmente. Cette formulation est équivalente à celle de Koenderink, puisque le rehaussement d'intensité d'un extremum et l'apparition d'une nouvelle ligne de niveau sont équivalentes.

Pour développer la formulation discrète de l'espace échelle à partir de l'axiomatique, Lindeberg postule que la représentation espace échelle d'un signal peut être construite par convolution avec une

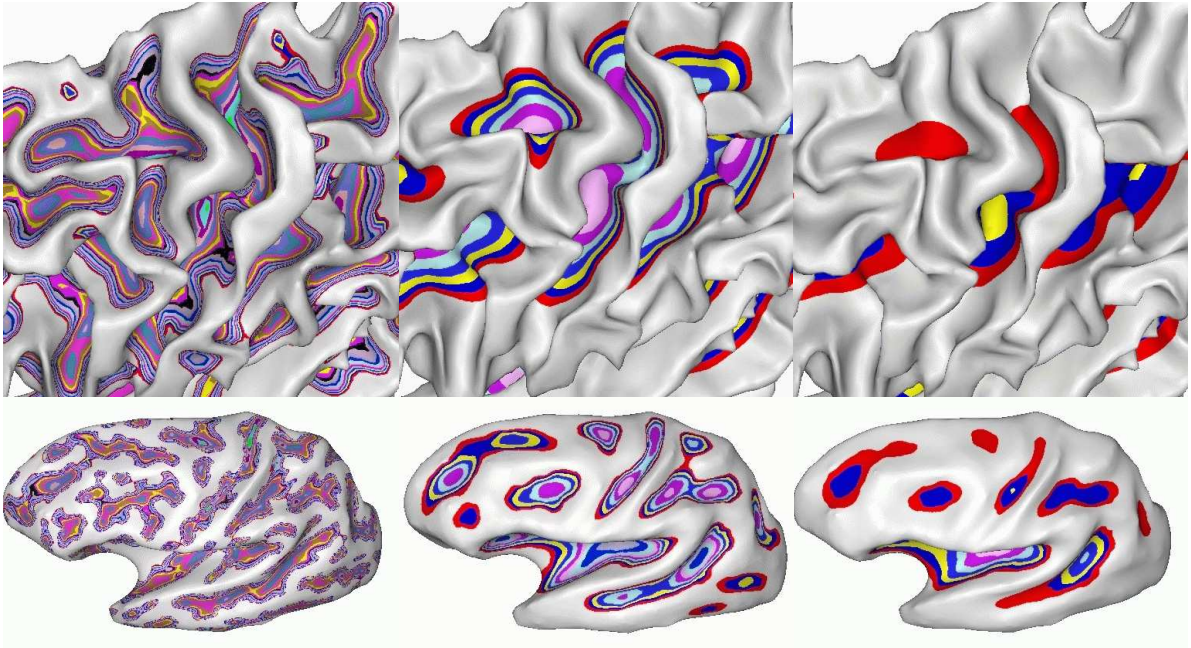


Figure 5.11: *Quelques isophotes de la courbure moyenne de la surface corticale à différentes échelles (représentées sur le maillage initial (haut) et sur une version lissée (bas)). Le sillon central inclut deux minima de courbure à une échelle intermédiaire, puis seulement un seul minimum aux plus hautes échelles. Le point selle qui sépare ces deux blobs est situé au niveau supposé du gyrus enfoui. D'après leur position par rapport au gyrus enfoui, ces deux blobs pourraient ainsi correspondre aux racines sulcales du sillon central.*

famille de noyaux T :

$$L(x, t) = \sum_{\xi \in N^N} T(\xi, t) L_0(x - \xi) \quad (5.7)$$

où N représente la dimension de l'image. Il caractérise alors les noyaux permettant de conserver causalité, homogénéité et isotropie (les noyaux espace échelle) et montre finalement qu'une famille de signaux discrets L à un paramètre est une représentation espace échelle si et seulement si elle vérifie l'équation différentielle semi-discrète (discrète dans le domaine spatial mais continue pour l'échelle t) suivante :

$$\partial_t L = \mathcal{A}L \quad (5.8)$$

\mathcal{A} étant un opérateur linéaire, positif, à coefficients symétriques et de somme nulle, et invariant par translation. On pourra trouver plus de détails dans [LINDEBERG94b, LINDEBERG94d].

L'équation 5.8 peut s'interpréter intuitivement comme une version discrétisée de l'équation 5.2. On trouvera dans [COULON98] différentes définitions pour l'opérateur \mathcal{A} et les détails pratiques pour l'implantation tridimensionnelle de l'équation 5.8.

5.4.2 Grille discrète irrégulière non-plane

La définition de l'espace échelle passe par donc par la définition de l'opérateur \mathcal{A} . Dans le cas de l'espace échelle linéaire continu, cet opérateur correspond à l'opérateur de Laplace Δ , à savoir la divergence du gradient : $\Delta = \nabla \cdot \nabla$. Dans le cas d'une grille discrète quelconque, on utilise l'opérateur de Laplace-Beltrami, qui est une généralisation de l'opérateur Laplacien. Cet opérateur peut-être défini

en utilisant le formalisme de la géométrie différentielle [KREYSZIG59, CHUNG03], ou bien les coordonnées curvilignes [COURANT53]. Nous proposons dans les paragraphes qui suivent deux approches pour l'estimer à partir des coordonnées des nœuds d'une triangulation. Nous verrons en annexe D une approche alternative par *level sets* ne contournant cette étape complexe de l'estimation de l'opérateur de Laplace-Beltrami à partir des coordonnées des nœuds du maillages.

5.4.2.1 Définition du Laplacien géodésique

Considérons une surface S , suffisamment lisse, et deux fois différentiable. Par définition, on appelle *paramétrisation* de cette surface la carte X :

$$X(u) = \{x_1(u), x_2(u), x_3(u) \mid u = (u_1, u_2) \in D\}$$

dont toutes les dérivées partielles jusqu'au second ordre sont continues dans le domaine plan D . La carte $X : D \rightarrow S$ sera une *surface paramétrée* de S si les deux vecteurs dérivées $X_1(u) = (\frac{\partial x_1}{\partial u_1}, \frac{\partial x_2}{\partial u_1}, \frac{\partial x_3}{\partial u_1})^T$ et $X_2(u) = (\frac{\partial x_1}{\partial u_2}, \frac{\partial x_2}{\partial u_2}, \frac{\partial x_3}{\partial u_2})^T$ forment une base du plan tangent $T_p S$ en tout point $p = X(u) \in S$ (i.e. $\forall u \in D \quad X_1(u) \times X_2(u) \neq 0$). Dans ce cas là, tout vecteur $d\xi \in T_p S$ peut s'écrire comme une combinaison linéaire unique des vecteurs de base : $d\xi = du^1 X_1 + du^2 X_2$, où du^1 et du^2 sont des constantes. La longueur du vecteur $d\xi$, avec les coordonnées cartésiennes, s'exprime alors :

$$\|d\xi\|^2 = \langle d\xi, d\xi \rangle = \sum_{i,j=1}^2 g_{ij} du^i du^j \quad (5.9)$$

où les coefficients $g_{ij} = \langle X_i, X_j \rangle$ correspondent au *tenseur métrique Riemannien*, et mesurent la proportion de déviation par rapport aux coordonnées cartésiennes.

Le gradient $\nabla_X I$ d'une image I dans le plan tangent $T_p S$ est défini par :

$$\nabla_X I = \sum_{i,j=1}^2 h_{ij} \frac{\partial F}{\partial u^j} X_i \quad (5.10)$$

On peut montrer que h est l'inverse g [MARSDEN83] (p.69). La divergence de ce gradient définit l'opérateur de Laplace-Beltrami correspondant à la paramétrisation X [KREYSZIG59] (p.231) :

$$\Delta_X I = \nabla_X \cdot \nabla_X I = \frac{1}{|g|^{\frac{1}{2}}} \sum_{i,j=1}^2 \frac{\partial}{\partial u^i} (|g|^{\frac{1}{2}} h_{ij} \frac{\partial I}{\partial u^j}) \quad (5.11)$$

Cet opérateur possède deux propriétés que nous utiliserons par la suite pour son estimation dans le cas d'une surface triangulée :

1. Cet opérateur est indépendant de la paramétrisation X de S . Ainsi si $\tilde{X} = X \circ \Phi$ est une autre paramétrisation de la surface, alors

$$\Delta_{\tilde{X}} \tilde{F} = \widetilde{\Delta_X F} = \Delta_X F \circ \Phi$$

Néanmoins, d'un point de vue numérique, cette propriété n'est pas toujours satisfaite. Aussi un soin particulier doit être pris pour le choix de la paramétrisation afin que la variance des erreurs dans l'estimation du Laplacien soit limitée.

2. Cet opérateur est auto-adjoint pour la norme L^2 définie sur les fonctions linéaires par morceaux. Cela signifie que pour toutes fonctions F et G deux fois différentiables sur S , on a l'égalité :

$$\int_S G \Delta F dT = - \int_S \vec{\nabla} F \cdot \vec{\nabla} G dS = \int_S F \nabla G dS \quad (5.12)$$

5.4.2.2 Estimation du Laplacien par paramétrisation locale du maillage

Dans ce paragraphe, nous présentons la méthode d'estimation du Laplacien géodésique à partir d'une paramétrisation locale du maillage [HUISKAMP91], qui correspond à une approche de type différences finies [LISZKA80]. La paramétrisation de la surface est utilisée pour définir les dérivées partielles locales nécessaires pour estimer le Laplacien. Le fait que le maillage 2D soit plongé dans un espace 3D soulève alors la question du système de coordonnées sur lequel baser l'estimation des dérivées partielles locales. Un conflit existe en effet entre la nécessité d'employer 3 coordonnées spatiales dans l'espace Euclidien pour décrire la position de chaque nœud, et l'obtention d'un lissage strictement surfacique. En utilisant un système de coordonnées intrinsèque à la surface, c'est-à-dire une fonction bijective m vérifiant $(x, y, z) \equiv m(u, v)$, où u et v sont les nouvelles coordonnées de chaque point de la surface, la résolution de l'équation peut se faire suivant les nouvelles coordonnées u et v , et aboutir donc à un lissage purement surfacique.

Paramétrisation spatiale Une paramétrisation simple de la surface consisterait à aplanir *globalement* le maillage [DRURY96]. Le maillage ainsi aplani serait alors contenu dans un plan, et les coordonnées de paramétrisation (u, v) correspondraient simplement aux coordonnées (x', y') du plan en question. Néanmoins, du fait de la courbure intrinsèque du cortex [GRIFFIN94], l'aplanissement du maillage aboutit à une proportion importante de distorsion métrique (en moyenne 10-20 %, voire localement plus [DRURY96, VAN-ESSEN97]), ce qui pose des problèmes pour la définition d'un lissage isotrope et homogène. En outre, le passage d'une topologie sphérique à une topologie plane requiert l'introduction de coupes (ou *cuts*), qui peuvent gêner la définition d'un système de coordonnées continues.

La paramétrisation adoptée consiste donc à utiliser un système de paramétrisation *locale* qui évite ainsi les importantes distorsions qui résultent d'un aplanissement global. Comme nous le verrons par la suite, cette approche locale est possible dans notre cas car les coordonnées n'apparaissent qu'à travers des différences entre les valeurs associées à un nœud et ses plus proches voisins. Deux approches ont été utilisées pour définir cette paramétrisation locale (cf Eq. 5.16 et 5.29).

- **aplanissement local** Andrade [ANDRADE01] propose d'utiliser un système de paramétrisation locale, utilisant un aplanissement local de chaque élément de surface. Cette paramétrisation («*neighbourhood parameterization*» [WELCH94]) transforme chaque élément de surface (un nœud et ses premiers voisins) en un plan. L'aplanissement local alors obtenu conserve à la fois les distances inter-nœuds et les proportions angulaires entre les arêtes. Cela implique donc la définition d'une fonction bijective m_i pour chaque nœud i , indépendante des éléments de surface environnant. Chaque élément de surface est ensuite muni d'un référentiel orthogonal, orienté arbitrairement. Nous verrons au paragraphe 5.4.2.5 comment choisir cette orientation pour bien gérer les aspects numériques du processus de diffusion.
- **système de coordonnées conformes** Chung [CHUNG03] propose une autre approche, utilisant un système de coordonnées particulier, les *coordonnées conformes* (u', v') dont le tenseur métrique Riemannien est diagonal, et qui simplifient donc le calcul du Laplacien. En effet, dans ce cas-là l'équation 5.11 de définition du Laplacien s'écrit :

$$\Delta_X = \frac{\partial^2}{\partial(u)^2} + \frac{\partial^2}{\partial(v)^2} \quad (5.13)$$

Chung utilise pour cela une méthode en deux temps. Premièrement il définit un système de paramétrisation locale temporaire $X(u, v)$ de la surface, par projection orthogonale sur le plan tangent. Puis il change de système de coordonnées en utilisant une transformation linéaire A de

centre $(u_0, v_0) : (u', v')^T = A^{-1}(u - u_0, v - v_0)^T$. On peut montrer [DO-CARMO92] qu'en choisissant $A = g^{-\frac{1}{2}}$ le nouveau tenseur métrique Riemannien s'écrit $g^* = A^T g A = \delta_{ij}$, et le nouveau système de coordonnées est conforme. Ce changement de paramétrisation pour l'estimation du Laplacien est rendu possible par la propriété d'invariance de cet opérateur par rapport à la paramétrisation.

Estimation des dérivées partielles Une fois un système de coordonnées (u, v) introduit, il reste à estimer les dérivées locales de l'image pour définir le Laplacien. Nous avons vu que dans le cas d'un système de coordonnées conformes, le Laplacien géodésique se ramène à l'estimation d'un Laplacien plan, c'est-à-dire $\Delta F(u, v) = \frac{\partial^2 F(u, v)}{\partial (v^1)^2} + \frac{\partial^2 F(u, v)}{\partial (v^2)^2}$. Andrade [ANDRADE01] adopte cette définition simplifiée du Laplacien, en faisant l'hypothèse d'isotropie du signal (i.e. $\frac{\partial^2 F(u, v)}{\partial (v^1) \partial (v^2)} = 0$). L'estimation du laplacien géodésique revient donc à estimer le Laplacien plan sur une grille irrégulière. Un développement en série de Taylor autour d'un point donné (u_c, v_c) s'écrit :

$$F_i = F_c + h_i \frac{\partial F_c}{\partial u} + k_i \frac{\partial F_c}{\partial v} + \frac{h_i^2}{2} \frac{\partial^2 F_c}{\partial u^2} + \frac{k_i^2}{2} \frac{\partial^2 F_c}{\partial v^2} + k_i h_i \frac{\partial^2 F_c}{\partial u \partial v} + O(\delta^3) \quad (5.14)$$

où $F_c = F(u_c, v_c)$, $F_i = F(u_i, v_i)$, $\frac{\partial F_c}{\partial u}$ et $\frac{\partial F_c}{\partial v}$ représentant les dérivées partielles de $F(u, v)$ au point (u_c, v_c) , $h_i = u_i - u_c$, $k_i = v_i - v_c$, et $\delta = \sqrt{h_i^2 + k_i^2}$.

En écrivant (5.14) pour un élément de surface (un nœud central positionné en (u_c, v_c) , et ses voisins (u_i, v_i) $i = 1, 2, \dots, m$) on obtient l'équation matricielle :

$$AD - F = [0]$$

où

$$A = \begin{bmatrix} h_1 & k_1 & \frac{h_1^2}{2} & \frac{k_1^2}{2} & h_1 k_1 \\ h_2 & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \vdots & & & & \\ \vdots & & & & \\ h_m & & & & \end{bmatrix}$$

$$F = [F_1 - F_c, F_2 - F_c, \dots, F_m - F_c]^T$$

et les cinq dérivées au point (u_c, v_c) :

$$D = \left[\frac{\partial F_c}{\partial u}, \frac{\partial F_c}{\partial v}, \frac{\partial^2 F_c}{\partial u^2}, \frac{\partial^2 F_c}{\partial v^2}, \frac{\partial^2 F_c}{\partial u \partial v} \right]^T$$

Dans cette approche, une estimée du Laplacien 2D ($\Delta F(u, v) = \frac{\partial^2 H}{\partial u^2} + \frac{\partial^2 H}{\partial v^2}$) est obtenue pour chaque nœud du maillage. Elle nécessite donc de résoudre pour chaque nœud, un système linéaire impliquant la position relative d'un nœud, de ses voisins, et du champ de valeurs correspondant. Il s'agit donc encore de *différences finies* puisque les dérivées partielles sont estimées par *différences* entre des valeurs du champ dans le voisinage du point, mais son domaine d'application est étendu au cas d'une grille irrégulière quelconque. D'un point de vue pratique, l'estimation du Laplacien pour chaque nœud du maillage requiert la multiplication d'une estimée de la pseudo-inverse (A^-) [SCHOTT97] de la matrice A par un vecteur contenant les différences entre les valeurs associées à un nœud c et ses m_c plus proches voisins $(u_1 - u_c, u_2 - u_c, \dots, u_{m_c} - u_c)$ [LISZKA80] :

$$D = A^- F \quad (5.15)$$

Cela aboutit donc à estimer le Laplacien au nœud c par une somme pondérée sur son voisinage :

$$\widehat{\Delta F}_c = \frac{\widehat{\partial^2 F}_c}{\partial u^2} + \frac{\widehat{\partial^2 F}_c}{\partial v^2} = \sum_{i=1}^{m_m} \omega_i * (u_i - u_c) \quad (5.16)$$

avec $\omega_i = A_{3i}^- + A_{4i}^-$, où A_{ki}^- représente l'élément de la k^{eme} ligne et la i^{eme} colonne de la pseudo-inverse. On remarquera que le système linéaire 5.15 n'est résolu qu'une seule fois pour chaque nœud au début du processus de diffusion et donc que les poids w_i affectés à chaque voisin i du nœud central c sont constants pendant tout le processus.

5.4.2.3 Estimation du Laplacien par éléments finis

Dans cette section, nous présentons l'approche par éléments finis proposée par Chung [CHUNG03]. Par souci de clarté, nous ne proposons ici que les grandes étapes de la méthode. Nous renvoyons le lecteur aux références pour les détails de calcul.

L'objectif de cette approche est de trouver une solution globale F , définie à partir de l'assemblage de N fonctions F_i , chacune étant la solution locale de l'équation de diffusion à l'intérieur d'un des N triangles T_i ($i = 1 \dots N$) :

$$F(x, t) = \sum_{i=1}^N F_i(x, t) \quad (5.17)$$

L'approximation de F la plus pratique à l'intérieur de chaque triangle T_i , formé par les trois sommets $(p_{i_1}, p_{i_2}, p_{i_3})$, est une interpolation linéaire [SADIKU92] :

$$F_i(x, t) = \xi_{i_1}(x)F(p_{i_1}, t) + \xi_{i_2}(x)F(p_{i_2}, t) + \xi_{i_3}(x)F(p_{i_3}, t)$$

où les ξ_{i_k} sont donnés par les coordonnées barycentriques [SADIKU92, SILVESTER83]. Dans un tel système de coordonnées, un point x appartenant à T_i est défini de manière unique par :

$$x = \xi_{i_1}(x)p_{i_1} + \xi_{i_2}(x)p_{i_2} + \xi_{i_3}(x)p_{i_3} \quad \text{avec} \quad \xi_{i_1}(x) + \xi_{i_2}(x) + \xi_{i_3}(x) = 1 \quad (5.18)$$

Si x n'appartient pas à T_i , on peut poser $\xi_{i_k} = 0$. Les coordonnées barycentriques satisfont donc l'inégalité $0 \leq \xi_{i_k} \leq 1$. En résolvant l'équation linéaire 5.18, on obtient :

$$(\xi_{i_1}, \xi_{i_2})^T = P^-(x - p_{i_3}) \quad (5.19)$$

où P est la matrice $P = (p_{i_1} - p_{i_3}, p_{i_2} - p_{i_3})$ (3×2), et P^- est sa pseudo-inverse, $P^- = (P^T P)^{-1} P^T$.

Discretisation locale de l'équation de diffusion Considérons une fonction arbitraire G , linéaire par morceaux définie par

$$G(x) = \sum_{i=1}^N \xi_{i_1}(x)G_{i_1} + \xi_{i_2}(x)G_{i_2} + \xi_{i_3}(x)G_{i_3} \quad (5.20)$$

où $G_{i_1}, G_{i_2}, G_{i_3}$ sont les valeurs de la fonction G aux trois sommets du triangle T_i . L'opérateur de Laplace-Beltrami est auto-adjoint pour la norme L^2 définie sur les fonctions linéaires par morceaux, et donc pour toute fonction F deux fois différentiables sur T_i , on a l'égalité :

$$\int_{T_i} G \Delta F dT = - \int_{T_i} \langle \nabla F, \nabla G \rangle dT = \int_{T_i} F \nabla G dT \quad (5.21)$$

Si l'on suppose en outre que F est solution de l'équation de la chaleur,

$$\frac{\partial F}{\partial t} = \Delta F$$

on obtient les égalités suivantes :

$$\int_{T_i} G \Delta F dT = \int_{T_i} G \frac{\partial F}{\partial t} dT = - \int_{T_i} \langle \nabla F, \nabla G \rangle dT \quad (5.22)$$

En prenant en compte la définition de G donnée par l'équation 5.20, le terme du milieu de 5.22 peut s'écrire :

$$\int_{T_i} G \frac{\partial F}{\partial t} dT = \sum_{k,l=1}^3 G_{i_k} \frac{\partial F(p_{i_l}, t)}{\partial t} \int_{T_i} \xi_{i_k} \xi_{i_l} dT = [G_i]^T [A^i] \frac{d}{dt} [F_i] \quad (5.23)$$

avec $[G_i]^T = (G_{i_1}, G_{i_2}, G_{i_3})$, $[F_i] = (F(p_{i_1}), F(p_{i_2}), F(p_{i_3}))^T$, et $A_{kl}^i = \int_{T_i} \xi_{i_k} \xi_{i_l} dT$, le (k, l) -ème élément de la matrice $[A^i]$.

De la même manière, le terme de droite de 5.22 peut s'écrire :

$$\int_{T_i} \langle \nabla F, \nabla G \rangle_{L_2} dT = \sum_{k,l=1}^3 G_{i_k} F(p_{i_l}, t) \int_{T_i} \langle \nabla \xi_{i_k}, \nabla \xi_{i_l} \rangle dT = [G_i]^T [C^i] [F_i] \quad (5.24)$$

où $C_{kl}^i = \int_{T_i} \langle \nabla \xi_{i_k}, \nabla \xi_{i_l} \rangle dT$ est le kl -ème élément de la matrice $[C^i]$. L'élément T_i étant plan, le gradient $\nabla \xi_{i_k}$ correspond au gradient plan standard.

En réunissant les équations 5.23 et 5.24, l'équation 5.22 devient :

$$[G_i]^T [C^i] [F_i] = [G_i]^T [A^i] \frac{d}{dt} [F_i] \quad (5.25)$$

Cette équation devant être satisfaite pour un vecteur colonne $[G_i]^T$ quelconque, nous aboutissons à une équation différentielle ordinaire pour chaque triangle T_i :

$$\frac{d}{dt} [F_i] = -[A^i]^{-1} [C^i] [F_i] \quad (5.26)$$

Cette équation représente l'équation de la chaleur discrétisée à l'intérieur de chaque triangle T_i . Dans cette équation, les coefficients C_{kl}^i et A_{kl}^i peuvent tous s'exprimer de manière formelle à partir de propriétés géométriques locales du maillage [SADIKU92, SILVESTER83].

Assemblage des éléments L'étape suivante consiste à rassembler les éléments correspondant aux m_p triangles incidents autour de chaque nœud p . Il n'est pas nécessaire de rassembler tous les éléments du maillage, mais seulement ceux dans le voisinage direct de chaque nœud parce que la diffusion du signal durant un intervalle temporel de courte durée est un phénomène strictement local. Ainsi, en intégrant sur l'ensemble du maillage $(T_1 \cup \dots \cup T_N)$, on peut montrer que l'équation 5.26 se transforme en

$$\frac{d}{dt} [F] = -[A]^{-1} [C] [F] \quad (5.27)$$

où $[F]$ représente le vecteur colonne $[F(p, t), F(p_1, t), \dots, F(p_m, t)]^T$ (avec $p_0 = p$). Cette équation peut également se mettre sous la forme [OHTAKE00] :

$$\frac{dF(p, t)}{dt} = - \sum_{i,k=0}^m A_{0k}^{-1} C_{ki} F(p_i, t) \quad (5.28)$$

En prenant la valeur exacte des coefficients A_{0k} et C_{ki} , et en simplifiant formellement l'équation précédente, on aboutit à une estimation du Laplacien au nœud p comme une somme pondérée sur son voisinage direct :

$$\widehat{\Delta F}(p) = \sum_{i=1}^m \omega_i (F(p_i) - F(p)) \quad (5.29)$$

où les poids ω_i s'expriment à partir de propriétés géométriques locales du maillage :

$$\omega_i = \frac{\cot \theta_i + \cot \phi_i}{|T|} \quad \cot \theta_i = \frac{\langle p_{i+1} - p, p_{i+1} - p_i \rangle}{2|T_i|}$$

$$\cot \phi_i = \frac{\langle p_{i-1} - p, p_{i-1} - p_i \rangle}{2|T_i|} \quad |T_i| = \frac{1}{2} \| (p_{i+1} - p) \times (p_i - p) \|$$

(Les coordonnées des nœuds p_i sont les coordonnées cartésiennes 3D).

5.4.2.4 Implantation numérique de l'Equation aux Dérivées Partielles (EDP)

L'implantation numérique de l'équation de la chaleur est obtenue à partir d'un processus itératif de la forme :

$$\frac{H(M, t + \delta t) - H(M, t)}{\delta t} = \widehat{\Delta H}(M, t) \quad (5.30)$$

pour chaque nœud M et chaque pas d'itération temporelle δt . $\widehat{\Delta H}$ représente le Laplacien au nœud M estimé à partir de l'Eq. 5.16 ou 5.29. Le choix du pas d'échantillonnage temporel δt est effectué de telle sorte que le processus numérique soit stable et converge.

5.4.2.5 Convergence et stabilité numérique

La résolution numérique d'une EDP doit satisfaire les critères de *convergence* et de *stabilité* pour donner des résultats satisfaisants.

Grille 1D régulière Sans perte de généralité, considérons une équation de la chaleur dans le cas mono-dimensionnel homogène isotrope :

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = K \frac{\partial^2 u(x, t)}{\partial x^2} \quad (5.31)$$

(t représente le temps, x la coordonnée linéaire, et K la constante de diffusité.) En faisant l'hypothèse d'un champ de température échantillonné sur une grille homogène (ie avec un pas d'échantillonnage Δx constant), la résolution de l'équation par la méthode des différences finies (pour le paramètre temporel) devient :

$$\frac{u_j^{n+1} - u_j^n}{\Delta t} \approx \frac{\partial u}{\partial t}(x_j, t_n) \quad (5.32)$$

$$\frac{u_{j+1}^n - 2u_j^n + u_{j-1}^n}{(\Delta x)^2} \approx \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x_j, t_n) \quad (5.33)$$

où Δt est le pas d'échantillonnage temporel, et u_j^n représente $u(x_j, t_n)$, c'est-à-dire la valeur de la fonction au nœud x_j et à l'instant t_n . A partir de là, une approximation des valeurs U_j^n de la fonction

U (et non pas les valeurs exactes u_j^n) peuvent être calculées. En substituant U à la place de u dans les équations 5.32 et 5.33, nous obtenons :

$$U_j^{n+1} = U_j^n + \nu(U_{j+1}^n - 2U_j^n + U_{j-1}^n) \quad (\nu = \frac{K\Delta t}{(\Delta x)^2}) \quad (5.34)$$

Un concept important dans ce contexte est l'*erreur de troncature*, appelée ainsi parce qu'une troncature dans la série de Taylor est impliquée dans les approximations comme celles décrites précédemment [MORTON94, SEWELL88]. Pratiquement, l'erreur de troncature T_j^n est simplement le reste de l'équation 5.34 quand U est remplacé par la solution exacte u . La résolution numérique de l'EDP sera dite *cohérente* si l'erreur de troncature tend vers zéro quand Δx et Δt tendent vers zéro. En d'autres termes, la cohérence assure que plus le maillage est fin, et plus le pas d'itération est petit, plus l'approximation des solutions à chaque pas temporel et à chaque nœud se rapprochera de la solution réelle. Cela dit, même si cette propriété de cohérence est fortement désirable, elle ne garantit en rien la stabilité de la résolution. Pour cela, l'erreur ($e_j^n = U_j^n - u_j^n$) doit tendre vers zéro quand l'erreur de troncature T_j^n tend vers zéro, sinon les erreurs tendront à se propager rapidement et les résultats finaux n'auront aucun sens. L'évolution dans le temps de e_j^n est reliée à l'erreur de troncature dans le sens suivant [MORTON94] :

$$e_j^{n+1} = (1 - 2\nu)e_j^n + \nu e_{j+1}^n + \nu e_{j-1}^n - T_j^n \Delta t \quad (5.35)$$

Dans ce cas, l'erreur à l'instant $n + 1$ est limitée par $E^n = \max\{|e_j^n|, j = 0, 1, \dots\}$ de la manière suivante :

$$|e_j^{n+1}| \leq E^n + |T_j^n| \Delta t \quad (5.36)$$

C'est une condition suffisante de stabilité [MORTON94]. Ainsi, une implantation numérique valide de cette simple équation parabolique devrait nécessiter que $\nu = K \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \leq \frac{1}{2}$.

Grille 2D irrégulière Dans notre cas, la grille (2D) n'est pas régulière (la distance inter nœud du maillage n'est pas uniforme); cela implique donc quelques modifications pour l'établissement du critère de stabilité. L'EDP à résoudre à chaque nœud est de la forme

$$\frac{\partial u(x, y, t)}{\partial t} = 0.5 \left(\frac{\partial^2 u(x, y, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u(x, y, t)}{\partial y^2} \right) = 0.5 \Delta u(x, y, t) \quad (5.37)$$

Le résultat approché U satisfait

$$U_j^{n+1} - U_j^n = \frac{\Delta t}{2} \left(\frac{\partial^2 \widehat{U}_j^n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \widehat{U}_j^n}{\partial y^2} \right) = \frac{\Delta t}{2} \widehat{\Delta U}_j^n \quad (5.38)$$

où $\widehat{\Delta U}_j^n$ représente «l'estimée du Laplacien de U au nœud (x_j, y_j) à l'instant t_n » L'erreur e_j^n peut s'écrire :

$$e_j^n = U_j^{n+1} - \frac{\Delta t}{2} \widehat{\Delta U}_j^n - u_j^{n+1} + \frac{\Delta t}{2} \widehat{\Delta U}_j^n + T_j^n \frac{\Delta t}{2} \quad (5.39)$$

En combinant les Eqs. 5.39 et 5.16 on arrive à :

$$e_j^{n+1} = e_j^n \left[1 - \frac{\Delta t}{2} \sum_{i=1}^m \omega_{ji} \right] + \frac{\Delta t}{2} \sum_{i=1}^m e_{ji}^n \omega_{ji} - T_j^n \frac{\Delta t}{2} \quad (5.40)$$

où e_{ji}^n représente «l'erreur à l' i^{eme} voisin du nœud à la position (x_j, y_j) à l'instant t_n ». Une condition suffisante pour que l'erreur à majorer soit majorée est que le coefficient affectant tous les e^n soit limité à l'unité (ce qui est clairement le cas) et qu'ils soient tous positifs.

$$\forall j \ 1 - \frac{\Delta t}{2} \sum_i \omega_{ji} > 0 \quad ET \quad \forall j, i \ \frac{\Delta t}{2} \omega_{ji} > 0 \quad (5.41)$$

Cas particulier des différence finies Dans cette approche, nous avons vu précédemment que les poids ω_{j_i} correspondent à des valeurs dans la matrice pseudo-inverse $A^- : \omega_{j_i} = A_{j_{3i}}^- + A_{j_{4i}}^-$, où $A_{j_{3i}}^-$ (resp. $A_{j_{4i}}^-$) représente «l'élément contenu dans la 3ème (resp. 4ème) ligne et i ème colonne de la matrice pseudo-inverse relative au nœud situé en (x_j, y_j) », et $e_{j_i}^n$ représente «l'erreur au i ème voisin du nœud situé en (x_j, y_j) , à l'instant t_n ». Dans ce cas, les contraintes de l'équation 5.41 s'appliquent aux éléments de la matrice A^- . Ainsi, les éléments ayant une valeur élevée dans les lignes de la matrice A^- servant à l'estimation des dérivées secondes peuvent amener à violer la condition de gauche, et aboutir à une instabilité numérique. Même si nous ne poursuivrons pas cette analogie plus loin, il est intéressant de noter que cette contrainte peut être vue comme équivalente à imposer des limites sur la variance dans l'estimation par moindres carrés de A^- [CHRISTENSEN96] : des valeurs élevées de la pseudo-inverse indiquent des systèmes linéaires avec un nombre de conditions trop élevées (où les lignes de la matrice correspondante sont quasiment colinéaires), et donc une estimation élevée de la variance, risquant de propager une erreur dans le processus itératif.

L'objectif alors est de minimiser la variance afin d'éviter d'avoir à employer de très petits Δt s qui demanderaient un temps de calcul prohibitif. A cet effet, un algorithme simple permettant de limiter le nombre de conditions a été introduit pendant l'étape de création du maillage aplani. Il s'appuie sur le fait que l'orientation du référentiel utilisé pour définir le système de coordonnées de chaque élément de surface est arbitraire. La minimisation du nombre de conditions est obtenue par rotations successives des référentiels. Dans le cas où deux nœuds sont très proches l'un de l'autre, cette procédure peut ne pas être suffisante pour garantir une valeur raisonnablement basse pour Δt . Dans de telles situations, c'est au niveau du maillage qu'il faut intervenir.

Des exemples typiques de maillages du cortex décimés (avec un nombre de nœuds $\sim 20,000$ - $25,000$), la satisfaction de la condition de gauche dans l'équation 5.41 requiert des Δt s de l'ordre de 0.5 à 0.7. Néanmoins, en pratique, des Δt s de l'ordre de 1 ont permis des systèmes stables, montrant que l'erreur pouvait être bornée même dans les cas où une condition suffisante pour la stabilité était violée.

La partie droite de la condition dans l'équation 5.41 est apparemment plus difficile à satisfaire. Néanmoins, les quelques violations qui ont été identifiées dans les maillages testés n'ont pas été un obstacle pour la stabilité numérique, montrant que la satisfaction de la première condition est en soi suffisante pour borner de manière satisfaisante l'erreur.

L'application de post-traitements au maillage (comme la décimation) peut aboutir à des situations où le nombre de nœuds voisins est inférieur au nombre de variables à estimer localement. Ce nombre sera de 5 dans le cas d'un développement de Taylor au 2nd ordre nécessaire pour l'estimation du Laplacien, ou de 4 si l'on fait l'hypothèse d'isotropie et donc que le terme $\frac{\partial^2 f_0}{\partial x \partial y}$ est considéré nul. Un déficit de voisins aboutira à une indétermination dans le système linéaire correspondant, ce qui signifie que la solution ne sera pas unique. Une solution pour choisir parmi l'infinité de solutions alors obtenues est de prendre celle dont la norme est la plus faible. C'est la condition induite par la pseudo-inverse de Moore-Penrose [SCHOTT97] utilisée dans ce travail. En pratique, ce choix est particulièrement important : en considérant que les nœuds avec moins de 4 voisins constituent une faible ($\sim 1\%$) proportion du nombre total de nœuds, les résultats finaux ne diffèrent pas significativement de ceux obtenus dans la cas où tous les systèmes sont bien déterminés.

Seuillage des poids Les deux méthodes présentées pour estimer le Laplacien d'une image I en un nœud M du maillage s'expriment donc comme une somme pondérée sur les valeurs prises par l'image dans son voisinage direct $\mathcal{V}(M)$:

$$\widehat{\Delta I(M)} = \sum_{N \in \mathcal{V}(M)} \omega_M(N) (I(N) - I(M)) \quad (5.42)$$

Cela signifie que si un poids a une valeur aberrante, l'estimation du Laplacien sera très perturbée. Comme nous l'avons vu précédemment, la valeur de ces poids est fortement reliée aux propriétés géométriques locales du maillage, et dépend donc largement des étapes de segmentation de triangulation en amont (cf annexe B). Il est donc nécessaire de pouvoir identifier ces poids aberrants, leur donner une valeur raisonnable, afin de s'affranchir au mieux des aléas de la segmentation. Pour cela, nous avons introduit un post-traitement dans l'estimation du Laplacien géodésique. Afin de rendre le seuillage indépendant de l'information à lisser, le seuillage est appliqué aux poids eux-mêmes, et non pas à la valeur du Laplacien. Ce seuil est défini à partir de l'histogramme des poids estimés sur le maillage, ce qui évite l'utilisation d'un seuil absolu sur la valeur des poids (les détails sur l'approche par *moindres carrés tamisés* dont s'inspire cette méthode de seuillage peuvent se trouver dans [ROUSSEEUW87]). Pour cela, l'utilisateur fixe la proportion α de poids positifs (resp. négatifs) qu'il considère comme étant possiblement aberrants (i.e. dont la valeur est trop élevée), et dont il doit modifier la valeur. La valeur retenue est alors la valeur maximale (resp. minimale) des valeurs restantes. On remarquera que le choix du paramètre α est sensible, parce que le seuillage d'un poids ω_i induit un *a priori* dans l'équation de diffusion qui n'est plus linéaire. En pratique, nous avons choisi une valeur pour α relativement faible (1 %) (voir tableau 5.1), afin de ne prendre en compte, autant que possible, que les valeurs aberrantes dues aux artefacts de segmentation.

Maillage	ω_{min}	ω_{max}	$ \omega > 1$	Nb total de poids
#1	-674.4	1722	0.8%	157586
#2	-23.4	61.1	1.0%	162344
#3	-66.9	359.4	1.1%	161477
#4	-367.5	652.4	1.1%	154620

Table 5.1: Répartition de la valeur des poids ω utilisés pour l'estimation du Laplacien géodésique (méthode par éléments finis) pour 4 maillages de la surface corticale. De gauche à droite : poids minimal, poids maximal, nombre de poids aberrants (supérieur à 1 ou inférieur à -1), et nombre total de poids. Une faible proportion des poids ($\sim 1\%$) a une valeur aberrante. Ils sont dus à des «anomalies» locales des maillages comme des fils, ou des arêtes tranchantes.

5.4.3 Conclusion

Nous avons présenté dans cette partie deux types d'approches pour lisser une information définie sur une triangulation. Le lissage surfacique est obtenu en résolvant l'équation de diffusion, soit par l'intermédiaire d'opérateurs différentiels définis dans le référentiel 2D attaché au maillage (estimation de l'opérateur de Laplace-Beltrami), soit par l'intermédiaire d'opérateurs définis dans la grille cartésienne 3D dans laquelle est plongée la surface (approche par ensembles de niveaux).

Dans les cas de l'estimation de l'opérateur de Laplace-Beltrami, nous avons vu que les propriétés géométriques du maillage étaient un paramètre très sensible :

- la paramétrisation spatiale locale de la surface nécessite un maillage suffisamment lisse et régulier pour pouvoir être approché localement par son plan tangent ; c'est en effet dans ce domaine que sont définis le Laplacien et le système de coordonnées sous-jacent,
- dans l'approche par éléments finis, la valeur des poids pour l'estimation du Laplacien est calculée directement à partir des propriétés géométriques locales du maillage.

Afin de s'affranchir des artefacts géométriques potentiels du maillage, dus notamment aux problèmes de segmentation et de résolution spatiale, il serait tentant d'implanter la diffusion sur une version lis-

sée de la surface initiale, même si les distorsions métriques associées à ce lissage 3D de la surface perturberont la définition de l'espace échelle de l'image. Néanmoins, des études plus poussées seront nécessaires pour avoir une meilleure idée de l'influence de la courbure intrinsèque de la surface corticale [GRIFFIN94] sur le processus de diffusion.

Les approches présentées comportent de nombreuses étapes (estimation du Laplacien, discrétisation temporelle de l'équation,...) et des problèmes numériques complexes peuvent apparaître, mettant en cause la propriété de causalité. Cet aspect est un point théorique important pour la construction du *primal sketch*, et devra être étudié avec soin.

Nous avons utilisé pour la suite de ce travail la méthode par éléments finis car elle ne nécessite pas l'introduction d'une paramétrisation spatiale de la surface. En effet, cette étape est problématique car quelle que soit la méthode de paramétrisation utilisée, un aplanissement local de la surface est requis, modifiant localement les propriétés métriques du maillage. Et dans ce cas, l'hypothèse d'une diffusion isotrope et homogène n'est plus satisfaite.

5.5 Le *primal sketch* : une description structurelle de l'espace échelle

Nous avons introduit dans le paragraphe précédent le cadre théorique permettant de décrire une image à plusieurs niveaux d'échelles. Nous présentons dans ce qui suit une méthode générique pour extraire de cette description multi-échelles les *structures* qui s'y trouvent.

5.5.1 Introduction

Nous présentons ici le *scale space primal sketch* développé par Lindeberg [LINDEBERG93], similaire au *primal sketch* proposé dans le domaine de la vision par Marr [MARR76, MARR82], et repris en analyse d'image par Ponce [PONCE85] et Asada [ASADA86]. «Primal sketch» peut être traduit par «première ébauche», ce qui exprime relativement bien son objectif premier : être un processus de focalisation d'attention, destiné à déterminer les structures importantes dans une image (première étape d'un système d'analyse d'images). Historiquement, la principale application de cette méthode concernait des images «du monde réel», ce qui a induit la considération de critères perceptuels pour la définition des axiomes de base. Dans ce travail, nous nous intéressons à l'image de courbure de la surface corticale⁵, ce qui nous amènera à remettre en question certains de ces critères perceptuels.

Néanmoins, au niveau fondamental, l'idée générale de cette méthode est conservée : il s'agit de déterminer quelles sont les structures intéressantes dans l'image multi-échelles (ici les plissements corticaux) et à quelles échelles elles apparaissent. Comme nous le verrons dans ce qui suit, la description de la structure d'une image peut être faite par le biais d'un type particulier d'objets, les «blobs en niveaux de gris», ou *grey level blobs*. Ces objets sont définis automatiquement à chaque niveau d'échelle puis liés à travers les échelles pour former des objets multi-échelles, les «blobs multi-échelles», ou *scale space blobs*. Ces blobs multi-échelles sont pour nous les structures d'intérêt de l'image, et nous verrons à quoi elles se rapportent au niveau anatomique.

⁵On remarquera que dans notre contexte où le *primal sketch* des courbures sert à décrire la proto-organisation sulcale, le «*primal sketch*» se rapporte à une première ébauche : celle du cortex .

5.5.2 Les blobs en niveaux de gris

5.5.2.1 Définition

La première étape de la méthode est une description structurée de chaque niveau d'échelle (ou temps de diffusion t) de l'image. Par construction, on impose à ces structures de satisfaire deux critères :

- être susceptibles de représenter des plissements corticaux à l'échelle en question,
- leur définition doit se placer dans un cadre théorique précis pour qu'on puisse étudier leur comportement à travers les échelles.

Pour ce qui est du premier critère, nous verrons *a posteriori* en quoi l'approche proposée est pertinente ou non. Pour ce qui est de la définition de ces structures, Lindeberg en propose une qui repose sur deux types de points singuliers dans l'image : les extrema locaux, et les points selles (déjà utilisés par Koenderink [KOENDERINK84]). A l'aide de ces deux types de points il définit les *grey level blobs*, que nous appellerons ici «blobs en niveaux de gris» (ces objets ont un support bi-dimensionnel, et les niveaux de gris constituent une dimension supplémentaire). En étant schématique (voir la figure 5.12), on peut dire qu'un blob en niveaux de gris de Lindeberg correspond *grosso modo* au support spatial d'un extremum local. On peut ainsi distinguer deux types de blobs en niveaux de gris, suivant qu'ils sont associés à un minimum local (les *blobs sombres*), ou à un maximum local (les *blobs clairs*). Dans notre contexte d'étude de la carte des courbures, les blobs sombres correspondent aux sillons, et le blobs clairs aux gyri. Nous nous limiterons ici à l'étude des sillons donc des blobs sombres.

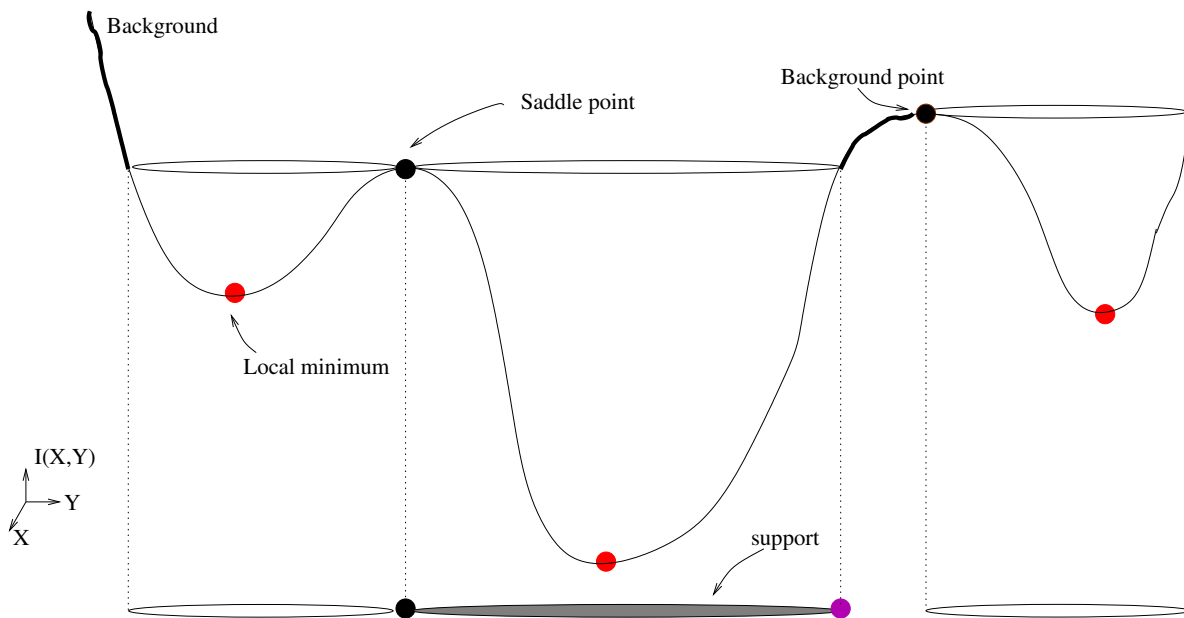


Figure 5.12: Définition des blobs en niveaux de gris à partir de minima locaux et de points selles (cas 2D)

Lindeberg [LINDEBERG93] propose également une définition mathématique précise des blobs en niveaux de gris dans le cas continu.

5.5.2.2 Construction

Dans le cadre d'une image 2D classique (i.e. définie sur une grille régulière), Lindeberg introduit un algorithme simple d'extraction des blobs *clairs* ([LINDEBERG94d]-chap. 9), que l'on peut facilement

extrapoler au cas d'une grille irrégulière (la régularité de la grille n'entre pas en compte dans cet algorithme car seule la notion de connexité est utilisée) :

1. Trier tous les nœuds du maillage par ordre décroissant d'intensité.
2. Pour chaque nœud, selon l'ordre décroissant :
 - (a) Compter le nombre n de voisins ayant un niveau de gris plus élevé que le nœud en cours.
 - (b) Si $n = 0$, le nœud est un maximum local. Il devient le point de départ d'un nouveau blob qui commence à croître.
 - (c) Si $n = 1$ et le voisin concerné est étiqueté comme "fond", le nœud est étiqueté lui aussi comme "fond".
 - (d) Si $n > 1$ et si les voisins concernés ne font pas partie des mêmes blobs, alors le nœud doit être étiqueté comme "fond". Pour chacun des blobs associés aux voisins, si ces blobs sont encore autorisés à croître, alors le nœud devient leur point selle associé, et leur croissance s'arrête.
 - (e) Si aucune des conditions ci-dessus n'est vérifiée alors le ou les voisins ayant une intensité plus élevée font partie du même blob. Si ce blob est toujours autorisé à croître le nœud en fait alors partie, sinon le nœud est étiqueté comme "fond".

Cet algorithme peut être utilisé pour l'extraction des blobs *sombres* en considérant le négatif (i.e. l'image opposée) de l'image d'entrée (les maxima locaux d'une image correspondent aux minima locaux de son négatif).

Cette construction dépend fortement de la notion d'extremum local, qui n'est pas forcément bien définie. Des images non génériques peuvent contenir deux pixels voisins ayant la même valeur de niveau de gris, ce qui pousse à modifier l'algorithme de définition des blobs en niveaux de gris. Néanmoins, dans notre contexte où la courbure est une information continue réelle, il y a peu de chance de se trouver dans de telles situation. Le lecteur intéressé pourra se rapporter à [COULON98] pour de plus amples détails.

En explicitant cet algorithme, la définition des blobs en niveaux de gris revient à parcelliser le support de l'image avec une approche de type montée des eaux. L'eau sort de chaque minimum pour remplir un bassin dont l'altitude est définie par le plus bas point selle voisin. A chaque minimum est donc associée une étiquette spécifique qui identifie une région en train de croître. La croissance est faite altitude par altitude, suivant l'idée de la montée des eaux. Une région commence à grandir quand elle est atteinte par de l'eau. Quand deux régions d'étiquettes différentes, en train de grandir, se touchent, leur croissance est stoppée. La région environnante est alors marquée par une étiquette de «fond», et le «fond» suit la montée des eaux. Quand une région qui grandit entre en contact avec une région de fond, la croissance est également arrêtée. Quand l'altitude la plus élevée a été atteinte, le maillage est constitué d'un ensemble de blobs en niveaux de gris et d'une région de fond.

5.5.2.3 Sensibilité au bruit

Le concept de blobs en niveaux de gris est très sensible au bruit, comme il est facile de le voir sur la figure 5.13. Si l'on considère un objet de "forme gaussienne", avec un petit pic de bruit sur son relief, cet objet va être détecté comme deux petits blobs au lieu d'un, et leur "volume" sera très faible, même si le véritable objet est gros. Cela vient du fait que nous n'avons aucun *a priori* sur les structures d'intérêt. Nous savons seulement qu'à une échelle plus grossière le pic de bruit disparaîtra et l'objet pourra être détecté de manière appropriée. La section 5.5.3 présente l'aspect multi-échelles permettant d'obtenir des descripteurs plus stables des structures dans l'image.

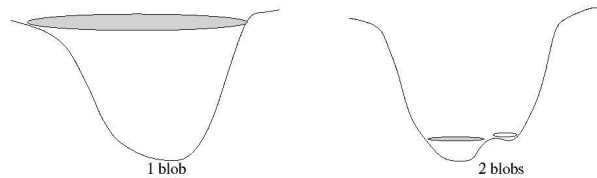


Figure 5.13: Influence du bruit sur la définition des blobs en niveaux de gris.

5.5.3 Les blobs multi-échelles

L'objectif est d'étudier le comportement des blobs en niveaux de gris à travers les échelles. Si l'on considère un blob à une échelle donnée il existe probablement un autre blob qui lui correspond à une échelle immédiatement supérieure, ainsi qu'un autre à une échelle immédiatement inférieure. L'objectif est de les lier entre eux pour obtenir des objets multi-échelles dans l'espace échelle, les *scale space blobs*, que nous appellerons ici "blobs multi-échelles" .

5.5.3.1 Relations entre échelles des blobs en niveaux de gris

La question est alors de savoir s'il est toujours possible de déterminer de tels liens. La réponse est évidemment non, les structures n'existent pas à toutes les échelles et tendent à disparaître lorsque le paramètre d'échelle augmente, pendant que d'autres apparaissent. Lorsque ce lien n'est pas possible, nous sommes en présence d'un événement dans l'espace échelle. L'étude du comportement des points particuliers qui définissent les blobs en niveaux de gris (extrema et points selles) nous autorise à affirmer que seuls 4 types d'événements (ou *bifurcation*) existent (pour une large classe d'images, dites "génériques", dans laquelle entrent nos images) (cf fig. 5.14) :

- création : un blob en niveaux de gris apparaît,
- annihilation : un blob en niveaux de gris disparaît,
- fusion : deux blobs en niveaux de gris fusionnent,
- séparation : un blob en niveaux de gris se divise en deux blobs en niveaux de gris.

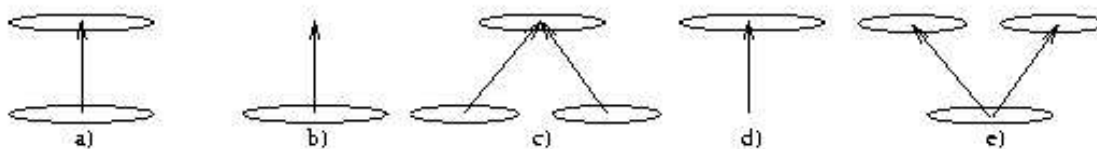


Figure 5.14: Les relations de base entre blobs en niveaux de gris à travers les échelles (de gauche à droite) : a) lien simple b) annihilation c) fusion d) création e) division. Les blobs en niveaux de gris sont connectés dans un blob multi-échelles avec un lien simple. Dans un espace échelle satisfaisant la propriété de causalité, la création d'un blob en niveaux de gris n'est théoriquement possible qu'au premier niveau d'échelle.

5.5.3.2 Causalité

Dans le cas particulier d'un espace échelle discret défini sur une grille irrégulière non plane, il n'existe actuellement aucun résultat théorique précis sur la causalité relative au schéma numérique

employé ; il semble donc possible que cette propriété puisse être violée. Néanmoins, d'un point de vue pratique, cette propriété n'a encore jamais été mise en défaut dans notre implantation utilisant des surfaces triangulées relativement lisses, et une estimation robuste du Laplacien géodésique. La qualité de la triangulation, où ne doit apparaître aucune arête trop saillante, semble donc un facteur limitant pour la définition de l'espace échelle. Ainsi, un grand soin doit être apporté lors de la segmentation et de la triangulation de la surface (par exemple pour que le haut des gyri où le cortex est fin ne prenne pas un aspect en *dentelle* lors de la triangulation).

5.5.3.3 Des blobs en niveaux de gris aux blobs multi-échelles

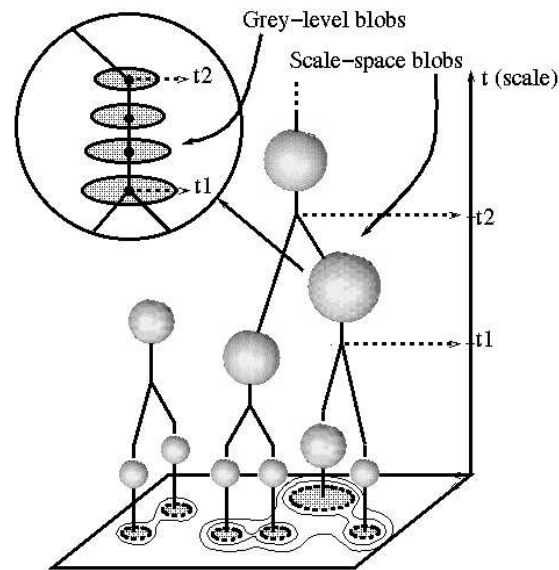


Figure 5.15: Définition d'un blob multi-échelles à partir de blobs en niveaux de gris. Des blobs en niveaux de gris appartenant au même blob multi-échelles peuvent être vus comme différentes instances du même blob en niveaux de gris. L'organisation du primal sketch dans l'espace et à travers les échelles procure une description structurale explicite de l'image étudiée (à partir de Coulon et al.[COULON00]).

Entre deux événements, il est possible, à partir d'un critère de recouvrement spatial, de suivre un blob en niveaux de gris d'une échelle à une autre échelle proche. Les chaînes de blobs en niveaux de gris reliant deux bifurcations (cf Fig. 5.15) définissent des objets multi-échelles appelés *scale space blobs*. Dans notre cadre de l'espace échelle de la courbure de la surface corticale, ces objets sont censés correspondre à des structures anatomiques enfouies.

Le critère spatial, simple et symétrique, retenu pour mettre en correspondance les blobs en niveaux de gris à travers les échelles est fondé sur le fait qu'un blob se déplace difficilement hors de son support lorsqu'on augmente légèrement le paramètre d'échelle. En fait, cela peut se produire, mais ce cas reste marginal et concerne essentiellement de très petits blobs ayant peu d'intérêt dans notre contexte, ou bien sur une plage d'échelle très limitée à l'occasion d'un événement.

Il doit donc être possible, avec ce critère de recouvrement spatial, de discerner les 5 relations de base décrites en figure 5.14. En revanche le nombre d'échelles intermédiaires nécessaires pour y arriver peut s'avérer trop important (voir paragraphe suivant), en particulier dans le cas d'un événement. Dans ce cas Lindeberg propose d'autres critères mettant en jeu les extrema associés, critères monodirectionnels.

Nous conservons le critère précédemment décrit, puisqu'il a l'avantage d'être simple et de s'être avéré suffisamment efficace.

5.5.3.4 Echantillonnage adaptatif des échelles

Du fait de l'échantillonnage du paramètre des échelles, des situations différentes des 4 pré-citées peuvent apparaître (cf Fig. 5.16). Dans une telle situation, un échantillonnage adaptatif fournit un niveau d'échelle intermédiaire auquel cette situation problématique peut être contournée. Les événements dans l'espace échelle linéaire apparaissent de manière logarithmique : l'échelle intermédiaire t entre t_1 et t_2 vérifie donc : $\ln(t) = \frac{1}{2}(\ln(t_1) + \ln(t_2))$, i.e. $t = (t_1 \times t_2)^{\frac{1}{2}}$. Une limite sur le nombre de recherches d'échelles intermédiaires doit être fixée, et il arrive que ce nombre ne soit pas suffisant pour résoudre des situations problématiques particulières. Cela dit, atteindre ce nombre limite n'est pas très important parce que les blobs multi-échelle ratés ont une durée de vie très courte et peuvent donc être considérés comme non significatifs [LINDEBERG93].

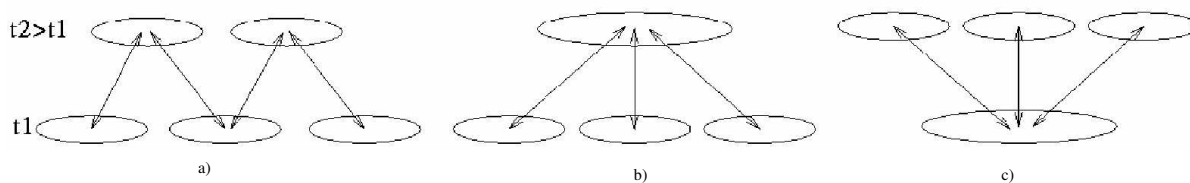


Figure 5.16: Construction itérative de l'espace échelle. Exemple de situation nécessitant un échantillonnage adaptatif.

5.5.3.5 La durée de vie et le paramètre d'échelle

L'idée d'utiliser la durée de vie (ou stabilité) fut proposée par Witkin [WITKIN83]. Elle est reliée à une notion d'appréciation visuelle, selon laquelle les structures ayant une durée de vie importante sont celles qui priment visuellement dans la scène. Ce genre de mesure est important pour des applications de type "vision", telles que la détermination de zones d'attention dans une scène, mais ne l'est pas autant dans notre cas, étant donnée la nature de nos images, dans lesquelles "on ne voit rien", et dans lesquelles il n'y a pas d'objets fortement contrastés. De plus, cette notion n'a pas grand sens utilisée toute seule puisque par exemple un pic de bruit sur un paysage variant très faiblement a une durée de vie très importante. Il s'agit plutôt d'une mesure hiérarchique entre structures, qui nous permet de mesurer la robustesse d'un blob par rapport à ses voisins. C'est par l'intermédiaire de la durée de vie que l'environnement d'une structure est pris en compte dans les mesures associées aux blobs multi-échelles.

Puisque cette durée de vie doit être quantifiée, il faut alors préciser la manière dont le paramètre d'échelle est mesuré. Le cas idéal, pour ne pas privilégier d'échelle, est que les événements dans l'espace échelle aient lieu de manière linéaire avec le paramètre d'échelle. Or il est montré que ceux-ci arrivent de manière logarithmique avec l'échelle [LINDEBERG93]. De plus, le fait de choisir un échantillonnage logarithmique du paramètre d'échelle est un moyen d'obtenir un paramètre sans dimension [FLORACK92] qui peut alors être écrit de la manière suivante :

$$\tau = \ln \frac{t}{t_0} - \tau_0 \quad (5.43)$$

où τ_0 représente l'échelle intrinsèque de l'image, et t_0 la grandeur du plus petit élément de mesure du capteur. En posant τ_0 , la durée de vie peut être définie de la manière suivante :

$$\tau_{life} = \tau_d - \tau_a \quad (5.44)$$

avec τ_a et τ_d les échelles d'apparition et de disparition du blob multi-échelles. Dans le cadre discret, cela n'est qu'une approximation de "l'échelle efficace", définie par Lindeberg. Elle ne pose vraiment problème que pour des faibles valeurs d'échelle, et pour $t \geq 1$ elle s'avère être une bonne approximation [LINDEBERG93b]. Or, étant donnée la nature très bruitée des images, nous ne considérons dans notre système que ces valeurs d'échelle. Nous retenons donc la définition donnée par l'équation 5.44

5.6 Etude des traces des racines sulcales chez l'adulte

Nous allons voir dans ce qui suit comment le *primal sketch* des courbures permet de recouvrer ces structures enfouies, et quels liens existent entre sa structure et celle de la proto-organisation sulcale.

5.6.1 Du *primal sketch* aux racines sulcales

Nous avons appliqué sur le cerveau adulte d'un sujet sain la méthode pour extraire la représentation par *primal sketch* de la courbure corticale présentée au début de ce chapitre : 1/ segmentation et maillage de la surface corticale (interface interne gris/blanc), 2/ estimation de la courbure avec la méthode des éléments finis, 3/ définition de l'espace échelle linéaire de cette carte des courbures à partir du lissage surfacique (estimation de l'opérateur de Laplace-Beltrami par la méthode des éléments finis) puis 4/ construction du *primal sketch*.

La figure 5.17 fournit un aperçu du *primal sketch* focalisé sur le sillon central. Chaque blob en niveaux de gris est représenté par son contour. Chaque contour est déplacé vers l'extérieur du cerveau par un facteur homothétique relié au logarithme de l'échelle (i.e. à la durée de diffusion). Ainsi, les blobs proches de la surface correspondent au relief fin du maillage tandis que les blobs plus éloignés correspondent aux plissements macroscopiques du cortex. Chaque blob multi-échelles a sa couleur propre. Les points rouges correspondent aux minima de courbure à partir desquels les blobs en niveaux de gris commencent à grandir et les points violets entre deux blobs et les points verts entre un blob et le fond correspondent aux points stoppant la croissance des blobs.

Aux basses échelles, de nombreux petits blobs, représentés en blanc et noir, caractérisent une courbure corticale localement très accidentée : il s'agit des détails fins de la courbure corticale, liés aux artefacts de segmentation et au bruit dans l'estimation de la courbure discrète. Leur étendue spatiale et leur durée de vie sont faibles. Puis apparaissent deux blobs plus étendus, en rouge et jaune, situés de part et d'autre du gyrus enfoui, révélé par une faible déformation dans le mur du sillon central. Ces deux blobs sont stables à travers les échelles et fusionnent pour donner naissance à un blob très allongé, dont le support spatial correspond au sillon central en entier.

Il est intéressant de remarquer que la structure de ce sous-graphe est très proche du modèle structurale morphogénétique du cortex prédit par le modèle des racines sulcales. Premièrement, les trois plus hauts blobs multi-échelles (rouge, jaune, et bleu) sont reliés par un événement qui rappelle la fusion des deux racines sulcales du sillon central (cf § 5.2). Deuxièmement, les deux blobs en rouge et jaune, situés au niveau des racines sulcales, sont séparés par un gyrus enfoui.

Visiblement, les deux blobs relatifs aux racines sulcales semblent avoir une durée de vie et un volume à travers les échelles plus important que ceux des blobs de bruit présents aux basses échelles.

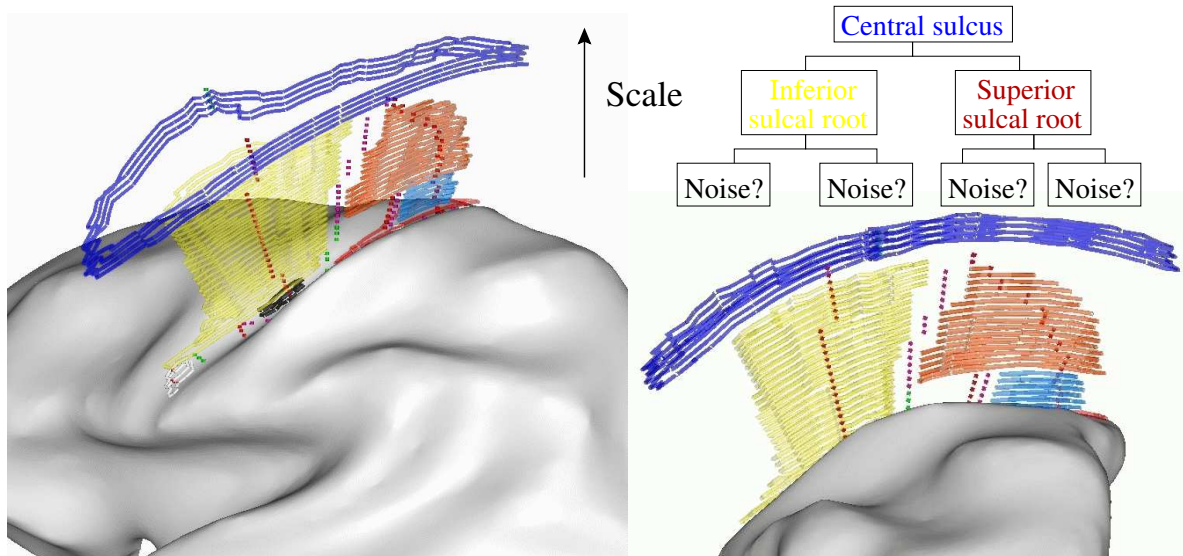


Figure 5.17: Extrait du primal sketch focalisé sur le sillon central. La position et l'organisation des blobs multi-échelles situés dans le sillon central rappellent le modèle morphogénétique des racines sulcales pour ce sillon.

On notera toutefois que s'il semble possible de distinguer facilement les blobs relatifs à des structures anatomiques (plis, sillons) de ceux relatifs à des artefacts numériques (segmentation ou estimation de la courbure discrète à partir de critères morphologiques (durée de vie, surface, volume,...)), il semble au contraire très difficile de justifier l'existence d'un critère *individuel* permettant de distinguer un blob associé à une racine sulcale de celui d'un pli cortical quelconque. Seules des considérations contextuelles, relatives à la position spatiale et à l'échelle des différents blobs entre eux, associées à un modèle structurel *a priori* de leur organisation, permet de les identifier.

Une analyse fine de la partie basse du graphe (racine sulcale supérieure), montre que quelques instabilités peuvent provenir de faux événements de *séparation* induits par la forme allongée des blobs correspondants. Ces séparations peuvent s'expliquer par des problèmes numériques lors du lissage surfacique (problème de robustesse et de causalité du schéma numérique). Toutefois, ces événements ne sont pas nécessairement des artefacts numériques et pourraient être mis en relation avec ce que l'on peut appeler «l'effet crête» :

«Imaginons une image bi-dimensionnelle consistant en deux collines, l'une des deux étant quelque peu plus élevée que l'autre. Faisons l'hypothèse qu'elles sont lisses, larges, avec une forme en cloche, situées à une certaine distance l'une de l'autre, clairement séparées par une profonde vallée. Connectez les deux sommets par une crête inclinée sans aucun extremum local, de telle sorte que le sommet de la plus basse des collines ne soit plus un maximum local. Prenez cette configuration comme image d'entrée. Quand les opérateurs correspondant à l'équation de diffusion sont appliqués à cette géométrie, la crête sera érodée plus vite que les collines. Après un moment, elle est tellement érodée que la plus basse des collines apparaît à nouveau comme un maximum local. Un nouvel extremum local a été ainsi créé.» ([LIFSHITZ90] cité par [HAAR-ROMENY94] p.18).

Il faut noter que ce genre d'événement respecte la propriété de causalité, qui empêche seulement la création de nouveaux ensembles de niveau. Pour faire face à de telles situations, un post-traitement structurel de type élagage semble nécessaire.

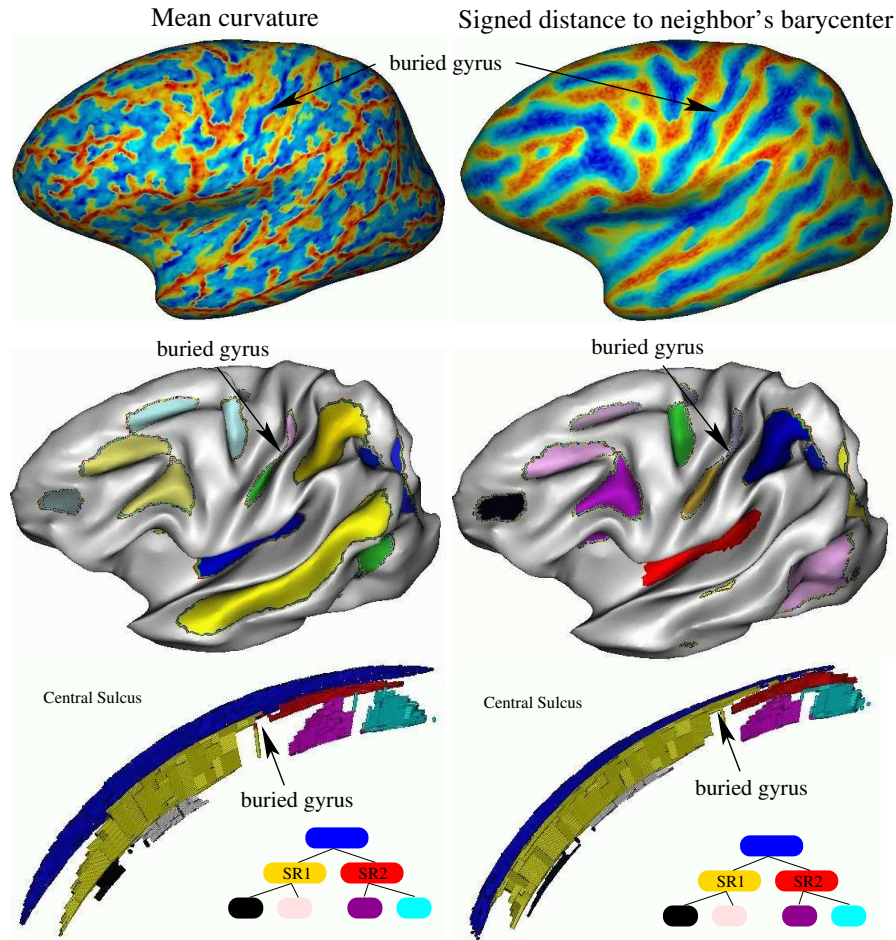


Figure 5.18: **En haut** : deux cartes de courbure différentes : à gauche, l'estimation de la courbure moyenne par éléments finis ; à droite : la distance signée entre le barycentre des voisins dans le maillage de la surface. **Au milieu** : les blobs en niveaux de gris à un niveau d'échelle situé avant la fusion des racines du sillon central. **En bas** : la structure de la partie supérieure du sillon central est identique pour les deux primal sketches, tandis que les bifurcations surviennent à des moments différents.

5.6.2 Influence de l'estimateur de courbure

De nombreux choix faits dans ce travail sont arbitraires : utilisation d'un espace multi-échelle linéaire, lissage surfacique par éléments finis, estimateur de courbure discrète. Pour une première étude, le choix d'un espace échelle linéaire, dans lequel aucun *a priori* n'est injecté, paraît une étape obligatoire. Afin de caractériser l'influence de l'estimateur de courbure, nous avons comparé le *primal sketch* du sillon central pour deux cartes de courbure estimées avec deux estimateurs différents : la première a été obtenue par la méthode des éléments finis (cf Eq. 5.1), et la seconde, empirique, à partir de la distance de chaque nœud M au barycentre B de ses voisins immédiats :

$$K_M = \epsilon_M \cdot \|\overrightarrow{MB_M}\| \quad \epsilon_M \in \{-1, 1\} \quad (5.45)$$

(B_M est le barycentre des nœuds du voisinage de M , et ϵ_M le signe du produit scalaire entre \overrightarrow{MB} et la normale N_M au nœud M).

La Figure 5.18 présente les deux cartes de courbures et les deux *primal sketches* correspondant,

focalisés sur le sillon central. La courbure estimée par la méthode des éléments finis est plus précise et fine que celle fournie par la distance au barycentre qui fournit une carte beaucoup plus grossière du relief cortical. Cela se traduit au niveau des *primal sketch* par des différences parmi les objets extraits aux plus bas niveaux d'échelles. En revanche, la partie haute des graphes contient un ensemble isomorphe de blobs multi-échelles, candidats pour être les racines sulcales du sillon central. Ainsi, à partir d'un certain niveau d'échelle, le *primal sketch* est structurellement équivalent pour les deux cartes, et contient les blobs relatifs aux deux racines sulcales. Les blobs multi-échelles n'ont pas les mêmes dimensions (volume, surface, durée de vie) mais l'organisation globale est identique. L'information anatomique à laquelle nous nous intéressons semble suffisamment robuste pour être peu influencée par les différences fines entre les deux estimateurs.

5.6.3 Stabilité inter-individuelle

Nous avons vu que certains blobs multi-échelles du sillon central semblaient correspondre à des racines sulcales, du fait de leur position anatomique spécifique, de part et d'autre du gyrus enfoui. Afin de valider ce résultat, et donc de savoir si ces blobs pouvaient nous donner accès à des invariants morphologiques du sillon central, nous avons étudié sur un groupe de dix sujets sains (huit adultes et deux enfants) l'existence et la stabilité de ces blobs multi-échelles particuliers.

5.6.3.1 Le sillon central

Nous avons représentés sur la Figure 5.19 le résultats de cette étude pour l'hémisphère gauche. Les supports des deux blobs supposés correspondre aux deux racines sulcales putatives ont été représentés sur une version enflée de la surface corticale. Pour chaque cerveau, nous avons représenté le blob multi-échelle par son blob en niveaux de gris dont l'échelle était la plus élevée, c'est-à-dire juste avant l'événement amenant la fusion des deux racines sulcales pour former le sillon central.

Dans tous les cas, et malgré la très grande *variabilité morphologique* individuelle, les blobs en niveaux de gris correspondant aux racines sulcales sont *structurellement stables* : ils existent chez tous les sujets, et sont toujours situés de part et d'autre des déformations dans le mur du sillon central ressemblant à un gyrus enfoui. L'extension spatiale de ces blobs n'est pas très précise⁶ et des algorithmes dédiés à la détection des gyri enfouis initialisés par les minima des blobs en niveaux de gris devraient procurer de meilleurs résultats pour des études futures. Néanmoins, le but du *primal sketch* est essentiellement structurel : extraire les traces de la proto-structure fœtale dans l'organisation des plis chez l'adulte.

5.6.3.2 Le sillon temporal supérieur

Nous nous sommes intéressés ensuite à un sillon de morphologie plus complexe : le sillon temporal supérieur. La figure 5.20 représente les résultats pour trois sujets. Les quatre racines sulcales se retrouvent chez tous les sujets, mais contrairement au sillon central, la structure du sous-graphe relative au sillon temporal supérieur est légèrement différente à travers les différents sujets. On notera également que les sous-graphes ne sont pas nécessairement des arbres connectés, et que le sillon temporal supérieur n'est pas nécessairement représenté par un blob multi-échelles.

⁶Cette imprécision spatiale des blobs est à mettre en relation avec une propriété bien connue du lissage linéaire qui déplace les extrema et les points d'inflexion à travers les échelles [LINDEBERG94d].

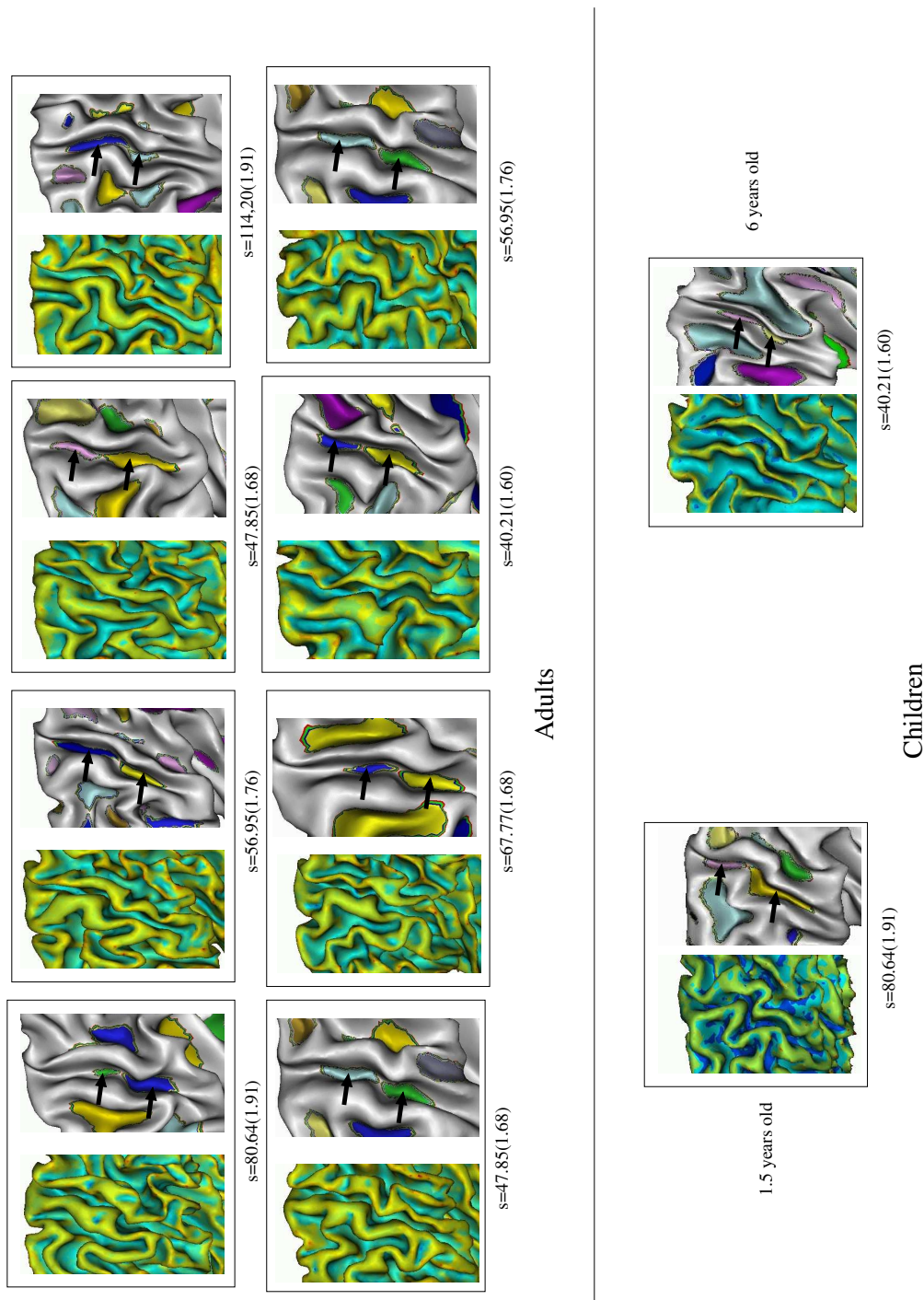


Figure 5.19: Variabilité de l'organisation des plis du sillon central chez huit adultes (en haut) et deux enfants (en bas). Pour chaque sujet, on a représenté la courbure moyenne, sur le maillage de la surface corticale, pour souligner les formes sulcales profondément enfouies. Les blobs indiqués par une flèche (représentés sur une version enflée de la surface) sont supposés correspondre aux deux racines sulcales putatives du sillon central (inférieur et supérieur); les échelles indiquées (avec leur logarithme entre parenthèse) correspondent à leur date d'apparition.

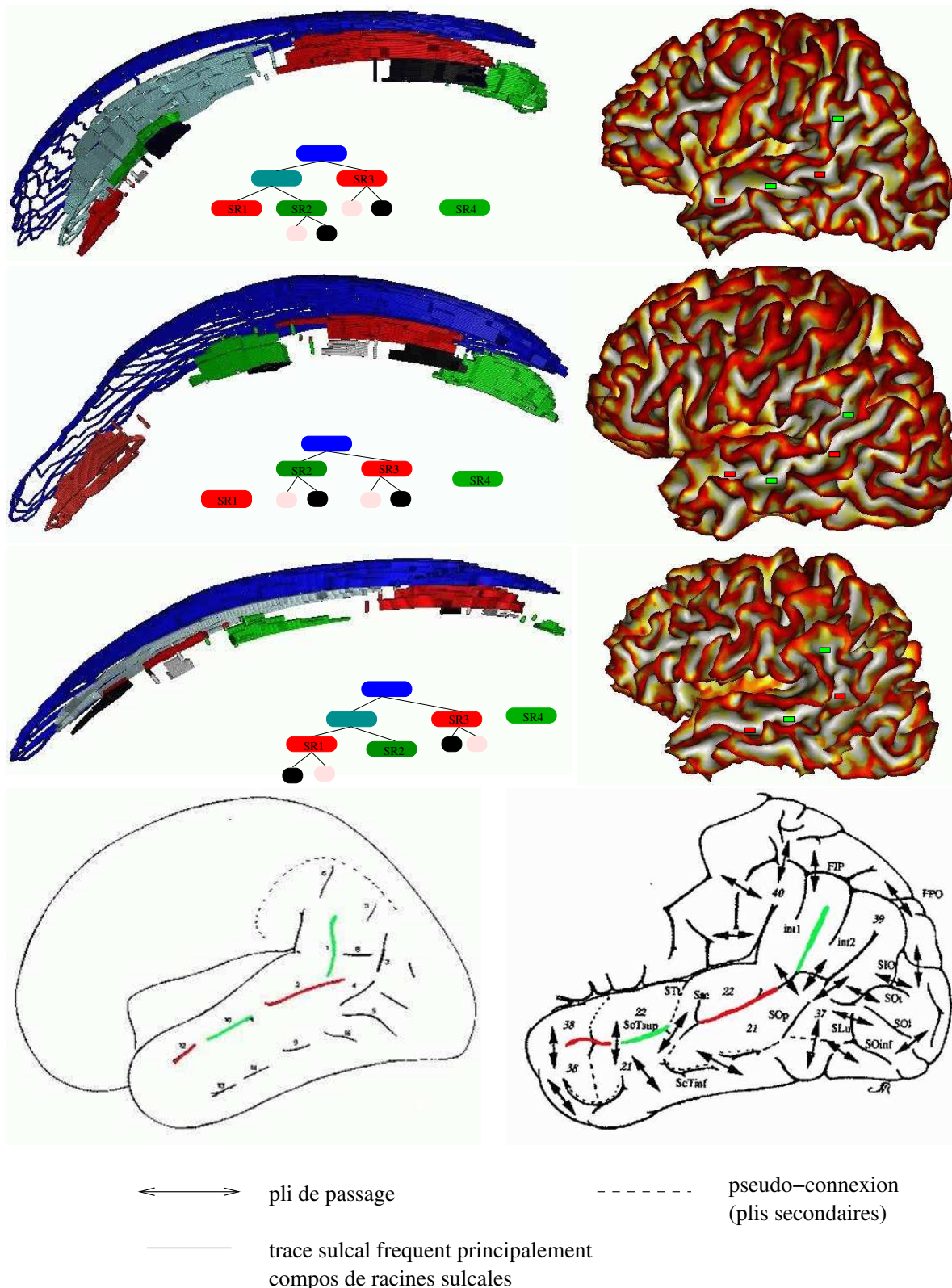


Figure 5.20: **A gauche** : la partie du primal sketch correspondant au sillon temporal gauche pour trois cerveaux différents. Les quatre racines sulcales putatives ont été étiquetées manuellement dans ces graphes selon le modèle proposé dans [REGIS94] (illustré sur le schéma du bas). **A droite** : La surface corticale correspondant aux trois cerveaux. La courbure moyenne positive a été représentée avec une carte des couleurs rouge afin de mettre en évidence les gyri enfouis putatifs dans les murs des sillons. Les localisations des minima de courbure correspondant aux racines sulcales putatives ont été superposées sur le rendu 3D (rectangles rouges et verts).

5.6.3.3 Conclusion

Ainsi, que ce soit pour le sillon central ou pour le sillon temporal supérieur, nous avons pu retrouver dans le *primal sketch* de chaque sujet les blobs multi-échelles correspondant aux racines sulcales enfouies recherchées. Dans le cas simple du sillon central, la fusion entre des deux blobs relatifs aux deux racines a lieu chez tous les sujets. Pour le sillon temporal, les quatre racines peuvent fusionner de plusieurs manières possibles et cette *liberté* combinatoire rend la structure de cette sous-partie du *primal sketch* plus variable. Néanmoins, dans l'hypothèse où les connexions des blobs multi-échelles relatifs aux racines sulcales dans le *primal sketch* ont un lien avec les connexions des racines durant la sulcogénèse, cette variabilité structurelle des blobs est cohérente avec le modèle des racines sulcales. En effet, ce modèle postule la stabilité des racines sulcales, mais pas celle de leurs connexions. Néanmoins, cette hypothèse entre les deux mécanismes de fusion (durant la sulcogénèse et dans l'espace échelle) est loin d'être prouvée.

CHAPITRE 6

Le cerveau fœtal

NOUS avons vu dans le chapitre précédent à travers la théorie des racines sulcales que l'étude des structures stables du cortex était reliée à la sulcogenèse, et plus particulièrement à l'existence d'une proto-organisation sulcale stables. Après s'être intéressé aux traces de cette proto-organisation fœtale dans le cerveau adulte, nous allons voir dans ce chapitre quelles possibilités l'imagerie anténatale offrent pour étudier la morphogenèse cérébrale et plus particulièrement comme elle peut permettre d'avoir accès directement à la formation de cette proto-organisation chez le fœtus *in utero*.

6.1 L'enjeu de l'imagerie anténatale

L'enjeu de l'imagerie cérébrale fœtale est double : au niveau clinique, permettre un diagnostic précoce d'éventuelles pathologies et au niveau fondamental, accéder à une meilleure compréhension du développement cérébral normal et pathologique d'un point de vue anatomique et fonctionnel.

6.1.1 Diagnostic fonctionnel

Les progrès récents en imagerie permettent à présent d'obtenir une évaluation anatomique quasi complète du fœtus [MULLER96, KLEINMAN85, FARRELL76, MULLER94]. L'évaluation fonctionnelle du fœtus est ainsi possible pour de nombreux organes - et cela même en l'absence de toute anomalie anatomique structurelle - à l'exclusion du système nerveux central où l'évaluation fonctionnelle *in utero* reste encore difficile et limitée.

6.1.2 Le système nerveux central

En ce qui concerne le système nerveux central, il n'existe à ce jour aucun moyen d'exploration fonctionnelle. Certes, la présence de mouvements actifs fœtaux laisse présager un système moteur fonctionnel [PRECHTL97], mais il faut à peu près s'arrêter là. Le pronostic neurologique *in utero* reste obscur dans de nombreuses pathologies dépistables *in utero*. C'est le cas des ventriculomégalias isolées : Greco avouait en 2001 qu'il manquait encore les outils pour identifier les conditions qui mènent à une issue neurologique défavorable [GRECO01] ; des études sur les séries avec suivi post-natal montrent bien qu'il existe un grand nombre de handicaps qui n'ont pu être dépistés *in utero* et que la prise en charge de ces fœtus reste incertaine [BEKE99, SENAT99, VALAT98, LIPITZ98]. Il en est de même de l'agénésie du corps calleux dont le pronostic ne peut être précisé *in utero* et pour laquelle on est réduit à donner de vagues statistiques aux parents pour tenter de leur faire comprendre que leur enfant peut être complètement normal ou complètement handicapé [HATEM-GANTZER98, GOODYEAR01].

6.1.3 Etude du développement cérébral

D'autre part, pour comprendre les pathologies du système nerveux central, une bonne compréhension du fonctionnement cérébral normal est essentielle. Cette compréhension passe inévitablement par l'étude du développement. En effet, on a aujourd'hui accès, grâce aux techniques d'imagerie non invasives, aux systèmes corticaux et sous-corticaux impliqués dans les processus sensori-moteurs et cognitifs au niveau individuel.

En ce qui concerne la maturation corticale, si de nombreux travaux en biologie cellulaire et moléculaire ont permis une bonne description au niveau microscopique du développement (voir le paragraphe 1.1), les données relative à la morphogenèse au niveau macroscopique restent encore assez éparses et les théories qui leur sont associées assez spéculatives.

6.2 Les méthodes d'acquisition

6.2.1 L'IRM anatomique

L'Imagerie par Résonance Magnétique est une méthode de choix pour l'imagerie fœtale. En effet, elle permet d'observer *in vivo* et de façon non invasive des structures macroscopiques très fines, comme les plis corticaux en formation. Par rapport à l'échographie, l'information anatomique contenue dans les images est beaucoup plus précise, et moins bruitée. La caractérisation macroscopique de l'anatomie cérébrale qu'elle propose est complémentaire de celle, microscopique, que les études histologiques ont déjà permis de faire au niveau cellulaire.

6.2.1.1 Neurogenèse

Plusieurs études ont déjà été menées en IRM conventionnelle chez le fœtus, pour évaluer la maturation cérébrale. *In vitro* (chez des fœtus morts, conservés dans le formol ou frais), les stades précoces du développement (6ème - 28ème semaine) ont pu être observés, comme la formation du tube neural et des vésicules céphaliques [HANSEN93]. On a pu également observer, pendant la neurogenèse et la migration, la présence des cinq couches cérébrales, dont la matrice germinale [CHONG96]. La comparaison des observations obtenues en IRM et en histochimie au niveau de la présence des couches corticales durant la neurogenèse et la migration, ainsi que la formation des gyri, a montré une bonne correspondance entre les deux types d'investigation, et donc le potentiel de l'IRM pour l'étude du développement [KOSTOVIC02].

6.2.1.2 Gyrogenèse

On a pu observer les premières phases du développement gyral *in utero* chez des fœtus sédatés [ENOMOTO02] : présence de la matrice germinale (jusqu'à la 28ème semaine), des premiers gyri (25ème - 32ème semaines), forme primitive de la surface corticale (32ème semaine), ainsi que le déroulement temporel de l'apparition des différents gyri [GAREL01]. Dans tous les cas, l'études des plissements se fait coupe à coupe, et propose donc une caractérisation bidimensionnelle de leur morphologie. L'un des avantages majeurs de l'IRM *in utero*¹ sur les études histologiques est la possibilité de

¹Des travaux récents [BATCHELOR02] ont proposé la reconstruction 3D de cerveaux fœtaux obtenues à partir de fœtus morts. Ce genre d'approche permet de caractériser très précisément l'anatomie individuelle du fœtus car elle n'est pas confrontée aux problèmes liés aux mouvements ou à la présence des tissus maternelles. Néanmoins, elle se limite à une description *instantanée* de la sulcogenèse et perd donc la dimension temporelle du mécanisme.

suivre l'évolution temporelle du cerveau d'un même fœtus durant son développement.

6.2.1.3 Myelogenèse

Les débuts de la myélinisation ont été étudiés très récemment [ENOMOTO02] et on a pu montrer qu'elle pouvait être détectée au niveau du tronc vers la 25^{ème} semaine. Plusieurs techniques ont été utilisées pour imager les fœtus en IRM conventionnelle : séquences d'écho de spin (HASTE, EPI, FSE) et séquences d'écho de gradient (Ultrafast GRE, SSFP, SPGR).

6.2.2 L'IRM de diffusion

L'IRM dite de *diffusion* a un champ de vue différent, puisqu'elle fournit des cartes de la diffusion des molécules d'eau. Pendant leur déplacement aléatoire, les molécules d'eau «explorent» la structure microscopique et l'organisation géométrique du tissu à une échelle bien inférieure à la résolution des images obtenues. Cette technique d'IRM est donc hautement sensible à la micro-architecture et à la dynamique des tissus. Avec les images pondérées en diffusion (DWI), on observe des différences de diffusion selon les tissus, ce qui peut refléter la présence de myéline ou des arrangements cytologiques précis. Avec le tenseur de diffusion (DTI), on peut observer les orientations privilégiées des fibres. L'origine de l'anisotropie vient principalement de la myélo-architectonie des tissus. Les études menées en IRM de diffusion sont encore assez rares chez le fœtus. Le lecteur intéressé pourra se rapporter aux publications suivantes : [MORI02, BALDOLI02, HUPPI01, HUPPI98, NEIL98].

6.3 Les méthodes de traitement

Le traitement des images anténatales, comme la reconstruction des plissements corticaux, ou bien le suivi des fibres de matière blanche, requiert des images de bonne qualité. Or, l'obtention de telles images est encore un défi pour les physiciens de l'IRM. En effet, si les examens cliniques actuels fournissent maintenant *en routine*, des images de cerveaux d'adultes et d'enfants de bonne qualité² qui permettent des traitements et des analyses automatisés, la situation est très différente en ce qui concerne les images anténatales. En effet, obtenir une image d'un cerveau de fœtus dans l'utérus maternel impose des contraintes très spécifiques et nécessite des modalités d'acquisition dédiées [SCIFO03].

6.3.1 Quel signal utiliser ?

Pour un cerveau suffisamment myélinisé (i.e. à partir de 4 ans), la séquence d'acquisition anatomique standard est une séquence d'inversion/récupération pondérée en T_1 . La résolution spatiale de l'ordre du millimètre, ainsi que le contraste élevé entre le cortex et la matière blanche permettent une discrimination facile des différents tissus, et donc une segmentation (automatique ou manuelle) de la surface corticale, ainsi que des sillons et des gyri. Dans le cas de cerveaux en cours de myélinisation (comme c'est le cas pour les jeunes bébés, et pour les fœtus), le signal T_1 est peu contrasté ; on

²Il est important de remarquer que la *qualité* d'une image est relative à l'utilisation que l'on doit en faire. Ainsi, pour une utilisation clinique, une image sera considérée de bonne qualité si elle permet de dépister certaines anomalies comme des tumeurs ou des saignements, voire une absence de corps calleux ou de certains sillons ou gyri. En revanche, si l'image est utilisée pour une reconstruction de la surface corticale, elle sera considérée de bonne qualité si l'interface entre le cerveau et le LCR est facilement détectable, et si la résolution spatiale permet de garantir la cohérence 3D de la surface reconstruite.

utilise alors des séquences pondérées en T_2 , ou mélangeant les signaux T_1 et T_2 [HEIDEMANN01] permettant d'obtenir un meilleur contraste.

6.3.2 Un signal difficile à analyser

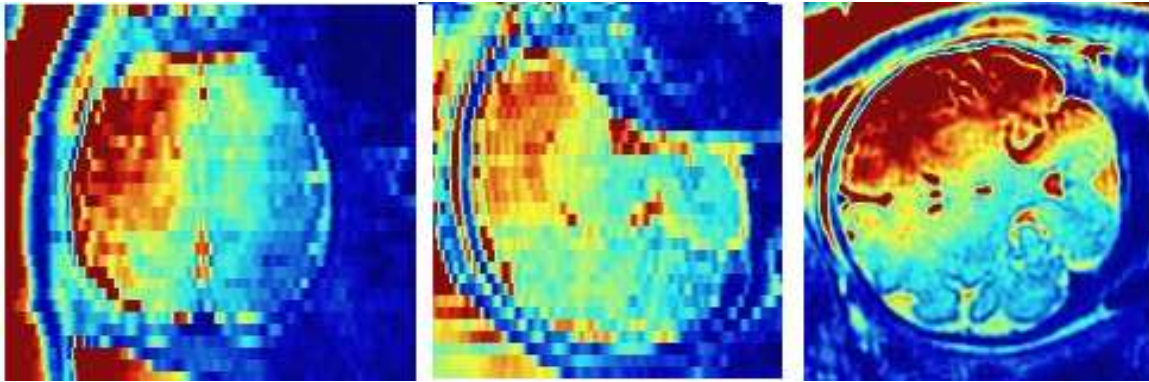


Figure 6.1: Image anatomique du cerveau d'un fœtus obtenue avec une antenne de surface.

Le fait que la tête du fœtus ne soit pas à l'air libre mais plongée dans le liquide amniotique, et à l'intérieur de l'utérus maternel, diminue le signal RF. L'utilisation d'une antenne de surface (émettrice et/ou réceptrice) permet d'augmenter localement la sensibilité et d'obtenir des images moins bruitées et plus contrastées. Néanmoins, dans ce cas là le champ B_0 est très hétérogène et les images sont très biaisées (cf Fig. 6.1). Ainsi, pour un tissu donné, la valeur du signal sera donc dépendante de sa position dans l'image. En outre, le milieu environnant le fœtus contient des tissus maternels (en particulier de la graisse) dont le signal est identique à celui des tissus cérébraux du fœtus ce qui rend leur segmentation particulièrement difficile.

6.3.3 Les mouvements du fœtus

Les mouvements du fœtus pendant l'acquisition constituent un problème majeur en imagerie anténatale. La sédation du fœtus permet de s'en affranchir mais c'est une solution rarement retenue en routine clinique parce qu'elle est fortement invasive. En pratique, pour faire face à ce problème, la stratégie adoptée consiste à faire plusieurs acquisitions, en espérant que pendant l'une d'elles, le fœtus ne bougera pas...

La position du fœtus est un paramètre important qui influence beaucoup ses mouvements potentiels : un fœtus en position céphalique aura sa tête plus ou moins bloquée dans le bas de l'utérus et bougera donc potentiellement moins que s'il est en siège. Afin de s'affranchir le plus possible du mouvement potentiel durant l'acquisition, on emploie des séquences d'acquisition de l'ordre de 2 min. Cette contrainte limite la résolution spatiale de l'image (moins il y a de voxels, et plus leur volume est important, plus l'acquisition est rapide).

6.3.4 Modifications morphologiques et morphométriques du cerveau fœtal

Une difficulté spécifique pour étudier l'anatomie fœtale provient des variations morphologiques et morphométriques des structures à étudier (sillons, gyri, noyaux sous-corticaux, ventricules, etc.) durant

la phase de développement *in utero*. En effet, durant la sulcogénèse, le cerveau du fœtus passe d'un état lissencéphalique à une surface fortement convolutive (voir Fig. 6.2) ; en parallèle, la taille du cerveau change d'un facteur 5.

Les paramètres d'acquisition de la séquence doivent prendre en compte ces changements et être adaptés à la phase de développement dans lequel le fœtus est.

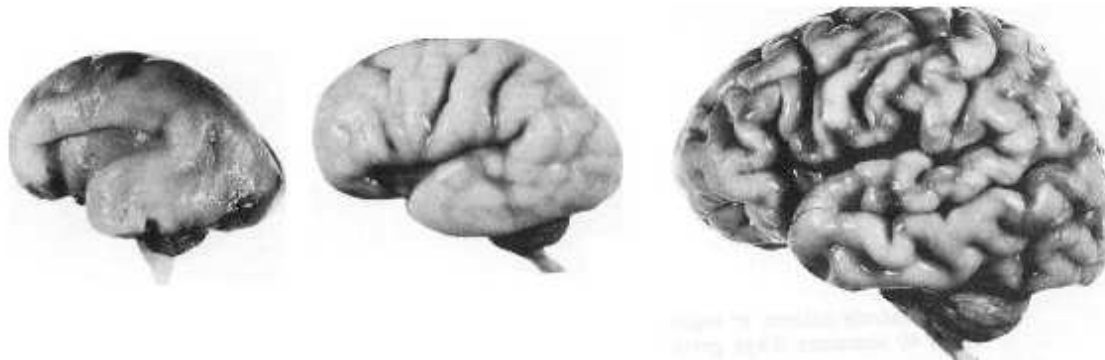


Figure 6.2: *Surface corticale d'un fœtus à 24, 27 et 35 semaines (de gauche à droite)*

6.3.5 Le cadre clinique

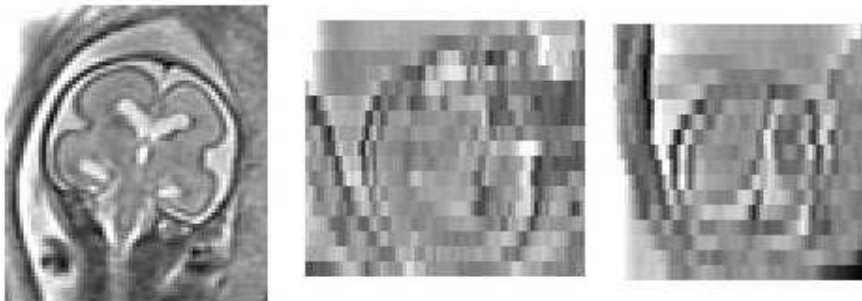


Figure 6.3: *Image anatomique standard (séquence Fast Spin Echo) d'un cerveau de fœtus de 24 semaines. La résolution dans le plan est très bonne ($0.8 * 0.8mm$) et les coupes sont très épaisses ($4mm$) (de gauche à droite : coupe axiale, sagittale, et coronale).*

Jusqu'à présent, le développement de l'imagerie anténatale a été fait dans une perspective clinique, et a donc conditionné le type d'image acquis. Ainsi, pour un diagnostic clinique standard, les indices morphométriques usuellement utilisés pour caractériser la gyrification corticale sont bidimensionnels, définis à partir des plans de coupes (cf [GAREL00]). Cela nécessite donc des images avec une bonne résolution spatiale dans ces plans (inférieure au millimètre), et des coupes épaisses (de l'ordre de 4 à 5 mm) et non-jointives afin d'augmenter le RSB (voir Fig.6.3).

Les images obtenues dans cette perspective clinique ont donc des propriétés très spécifiques, et ne peuvent pas toujours être utilisables pour d'autres besoins. Ainsi, si l'on veut reconstruire la surface corticale, une résolution spatiale fine et isotrope est un élément indispensable pour obtenir un bon échantillonnage spatial de la surface, ce qui n'est pas le cas en imagerie anténatale clinique. D'un autre côté, si l'image est bruitée mais que le contraste au niveau de l'interface entre le cerveau et le LCR est

fort, la segmentation de cette interface sera possible, mais l'image sera inutilisable pour un diagnostic clinique car bruitée.

Une utilisation spécifique des images anténatales nécessite donc des modalités d'acquisition spécifiques.

6.4 Reconstruction du cerveau fœtal

La reconstruction tri-dimensionnelle de la surface corticale fœtale n'est pas une tâche facile du fait des contraintes spécifiques relatives à l'acquisition d'images anténatales de qualité. Dans ce qui suit, nous présentons la chaîne de traitement d'image permettant le rendu tridimensionnel du cerveau fœtal et les résultats obtenus à partir d'images acquises suivant une séquence standard pour les examens cliniques [CACHIA01a]. Nous proposons ensuite des résultats préliminaires obtenus avec une séquence d'acquisition en cours de développement, dédiée à l'anatomie anténatale [SCIFO03].

6.4.1 La chaîne de traitement d'image

Nous présentons maintenant la chaîne de traitement d'image mise au point pour passer d'une image IRM anténatale pondérée en T_2 à une représentation tridimensionnelle du cerveau du fœtus³ [CACHIA01a]. Cette chaîne de traitement d'image est l'adaptation de celle utilisée pour le cerveau adulte (cf Annexe B) au cas particulier du cerveau fœtal.

1. **Correction des hétérogénéités du champ B_0** par multiplication d'un champ correctif [MANGIN00] ; ce champ est obtenu par minimisation d'un critère relatif à l'entropie de l'image (voir Fig. 6.4). Dans le cas d'acquisition coupe à coupe, le biais peut être discontinu d'une

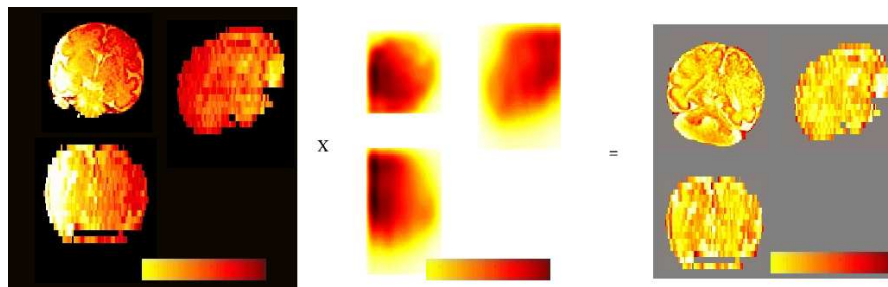


Figure 6.4: *Correction des hétérogénéités [MANGIN00]*

coupe à l'autre, ce qui nécessite d'estimer un champ correctif pour chaque coupe séparément. Cette étape est particulièrement difficile lorsque des antennes de surface, fortement hétérogènes, sont utilisées (voir Fig. 6.1). Dans ce cas-là, les paramètres du recuit simulé utilisé pour estimer le champ correctif doivent être réglés avec soin (température initiale assez élevée, vitesse de décroissance en température très faible (ie vitesse géométrique de coefficient 0.995 et non pas 0.97),...). Cet étape est certainement l'étape la plus sensible et la plus difficile de la chaîne.

2. **Segmentation du masque du cerveau en deux étapes** (voir Fig. 6.5) :

³En pratique, les adaptations proposées ne sont pas dédiées spécifiquement à l'imagerie anténatale, mais plus particulièrement aux IRM de faible résolution spatiale (relativement aux structures étudiées) et fortement biaisée. Ainsi, la même chaîne de traitement a pu être appliquée à des images micrométriques du cerveau de singe présentant le même type de contraintes [CACHIA02].

- (a) **Segmentation semi-automatique⁴ d'un masque grossier du cerveau** à partir d'opérateurs de morphologie mathématique (voir Fig. 6.5). Un seuillage de l'histogramme, automatique [MANGIN98] ou manuel, fournit un masque binaire contenant le cerveau. Le cerveau, correspondant à la plus grosse composante connexe du masque, est alors traité par diverses séquences de fermetures et ouvertures morphologiques [SERRA82]. Ces traitements morphologiques sont effectués de manière itérative et empirique jusqu'à l'obtention d'un résultat acceptable.

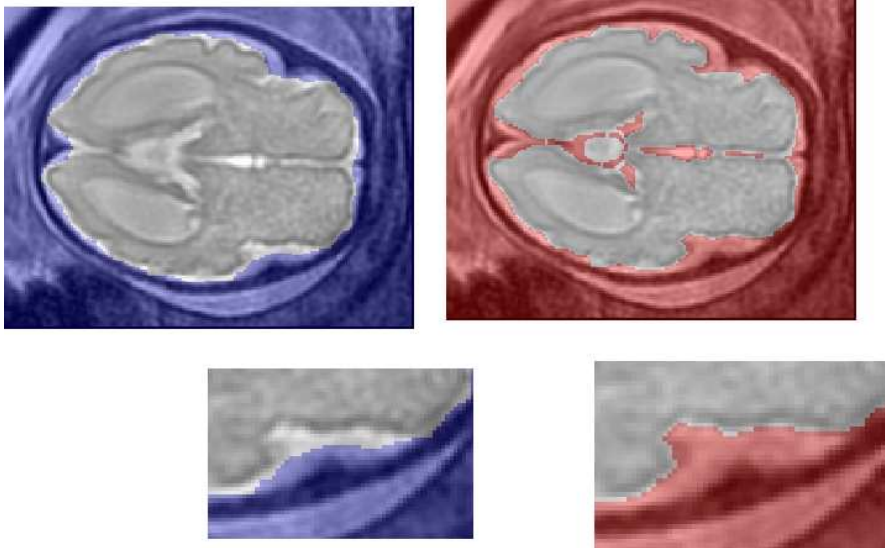


Figure 6.5: Segmentation de la surface corticale en deux étapes : (à gauche) 1/ définition d'un masque grossier binaire du cerveau (en bleu) ; (à droite) 2/ utilisation d'un modèle déformable pour affiner la définition du masque ; la déformation est guidée par le contraste entre le LCR et la matière grise (en rouge) [MANGIN95b].

- (b) **Détection de la surface corticale externe (interface cortex/LCR)** en utilisant un modèle déformable dont la déformation est guidée par le contraste entre le LCR et la matière grise [MANGIN95b]. La topologie sphérique est conservée durant le processus de déformation afin de gérer des artefacts de volume partiel. Chez l'adulte, cet algorithme est appliqué pour détecter la surface interne (ie interface cortex/matière blanche), mais chez le fœtus, la myélogénèse étant en cours, la distinction entre le cortex et la matière blanche est impossible.

- (c) **Triangulation de la surface corticale** à partir d'un algorithme de type *marching cube*.

3. **Estimation de la courbure moyenne** du maillage de topologie sphérique (cf Eq. 5.1).

6.4.2 Utilisation de la séquence clinique FSE

Les premières images que nous avons traitées ont été acquises à des fins cliniques et sont donc susceptibles de présenter des malformations (principalement des agénésies du corps calleux, et des ventriculo-mégalies) et des anomalies sulcales (lisencéphalie, et micro-gyration). Toutefois, elles nous ont permis de voir le comportement de la chaîne de traitement d'image présenté précédemment. La

⁴La variabilité morphologique du cerveau fœtal durant son développement *in utero* (voir Fig. 6.2) rend très difficile l'automatisation *complète* de cette étape.

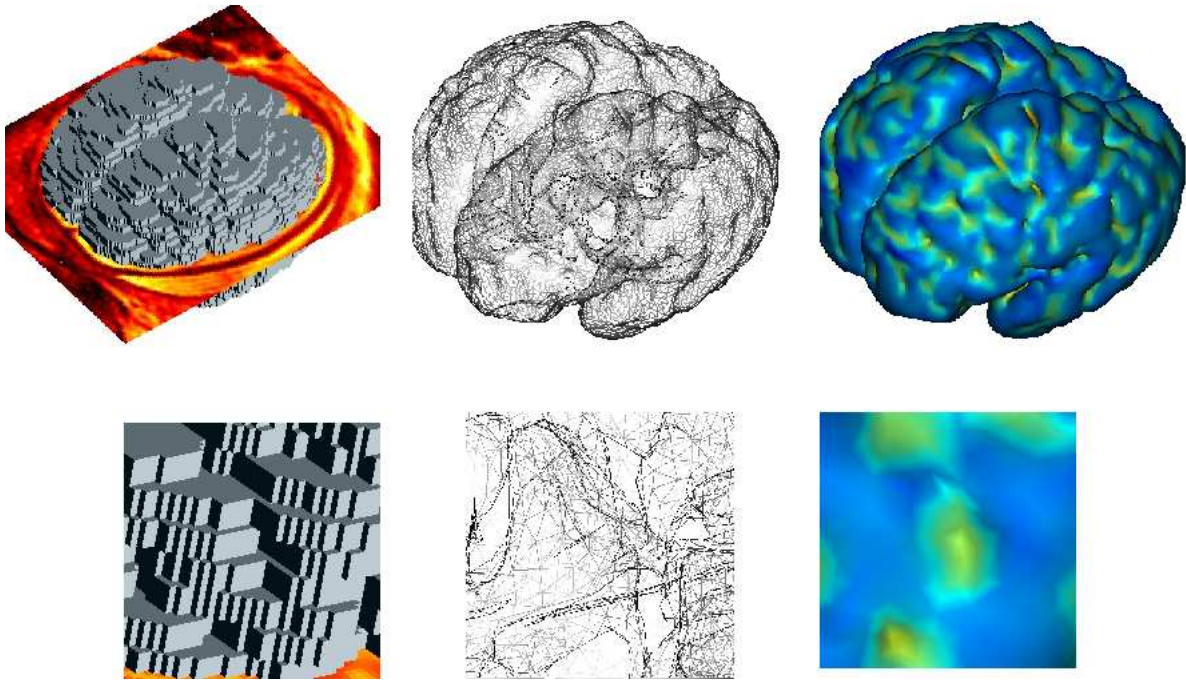


Figure 6.6: Rendu 3D d'un cerveau fœtal. A gauche, l'effet «marche d'escalier» rend difficile la distinction entre les «vrais» plis corticaux et les artefacts dus à l'échantillonnage discret. Au milieu et à droite, la triangulation de la surface, associée à une information locale de courbure, permet un meilleur rendu et la mise en valeur des plissements corticaux.

séquence d'acquisition utilisée est une Fast Spin Echo (FSE), utilisée en routine au service de radiologie anténatale d'où proviennent les images (hôpital Necker). Cette séquence est réglée pour fournir des images bien résolues dans le plan de coupe ($0.8 * 0.8mm$) ; l'épaisseur de coupe ($3.5mm$) est épaisse afin d'obtenir un bon RSB.

A partir d'un ensemble de 200 images, nous avons sélectionné celles dont :

- les coupes étaient jointives, afin de garantir la cohérence 3D de la surface corticale,
- le fœtus n'avait pas bougé pendant l'acquisition,
- on a pu corriger le biais dû aux hétérogénéités du champs B_0 ,

...et il ne nous en est resté que trois ! Nous les avons traitées et avons reconstruit les trois surfaces corticales (voir Fig.6.7 et Fig. 6.8).

Les images reconstruites souffrent de la mauvaise résolution spatiale, et il est difficile de faire la différence entre les vrais plissements correspondant à des proto-sillons et ceux dus aux artefacts de la segmentation et à la forte anisotropie des voxels. Néanmoins, certains plissements ont une forme et une position qui semblent correspondre à celle des futurs sillons central, temporal supérieur, ou frontaux (voir Fig. 6.2).

La proportion extrêmement réduite d'images exploitables (1.5%...) ainsi que la mauvaise résolution spatiale des images nous ont poussés à modifier les paramètres standard d'acquisition puis à développer une séquence dédiée à la reconstruction 3D de la surface corticale.

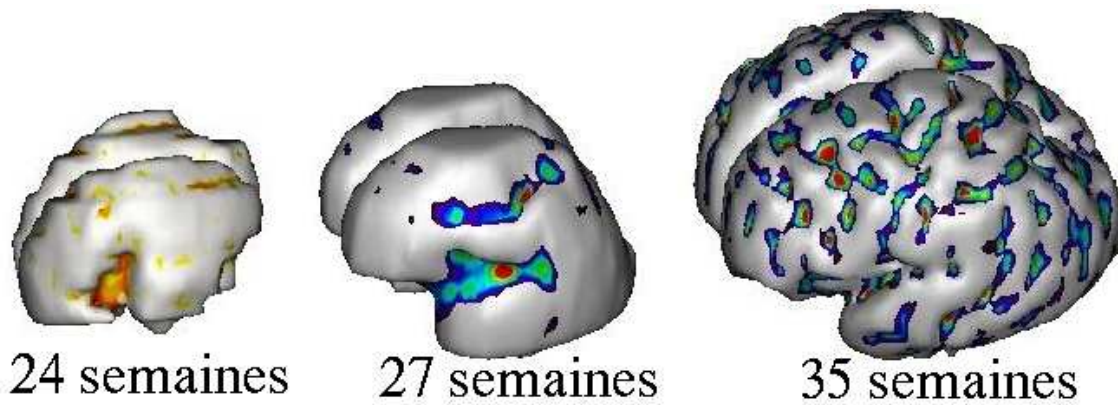


Figure 6.7: *Reconstruction 3D de la surface corticale d'un fœtus à 24, 27 et 35 semaines. Une information colorée relative à la courbure de la surface souligne les plissements. Ces plissements semblent correspondre à des futurs sillons (insula, sillon central, temporal...). La faible résolution spatiale rend néanmoins la distinction entre artefacts de reconstruction et proto-sillons très difficile.*

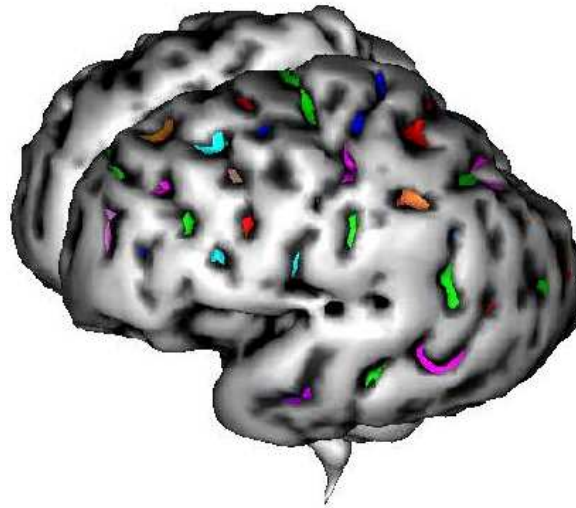


Figure 6.8: *Reconstruction du cerveau d'un fœtus de 35 semaines. Les premiers plissements corticaux ont été identifiés en suivant la nomenclature des racines sulcales. Les plis correspondant au futur sillon central (en bleu et violet), et au futur sillon temporal supérieur (en bleu, vert, et violet) semblent correspondre aux descriptions post-mortem de la littérature. Au niveau des lobes pariétaux et occipitaux, en revanche, il est difficile de faire la différence entre plissement cortical et artefact de segmentation/triangulation.*

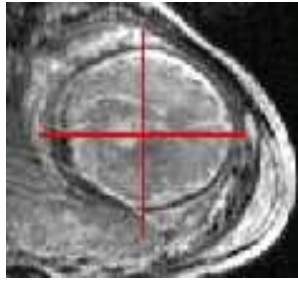


Figure 6.9: Acquisition d'une image avec des voxels isotropes $2 * 2 * 2\text{mm}$ avec la séquence Fast Spin Echo.

6.4.3 Modification des paramètres standard

Les paramètres de la séquence FSE utilisés en routine fournissent des images satisfaisant aux contraintes spécifiques du diagnostic anténatal. En revanche, pour la segmentation du cerveau, cette séquence n'est pas adaptée parce qu'elle fournit des images avec des voxels très anisotropes. Nous avons donc modifié les paramètres d'acquisition afin d'avoir des voxels isotropes de $2 * 2 * 2\text{mm}^3$. Pour couvrir la totalité du cerveau, l'acquisition dure 4min40s, ce qui est problématique pour les mouvements potentiels du fœtus. En outre, avec une épaisseur de coupe de 2mm, le RSB est très mauvais et le contraste entre le cerveau et le LCR très faible (voir Fig.6.9).

6.4.4 Utilisation d'une séquence dédiée

La séquence standard FSE n'étant pas adaptée à notre besoin, nous avons cherché une séquence dédiée à la segmentation de la surface corticale. Nous avons choisi la séquence FIESTA [HEIDEMANN01] (séquence de type True FISP) car :

1. c'est une séquence très rapide, qui devrait donc permettre de s'affranchir, autant que faire se peut, des mouvements potentiels du fœtus ;
2. les images étant pondérées en T_1/T_2 , le contraste entre le cerveau et le LCR est important, et ce qui devrait faciliter la détection de la surface corticale externe.



Figure 6.10: Image anatomique du cerveau d'un fœtus (atteint de ventriculo-mégalie) obtenue à partir de la séquence FIESTA. Le contraste entre le cerveau et le LCR est bien marqué, et la résolution spatiale est isotrope ($2 * 2 * 2\text{mm}$). Un artéfact typique de ce genre de séquence, une bande noire, perturbe la zone frontale.

Pour la même résolution spatiale que précédemment ($2 * 2 * 2\text{mm}^3$), l'utilisation de cette séquence a permis de faire chuter la durée d'acquisition à moins d'une minute, c'est-à-dire quatre fois plus rapidement que la séquence FSE. L'image obtenue présente un fort contraste entre le cerveau et le

LCR (de l'ordre de 5.7) malgré un rapport signal à bruit assez mauvais (voir Fig. 6.10 et Tab. 6.1). Néanmoins, la présence d'une bande noire, un artefact typique de cette séquence (voir Fig. 6.11), perturbe la région frontale. Le temps de répétition T_r , fixé à 7 ms, permet d'avoir un signal suffisamment homogène dans une région couvrant la totalité du cerveau du fœtus. Néanmoins, le réglage manuel⁵ de la fréquence d'impulsion RF, déterminant la position de la bande noire, est très sensible, et il est très difficile de déplacer la bande noire au-delà du cerveau.

Séquence d'acquisition	Fast Spin Echo	FIESTA
Taille des voxels (en mm)	$2 \times 2 \times 2$	$2 \times 2 \times 2$
Nombre de coupes	42	42
Durée d'acquisition	4'40''	59''
Contraste cerveau/LCR	++	+++
Rapport signal à bruit	+	+++

Table 6.1: Comparaison entre les séquences FSE et FIESTA (+ : faible ; ++ : moyen ; +++ : important).

6.5 Conclusion

L'utilisation de la séquence FIESTA à la place de la séquence clinique FSE a permis de faire un pas dans la bonne direction. En effet, l'augmentation de la résolution spatiale a permis une reconstruction 3D de la surface corticale fœtale plus précise, avec une durée d'acquisition acceptable dans un cadre clinique, et pour des mères enceintes. Néanmoins, il est encore trop tôt pour utiliser cette séquence pour étudier de manière systématique la sulcogénèse, et en particulier la genèse des racines sulcales. En effet, le réglage manuel de la fréquence d'impulsion RF ne permet pas encore une utilisation conviviale et automatisée de cette séquence, ce qui pose des problèmes pour une utilisation dans le cadre clinique. En outre, les gradients d'acquisition actuellement disponibles ne sont pas compatibles avec des temps de répétition courts permettant de gérer correctement l'artefact de la bande noire.

Toutefois, il y a lieu d'être optimiste. En effet, les enjeux actuels autour du développement cérébral, anatomique et fonctionnel, devraient inciter à l'amélioration de la qualité des images (résolution spatiale, contraste, RSB), et du confort de l'examen (séquences rapides et moins bruyantes). D'ores et déjà, de nouvelles opportunités semblent émerger :

- **Au niveau des séquences**, des séquences d'acquisition rapide, comme la séquence FIESTA, devraient permettre de diminuer notablement la durée d'acquisition (de l'ordre d'un facteur 5). En outre, l'utilisation d'un balayage en fréquence automatique et non plus manuel, voire l'utilisation d'un critère caractérisant la qualité de l'image (par exemple l'entropie), devrait être largement facilité le réglage de la fréquence d'impulsion RF dans les séquences true FISP. Enfin, les développements de l'imagerie de diffusion devraient ouvrir de nouvelles perspectives pour étudier la microstructure cérébrale *in utero*.
- **Au niveau matériel**, l'utilisation d'antennes placées en parallèle [PRUESSMANN99] devrait permettre d'augmenter la rapidité d'acquisition et d'améliorer le RSB. Le développement d'aimants à haut champ devrait en outre augmenter les temps de répétition.

⁵Contrairement au cerveau adulte, le cerveau du fœtus est entouré de nombreuses interfaces (les tissus maternels) qui induisent des hétérogénéités locales de champ non modélisables, empêchant donc le réglage automatique de la fréquence d'impulsion RF.

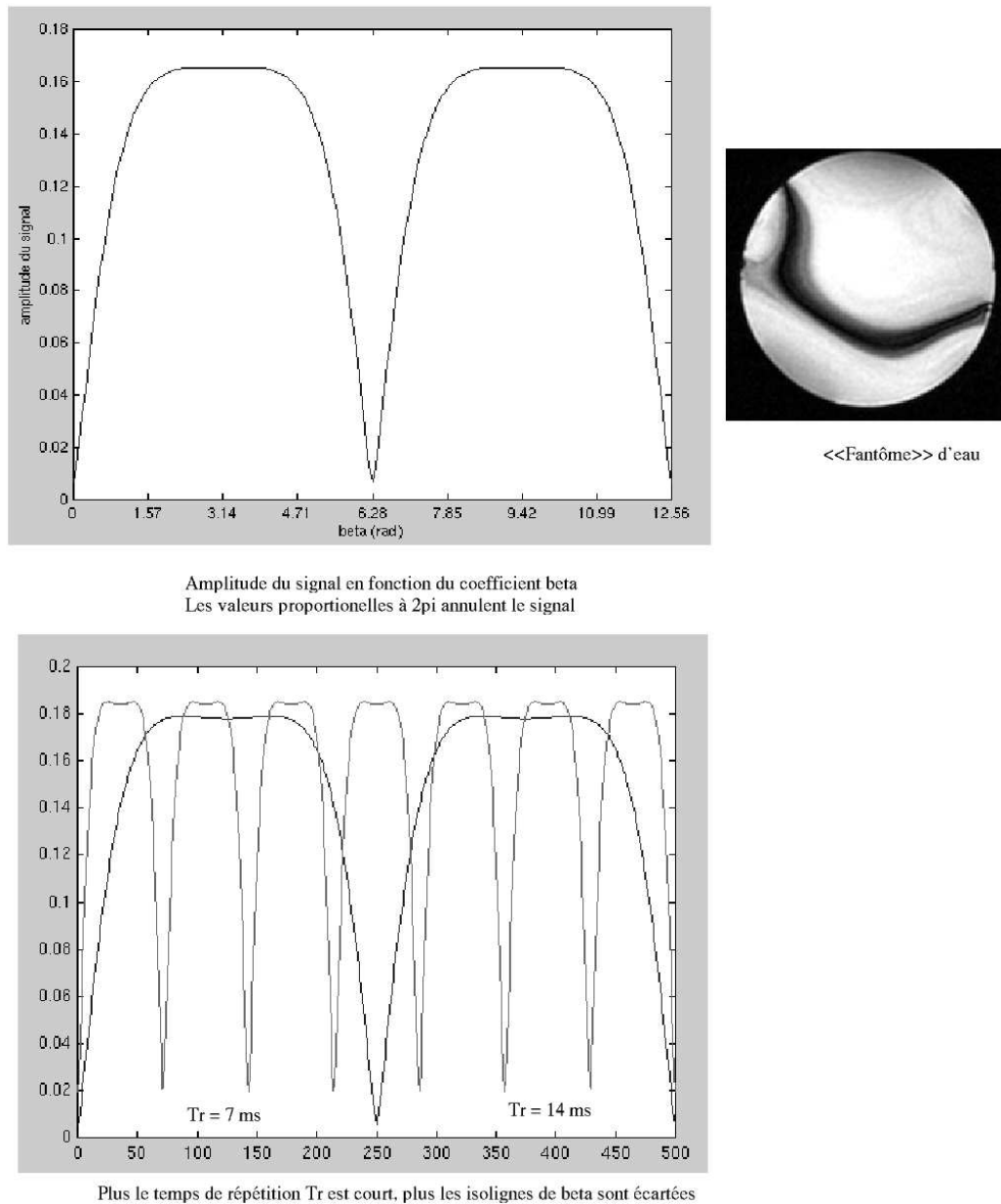


Figure 6.11: La présence d'une bande noire dans les images FIESTA est un artefact typique des séquences de type True FISP. Cette bande noire est due aux hétérogénéités locales ΔB du champ magnétique. En effet, lorsque le coefficient β ($\beta = \gamma T_R \cdot \Delta B(M)$, avec γ , le moment gyromagnétique et T_R , le temps de répétition de la séquence) est multiple de 2π , le signal s'annule (cf graphique en haut à gauche). Les bandes noires de l'image correspondent aux lignes de niveaux de β pour lesquelles $\beta = 0[2\pi]$ (cf l'image en haut à droite représentant le signal sur un «fantôme» d'eau). Deux solutions pratiques permettent de limiter cet artefact. Premièrement, en déplaçant la bande noire dans des régions de l'images qui ne nous intéressent pas (par exemple dans les tissus maternels dans le cas d'une acquisition d'un cerveau foetal); en pratique, cela consiste à modifier la fréquence f d'impulsion RF car les hétérogénéités de champs $\Delta B(M)$ y sont indirectement liées. Deuxièmement, en écartant les isolignes de β afin d'étendre autant que possible la région de l'espace où le signal est suffisamment élevé; en pratique, cela consiste à diminuer le temps de répétition T_R (cf graphique en bas.)

- Enfin, au niveau des algorithmes de **post-traitements**, l'expertise acquise en imagerie pour l'adulte devrait se propager à l'imagerie anténatale. Ainsi, il devrait être possible à terme d'étudier la gyration à partir de représentations tridimensionnelles et non plus à partir de coupes bidimensionnelles. En outre, une description temporelle *individualisée* de l'évolution du cerveau fœtal, obtenue à partir d'acquisitions faites à des étapes successives du développement du même fœtus, permettra d'appréhender la gyrogenèse d'un point de vue dynamique et non plus statique.

En résumé, ces développements de l'imagerie anténatale devraient permettre la transition entre une description 2D de la gyrogenèse, à une description 4D (volumique et temporelle).

Conclusion et perspectives

DEPUIS le début de ce travail de thèse débuté en 2000, la Morphométrie Assistée par Ordinateur, qui était encore essentiellement une *perspective* d'application pour certains algorithmes de traitement et d'analyse d'images cérébrales, a fait «un grand bond en avant» en fournissant les premiers *résultats* d'anatomie cérébrale impliquant des centaines de sujets [GOOD01, WATKINS01, THOMPSON01, KOVALEV03]. Néanmoins, malgré ces résultats novateurs, des questions méthodologiques de fond restent encore ouvertes en morphométrie. En effet, l'approche standard utilisée en morphométrie, fondée sur la *normalisation* spatiale des données pour les *comparer*, a montré ses potentialités mais aussi ses limites. Dans l'introduction de ce manuscrit, nous étions parti de cette constatation, et avons identifié quelques directions qui nous semblaient intéressantes pour la morphométrie :

- la segmentation des gyri, structures anatomo-fonctionnelles de base du cortex ;
- la mise en œuvre d'une morphométrie structurelle
- l'identification des structures stables du cortex ;
- l'étude de la morphogenèse ante- et post-natal.

Nous allons reprendre dans cette conclusion chacun de ces quatre points, et voir les contributions que nous avons pu apporter ainsi que les perspectives qu'elles ouvrent.

Segmentation des gyri corticaux

Définition d'un critère précis et reproductible L'objectif initial de la méthode de parcellisation automatique du cortex que nous avons introduit était d'ordre morphométrique. Chaque cerveau a pu être traité d'une manière entièrement automatique, et les principaux gyri ont pu être segmentés. Toutefois, des améliorations doivent être faites pour rendre la méthode plus souple et permettre la définition morphologique d'un gyrus à partir d'un ensemble quelconques de sillons. Néanmoins, notre approche propose un critère pour définir les parcelles gyrales relativement cohérent, reproductible, robuste. Cela devrait permettre, à terme, des analyses de la morphologie gyrale à grande échelle, et plus largement, d'être utilisée dans toutes les situations nécessitant la définition de surfaces ou volumes d'intérêt reproductibles d'un individu à l'autre.

Définition de régions d'intérêt fonctionnelles Ainsi, dans les études fonctionnelles, une approche classique consiste à définir des volumes d'intérêt fonctionnels et à les comparer ensuite entre individus suivant des critères statistiques [EVANS91, TZOURIO-MAZOYER02]. Se placer au niveau de parcelles et non pas à celui du voxel permet en effet d'augmenter le pouvoir de détection dans les analyses statistiques [FLANDIN02].

Matrices de connectivité Une autre application de la parcellisation corticale vient des récents développements en imagerie de diffusion utilisés pour le suivi des fibres de matière blanche [POUPON01, MANGIN02]. Les méthodes employées pour détecter les faisceaux de fibres reliant deux

aires corticales différentes sont encore à leur début, et elles réclament le développement de moyens pour comparer les résultats obtenus. Une approche possible consiste à inférer des matrices de connectivité individuelle entre les principaux gyri corticaux et à les comparer ensuite entre elles (cette démarche pour comparer les images de diffusion à partir des matrices de connectivité procède de la même approche que celle adoptée pour comparer les images anatomiques introduite dans ce travail : la comparaison se fait à partir d'une représentation structurée des données et non pas à partir des données brutes). Pour chaque individu, l'utilisation des parcelles gyrales comme zone d'entrée et de sortie devrait permettre de regrouper les fibres en faisceaux. Cette méthode devrait donc permettre à terme l'étude des connexions cortico/corticales. Pour les connexions entre le cortex et les structures profondes, comme les noyaux, les ventricules, le putamen, le thalamus, etc., des méthodes de segmentation dédiées à ces structures sont nécessaires et ont déjà été développées [COLLINS95, POUPON98b, GERAUD98, COLLIOT03].

Utilisation de la morphométrie structurelle

Une nouvelle génération d'outils Durant cette thèse, deux études de morphométrie dans lesquelles j'ai été impliquées ont été initiées. La première portait sur l'étude de la latéralité manuelle [MANGIN03b, MANGIN03c, MANGIN03d], la deuxième sur les corrélats anatomiques du syndrome de Turner [MOLKO03, MOLKO04]. Dans la première étude, l'analyse morphologique directe des sillons a permis de mettre en évidence une corrélation significative entre la forme des sillons centraux et pré-centraux gauche et droit (abritant les aires motrices et prémotrices) et la latéralité manuelle du sujet. L'application de la méthode VBM sur ces mêmes données n'avait décelé aucune différence [WATKINS01]. Dans la seconde étude, une étude préliminaire par VBM avait révélé une anomalie de densité locale de matière grise dans la région intrapariétale. L'analyse morphologique directe des sillons a confirmé cette anomalie en précisant que la différence moyenne de matière grise était due à une modification morphologique et de position du sillon pariétal. Ainsi, dans les deux cas, cette nouvelle génération d'outils a permis «d'aller plus loin» dans l'analyse morphométrique : soit en mettant en évidence des informations «invisibles» avec l'approche VBM, soit en précisant la signification anatomique de la différence observées. Ces études se sont focalisées sur l'anatomie des sillons ; aussi, il est raisonnable de penser que l'analyse conjointe des gyri devrait permettre des caractérisations plus complètes des différences morphologiques.

Vers des méthodes multi-modalités Les images anatomiques du cerveau sont des données complexes. Elles demandent donc des analyses complexes, confrontant *différentes* approches, et utilisant *différents* modèles. Ainsi, dans l'étude sur le syndrome de Turner [MOLKO04], l'approche structurelle permet d'étudier la morphologie des sillons, et l'approche VBM sur les données de diffusion permet de caractériser la microstructure des tissus. Dans cette perspective, on pourrait imaginer des méthodes multi-modalités, mélangeant différentes approches : ainsi, dans le cadre d'une étude *couplée*, les propriétés *globales* des structures pourraient être caractérisées à partir d'une morphométrie structurelle, et leurs propriétés *locales* à partir d'un système de coordonnées sous-jacent [LE-GOUALHER97]. C'est-à-dire, en reprenant la conclusion de l'*Antipasti*, « *en face de sujets acceptés comme complexes, il est légitime de placer un dispositif de recherche au niveau de complexité équivalent aussi bien au plan de l'instrumentation physique que de la méthodologie et par conséquent des modèles* ».

Identification des structures stables du cortex

Du primal sketch aux racines sulcales La possibilité d'extraire les structures stables du cortex nécessite que l'on en ait une description la plus riche possible. L'approche que nous proposons,

permettant une description multi-échelles des plissements corticaux, va de ce sens. En outre, la description de l'espace multi-échelles par un *primal sketch* fournit une description discrète et structurée de l'image. Cette compression de l'information, convertissant une image 4D en un simple graphe comportant une centaines de nœuds, devrait faciliter grandement la comparaison inter-sujets, et donc la recherche des structures stables. Les premiers résultats que nous avons obtenus semblent indiquer que les objets composant le *primal sketch* pourraient correspondre, pour certains d'entre eux, aux racines sulcales, qui sont supposées être des structures stables du cortex. Nos résultats, cependant, ont besoin d'être confirmés sur plus de sujets et sur l'ensemble du cortex. D'avantage de travail devra être fait pour analyser si la structure d'un tel *primal sketch* est suffisante pour révéler une organisation stable de racines sulcales, sous-jacente au pattern sulco-gyral ; plus particulièrement, il devra être prouvé que les blobs multi-échelles du *primal sketch* incluent bien toutes les racines sulcales recherchées. Aussi, une première exploration manuelle sera requise pour essayer de faire coïncider les représentations sous forme de *primal sketch* avec notre modèle actuel de cartes de racines sulcales. Le lien entre la fusion des racines sulcales fœtales et l'organisation entre les échelles des blobs multi-échelles est encore loin d'être clair, notamment dans les cas où plusieurs événements de fusion sont impliqués comme pour le sillon temporal.

Définition d'amers anatomiques stables Néanmoins, ces premiers résultats sur le *primal sketch* sont encourageants, et laissent espérer, à terme, la définition d'amers anatomiques stables permettant de mieux gérer les problèmes induits par la variabilité inter-individuelle de l'anatomie corticale. Ainsi, au niveau anatomique, la parcellisation du cortex pourra être plus robuste et reproductible en utilisant les racines sulcales plutôt que les sillons. Au niveau fonctionnel, ces amers pourront être utilisés pour définir un repère surfacique *individualisé* [TORO03, CLOUCHOUX03]. Il semble en effet plus intéressant d'utiliser des amers anatomiques définis directement sur la surface corticale, que des amers anatomiques sous-corticaux comme les commissures antérieures et postérieure, pour se repérer sur le cortex.

Vers un modèle globale du cortex La possibilité d'analyser à plusieurs niveau d'échelle des informations définies sur la surface corticale et de les comparer entre individus d'un point de vue structurel sans utiliser de système de coordonnées «*artificielles*» est un problème générique en neuroimagerie [MANGIN03]. L'outil proposé pour décrire la carte de la courbure corticale pourrait être utilisé dans d'autres contextes, comme les études sur des cartes d'épaisseur [FISCHL00, MAC-DONALD00] ou de courbure [CHUNG03] du cortex ou bien en imagerie fonctionnelle (IRMf/TEP) pour l'analyse et la comparaison des cartes statistiques [ANDRADE01, COULON00]. Ainsi, des données de nature très différente pourront être représentées et analysées de manière structurelle avec le même formalisme. Cela permettra des comparaisons multi-individu et multi-modalité. A plus long terme, ces représentations pourront également être fusionnées à d'autres représentations structurelles [BLOCH03], comme le graphe des sillons [RIVIERE02], les matrices de connectivité de faisceaux de matières blanches, et les réseaux fonctionnels élémentaires. Cela permettra d'inférer automatiquement des modèles anatomo-fonctionnelles *globaux* du cerveau reliant à la fois l'anatomie, la fonction, et les moyens de communication.

Inférence automatique d'un modèle du cortex Cette représentation exhaustive de la surface corticale pourra également être utilisée pour inférer automatiquement un modèle générique des plissements du cortex. Peu d'approches à ce jour ont été proposées pour de telles inférences de modèles de haut niveau de l'anatomie du cerveau. Des idées pourraient provenir d'un travail similaire fait sur les lignes de crête du crâne [SUBSOL98]. Une autre direction intéressante consiste à utiliser des modèles markoviens introduit pour la comparaison des *primal sketches* des cartes d'activation fonc-

tionnelles entre individus [COULON00]. L'idée sous-jacente est d'étiqueter simultanément les blobs multi-échelles d'un grand nombre de graphes, chaque étiquette correspondant à une entité relativement stable entre individus. Afin de pouvoir appairer les blob multi-échelles d'un individu à l'autre, il sera alors nécessaire de pouvoir les caractériser. Différentes mesures ont été proposées en vision artificielle [LINDEBERG93] et en imagerie fonctionnelle [COULON98b, COULON01, ROSEBACKE01]) pour décrire un blob multi-échelle, mais il faudra certainement les adapter au cas particulier des images de courbure. Quand un tel modèle générique des plissements corticaux aura été inféré à partir d'un ensemble de cerveaux, des méthodes d'étiquetage automatique pourront alors être employées pour l'appairer avec tout nouveau *primal sketch* [LOHMANN00, RIVIERE02].

Etude la morphogénèse ante- et post-natale

Du 2D au 4D Le travail que nous avons fait en imagerie antenatale est assez prospectif et les résultats obtenus encore très préliminaires. L'objectif que nous nous étions fixé initialement était de voir à quel point les outils existant pour étudier le cerveau adulte pouvaient être utilisés dans le cas particulier du cerveau fœtal. En pratique, d'après les essais qui ont été faits, il semble que les algorithmes de segmentation et de visualisation s'adaptent assez facilement aux images antenatales à condition qu'elles soient suffisamment bien résolues spatialement et suffisamment contrastées. La limitation actuelle réside donc plus dans l'acquisition que dans le post-traitement des images. Toutefois, les progrès actuels au niveau des séquences et du matériel d'acquisition font espérer que des images de qualité soient disponibles assez rapidement. Malgré les difficultés techniques pour travailler avec des fœtus vivants (et qui bougent...), il est important de rappeler que l'imagerie *in utero*, contrairement à l'imagerie *post-mortem* est la seule qui permette un suivi longitudinal et individualisé du développement cérébral.

Modélisation de la morphogénèse Au niveau clinique, l'étude directe *in utero* du cerveau fœtal devrait permettre une meilleure compréhension de la sulcogénèse, et donc à terme un diagnostic plus précoces des anomalies de la maturation. A un niveau plus fondamental, ces études devraient permettre l'introduction de modèles dynamiques caractérisant le développement du cortex [TORO03]. Elles pourraient également servir pour définir les *a priori* à injecter dans la définition. Toutefois, le passage du lissage linéaire au lissage non linéaire ne semble pas évident étant donnée la complexité du formalisme utilisé. Cela nécessitera donc certainement l'utilisation d'autres approches. Une direction intéressante pourrait provenir d'une méthode générique utilisant le formalisme des ensembles de niveaux (cf Annexe D).

Annexes

ANNEXE A

La méthode VBM

NOUS présentons dans cette annexe les différentes étapes de la méthode standard pour les études morphométriques faites au niveau du voxel : la méthode VBM. Nous nous focaliserons dans cette présentation sur la signification et les motivations sous-tendant chacune des étapes.

Création du cerveau de référence

La première étape de la méthode est la définition d'un *référentiel commun* pour étudier les cerveaux d'étude. D'un point de vue pratique, la définition de cet espace de référence est obtenu à partir d'un cerveau de référence sur lequel tous les cerveaux de l'étude vont être spatialement alignés. Pour prendre en compte la variabilité spécifique de chaque population étudiée, on utilise un référentiel qui lui est lié (et non pas un référentiel indépendant comme le référentiel de Talairach). Pour cela, le cerveau de référence est défini à partir d'un sous-groupe représentatif de la population d'étude. Afin de ne pas biaiser les résultats, les cerveaux de ce sous-groupe ne sont (normalement) pas pris en compte ensuite dans l'étude.

Le cerveau de référence est défini, voxel à voxel, comme moyenne arithmétique des cerveaux de la sous-population ; cela nécessite que ces cerveaux soient définis, au préalable, dans un référentiel commun. En pratique, la définition du cerveau moyen se fait en deux étapes : premièrement, normalisation des cerveaux du sous-groupe dans un référentiel commun ; puis, deuxièmement, moyennage dans ces cerveaux normalisés. Le référentiel commun utilisé pour moyenner les cerveaux est classiquement le repère de Talairach¹. Le sous-groupe choisi doit être représentatif de la variabilité *normale* de la population étudiée afin de ne pas biaiser les comparaisons statistiques ultérieures. Ainsi, dans le cas d'une étude sur l'influence de l'âge et du sexe [GOOD01, WATKINS01], la sous-population a été choisie de telle sorte que ses caractéristiques (âge moyen, proportion homme/femme, échantillonnage des âges...) soit identiques à celle de la population totale. Dans le cas d'une étude sur l'asymétrie cérébrale [GOOD01b], pour chaque cerveau du sous-groupe, son symétrie par rapport à son plan inter-hémisphérique a été défini et pris en compte pour construire le cerveau moyen. Il est donc important de définir clairement les facteurs étudiés (sexe, âge...), pour pouvoir définir ensuite un template *neutre* par rapport à eux. Dans le cas particulier des études portant sur une population pathologique (autisme, épilepsie, schizophrénie,...), il semble raisonnable de n'utiliser que les sujets sains pour la définition du template.

¹Une manière simple et automatique de placer ces cerveaux dans le référentiel de Talairach est de les normaliser avec le template ICBM152 (voir Fig. 2.1). Ce template, obtenu à partir du moyennage de 152 cerveaux *manuellement* normalisés dans le référentiel de Talairach, est disponible sur le site de l'Institut Neurologique de Montréal (Université Mc Gill) http://www.bic.mni.mcgill.ca/cgi/icbm_view/

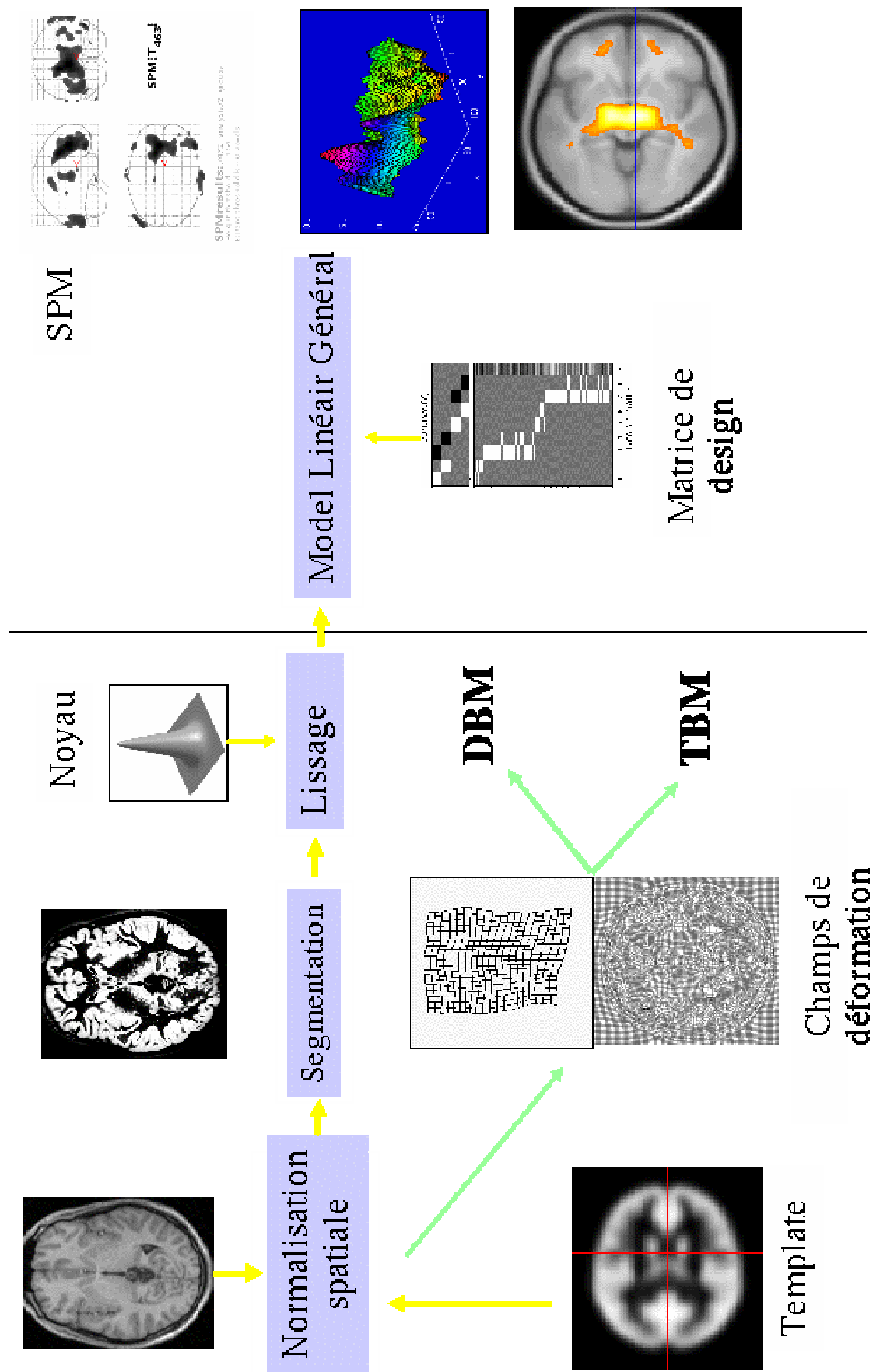


Figure A.1: Les principales étapes de l'approche VBM (en jaune) et DBM/TBM (vert) : 1/ normalisation spatiale des données à partir d'un cerveau de référence (ou template); 2/ segmentation des tissus (matière grise et blanche, LCR); 3/ lissage spatial; 4/ analyse statistique dans le cadre du modèle linéaire général.

Normalisation spatiale

La deuxième étape de la méthode est la normalisation spatiale des cerveaux, c'est-à-dire la définition de tous les cerveaux dans le même repère que celui du cerveau moyen. La qualité de la normalisation, qui dépend à la fois du cerveau moyen et de l'algorithme de déformation, est un postulat fondamental de cette approche [BOOKSTEIN01, ASHBURNER01]. Néanmoins, il existe un paradoxe entre normaliser les cerveaux, c'est-à-dire gommer les différences inter-individuelles, et essayer de caractériser ces différences. En pratique, l'algorithme de déformation doit permettre de recaler *grosso modo* les formes du cerveau. La définition de ce qui est pertinent ou non à conserver est un *a priori* de la méthode. Afin de s'affranchir de ce paradoxe, il est possible d'étudier en parallèle le champ de déformation permettant de passer du cerveau (défini dans l'espace natif) au template car il contient une part importante de la variabilité étudiée [CHUNG01].

Segmentation

La troisième étape consiste à segmenter les tissus à étudier, c'est-à-dire la matière grise et blanche, ainsi que le liquide céphalo-rachidien. Dans le cas où l'on utilise le logiciel SPM² [FRISTON95, ASHBURNER97], cette segmentation doit être faite avec les images définies dans le repère de Talairach, car elle utilise un *a priori* statistique pour la distribution spatiale de chaque tissu qui est défini dans ce repère de Talairach.

Lissage spatial

Les masques binaires des images segmentées sont ensuite lissées avec un noyau gaussien. Le but de cette étape est double.

D'un point de vue statistique, il permet de rendre les données plus normalement distribuées, et donc plus conformes au modèle de champ gaussien utilisé ensuite dans la phase de comparaison statistique.

D'un autre côté, l'intensité en chaque voxel d'une image binaire lissée donne accès à la densité locale du tissu. La taille du noyau de lissage définit donc le voisinage à partir duquel est définie la densité. En pratique, il vaut entre 8 et 12 mm. Le choix de ce paramètre est important puisqu'il décide de l'échelle à laquelle la comparaison de densité du tissu va être faite. Ainsi, en lissant avec un petit noyau, on aura accès aux différences dues aux petits détails (et au bruit aussi...), tandis qu'un large noyau permettra de caractériser des différences moins localisées. Une approche rigoureuse consiste à utiliser plusieurs tailles de noyaux, afin de caractériser les différences à différents niveaux d'échelles.

Analyse statistique

La dernière étape est purement statistique, et permet la comparaison de ces images anatomiques entre elles. Le formalisme couramment employé est celui du Modèle Linéaire Général, largement employé pour les analyses fonctionnelles en neuro-imagerie [FRISTON95b]. Il permet de caractériser ou de modéliser l'influence d'un paramètre sur les données. Les méthodes et la littérature relative à ce sujet très vaste dépassent le cadre de ce travail. Le lecteur intéressé pourra se reporter à [TOGA96] pour une introduction au sujet.

²<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

Optimisation

Plusieurs évolutions ont été proposées pour améliorer les résultats obtenus par cette méthode :

- C'est d'abord au niveau de la normalisation spatiale, fondement de la méthode, qu'ont été proposées les premières améliorations. On peut citer :
 - l'utilisation d'un template dédié pour chaque tissu (ie définition d'un template pour la matière grise, pour la matière blanche et pour le LCR) permettant une normalisation spatiale adaptée à chaque tissu [GOOD01],
 - l'utilisation d'un template dédié à chaque hémisphère pour éviter de mélanger l'information de part et d'autre du plan inter-hémisphérique lors du lissage volumique [MOLKO04],
 - l'utilisation d'algorithmes de normalisation spatiale sophistiqués, prenant en compte le volume cérébral et le volume des voxels [SHEN03].
- Il y a eu ensuite des évolutions au niveau de l'information utilisée pour caractériser l'anatomie cérébrale :
 - texture du signal T_1 [BERNASCONI01, KOVALEV03],
 - tenseur de diffusion [MOLKO04].

ANNEXE B

De l'IRM brute au graphe des sillons

DANS cette annexe, nous allons décrire les différentes étapes de la chaîne de traitements qui permet de convertir une image IRM brute en un graphe représentant l'agencement des plis corticaux (dit graphe des sillons). Cette chaîne résulte d'une dizaine d'années de travaux, théoriques et techniques, comporte de nombreux algorithmes mais également d'innombrables raffinements visant à en garantir la robustesse face aux diverses variantes observées au cours de sa mise en œuvre. La robustesse des traitements, ainsi que leur convivialité, est un souci permanent dans le cadre d'étude de morphométrie. Les images anatomiques IRM sont en effet particulièrement dépendantes du scanner (General Electric, Brucker,... avec des champs variant de 1.5 T à 3T), de la séquence d'acquisition (EPI, Fast Spin Echo ou FIESTA - imagerie anténatale -, écho de gradient en inversion/récupération -imagerie micrométrique chez le singe-) ainsi que de certaines particularités anatomiques des sujets (âge, pathologie,...). Enfin, il faut noter que les outils développés doivent être utilisables par des utilisateurs aux formations très variables (physiciens, psychiatres, neurologues, psychologues, linguistes,...), sans connaissance particulière en traitement d'image. La séquence est actuellement entièrement automatique. Une interface graphique, Brainvisa (développée dans le cadre de l'IFR49, regroupant à la fois méthodologistes et utilisateurs) permet un accès simple et convivial à l'ensemble des traitements, ainsi qu'une gestion efficace de la base de donnée [COINTEPAS01, RIVIERE03]. Tous les traitements décrits dans ce qui va suivre ont été validés sur une base de plus de 300 images anatomiques de sujets sains adultes. Ces images proviennent principalement de 6 sites : le SHFJ à Orsay, La Timone à Marseille, Le Val-de-Grâce, La Salpêtrière et l'hôpital Necker à Paris, ainsi que de la base ICBM du consortium nord-américain acquise à l'université McGill. Pour des images plus spécifiques, quelques interactions manuelles de l'utilisateur sont encore nécessaires (cf imagerie anténatale section 6.4, imagerie micrométrique chez le singe [CACHIA02]). (Cette annexe résume les travaux de D. Rivière [RIVIERE00, RIVIERE02] et J-F. Mangin [MANGIN95, MANGIN95b])

Correction des dérives

La plupart des images IRM sont entachées d'une dérive lente des niveaux de gris qui résulte d'hétérogénéités du champ B_0 (particulièrement importante en imageries anténatale et micrométrique utilisant des antennes particulières). Ces dérives sont souvent très pénalisantes pour les algorithmes de classification fondées sur la valeur des niveaux de gris. La première étape de notre chaîne consiste à les corriger en multipliant l'image par un champ lisse qui minimise l'entropie de la distribution des niveaux

de gris de l'image corrigée [MANGIN00] (cf. Fig.B.1). L'idée sous-jacente est qu'en l'absence de dérives, la distribution de chacun des tissus est relativement étroite. L'intérêt de cette approche par rapport à d'autres est qu'elle ne nécessite pas de modèle a priori des diverses classes présentes dans l'image. Elle s'applique donc à des séquences IRM variées (images pondérées en T1, en T2, en T2/T1,...), ainsi qu'à l'imagerie anténatale ou micrométrique chez le singe où apparaissent des nouvelles classe de tissus (graisses, muscles...).

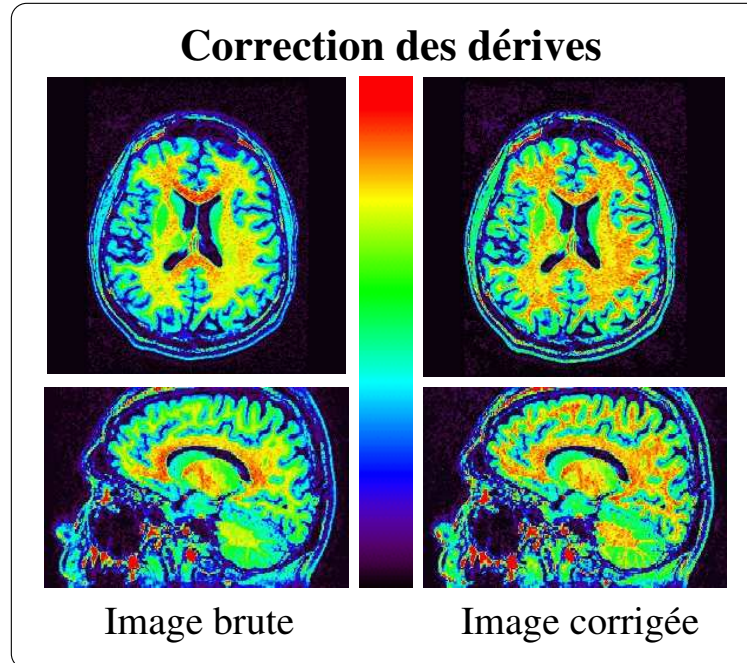


Figure B.1: *Les dérives lentes fréquemment observées dans les images IRM anatomiques sont corrigées à l'aide d'un champ multiplicatif qui minimise l'entropie de la distribution des niveaux de gris. On impose à ce champ une contrainte de régularité en le modélisant comme une spline. Il est déterminé par une méthode d'optimisation stochastique multi-grilles.*

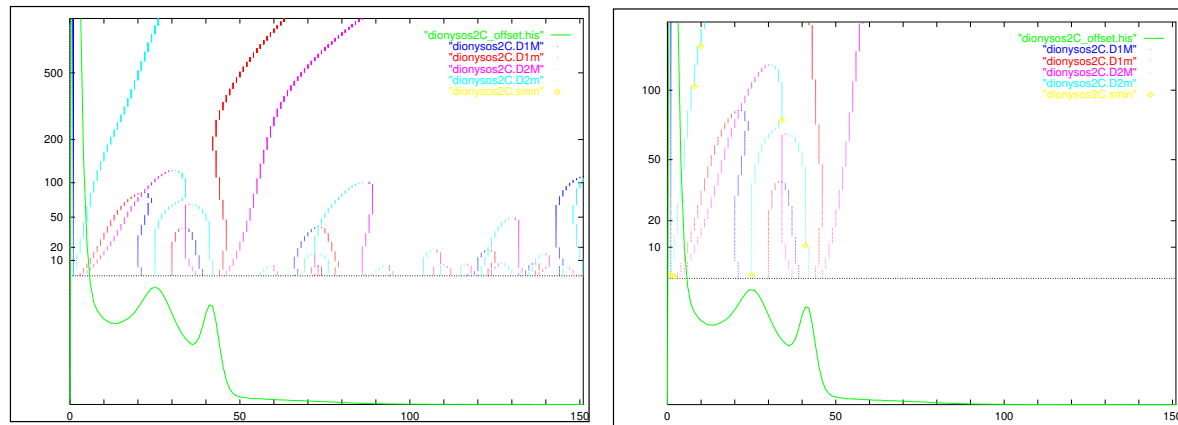
Analyse de l'histogramme

Cette étape vise à la détection des modes de l'histogramme correspondant à la matière grise et à la matière blanche. De manière à s'affranchir des difficultés liées à la variabilité des histogrammes d'une séquence IRM à l'autre, cette détection s'appuie sur une représentation structurelle de l'espace échelle de l'histogramme (cf. Fig.B.2). Cette analyse permet de distinguer les modes gris et blanc quel que soit le contraste (dans les cas les plus difficiles, on ne distingue qu'un seul maximum dans l'histogramme) [MANGIN98]. Une détection des minima de vélocité le long de ces trajectoires permet d'obtenir une estimation de la moyenne et de la variance des classes gris et blanc.

Segmentation du cerveau

Les paramètres fournis par l'étape précédente permettent de binariser l'image en préservant la plage de niveaux de gris correspondant aux tissus cérébraux. Cette classification est régularisée à l'aide

Détection des principaux modes de l'histogramme



Trajectoires de plusieurs types d'extrema dans le scale-space

Modes correspondant aux matières grises et blanches

Figure B.2: Une analyse de l'espace échelle de l'histogramme permet de détecter les modes gris et blanc et d'en estimer la moyenne et la variance. On notera que l'histogramme présenté ici résulte d'une séquence IRM en inversion-récupération pour laquelle le contraste est optimal. La complexité de cette analyse pourrait donc paraître superflue. Elle s'avère en fait nécessaire pour d'autres types de séquences, utilisées dans les sites cliniques, qui sont plus contraignantes.

d'un modèle markovien qui permet d'augmenter la robustesse des traitements suivants. Le cerveau est alors extrait de cette image binaire avec la démarche classique issue de la morphologie mathématique (érosion, sélection de la plus grande composante connexe, reconstruction géodésique) (cf. Fig.B.3). Divers raffinements permettent de minimiser les risques d'érosion des gyri les plus fins [MANGIN98].

Séparation des hémisphères

Une autre séquence de traitements morphologiques permet de segmenter une binarisation grossière de la matière blanche en 5 parties : les hémisphères cérébraux, le tronc cérébral et les hémisphères du cervelet [MANGIN96b] (cf. Fig.B.3). L'étiquette de chaque partie est donnée à partir de sa position relative par rapport au plan inter-hémisphérique, ainsi qu'aux points CA et CP. Les deux hémisphères cérébraux sont alors reconstruits conditionnellement au masque du cerveau obtenu lors de l'étape précédente.

Toutes les étapes suivantes traiteront désormais chaque hémisphère indépendamment.

Segmentation homotopique du complexe gris/LCR

Cette étape vise à obtenir un objet de topologie sphérique dont la frontière externe correspond à l'enveloppe du cerveau définie par une fermeture morphologique, et dont la frontière interne correspond à l'interface gris/blanc [MANGIN96b]. La contrainte topologique permet de garantir la robustesse de la phase de squelettisation ultérieure. Cette segmentation est réalisée en appliquant à la boîte

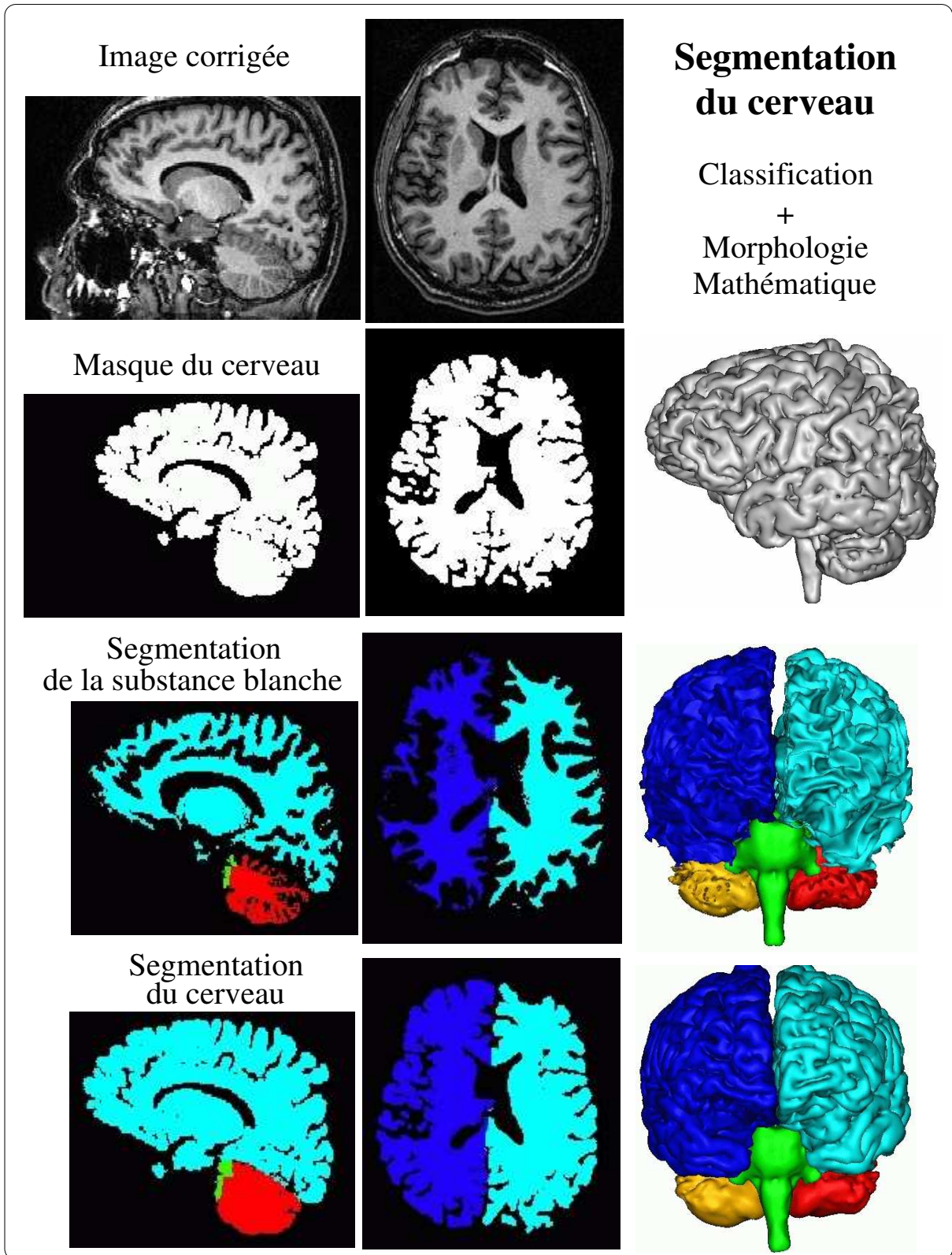


Figure B.3: Le cerveau puis les deux hémisphères sont successivement extraits par plusieurs séquences morphologiques de type érosion-sélection-reconstruction.

englobant l'hémisphère une suite de déformations homotopiques. Ces déformations sont construites en enchaînant l'ajout ou la suppression de points topologiquement simples. Elles sont pilotées soit par des dilatations géodésiques, soit par la minimisation d'une énergie de type markovien. Une implantation multi-résolution permet de réaliser l'ensemble des déformations en moins d'une minute. La topologie sphérique de l'interface gris/blanc obtenue permet de l'utiliser pour réaliser des opérations de dépliage de la surface corticale ainsi que le lissage d'informations géodésique à cette interface (cf section 5.4.2.4). Une dilatation homotopique de la segmentation de la matière blanche obtenue permet d'accéder à des rendus 3D de la surface corticale de très grande qualité. Une telle qualité est importante pour la partie de notre travail qui relève de la morphométrie (cf. Fig.B.4).

Squelettisation

Le complexe gris/LCR est squelettisé avec l'objectif final de le segmenter en plis corticaux. Cette squelettisation est réalisée elle aussi de manière homotopique de manière à pouvoir utiliser des techniques de topologie discrète pour procéder à la segmentation [MANGIN96b]. La squelettisation elle même correspond à une érosion homotopique pilotée par une «montée des eaux». L'altitude du paysage sous-jacent correspond à la courbure moyenne des isophotes de l'image convoluée par une gaussienne. La courbure moyenne est ainsi utilisée pour marquer les lignes de crête des images qui correspondent à la localisation des sillons corticaux. Au fur et à mesure de l'érosion, les points vérifiant une caractéristique topologique surfacique sont préservés pour former peu à peu le squelette final (cf. Fig.B.5).

Segmentation en surfaces simples

Le squelette est maintenant découpé en surfaces topologiquement élémentaires de manière à séparer les plis corticaux [MANGIN96b]. La classification topologique des points du squelette n'étant pas suffisante pour réaliser ce découpage, nous utilisons la notion de surface simple. Cette notion correspond aux classes d'équivalences d'une relation entre les points de surface du squelette. Intuitivement, deux points sont en relation si on peut déplacer deux aimants d'un point à l'autre sans les décoller. Le squelette est ainsi scindé en un grand nombre de surfaces simples qui vont représenter les plis corticaux et une surface sphérique qui correspond à l'enveloppe de l'hémisphère (cf. Fig.B.6).

Sursegmentation des surfaces simples

Le découpage topologique réalisé ci-dessus n'est pas suffisant pour séparer toutes les structures que nous souhaitons identifier. Une seconde passe de segmentation vise à surdécouper les surfaces simples aux endroits qui pourraient correspondre à la connexion de deux racines sulcales. Le découpage ainsi réalisé n'a pas la prétention de toujours correspondre à une telle connexion. En effet, comme il vise à minimiser le risque qu'un nœud du graphe final appartienne à deux entités, il est réglé de manière à maximiser les découpes. Celles-ci sont réalisées chaque fois que nous détectons au fond d'un sillon, soit un minimum de profondeur géodésique, soit une courbure gaussienne fortement négative correspondant à un point selle. Il s'agit en fait de détecter tout ce qui pourrait correspondre à la trace d'un gyrus enfoui dans le fond d'un sillon. Le découpage proprement dit est réalisé en construisant un système de bassins versants du type de ceux obtenus dans les calculs de ligne de partage des eaux. Les maxima de profondeur sont considérés comme des marqueurs à partir desquels l'eau monte jusqu'à remplir l'ensemble du complexe gris/LCR (cf. Fig.B.7). Cette méthode mélange donc à la fois une information de type *forme*, grâce aux opérations de morphologie mathématique sous-jacentes, une information de type *profondeur*, ainsi qu'une information sur les courbures gaussiennes des isophotes.

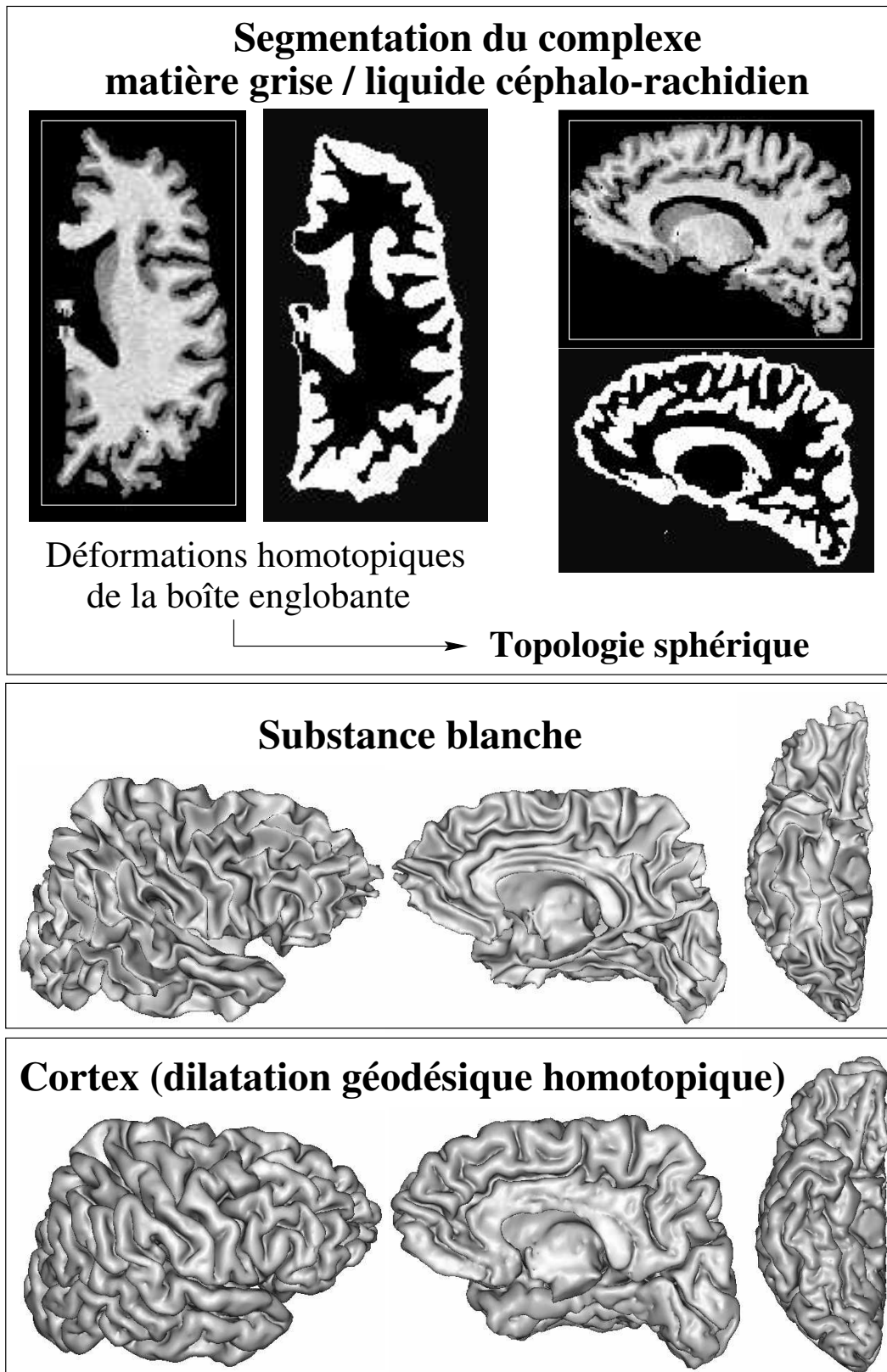


Figure B.4: Une séquence de déformations homotopiques permet d'obtenir une segmentation du complexe gris/LCR de topologie sphérique. Cette propriété permet de garantir la robustesse des étapes ultérieures, d'accéder à des rendus de la surface corticale de grande qualité, de déplier la surface corticale pour faciliter la visualisation des cartes fonctionnelles, ainsi que d'effectuer des lissages géodésiquement à cette surface

]

Squelettisation homotopique du complexe gris/LCR

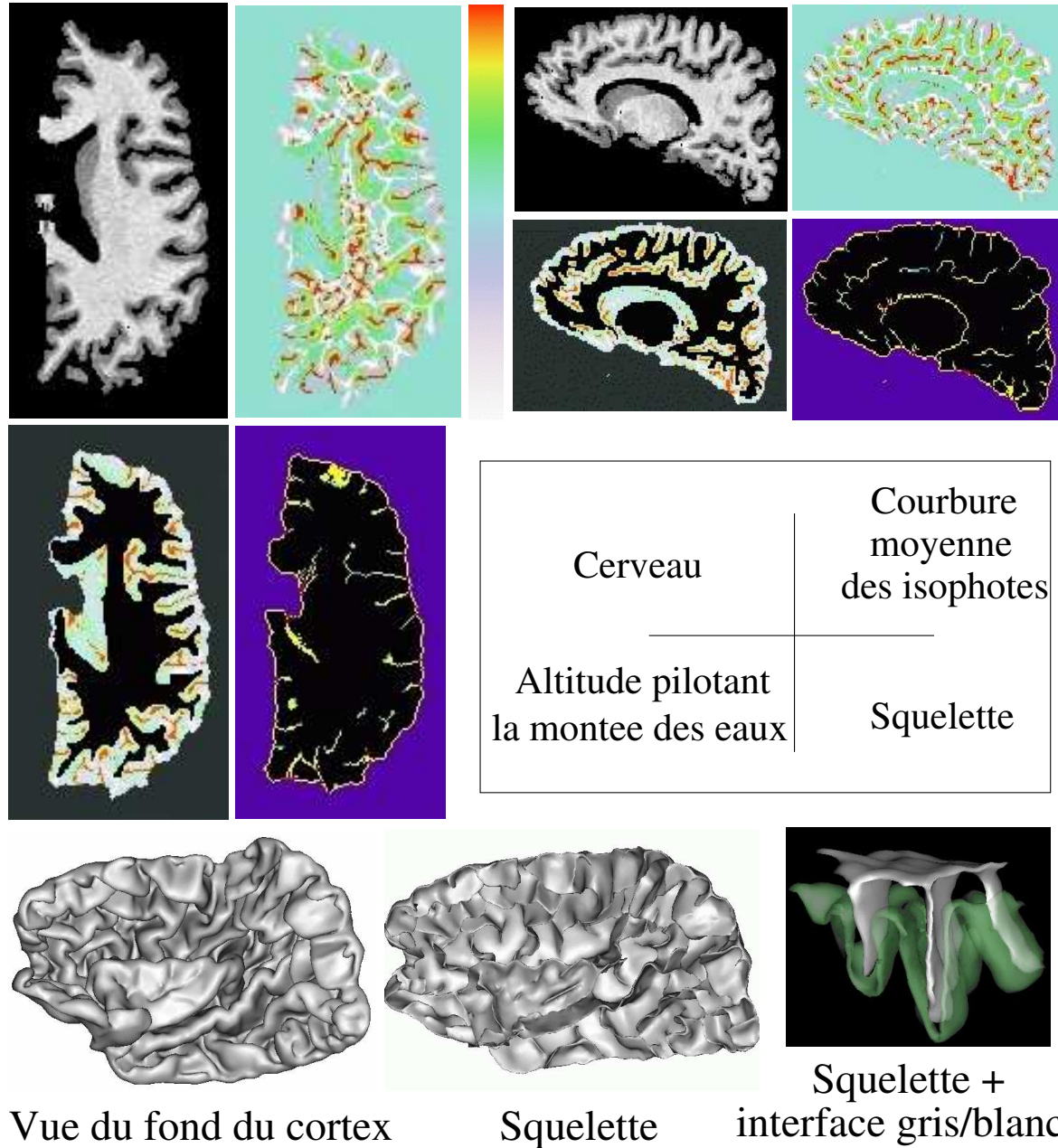
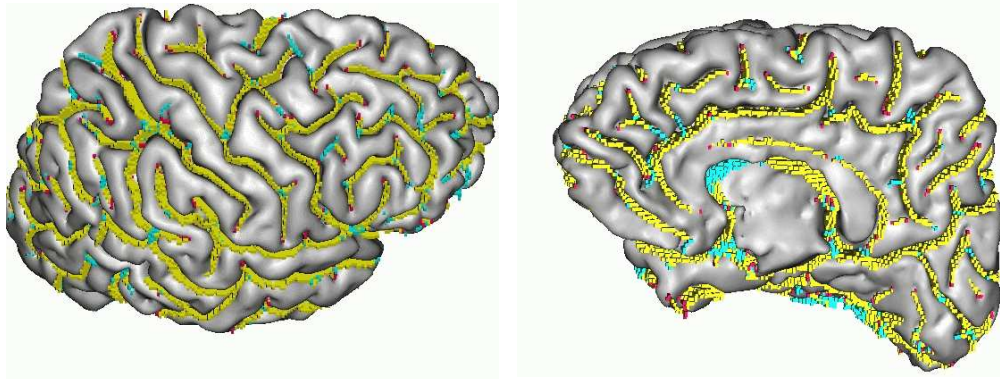


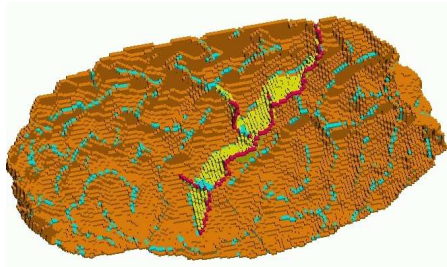
Figure B.5: *Squelettisation homotopique du complexe gris/LCR à partir d'une technique de type montée des eaux. L'altitude sous-jacente correspond à la courbure moyenne des isophotes (L_{vv}) qui s'avère un bon marqueur de la localisation des sillons corticaux.*

Segmentation du squelette en surfaces simples



Classification topologique du squelette

■ surface ■ jonction ■ bord

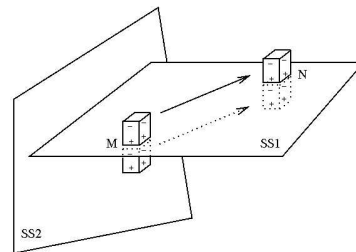


vue de dessous

La caractérisation des jonctions ne suffit pas pour segmenter le squelette en plis corticaux



Surfaces simples



Relation d'équivalence entre points de surface

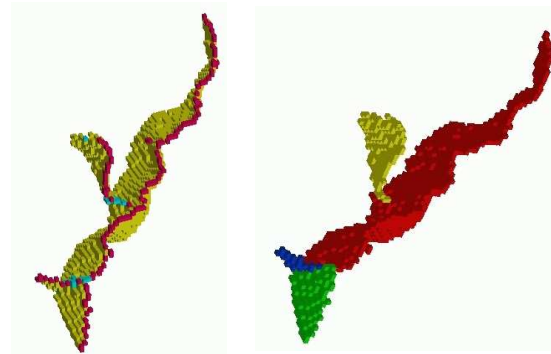
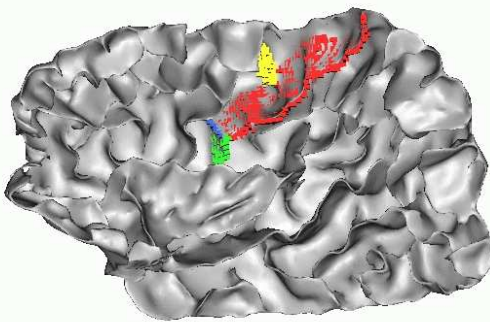
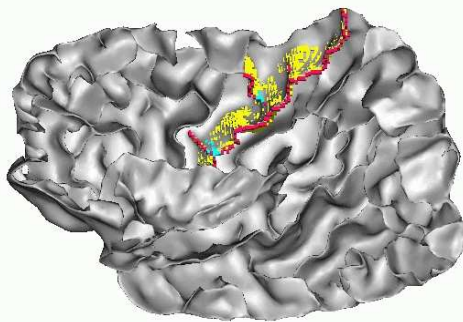
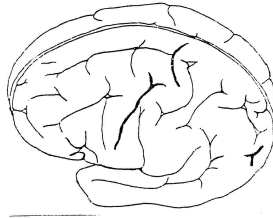
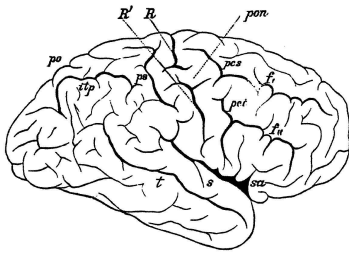


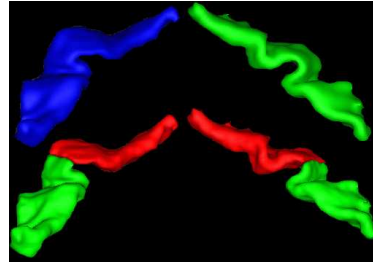
Figure B.6: Illustration de la segmentation en surfaces simples sur une petite partie du squelette (le sillon central et ses branches).

Sur-segmentation des surfaces simples

Sillons centraux interrompus

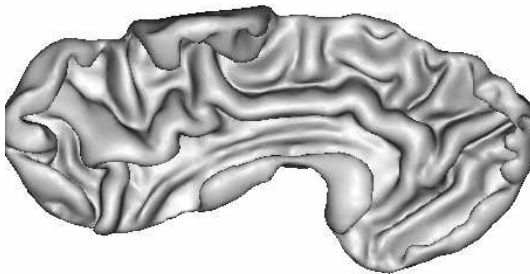


Racines sulcales

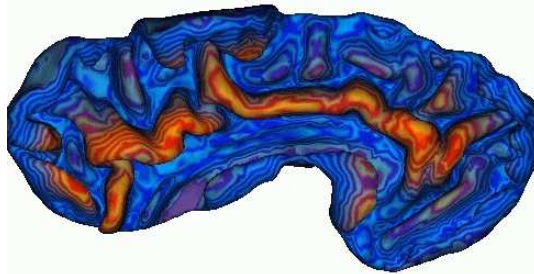


(vue du dessous)

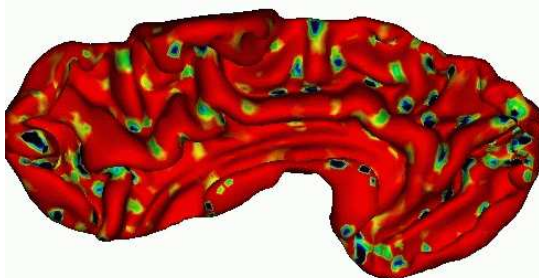
Face interne (vue du dessous)



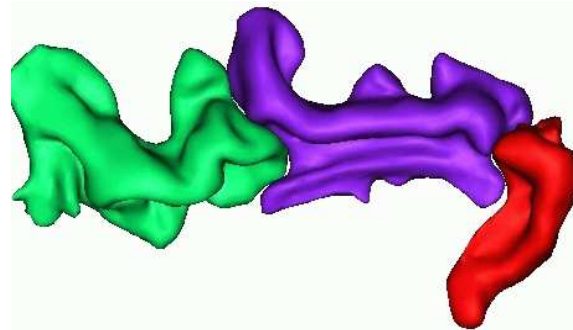
Profondeur géodésique



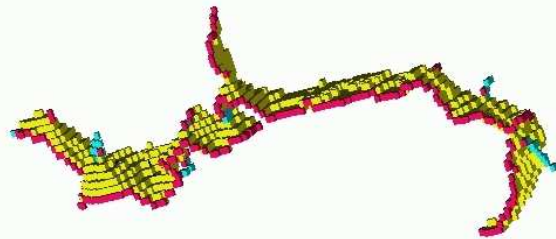
Courbure gaussienne



Fissure Calloso-Marginale



Classification topologique



Sur-segmentation

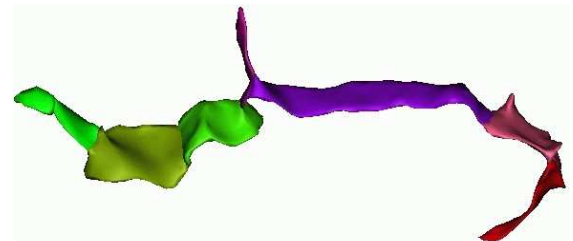


Figure B.7: Détection des gyri enfouis comme minima de la profondeur géodésique ou comme points-selles.

Calcul des relations corticales

Les traitements précédents induisent naturellement deux types de relation entre les morceaux de plis corticaux obtenus. Les découpages issus de la notion de surface simple correspondent à des jonctions topologiques, ceux issus de la détection d'un éventuel gyrus enfoui seront nommés par la suite plis de passage. Les plis vont être dotés d'un dernier type de relation qui correspond à une notion de voisinage sur la surface corticale. Il s'agit de représenter les situations où deux plis délimitent une portion de gyrus. Cette situation correspond en fait à une adjacence dans un diagramme de Voronoï calculé géodésiquement à l'enveloppe du cerveau pour l'ensemble des jonctions topologiques entre les plis et cette enveloppe [MANGIN96b] (cf. Fig.B.8).

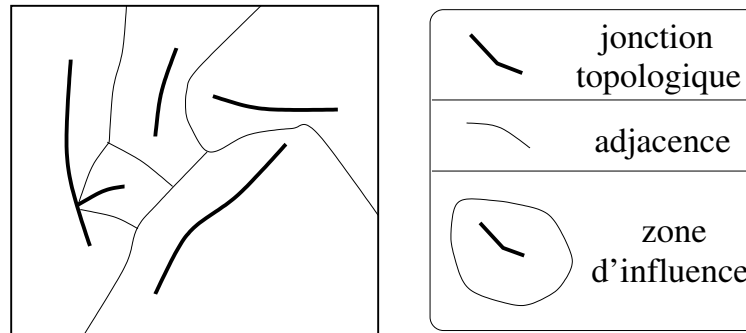


Figure B.8: *Définition de la notion de relation corticale : il s'agit d'une adjacence dans un diagramme de Voronoï calculé géodésiquement à l'enveloppe du cerveau pour l'ensemble des jonctions topologiques entre les plis et cette enveloppe.*

Création du graphe

À ce stade, il est facile de résumer le découpage obtenu sous la forme d'un graphe correspondant à une description synthétique de l'ensemble des plissements corticaux (cf. Fig.B.9). Différentes techniques d'élagage permettent d'éliminer de ce graphe les entités non significatives (plis de quelques points). Finalement divers calculs permettent de doter les nœuds et les relations de ce graphe de toutes sortes d'attributs descriptifs.

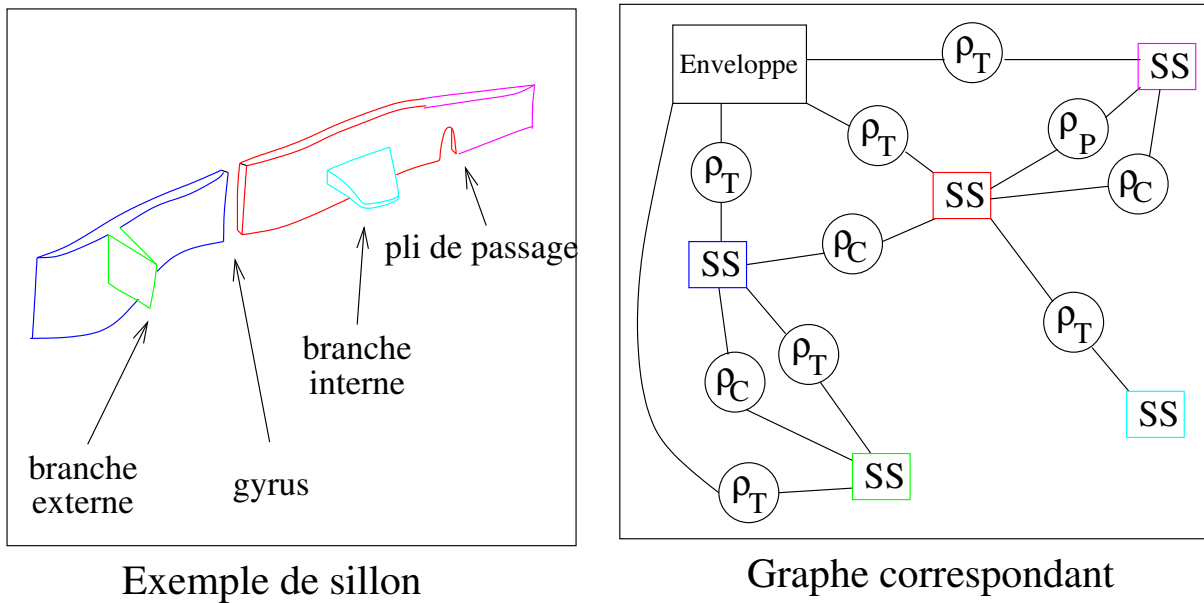


Figure B.9: Sous-graphe représentant un sillon cortical doté de branches et traversé par deux gyri. Ce sillon est constitué de trois racines sulcales. Ce sous-graphe contient tous les types de relations possibles : ρ_T : jonction topologique, ρ_P : pli de passage, ρ_C : relation corticale.

ANNEXE C

Brain anatomy in Turner syndrome

NOUS proposons dans cette annexe une étude complète de morphométrie cérébrale [MOLKO04]. L'objectif de cette annexe est double. Premièrement, il s'agit de donner un exemple concret de ce type d'étude, mêlant des questions d'ordre génétique, psychologique, anatomique, à des réponses de type statistique, géométrique,... Deuxièmement, nous avons insisté dans les parties précédentes sur l'intérêt d'utiliser des approches différentes pour caractériser plus précisément une problématique. Cette étude illustre ce point de vue en confrontant les résultats issus d'approches différentes (densité spatiale et anisotropie des tissus cérébraux, orientation des fibres de matière blanche, et morphologie des sillons) pour en extraire des cohérences croisées.

Brain anatomy in Turner syndrome : Evidence for impaired social and spatial-numerical networks.

*Molko N., Cachia A., Rivière D., Mangin J.-F., Bruandet M.,
Le Bihan D., Cohen L., and Dehaene S.*

Summary

Turner syndrome (TS) is a genetic disease caused by the partial or complete loss of one X chromosome leading to a classical physical phenotype and to a specific cognitive profile which includes deficits in visuo-spatial and numerical processing, working memory and social cognition, in the context of normal verbal skills and normal verbal IQ. Analysis of brain structure in Turner syndrome provides the opportunity to identify the consequences of the loss of one X chromosome on the brain anatomy and to characterize the neural bases underlying this specific cognitive profile. We collected high resolution anatomical and diffusion tensor images in 14 subjects with TS and 14 controls. Whole brain analysis using statistical parametric mapping and sulcal morphology of the intraparietal and superior temporal sulcus, two candidate regions that may underlie the cognitive impairment of TS, were performed. The analysis of anatomical images provided evidence for macroscopical changes in several cortical regions involved in social cognition such as the bilateral orbitofrontal and anterior cingulate regions, temporal poles and left superior temporal sulcus, and in one region involved in spatial-numerical processing, the right intraparietal

sulcus. Diffusion tensor images showed a displacement of the greywhite matter interface of the left and right superior temporal sulcus and revealed bilateral microstructural anomalies in the temporal white matter that appears macroscopically normal on anatomical images. The analysis of fibers orientation showed that areas with diffusion changes contain fiber tracts with a posterior to anterior direction suggesting alterations of fiber tracts connecting posterior to anterior temporal regions. Sulcal morphometry confirmed the anomalies of the left and right superior temporal sulcus and of the right intraparietal sulcus and indicated an abnormal depth of these sulci. Our results from complementary MRI methods thus provide converging evidence of regionally specific structural changes in TS that are highly consistent with the hallmark symptoms associated with TS. We speculate that X-linked genes play a direct or indirect role in the laying down of the networks implicated in social cognition and numerical processing.

Introduction

Turner syndrome (TS) is a genetic condition resulting from a partial or complete absence of one of the two X chromosomes in a phenotypic female (Turner, 1938). TS occurs approximately in one in 2000 liveborn females and affects an estimated 3% of all females conceived (Ranke and Saenger, 2001 ; Saenger, 1996). TS is associated with a well- documented physical phenotype including a short stature, ovarian failure and abnormal pubertal development and a variety of other features (webbed neck, renal dysgenesis, cardiac malformation)(Ranke and Saenger, 2001 ; Saenger, 1996). In contrast to this well-documented physical phenotype, the consequences of the loss of one X chromosome on brain development and brain function are far less understood. Behavioral studies suggest that the cognitive profile of TS is characterised by a discrepancy between poor non-verbal abilities and normal to strong verbal ability, in absence of general mental retardation (Ross et al., 2000 ; Temple, 2002 ; Temple and Carney, 1996). While the severity of the cognitive profile in TS varies widely, some hallmark symptoms include deficits in visuo-spatial and number processing, in working memory and executive function, and deficits in social cognition (Ross et al., 2000). Whether the psychosocial problems associated with TS result from the numerous daily life difficulties or reflect a specific impairment is still unclear. Recent studies showed impairment of affect recognition and gaze direction monitoring in TS, suggesting that these social difficulties may originate from a genuine cognitive deficit in reading socially relevant information from subtle visual cues (Elgar et al., 2002 ; Lawrence et al., 2003).

All these converging data tentatively evoke the possible impairment of multiple neural systems distributed across distinct cerebral regions. However, no brain abnormalities are obvious on visual inspection as expected in such developmental disorders where cognitive dysfunctions are more likely related to subtle changes in neuronal size and degree of myelination. Nevertheless, previous volumetric MRI studies in TS showed a bilateral decrease of grey matter volumes in the parietal lobes and in parieto-occipital regions associated with a decreased volume of the subcortical gray matter and the hippocampus on both sides (Brown et al., 2002 ; Murphy et al., 1993 ; Reiss et al., 1993 ; Reiss et al., 1995). Functional neuro- imaging studies using positron emission tomography (PET) in TS have found a decrease of glucose metabolism in parietal and occipital regions and in the temporal cortex, and insula (Clark et al., 1990 ; Murphy et al., 1997). A putative loss of occipito-parietal connections has been advanced to explain the parietal hypometabolism (Clark et al., 1990 ; Murphy et al., 1997).

In the present paper, we used high resolution anatomical and diffusion tensor images, two different MRI techniques providing complementary multi-scale information on tissue density, microstructural organisation and sulcal geometry. Contrary to previous anatomical studies in TS, based on the selection of a limited number of regions of interest, we used a whole brain analysis using statistical parametric mapping (SPM) for characterizing local tissue changes (Ashburner and Friston, 2000 ; Good et al., 2001). In addition, sulcal morphometry of the intraparietal and superior temporal sulcus, two candidate

regions that may underlie the cognitive impairment of TS, was analyzed. Using voxel-based morphometry, high resolution T1-weighted images have been shown to be sensitive to subtle macroscopic changes in developmental disorders (Isaacs et al., 2001 ; Sowell et al., 2001 ; Watkins et al., 2002) and even to correlations between brain morphology and specific cognitive abilities (Golestani et al., 2002 ; Maguire et al., 2000 ; Sluming et al., 2002). Relative to the macroscopical information provided by T1-weighted images, diffusion tensor imaging (DTI) is a complementary MRI technique which is sensitive to microstructural features of the cerebral tissue based on the measurement of water diffusion (Klingberg et al., 2000 ; Le Bihan et al., 2001 ; Rose et al., 2000). Through their diffusion-driven displacements, water molecules interact with many tissue components such as cell membranes, fibers and macromolecules, allowing DTI to provide quantitative information on tissue structure at microscopic level (typically 10-30 microns)(Le Bihan et al., 2001). In particular, within cerebral white matter, the coherent orientation of axons constrains water molecules to move preferentially along the main direction of neural fibers, introducing a measurable diffusion anisotropy revealing the local orientation of fibers (Conturo et al., 1999 ; Pierpaoli et al., 1996 ; Poupon et al., 2000). In developmental and psychiatric disorders, analysis of brain structure using DTI has been shown useful in dyslexia and schizophrenia, revealing microstructural anomalies in normal appearing tissue on conventional MRI (Klingberg et al., 2000 ; Wolkin et al., 2003).

In the present study, we reported the detailed analyses from these complementary MRI methods in 14 TS subjects and 14 controls.

Method

Subjects 14 subjects with TS (mean age : 24.5 ± 6.0 years) were recruited from the national TS association (AGAT association) and the endocrinology department of Saint-Vincent-de Paul hospital. All had the main physical features of the TS phenotype, 10 were of the 45 XO karyotype, four showed a mosaic (mosaic pattern : 45XO/ 46XX for three subjects, 45X0/46Xi(Xq) for one subject). All but one TS subjects were taking sex steroids (oestrogen and progesterone). The same imaging protocol was also run on 14 control subjects matched on age, sex, and laterality (mean age : 24.3 ± 3.4 years). All subjects gave informed consent to participate in the study, which was approved by the regional ethical committee.

Magnetic resonance imaging protocol All scans were acquired using a 1.5T Signa horizon Echospeed MRI system (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI). High-resolution anatomical images were acquired in the axial plane using a spoiled gradient echo sequence (124 slices 1.2 mm thick, TR = 10.3 ms, TE = 2.1 ms, TI = 600 ms) and $24 * 24$ cm field of view (resolution of $0.937 * 0.937 * 1.2mm$). Diffusion-weighted images were acquired with echo-planar imaging in the axial plane covering the whole brain (48 slices, 2.8 mm thick ; TE=84.4 ms, TR 2.5 s) and $24 * 24$ cm field of view (resolution $128 * 128$). For each slice location, a T2-weighted image with no diffusion sensitisation, followed by 5 b values (incrementing linearly to a maximum value of $1000s/mm^2$) were obtained in 6 directions. In order to improve the signal-to-noise ratio, this sequence was repeated two times, providing 62 images per slice location. Before performing the tensor estimation , an unwarping algorithm was applied to the diffusion-weighted dataset to correct for distortion related to eddy currents induced by the large diffusion-sensitizing gradients (Poupon et al., 2000). Thereafter, the diffusion tensor was calculated on a pixel by pixel basis as described (Pierpaoli and Basser, 1996). DTI images of one TS subject were not used because of excessive head movements during acquisition.

Voxel-based morphometry. To characterize the local differences of cerebral tissue density between TS subjects and controls, we used a standart voxel-based morphometry approach (Ashburner and

Friston, 2000 ; Good et al., 2001). As previously described, anatomical images were processed using three different steps : creation of customised templates, normalisation and smoothing (Ashburner and Friston, 2000 ; Good et al., 2001). In the present study, we chose to investigate each hemisphere separately and excluding the cerebellum which offers two advantages (Riviere et al., 2002). First, it allows to optimise the normalisation on a customised template dedicated for each hemisphere, and second, it provides a precise analysis of medial structures without partial volume effect of the contralateral homologue region after image smoothing. Similarly, the split of the cerebellum from each hemisphere avoids a partial volume effect of cerebellum structures on the inferior occipito-temporal region. For the first step, anatomical images of controls were normalised to Talairach space using a linear transform and the template of the Montreal Neurological Institute (MNI). After correction for standard intensity inhomogeneities of MR images, these normalised anatomical images were segmented using an automatic procedure that separates the grey and white-matter from each hemisphere and from the cerebellum (Riviere et al., 2002). The grey matter templates were created by averaging and then smoothing the normalised grey matter images of each hemisphere. The second step consisted in the normalisation of the grey matter images in the native space onto grey matter templates. A new segmentation procedure was then applied to all the anatomical images in the native space and the resulted grey matter images were normalised to the corresponding grey matter template using a linear transform, and then smoothed using a 5- mm FWHM isotropic Gaussian kernel. Last, we compared the smoothed grey images of each hemisphere between TS and controls on a voxel-by-voxel basis using a one-way anova (SPM99 software). We used a voxelwise significance threshold of 0.01, and a cluster extent threshold of $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons across the whole brain volume. An uncorrected P value of $p < 0.005$ was used for regions that were the exact contralateral homologous regions to any of the regions already identified or for regions that were predicted a priori, i.e the superior temporal sulcus and the intraparietal sulcus. A similar procedure was applied on the white matter images. However, as previously reported, in brain regions in which grey matter and white matter tissues are in close proximity such as the cerebral cortex, our results showed an inverse relationship between grey and white matter (Golestani et al., 2002). There was an increase in grey matter in areas of reduced white matter and vice versa. To avoid redundancy of these results, we therefore decided not to report the white matter analysis in this work.

Voxel based-diffusion. Two complementary diffusion parameters were computed from the diffusion tensor, the mean diffusivity, a measure of water diffusion averaged across all directions, and the fractional anisotropy, an index of directional selectivity of water diffusion. Images of mean diffusivity and fractional anisotropy were coregistered to the anatomical images using the mutual information algorithm of SPM99. The diffusion images were then normalised to Talairach space using the linear transform calculated on the anatomical images, and smoothed (FWHM 5 mm). We compared the diffusion parameters between TS and controls on a voxel- by-voxel basis using a one-way anova. We used the same thresholds as in voxel-based morphometry.

Sulcal morphometry. To further investigate the cerebral changes identified using voxel-based analysis, we studied the sulcal morphometry of the superior temporal sulcus and of the intraparietal sulcus, two candidate regions that may underlie the cognitive impairment of TS. The superior temporal sulcus has been shown to play a crucial role in monitoring gaze direction and in affect recognition , and the intraparietal sulcus is a critical region for numerical sense and visuo-spatial processing. The central sulcus served as a reference sulcus for which no anomalie was expected a priori. We used an automatic sulcus extraction and identification procedure as described by Riviere et al (Riviere et al., 2002). Sulci were extracted from high resolution anatomical images through a procedure that converts the anatomical images to abstract representations of the cortical folding pattern. Thereafter, an automatic

recognition algorithm, using a congregation of neural networks trained on a manually labelled database, was applied for the main sulci of the cerebral cortex, except for occipital lobe sulci. As previously reported, a mean recognition rate of 76% is obtained using this method (Riviere et al., 2002). Errors are mainly due to ambiguous sulci configurations. For each subject, the automatic recognition was visually verified and, if necessary, corrected. We compared the length and the maximal depth of the STS, IPS and CS between TS subjects and controls using Student's t-test. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Those results should be considered exploratory given that we did not perform a bonferoni correction for the number of comparisons performed (2 parameters x 3 sulci x 2 hemispheres = 12 comparisons total)

Results

Voxel-based morphometry The analyses of grey matter density are summarized in table Tab. C.1 and are illustrated in figure Fig. C.1. Significant clusters of reduced grey matter in TS subjects compared to controls were found at symmetrical loci in anterior cingular cortex, orbito-frontal cortex, insula, post-central and supramarginal gyrus, and lingual gyrus. With respect to our a priori hypothesis, a decrease in the grey matter was found in the bottom of the left superior temporal sulcus and the right intraparietal sulcus. The peak difference in the grey-matter density of the right intraparietal was at (TC) -43, -30, 37 ($Z = 4,02$). This cluster did not survive to the correction for multiple comparisons but this anomaly was confirmed in the sulcal morphometric analysis described below. In the opposite contrast, increase in grey-matter in TS subjects compared to controls was found symmetrically in the temporal pole, the caudate nucleus and the orbito-frontal cortex and in the right lingual gyrus. The orbito-frontal and lingual clusters bordered the internal face of the orbito-frontal and lingual clusters observed in the opposite contrast. These clusters therefore seem to correspond to tissue displacement related to global atrophy of the orbito-frontal and internal occipito-temporal regions, as illustrated by the average grey matter images of controls and TS subjects (figure Fig. C.1).

Voxel-based diffusion Increase in mean diffusivity was observed in TS subjects compared to controls in the left and right occipito-temporal region, the left lingual gyrus, the right fusiform gyrus and the left and right cerebellum (table Tab. C.2 and figure Fig. C.2). No significant cluster was observed in the opposite contrast for regions of decrease in mean diffusivity in TS group compared to controls.

Increase in anisotropy in TS group compared to controls was found bilaterally in depth of the superior temporal sulcus, in the right semi-ovale centrum and in the right external capsule (table Tab. C.2 and figure Fig. C.3). Two symmetrical clusters of decreased anisotropy were observed in the temporal white matter in regions with increased mean diffusivity (table Tab. C.2 and figure Fig. C.2). However, no clusters of decreased anisotropy survived at corrected P value.

Analyses of fibers orientation within the temporal lobe. From DTI, the main diffusion direction within each voxel can be used to infer fibers orientation in the region of abnormal white matter in TS. In figure Fig. C.2, fibers orientation in one control is represented using a color code for the orientation of the main temporal fiber tracts. The orientation of fibers within the two temporal clusters of increased mean diffusivity has a clear antero-posterior direction (shown in green figure Fig. C.2), suggesting microstructural alterations of sagittally oriented white matter tracts. The other clusters of abnormal diffusion do not have a clear preferential orientation.

Sulcal morphometry Sulcal morphometry was investigated for the superior temporal sulcus and the intraparietal sulcus, two sulci for which we have a priori hypotheses based on the cognitive profile

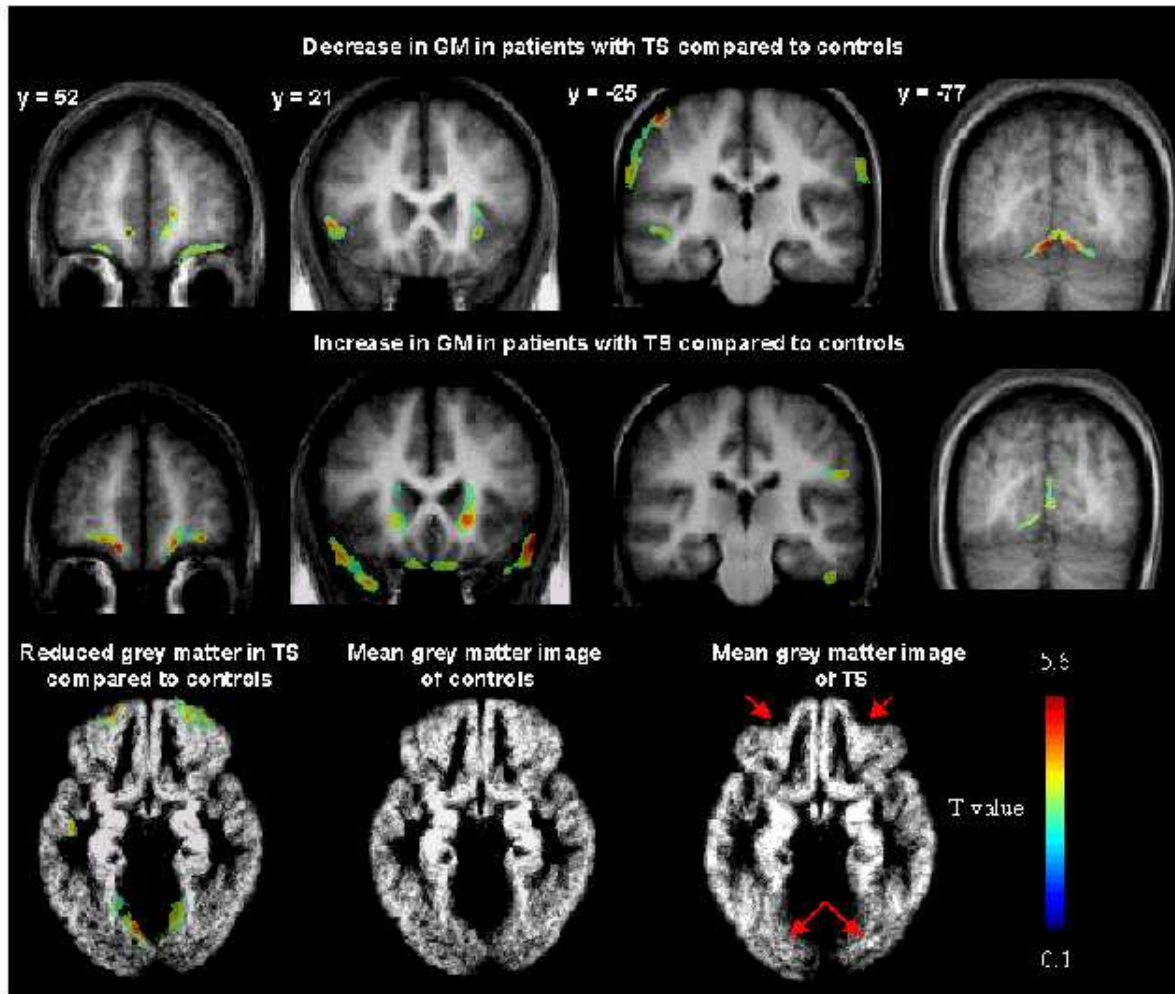


Figure C.1: Brain regions showing differences in grey matter density in TS subjects compared to controls. Top row, coronal views illustrating areas with a decrease in grey matter in TS subjects compared to controls. Middle row shows areas with an increase in grey matter in TS subjects. Bottom row, axial views of mean grey matter images of the 14 controls (left and middle) and the 14 TS subjects (right) showing the anatomical abnormalities in the orbito-frontal and occipito-temporal cortex of TS subjects (red arrows).

of TS. The central sulcus was used as a reference sulcus for which no impairment was expected (figure Fig. C.4). For the central sulcus, both length and maximal depth did not differ between TS subjects and controls. However, the maximal depth of the left and right superior temporal sulci were significantly smaller in TS subjects than in controls (mean \pm standart error : left, TS = 25.2 ± 0.8 mm, controls = 27.7 ± 0.7 , $p = 0.03$; right, TS = 28.4 ± 0.4 , controls = 31.5 ± 0.8 , $p = 0.003$). Sulcal length was unaffected. For the right intraparietal sulcus, we observed a significant decrease in the maximal depth (TS = 28.1 ± 0.83 , controls = 30.7 ± 0.6 , $p = 0.005$). There was also a trend for length reduction (TS = 516.3 ± 4 , controls = 606 ± 26 , $p = 0.057$). No difference in either length and depth was observed for the left intraparietal sulcus.

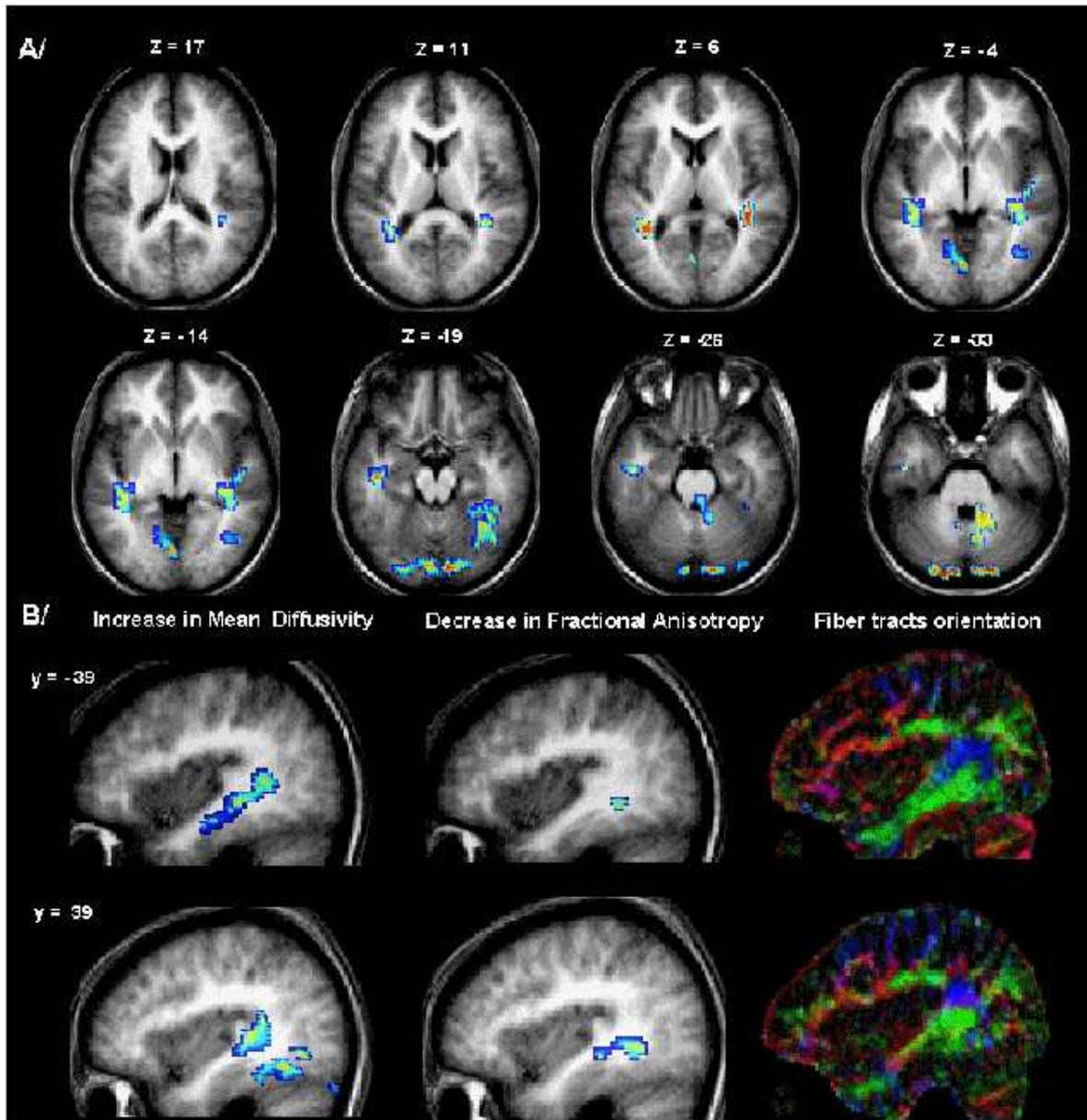


Figure C.2: *Brain regions with an increase in Mean Diffusivity in TS subjects compared to controls (A). Note the bilateral and symmetric diffusion changes in the temporal white matter in areas where no macroscopical abnormality was observed on anatomical images. Analysis of the fiber tracts orientation within the diffusion clusters (B). Color representations of the fiber tracts of one controls are presented at the same level than the diffusion clusters. In this RGB encoded plot, red voxels correspond to left-right direction of diffusion, blue voxels to a superior-inferior orientation and green voxels to an antero-posterior orientation. The increase in mean diffusivity and the decrease in anisotropy affect antero-posterior pathways suggesting a disconnection between anterior and posterior regions within the temporal lobe.*

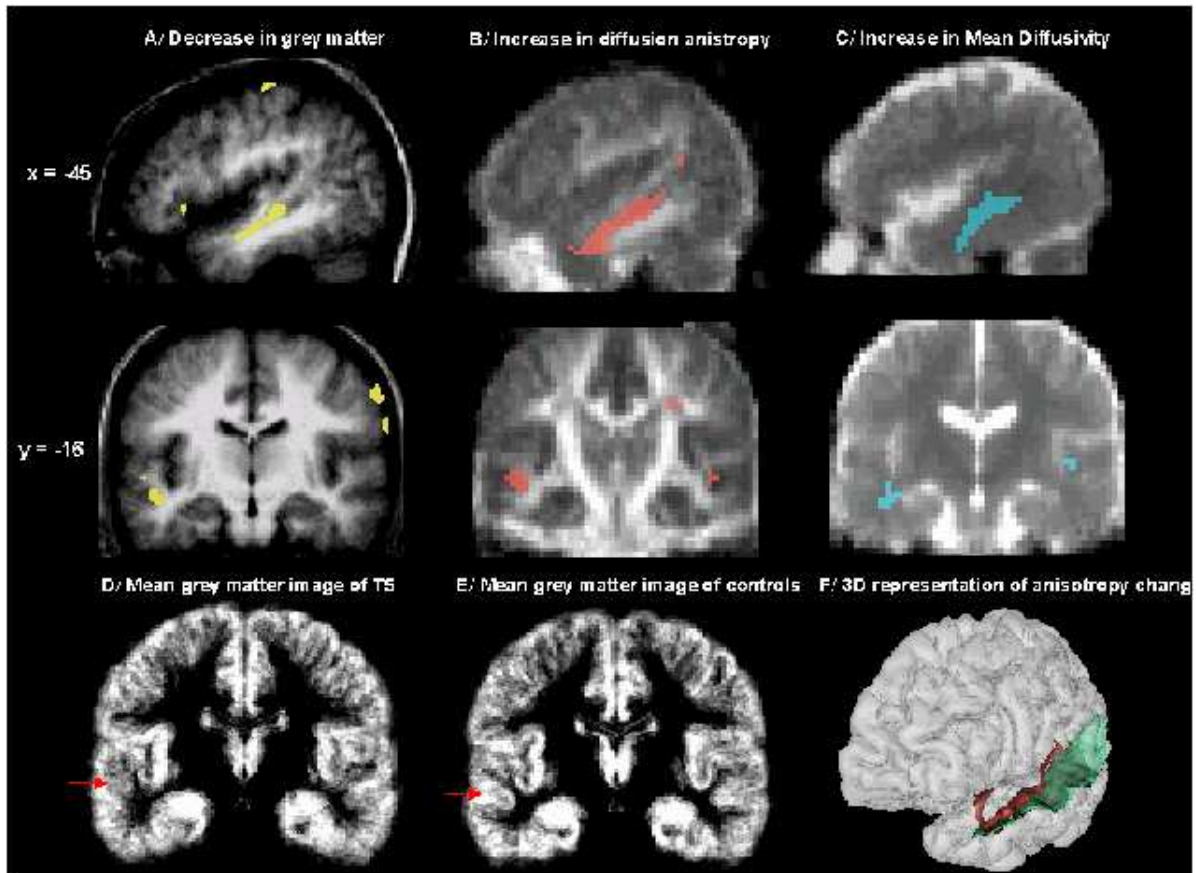


Figure C.3: *Converging results showing the abnormalities of the left superior temporal sulcus in TS subjects. Abnormalities in a similar region of the left superior temporal sulcus are found on both anatomical images (A) (yellow clusters) and on Fractional Anisotropy images (B) (red clusters). Increase in Mean diffusivity (C) (blue clusters) in the temporal white matter of TS subjects suggest microstructural changes of projections pathways. The left superior temporal sulcus appears more blurred and less deep in the mean image of grey matter of 14 TS subjects (D) compared to those of the mean image of the 14 controls (E) (red arrows). Fractional Anisotropy changes (red) (F) are observed along the superior temporal sulcus (green) at the grey-white matter interface.*

Discussion

Our study provides converging evidence of regionally specific structural changes in TS at both macroscopical and microscopical levels using two independent neuroimaging methods, high-resolution anatomical T1-weighted imaging and diffusion tensor imaging. The voxel-based analysis of anatomical images provided evidence for macroscopical changes in several cortical regions : bilateral orbitofrontal and anterior cingulate regions, temporal poles and lingual gyri, the left superior temporal sulcus and the right intraparietal sulcus. Further below, we will consider to what extent those abnormalities can be related to the patients' deficits in two main domains, social abilities and visuo-spatial/numerical processing. The analysis of diffusion anisotropy images indicated the presence of white matter in TS subjects at coordinates that correspond to the grey matter located at bottom of the left superior temporal sulcus in controls, confirming a displacement of the greywhite matter interface in this sulcus (figure Fig. C.3). A smaller but symmetrical anomaly was present in the right superior temporal sulcus. Diffusion images

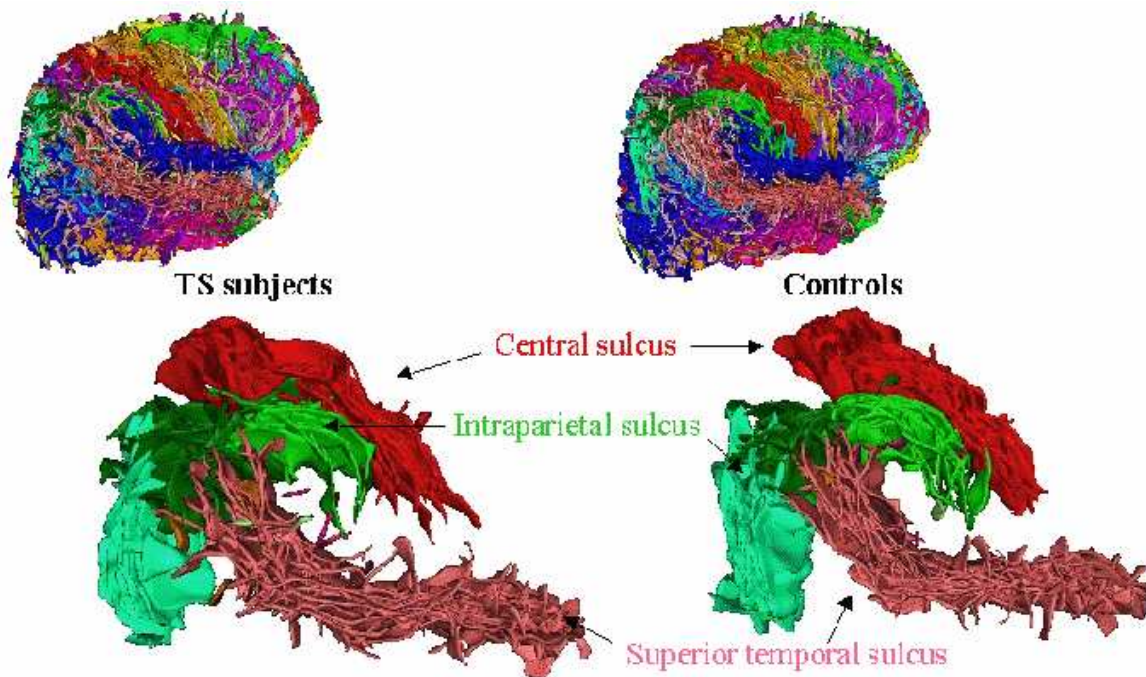
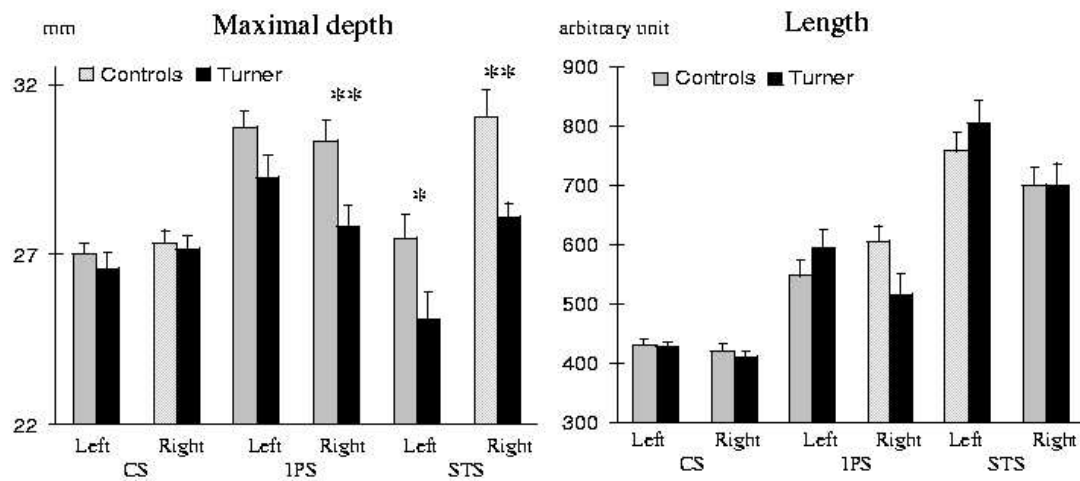


Figure C.4: Histograms of length and maximal depth of the central sulcus (CS), the superior temporal sulcus (STS) and the intraparietal sulcus (IPS). A significant decrease in maximal depth is found in the left and right superior temporal sulci and in the right intraparietal sulcus in TS subjects compared to controls ($* p < 0.05$, $** p < 0.005$). A trend towards a decrease in length of the right intraparietal is also observed. Below the histograms, the images show the surimposed right -hemisphere sulci of the 14 controls and of the 14 TS subjects, with a zoom on the three studied sulci.

also revealed a symmetrical and bilateral increase in mean diffusivity and decrease in anisotropy in the temporal white matter that seemed macroscopically normal on anatomical images (figure Fig. C.2). The analysis of fibers orientation showed that areas with diffusion changes contain fiber tracts with a posterior to anterior orientation suggesting microstructural changes of sagittally oriented pathways in the temporal lobes. This finding is consistent with anatomical studies showing that, within these temporo occipital regions, axons are running oriented sagittally in the inferior longitudinal fasciculus (Crosby et al., 1962 ; Dejerine, 1895). This fasciculus contains mainly long association fibers connecting the temporal pole to the occipital pole but also carries some shorter cortico- cortical fibers (Gloor, 1997). These microstructural anomalies plausibly alter the connections between anterior and posterior regions of the temporal lobes. This appears particularly relevant in the context of bilateral macroscopical anomalies of grey matter distribution in the lingual gyrus, in the superior temporal regions and temporal poles. Finally, analyses of sulcal morphometry confirmed the anomalies found in the left and right superior temporal sulcus and in right intraparietal sulcus and further clarified voxel-based analyses showing an abnormal depth of this sulcus.

The previous anatomical studies in TS were based on measures of the volume of large regions of interest and lead to partially conflicting results in parietal lobes. One study reported a decreased volume in parieto-occipital regions together with a normal volume of the parietal lobes proper (Murphy et al., 1993), while another found a decreased volume of the parietal lobes (Reiss et al., 1995). A more recent volumetric MRI study using high resolution anatomical images found a decrease in grey matter in the parietal lobes associated with a decrease in the white matter of the occipital lobes and cerebellar abnormalities (Brown et al., 2002). Our results confirm that there are measurable anomalies in parietal and occipital regions of TS patients, particularly in the intraparietal cortex. We also evidenced important and unidentified anomalies in the temporal lobes and orbito-mesial frontal regions. These focal effects could not be detected in more traditional volumetric studies where the temporal and frontal lobes are measures as a whole. These new findings in the temporal lobes are consistent with functional imaging using positron emission tomography showing bitemporal hypometabolism in TS (Murphy et al., 1997).

Before proposing a functional interpretation of our results, it is important to keep in mind the limitations, but also the complementarity, of our methods. Voxel-based morphometry of T1 images detects macroscopic changes in the distribution of grey matter. Such changes are generally interpreted as reflecting an abnormal organization of brain tissue. However, they may potentially be due to a local deformation of brain shape secondary to more global changes in skeletal anatomy, which may have little or no impact on brain function. This could be important given that the physical phenotype of TS patients includes skeletal anomalies that may also influence the skull. Some effort was made to control for such global factors by first normalizing the global brain shape onto a common template prior to statistical analysis. Conversely, anomalies in internal regions such as the anterior cingulate, superior temporal, and intraparietal sulcus are unlikely to be modulated by major changes in brain shape, and are more likely to reflect genuine structural disorganization, especially when they are confirmed by direct measurement of sulcal depth. Another limitation of the voxel- based morphometry methods concerns the interpretation of the increases or decreases of grey matter density. Similarly to previous voxel-based morphometry studies in developmental disorders such as autism or fetal alcohol syndrome, our results revealed the grey matter density in TS can decrease or increase according to the brain regions. While the influence of cell size or of cell density packing on the grey matter density is not known, it has been suggested that increases in grey matter corresponds to increase in cell density packing related to early abnormal cell events during gestation such as apoptosis. Decreases in grey matter may be attributed to a decrease in cells density due to abnormal neuronal migration. Limitations of voxel-based morphometry methods show the importance of the cross- validations using independant methods such diffusion MRI and sulcal morphometry. Relative to the information provided on anatomical images, diffusion images, which reflect the Brownian motion of water molecules at a scale of about 10 microns, provide access to independent information on the microstructure of brain tissue. Once the images of

patients and controls are correctly aligned, so that measurement is effected within regions of white matter that appear normal on anatomical images, diffusion reflects the fine-grained organization of fiber tracts. Here, two diffusion parameters were analyzed statistically on a voxel-by-voxel basis : fractional anisotropy and mean diffusivity. Fractional anisotropy characterizes the local consistency in orientation of the fiber tracts, while mean diffusivity is thought to reflect mainly the size of the extracellular space (Le Bihan et al., 2001). In the present work, increases in mean diffusivity were found in the white matter that appeared normal on anatomical images, particularly in the white matter underneath the temporal lobes, suggesting a microstructural disorganization of a major antero-posterior fiber tract. Few changes in anisotropy were observed in these regions. Most significant anisotropy changes seemed to reflect displacement of the boundary between grey and white matter in patients compared to controls.

How do these results bear on the known cognitive profile of TS ? Numerous psychological studies have reported psycho-social difficulties in TS. Compared to controls, subjects with TS have fewer friends, engage in fewer social activity and show affective immaturity and attentional deficits (Mazzocco et al., 1998 ; McCauley et al., 1986a ; McCauley et al., 1995 ; McCauley et al., 1986b ; Ross et al., 2000). These social difficulties might be dismissed as secondary to the daily life difficulties associated with TS phenotype (e.g small size) but they might also indicate a specific deficit in social cognition. Autistic features has been described in TS subjects and a 500 fold-increased risk of autism is associated with TS (Creswell and Skuse, 2000 ; Skuse et al., 1997). Current cognitive theories suggest that the human brain may have evolved a specific module for social cognition based on the perception of the dispositions and the intentions of others (Allison et al., 2000 ; Frith, 2001). In particular, the perception of movements of the eyes, the face and the hands of others individuals provides information on their intentions and their actions that may play a key role in social cognition and strongly influence human interactions (Allison et al., 2000). Recent studies have specifically investigated the socio-perceptual processing in TS. Like autistic children, TS patients showed deficits both in face recognition and in affect recognition on facial expressions (Lawrence et al., 2003). Gaze-monitoring abilities is another classical socio- perceptual task, where children with autism have reduced ability (Baron-Cohen et al., 1996). Accuracy of gaze direction detection has also been found abnormal in a large cohort of 41 TS subjects, reflecting a difficulty in ascribing social intention to gaze direction (Elgar et al., 2002). Converging evidence suggest that social perception from visual cues involves specific brain regions and in particular the superior temporal sulcus in both hemispheres (Allison et al., 2000 ; Frith, 2001). Neuroimaging studies using PET and fMRI have pinpointed activations of the left and right superior temporal sulci during the detection of eye gaze and the perception of biological motion such as lip-reading (Allison et al., 2000). In monkeys, single cell recordings revealed neurons in the superior temporal sulcus that respond according to gaze direction. Furthermore, lesions of the superior temporal sulcus in monkeys lead to impaired judgements of gaze directions (Perrett et al., 1985).

Taken together, such data suggest that the bilateral superior temporal sulcus anomalies that we have observed in TS subjects constitute the cerebral bases of deficits in social perception from visual cues. Beside the crucial role of the superior temporal sulcus in the social perception, single cells recordings in monkeys and neuroimaging studies in humans have suggested that social cognition involves an extended bilateral network including the amygdala, temporal pole, orbito-frontal cortex and anterior cingulate (Allison et al., 2000 ; Frith, 2001). It is remarkable that most of these regions, except the amygdala, were found anomalous in our anatomical analyses. (Note that the amygdala, which was not studied in detail here, has been found of increased volume in TS in a previous work (Good et al., 2000)).

There is no definitive model of how these highly connected regions are functionally linked but they all appear to be engaged in the processing of intentions of biological agents. Neuroimaging studies during mentalizing tasks have characterised a reproducible network implicating the most anterior part of the anterior cingulate cortex, the temporal pole adjacent to the amygdala and the superior temporal sulcus (Frith, 2001). In autism, preliminary results suggest that the functional connectivity of these

three regions is compromised (Baron-Cohen et al., 1999 ; Happe et al., 1996) and anatomical anomalies of the amygdala and of the medial frontal cortex have been reported using voxel based morphometry (Abell et al., 1999).

Transcranial stimulation of the medial frontal cortex affects the processing of angry facial expressions and small lesions of the orbito-frontal cortex may result in deficits in affect recognition from facial or vocal expression (Harmer et al., 2001 ; Hornak et al., 1996). Early lesions of the orbito-frontal cortex occurring before 16 months resulted in acquired sociopathy with deficits in social reasoning (Anderson et al., 1999). In this context, our findings of abnormal grey matter density in the superior temporal sulcus, the temporal pole, the orbito- frontal cortex and the anterior cingulate fit particularly well with the hypothesis of an impairment of 'the social brain' in TS. Moreover, the diffusion changes within the temporal lobes suggest microstructural changes of the long distance antero-posterior temporal projections, which may plausibly disconnect the different components of this network, and in particular the temporal pole and the superior temporal region. The previous behavioral data together with these anatomical results thus suggest that social difficulties may be a primary deficit in TS. This conclusion entails an implication of X-linked genes in the development of the cerebral networks for social cognition. This fits with the greater vulnerability of males to developmental disorders of language and social cognition, such as autism (Creswell and Skuse, 2000) and with a previous report suggesting a role of an imprinted X-linked locus in social cognition (Skuse et al., 1997). A recent MRI study in TS using regional measurements did not find any influence of genomic imprinting on cerebral lobes volumes (Brown et al., 2002). However, the present fine-grained methods may be better adapted to evidence such subtle differences. In the present study, we did not ascertain whether the remaining X chromosome was maternal or paternal. Future studies focusing on the brain regions found abnormal in this study are needed to investigate the possible influence of genomic imprinting on the development of cerebral networks involved in social cognition.

Deficits in visuo-spatial/numerical processing constitute another hallmark symptom associated with TS. Visuo-spatial deficits in TS include difficulties in judgement of line orientation, mental rotation in space, and right-left disorientation in extrapersonal space (Alexander and Money, 1966 ; Pennington et al., 1985 ; Ross et al., 2002 ; Rovet and Netley, 1980 ; Temple and Carney, 1995). TS subjects also experience difficulties in mathematics, particularly in arithmetic tasks such as subtraction, operations with large numbers, subitizing and cognitive estimation (Bruandet et al., 2003 ; Butterworth et al., 1999 ; Mazzocco, 1998 ; Pennington et al., 1985 ; Ross et al., 2002 ; Rovet et al., 1994 ; Temple and Marriot, 1998). These deficits in TS are consistent across a wide range of ages and are not reversible with estrogen substitution (Ross et al., 2002). In the present study, several tests that will be reported in a forthcoming publication confirmed that our TS subjects were impaired in arithmetic. For instance, they performed significantly worse than controls on Warrington's graded arithmetic test, a graded difficulty test of arithmetic computations. The mean percentage of problems solved was 41.1 ± 4.5 % for TS subjects and 60.1 ± 4.2 % for controls, ($t(26)=2.85$, $p=0.008$). Neuropsychological and functional neuroimaging studies in normal subjects and in patients with cerebral lesions have provided compelling evidence for the crucial role of the intraparietal sulcus in visuo-spatial and numerical processing (Cohen and Dehaene, 1994 ; Dehaene and Cohen, 1997 ; Dehaene et al., 1998 ; Lee, 2000 ; Stanesco-Cosson et al., 2000). Functional imaging in normal subjects has revealed that numerical quantity manipulation relies on a reproducible cerebral network that systematically involves the left and right intraparietal sulci, with increasing activation as the task puts greater emphasis on quantity processing (Dehaene et al., 1999 ; Pinel et al., 2001). Anatomical MRI studies in developmental dyscalculia have shown a clear impairment of the left parietal cortex, (Isaacs et al., 2001 ; Levy et al., 1999). In particular, using voxel-based morphometry, a decrease in the grey matter density has been found in the left intraparietal sulcus (Talairach coordinates : -39, -39, 45) in premature children with dyscalculia (Isaacs et al., 2001). In the present study, a decrease in grey matter subjects was found at a symmetrical location in the right intraparietal sulcus of TS subjects (Talairach coordinates : 43, -30, 37). Morphometric ana-

lysis of the right intraparietal sulcus revealed that this sulcus was shallower and tended to be shorter in TS. The finding of a morphological difference in the right intraparietal sulcus is consistent with the results of our forthcoming fMRI study during calculation tasks in the same TS subjects. We found that, while TS activated similarly to controls the classical parieto-frontal networks during calculation tasks, a decreased activation of the right intraparietal sulcus is observed when the tasks put greater emphasis on quantity manipulation. This decreased activation in the right intraparietal sulcus during calculation tasks is closely located to the region found abnormal using voxel-based morphometry (Talairach coordinates : 48, -36, 48). Our results suggest that reduced grey matter in the right intraparietal sulcus may be responsible for the visuo-spatial and number processing deficits in TS. More broadly, this result and the previous report in children with developmental dyscalculia associated with prematurity suggest that the intraparietal sulcus may play a crucial role in the development of arithmetic abilities, although the possibility of a distinct role of the left and right intraparietal sulci remains to be clarified.

Finally, reduced performance on tests classically associated with frontal lobe function such as the n-back task, the tower of Hanoi task, the Wisconsin Card sorting Test, and verbal fluency has been repeatedly reported in TS (Bender et al., 1993 ; Haberecht et al., 2001 ; Romans et al., 1998 ; Temple et al., 1996 ; Waber, 1979). Our results do not provide evidence for anatomical changes in the prefrontal cortex. Although we cannot exclude that a subtle deficit might be identified with higher resolution images, our result is consistent with previous volumetric MRI studies (Brown et al., 2002 ; Murphy et al., 1993 ; Reiss et al., 1993 ; Reiss et al., 1995). Two Recent fMRI studies in TS during frontal tasks have shown bilateral abnormal prefrontal activations. Decreased activations have been found bilaterally in the dorso-lateral prefrontal cortex and also in the supramarginal gyrus during n-back tasks (Habe-recht et al., 2001), and increased activations in the superior and middle frontal gyri have been also reported during a Go/noGo task (Tamm et al., 2003). The absence of anatomical anomalies associated with those functional changes may indicate that such changes are a secondary reflection of greater efforts due to primary deficits in more posterior brain systems. In addition, parieto-frontal connections may be abnormal, as suggested by anisotropy changes in the right centrum semi-ovale. Finally, one should stress that the neuropsychological tasks used in TS studies such as the tower of Hanoi task, the Wisconsin Card sorting Test, or verbal fluency do not isolate an individual cognitive process and do not target a precise anatomical region. A more detailed analysis of executive dysfunction in TS is needed to disentangle the relative contributions of spatial and verbal working memory, attention and inhibition.

In conclusion, our MRI study used two independent MRI techniques to provide converging evidence of regionally specific structural changes in TS. The multifocal and bilateral cerebral abnormalities found in TS are highly consistent with the hallmark symptoms associated with TS. In particular, our results showed bilateral macroscopical anomalies in the main components of a distributed network implicated in social cognition and microstructural alterations in the putative temporal connections of this network. A more focal anomaly was also found in the right intraparietal sulcus which has been implicated in visuo-spatial and numerical processing. The observation that a genetic X-linked disease can impair social and spatial-numerical cognition strengthens the hypothesis that those functions are laid down by genetic and neurobiological systems in the course of both phylogenetic evolution and child development (Allison et al., 2000 ; Brothers, 1990 ; Dehaene et al., 1998). Although it is currently hard to separate direct genetic effects on brain development from indirect effects of hormonal depletion in TS, the correlation of genetic anomalies with functional and anatomical imaging methods provides a powerful method to narrow down the search for genes involved in brain cognition and in cognitive development (Watkins et al., 2002).

Acknowledgements.

We are indebted to the members of the french Turner syndrome association (AGAT association) for their continued cooperation with our research programme. We also wish to thank Professor Jean-Claude Carel from Saint-Vincent-de-Paul hospital and INSERM U342 for his help in the recruitment.

Anatomical region	P value (cluster)	Number of voxels	Z score (voxel)	Talairach coord.
<i>Less grey matter</i>				
Right anterior cingulate cortex (BA 32)	0.011	1413	4.93	14, 48, -3
Right lingual gyrus (BA 18)	< 0.001	2560	4.78	10, -70, -9
Right Insula (BA 45)	0.003	1693	4.58	30, 16, -8
Right postcentral gyrus (BA 2)	0.121	287	4.20	49, -25, 63
Right intraparietal sulcus (BA 40)	0.398	621	4.02	43, -30, 37
Right orbito-frontal cortex (BA 11)	0.002	1859	4.00	19, 60, -19
Right supramarginal gyrus (BA 40)	0.001	1961	3.94	71, -17, 26
Left postcentral...				
...and supramarginal gyri (BA 1, 2, 40)	0.006	1530	4.94	-51, -23, 62
Left anterior cingulate cortex (BA 32)	0.121	912	4.63	-10, 51, -10
Left lingual gyrus (BA 18)	< 0.001	2824	4.58	-7, -74, -12
Left orbito-frontal cortex (BA 11)	0.133	892	4.40	-20, 61, -16
Left superior temporal sulcus (BA 22, 21)	0.01	1431	4.09	-49, -19, -11
<i>More grey matter</i>				
Right temporal pole (BA 38)	< 0.001	3624	5.20	57, 16, -11
Right postcentral...				
...and supramarginal gyri (BA 1, 40)	0.001	2055	4.51	50, -17, 52
Right caudate and accubens nuclei	< 0.001	3954	4.35	19, -5, 24
Right orbito-frontal cortex (BA 11)	< 0.001	2407	3.92	16, 52, -13
Right lingual gyrus (BA 18)	0.021	1277	3.79	3, -79, 1
Right fusiform gyrus (BA 20)	0.014	1375	3.75	49, -30, -34
Right orbito-frontal cortex (BA 11)	0.012	1402	3.54	12, 26, -31
Left lingual gyrus (BA 18)				
Left orbito-frontal cortex (BA 11)	0.012	1390	4.56	-10, -82, -10
Left orbito-frontal cortex (BA 11)	0.003	1668	4.24	-16, -47, -16
Left temporal pole (BA 38)	< 0.001	2452	4.03	-51, 19, -19
Left accubens nucleus	0.015	1336	3.99	-21, 18, -2
Left caudate nucleus	0.016	1324	3.90	-17, -5, 21
Left orbito-frontal cortex (BA 11)	0.046	1109	3.79	-8, -24, -31

Table C.1: Brain regions where grey matter density was significantly different in TS subjects relative to normal controls. (1 voxel = 1 mm³)

Anatomical region	P value (cluster)	Number of voxels	Z score (voxel)	Talairach coord.
<i>Increase in Mean Diffusivity</i>				
Right fusiform gyrus BA 19	0.006	129	4.44	42,-66, -9
Left and right cerebellum... ...and left lingual gyrus BA 18	<0.001	406	4.23	-9, -93, -36
Right temporo-occipital region	0.032	98	3.62	39, -42, 15
Left temporo-occipital region	0.001	167	3.45	-48, -15, -27
Left cerebellum, fourth ventricle	0.003	145	3.36 3.33	-36, -48, 3 -6 -66 -51
<i>Decrease in Mean Diffusivity</i>				
None				
<i>Increase in Fractional Anisotropy</i>				
Right semi-ovale centrum	0.019	109	4.57	30, -3, 33
Right superior temporal sulcus... ...and right middle temporal gyrus	0.573	47	4.43	48, 0, -24
Left superior temporal sulcus... ...and left middle temporal gyrus... ...and left temporo-occipito-parietal reg.	<0.001	199	25	-51, -18, -12
Right external capsule	0.047	92	3.82	39, 3, -15
<i>Decrease in Fractional Anisotropy</i>				
Right inferior occipito-temporal w.m.	0.778	26	3.87	39, -45, -6
Left inferior occipito-temporal w.m.	0.188	49	3.46	-36, -45, 0

Table C.2: Brain regions where Mean Diffusivity and Fractional Anisotropy were significantly different in TS subjects relative to normal controls. (1 voxel = 9 mm³ , 'w.m.' means *white matter*, and 'reg.' *region*)

References

- ABELL F, KRAMS M, ASHBURNER J, PASSINGHAM R, FRISTON K, FRACKOWIAK R, ET AL. *The neuroanatomy of autism : a voxel-based whole brain analysis of structural scans*. *Neuroreport* 1999 ; 10 : 1647-51.
- ALEXANDER D, MONEY J. *Turner syndrome and Gerstmann 's syndrome : neuropsychological comparison*. *Neuropsychologia* 1966 ; 4 : 265-273.
- ALLISON T, PUCE A, MCCARTHY G. *Social perception from visual cues : role of the STS region*. *Trends Cogn Sci* 2000 ; 4 : 267-278.
- ANDERSON SW, BECHARA A, DAMASIO H, TRANEL D, DAMASIO AR. *Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex*. *Nat Neurosci* 1999 ; 2 : 1032-7.
- ASHBURNER J, FRISTON KJ. *Voxel-based morphometry—the methods*. *Neuroimage* 2000 ; 11 : 805-21.
- BARON-COHEN S, COX A, BAIRD G, SWETTENHAM J, NIGHTINGALE N, MORGAN K, ET AL. *Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population*. *Br J Psychiatry* 1996 ; 168 : 158-63.
- BARON-COHEN S, RING HA, WHEELWRIGHT S, BULLMORE ET, BRAMMER MJ, SIMMONS A, ET AL. *Social intelligence in the normal and autistic brain : an fMRI study*. *Eur J Neurosci* 1999 ; 11 : 1891-8.
- BENDER BG, LINDEN MG, ROBINSON A. *Neuropsychological impairment in 42 adolescents*

with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 1993 ; 48 : 169-73.

BROTHERS L. *The social brain : a project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain*. *Concepts Neurosci.* 1990 ; 1 : 27-51.

BROWN WE, KESLER SR, ELIEZ S, WARSOFSKY IS, HABERECHE M, PATWARDHAN A, ET AL. *Brain development in Turner syndrome : a magnetic resonance imaging study*. *Psychiatry Res* 2002 ; 116 : 187-96.

BRUANDET M, MOLKO N, COHEN L, DEHAENE S. *A cognitive characterisation of dyscalculia in Turner syndrome*. submitted 2003.

BUTTERWORTH B, GRANA A, PIAZZA M, PRICE CJ, SKUSE D. *Language and the origins of number skills*. *Brain and Language* 1999 ; 96 : 486-488.

CLARK C, KLONOFF H, HAYDEN M. *Regional cerebral glucose metabolism in Turner syndrome*. *Can J Neurol Sci* 1990 ; 17 : 140-4.

COHEN L, DEHAENE S. *Amnesia for arithmetic facts : a single case study*. *Brain Lang* 1994 ; 47 : 214-32.

CONTURO TE, LORI NF, CULL TS, AKBUDAK E, SNYDER AZ, SHIMONY JS, ET AL. *Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 ; 96 : 10422-7.

CRESWELL C, SKUSE D. *Autism in association with Turner syndrome : implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders*. *Neurocase* 2000 ; 5 : 511- 518.

CROSBY EC, HUMPHREY T, LAUER EW. *Anatomy of the Nervous System* : Macmillan Co., New York, 1962.

DEHAENE S, COHEN L. *Cerebral pathways for calculation : double dissociation between rote verbal and quantitative knowledge of arithmetic*. *Cortex* 1997 ; 33 : 219-50.

DEHAENE S, DEHAENE-LAMBERTZ G, COHEN L. *Abstract representations of numbers in the animal and human brain*. *Trends Neurosci* 1998 ; 21 : 355-61.

DEHAENE S, SPELKE E, PINEL P, STANESCU R, TSIVKIN S. *Sources of mathematical thinking : behavioral and brain-imaging evidence*. *Science* 1999 ; 284 : 970-4.

DEJERINE J. *Anatomie des centres nerveux*. Vol 1 : Rueff et Cie, 1895.

ELGAR K, CAMPBELL R, SKUSE D. *Are you looking at me ? Accuracy in processing line-of- sight in Turner syndrome*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2002 ; 269 : 2415-22.

FRITH U. *Mind blindness and the brain in autism*. *Neuron* 2001 ; 32 : 969-79.

GLOOR P. *The Temporal Lobe and the Limbic System* : Oxford Univ. Press, New York, 1997.

GOLESTANI N, PAUS T, ZATORRE RJ. *Anatomical correlates of learning novel speech sounds*. *Neuron* 2002 ; 35 : 997-1010.

GOOD CD, JOHNSRUDE IS, ASHBURNER J, HENSON RN, FRISTON KJ, FRACKOWIAK RS. *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. *Neuroimage* 2001 ; 14 : 21-36.

GOOD CD, KUNTSI J, SHAH B, ALDAM EG, PRICE CJ, ASHBURNER J, ET AL. *Voxel-based morphometry in deletion mapping studies of the X chromosome*. FENS (Federation for Neuroscience Society), Brighton, June 2000.

HABERECHE MF, MENON V, WARSOFSKY IS, WHITE CD, DYER-FRIEDMAN J, GLOVER GH, ET AL. *Functional neuroanatomy of visuo-spatial working memory in Turner syndrome*. *Hum Brain Mapp* 2001 ; 14 : 96-107.

HAPPE F, EHLERS S, FLETCHER P, FRITH U, JOHANSSON M, GILLBERG C, ET AL. *'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome*. *Neuroreport* 1996 ; 8 : 197-201.

HARMER CJ, THILO KV, ROTHWELL JC, GOODWIN GM. *Transcranial magnetic stimulation of medial-frontal cortex impairs the processing of angry facial expressions*. *Nat Neurosci* 2001 ; 4 : 17-8.

HORNAK J, ROLLS ET, WADE D. *Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage*. *Neuropsychologia* 1996 ; 34 :

247-61.

ISAACS EB, EDMONDS CJ, LUCAS A, GADIAN DG. *Calculation difficulties in children of very low birthweight : a neural correlate.* Brain 2001 ; 124 : 1701-7.

KLINGBERG T, HEDEHUS M, TEMPLE E, SALZ T, GABRIELI JD, MOSELEY ME, ET AL. *Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability : evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging.* Neuron 2000 ; 25 : 493-500.

LAWRENCE K, KUNTSI J, COLEMAN M, CAMPBELL R, SKUSE D. *Face and emotion recognition deficits in Turner syndrome : a possible role for X-linked genes in amygdala development.* Neuropsychology 2003 ; 17 : 39-49.

LE BIHAN D, MANGIN JF, POUPON C, CLARK CA, PAPPATA S, MOLKO N, ET AL. *Diffusion tensor imaging : concepts and applications.* J Magn Reson Imaging 2001 ; 13 : 534-46.

LEE KM. *Cortical areas differentially involved in multiplication and subtraction : a functional magnetic resonance imaging study and correlation with a case of selective acalculia.* Ann Neurol 2000 ; 48 : 657-61.

LEVY LM, REIS IL, GRAFMAN J. *Metabolic abnormalities detected by 1H-MRS in dyscalculia and dysgraphia.* Neurology 1999 ; 53 : 639-41.

MAGUIRE EA, GADIAN DG, JOHNSRUDE IS, GOOD CD, ASHBURNER J, FRACKOWIAK RS, ET AL. *Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers.* Proc Natl Acad Sci U S A 2000 ; 97 : 4398-403.

MAZZOCCO MM. *A process approach to describing mathematics difficulties in girls with Turner syndrome.* Pediatrics 1998 ; 102 : 492-6.

MAZZOCCO MM, BAUMGARDNER T, FREUND LS, REISS AL. *Social functioning among girls with fragile X or Turner syndrome and their sisters.* J Autism Dev Disord 1998 ; 28 : 509-17.

MCCAULEY E, ITO J, KAY T. *Psychosocial functioning in girls with Turner's syndrome and short stature : social skills, behavior problems, and self-concept.* J Am Acad Child Psychiatry 1986a ; 25 : 105-12.

MCCAULEY E, ROSS JL, KUSHNER H, CUTLER G, JR. *Self-esteem and behavior in girls with Turner syndrome.* J Dev Behav Pediatr 1995 ; 16 : 82-8.

MCCAULEY E, SYBERT VP, EHRHARDT AA. *PSYCHOSOCIAL ADJUSTMENT OF ADULT WOMEN WITH TURNER SYNDROME.* Clin Genet 1986b ; 29 : 284-90.

MURPHY DG, DECARLI C, DALY E, HAXBY JV, ALLEN G, WHITE BJ, ET AL. *X-chromosome effects on female brain : a magnetic resonance imaging study of Turner's syndrome.* Lancet 1993 ; 342 : 1197-200.

MURPHY DG, MENTIS MJ, PIETRINI P, GRADY C, DALY E, HAXBY JV, ET AL. *A PET study of Turner's syndrome : effects of sex steroids and the X chromosome on brain.* Biol Psychiatry 1997 ; 41 : 285-98.

PENNINGTON BF, HEATON RK, KARZMARK P, PENDLETON MG, LEHMAN R, SHUCARD DW. *The neuropsychological phenotype in Turner syndrome.* Cortex 1985 ; 21 : 391-404.

PERRETT DI, SMITH PA, POTTER DD, MISTLIN AJ, HEAD AS, MILNER AD, ET AL. *Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction.* Proc R Soc Lond B Biol Sci 1985 ; 223 : 293-317.

PIERPAOLI C, BASSER PJ. *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy.* Magn Reson Med 1996 ; 36 : 893-906.

PIERPAOLI C, JEZZARD P, BASSER PJ, BARNETT A, DI CHIRO G. *Diffusion tensor MR imaging of the human brain.* Radiology 1996 ; 201 : 637-48.

PINEL P, DEHAENE S, RIVIERE D, LEBIHAN D. *Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task.* Neuroimage 2001 ; 14 : 1013-1026.

POUPON C, CLARK CA, FROUIN V, REGIS J, BLOCH I, LE BIHAN D, ET AL. *Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles.* Neuroimage 2000 ;

12 : 184-95.

RANKE MB, SAENGER P. *Turner's syndrome*. Lancet 2001 ; 358 : 309-14.

REISS AL, FREUND L, PLOTNICK L, BAUMGARDNER T, GREEN K, SOZER AC, ET AL. *The effects of X monosomy on brain development : monozygotic twins discordant for Turner's syndrome*. Ann Neurol 1993 ; 34 : 95-107.

REISS AL, MAZZOCCO MM, GREENLAW R, FREUND LS, ROSS JL. *Neurodevelopmental effects of X monosomy : a volumetric imaging study*. Ann Neurol 1995 ; 38 : 731-8.

RIVIERE D, MANGIN JF, PAPADOPOULOS-ORFANOS D, MARTINEZ J, FROUIN V, REGIS J. *Automatic recognition of cortical sulci of the human brain using a congregation of neural networks*. Medical Image Analysis 2002 ; 6 : 77-92.

ROMANS SM, STEFANATOS G, ROELTGEN DP, KUSHNER H, ROSS JL. *Transition to young adulthood in Ullrich-Turner syndrome : neurodevelopmental changes*. Am J Med Genet 1998 ; 79 : 140-7.

ROSE SE, CHEN F, CHALK JB, ZELAYA FO, STRUGNELL WE, BENSON M, ET AL. *Loss of connectivity in Alzheimer's disease : an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 69 : 528-30.

ROSS J, ZINN A, MCCAULEY E. *Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2000 ; 6 : 135-41.

ROSS JL, STEFANATOS GA, KUSHNER H, ZINN A, BONDY C, ROELTGEN D. *Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome*. Neurology 2002 ; 58 : 218-25.

ROVET J, NETLEY C. *The mental rotation task performance of Turner syndrome subjects*. Behav Genet 1980 ; 10 : 437-43.

ROVET J, SZEKELY C, HOCKENBERRY MN. *Specific arithmetic calculation deficits in children with Turner syndrome*. J Clin Exp Neuropsychol 1994 ; 16 : 820-39.

SAENGER P. *Turner's syndrome*. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1749-54.

SKUSE DH, JAMES RS, BISHOP DV, COPPIN B, DALTON P, AAMODT-LEEPER G, ET AL. *Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function*. Nature 1997 ; 387 : 705-8.

SLUMING V, BARRICK T, HOWARD M, CEZAYIRLI E, MAYES A, ROBERTS N. *Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians*. Neuroimage 2002 ; 17 : 1613-22.

SOWELL ER, THOMPSON PM, MATTSON SN, TESSNER KD, JERNIGAN TL, RILEY EP, ET AL. *Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol*. Neuroreport 2001 ; 12 : 515-23.

STANESCU-COSSON R, PINEL P, VAN DE MOORTELE PF, LE BIHAN D, COHEN L, DEHAENE S. *Understanding dissociations in dyscalculia : a brain imaging study of the impact of number size on the cerebral networks for exact and approximate calculation*. Brain 2000 ; 123 (Pt 11) : 2240-55.

TAMM L, MENON V, REISS AL. *Abnormal prefrontal cortex function during response inhibition in turner syndrome : functional magnetic resonance imaging evidence*. Biol Psychiatry 2003 ; 53 : 107-11.

TEMPLE CM. *Oral fluency and narrative production in children with Turner's syndrome*. Neuropsychologia 2002 ; 40 : 1419-27.

TEMPLE CM, CARNEY R. *Reading skills in children with Turner's syndrome : an analysis of hyperplexia*. Cortex 1996 ; 32 : 335-45.

TEMPLE CM, CARNEY R, S M. *Frontal lobe function and executive skills in children with Turner's syndrome*. Developmental Neuropsychology 1996 ; 12 : 343-363.

TEMPLE CM, CARNEY RA. *Patterns of spatial functioning in Turner's syndrome*. Cortex 1995 ; 31 : 109-18.

TEMPLE CM, MARRIOT AJ. *Arithmetical Ability and Disability in Turner 's syndrome : a cognitive neuropsychological analysis*. *Developmental Neuropsychology* 1998 ; 14 : 47-67.

TURNER H. *A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus*. *Endocrinology* 1938 ; 28 : 566-574.

WABER DP. *Neuropsychological aspects of Turner's syndrome*. *Dev Med Child Neurol* 1979 ; 21 : 58-70.

WATKINS KE, VARGHA-KHADEM F, ASHBURNER J, PASSINGHAM RE, CONNELLY A, FRISTON KJ, ET AL. *MRI analysis of an inherited speech and language disorder : structural brain abnormalities*. *Brain* 2002 ; 125 : 465-78.

WOLKIN A, CHOI SJ, SZILAGYI S, SANFILIPO M, ROTROSEN JP, LIM KO. *Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia : a diffusion tensor imaging study*. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 572-4.

ANNEXE D

Lissage surfacique par ensembles de niveaux

NOUS présentons dans cette annexe une approche générique pour l'implantation d'équations de diffusion géodésiquement à une surface. Cette approche utilise le formalisme des ensembles de niveaux (level set) en représentant la surface considérée comme une ligne de niveau d'une fonction de dimension plus élevée. Nous présentons dans ce qui suit les grandes lignes de la méthode : représentation implicite de la surface, utilisation de la représentation implicite pour l'implantation d'une équation à partir du cas simple de l'équation de la chaleur, et extension au cas d'équations non-linéaires. Nous renvoyons le lecteur à l'article d'origine [BERTALMIO01] pour les détails techniques et les justifications théoriques.

Représentation implicite de la surface

La clé de cette approche est d'interpréter la surface S , sur laquelle on souhaite implanter l'équation de diffusion, comme la ligne de niveau 0 d'une fonction $\phi : R^3 \rightarrow R$:

$$S \equiv \{x \in R^3 | \phi(x) = 0\} \quad (D.1)$$

Pour pouvoir utiliser le puissant formalisme des ensembles de niveaux, la fonction ϕ doit satisfaire trois contraintes : être Lipschitz continue, être négative à l'intérieure de la région (fermée) délimitée par S , et positive à l'extérieur.

Il existe de nombreuses définitions possible de la fonction ϕ à partir de S , la plus simple étant la fonction distance signée :

$$\begin{aligned} \phi(x) &= 0 & \text{si } x \in S \\ \phi(x) &= +d(x, S) & \text{si } x \notin \Gamma \\ \phi(x) &= -d(x, S) & \text{si } x \in \Gamma \end{aligned} \quad (D.2)$$

où $d(x, S)$ représente la distance Euclidienne de x à S , et Γ est le domaine fermé, limité par S ¹. On trouvera dans [BERTALMIO01] plusieurs références pour calculer efficacement la distance $d(x, S)$ pour chaque point de la grille 3D, ainsi que le point de la grille 3D associé à chaque nœuds du maillage de S .

¹La surface S doit donc être continue et fermée.

Définition des données surfaciques dans la grille 3D

Comme nous allons le voir, la résolution de l'équation de diffusion **géodésiquement à la surface** peut être faite dans l'espace 3D en utilisant des **opérateurs différentiels définis dans l'espace 3D**. Il est important de remarquer que même si ces opérateurs sont définis dans la grille cartésienne 3D, l'équation de diffusion est *in fine* résolue géodésiquement à la surface S . Pour pouvoir définir ces opérateurs, il est nécessaire d'étendre la définition des données surfaciques L à un voisinage de la surface (voire à l'ensemble de la grille 3D). Une solution simple consiste à donner une valeur constante suivant chaque direction normale à une ligne de niveau de ϕ [CHEN97]. Si les données existent déjà, cette étape n'est pas nécessaire.

Ainsi, dans le cas particulier de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, les données sont préalablement définies dans l'espace 3D avant d'être projetées sur la surface corticale. Dans le cas de l'étude de la courbure de la surface corticale, la surface corticale est définie dans la grille 3D (cf Annexe B) avant d'être maillée, et il est donc facile de calculer sa représentation implicite (par exemple avec la distance signée) ainsi que sa courbure moyenne H en utilisant la propriété suivante [FEDKIW03] :

$$H = \nabla \cdot \vec{N} \quad \text{avec} \quad \vec{N} = \frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \quad (\text{D.3})$$

Le cas de l'équation de la chaleur

Nous allons expliquer l'idée de la méthode en étudiant le cas simple de l'équation de la chaleur. Dans le cas d'un champ scalaire L défini dans un plan, il est bien connu que l'équation de la chaleur

$$\frac{\partial L}{\partial t} = \Delta L$$

correspond à la descente de gradient de l'intégrale de Dirichlet

$$\frac{1}{2} \int_{R^2} \|\nabla L\|^2 \, dx dy \quad (\text{D.4})$$

(L'équation de la chaleur lisse le champ L , et ce lissage diminue progressivement l'énergie de Dirichlet.)

Si nous voulons maintenant lisser le champ L défini sur la surface S , il faut trouver le minimiseur de l'énergie *harmonique* définie par

$$E_{har} = \frac{1}{2} \int_S \|\nabla_S L\|^2 \, dS \quad (\text{D.5})$$

L'équation qui minimise cette énergie est la descente de gradient :

$$\frac{\partial L}{\partial t} = \Delta_S L \quad (\text{D.6})$$

où Δ_S est le Laplacien géodésique ou Laplace-Beltrami introduit dans les paragraphes précédents.

On peut montrer que cette énergie harmonique est équivalente à

$$\frac{1}{2} \int_S \|P_{\vec{N}} \nabla L\|^2 \, dS \quad (\text{D.7})$$

où \vec{N} est la normale à la surface S , et $P_{\vec{v}}$, l'opérateur qui projette un vecteur 3D sur le plan orthogonal à un vecteur \vec{v} (quelconque) :

$$P_{\vec{v}} = I - \frac{\vec{v} \odot \vec{v}}{\|\vec{v}\|^2}$$

C'est-à-dire : $\nabla_S L = P_{\vec{N}} \nabla L$ (le gradient intrinsèque à la surface ∇_S est simplement la projection du gradient (classique) 3D cartésien ∇ sur la surface S).

A partir de là, en remplaçant $\nabla_S L$ par $P_{\vec{N}} \nabla L$, puis par $P_{\nabla\phi} \nabla L$ ($\nabla\phi$ et \vec{N} sont parallèles), l'énergie harmonique D.5 devient :

$$E_{har} = \frac{1}{2} \int_S \|\nabla_S L\|^2 dS = \frac{1}{2} \int_S \|P_{\vec{N}} \nabla L\|^2 dS = \frac{1}{2} \int_S \|P_{\nabla\phi} \nabla L\|^2 dS \quad (D.8)$$

Puis, en remplaçant ensuite l'intégration intrinsèque ($\int_S dS$) par une intégration explicite ($\int_{\omega \in R} d\omega$), et en utilisant le fait que $\int_{\omega} \delta(\phi) \|\nabla\phi\| d\omega = \int_S dS = \text{aire de la surface}$, on arrive à :

$$E_{har} = \frac{1}{2} \int_S \|P_{\nabla\phi} \nabla L\|^2 dS = \frac{1}{2} \int_{\omega \in R^3} \|P_{\nabla\phi} \nabla L\|^2 \delta(\phi) \|\nabla\phi\| d\omega \quad (D.9)$$

($\delta(\cdot)$ correspond au delta de Dirac, et les expressions correspondent à des distributions). Intuitivement, même si l'énergie est définie dans l'espace totale, le Dirac force la pénalité à être effective sur la ligne de niveau d'intérêt.

On peut alors montrer que la descente de gradient de cette énergie est donnée par :

$$\frac{\partial L}{\partial t} = \frac{1}{\|\nabla\phi\|} \nabla \cdot (P_{\nabla\phi} \nabla L \|\nabla\phi\|) \quad (D.10)$$

Une propriété importante est que cette descente de gradient est indépendante de la fonction implicite ϕ . Dans le cas (classique) où ϕ est la distance signée à la surface, cette descente de gradient se simplifie en :

$$\frac{\partial L}{\partial t} = \nabla \cdot (P_{\nabla\phi} \nabla L) \quad (D.11)$$

La partie droite de l'équation D.10 correspond à l'expression de l'opérateur de Laplace-Beltrami, mais, contrairement aux deux approches précédentes, défini dans l'espace cartésien de dimension 3, et non pas sur la surface S . L'implantation numérique est alors directe, à partir de schémas numériques classiques. L'implantation numérique se place donc dans un cadre théorique solide, aussi bien au niveau de sa robustesse que de sa causalité. Cela évite donc des discrétisations parfois empiriques, et permet l'adaptation simple d'équations de diffusion complexes.

Espace échelle non-linéaire

A partir de l'exemple simple de l'équation de la chaleur, nous avons vu le point clé de l'approche avec l'utilisation de la représentation implicite de la surface. Il est possible alors, suivant le même formalisme, de définir des espace échelles non-linéaires surfaciques. Les équations de diffusions associées peuvent s'obtenir alors soit par dérivation d'une énergie surfacique donnée (c'est ce qui a été fait dans le cas de l'équation de la chaleur), soit en redéfinissant les dérivée spatiales de l'EDP en utilisant la forme implicite de la surface.

Ainsi, sans rentrer dans les détails techniques, on peut montrer qu'il est possible d'implanter simplement une équation non-linéaire classique [RUDIN92] :

$$\frac{\partial L}{\partial t} = \nabla \cdot \left(\frac{\nabla L}{\|\nabla L\|} \right) \quad (D.12)$$

minimisant l'énergie

$$\int_R \|\nabla L\| dx dy$$

Elle devient, lorsqu'elle est calculée géodésiquement à la surface S :

$$\frac{\partial L}{\partial t} = \frac{1}{\|\nabla\phi\|} \nabla \cdot \left(\frac{P_{\nabla\phi} \nabla L}{\|P_{\nabla\phi} \nabla L\|} \|\nabla\phi\| \right) \quad (\text{D.13})$$

Conclusion

Contrairement aux approches présentées dans le chapitre 5, cette approche ne nécessite pas la définition de l'opérateur de Laplace-Beltrami à *partir du maillage*, mais propose, au contraire, de résoudre l'équation de diffusion en utilisant des *opérateurs différentiels définis dans le référentiel cartésien 3D* dans lequel est plongée la surface. Cela ouvre donc la possibilité d'adapter simplement et rigoureusement au cas surfacique des schémas numériques développés dans un cadre volumique et offre une perspective intéressante pour définir des espaces échelles surfacique non-linéaires.

Cependant, cette méthode requiert une représentation implicite de la surface qui peut être problématique dans le cas d'une surface complexe et convoluée comme la surface corticale. En effet, pour pouvoir calculer les différentes dérivées spatiales volumiques requises, il est nécessaire de pouvoir définir l'information à lisser dans un voisinage de la surface. Dans le cas d'une information définie en un voxel appartenant au mur d'un sillon, il est important que le voisinage de ce voxel ne contienne pas un voxel du mur opposé. Cette condition impose que la distance entre les deux murs opposés de chaque sillon se trouvent à trois, voire quatre voxels, de distance. Or dans le cas de régions fortement plissées, la distance entre les deux murs peut être de l'ordre du millimètre ; dans le cas d'une résolution spatiale standard (ie avec des voxels de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$), cela nécessite un suréchantillonnage des données d'un facteur 8 (2^3), voire 27 (3^3), ce qui peut être très lourd numériquement.

Bibliographie

- [ABELL99] F. ABELL, M. KRAMS, J. ASHBURNER, R. PASSINGHAM, K. FRISTON, R. FRACKOWIAK, F. HAPPE, C. FRITH, ET U. FRITH, *The neuroanatomy of autism : a voxel-based whole brain analysis of structural scans*, Neuroreport, vol. 10, no. 8, 1999, pp. 1647–1651.
- [ALVAREZ92] L. ALVAREZ, F. GUICHARD, P. LIONS, ET J. MOREL, *Axiomes et équations fondamentales du traitement d'images.*, Rapp. Tech. 8216, CEREMADE, Université Paris-Dauphine, France, 1992.
- [ALVAREZ92b] L. ALVAREZ, P. LIONS, ET J. MOREL, *Image selective smoothing and edge detection by nonlinear diffusion*, SIAM J. Num. Anal., vol. 29, no. 3, 1992, pp. 845–866.
- [AMUNTS00] K. AMUNTS, L. JÄNCKE, H. MOHLBERG, H. STEINMETZ, ET K. ZILLES, *Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender*, Neuropsychologia, vol. 38, 2000, pp. 304–312.
- [AMUNTS96] K. AMUNTS, G. SCHLAUG, A. SCHLEICHER, H. STEINMETZ, A. DABRINGHAUS, P. E. ROLAND, ET K. ZILLES, *Asymmetry in the human motor cortex and handedness*, Neuroimage, vol. 4, 1996, pp. 216–222.
- [ANANTH02] H. ANANTH, I. POPESCU, H. CRITCHLEY, C. GOOD, FRACKOWIAK, ET R. DOLAN, *Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry*, Am J Psychiatry, vol. 59, 2002, pp. 497–1505.
- [ANDRADE01] A. ANDRADE, F. KHERIF, J.-F. MANGIN, K. WORSLEY, A.-L. PARADIS, O. SIMON, S. DEHAENE, ET J.-B. POLINE, *Detection of fMRI activation using cortical surface mapping*, Hum. Brain Mapp., vol. 12, 2001, pp. 79–93.
- [ARMSTRONG95] E. ARMSTRONG, A. SCHLEICHER, H. OMRAN, M. CURTIS, , ET K. ZILLES, *The ontogeny of human gyrification*, Cereb. Cortex, vol. 5, 1995, pp. 56–63.
- [ASADA86] H. ASADA ET M. BRADY, *The curvature primal sketch*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 8, no. 1, 1986.
- [ASHBURNER00] J. ASHBURNER ET K. J. FRISTON, *Voxel-based morphometry—the methods*, NeuroImage, vol. 11, 2000, pp. 805–821.
- [ASHBURNER01] J. ASHBURNER ET K. FRISTON, *Why voxel-based morphometry should be used.*, Neuroimage, vol. 14, no. 6, 2001, pp. 1238–43.
- [ASHBURNER97] J. ASHBURNER ET K. J. FRISTON, *Human Brain Function*, Academic Press, 1997, ch. 3, pp. 43–58.

- [ASHBURNER98] J. ASHBURNER, C. HUTTON, R. FRACKOWIAK, I. JOHNSRUDE, C. PRICE, ET K. FRISTON, *Identifying global anatomical differences : deformation-based morphometry*, Hum. Brain Mapp., vol. 6, no. 5-6, 1998, pp. 348–357.
- [AURENHAMMER00] F. AURENHAMMER ET R. KLEIN, *Voronoi Diagrams.*, Elsevier Science Publishing, 2000, ch. 5, pp. 201–290.
- [AYACHE96] N. AYACHE, *Analyzing 3d images of the brain*, Neuroimage, vol. 4, 1996, pp. 34–35.
- [BABAUD86] J. BABAUD, A. WITKIN, M. BAUDIN, ET R. DUDA, *Uniqueness of the Gaussian kernel for scale-space filtering*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 8, 1986, pp. 26–33.
- [BALDOLI02] C. BALDOLI, A. RIGHINI, C. PARAZZINI, G. SCOTTI, ET F. TRIULZI, *Demonstration of acute ischemic lesions in the fetal brain by diffusion magnetic resonance imaging.*, Ann Neurol, vol. 52, no. 2, 2002, pp. 243–246.
- [BATCHELOR02] P. BATCHELOR, A. CASTELLANO SMITH, D. HILL, D. HAWKES, T. COX, ET A. DEAN, *Measures of folding applied to the development of the human fetal brain*, IEEE Trans. Medical Imaging, vol. 21, no. 8, 2002.
- [BEKE99] A. BEKE, L. CSABAY, J. J. RIGO, A. HARMATH, ET Z. PAPP, *Follow-up studies of newborn-babies with congenital ventriculomegaly.*, J Perinat Med, vol. 27, no. 6, 1999, pp. 485–505.
- [BERNASCONI01] A. BERNASCONI, S. ANTEL, D. COLLINS, N. BERNASCONI, A. OLIVIER, F. DUBEAU, G. PIKE, F. ANDERMANN, ET D. ARNOLD, *Texture analysis and morphological processing of mri assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy*, Annals of Neurology, vol. 49, 2001, pp. 770–775.
- [BERTALMIO01] M. BERTALMIO, L. CHENG, S. OSHER, ET S. GUILLERMO, *Variational problems and partial differential equations on implicit surfaces.*, Journal of Chemical Physics, vol. 174, no. 2, 2001, pp. 759–780.
- [BESL92] P. J. BESL ET N. D. MCKAY, *A method for the registration of 3-D shapes*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 14, no. 2, 1992, pp. 239–256.
- [BLANTON01] R. E. BLANTON, J. G. LEVITT, P. M. THOMPSON, K. L. NARR, L. CAPETILLO-CUNLIFFE, A. NOBEL, J. D. SINGERMAN, J. T. MCCRACKEN, ET A. W. TOGA, *Mapping cortical asymmetry and complexity patterns in normal children*, Psychiatry Res, vol. 107, no. 1, 2001, pp. 29–43.
- [BLOCH03] I. BLOCH, *Fusion d'informations en traitement du signal et des images*, Hermès, 2003.
- [BODDAERT03] N. BODDAERT, N. CHABANE, H. GERVAIS, C. GOOD, M. BOURGEOIS, M. PLUMLET, C. BARTHELEMY, M. MOUREN-SIMEONI, Y. SAMSON, F. BRUNELLE, R. FRACKOWIACK, ET M. ZILBOVICIUS, *Anatomical basis for social and communication impairments in childhood autism*, soumis, 2003.

- [BOIX95] E. BOIX, *Approximation lineaire des surfaces de R^3 et applications*, Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique - France, 1995.
- [BOLING99] W. BOLING, A. OLIVIER, R. G. BITTAR, ET D. REUTENS, *Localization of hand motor activation in broca's pli de passage moyen*, *J Neurosurg*, vol. 91, no. 6, 1999, pp. 903–10.
- [BOOKSTEIN01] F. BOOKSTEIN, J. ASHBURNER, ET K. FRISTON, "voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images, *Neuroimage and Friston KJ*, vol. 14, no. 6, 2001, pp. 1454–62.
- [BRAAK80] H. BRAAK, *Architectonics of the human telencephalic cortex*, Springer, 1980.
- [BRETT03] M. BRETT, I. JOHNSRUDE, ET A. OWEN, *The problem of functional localization in the human brain.*, *Nat Rev Neurosci.*, vol. 3, no. 3, 2002, pp. 243–249.
- [BRODMANN09] K. BRODMANN, *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*, Barth, Leipzig, 1909.
- [BROOKE99] J. BROOKE, D. BITKO, T. F. ROSENBAUM, ET G. AEPPLI, *Quantum annealing of a disordered magnet*, *Science*, vol. 284, no. 5415, 1999, pp. 779–781.
- [BURT81] P. BURT, *Fast filter transforms for image processing*, *Computer Vision, Graphics and Image Processing*, vol. 16, 1981, pp. 20–51.
- [CACHIA01a] A. CACHIA, J.-F. MANGIN, N. BODDAERT, J. RÉGIS, F. KHERIF, P. SONIGO, M. ZILBOVICIUS, I. BLOCH, ET F. BRUNELLE, *Study of cortical folding process with prenatal MR imaging*, in *ISMRM-ESMRMB*, Glasgow, Écosse, 2001, p. 121.
- [CACHIA01b] A. CACHIA, J.-F. MANGIN, D. RIVIÈRE, N. BODDAERT, A. ANDRADE, F. KHERIF, P. SONIGO, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, M. ZILBOVICIUS, J.-B. POLINE, I. BLOCH, F. BRUNELLE, ET J. RÉGIS, *A mean curvature based primal sketch to study the cortical folding process from antenatal to adult brain*, in *Proc. 4th MICCAI, LNCS-2208*, Utrecht, Pays Bas, 2001, Springer Verlag, pp. 897–904.
- [CACHIA02] A. CACHIA, L. BESRET, J.-F. MANGIN, F. BOUMEZBEUR, I. BLOCH, G. BLOCH, P. HANTRAYE, ET V. LEBON, *In vivo micro-imaging of primate brain for automatic 3d segmentation and rendering of white matter and gray matter surfaces*, in *Proc. 10th ISMRM*, Honolulu, Hawaïi, USA, 2002.
- [CACHIA02b] A. CACHIA, J.-F. MANGIN, D. RIVIÈRE, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, I. BLOCH, ET J. RÉGIS, *Gyral parcellation of the cortical surface using geodesic voronoï diagrams*, in *Proc. 5th MICCAI, LNCS 2488 (Part I)*, Tokyo, Japon, 2002, Springer Verlag, pp. 427–434.
- [CACHIA03] A. CACHIA, J.-F. MANGIN, D. RIVIÈRE, F. KHERIF, N. BODDAERT, A. ANDRADE, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, J.-B. POLINE, I. BLOCH, M. ZILBOVICIUS, P. SONIGO, F. BRUNELLE, ET J. RÉGIS, *A primal sketch of the cortex mean curvature : a morphogenesis based approach to study the variability of the folding patterns*, *IEEE Trans. Medical Imaging*, vol. 22, no. 6, 2003, pp. 754–765.

- [CACHIA03b] A. CACHIA, J.-F. MANGIN, D. RIVIÈRE, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, F. KHERIF, I. BLOCH, ET J. RÉGIS, *A generic framework for parcellation of the cortical surface into gyri using geodesic voronoi-diagrams*, Medical Image Analysis, vol. 7, no. 4, 2003, pp. 403–416.
- [CACHIER01] P. CACHIER, J.-F. MANGIN, X. PENNEC, D. RIVIÈRE, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, J. RÉGIS, ET N. AYACHE, *Multisubject non-rigid registration of brain MRI using intensity and geometric features*, in Proc. 4th MICCAI, LNCS-2208, Utrecht, Pays Bas, 2001, Springer Verlag, pp. 734–742.
- [CATTE92] F. CATTE, T. COLL, P. LIONS, ET J. MOREL, *Image selective smoothing and edge detection by nonlinear diffusion*, SIAM J. Num. Anal., vol. 29, no. 1, 1992, pp. 182–193.
- [CAUNCE01] A. CAUNCE ET C. TAYLOR, *Building 3d sulcal models using local geometry.*, Medical Image Analysis, vol. 5, no. 1, 2001, pp. 69–80.
- [CAUNCE99] A. CAUNCE ET C. J. TAYLOR, *Using local geometry to build 3D sulcal models*, in IPMI'99, LNCS 1613, Springer Verlag, 1999, pp. 196–209.
- [CHEN92] X. CHEN, *Modélisation géométrique par vision artificielle*, thèse de doctorat, ENST Paris, 1992. 92 E 023.
- [CHEN97] S. CHEN, B. MERRIMAN, S. OSHER, ET P. SMERKA, *A simple level set method for solving stefan problems*, Journal of Chemical Physics, vol. 135, 1997, pp. 8–29.
- [CHONG96] B. CHONG, C. BABCOOK, M. SALAMAT, W. NEMZEK, D. KROEKER, ET W. ELLIS, *A magnetic resonance template for normal neuronal migration in the foetus.*, Neurosurgery, vol. 39, no. 1, 1996, pp. 110–116.
- [CHRISTENSEN96] G. A. CHRISTENSEN, R. D. RABBIT, ET M. I. MILLER, *Deformable templates using large deformation kinematics*, IEEE Trans. Image Processing, vol. 5, no. 10, 1996, pp. 1435–1447.
- [CHUI99] H. CHUI, J. RAMBO, J. DUNCAN, R. SCHULTZ, ET A. RANGARAJAN, *Registration of cortical anatomical structures via robust 3D point matching*, in IPMI'99, LNCS 1613, Springer Verlag, 1999, pp. 168–181.
- [CHUNG01] M. K. CHUNG, K. J. WORSLEY, T. PAUS, C. CHERIF, D. L. COLLINS, J. N. GIEDD, J. L. RAPOPORT, ET A. C. EVANS, *A unified statistical approach to deformation-based morphometry*, NeuroImage, vol. 14, no. 3, 2001, pp. 595–606.
- [CHUNG03] M. K. CHUNG, K. J. WORSLEY, S. ROBBINS, T. PAUS, J. TAYLOR, J. N. GIEDD, J. L. RAPOPORT, ET A. C. EVANS, *Deformation-based surface morphometry applied to gray matter deformation*, NeuroImage, vol. 18, 2003, pp. 198–213.
- [CHUNG03b] J. CHUNG, M.K.AND TAYLOR, K. WORSLEY, J. RAMSAY, S. ROBBINS, ET A. EVANS, *Diffusion smoothing on the cortical surface via the laplace-beltrami operator*, IEEE Transaction on Medical Imaging, submitted.
- [CLOUCHOUX03] C. CLOUCHOUX, *Recalage de surfaces corticales ; vers un système de coordonnées surfaciques*, rapp. tech., DEA MCAO, Université de la Méditerranée, 2003.

- [COINTEPAS01] Y. COINTEPAS, J.-F. MANGIN, L. GARNERO, J.-B. POLINE, ET H. BENALI, *BrainVISA : Software platform for visualization and analysis of multi-modality brain data*, in Proc. 7th HBM, Brighton, Royaume-Uni, 2001, p. S98.
- [COLLINS94] D. L. COLLINS, P. NEELIN, T. M. PETERS, ET A. C. EVANS, *Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space*, J. Computer Assisted Tomography, vol. 18, no. 2, 1994, pp. 192–205.
- [COLLINS95] D. L. COLLINS, A. C. EVANS, C. HOLMES, ET T. M. PETERS, *Automatic 3D segmentation of neuro-anatomical structures from MRI*, in 14th International Conference on Information Processing in Medical Imaging, Ile de Berder, France, Y. Bizais, C. Barillot, et R. Di Paola, eds., Computational Imaging and Vision, Kluwer Academic Publishers, juin 1995, pp. 139–152.
- [COLLINS98] D. L. COLLINS, L. G. G., ET A. C. EVANS, *Non-linear cerebral registration with sulcal constraints*, in MICCAI'98, LNCS-1496, 1998, pp. 974–984.
- [COLLIOT03] O. COLLIOT, *Représentation, évaluation et utilisation de relations spatiales pour l'interprétation d'images. Application à la reconnaissance de structures anatomiques en imagerie médicale.*, Thèse de doctorat, Ecole Nationale Supérieure des Télécommunications, 2003.
- [CONEL39] J. CONEL, *The post-natal development of the human cerebral cortex.*, Cambridge, Harward University Press, 1939-1967.
- [COOTES95] T. COOTES, D. COOPER, C. TAYLOR, ET J. GRAHAM, *Active shape models - their training and application*, Computer Vision and Image Understanding, vol. 60, no. 1, 1995, pp. 38–59.
- [COROUGE03] I. COROUGE, *Modélisation statistique de formes en imagerie cérébrale.*, phd, Univ. Rennes I, 2003.
- [COROUGE03b] I. COROUGE, P. HELLIER, B. GIBAUD, ET C. BARILLOT, *Interindividual functional mapping : a nonlinear local approach*, NeuroImage, vol. 19, no. 4, 2003, pp. 1337–1348.
- [COULON00] O. COULON, J.-F. MANGIN, J.-B. POLINE, M. ZILBOVICIUS, D. ROUMENOV, Y. SAMSON, V. FROUIN, ET I. BLOCH, *Structural group analysis of functional activation maps*, Neuroimage, vol. 11, 2000, pp. 767–782.
- [COULON01] O. COULON, J.-F. MANGIN, J.-B. POLINE, V. FROUIN, ET I. BLOCH, *Group analysis of individual activation maps using 3d scale-space primal sketches and a markovian random field*, in Spatial statistics. Methodological aspects and some applications, M. Moore, ed., vol. 159 of Lecture annotes in Statistics, Springer Verlag, New York, NY, USA, 2001, pp. 201–211.
- [COULON98] O. COULON, *Analyse multi-échelles de cartes d'activations fonctionnelles cérébrales*, thèse de doctorat, ENST Paris, Paris, oct. 1998.
- [COULON98b] O. COULON, I. BLOCH, V. FROUIN, J.-F. MANGIN, ET P. BELIN, *Une description multi-échelles de la structure des images de différence TEP*, Traitement du Signal, vol. 15, no. 5, 1998, pp. 381–393.

- [COURANT53] R. COURANT ET D. HILBERT, *Methods of mathematical physics*, vol. 1, 1953.
- [CROWLEY81] J. CROWLEY, *A representation for visual information*, thèse de doctorat, Carnegie Mellon University, Robotic Institute, Pittsburgh, Pennsylvania, 1981.
- [CUNNINGHAM92] D. CUNNINGHAM, *Contribution to the surface anatomy of the cerebral hemispheres*, Academy House, Dublin, 1892.
- [DALE99b] A. DALE, B. FISCHL, ET M. SERENO, *Cortical surface-based analysis I. segmentation and surface reconstruction*, Neuroimage, vol. 9, 1999, pp. 179–194.
- [DAVATZIKOS02] C. DAVATZIKOS ET R. N. BRYAN, *Morphometric analysis of cortical sulci using parametric ribbons : a study of the central sulcus*, J. Computer Assisted Tomography, vol. 26, no. 2, 2002, pp. 298–307.
- [DAVIES01] R. DAVIES, T. COOTES, ET C. TAYLOR, *A minimum description length approach to statistical shape modelling*, in IPMI, vol. 2082, 2001, pp. 50–63.
- [DEARMOND93] S. DEARMOND, M. FUSCO, ET M. DEWEY, *Atlas du Cerveau Humain*, Vigot, Paris, 1993.
- [DECLERCK95] J. DECLERCK, G. SUBSOL, J.-P. THIRION, ET N. AYACHE, *Automatic retrieval of anatomical structures in 3D medical images*, in 11th International Conference on Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine, N. Ayache, ed., vol. 905 of Lecture Notes in Computer Science, Nice, avr. 1995, Springer-Verlag, pp. 153–162.
- [DEHAY96] C. DEHAY, P. GIROUD, M. BERLAND, H. KILLACKEY, ET H. KENNEDY, *Contribution of thalamic input to the specification of cytoarchitectonic cortical fields in the primate : Effects of bilateral enucleation in the fetal monkey on the boundaries, dimensions, and gyrification of striate and extrastriate cortex.*, J Comp Neurol, no. 367, 1996, pp. 70–89.
- [DELINGETTE99] H. DELINGETTE, *General object reconstruction based on simplex meshes*, Int. J. Computer Vision, vol. 32, no. 2, 1999, pp. 111–146.
- [DERICHE95] R. DERICHE ET O. FAUGERAS, *Les EDP en traitement des images et vision par ordinateur*, Rapp. Tech. 2697, INRIA, 1995.
- [DESBRUN99] M. DESBRUN, M. MEYER, P. SCHRODER, ET A. BARR, *Implicit fairing of irregular meshes using diffusion and curvature flow*, in Computer graphics (SIGGRAPH'99), 1999, pp. 317–324.
- [DO-CARMO92] M. DO CARMO, *Riemannian Geometry*, New Jersey : Prentice Hall, Inc., 1992.
- [DRURY96] H. A. DRURY, D. C. VAN ESSEN, C. H. ANDERSON, C. W. LEE, T. A. COOGAN, ET J. W. LEWIS, *Computerized mappings of the cerebral cortex : A multiresolution flattening method and a surface-based coordinate system*, J. Cognitive Neurosci., vol. 8, 1996, pp. 1–28.
- [DUNCAN00] J. DUNCAN ET N. AYACHE, *Medical image analysis : Progress over two decades and the challenges ahead*, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 22, no. 1, 2000, pp. 85–106.

- [ELIAS71] H. ELIAS ET S. D., *Cerebro-cortical surface areas, volumes, length of gyri and their interdependence in mammals, including man*, Z. Sauge-tierkunde, 1971, pp. 147–163.
- [ENOMOTO02] K. ENOMOTO, T. WATABE, M. AMANUMA, ET A. HESHIKI, *Predictive value of mr imaging for evaluation of foetal brain abnormalities comparison with post natal mr images and autopsy finding.*, in ISMRM 2002, Honolulu, Hawai., 2002.
- [EVANS91] A. C. EVANS, S. MARRETT, J. TORRESCORZO, S. KU, ET L. COLLINS, *MRI-PET correlation in three dimensions using a volume-of-interest (VOI) atlas*, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1991, pp. A69–A78.
- [EVANS95] A. C. EVANS, D. L. COLLINS, ET C. J. HOLMES, *Automatic 3D regional MRI segmentation and statistical probability anatomy maps*, in NeuroImage, A. W. Toga, R. S. J. Frackowiak, et J. C. Mazziotta, eds., vol. 2, No. 2, Part 2 of 2 Parts, Academic Press, juin 1995, p. S29.
- [EVANS96] ———, *Computational approaches to quantifying human neuroanatomical variability*, in Brain Mapping. The Methods, A. W. Toga et J. C. Mazziotta, eds., Academic Press, 1996, pp. 343–361.
- [FARRELL76] P. FARRELL ET R. KOTAS, *The prevention of hyaline membrane disease : new concepts and approaches to therapy.*, Adv Pediatr, 1976.
- [FEDKIW03] R. FEDKIW, S. G., ET S. CW, *Shock capturing, level sets, and pde based methods in computer vision and image processing : a review of osher's contributions*, Journal of Computational Physics, vol. 185, no. 2, 2003, pp. 309–341.
- [FELDMAR96] J. FELDMAR ET N. AYACHE, *Rigid, affine and locally affine registration of free-form surfaces*, The International Journal of Computer Vision, vol. 18, no. 2, 1996.
- [FELLEMAN91] D. J. FELLEMAN ET D. C. VAN ESSEN, *Distributed hierarchical processing in primate visual cortex*, Cereb. Cortex, vol. 1, 1991, pp. 1–47.
- [FIDRICH97] M. FIDRICH, *Following feature lines across scales*, in Scale-Space'97, LNCS-1252, Springer-Verlag, 1997, pp. 140–151.
- [FISCHL00] B. FISCHL ET A. M. DALE, *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images*, Proc Natl Acad Sci USA, vol. 97, no. 20, 2000, pp. 11050–5.
- [FISCHL01] B. FISCHL ET A. DALE, *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images.*, Proc Natl Acad Sci U S A., vol. 97, no. 20, 2000.
- [FISCHL99] B. FISCHL, M. I. SERENO, ET A. M. DALE, *Cortical surface-based analysis II : inflation, flattening and a surface-based coordinate system*, Neuroimage, vol. 9, 1999, pp. 195–207.
- [FLANDIN02] G. FLANDIN, F. KHERIF, X. PENNEC, D. RIVIÈRE, N. AYACHE, ET J.-B. POLINE, *A new representation of fMRI data using anatomic-functional constraints*, in Proc. 8th HBM, Sendai, Japon, juin 2002.
- [FLECHSIG20] P. FLECHSIG, *Anatomie des menschlichen Gehirns und Rückenmarks*, Thieme, Leipzig, 1920.

- [FLORACK92] L. FLORACK, B. TER HAAR ROMENY, J. KOENDERINK, ET M. VIERGEVER, *Scale-space and the differential structure of images*, Image and Vision Computing, vol. 10, 1992, pp. 376–388.
- [FLORACK94] ———, *Linear scale-space*, J. Math. Imaging and Vision, vol. 4, 1994, pp. 325–321.
- [FREY03] P. FREY ET P. GEORGE, *Le Maillage facile*, Hermès, 2003, pp. 382–399.
- [FRISTON95] K. J. FRISTON, J. ASHBURNER, C. FRITH, J.-B. POLINE, J. HEATHER, ET R. FRACKOWIAK, *Spatial registration and normalization of images*, Hum. Brain Mapp., vol. 3, no. 3, 1995, pp. 165–189.
- [FRISTON95b] K. J. FRISTON, A. P. HOLMES, J.-B. POLINE, P. GRASBY, S. WILLIAMS, R. FRACKOWIAK, ET R. TURNER, *Analysis of fMRI time-series revisited*, Neuroimage, vol. 2, 1995, pp. 45–53.
- [GAREL00] C. GAREL, *Le développement du cerveau fœtal. Atlas IRM et biométrie.*, Addison-Wesley, 2000.
- [GAREL01] C. GAREL, E. CHANTREL, H. BRISSE, M. ELMALEH, D. LUTON, J. OURY, G. SEBAG, ET M. HASSAN, *Foetal cerebral cortex : normal gestational landmarks identified using prenatal mr imaging.*, AJNR Am J Neuroradiol, vol. 22, no. 4, 2001, pp. 184–189.
- [GERAUD98] T. GÉRAUD, *Segmentation des structures internes du cerveau en imagerie par résonance magnétique tridimensionnelle*, thèse de doctorat, ENST Paris, 1998. 98 E 012.
- [GERIG95] G. GERIG, G. SZEKELY, G. ISRAEL, ET M. BERGER, *Detection and characterization of unsharp blobs by curve evolution*, in Int. Conf. on Info. Proc. in Med. Imaging, 1995, pp. 165–176.
- [GIACOMINI82] C. GIACOMINI, *Variétés des circonvolutions cérébrales chez l'homme.*, Arch.Ital.Biol., 1882, pp. 336–366.
- [GIEDD99] J. GIEDD, J. BLUMENTHAL, N. JEFFRIES, F. CASTELLANOS, H. LIU, A. ZIJDENBOS, T. PAUS, A. EVANS, ET J. RAPOPORT, *Brain development during childhood and adolescence : a longitudinal mri study.*, Nature Neuroscience, vol. 2, no. 10, 1999, pp. 961–863.
- [GOLESTANI02] N. GOLESTANI, T. PAUS, ET R. ZATORRE, *Anatomical correlates of learning novel speech sounds.*, Neuron, vol. 29, no. 35(5), 2002, pp. 997–1010.
- [GOOD01] C. D. GOOD, I. S. JOHNSRUDE, J. ASHBURNER, R. N. HENSON, K. J. FRISTON, ET R. S. FRACKOWIAK, *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*, Neuroimage, vol. 14, no. 1, 2001, pp. 21–36.
- [GOOD01b] C. D. GOOD, I. S. JOHNSRUDE, J. ASHBURNER, R. N. HENSON, ET K. J. FRISTON, *Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure : A voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains*, Neuroimage, vol. 14, no. 3, 2001, pp. 685–700.
- [GOODYEAR01] P. GOODYEAR, C. BANNISTER, S. RUSSELL, ET S. RIMMER, *Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum.*, Fetal Diagn Ther, vol. 16, no. 3, 2001, pp. 139–145.

- [GRATIOLET54] GRATIOLET, *Mémoire sur les plis cérébraux de l'homme et des primates. paris.*, 1954.
- [GRECO01] P. GRECO, A. VIMERCATI, L. DE COSMO, N. LAFORGIA, A. MAUTONE, ET L. SELVAGGI, *Mild ventriculomegaly as a counselling challenge.*, Fetal Diagn Ther, vol. 16, no. 6, 2001, pp. 398–401.
- [GRIFFIN94] L. D. GRIFFIN, *The intrinsic geometry of the cerebral cortex*, J. theor. Biol., vol. 166, 1994, pp. 261–273.
- [HAAR-ROMENY91] B. TER HAAR ROMENY, L. FLORACK, J. KOENDERINK, ET M. VIERGEVER, *Scale space : its natural operators and differential invariants*, in Int. Conf. on Info. Proc. in Med. Imaging, A. Colchester et D. Hawkes, eds., vol. 511 of Lecture Notes in Computer Science, BerlinAllemagne, juil. 1991, Springer-Verlag, pp. 239–255.
- [HAAR-ROMENY94] B. TER HAAR ROMENY ET AL., *Geometry-Driven Diffusion*, Kluwer Academic, 1994.
- [HANSEN93] P. HANSEN, M. BALLESTEROS, K. SOILA, L. GARCIA, ET J. HOWARD, *Mr imaging of the developing human brain. part 1. prenatal development.*, Radiographics, vol. 13, no. 1, 1993, pp. 21–36.
- [HART68] P. HART, N. NILSON, ET B. RAPHAEL, *A formal basis for the heuristic determination of minimum cost paths*, IEEE Trans. Syst. Sci. Cybern., vol. SSC-4, 1968, pp. 100–107.
- [HATEM-GANTZER98] G. HATEM-GANTZER, P. POULAIN, D. VALLEUR-MASSON, G. PONSOT, ET J. PONS, *Agenesis of the corpus callosum. an example of prognosis uncertainty in fetal medicine*, J Gynecol Obstet Biol Reprod, vol. 27, no. 8, 1998, pp. 790–797.
- [HEIDEMANN01] R. HEIDEMANN, M. GRISWOLD, C. HILLENBRAND, D. HANH, A. HAASE, ET P. JAKOB, *Establishing t2-contrast in true fisp imaging*, in ISMRM'01, Glasgow, UK, 2001.
- [HELLIER03] P. HELLIER ET C. BARILLOT, *Coupling dense and landmark-based approaches for non rigid registration*, IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 22, no. 2, 2003, pp. 217–227.
- [HELLIER03b] P. HELLIER, C. BARILLOT, I. COROUGE, B. GIBAUD, G. LE GOUALHER., D. L. COLLINS, A. EVANS, G. MALANDAIN, N. AYACHE, G. E. CHRISTENSEN, ET H. J. JOHNSON, *Retrospective evaluation of intersubject brain registration*, IEEE Trans. Medical Imaging, vol. 22, no. 9, 2003, pp. 1120–1130.
- [HUBER81] P. HUBER, *Robust Statistics*, Wiley Deries in Probability and Mathematical Statistics, 1981.
- [HUISKAMP91] G. HUISKAMP, *Different formulas for the surface laplacian on a triangulated surface*, Journal of computational physics, vol. 95, 1991, pp. 477–496.
- [HUMMEL88] R. HUMMEL, *The scale-space formulation of pyramid data structures*, in PCV88, 1988, pp. 107–123.
- [HUPPI01] P. HUPPI, *Mr imaging and spectroscopy of brain development.*, Magn Reson Imaging Clin N Am, vol. 9, no. 1, 2001, pp. 1–17.

- [HUPPI98] P. HUPPI, S. MAIER, S. PELED, G. ZIENTARA, P. BARNES, F. JOLLESZ, ET J. VOLPE, *Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging.*, *Pediatr Res*, vol. 44, no. 4, 1998, pp. 584–590.
- [INGBER00] D. E. INGBER, *Opposing views on tensegrity as a structural framework for understanding cell mechanics*, *J Appl Physiol*, vol. 89, no. 4, 2000, pp. 1663–1670.
- [INGBER98] ———, *The architecture of life*, *Sci Am*, vol. 278, no. 1, 1998, pp. 48–57.
- [JAGERSAND95] *Saliency maps and attention selection in scale and spatial coordinates : An information theoretic approach*, *Proc. Fifth Intern. Conf. on Computer Vision*, MIT Cambridge, MA, june 1994.
- [KIM00] J. KIM, B. CRESPO-FACORRO, N. ANDREASEN, D. O’LEARY, B. ZHANG, G. HARRIS, ET V. MAGNOTTA, *An mri-based parcellation method for the temporal lobe.*, *Neuroimage*, vol. 11, no. 4, 2000, pp. 271–88.
- [KIMIA94] B. KIMIA ET K. SIDDIQI, *Geometric heat equation and nonlinear diffusion of shapes and images*, in *Proc. IEEE CVPR*, Seattle, 1994, pp. 113–120.
- [KIMIA95] B. KIMIA, A. TANNEBAUM, ET S. ZUCKER, *Shapes, shocks, and deformations : the components of two-dimensional shape and the reaction-diffusion space.*, *Int. J. Computer Vision*, vol. 15, 1995, pp. 189–224.
- [KLEINMAN85] C. KLEINMAN ET R. DONNERSTEIN, *Ultrasonic assessment of cardiac function in the intact human fetus.*, *Ultrasonic assessment of cardiac function in the intact human fetus.*, vol. 5, no. 1 Suppl, 1985, pp. 84S–94S.
- [KOENDERINK84] J. J. KOENDERINK, *The structure of images*, *Biological Cybernetics*, vol. 50, 1984, pp. 363–370.
- [KOENDERINK86] J. J. KOENDERINK ET A. VAN DOORN, *Dynamic shape*, *Biological Cybernetics*, vol. 53, 1986, pp. 383–396.
- [KOSTER95] A. KOSTER, *Linking Models for Multiscale Image Segmentation*, thèse de doctorat, Utrecht University, 1995.
- [KOSTOVIC02] I. KOSTOVIC, M. JUDAS, M. RADOS, ET P. HRABAC, *Laminar organization of the human fetal cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging.*, *Cereb. Cortex*, vol. 12, no. 5, 2002, pp. 536–544.
- [KOVALEV03] V. KOVALEV, F. KRUGGEL, ET D. VON CRAMON, *Gender and age effects in structural brain asymmetry as measured by mri texture analysis.*, *Neuroimage*, vol. 19, 2003, pp. 895–905.
- [KREYSZIG59] E. KREYSZIG, *Differential Geometry*, University of Totonto Press, 1959.
- [KRISSIAN97] K. KRISSIAN, G. MALANDAIN, ET N. AYACHE, *Directional anisotropic diffusion applied to segmentation of vessels in 3D images*, in *Scale-Space’97*, LNCS 1251, Springer-Verlag, 1997, pp. 345–348.
- [LANTUEJOUL81] C. LANTUEJOUL ET S. BEUCHER, *On the use of the geodesic metric in image analysis.*, *J.of Microscopy*, vol. 121, 1981, pp. 39–49.

- [LE-GOUALHER00] G. LE GOUALHER, A. M. ARGENTI, M. DUyme, W. F. BAARE, H. E. HULSHOFF POL, D. I. BOOMSMA, A. ZOUAOU, C. BARILLOT, ET A. C. EVANS, *Statistical sulcal shape comparisons : application to the detection of genetic encoding of the central sulcus shape*, Neuroimage, vol. 11, no. 1, 2000, pp. 564–74.
- [LE-GOUALHER97] G. LE GOUALHER, C. BARILLOT, ET Y. BIZAIS, *Modeling cortical sulci using active ribbons*, Int. J. of Pattern Recognit. and Artific. Intell., vol. 11, no. 8, 1997, pp. 1295–1315.
- [LE-GOUALHER99] G. LE GOUALHER, E. PROCYK, D. L. COLLINS, R. VENUGOPAL, C. BARILLOT, ET A. C. EVANS, *Automated extraction and variability analysis of sulcal neuroanatomy*, IEEE Trans. Medical Imaging, vol. 18, no. 3, 1999, pp. 206–217.
- [LEBIHAN03] D. LE BIHAN, *Looking into the functional architecture of the brain with diffusion mri.*, Nat Rev Neurosci., vol. 4, no. 6, 2003, pp. 469–480.
- [LEGAY97] J.-M. LEGAY, *L'expérience et le modèle. Un discours sur la méthode*, INRA édition., 1997.
- [LEVITT03] J. LEVITT, R. BLANTON, S. SMALLEY, P. THOMPSON, D. GUTHRIE, J. MCCRACKEN, T. SADOON, L. HEINICHEN, ET A. TOGA, *Cortical sulcal maps in autism*, Cerebral Cortex, vol. 13, no. 7, 2003, pp. 728–735.
- [LEVITT97] P. LEVITT, M. BARBE, ET K. EAGLESON, *Patterning and specification of the cerebral cortex*, Annual review of neuroscience, 1997.
- [LIFSHITZ90] L. LIFSHITZ ET S. PIZER, *A multiresolution hierarchical approach to image segmentation based on intensity extrema*, IEEE Trans. PAMI, vol. 12, no. 6, 1990, pp. 529–540.
- [LINDEBERG90] T. LINDEBERG, *Scale-space for discrete signals*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 12, no. 3, 1990, pp. 234–254.
- [LINDEBERG93] T. LINDEBERG, *Detecting salient blob-like image structures and their scales with a scale-space primal sketch : a method for focus-of-attention*, Int. J. Computer Vision, vol. 11, no. 3, 1993, pp. 283–318.
- [LINDEBERG93b] ———, *Effective scale : a natural unit for measuring scale space lifetime*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 15, 1993, pp. 1068–1074.
- [LINDEBERG94] ———, *Junction detection with automatic selection of detection scales and localization scales*, in 1st icip, Austin, Texas, 1994, pp. 924–928.
- [LINDEBERG94b] ———, *Scale-space for n-dimensional signals*, in Shape in picture : mathematical description of shape in grey-level images, Y. Ying, A. Toet, D. Foster, H. Heijmanns, et P. Meer, eds., vol. 126, 1994, pp. 571–590. NATO ASI F.
- [LINDEBERG94c] ———, *Scale-space theory : a basic tool for analysing structures at different scales*, J. Applied Statistics, vol. 21, no. 2, 1994, pp. 225–270.
- [LINDEBERG94d] ———, *Scale-space theory in computer vision*, Kluwer Academic, 1994.
- [LINDEBERG96] ———, *Edge detection and ridge detection with automatic scale detection*, in CVPR'96, San Fransisco, California, 1996, pp. 465–470.

- [LIPITZ98] S. LIPITZ, S. YAGEL, G. MALINGER, I. MEIZNER, Y. ZALEL, ET R. ACHIRON, *Outcome of fetuses with isolated borderline unilateral ventriculomegaly diagnosed at mid-gestation.*, *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 12, no. 1, 1998, pp. 23–26.
- [LISZKA80] T. LISZKA ET J. ORKISZ, *The finite difference method at arbitrary irregular grids and its application in applied mechanics*, *Computers & Structures*, vol. 11, 1980, pp. 83–95.
- [LOHMANN00] G. LOHMANN ET D. Y. VON CRAMON, *Automatic labelling of the human cortical surface using sulcal basins*, *Medical Image Analysis*, vol. 4, no. 3, 2000, pp. 179–188.
- [LORENTZ63] E. N. LORENTZ, *Deterministic nonperiodic flow*, *J. Atmos. Sci.*, vol. 20, 1963, pp. 130–141.
- [MAC-DONALD00] D. MAC DONALD, N. KABANI, D. AVIS, ET A. C. EVANS, *Automated 3-d extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from mri*, *Neuroimage*, vol. 12, no. 3, 2000, pp. 340–56.
- [MAGUIRE00] E. A. MAGUIRE, D. G. GADIAN, I. S. JOHNSRUDE, C. D. GOOD, J. ASHBURNER, R. S. FRACKOWIAK, ET C. D. FRITH, *Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 97, no. 9, 2000, pp. 4414–6.
- [MALANDAIN93] G. MALANDAIN, *On topology in multidimensional discrete spaces*, rapport de recherche 2098, INRIA, nov. 1993.
- [MANCEAUX-DEMIAU97] A. MANCEAUX-DEMIAU, J.-F. MANGIN, J. RÉGIS, O. PIZZATO, ET V. FROUIN, *Differential features of cortical folds*, in *CVRMed-MRCAS*, *Lecture Notes in Computer Science 1205*, Grenoble, 1997, Springer Verlag, pp. 439–448.
- [MANCEAUX-DEMIAU98] A. MANCEAUX-DEMIAU, R. BRYAN, ET C. DAVATZIKOS, *A probabilistic ribbon model for shape analysis of the cerebral sulci : application to the central sulcus.*, *J Comput Assist Tomogr.*, vol. 22, no. 6, 1998, pp. 962–971.
- [MANGIN00] J.-F. MANGIN, *Entropy minimization for automatic correction of intensity nonuniformity*, in *IEEE Work. MMBIA*, Hilton Head Island, South Carolina, USA, 2000, IEEE Press, pp. 162–169.
- [MANGIN02] J.-F. MANGIN, C. POUPON, Y. COINTEPAS, D. RIVIÈRE, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, C. A. CLARK, J. RÉGIS, ET D. L. BIHAN, *A framework based on spin glass models for the inference of anatomical connectivity from diffusion-weighted MR data*, *NMR in Biomedicine*, vol. 15, 2002, pp. 481–492.
- [MANGIN03] J.-F. MANGIN, D. RIVIÈRE, O. COULON, C. POUPON, A. CACHIA, Y. COINTEPAS, J.-B. POLINE, D. L. BIHAN, J. RÉGIS, ET D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, *Coordinate-based versus structural approaches to brain image analysis*, *Artificial Intelligence in Medicine*, 2003, in press.
- [MANGIN03b] J.-F. MANGIN, J. RÉGIS, D. RIVIÈRE, Y. COINTEPAS, T. OCHIAI, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, D. L. COLLINS, ET A. C. EVANS, *Structure based morphometry of cortical folding correlates of handedness*, in *Proc. 9th HBM*, *Neuroimage* vol 19 (2), 2003, p. 1094.

- [MANGIN03c] J.-F. MANGIN, D. RIVIÈRE, A. CACHIA, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, D. L. COLLINS, A. C. EVANS, ET J. RÉGIS, *Object-based strategy for morphometry of the cerebral cortex*, in IPMI, Ambleside, UK, Springer-Verlag, 2003.
- [MANGIN03d] J.-F. MANGIN, F. POUPON, D. RIVIÈRE, D. L. COLLINS, A. C. EVANS, ET J. RÉGIS, *3d moment invariant based morphometry*, in MICCAI, Montreal, Springer-Verlag, 2003.
- [MANGIN95] J.-F. MANGIN, *Mise en correspondance d'images médicales 3D multi-modalités multi-individus pour la corrélation anatomo-fonctionnelle cérébrale*, thèse de doctorat, ENST Paris, Paris, mars 1995.
- [MANGIN95b] J.-F. MANGIN, V. FROUIN, I. BLOCH, J. RÉGIS, ET J. LÓPEZ-KRAHE, *From 3D magnetic resonance images to structural representations of the cortex topography using topology preserving deformations*, Journal of Mathematical Imaging and Vision, vol. 5, 1995, pp. 297–318.
- [MANGIN96b] J.-F. MANGIN, J. RÉGIS, ET V. FROUIN, *Shape bottlenecks and conservative flow systems*, in IEEE Work. MMBIA, I. C. S. Press, ed., San Francisco, CA, USA, 1996, pp. 319–328.
- [MANGIN98] J.-F. MANGIN, O. COULON, ET V. FROUIN, *Robust brain segmentation using histogram scale-space analysis and mathematical morphology*, in Proc. 1st MICCAI, W. M. Wells, A. Colchester, et S. Delp, eds., LNCS-1496, MIT, Boston, USA, oct. 1998, Springer Verlag, pp. 1230–1241.
- [MANGIN98b] J.-F. MANGIN, J. RÉGIS, J.-B. POLINE, D. RIVIÈRE, C. POUPON, F. POUPON, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, F. DELAYE, O. PIZZATO, O. COULON, S. CROZIER, P. BELIN, P. REMY, M. ZILBOVICIUS, C. A. CLARK, D. L. BIHAN, D. HASBOUN, S. LEHÉRICY, D. DORMONT, O. DE DREUILLE, H. FOEHRENBACH, J.-F. GAILLARD, I. BLOCH, Y. SAMSON, ET V. FROUIN, *Place de l'anatomie dans la cartographie fonctionnelle du cerveau*, Annales de l'Institut Pasteur. Actualités. La neuro-imagerie, vol. 9, no. 3, 1998, pp. 243–258.
- [MARR76] D. MARR, *Early processing of visual information*, Phil. Trans. Royal Soc. London (B), vol. 273, 1976, pp. 483–524.
- [MARR82] ———, *Vision*, W. H. Freeman, New York, 1982.
- [MARSDEN83] J. MARSDEN ET T. HUGHES, *Mathematical foundations of elasticity*, Dover Publications, Inc., 1983.
- [MAY99] A. MAY, J. ASHBURNER, C. BUCHEL, D. J. MCGONIGLE, K. J. FRISTON, R. S. FRACKOWIAK, ET P. J. GOADSBY, *Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome*, Nature Medicine, vol. 5, no. 7, 1999, pp. 836–838.
- [MAZZIOTTA95] J. C. MAZZIOTTA, A. W. TOGA, A. C. EVANS, P. FOX, ET J. LANCASTER, *A probabilistic atlas of the human brain : theory and rationale for its development*, NeuroImage, vol. 2, 1995, pp. 89–101.
- [MOKHTARIAN02] F. MOKHTARIAN, N. KHALILI, ET P. YUEN, *Estimation of error in curvature computation on multi-scale free-form surface*, Int. J. Computer Vision, vol. 48, no. 2, 2002, pp. 131–149.
- [MOKHTARIAN98] N. K. MOKHTARIAN, F. ET P. YUEN, *Multi-scale 3-d free-form surface smoothing*, in Proc. British Machine Vision Conference, 1998, pp. 730–739.

- [MOLKO03] N. MOLKO, A. CACHIA, D. RIVIERE, J. MANGIN, M. BRUANDET, D. LE BIHAN, L. COHEN, ET S. DEHAENE, *Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin.*, Neuron, vol. 40, no. 8, 2003, pp. 847–858.
- [MOLKO04] ———, *Brain anatomy in turner syndrome : Evidence for impaired social and spatial-numerical networks.*, Cereb. Cortex, 2003, sous presse.
- [MORI02] S. MORI, R. XUE, J. ZHANG, P. VAN ZIJL, ET P. YAROWSKY, *High-resolution anatomical study of human fetal brain development based on diffusion tensor imaging*, in ISMRM 2002, Honolulu, Hawaii, 2002.
- [MORSE94] B. MORSE, S. PIZER, ET D. FRITSCH, *Robust object representation through object-relevant use of scale*, in SPIE'94 Image Processing, vol. 2167, 1994, pp. 104–115.
- [MORTON94] K. MORTON ET D. MAYERS, *Numerical Solution of Partial Differential Equations*, Cambridge University Press, 1994.
- [MOUNTCASTLE97] V. B. MOUNTCASTLE, *The columnar organization of the neocortex*, Brain, vol. 120, 1997, pp. 701–722.
- [MULLER94] F. MULLER, M. DOMMERGUES, Y. VILLE, F. LEWIN, N. DELVALEZ-MORICHON, C. NIHOUL-FEKETE, F. BARGY, Y. DUMEZ, ET A. BOUE, *Amniotic fluid digestive enzymes : diagnostic value in fetal gastrointestinal obstructions*, Prenat Diagn, vol. 14, no. 10, 1994, pp. 973–979.
- [MULLER96] F. MULLER, M. DOMMERGUES, L. BUSSIERES, S. LORTAT-JACOB, C. LOIRAT, J. OURY, Y. AIGRAIN, P. NIAUDET, P. AEGERTER, ET Y. DUMEZ, *Development of human renal function : reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine.*, Clin Chem, 1996.
- [MUMFORD85] D. MUMFORD ET J. SHAH, *Boundary detection by minimizing functionals*, in Proceedings of the International Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, San Fransisco, 1985.
- [MUMFORD89] ———, *Optimal approximations by piecewise smoothed functions and associated variational problems*, Communications on Pure and Applied Mathematics, vol. XLII, 1989, pp. 577–685.
- [NEIL98] J. NEIL, S. SHIRAN, R. MCKINSTY, G. SCHEFFT, A. SNYDER, C. ALMLI, E. AKBUDAK, J. ARONOVITZ, J. MILLER, B. LEE, ET T. CONTURO, *Normal brain in human newborns : apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor mr imaging.*, Radiology, vol. 209, no. 1, 1998, pp. 57–66.
- [NIELSEN94] M. NIELSEN, L. FLORACK, ET R. DERICHE, *Regularization and scale space*, Rapp. Tech. 2352, INRIA, 1994.
- [NITZBERG92] M. NITZBERG ET T. SHIOTA, *Nonlinear image filtering with edge and corner enhancement*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 14, no. 8, 1992, pp. 826–832.
- [OHNISHI00] T. OHNISHI, H. MATSUDA, T. HASHIMOTO, T. KUNIHIRO, M. NISHIKAWA, T. UEMA, ET M. SASAKI, *Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism*, Brain, vol. 123, 2000, pp. 1838–1844.

- [OHTAKE00] Y. OHTAKE, A. BELYANEV, ET I. BOGAEVSKI, *Polyedral surfaced smoothing with simultaneous mesh regularization*, in Proceedings of Geometrics Modeling and Processing. Theory and applications, 2000, pp. 229–237.
- [ONO90] M. ONO, S. KUBIK, ET C. D. ABERNETHEY, *Atlas of the Cerebral Sulci*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1990.
- [OSHER00] S. OSHER ET R. FEDKIW, *Level set methods*, Rapp. Tech. CAM Report 00-07, ULCA, 2000.
- [PASSINGHAM02] R. E. PASSINGHAM, K. E. STEPHAN, ET R. KÖTTER, *The anatomical basis of functional localization in the cortex*, Nature Reviews Neuroscience, vol. 3, 2002, pp. 606–616.
- [PAUS01] T. PAUS, D. L. COLLINS, A. C. EVANS, G. LEONARD, B. PIKE, ET A. ZIJDENBOS, *Maturation of white matter in the human brain : a review of magnetic resonance studies*, Brain Res Bull, vol. 54, no. 3, 2001, pp. 255–66.
- [PAUS99] T. PAUS, A. ZIJDENBOS, K. WORTHLEY, D. L. COLLINS, J. BLUMENTHAL, J. N. GIEDD, J. L. RAPOPORT, ET A. C. EVANS, *Structural maturation of neural pathways in children and adolescents : in vivo study*, Science, vol. 283, 1999, pp. 1908–1911.
- [PERONA90] P. PERONA ET J. MALIK, *Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 12, no. 7, 1990, pp. 629–639.
- [PIZER86] S. PIZER, J. KOENDERINK, L. LIFSHITZ, L. HELMINK, ET A. KAASJAGER, *An image description for object definition, based on extremal regions in the stack*, in Int. Conf. on Info. Proc. in Med. Imaging, Boston, 1986.
- [PIZER94] D. F. S. PIZER, E. CHANEY, A. LIU, S. RAGHAVAN, ET T. SHAH, *Cores for image registration*, in SPIE'94 Image processing, vol. 2167, 1994, pp. 128–142.
- [POLINE97] J.-B. POLINE, A. P. HOLMES, K. WORSLEY, ET K. J. FRISTON, *Human Brain Function*, Academic Press, 1997, ch. 5, pp. 85–106.
- [PONCE85] J. PONCE ET M. BRADY, *Toward a surface primal sketch*, in Three dimensional vision, T. Kanade, ed., New York Academic, 1985.
- [POUPON01] C. POUPON, J.-F. MANGIN, C. A. CLARK, V. FROUIN, J. RÉGIS, D. L. BIHAN, ET I. BLOCH, *Towards inference of the human brain connectivity from MR diffusion tensor data*, Medical Image Analysis, vol. 5, 2001, pp. 1–15.
- [POUPON98] F. POUPON, J.-F. MANGIN, V. FROUIN, ET I. MAGNIN, *Modèles déformables 3D fondés sur les invariants de moments*, in Actes du 11RFIA, U. B. P. Laboratoires des Sciences et Matériaux pour l'Electronique et l'Automatique, LASMEA-UMR 6602 du CNRS, ed., vol. II, Clermont-Ferrand, jan. 1998, AFCET, AFIA, pp. 377–386.
- [POUPON98b] C. POUPON, J.-F. MANGIN, V. FROUIN, J. RÉGIS, F. POUPON, M. PACHOT-CLOUARD, D. L. BIHAN, ET I. BLOCH, *Regularization of MR Diffusion Tensor Maps for Tracking Brain White Matter Bundles*,

- in Proc. 1st MICCAI, LNCS-1496, MIT, Boston, USA, oct. 1998, Springer Verlag, pp. 489–498.
- [PRECHTL97] H. PRECHTL ET C. EINSPIELER, *Is neurological assessment of the fetus possible ?*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, vol. 75, no. 1, 1997, pp. 81–84.
- [PRESS01] W. A. PRESS, B. A. OLSHAUSEN, ET D. C. VAN ESSEN, *A graphical anatomical database of neural connectivity*, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, vol. 356, no. 1412, 2001, pp. 1147–1157.
- [PROESMANS94] M. PROESMANS, E. PAUWELS, ET L. VAN GOOL, *Coupled geometry-driven diffusion equations for low-level vision*, in Geometry-Driven Diffusion in Computer Vision, ter Haar Romeny, ed., vol. 1, Kluwer Academic, 1994, ch. 9, pp. 191–228.
- [PRUESSMANN99] K. PRUESSMANN, M. WEIGER, M. SCHEIDEGGER, ET P. BOESIGER, “*sense : Sensitivity encoding for fast mri*,” Magn. Reson. Med., vol. 42, 1999, pp. 952–962.
- [PUFF94] D. PUFF, D. EBERLY, ET S. PIZER, *Object-based interpolation via cores*, in SPIE’94 Image processing, vol. 2167, 1994, pp. 143–150.
- [PURVES94] D. PURVES, *Neural activity and the growth of the brain*, Cambridge University Press, 1994.
- [RAKIC85] P. RAKIC, *Timing of major ontogenetic events in the visual cortex of the rhesus monkey*, Brain mechanism in mental retardation, Academic Press, New-York, 1985.
- [RAKIC88] ———, *Specification of cerebral cortical areas*, Science, 1988, pp. 170–241.
- [REGIS03] J. RÉGIS, J.-F. MANGIN, T. OCHIAI, V. FROUIN, D. RIVIÈRE, A. CACHIA, L. DO, ET Y. SAMSON, *The “sulcal roots” generic model : a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns.*, soumis, 2003.
- [REGIS94] J. RÉGIS, *Anatomie sulcale profonde et cartographie fonctionnelle du cortex cérébral*, thèse de doctorat en médecine, Université d’Aix-Marseille II, 1994.
- [REGIS95] J. RÉGIS, J.-F. MANGIN, V. FROUIN, F. SASTRE, J.-C. PERAGUT, ET Y. SAMSON, *Generic model for the localization of the cerebral cortex and preoperative multimodal integration in epilepsy surgery*, Stereotactic and Functional Neurosurgery, vol. 65, 1995, pp. 72–80.
- [RETTMAN02] M. RETTMAN, X. HAN, C. XU, ET J. PRINCE, *Automated sulcal segmentation using watersheds on the cortical surface*, NeuroImage, vol. 15, 2002, pp. 329–344.
- [RETTMANN99] M. E. RETTMANN, C. XU, D. L. PHAM, ET J. L. PRINCE, *Automated segmentation of sulcal regions*, in MICCAI’99, Cambridge, UK, LNCS-1679, Springer-Verlag, 1999, pp. 158–167.
- [RICHMAN75] D. RICHMAN, R. STEWART, ET J. HUTCHINSON, *Mecanical model of brain convolucional development*, Science, 1975, pp. 18–21.
- [RIVIERE00] D. RIVIÈRE, *Apprentissage de la variabilité inter-individuelle de l’anatomie corticale cérébrale pour la reconnaissance automatique des sillons*, thèse de doctorat, Univ. d’Évry Val d’Essonne, Évry, sep. 2000.

- [RIVIERE02] D. RIVIÈRE, J.-F. MANGIN, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, J.-M. MARTINEZ, V. FROUIN, ET J. RÉGIS, *Automatic recognition of cortical sulci of the human brain using a congregation of neural networks*, Medical Image Analysis, vol. 6, no. 2, 2002, pp. 77–92.
- [RIVIERE03] D. RIVIÈRE, J. RÉGIS, Y. COINTEPAS, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, A. CACHIA, ET J.-F. MANGIN, *A freely available anatomist/brainvisa package for structural morphometry of the cortical sulci*, in Proc. 9th HBM, Neuroimage vol 19 (2), 2003, p. 934.
- [ROLAND94] P. E. ROLAND ET K. ZILLES, *Brain atlases - a new research tool*, Trends in NeuroScience, vol. 17, no. 11, 1994, pp. 458–467.
- [ROLAND97] P. E. ROLAND, S. GEYER, K. AMUNTS, T. SCHORMANN, A. SCHLEICHER, A. MALIKOVIC, ET K. ZILLES, *Cytoarchitectural maps of the human brain in standard anatomical space*, Human Brain Mapping, vol. 5, no. 4, 1997, pp. 222–227.
- [ROSEBACKE01] ROSEBACKE, LINDEBERG, ET ROLAND, *Evaluation of using absolute vs. relative base level when analyzing brain activation images using the scale-space primal sketch*, Journal of Medical Image Analysis, vol. 5, no. 2, 2001, pp. 89–110.
- [ROUSSEEUW87] P. ROUSSEEUW ET A. LEROY, *Robust regression and outlier detection*, Wiley, 1987.
- [ROYACKKERS99] N. ROYACKKERS, M. DESVIGNES, H. FAWAL, ET M. REVENU, *Detection and statistical analysis of human cortical sulci*, Neuroimage, vol. 10, 1999, pp. 625–641.
- [RUDIN92] L. RUDIN, S. OSHER, ET E. FATEMI, *Nonlinear total variation based noise removal algorithms*, Physica, 1992, pp. 259–268.
- [RUECKERT03] D. RUECKERT, A. FRANGI, ET J. SCHNABEL, *Automatic construction of 3-d statistical deformation models of the brain using nonrigid registration*, IEEE Trans. Medical Imaging, vol. 22, no. 8, 2003, pp. 1014–1025.
- [RUELLE71] D. RUELLE ET F. TAKENS, *On the nature of turbulence*, Comm. Math. Phys., vol. 20, 1971, pp. 167–192.
- [SADIKU92] M. SADIKU, *Numerical Techniques in Electromagnetics*, CRC Press, 1992.
- [SANTORO02] G. E. SANTORO, R. MARTONAK, E. TOSATTI, ET R. CAR, *Theory of quantum annealing of an ising spin glass*, Science, vol. 295, no. 5564, 2002, pp. 2427–2430.
- [SARKISOV55] S. A. SARKISOV, *Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex*, Medgiz, Moscow, 1955.
- [SASTRE-JANER98] F. A. SASTRE-JANER, J. RÉGIS, P. BELIN, J.-F. MANGIN, D. DORMONT, M.-C. MAZURE, PSYCHOL. REV., V. FROUIN, ET Y. SAMSON, *Three-dimensional reconstruction of the human central sulcus reveals a morphological correlate of the hand area*, Cereb. Cortex, vol. 8, 1998, pp. 641–647.
- [SCHOTT97] J. R. SCHOTT, *Matrix analysis for statistics*, Probability and statistics, John Wiley and sons, New York, (NY), USA, 1997.

- [SCIFO03] P. SCIFO, A. CACHIA, N. BODDAERT, P. SONIGO, I. SIMOPN, M. ZILBOVICIUS, F. LETHIMONIER, D. L. BIHAN, F. BRUNELLE, ET J.-F. MANGIN, *Antenatal MR imaging for the study of fetus brain development*, in Proc. 9th HBMCD-RomNeuroimagevol 19 (2), New York, , USA, juin19–22 2003.
- [SENAT99] M. SENAT, J. BERNARD, P. SCHWARZLER, J. BRITTEN, ET Y. VILLE, *Prenatal diagnosis and follow-up of 14 cases of unilateral ventriculomegaly.*, *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 14, no. 5, 1999, pp. 327–332.
- [SERRA82] J. SERRA, *Image Analysis and Mathematical Morphology*, Academic Press, 1982.
- [SETHIAN96] J. A. SETHIAN, *Level set methods*, Cambridge University Press, 1996.
- [SEWELL88] G. SEWELL, *The Numerical Solution of Ordinary and Partial Differential Equations*, Academic Press, 1988.
- [SHEN03] D. C. SHEN D, *Very high-resolution morphometry using mass-preserving deformations and hamner elastic registration.*, *Neuroimage*, vol. 18, no. 1, 2003, pp. 28–41.
- [SILVESTER83] P. SILVESTER ET R. FERRARI, *Finite Elements for Electrical Engineers*, Cambridge University Press, 1983.
- [SOWELL02] E. SOWELL, P. THOMPSON, D. REX, D. KORNSAND, K. TESSNER, T. JERNIGAN, ET A. TOGA, *Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo : maturation in perisylvian cortices.*, *Cerebral Cortex*, vol. 12, no. 1, 2002, pp. 17–26.
- [SOWELL03] E. SOWELL, B. PETERSON, P. THOMPSON, S. WELCOME, A. HENKENIUS, ET A. TOGA, *Mapping cortical change across the human life span.*, *Nature Neuroscience*, vol. 6, no. 3, 2003, pp. 309–315.
- [STEINMETZ89] H. STEINMETZ, G. FÜRST, ET H.-J. FREUND, *Cerebral cortical localization : application and validation of the proportional grid system in MR imaging*, *J. Computer Assisted Tomography*, vol. 13, no. 1, 1989, pp. 10–19.
- [STEINMETZ90] H. STEINMETZ, G. FÜRST, ET H. J. FREUND, *Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates*, *Am. J. Neuroradiology*, vol. 11, 1990, pp. 1123–1130.
- [STEPHAN01] K. E. STEPHAN, L. KAMPER, A. BOZKURT, G. A. BURNS, M. P. YOUNG, ET R. KÖTTER, *Advanced database methodology for the collation of connectivity data on the macaque brain (CoCoMac)*, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, vol. 356, 2001, pp. 1159–1186.
- [SUBSOL98] G. SUBSOL, J. P. THIRION, ET N. AYACHE, *A scheme for automatically building three-dimensional morphometric anatomical atlases : application to a skull atlas*, *Med Image Anal*, vol. 2, no. 1, 1998, pp. 37–60.
- [SZIKLA77] G. SZIKLA, G. BOUVIER, T. HORI, ET V. PETROV, *Angiography of the human brain cortex*, Springer-Verlag, 1977.
- [TALAIRACH67] J. TALAIRACH, *Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale*, Masson, Paris, 1967.

- [TALAIRACH88] J. TALAIRACH ET P. TOURNOUX, *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System : An Approach to Cerebral Imaging*, Thieme Medical Publishers, Inc., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1988.
- [TAO02] X. TAO, J. L. PRINCE, ET C. DAVATZIKOS, *Using a statistical shape model to extract sulci curves on the outer cortex of the human brain*, IEEE Trans. Medical Imaging, vol. 21, no. 5, 2002, pp. 513–524.
- [THOMPSON00] P. M. THOMPSON, R. P. WOODS, M. S. MEGA, ET A. W. TOGA, *Mathematical/computational challenges in creating deformable and probabilistic atlases of the human brain*, Hum. Brain Mapp., vol. 9, 2000, pp. 81–92.
- [THOMPSON00b] P. THOMPSON, J. GIEDD, R. WOODS, D. MACDONALD, ET A. EVANS, A.C. TOGA, *Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps*, Nature, vol. 404, no. 674, 2000, pp. 190–193.
- [THOMPSON01] P. THOMPSON, T. CANNON, K. NARR, T. VAN ERP, V. POUTANEN, M. HUTTUNEN, J. LONNQVIST, C. STANDERTSKJOLD-NORDENSTAM, J. KAPRIO, M. KHALEDY, R. DAIL, C. ZOUMALAN, ET A. TOGA, *Genetic influences on brain structure*, Nature Neuroscience, vol. 4, no. 3, 2001, pp. 83–95.
- [THOMPSON02] P. THOMPSON, T. CANNON, ET A. TOGA, *Mapping genetic influences on human brain structure.*, Ann Med., vol. 34, no. 7-8, 2002, pp. 523–536.
- [THOMPSON03] P. THOMPSON, K. HAYASHI, G. DE ZUBICARAY, A. JANKE, S. ROSE, J. SEMPLE, D. HERMAN, M. HONG, S. DITTMER, ET A. DODDRELL, D.M. TOGA, *Dynamics of gray matter loss in alzheimer’s disease.*, Journal of neuroscience, vol. 23, no. 3, 2003, pp. 994–1005.
- [THOMPSON96] P. THOMPSON ET A. W. TOGA, *A surface-based technique for warping three-dimensional images of the brain*, IEEE Trans. Medical Imaging, vol. 15, no. 4, 1996, pp. 402–417.
- [THOMPSON96b] P. THOMPSON, C. SCHAWRTZ, ET A. TOGA, *High resolution random mesh algorithms for creating a probabilistic 3d surface atlas for the human brain*, Neuroimage, vol. 3, no. 1, 1996, pp. 19–34.
- [THOMPSON96c] P. THOMPSON ET A. W. TOGA, *Detection, visualization and animation of abnormal anatomic structure with a deformable probabilistic brain atlas based on random vector field transformation*, Medical Image Analysis, vol. 1, no. 4, 1996, pp. 271–294.
- [TODD82] P. H. TODD, *A geometric model for the cortical folding pattern of simple folded brains*, J. theor. Biol., vol. 97, 1982, pp. 529–538.
- [TOGA01] A. TOGA ET P. THOMPSON, *Maps of the brain.*, Anat Rec., vol. 265, no. 2, 2001, pp. 37–53.
- [TOGA02] A. W. TOGA ET P. M. THOMPSON, *New approaches in brain morphometry*, Am J Geriatr Psychiatry, vol. 10, no. 1, 2002, pp. 13–23.
- [TOGA03] A. TOGA ET P. THOMPSON, *Mapping brain asymmetry*, Nature Neuroscience, vol. 4, no. 1, 2003, pp. 37–48.

- [TOGA96] A. W. TOGA ET J. C. MAZZIOTTA, *Introduction to cartography of the brain*, in Brain Mapping. The Methods, A. W. Toga et J. C. Mazziotta, eds., Academic Press, 1996, pp. 3–25.
- [TOPKAR94] V. TOPKAR, A. SOOD, ET B. KJELL, *Performance analysis of 1-D scale-space algorithms for pulse detection in noisy image scans*, CV-GIP : Image Understanding, vol. 60, no. 2, 1994, pp. 191–209.
- [TORO03] R. TORO, *ontogenesis of the cortical organisation : modelling and analysis*, Thèse de doctorat, Paris VI, 2003.
- [TURNER48] O. TURNER, *Growth and development of the cerebral pattern in man.*, Neurol.Psychiatry, 1948, pp. 1–12.
- [TZOURIO-MAZOYER02] N. TZOURIO-MAZOYER, B. LANDEAU, D. PAPATHANASSIOU, F. CRIVELLO, O. ETARD, N. DELCROIX, B. MAZOYER, ET M. JO-LIOT, *Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain.*, Neuroimage, vol. 15, no. 1, 2002, pp. 273–89.
- [VAILLANT97] M. VAILLANT ET C. DAVATZIKOS, *Finding parametric representations of the cortical sulci using active contour model*, Medical Image Analysis, vol. 1, no. 4, 1997, pp. 295–315.
- [VALAT98] A. VALAT, M. DEHOUCK, P. DUFOUR, J. DUBOS, A. DJEBARA, L. DEWISMES, Y. ROBERT, ET P. F., *Fetal cerebral ventriculomegaly. etiology and outcome, report of 141 case*, J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), vol. 27, no. 8, 1998, pp. 782–789.
- [VAN-ESSEN92] D. C. VAN ESSEN, C. H. ANDERSON, ET D. J. FELLEMAN, *Information processing in the primate visual system : an integrated systems perspective*, Science, vol. 255, no. 5043, 1992, pp. 419–423.
- [VAN-ESSEN97] D. C. VAN ESSEN, *A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system*, Nature, vol. 385, no. 23, 1997, pp. 313–318.
- [VAN-ESSEN98] D. C. VAN ESSEN, H. A. DRURY, S. JOSHI, ET M. I. MILLER, *Functional and structural mapping of human cerebral cortex : solutions are in the surfaces*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 95, no. 3, 1998, pp. 788–795.
- [VERWER89] B. J. H. VERWER, P. W. VERBEEK, ET S. T. DEKKER, *An efficient uniform cost algorithm applied to distance transforms*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 11, no. 4, 1989, pp. 425–428.
- [VINCKEN95] K. VINCKEN, *Probabilistic multiscale image segmentation by the hyperstack*, thèse de doctorat, Universiteit Utrecht, Faculteit der Geneeskunde, 1995.
- [VINCKEN97] K. L. VINCKEN, A. S. E. KOSTER, ET M. A. VIERGEVER, *Probabilistic multiscale image segmentation*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 19, no. 2, 1997, pp. 109–120.
- [VOGT10] O. VOGT, *Die myeloarchitektonische felderung des menschlichen stirnhirns*, J. Psychol. Neurol., 1910.
- [VONECONOMO29] C. VON ECONOMO, *The cytoarchitectonics of the human cerebral cortex*, Oxford University Press, Oxford, 1929.

- [WATERSON07] D. WATERSON, *Complete bilateral interruption of the fissure orlando*, J. Anat., vol. 41, 1907, pp. 43–146.
- [WATKINS01] K. WATKINS, T. PAUS, J. LERCH, A. ZIJDENBOS, D. L. COLLINS, P. NEELIN, J. TAYLOR, K. J. WORSLEY, ET A. C. EVANS, *Structural asymmetries in the human brain : a voxel-based statistical analysis of 142 mri scans*, Cerebral Cortex, vol. 11, no. 9, 2001, pp. 868–877.
- [WEICKERT95] J. WEICKERT, *Multiscale texture enhancement*, in CAIP, S. Hlavac, ed., LNCS 970, Springer-Verlag, 1995, pp. 230–237.
- [WEICKERT97] J. WEICKERT, S. ISHIKAWA, ET A. IMIYA, *Linear scale-space has first been proposed in japan*, Journal of Mathematical Imaging and Vision, vol. 10, 1999, pp. 237–252.
- [WELCH94] W. WELCH ET A. WITKIN, *Free-form shape design using triangulated surfaces*, Proceedings of SIGGRAPH '94, Computer Graphics Proceedings, Annual Conference Series (July 1994, Orlando, Florida), 1994, pp. 247–256.
- [WELKER59] W. I. WELKER ET S. SEIDENSTEIN, *Somatic sensory representation in the cerebral cortex of the racoon (procyon lotor)*, Journal of Comparative Neurology, 1959, pp. 469–501.
- [WELKER63] W. WELKER, *Physiological significance of sulci in somatic sensory cortex of mammals of the family procyonidae*, J. Comp. Neurol., 1963, pp. 19–36.
- [WELKER89] W. WELKER, *Why does the cerebral cortex fissure and fold*, Cereb. Cortex, vol. 8B, 1989, pp. 3–135.
- [WHITAKER94] R. WHITAKER ET G. GERIG, *Vector-valued diffusion*, in Geometry-driven diffusion in computer vision, B. ter Haar Romeny, ed., Kluwer Academic, 1994, pp. 93–134.
- [WHITE94] L. E. WHITE, G. LUCAS, A. RICHARDS, ET D. PURVES, *Cerebral asymmetry and handedness*, Nature, vol. 368, 1994, pp. 197–198.
- [WHITE97] L. E. WHITE, T. J. ANDREWS, C. HULETTE, A. RICHARDS, M. GROELLE, J. PAYDARFAR, ET D. PURVES, *Structure of the human sensorimotor system. i : Morphology and cytoarchitecture of the central sulcus*, Cereb Cortex, vol. 7, no. 1, 1997, pp. 18–30.
- [WITKIN83] A. WITKIN, *Scale-space filtering*, in Int. Joint. Conf. on Artificial Intelligence, 1983, pp. 1019–1023.
- [WOERMANN99] F. G. WOERMANN, S. L. FREE, M. J. KOEPP, J. ASHBURNER, ET J. S. DUNCAN, *Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter-a rater-independent comparison of structural mri in patients with epilepsy*, Neuroimage, vol. 10, 1999, pp. 373–384.
- [WRIGHT95] I. C. WRIGHT, P. K. MCGUIRE, J. B. POLINE, J. M. TRAVERE, R. M. MURRAY, C. D. FRITH, R. S. FRACKOWIAK, ET K. J. FRISTON, *A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia*, Neuroimage, vol. 2, no. 4, 1995, pp. 244–252.
- [YOUSRY97] T. A. YOUSRY, U. D. SCHMID, H. ALKADHI, D. SCHMIDT, A. PERAUD, A. BUETTNER, ET P. WINKLER, *Localization of the motor hand*

- area to a knob on the precentral gyrus. a new landmark*, Brain, vol. 120, no. 1, 1997, pp. 141–57.
- [YUCEL02] M. YUCEL, G. STUART, P. MARUFF, S. WOOD, G. SAVAGE, D. SMITH, S. CROWE, D. COPOLOV, D. VELAKOULIS, ET C. PANTELIS, *Paracingulate morphologic differences in males with established schizophrenia : a magnetic resonance imaging morphometric study*, Biol Psychiatry, vol. 52, no. 1, 2002, pp. 15–23.
- [YUEN99] P. YUEN, N. KHALILI, ET F. MOKHTARIAN, *Curvature estimation on smoothed 3-d meshes*, in British Machine Vision Conference, 1999.
- [YUILLE86] A. YUILLE ET T. POGGIO, *Scaling theorems for zero crossings*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 8, no. 1, 1986, pp. 15–25.
- [ZEKI93] S. ZEKI, *A vision of the brain*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
- [ZENG99] X. ZENG, L. H. STAIB, R. T. SCHULTZ, H. TAGARE, L. WIN, ET J. S. DUNCAN, *A new approach to 3D sulcal ribbon finding from MR images*, in MICCAI'99, Cambridge, UK, LNCS-1679, Springer-Verlag, 1999, pp. 148–157.
- [ZILBOVICIUS00] M. ZILBOVICIUS, N. BODDAERT, P. BELIN, J.-B. POLINE, P. R. P, J.-F. MANGIN, L. THIVARD, C. BARTHELEMY, ET Y. SAMSON, *Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a pet study. positron emission tomography*, American Journal of Psychiatry, vol. 157, no. 12, 2000, pp. 1988–1993.
- [ZILLES88] K. ZILLES, E. ARMSTRONG, A. SCHLEICHER, ET H. J. KRETSCHMANN, *The human pattern of gyrification in the cerebral cortex*, Anat. Embryol., vol. 179, 1988, pp. 173–179.