HAL open science

Construction automatique de modèles de formes a partir d'informations a priori

Jonathan Bailleul, Su Ruan, Daniel Bloyet

To cite this version:

Jonathan Bailleul, Su Ruan, Daniel Bloyet. Construction automatique de modèles de formes a partir d'informations a priori. RFIA'04 - Reconnaissance des formes et intelligence artificielle, 2004, Toulouse, France. 10 pp. hal-00965347

HAL Id: hal-00965347

https://hal.science/hal-00965347v1

Submitted on 25 Mar 2014

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.

Construction automatique de modèles de formes a partir d'informations a priori

Automatic Shape Model building from a priori Information

Jonathan Bailleul, Su Ruan, Daniel Bloyet

GREYC - CNRS UMR 6072

Bd Maréchal Juin, 14050 Caen Cedex
(Jonathan.Bailleul | Su.Ruan | Daniel.Bloyet)@greyc.ismra.fr

Résumé

Nous proposons une méthode exploitant des connaissances a priori modélisées sous forme d'un atlas anatomique pour construire automatiquement un modèle de forme (PDM) de structures cérébrales en IRM 3D. Un ensemble d'apprentissage de formes 3D est d'abord construit par recalage de l'atlas sur un ensemble d'IRMs de patients. Ensuite, elles sont automatiquement annotées (disposition de points caractéristiques) via une méthode récemment développée par Davies et al. assurant une qualité optimale du modèle dérivé recourant à la théorie de "Minimum Description Length". Finalement, l'usage de ce modèle dans le cadre d'une délinéation automatique des structures cérébrales à partir d'IRMs 3D est envisagé.

Mots Clef

Reconnaissance de formes, Modèles de forme, Points caractéristiques, Apprentissage.

Abstract

We propose a method based on a priori knowledge provided by an anatomical atlases to automatically build a PDM shape model of anatomical structures in 3D Brain MRI. A training set of 3D shapes is first constructed by registering an anatomical atlas over a patient MRI database. Then, the shape instances are automatically landmarked in a PDM optimization framework : according to the recent method developed by Davies et al. [1], a "Minimum Description Length" principle-based objective function drives the optimization process to the "best" annotation for input training set. Finally, the use of this shape model for automatic delineation of structures from 3D Brain MRI is considered.

Keywords

Pattern Recognition, Active Shape Models, Landmarking, Training.

1 Introduction

La délinéation de contours de structures d'intérêt à partir d'IRMs anatomiques cérébrales est un champ de recherches qui doit son développement aux besoins exprimés par les médecins neuro-anatomistes et dont les applications cliniques concernent notamment la cartographie fonctionnelle du cerveau, l'étude de la variabilité de la forme d'une structure sur une population ou encore la quantification du volume de structures pour le diagnostic de pathologies.
Un ou plusieurs *experts anatomistes* peuvent généralement déterminer le contour des structures recherchées avec une qualité optimale - nous parlerons dorénavant de *délinéation* de structures. Malheureusement le temps nécessaire pour traiter ne serait-ce qu'un volume 3D est déjà prohibitif. De plus, l'interprétation des experts intervient lors de la délinéation, qui est alors sujette à une variabilité inter, voire intra-individuelle. De par le volume de données à traiter et le besoin de données stables, l'usage de méthodes automatiques devient rapidement indispensable.

Cependant, un obstacle majeur intervient dans notre domaine. En effet, le cerveau est composé de mélanges de 3 classes de tissu anatomique : le *Liquide Céphalo-Rachidien* (LCR) en noir, la *Matière Grise* (MG) et la *Matière Blanche* (MB). Ce mélange entraîne un très faible contraste aux frontières de la plupart des structures étudiées, ce qui handicape toute méthode de reconnaissance de forme basée sur des informations différentielles extraites de l'image. L'injection de connaissances a priori devient alors nécessaire pour compenser ce manque d'information et permettre la délinéation des structures.

1.1 Approche région

Nous avons tout d'abord considéré puis remanié la méthode 3D orientée régions [2] que J.H. Xue a développé dans notre laboratoire. La connaissance a priori est ici fournie sous forme d'un *atlas anatomique* $Atlas_a$ (Harvard SPL), i.e le résultat de la délinéation des structures d'intérêt (ventricules, putamens, noyaux caudés, thalami, hippocampes) sur un volume IRM de référence Ref_a (cf fig.1).

FIG. 1 – Coupes correspondantes de Ref_a (1) et de $Atlas_a$ (2). Vue 3D de $Atlas_a$ (3).

Dans cette méthode, les positions approximatives des structures sont estimées en projetant $Atlas_a$ sur l'IRM patient Mri_λ grâce à une fonction non-linéaire que l'on détermine par *recalage* (AIR 5 [3]) non-rigide de Ref_a vers Mri_λ. De ces positions estimées de chaque structure, nous allons déduire :

- Un *champ flou* quantifiant la probabilité d'appartenance d'un voxel à la structure courante à partir de sa distance et tenant compte des structures concurrentes (figure 8(2)).
- Des intervalles autorisés de label flou, déterminés d'après la sur-segmentation de Mri_λ par une approche FMRF[1], qui estime les proportions du mélange des tissus anatomiques (figure 8(3)).

Une délinéation est obtenue par croissance morphologique à partir de "germes" déterminés à l'intérieur de chaque structure : les voxels candidats sont retenus si leur valeur floue dépasse un seuil fixé et si leur label est compris dans les intervalles établis.

Bien que les résultats obtenus soient encourageants en termes de positionnement et de taux de couverture, des erreurs subsistent sous forme d'irrégularités sur le contour des structures : un contour peut alors présenter un aspect dissimilaire à celui issu de $Atlas_a$ ou même d'une délinéation-expert de Mri_λ (nb : les ventricules sont bien reconnus du fait de leur contraste très prononcé).
Même si d'autres méthodes floues parviennent à de meilleurs résultats [4][5], nous avons estimé qu'il s'avérait prioritaire de rechercher un modèle de forme capable de faire respecter des contraintes géométriques explicites extraites des connaissances a priori et tenant compte de la variabilité anatomique des formes recherchées.

1.2 Approche contour

Les *Contours Actifs* (ou *Snakes*, cf. [6] pour étude exhaustive), une fois positionnés sur l'image, permettent le détourage de formes 2D/3D en milieu relativement bruité et peu contrasté grâce à une formulation de contour qui minimise la courbure et est attirée par des différences d'intensité. Cependant, il n'y a aucune garantie sur le fait que le contour final respecte une quelconque "forme apprise", ce qui pose problème dans notre cas en autorisant par exemple la "fuite" d'un morceau de contour à travers un bord de trop faible contraste.

Cootes, Taylor et al. ont développé l'*Active Shape Model*[7] (ASM, ou *"Smart Snake"*) qui répond à ce problème en injectant dans la procédure de recherche une connaissance a priori sur la géométrie et les modes de déformation de la structure étudiée. Cette connaissance consiste essentiellement en un modèle statistique de forme nommé *Point Distribution Model*[8] (PDM) défini à partir d'un ensemble de *points caractéristiques* correspondants (*landmarks* en anglais) disposés sur les instances d'un ensemble d'apprentissage de la structure. Ainsi, le domaine des solutions est restreint à des contours représentatifs de l'ensemble d'apprentissage.
Des travaux plus récents proposent la combinaison d'un modèle statistique de forme et d'intensité pour une recherche encore plus précise : l'*Active Appearance Model*[9] (AAM).

[1] Champs flous aléatoires de Markov

La méthode ASM s'avère efficace en IRM 2D et donc largement utilisée et déclinée (*Improved ASM* de N. Duta [10]). Son utilisation en 3D reste néanmoins beaucoup plus restreinte étant donné la difficulté des problèmes posés par la disposition de points caractéristiques pertinents sur une forme 3D (nous parlerons d'*annotation* de structure) et, dans une moindre mesure, l'obtention d'un ensemble d'apprentissage de structures en 3D.
Certaines méthodes [11] ont entrepris de subdiviser des formes trop complexes en volumes plus simples (de type contour extrudé), pour lesquels on dispose des points caractéristiques sur des coupes 2D à espacement vertical régulier. Cela correspond à une classe assez réduite de formes qui ne recouvre pas nos structures, et exigerait dans notre cas un effort significatif pour la subdivision de chaque nouvelle structure en composantes élémentaires.
Aussi, Frangi et al. [12] ont entrepris l'annotation de l'ensemble d'apprentissage de manière originale : un modèle volumique moyen en est déduit, puis est polygonalisé et simplifié par les méthodes de *Marching Cubes* et de *Decimation*[13]. Les points subsistant à cette étape sont considérés comme représentatifs de la géométrie de la forme et de sa variation, puis propagés par recalage non-rigide sur l'ensemble d'apprentissage pour constituer les points caractéristiques.

Si toutes ces méthodes proposent automatiquement une annotation cohérente d'un ensemble d'apprentissage 3D, rien ne garantit en revanche ni la pertinence ni le caractère optimal du modèle PDM dérivé. Cependant, les récents travaux de Davies, Taylor et al. [1][14][15] parviennent à résoudre ce problème. L'annotation est alors formulée comme un problème d'optimisation de PDM, l'évaluation objective de la qualité d'un PDM étant rendue possible grâce à la mise en application de la théorie de la *Minimum Description Length*[2] (MDL).

1.3 Méthode proposée

Nous présentons une méthode permettant de créer automatiquement un modèle de forme PDM 3D optimal de 4 structures anatomiques cérébrales (Thalami, Putamens, Noyaux Caudés, Hippocampes) à partir d'un atlas référençant ces structures et d'un jeu d'IRMs anatomiques de patients. La méthode gère un effectifs d'IRMs a priori illimité, mais actuellement restreint a 27 par commodité. Aussi, la création du modèle d'une nouvelle structure ne requiert que son insertion dans l'atlas, sachant que l'atlas Harvard SPL actuellement utilisé en propose un nombre conséquent.

- Nous commençons par présenter les principales étapes de notre programme de création de PDMs 3D.
- Nous détaillons ensuite le fonctionnement général du modèle de forme PDM, modèle multidimensionnel et polyvalent nécessitant un ensemble d'apprentissage annoté de la forme étudiée.
- Nous expliquons ensuite comment, dans le contexte des IRMs cérébrales 3D, nous établissons automatiquement un ensemble d'apprentissage annoté qui détermine un modèle PDM de chaque structure d'intérêt. Nous commençons par déterminer un ensemble d'apprentissage de structures à partir d'un atlas anatomique, puis nous appliquons la méthode d'annotation automatique développée par R. Davies[1].
- Des résultats quantifiés de notre méthode sont alors présentés et discutés à l'issue des principales étapes du processus.
- Nous terminons notre présentation par un bref aperçu de la méthode de délinéation automatique des structures d'intérêt sur une IRM 3D actuellement développée. Grâce au modèle de forme, l'adaptation progressive du modèle moyen à l'image est alors contrainte à respecter l'information a priori représentée par l'ensemble d'apprentissage.

2 Schéma de la construction du modèle de forme

Nous proposons un programme qui, à partir d'un atlas anatomique volumique ($Atlas_a \& Ref_a$) de structures d'intérêt et d'une série d'IRMs anatomiques Mri_λ de patients, va déterminer pour chaque structure un modèle de forme PDM 3D. Voici les principales étapes du processus :

segmentation du cortex cérébral. Afin que les recalages à venir ne soient pas perturbés par les intensités des formes osseuses et tissus situés hors du cortex cérébral, nous commençons par segmenter ce dernier sur chaque Mri_λ par la méthode de Ruan et al.[16].

création d'un ensemble volumique d'apprentissage. Nous l'approximons pour l'ensemble des structures d'intérêt en effectuant un recalage[3] non-rigide de l'atlas anatomique vers chaque Mri_λ. Afin de rendre ce calcul plus court et d'en limiter les erreurs éventuelles, nous procédons d'abord à un alignement des Mri_λ par recalage rigide prenant pour référence Ref_a. Le résultat, que nous préférons pour l'instant contrôler visuellement (cf section 4.1), est ensuite lissé par application de filtres morphologiques.

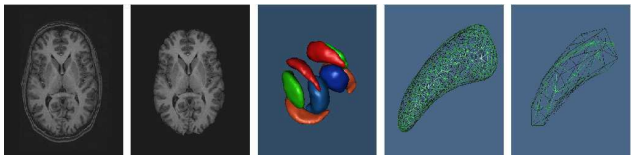

FIG. 2 – Etapes de la création d'un modèle PDM à partir d'IRMs cérébrales.

création d'ensembles surfaciques d'apprentissage. La recherche automatique de points caractéristiques nous impose une contrainte topologique (cf section 4.2) nous obligeant à étudier séparément les différentes structures d'intérêt, jusqu'à différencier leurs instances gauches et droites :

[2] longueur de description minimale

nous aurons dorénavant un ensemble d'apprentissage volumique pour chaque structure.
Une autre contrainte liée à la limitation du temps de calcul nous oblige à transformer chaque instance de volume d'un ensemble d'apprentissage en une surface triangulée relativement simplifiée par rapport à la géométrie d'origine, ce qui est réalisé par l'application de filtres *Marching Cubes* et *Decimation*[13]

annotation automatique. Une fois les structures séparées, il devient nécessaire de les réaligner afin d'étudier leur forme. Le nombre de sommets déterminé par décimation variant d'une surface à l'autre (de l'ordre de 1000), la méthode *Iterative Closest Point*[13] (ICP) est alors utilisée. Ensuite, un triangle de référence est désigné sur chaque instance afin d'expliciter une orientation commune : c'est une opération qui n'a pas encore été automatisée à ce jour.
Chaque ensemble d'apprentissage ainsi préparé est alors soumis au programme d'annotation développé par Kildeby, Larsen [17] à partir de la méthode de Davies, Taylor [15][1] détaillée en section 4.2. Le programme nous fournit en retour les points caractéristiques disposés sur chaque instance de chaque ensemble d'apprentissage : nous pouvons ensuite déterminer un modèle de forme PDM 3D de chaque structure d'intérêt (cf section 3).

3 Le "Point Distribution Model"

Le *Point Distribution Model*[8] (PDM) est un modèle de forme qui permet de déduire d'un ensemble d'apprentissage annoté les modes et amplitudes de variation autorisés pour la forme étudiée. Son intérêt consiste à contraindre un processus d'identification d'objets sur une image de faible contraste à respecter la forme apprise. Bien que ce modèle ne soit pas limité en dimension, nous resterons dans un premier temps dans le cadre 2D afin de simplifier les premières explications.

3.1 Annotation de l'ensemble d'apprentissage

La donnée de départ est une collection de n_s instances de contours de la forme étudiée, dont le nombre devrait être relativement élevé (au moins $\simeq 20$ en 2D [10][8]) afin que le modèle en soit suffisamment représentatif. De même, les instances sélectionnées devraient être de formes assez variées afin que le modèle soit suffisamment expressif.
Les contours continus sélectionnés sont ensuite annotés par n_l points caractéristiques (*landmarks*) placés sur les mêmes *loci* le long de l'ensemble d'apprentissage, et auxquels la forme va se réduire pour permettre l'étude de sa variabilité. Ces points caractéristiques se classent en deux catégories :

- La première est celle des points "clés", qui désignent soit des points définis par un praticien et donc de signification précise sur le plan anatomique, soit des points particuliers sur la forme (e.g de forte courbure).
- La seconde concerne les points intermédiaires, disposés uniformément sur le contour entre les précédents. Ils permettent d'une part de réduire la forme à une approximation polygonale relativement précise - ce qui sera utile par la suite pour retrouver le contour de l'objet sur l'image - et d'autre part de permettre au modèle de capturer l'information de variabilité.

Si on prend l'exemple simple de la main 2D [8][18][1], les points-clé seront placés sur la pointe des doigts et entre chaque doigt, tandis que des points intermédiaires seront disposés entre les précédents le long des doigts. La capacité d'apprentissage du modèle s'explique par le fait que le mouvement à travers l'ensemble d'apprentissage du point au sommet d'un doigt sera corrélé avec ceux des points sur son contour.

Les points caractéristiques peuvent donc être considérés comme des invariants de forme. Cependant, l'annotation d'un ensemble d'apprentissage constitue non seulement une interprétation de la géométrie de la forme étudiée, mais aussi de sa variation sur l'ensemble d'apprentissage. On peut déjà constater que l'annotation manuelle introduit une variabilité inter/intra experts, même si elle reste confinée à cette seule étape, contrairement au détourage manuel de l'ensemble d'apprentissage.

3.2 Détermination des modes et amplitudes de variation

La nécessité d'étudier la variation de la forme nous oblige à réduire chaque instance de l'ensemble d'apprentissage à un vecteur s_i construit par concaténation des composantes des points caractéristiques (i.e $s_i : \{x_1, y_1, ...x_{n_l}, y_{n_l}\}$), et donc de dimension $n_p = 2n_l$ dans le cas 2D. L'ensemble d'apprentissage s'écrit alors $\{s_i\}_{(i \in [1,n_s])}$.
La forme d'une structure étant indépendante de paramètres de taille ou de position, un alignement des s_i de l'ensemble d'apprentissage sur l'une d'entre elles est un préalable à l'étude de la forme. La technique standard est le *recalage de Procrustes rigide*[13] qui détermine, pour chaque instance, les paramètres de translation, rotation et homothétie permettant d'optimiser la correspondance entre points caractéristiques homologues dans le sens des moindres carrés des distances. Remarquons aussi que cette technique est aussi bien applicable en 2D qu'en 3D.
Une fois les instances de l'ensemble d'apprentissage alignées, un modèle moyen $\overline{s}$ peut alors être déterminé. Une *Analyse par Composantes Principales* (ACP) est alors appliquée sur la matrice de covariance de l'ensemble d'apprentissage. On obtient alors n_p vecteurs propres p^m orthogonaux et classés par ordre croissant des valeurs propres normalisées correspondantes λ_m. En fait, chaque vecteur propre p^m décrit un mode de variation linéaire appliqué à $\overline{s}$. Chaque mode m doit aussi être pondéré suivant l'importance de la variance du mode indiquée par la valeur propre λ_m.

Un modèle PDM consiste alors en un modèle moyen $\overline{s}$ complété par des modes p^m et amplitudes λ_m de variation

de forme. En pratique, nous autorisons une pondération de p^m de l'ordre de +- $3\lambda_m$. Nous constatons alors qu'un modèle PDM définit pour la forme apprise un espace de déformation autorisé, nommé *Allowable Shape Domain*[3] (ASD), et s'exprimant sous la forme suivante :

$$s_a = \overline{s} + \sum_{m=1}^{n_p} p^m b_i^m \quad (1)$$

Ainsi, chaque instance de forme s_a appartenant à l'ASD s'écrit par une composition des transformations linéaires décrites par les vecteurs propres orthogonaux p^m et appliquées à la forme moyenne $\overline{s}$. Les valeurs absolues des coefficients b_i^m sont donc bornées par $3\lambda_m$.
En général, nous pouvons constater une décroissance très rapide des valeurs propres, ce qui signifie que seul un nombre restreint $t < n_p$ de modes de variations est réellement significatif : ainsi, une fois la forme moyenne et les t principaux vecteurs propres fixés, chaque s_a peut être approximée par un vecteur-identifiant $\{b_i\}_{(i\in[1,t])}$ très compact.

3.3 Discussion

Le modèle PDM déduit d'un ensemble d'apprentissage un espace de forme ASD ellipsoïdal de dimension t qui recouvre l'ensemble d'apprentissage et permet de construire une infinité d'instances conformes en fixant des valeurs correctes aux composantes du vecteur-identifiant i_a : $\{b_i\}_{(i\in[1,t])}$. Par conséquent, étant donné une nouvelle instance de forme annotée s_c, il sera possible de déterminer quel i_c permet de la représenter : en vérifiant si ses composantes sont comprises dans les intervalles autorisés, on peut alors déterminer si s_c appartient ou non à l'ASD.
Le PDM est donc bien un modèle de forme explicite, qui fait figure de standard dans notre domaine et a été largement utilisé pour la segmentation d'images IRM 2D dans le cadre de procédures de recherche : les *Active Shape Models* [10][7][8].

Les PDMs sont alors complétés d'informations d'intensité différentielle (e.g profils de niveaux de gris) extraites des images IRM sur lesquelles les contours segmentés de l'ensemble d'apprentissage ont été déterminés, informations collectées le long de normales au contour et généralement au niveau des points caractéristiques. La procédure de recherche consiste alors à placer le modèle moyen $\overline{s}$ sur une position estimée déduite de l'ensemble d'apprentissage, puis à déplacer itérativement les points caractéristiques sur l'image le long des normales afin d'obtenir une correspondance optimale avec les informations différentielles apprises. Les modes et amplitudes de variation permettent de détecter les points caractéristiques responsables d'une éventuelle "sortie" de la forme courante de l'ASD lors du processus, puis de reprendre son cours à partir d'une instance conforme jusqu'à idempotence.

[3]domaine autorisé de forme

Cependant, l'annotation doit être considérée comme une phase critique, étant donné que des points caractéristiques disposés de manière "non-judicieuse" (e.g répartition basée sur l'abscisse curviligne) produiront dans le cas général un ASD dont les instances de forme s_a seront visiblement dissimilaires de celles de l'ensemble d'apprentissage.

4 Construction automatique de PDMs en IRM 3D

Quelle que soit la dimension considérée, la construction d'un modèle de forme PDM requiert un nombre suffisamment important d'instances de la forme étudiée, instances devant être annotées par des points caractéristiques disposés judicieusement. Nous allons décrire comment ces deux problèmes ont été résolus dans le cadre de notre modèle de structures anatomiques en IRM 3D.

4.1 Création d'un ensemble d'apprentissage

Dans le domaine de l'imagerie médicale, des PDMs cohérents ont pu être construits à partir d'un nombre n_s relativement réduit ($\simeq$ 20 dans [10][8][1]) d'instances de forme. De la part de l'expert chargé de déterminer les contours sur les images de l'ensemble d'apprentissage, cette tâche requiert un effort relativement raisonnable.
Mais capturer la variabilité d'une forme 3D, a priori nettement plus complexe de par sa géométrie, devrait normalement requérir un n_s nettement plus grand (e.g 82 instances d'Hippocampe dans [1]). Cela devient d'autant plus dramatique dans la mesure où la délinéation manuelle de nos structures 3D consiste en la délinéation de leurs contours sur une trentaine de coupes en moyenne.
Le recours à un expert n'est dès lors plus raisonnable, et une méthode automatique de détermination d'instances devient indispensable à ce stade. Cela est paradoxal, dans la mesure où permettre d'établir une procédure de délinéation est justement le but final de notre modèle ! La plupart des méthodes considérées utilisent pourtant des délinéations fournies par des experts, mais avec pour contrepartie évidente une cardinalité souvent limitée et surtout un choix réduit de structures qui n'est pas compatible avec notre objectif. Pour résoudre ce problème, nous avons dû choisir une méthode arbitraire mais néanmoins cohérente : comme indiqué dans notre approche préliminaire (cf section 1.1), nous déterminons les contours estimés des structures par recalage non-linéaire de l'atlas anatomique sur l'IRM de l'ensemble d'apprentissage, et nous postulons que ces estimations peuvent être admises comme contours de l'ensemble d'apprentissage.
Un choix aussi arbitraire doit nécessairement être défendu avec rigueur. Les arguments qui permettent d'établir sa pertinence sont les suivants :

- *Le recalage non-linéaire donne des résultats stables et cohérents.* Etablir la transformation minimisant une somme de moindres carrés entre deux IRMs est avant tout un procédé de recherche global guidé par les principales différences d'intensité de l'image, qui peut

être raffiné localement par déformation non-linéaire locale. Dans notre contexte, on peut interpréter son déroulement comme suit. Avant tout, les deux cortex vont être adaptés l'un à l'autre sachant que le fond de l'image est noir et qu'ils sont constitués de matière blanche et grise en périphérie. Un premier positionnement globalement cohérent des noyaux centraux est alors assuré, même si leur contraste très faible ne peut pas peser ici. Ensuite, La présence des ventricules (LCR noir) enserrant tous nos noyaux centraux (figure 1(3)) va permettre un recalage relativement plus sûr de ces noyaux, dont les différence d'intensité vont alors rentrer en ligne de compte pour les plus contrastés.

- *Les erreurs restent toujours minimes*. L'intensité des noyaux jouant très peu dans le processus, les erreurs sont forcément inévitables. Mais au terme d'un contrôle visuel sur tous les volumes considérés, nous n'avons jamais repéré de dissimilarité flagrante entre le contour estimé par recalage et le "contour-expert", comme le montre la figure 3(1). Si des erreurs significatives sont souvent visibles pour les ventricules (en noir), ils sont exclus du modèle car très variables et déjà identifiés (cf section 1.1). Des erreurs moins sensibles arrivent parfois à d'autres structures, mais en pratique ne perdurent pas en profondeur : c'est un des aléas de notre hypothèse qui utilise un modèle moyen dans lequel toutes les structures sont recalées en même temps.

- *La variabilité prime sur la précision*. Le but de l'ensemble d'apprentissage est de permettre la création d'un modèle moyen et la modélisation de la variabilité de la forme étudiée. S'il est nécessaire que les instances qui le composent soient correctes - ce qui semble être le cas -, de petites erreurs ont peu de chances d'altérer la forme finale du modèle moyen d'un grand ensemble d'apprentissage, ce qui est à considérer étant donné le nombre élevé d'instances de formes ($\simeq$ 4000 IRMs disponibles via le centre Cyceron) que nous pourrions éventuellement atteindre du fait du caractère automatique de la méthode. Le but du modèle moyen est avant tout d'être une estimation initiale de la forme, estimation destinée à être adaptée à l'image courante. La variabilité de l'ensemble d'apprentissage , qui est la véritable information du modèle, devrait pouvoir être capturée de manière cohérente étant donné l'ordre de qualité des estimations.

- *Possibilité de raffinement itératif*. Le but du modèle PDM 3D est de s'adapter aux informations de l'IRM afin de fournir une délinéation précise et cohérente des structures. Une fois ce modèle créé avec l'hypothèse actuelle, un ensemble d'apprentissage plus précis pourra alors être automatiquement déterminé par cette méthode. Il est alors envisageable d'itérer ce processus jusqu'à une certaine idempotence.

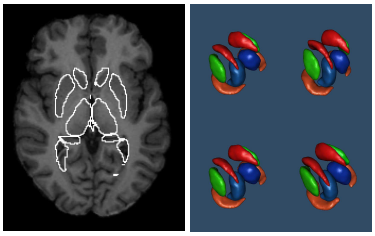

FIG. 3 – Contours des structures obtenus par recalage de $Atlas_a$ projetés sur Mri_λ (1). Instances d'atlas projetées sur 4 patients différents (2).

La figure 3 (2) montre une collection d'instances de forme obtenues par ce procédé : la variabilité de la forme de chaque structure semble visible, et leur forme semble similaire à celle de l'atlas. Dorénavant, les structures d'intérêt, ici présentes sous forme de volumes de voxels, seront traitées séparément.

4.2 Annotation automatique de l'ensemble d'apprentissage

L'annotation de formes 3D est l'obstacle principal qui a longtemps limité le développement des PDM dans cette dimension. Si l'annotation manuelle d'un nombre raisonnable de formes 2D reste à la portée d'un expert, le nombre d'instances de forme et le nombre de couches en jeu rend le passage en 3D peu viable. De plus, l'annotation constitue une interprétation de la géométrie de la forme et de sa variation : en pratique, il devient difficile voire impossible de recourir à l'intuition pour annoter une forme 3D non-triviale que nos structures anatomiques peuvent décrire.
Nous avions déjà essayé sans succès de réaliser une annotation 3D à partir d'une séquence d'annotations manuelles 2D. Repérer des points anatomiques signalés par des experts et identifiés par une série de contraintes géométriques à satisfaire serait une possibilité à envisager, bien que probablement complexe à mettre en oeuvre et nécessitant un travail important pour tout ajout de structure.

Il apparaît que, dans notre contexte, le principal critère pour retenir une méthode d'annotation soit son caractère automatique, secondé par la capacité à traiter uniformément une classe de formes assez vaste pour recouvrir nos structures d'intérêt. Les récents travaux de Rhodri Davies et al.[1][14][15] permettent a priori de répondre à ces exigences. Le procédé d'annotation de l'ensemble d'apprentissage est exprimé sous la forme d'une procédure d'optimisation de type *Neder Mead Simplex*, qui envisage sans a priori une vaste classe d'annotations possibles pour chaque instance. A chaque étape du processus, la pertinence de l'annotation courante est évaluée en calculant le modèle PDM issu de l'annotation puis en quantifiant sa qualité par une fonction objective faisant appel à la théorie de la *Minimum Description Length* (MDL). Cette estimation permet

au processus d'optimisation itérative de converger vers un minimum global désignant de manière à la fois purement objective et automatique la meilleure annotation possible pour l'ensemble d'apprentissage considéré.
Nous allons présenter ici les grandes lignes de cette méthode, que nous avons employé sous la forme de l'implémentation proposée par Allan Reinhold Kildeby [17].

Modélisation d'hypothèses d'annotation. Considérons une grille initiale de n_s points caractéristiques répartis uniformément sur une surface donnée. L'idée est ici de déterminer quelles sont les transformations à appliquer à la grille pour que ses points caractéristiques, une fois projetés sur une instance de l'ensemble d'apprentissage, décrivent une hypothèse d'annotation parmi un domaine qui soit le plus vaste possible. Il incombera à l'algorithme du Simplex de sélectionner le jeu d'hypothèses décrivant le meilleur modèle PDM.

La terminaison du processus d'optimisation (ici, *Neder-Mead Simplex*) requiert un nombre réduit de paramètres, de même que des possibilités de subdivision récursive. C'est pourquoi un repère sphérique a été adopté pour représenter la grille de points caractéristiques, étant donné la facilité avec laquelle on peut reparamétriser une sphère ($P_s = F(\theta, \phi)$) afin de modéliser des déformations d'annotation.

La fonction de distribution cumulée d'un *noyau de Cauchy* a été retenue à cette fin :

$$f(\theta) = \frac{1}{1+A}\left(\theta + \arccos\left(\frac{(1+\alpha^2)\cos\theta - 2\alpha}{1+\alpha^2 - 2\alpha\cos\theta}\right)\right) \tag{2}$$

, avec A le paramètre libre d'amplitude du noyau, et $\alpha = \exp -a$ ($a \in \mathbb{R}$) sa largeur fixe. On peut constater sur la figure 4 (1-3) l'effet d'une reparamétrisation définie par un seul noyau : il s'agit d'une transformation θ-symétrique, de portée essentiellement locale. Pour modéliser une large classe de transformations sur toute la sphère, n_l noyaux de Cauchy sont disposés uniformément sur sa surface, la subdivision se faisant par la méthode du papillon (fig. 4 (4)) : on peut constater que la composition de ces transformations symétriques permet de décrire une vaste classe d'annotations.

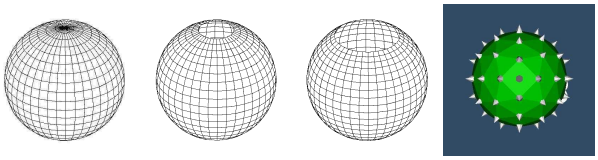

FIG. 4 – Reparamétrisations d'une sphère-unité par un noyau de Cauchy de largeur $\alpha = 0.5$ situé au pôle Nord et d'amplitudes successives : 0 (1), 0.05 (2) et 0.1 (3) : les points de la sphère sont "chassés" de la position du noyau. Positions de tous les noyaux sur la sphère (4).

Une déformation de points caractéristiques peut donc s'exprimer uniquement à partir de n_l valeurs d'amplitude. Afin d'optimiser l'annotation globale de l'ensemble d'apprentissage, les amplitudes sont optimisées séparément pour chaque noyau sur chaque instance par le Simplex. L'ordre de passage des noyaux est donné par la subdivision récursive de la sphère, la largeur α du noyau décroissant avec le niveau de récursion afin de passer progressivement de déformations d'échelle globale à locale.

Projection d'annotations sur l'ensemble d'apprentissage. Nous avons permis à une méthode d'optimisation Simplex d'exprimer une vaste classe d'annotations d'une sphère par n_l points caractéristiques grâce à un jeu de paramètres réduit. Cependant, la détermination du PDM exigeant le report de ces points caractéristiques sur chaque instance de structure anatomique, il est nécessaire de déterminer des fonctions de passage entre les deux repères.

En premier lieu, une transformation conformale préservant les mesures d'angles est recherchée pour projeter la surface 3D de l'instance sur une sphère. Cela passe par la résolution d'un système d'équations aux dérivées partielles, qui nécessite une discrétisation pour rendre le temps de calcul abordable[17]. Ainsi, chaque instance de forme composée de voxels doit d'abord être transformée en surface triangulée via l'algorithme des *Marching Cubes*, puis simplifiée par *Decimation*.
Si la transformation conformale préserve les mesures d'angles entre les arêtes des triangles correspondants sur la structure et sur la sphère, une transformation idéale devrait aussi préserver les mesures d'aire entre ces triangles. Sachant qu'une conciliation rigoureuse de ces deux objectifs est impossible d'après la théorie des projections, une solution approximative est alors déterminée en optimisant la position de chaque sommet de triangle dans le sens des moindres carrés des différences d'aire[17].

Une série de transformations cohérentes associant toute instance de forme de l'ensemble d'apprentissage à une sphère annotée est donc déterminée par optimisation afin de permettre le calcul du PDM. Cependant, ce choix impose que la topologie des surface des structures étudiées soit celle d'une sphère (i.e pas de trous comme sur le tore, par exemple), ce qui nous oblige à séparer nos structures d'intérêt lors de la phase d'annotation.
A notre stade, nous mesurons mal les implications de cette limitation inhérente dans la mesure où nous travaillons sur une seule structure à la fois par mesure de lisibilité des résultats. Mais a terme, annoter séparément chaque structure risque d'occulter les corrélations de forme dont notre ensemble d'apprentissage est pourtant riche (cf fig. 1(3), [10]). Nous ne pouvons qu'accepter cette contrainte inhérente au fonctionnement de la procédure d'annotation, qui d'autre part s'avère fort secourable et ne semble pas proposer d'alternative. Il faut cependant remarquer que traiter toutes les structures de concert à ce stade obligerait à recal-

culer tous les PDMs pour ajouter toute nouvelle structure, et qu'il sera toujours envisageable de compenser cette imprécision au stade de la procédure de délinéation (cf section 7).

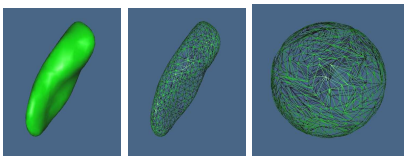

FIG. 5 – Instance de Putamen sous forme volumique (1) et de surface polygonale simplifiée (2). (3) : Projection de (2) sur une sphère.

Evaluation de l'annotation courante. Pour guider l'optimisation vers la meilleure annotation possible de l'ensemble d'apprentissage, il reste encore à quantifier la qualité d'un PDM obtenu à partir d'une hypothèse d'annotation arbitraire. Nous allons présenter le principe de la fonction objective développée par Davies et al.[1] qui recourt à à la théorie de la *Minimum Description Length (MDL)*.

L'idée de la MDL consiste à transmettre le modèle PDM comme un message discret, contenant à la fois les paramètres du modèle et les données encodées : le modèle discrétisé pourra ainsi être évalué en cherchant le meilleur équilibre entre précision et concision, cette dernière tendant à favoriser la généralisation du modèle et donc sa capacité à reconnaître de nouvelles instances conformes. Dans notre cas, la discrétisation consiste seulement à exprimer les coordonnées des points caractéristiques en coordonnées-voxel entières du volume d'origine.
Nous savons déjà qu'un ensemble d'apprentissage annoté $\{s_i\}_{(i\in[1,n_s])}$ est un nuage de points n_p-dimensionnels compris dans une hyperellipsoïde. Le rôle de l'ACP est de déterminer un système de coordonnées aligné sur les principales directions des données n_p dont les axes sont les vecteurs propres. Nous partons alors de l'hypothèse que $\{s_i\}_{(i\in[1,n_s])}$ peut alors être modélisé par une distribution Gaussienne multivariée. D'après l'équation 1 et du fait de l'orthogonalité des vecteurs propres, on constate que cette distribution se projette sur les vecteurs propres en n_p distributions Gaussiennes centrées sur zéro. De ce fait, nous pouvons exprimer $\mathcal{L}_{model}$, la MDL du modèle PDM, comme :

$$\mathcal{L}_{model} = \sum_{m=1}^{n_p} \mathcal{L}_{params} + \mathcal{L}_{data} \tag{3}$$

avec $\mathcal{L}_{params}$ la MDL des paramètres du modèle Gaussien codant les données, et $\mathcal{L}_{data}$ la MDL des données codées. D'après la théorie de Shannon[19], la MDL d'une donnée y codée par un modèle statistique P vaut :

$$\mathcal{L}_y = -\log P(y) \tag{4}$$

Davies développe ainsi l'équation 3 en expressions qui se révèlent être des fonctions de la variance du mode.
Du fait de la discrétisation, on considère qu'un mode dont la variance est d'un ordre de grandeur proche du voxel n'est pas significatif. Cela permet alors de déterminer un groupe de n_{sign} principaux modes et de réécrire l'équation 3 :

$$\mathcal{L}_{model} = \sum_{m=1}^{n_{sign}} \mathcal{L}_{sign} + \sum_{m=n_{sign}}^{n_p} \mathcal{L}_{resid} \tag{5}$$

Nous pouvons alors constater que minimiser la MDL du PDM courant consiste a priori à diminuer le nombres de modes significatifs afin de favoriser la généralisation du modèle, tandis qu'une pénalité est appliquée si les modes résiduels ont une MDL trop importante, i.e une variance cumulée significative témoignant d'un mauvais centrage des axes de l'ellipsoïde. Ainsi, cette formulation oriente le processus d'optimisation vers une hypothèse d'annotation de l'ensemble d'apprentissage qui fournit le modèle PDM qui soit le meilleur compromis entre généralisation et précision.

5 Résultats

Cette méthode a été appliquée en utilisant un ensemble d'apprentissage de 35 volumes IRMs fournis par Cyceron : 27 ont été retenus après contrôle visuel de la qualité du recalage non-rigide, cet effectif étant relativement proche de celui de certaines études réalisées à partir de segmentations-expert [20].
En exceptant les étapes manuelles résiduelles, l'ensemble du processus de création des ensembles d'apprentissage surfaciques des versions gauche et droite de nos 4 structures dure environ 8 heures sur une station Sunblade 1000 (SPARC 900Mhz / 1Go Ram).
Une fois ces étapes automatisées, nous envisagerons alors d'étendre l'ensemble d'IRMs dans la mesure où cette partie du calcul est incrémentale. Bien que près de 4000 IRMs soient disponibles, il est probable que, au-delà d'un certain seuil, le modèle PDM final ne change pas significativement.

Les ensembles d'apprentissage ont été annotés via le programme de Allan Reinhold Kildeby [17] implémentant la méthode de Davies [1] (environ 2 heures sur un PC Celeron 1Ghz / 256Mo Ram), puis les PDMs correspondant ont été calculés (quelques minutes).
D'un point de vue quantitafif, cette seconde étape doit être réitérée à chaque modification de l'ensemble d'apprentissage, le temps d'annotation croîssant de manière linéaire. Même si le temps de calcul total s'avère très long, il faut comprendre que la construction d'un modèle est une tâche ponctuelle et donc sans incidence sur les performances des méthodes ultérieures de délinéation.
L'aspect qualitatif des résultats de cette étape est difficile à évaluer précisément. Davies [1] établit un protocole de comparaison de méthodes d'annotation d'un même en-

semble d'apprentissage, mais rien qui permette d'évaluer directement la pertinence d'une annotation. Nous pourrons cependant considérer d'effectuer les tests préconisés afin de vérifier que les résultats de variance sont bien d'un ordre de grandeur comparable à ceux diffusés.

En attendant ces tests ultérieurs, nous pouvons constater que l'essentiel de la variance de nos modèles est exprimé par un petit nombre de modes significatifs (5 modes pour 70% de la variance, cf figure 5), ce qui est l'indice d'une compacité satisfaisante du modèle. Aussi, nous pouvons vérifier que les modes de déviation appris par le modèle génèrent tous, dans la limite des amplitudes autorisées, des instances de forme qui soient d'une apparence compatible avec leur ensemble d'apprentissage (figure 7). Il ne s'agit pas d'un critère très rigoureux, bien qu'une annotation inadaptée donne très souvent des instances visiblement non conformes (e.g : doigts non longilignes pour l'exemple de la main).

Mode	Left Putamen (%)	Left Thalamus (%)
1	31.3109	33.2352
2	16.1430	20.0235
3	11.7009	7.2088
4	10.2925	6.9884
5	4.7667	3.2301
6	4.5503	3.1204
7	3.2502	2.5605

FIG. 6 – Pourcentages de variance des premiers modes de variation des Putamens et Thalami gauches.

Cependant, nous avons remarqué que le processus d'annotation générait des annotations erronées sur certaines instances, sur lesquelles les points caractéristiques déposés ne marquaient pas tous les même loci anatomiques que la majorité des annotations. Nous les avons donc écartés du modèle PDM pour obtenir des résultats cohérents, mais cela met en évidence un dysfonctionnement probable de la méthode. Cela est certainement dû au fait que la géométrie des triangles des surfaces que nous soumettons est assez variable du fait du caractère variable de la décimation, ce qui tend à rendre la projection conformale instable. La solution envisagée actuellement consiste à effectuer une transformation de voxels en surfaces à partir de triangles identiques ou très similaires.

Même si des corrections sont actuellement en cours, le modèle en l'état actuel est néanmoins cohérent dans la mesure où pour chaque structure, les formes moyennes et leurs modes de variation respectent tous la forme apprise. Cela nous permet alors d'envisager une nouvelle méthode de reconnaissance de structures anatomiques qui va adapter le modèle moyen à l'image IRM du patient en se basant sur plusieurs critères concurrents afin de réduire le risque d'erreur dû au faible contraste des images (cf. section 7).

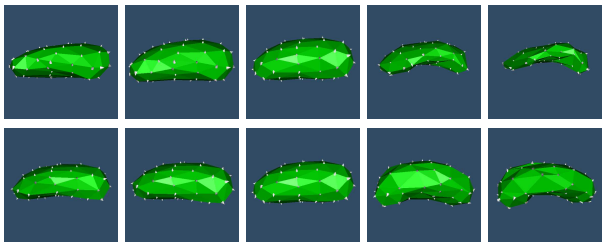

FIG. 7 – Génération de 4 nouvelles instances du Putamen gauche en manipulant le 1er (ligne 1) et le 2ème (ligne 2) mode de variation.

6 Conclusion

Le principal intérêt de cette méthode est de proposer une construction de modèles de forme PDM 3D de structures cérébrales qui soit automatique, notamment en ce qui concerne la délinéation et l'annotation de structures. A partir d'un atlas anatomique représentant un grand nombre de structures (pour l'instant Putamens, Thalami, Noyaux caudés et Hippocampes) et d'un ensemble d'IRMs de patients, un ensemble d'apprentissage de structures est déterminé automatiquement selon des hypothèses cohérentes et avec une qualité suffisante. Il est ensuite décomposé en ensembles d'apprentissage distincts pour chaque structure. Ceux-ci sont alors automatiquement annotés en utilisant la méthode de Davies[1]/Kildeby[17] à partir de critères purement objectifs assurant, en principe, une pertinence optimale du modèle PDM. Nous pouvons alors envisager l'usage de ce modèle dans le cadre d'une méthode de délinéation automatique et fiable des structures d'intérêt sur des IRMs anatomiques 3D (cf. section 7).

7 Perspectives

Le rôle du modèle de forme PDM 3D est de réguler une procédure de délinéation de structures d'intérêt en IRM 3D. Il s'agit de positionner assez correctement sur l'image le modèle moyen de la structure, puis d'exploiter autant que possible les informations de l'image pour déformer itérativement le modèle jusqu'à une certaine convergence. Nous allons présenter les grandes lignes de la méthode que nous développons actuellement :

Positionnement du modèle moyen sur l'image. Si, dans le cas 2D, une position moyenne du modèle peut être apprise à partir de l'ensemble d'apprentissage , il demeure une certaine imprécision sur l'orientation de la forme qui risque de devenir trop importante en 3D pour permettre une compensation par la procédure de recherche.
Compte-tenu de nos hypothèses, nous avons utilisé le recalage non-linéaire de l'atlas pour fournir une estimation volumique de la position de la structure, qui est ensuite transformée en une surface polygonale sur laquelle nous recalons le modèle moyen de la structure par la méthode ICP. Il se trouve ainsi projeté dans le système de coordonnées de l'image IRM (figure 8(1)) avec une erreur qui s'avère limitée et sans que nous ayons besoin de calculer des positions

ou orientations moyennes.

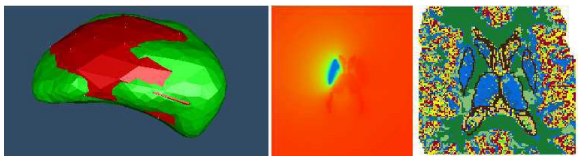

FIG. 8 – (1) : Projection de la forme moyenne du Putamen gauche (rouge) sur son estimation dans l'IRM patient (vert). (2) : Champ flou de distance associé. (3) : Segmentation FMRF de l'IRM patient.

Adaptation du modèle moyen à l'image. Le cadre général de la méthode est déjà défini dans le cas 2D [8][7][10] (cf section 3.3), et se généralise naturellement au cas 3D [20][21]. Il s'agit de déplacer itérativement chaque point caractéristique dans l'image le long de sa direction normale afin d'optimiser la correspondance de profils de niveau de gris issus de lensemble d'apprentissage. Sachant que les points caractéristiques peuvent facilement prendre des positions erronées au voisinage de bords peu contrastés, le modèle de forme intervient globalement pour assurer la cohérence de la géométrie du modèle dans la limite des modes de variation appris.
Néanmoins, nous ne pouvons pas appliquer cette méthode classique à la lettre dans la mesure où le centrage des profils sur notre ensemble d'apprentissage estimé n'est qu'approximatif. Nous sommes donc contraints de nous contenter des informations apportées par l'image courante telles que les variations de niveaux de gris aux frontières ou des mesures de régularité à l'intérieur de la structure. Nous pouvons aussi exploiter des sources de données probabilistiques déjà déterminées dans [2] (cf section 1.1) : en premier lieu, le champ flou de distance (figure 8(2)) permet de faire intervenir les corrélations de forme des structures voisines, notamment en décourageant les déplacements d'un points caractéristiques de la structure courante vers les zones de prédilection de structures concurrentes. Aussi, la segmentation des tissus anatomiques (figure 8(3)) permettra de vérifier que les voxels admis suite à un mouvement de point caractéristique sont de tissus estimés compatibles avec ceux de la structure.

8 Remerciements

Nous voudrions remercier le centre Cyceron pour leur soutien en fourniture d'IRMs cérébrales. Nous tenons aussi à remercier Allan Reinhold Kildeby et Rasmus Larsen (IMM, Copenhagen) pour avoir mis à notre disposition leur programme d'annotation automatique et nous avoir renseigné sur leurs travaux [17].

Références

[1] R. H. Davies, *Learning shape : optimal models for analysing natural variability*. PhD thesis, University of Manchester, Division of Imaging Science and Biomedical Engineering, 2002. Supervisor : Chris Taylor.

[2] J.-H. Xue, S. Ruan, B. Moretti, M. Revenu, and D. Bloyet, "Knowledge-based segmentation an labeling of brain structures from mri images," *Pattern Recognition Letters* **22**, pp. 395–405, 2001.

[3] W. RP, G. ST, H. CJ, C. SR, and M. JC, "Automated image registration : I. general methods and intrasubject, intramodality validation," *Journal of Computer Assisted Tomography* (22), pp. 139–152, 1998.

[4] I. Bloch, T. Géraud, and H. Maître, "Representation and fusion of heterogeneous fuzzy information in the 3D space for model-based structural recognition – Application to 3D brain imaging," *IEEE Transactions on Fuzzy Systems* , 2000. Submitted.

[5] J.-Y. B. Vincent Barra, "Automatic segmentation of subcortical brain structures in mr images using information fusion," *IEEE Transactions on Medical Imaging* **20**, pp. 549–558, 7 2001.

[6] T. McInerney and D. Terzopoulos, "Deformable models in medical image analysis : A survey," *Medical Image Analysis* **1**(2), pp. 91–108, 1996.

[7] T. Cootes, A. Hill, C. Taylor, and J. Haslam, "Use of active shape models for locating structures in medical images," *Image and Vision Computing* **12**, pp. 355–365, July 1994.

[8] D. Cooper, T. Cootes, C. Taylor, and J. Graham, "Active shape models - their training and application," *Computer Vision and Image Understanding* (61), pp. 38–59, 1995.

[9] T. Cootes and C. Taylor, "Statistical models of appearance for medical image analysis and computer vision," in *SPIE Medical Imaging*, 2001.

[10] N. Duta and M. Sonka, "Segmentation and interpretation of mr brain images using an improved knowledge based active shape model," *IEEE Transactions on Medical Imaging* **17**(6), pp. 1049–1062, 1998.

[11] A. Hill, A. Thornham, and C. Taylor, "Model-based interpretation of 3d medical images," in *British Machine Vision Conference*, Springer-Verlag, ed., pp. 339–348, 1992.

[12] A. Frangi, D. Rueckert, J. Schnabel, and W. Niessen, "Automatic 3d asm construction via atlas-based landmarking and volumetric elastic registration," in *Information Processing in Medical Imaging*, M. Insana and R. Leahy, eds., *Lecture Notes in Computer Science* **2082**, pp. 78–91, 2001.

[13] W. Schroeder, K. Martin, and B. Lorensen, eds., *The Visualization Toolkit, An Object-Oriented Approach To 3D Graphics, 3rd Edition*, Kitware Inc. ISBN 1-930934-07-6.

[14] R.H.Davies, C.J.Twining, T.F.Cootes, J.C.Waterton, and C.J.Taylor, "3d statistical shape models using direct optimisation of description length," in *ECCV2002*, **3**, pp. 3–20, 2002.

[15] R. H. Davies, C. J. Twining, T. F. Cootes, J. C. Waterton, and C. J. Taylor, "A minimum description length approach to statistical shape modeling," *IEEE Transactions on Medical Imaging* **21**, May 2002.

[16] S. Ruan, B. Moretti, J. Fadili, and D. Bloyet, "Fuzzy markovian segmentation in application of magnetic resonance images," *Computer Vision and Image Understanding* **85**, pp. 54–69, 2002.

[17] A. R. Kildeby, "Building optimal 3d shape models," Master's thesis, Informatics and Mathematical Modelling, Technical University of Denmark, DTU, 2002. Supervisor : Rasmus Larsen.

[18] M. B. Stegmann and D. D. Gomez, "A brief introduction to statistical shape analysis," tech. rep., Richard Petersens Plads, Building 321, DK-2800 Kgs. Lyngby, march 2002.

[19] C. Shannon, "A mathematical theory of communication," *Bell System Technical Journal* **27**, pp. 398–403, 1948.

[20] A. Kelemen, G. Szekely, and G. Gerig, "Elastic model-based segmentation of 3-d neuroradiological data sets," *IEEE Transactions on Medical Imaging* **18**, pp. 828–839, october 1999.

[21] B. van Ginneken, A. Frangi, J. Staal, B. ter Haar Romeny, and M. Viergever, "Active shape model segmentation with optimal features," *IEEE Trans on Medical Imaging* **21**(8), pp. 924–33.