



**HAL**  
open science

## Inférence bayésienne de l'évolution de l'atrophie cérébrale et de plages de leucopathie à partir de séquences IRM 3D non homogénéisées

Julien Roussel, Sophie Ancelet, Samy Djazoubi, Geoffray Brelurut, Cecilia Damon, Monica Ribeiro, Nadia Pyatigorskaya, Marie Odile Bernier, Damien Ricard, Nicolas Bousquet

### ► To cite this version:

Julien Roussel, Sophie Ancelet, Samy Djazoubi, Geoffray Brelurut, Cecilia Damon, et al.. Inférence bayésienne de l'évolution de l'atrophie cérébrale et de plages de leucopathie à partir de séquences IRM 3D non homogénéisées. 52èmes Journées de Statistique de la Société Française de Statistique, 52èmes Journées SFdS, Jun 2021, NICE, France. hal-03078824

**HAL Id: hal-03078824**

**<https://hal.science/hal-03078824>**

Submitted on 9 Oct 2022

**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.

# INFÉRENCE BAYÉSIENNE DE L'ÉVOLUTION DE L'ATROPHIE CÉRÉBRALE ET DE PLAGES DE LEUCOPATHIE À PARTIR DE SÉQUENCES IRM 3D NON HOMOGÉNÉISÉES

Julien Roussel<sup>1</sup>, Sophie Ancelet<sup>2</sup>, Samy Djazoubi<sup>1</sup>, Geoffray Brelurut<sup>1</sup>, Cécilia Damon<sup>2</sup>,  
Monica Ribeiro<sup>3</sup>, Nadya Pyatigorskaya<sup>3</sup>, Marie-Odile Bernier<sup>2</sup>, Damien Ricard<sup>4</sup> &  
Nicolas Bousquet<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> *Quantmetry, Paris. email: jroussel@quantmetry.com*

<sup>2</sup> *Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses*

<sup>3</sup> *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris*

<sup>4</sup> *HIA Percy, Clamart & UMR 8257 MD 4 « Cognac-G », Paris*

<sup>5</sup> *Sorbonne Université, LPSM, 4 place Jussieu, 75005 Paris*

**Résumé.** Ce travail décrit un algorithme synchrone de Gibbs réalisant une segmentation bayésienne non supervisée de régions du cerveau à partir de modèles de Markov cachés et de séquences IRM 3D non homogénéisées, issues d'examen IRMs réalisés dans le cadre d'un protocole non standardisé. L'inférence de ce type de modélisation bien connu pose encore de nombreuses difficultés, liées aux biais d'illumination et aux temps de calculs. Elle permet néanmoins d'estimer rapidement l'évolution spatio-temporelle de marqueurs radiologiques de la neurotoxicité d'un traitement par radiothérapie (e.g., oedème cérébral, atrophie cérébrale, plages de leuco-encéphalopathie). L'application porte sur les données IRMs de la cohorte prospective bicentrique EpiBrainRad incluant des patients atteints de gliomes cérébraux de haut grade, traités par radiothérapie et suivis en routine par IRM.

**Mots-clés.** Segmentation d'image, IRM cérébrales, champs de Markov cachés, temps de calcul, statistique bayésienne, neurotoxicité de la radiothérapie

**Abstract.** This work describes a synchronous Gibbs algorithm that allows fitting a hidden Markov random field addressing the problem of unsupervised Bayesian brain areas segmentation, using non-homogenized 3D MRI sequences collected in the context of a non-standardized protocol. While the principle of such a segmentation is well known, the inference task still poses many difficulties related to illumination biases and computational time. The proposed approach makes it possible to rapidly estimate the spatio-temporal evolution of imaging markers of neurotoxicity from radiotherapy (e.g., cerebral edema, brain atrophy, leukoencephalopathy areas). It was implemented on the MRIs from the prospective and bicentric cohort EpiBrainRad including newly diagnosed glioblastoma patients, treated by radiotherapy and routinely monitored by MRI.

**Keywords.** Image segmentation, brain MRI, hidden Markov random fields, computational time, Bayesian statistics, neurotoxicity of radiotherapy

# 1 Contexte et objectif

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des tumeurs cérébrales. L'augmentation du temps de survie des patients peut néanmoins s'accompagner du développement à plus ou moins long terme de complications neurologiques post-radiques comme une atrophie du cerveau et/ou une leuco-encéphalopathie. Cette dernière est une anomalie progressive et diffuse de la substance blanche. Cliniquement, elle se manifeste par des troubles de l'attention, de la mémoire, un ralentissement et/ou des troubles exécutifs. Malgré l'augmentation des études sur le sujet, il n'existe pas de consensus sur l'évolution générale des fonctions cognitives au cours d'une leuco-encéphalopathie et les processus en jeu demeurent mal compris.

Dans ce contexte, le projet EpiBrainRad (Durand *et al.* 2015) s'intéresse à l'analyse de données cliniques, biologiques et radiologiques issues d'une cohorte prospective bicentrique de 250 patients traités par radiothérapie pour un gliome cérébral de haut grade. Les patients sont inclus avant le début de la radiothérapie puis bénéficient d'un suivi classique : évaluations cliniques et neuropsychologiques pré/post-radiothérapie et examens d'IRM tous les 2-3 mois après radiothérapie. L'objectif principal du projet est d'évaluer l'incidence et l'évolution de troubles cognitifs radio-induits dans cette cohorte, notamment par l'analyse de l'évolution des lésions mentionnées précédemment.

En pratique, l'appréciation visuelle, par le neuroradiologue, de l'atteinte de la substance blanche est subjective, basée sur des échelles qualitatives de scores relativement simples mais trop peu précises pour pouvoir évaluer l'évolution de cette atteinte en fonction de la dose reçue par une structure cérébrale spécifique. De même, l'appréciation visuelle de l'atrophie cérébrale est souvent globale et reflète mal les atteintes spécifiques. Un des axes de recherche du projet EpibrainRad est de développer un outil automatique robuste de segmentation et de quantification précise de l'évolution spatio-temporelle de l'atrophie cérébrale et des plages de leucopathie, à partir de séquences d'IRMs 3D déformées et hétérogènes, issues d'un protocole non standardisé. Cet outil devra être utilisable par les radiologues pour les aider à objectiver l'évaluation des stades d'évolution de ces lésions et devra permettre de renseigner les études épidémiologiques ultérieures.

## 2 Difficultés techniques

Les marqueurs radiologiques définis pour caractériser l'évolution des lésions post-radiques sont : le volume du cerveau, de la substance blanche, de la substance grise et du liquide céphalo-rachidien ainsi que le volume des plages de leucopathie. Le calcul de ces indicateurs repose sur l'estimation du nombre de voxels correspondant à chacune de ces régions sur une séquence IRMs 3D, ce qui nécessite de segmenter ou classifier ces régions, en fonction des caractéristiques d'illumination et d'homogénéité de chaque voxel.

Les plages de leucopathie se caractérisent par une forte intensité (*hypersignal*) de la substance blanche sur des images FLAIR. Dans le cas d'étude considéré, l'apprentissage à

mener, non supervisé, ne peut s'appuyer sur une connaissance *a priori* forte de la présence de ces lésions (comme des données de contour extrêmement longues à produire par des neuroradiologues). Les techniques reposant sur des réseaux de neurones convolutionnels ne peuvent donc être utilisées. L'inférence bayésienne de modèles de champs de Markov cachés à l'aide de MCMC, qui fait autorité dans le cadre non supervisé (Moore *et al.* 2015), semble plus appropriée. Cette approche a été adaptée pour répondre aux deux difficultés suivantes : 1) la nécessité de forts recalages et débruitages, liés en particulier au fait que les données proviennent de machines différentes, utilisées par des opérateurs différents ; 2) permettre la construction d'un pipeline automatisé de traitement des historiques de séquences en un temps raisonnable, dans un esprit similaire à Guizard *et al.* (2012), par le biais d'accélération algorithmiques.

L'utilisation conjointe de plusieurs modalités d'IRM issues du même examen est essentielle pour limiter l'impact des bruits et décalages provenant d'examens réalisés en routine. Comme l'illustre la figure 1, les histogrammes d'intensité des IRMs T1 et FLAIR acquises dans la cohorte EpiBrainRad diffèrent grandement, de par leur unimodalité, des IRMs classiquement rencontrées dans les études cliniques très contrôlées et dont la multimodalité permet de différencier les types de régions du cerveau. L'utilisation simultanée des IRMs T1 et FLAIR permet néanmoins de pallier aux difficultés induites par le manque de contraste (notamment sur les plages de leucopathie) et l'hétérogénéité des données.

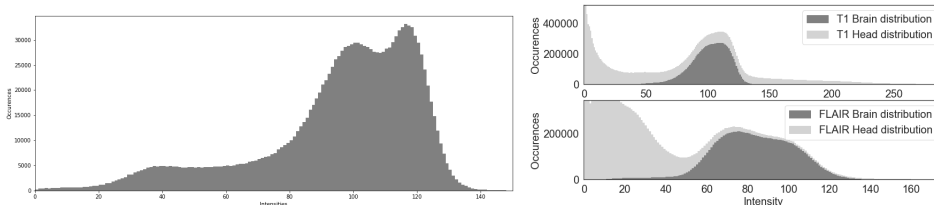


Figure 1: À gauche : Histogramme d'intensité d'une IRM T1 "propre". À droite : Cas des IRMs T1 et FLAIR acquises lors d'un même examen dans EpiBrainRad.

### 3 Modélisation bayésienne d'une IRM cérébrale 3D

On définit une image 3D de résolution  $N_x \times N_y \times N_z$  comme une hypermatrice  $\mathbf{y} \in \Omega^{N_x \times N_y \times N_z}$  où  $\Omega = \mathbb{R}_+$  désigne l'ensemble des intensités possibles pour chaque voxel de l'image. Soit  $\mathcal{S} = \{1, \dots, N_x\} \times \{1, \dots, N_y\} \times \{1, \dots, N_z\}$  l'ensemble des voxels d'une image IRM 3D. Le but de la segmentation est d'étiqueter chaque voxel  $s \in \mathcal{S}$  avec un label entier  $x_s \in \mathcal{A} = \{1, \dots, D\}$ , où  $D = 4$  est le nombre des différentes régions d'intérêt du cerveau. Les nombres 1, 2, 3 et 4 représentent respectivement le liquide céphalo-rachidien, la substance grise, la substance blanche et les plages de leucopathie. Le calcul de la distribution de probabilité conditionnelle  $\pi(\mathbf{X}|\mathbf{Y} = \mathbf{y}^*)$  d'un vecteur de labels  $\mathbf{X} = (X_s)_{s \in \mathcal{S}}$

(avec  $X_s \in \mathcal{A}$ ), connaissant l'image  $\mathbf{y}^*$ , repose sur les ingrédients suivants :

**1 - Vraisemblance**  $\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{X})$  : pour une seule modalité d'IRM, les intensités  $Y_s$  des voxels sont supposées conditionnellement indépendantes (sachant  $\mathbf{X}$ ) et suivre une distribution gaussienne (tronquée en pratique) d'espérance  $\mu_{X_s}$  et de variance  $\sigma_{X_s}^2$  :

$$\pi(\mathbf{Y} = \mathbf{y}|\mathbf{X} = \mathbf{x}, \theta) = \prod_{s \in \mathcal{S}} \pi(Y_s = y_s | X_s = x_s, \theta) = \prod_{s \in \mathcal{S}} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{x_s}} \exp\left(-\frac{(y_s - \mu_{x_s})^2}{2\sigma_{x_s}^2}\right).$$

avec:  $\theta = (\mu_1, \sigma_1, \dots, \mu_D, \sigma_D) \in \Theta = \mathbb{R}_+^{2D}$ .

**2 - Loi a priori**  $\pi(\mathbf{X})$  : suivant les choix proposés dans (Leemput, Weisenfeld *et al.* 1999), un modèle de champ de Markov caché, appelé modèle de Potts, est considéré :

$$\pi(\mathbf{X}) = Z^{-1} \exp(-U(\mathbf{X})), \quad U(\mathbf{x}) = \sum_{s \sim s'} v(x_s, x_{s'}) S(s, s'),$$

où on somme sur les couples de voxels voisins et  $Z > 0$  est une constante de normalisation.  $U$  pénalise les voisinages entre voxels de labels différents. Cette pénalité dépend de la surface de contact  $S$  entre les deux voxels, et de leurs labels respectifs. En effet, l'affinité entre régions est définie par  $D \times (D - 1)/2$  hyperparamètres  $v(k, k')_{k, k' \in \mathcal{A}}$  qui ont été fixés empiriquement (entiers entre 1 et 10) à partir de connaissances métiers (e.g., la substance grise n'est pas voisine de plages de leucopathie). Six voxels voisins ont été considérés pour chaque voxel de l'image (réduits à 5, 4 ou 3 sur les bords de l'image 3D) – un choix courant (Moore *et al.* 2015) imposé par la complexité du problème.

**3 - Loi a priori**  $\pi(\theta)$ : Afin de bénéficier de propriétés de conjugaison, des lois *a priori* informatives gaussiennes ont été choisies pour les paramètres  $\mu_k$  et inverse-Gamma pour les paramètres  $\sigma_k^2$  avec  $k = \{1, \dots, D\}$ , guidées par une analyse manuelle d'IRM cérébrales.

### 3.1 Algorithme synchrone de Gibbs

Un algorithme MCMC peut être implémenté pour échantillonner selon la loi *a posteriori*  $\pi(\mathbf{X}, \theta | \mathbf{Y} = \mathbf{y}^*)$ . Si la mise à jour des paramètres  $(\mu_k, \sigma_k^2)$  peut être réalisée à l'aide d'un pas de Gibbs, par conjugaison, celle du vecteur des labels  $\mathbf{X}$  se révèle très coûteuse en calculs, notamment lorsque celle-ci est réalisée composante par composante.

Aussi, un échantillonnage plus performant du vecteur des labels, appelé algorithme *synchrone* de Gibbs (Gonzalez *et al.* 2011), a été implémenté et testé. Il repose sur l'observation que les sites  $s \in \mathcal{S}$  peuvent être séparés en deux classes  $\mathcal{S}_+$  et  $\mathcal{S}_-$  selon un damier tridimensionnel ( $s_{i,j,k} \in \mathcal{S}_+ \Leftrightarrow i + j + k$  est pair;  $s_{i,j,k} \in \mathcal{S}_- \Leftrightarrow i + j + k$  est impair), et en utilisant la formule explicite suivante:

$$\begin{aligned} \pi(\mathbf{X}_+ = \mathbf{x}_+ | \mathbf{Y} = \mathbf{y}^*, \theta, \mathbf{X}_- = \mathbf{x}_-) &\propto \pi(\mathbf{Y}_+ = \mathbf{y}_+^* | \mathbf{X}_+ = \mathbf{x}_+, \theta) \pi(\mathbf{X}_+ = \mathbf{x}_+ | \mathbf{X}_- = \mathbf{x}_-) \\ &\propto \prod_{s \in \mathcal{S}_+} \pi(\mathbf{Y}_s = \mathbf{y}_s^* | \mathbf{X}_s = \mathbf{x}_s, \theta) \pi(\mathbf{X}_s = \mathbf{x}_s | \mathbf{X}_- = \mathbf{x}_-) \end{aligned}$$

où  $\mathbf{X}_+ = (X_s)_{s \in \mathcal{S}_+}$  et  $\mathbf{X}_- = (X_s)_{s \in \mathcal{S}_-}$ . Les formules restent inchangées en inversant les signes + et -. Par ailleurs, les lois conditionnelles complètes  $\pi(\mathbf{X}_+ = \mathbf{x}_+ | \mathbf{Y} = \mathbf{y}^*, \theta, \mathbf{X}_- = \mathbf{x}_-)$  et  $\pi(\mathbf{X}_- = \mathbf{x}_- | \mathbf{Y} = \mathbf{y}^*, \theta, \mathbf{X}_+ = \mathbf{x}_+)$  sont simples à simuler: il s'agit de distributions catégorielles indépendantes. L'échantillonneur synchrone s'écrit alors :

- Fixons  $X^{-1, J-1} = \mathbf{x}^*$ ,
- Pour  $i$  de 0 à  $I - 1$  :
  1. simuler  $\theta^i \sim \pi(\theta | \mathbf{Y} = \mathbf{y}^*, \mathbf{X} = \mathbf{X}^{i-1, J-1})$  ;
  2. Pour  $j$  allant de 0 à  $J - 1$ :
    - (a) simuler  $\mathbf{X}_+^{i, j} \sim \pi(\mathbf{X}_+ | \mathbf{Y} = \mathbf{y}^*, \theta^i, \mathbf{X}_- = \mathbf{x}_-^{i, j-1})$
    - (b) simuler  $\mathbf{X}_-^{i, j} \sim \pi(\mathbf{X}_- | \mathbf{Y} = \mathbf{y}^*, \theta^i, \mathbf{X}_+ = \mathbf{x}_+^{i, j})$
    - (c) définir  $\mathbf{X}^{i, j}$  par combinaison de  $\mathbf{X}_+^{i, j}$  et  $\mathbf{X}_-^{i, j}$
- Produire l'échantillon  $(\mathbf{X}^{i, j}, \theta^i)_{0 \leq i < I, 0 \leq j < J}$ .

Gonzalez *et al.* (2011) montrent en fait que l'on obtient des résultats équivalents en remplaçant  $\mathbf{x}_+^{i, j}$  par  $\mathbf{x}_+^{i, j-1}$  dans (b), permettant de mettre à jour la totalité de  $\mathbf{X}$  de façon synchrone. Il s'agit de la version implémentée en pratique.

## 4 Résultats

La figure 2 présente les résultats de segmentation obtenus en appliquant le pipeline proposé à un des patients de la cohorte EpibRainRad, atteint de leucopathie. La plage de leucopathie en hypersignal (blanc) sur l'IRM a été labellisée comme telle (en vert). La figure 3 présente l'estimation bayésienne des volumes des différentes régions d'intérêt à chacun des examens réalisés par ce même patient. L'évolution temporelle des volumes (en variation relative par rapport à l'examen initial) met en évidence l'aggravation de la leucopathie au fil des mois.

## 5 Conclusion et perspectives

Les résultats de quantification obtenus jusqu'à présent sont prometteurs, confortant la vision qualitative des médecins. De plus, une séquence IRM peut être traitée en 5 à 10 minutes sur un unique CPU (8 Go, 2.3 GHz). Un travail en cours est d'améliorer la spécification des lois *a priori* afin de mieux segmenter la substance grise et la substance blanche, et mieux estimer l'évolution temporelle du volume de cette dernière. Il consiste à définir une loi *a priori* locale sous la forme d'un atlas.

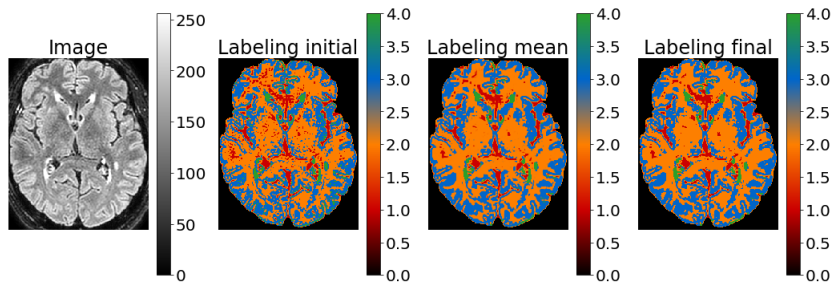


Figure 2: De gauche à droite : Section axiale, label initial, moyenne *a posteriori* du label en chaque site (traité comme un entier), échantillon final du label.

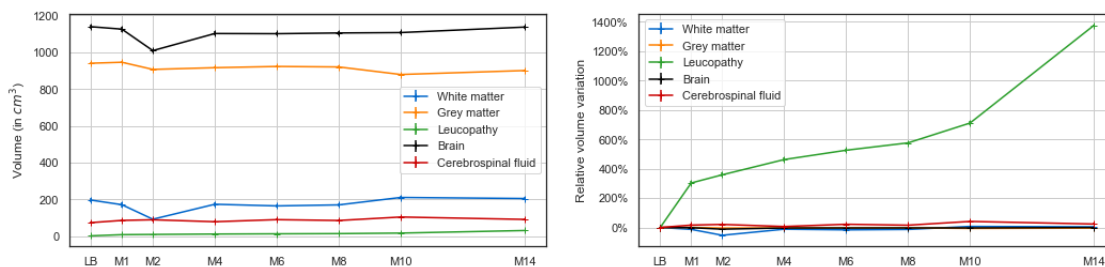


Figure 3: évolution temporelle des volumes pour les différentes zones labélisées. (Gauche) Volumes en  $\text{cm}^3$ . (Droite) Variation relative des volumes par rapport à l'examen initial.

## Bibliographie

- Durand, T. *et al.* (2015), EpiBrainRad: an epidemiologic study of the neurotoxicity induced by radiotherapy in high grade glioma patients, *BMC Neurology*, 15, pp. 261.
- Gonzalez, J. *et al.* (2011). Parallel Gibbs sampling: From colored fields to thin junction trees. In Proceedings of the Fourteenth International Conference on Artificial Intelligence and Statistics (pp. 324-332).
- Guizard, N. *et al.* (2012), Robust individual template pipeline for longitudinal MR images, *Spatio-temporal Image Analysis for Longitudinal and Time-Series Image Data*.
- Moore, M.T. *et al.* (2015). Pre-processing for approximate Bayesian computation in image analysis, *Statistics & Computing*, 25, pp. 23-33.
- Van Leemput, K. *et al.* (1999). Automated model-based tissue classification of MR images of the brain, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18, pp. 897-908.
- Weisenfeld, N.I. and Warfield, S.K. (2009). Automatic segmentation of newborn brain MRI. *Neuroimage*, 47, pp. 564-572.