

Extraction et caractérisation de régions saines et pathologiques à partir de micro-tomographie RX du système vasculaire cérébral

Xavier DESCOMBES¹, Ahmed GAMAL-ELDIN¹, Franck PLOURABOUÉ², Caroline FONTA³,
Raphael SERDUC⁴, Géraldine LE DUC⁵, Timm WEITKAMP^{5,6}

¹INRIA/I3S, 2004, route des Lucioles, BP93, 06902, Sophia Antipolis cedex

²IMFT, UMR 5502 CNRS/INPT/UPS, av. du Pr. Camille Soula, 31400 Toulouse

³centre de Recherche Cerveau et Cognition : UPS et CNRS, UMR5549, Fac. de Médecine Rangueil, 31062 Toulouse cedex 9

⁴INSERM, U836, 38043 et Université Joseph Fourier, Institut des Neurosciences, UMR-S836, 38043 Grenoble

⁵ESRF, 6 rue Jules Horowitz bP220, 38043 Grenoble, cedex 9

⁶Synchrotron Soleil, Saint-Aubin, BP 48, 91192 Gif-sur-Yvette

Xavier.Descombes@inria.fr, Ahmed.GamalEldin@inria.fr

plourab@imft.fr, caroline.fonta@cerco.ups-tlse.fr

raph.serduc@gmail.com, leduc@esrf.fr, weitkamp@synchrotron-soleil.fr

Résumé – Il s’agit, dans cet article, de caractériser les tissus sains et tumoraux à partir de micro-tomographie à rayon-X du système micro-vasculaire cérébral. Nous proposons une définition des territoires vasculaires locaux à partir de la ligne de partage des eaux calculée sur la carte des distances relativement aux micro-vaisseaux. Le graphe obtenu est alors régularisé par un modèle de champ aléatoire de Markov. L’optimisation est effectuée par l’intermédiaire d’un algorithme par coupure minimale de graphe. Nous montrons que la taille des régions associées aux territoires vasculaires locaux définis permet de caractériser les différents tissus vasculaires. Nous montrons notamment l’existence de trois classes caractéristiques associées aux tissus sains, tumoraux et à l’interface entre les deux.

Abstract – In this paper, we consider X-ray micro-tomography representing the brain vascular network. We define the local vascular territories as the regions obtained after a watershed algorithm applied on the distance map. The obtained graph is then regularized by a Markov random field approach. The optimization is performed using a graph cut algorithm. We show that the resulting segmentation exhibits three classes corresponding to normal tissue, tumour and an intermediate region.

1 Introduction

La micro-tomographie haute résolution permet une analyse fine et tridimensionnelle des structures supra-cellulaires telles que les réseaux micro-vasculaires [1, 2]. Le diamètre des capillaires se situant entre 5 et 9 microns, une résolution spatiale micrométrique est nécessaire pour appréhender le réseau dans son ensemble. De telles images des réseaux vasculaires peuvent être obtenues par micro-tomographie à rayon X après injection d’un agent de contraste spécifique [1]. Ces données permettent d’extraire des caractéristiques des vaisseaux normaux et/ou pathologiques [3]. L’échelle de l’analyse, différente de l’échelle cellulaire, permet d’inférer des informations importantes au niveau organisationnel, comme par exemple sur la topologie des réseaux vasculaires. L’observation montre que les vaisseaux tumoraux sont larges et irréguliers, comparativement aux vaisseaux normaux. En outre, la distance entre vaisseaux est plus importante dans les tumeurs que dans les tissus sains [3]. Nous introduisons donc la notion de territoires vas-

culaires locaux pour quantifier cette propriété et différencier les tissus. Ces territoires correspondent aux régions obtenues par un algorithme de ligne de partage des eaux à partir de l’opposé de la carte des distances aux vaisseaux. Une région est donc associée à de petits éléments de vaisseaux. Globalement, les différents tissus sont alors caractérisés par la taille de ces régions. Afin d’homogénéiser le résultat, nous proposons alors de régulariser cette description avec une modélisation par champ markovien, ce qui permet de faire ressortir clairement les différentes régions.

2 Définition des territoires vasculaires locaux

La croissance tumorale se caractérise par une angiogénèse importante. Cela se traduit par deux propriétés sur le système vasculaire : le diamètre des vaisseaux est plus important mais aussi l’espacement entre ces vaisseaux. Pour quantifier cet es-

pacement, nous introduisons la notion de territoire vasculaire local. Un territoire, associé à un élément vasculaire, est défini comme étant une région connexe obtenue par la ligne de partage des eaux calculée sur l’opposée de la carte des distances relativement au réseau vasculaire. Nous considérons une image 3D du réseau vasculaire obtenue, par micro-tomographie à rayon X, à la ligne ID19 de l’ESRF [4] puis binarisée (voir la figure 1 en haut). Le processus de binarisation pouvant résulter en un réseau légèrement incomplet, par exemple en raison d’une mauvaise diffusion de l’agent de contraste, nous effectuons une fermeture morphologique. La carte des distances relativement à ce réseau est ensuite calculée puis un algorithme de ligne de partage des eaux est appliqué à l’opposée de cette carte des distances. Le volume est alors composé de régions dont la taille varie en fonction de la topologie du réseau vasculaire et par conséquent en fonction du type de tissu. Sur la figure 1 en bas, nous remarquons sur la droite de l’image des régions de taille plus importante, correspondant à un tissu tumoral.

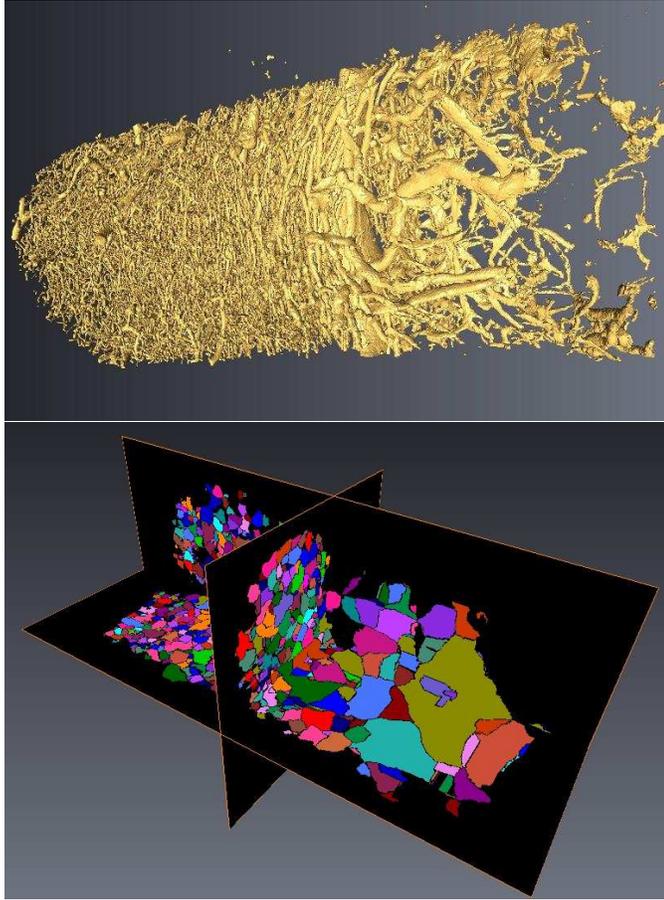


FIG. 1 – Volume binarisé (en haut) et ligne de partage des eaux (en bas)

3 Régularisation des territoires vasculaires locaux

Nous proposons de régulariser l’information sur la taille des régions par une modélisation par un champ markovien. Pour ce faire, nous considérons un graphe \mathcal{G} dont les noeuds i correspondent aux régions obtenues à partir de la ligne de partage des eaux, non connexe avec le bord de l’image. Les arêtes correspondent aux paires de régions adjacentes et définissent une relation de voisinage notée \sim . Nous considérons deux sous volumes correspondant à une zone tumorale et à une zone normale. Les histogrammes de la taille des régions montrent une propriété de type densité à queues lourdes. Les diagrammes log-log ont alors un comportement linéaire. Pour effectuer la régularisation, nous considérons par conséquent une interaction de type variation totale entre les logarithmes de la taille des régions voisines. Ce modèle permet de régulariser sans lisser les zones transitoires entre les différents types de tissu. Par ailleurs, une région peut être entourée de régions de tailles très différentes. Par exemple, certaines régions de très petites tailles, et peu significatives, proviennent des différents traitements (binarisation, ligne de partage des eaux). Pour réduire leur influence, nous pondérons le terme de régularisation entre deux régions par leur surface commune [5]. Néanmoins, pour éviter que cela introduise une régularisation plus forte sur les grandes régions que sur les petites, nous pondérons aussi le terme d’ordre un par la surface totale de la région. La loi a posteriori est alors directement modélisée comme suit :

$$P(X|Y) = \frac{1}{Z} \exp \left[-\lambda \sum_{\{i,j\}:i\sim j} s_{i,j} |\log(x_i) - \log(x_j)| - \sum_i S_i |\log(x_i) - \log(y_i)| \right] \quad (1)$$

où x_i représentent la taille de la région i dans la solution et y_i celle de la région i à l’issue de l’algorithme de ligne de partage des eaux. $s_{i,j}$ est la surface commune entre les régions i et j , et $S_i = \sum_{j \sim i} s_{i,j}$ est la surface totale de la région i . L’optimisation est effectuée par une recherche de coupure minimale d’un graphe. Nous avons défini un modèle markovien de premier ordre pour lequel nous devons effectuer une optimisation multi-étiquettes. Pour ce faire, nous considérons des mouvements de type α -extension [6]. A chaque étape, l’algorithme propose à chaque noeud, soit de garder son étiquette, soit d’en prendre une autre pré-définie. Le choix est fait de sorte que l’énergie soit minimale. Les différentes étiquettes sont testées itérativement. Nous avons constaté un gain en temps de calcul d’un facteur supérieur à 10 comparativement à celui obtenu par un recuit simulé.

Sur le volume initial, dont une coupe est représentée sur la figure 2, nous pouvons voir une grande variabilité de la taille des régions, représentée par le niveau de gris. Après régularisation, différentes structures apparaissent en fonction de la valeur du

paramètre λ , c'est-à-dire en fonction du poids donné au terme de régularisation. Pour une forte régularisation (voir la figure 3 en haut), on distingue clairement deux zones représentant respectivement la tumeur et le tissu sain. Avec une régularisation plus modérée, sur la figure 3 en bas, apparaît notamment une troisième zone, à l'interface entre tumeur et zone saine, qui pourrait correspondre à la région angiogénique, et pour laquelle les propriétés du réseau vasculaire sont différentes des deux premières.

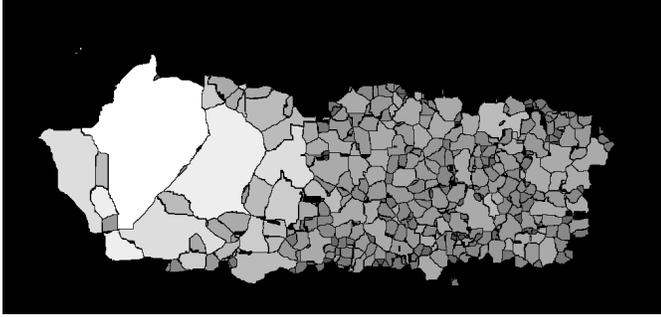


FIG. 2 – Coupe du volume Initial

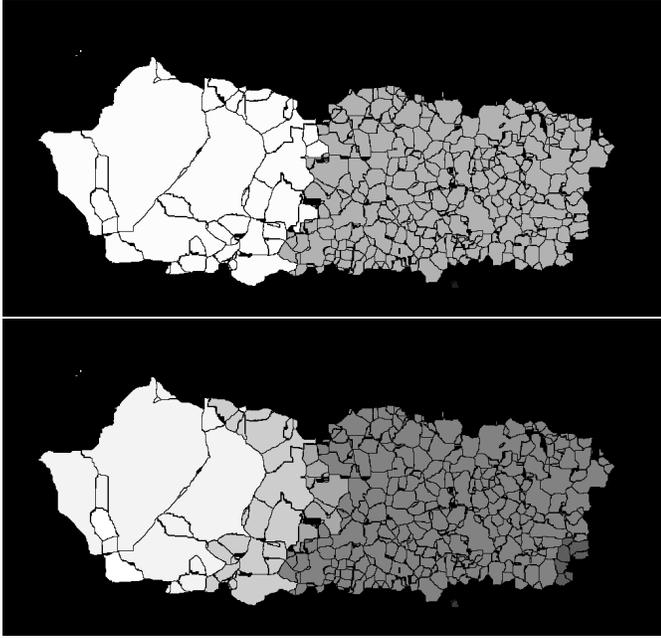


FIG. 3 – Coupe du volume régularisé pour $\lambda = 5$ (en haut) et $\lambda = 1.5$ (en bas)

3.1 Regroupement statistique des classes

Les premiers résultats montrent une forte dépendance de la segmentation, et notamment du nombre de classes, vis-à-vis du paramètre de régularisation. Nous voulons une partition automatique des régions en fonction de leur taille. Nous recher-

chons pour cela des ensembles de régions connexes dont la distribution des tailles est statistiquement différente des régions voisines. Pour estimer conjointement la segmentation et le nombre de classes, nous proposons d'effectuer l'étape de régularisation précédente avec une valeur relativement faible du paramètre de régularisation puis de regrouper dans un second temps les classes non significativement différentes au sens d'un test statistique. Pour ce faire, nous considérons une classe pour chaque valeur dans l'image restaurée x . Typiquement nous obtenons une dizaine de classes pour les volumes considérés. Pour finir, nous définissons un schéma de fusion des classes pour obtenir un ensemble de classes toutes statistiquement significativement différentes des autres. Soit L l'ensemble des valeurs prises par les $x_i, i \in \mathcal{I}$. Nous considérons la moyenne de chaque classe, $\forall l \in L, \mu_l = \frac{\sum_{i \in \mathcal{I}: x_i = l} y_i}{\sum_{i \in \mathcal{I}: x_i = l} 1}$ et nous classons les classes par ordre croissant de cette moyenne. Soit $p(l), l \in L$ la permutation obtenue. Nous fusionnons alors itérativement les classes adjacentes si le test de Student entre les distributions de tailles accepte l'hypothèse H_0 avec une p -value supérieure à $P = 0.05$. L'algorithme est alors décrit comme suit :

```

N = number of classes, Compute  $\mu_i, i = 1, \dots, N$ 
repeat
  for  $i = 1$  to  $N-1$  do
    Compute  $p_i$  the p-value corresponding to the student
    t-test between population  $i$  and  $i + 1$ 
  end for
  if  $p_1 < P$  and  $p_1 < p_2$  then
    merge class 1 and 2
  end if
  for  $i = 2$  to  $N-2$  do
    if  $p_i < P$  and  $p_i < \min(p_{i-1}, p_{i+1})$  then
      merge class  $i$  and  $i + 1$ 
    end if
  end for
  if  $p_{N-1} < P$  and  $p_{N-1} < p_{N-2}$  then
    merge class  $N - 2$  and  $N - 1$ 
  end if
  Actualize the number of classes and recompute the
  associated means
until  $\forall k, p_k > P$ 

```

Algorithme 1: Fusion de classes par test d'hypothèse

Nous avons traité plusieurs volumes avec une valeur de 1.5 pour la paramètres λ . Deux types de données sont traités correspondant respectivement à différents délais après irradiation de la tumeur. Nous avons visuellement interprété les classes obtenues comme non significatives (classes contenant un nombre très faible de régions de petites tailles), tissu sain, tissu tumoral et tissu tumoral périphérique. Cette classification est résumée sur le tableau 1. L'étude mériterait d'être affinée sur un plus grand nombre d'échantillons. Néanmoins, nous pouvons constater une taille beaucoup plus importante des territoires vasculaires locaux dans le tissu tumoral. Nous remarquons également

Date	NS	NS	S	S	TP	T
J+2	1.44	5.17	6.12	7.15		7.62
J+2	4.02	5.96	6.80	7.11		7.71
J+14	2.62	4.51	6.78	7.10	7.77	8.21
J+14		4.02	6.84	7.23	7.59	7.87
J+14		4.47	6.13	6.66	7.34	

TAB. 1 – Moyenne du logarithme de la taille des régions des différentes classes obtenues :non significatif (NS), tissu sain (S), tumeur périphérique (TP), tumeur (T), pour un prélèvement 2 jours et 14 jours après irradiation de la tumeur.

un agrandissement de ces régions avec le temps et la création de nouvelles régions, à la périphérie, correspondant à la croissance tumorale. Un exemple de segmentation est montré sur la figure 4. Rappelons que ces trois classes ont été obtenues automatiquement à partir d'un critère statistique sur la taille des territoires vasculaires locaux. Ces premiers résultats montrent donc une corrélation entre la taille de ces territoires et l'état des tissus sous-jacents.

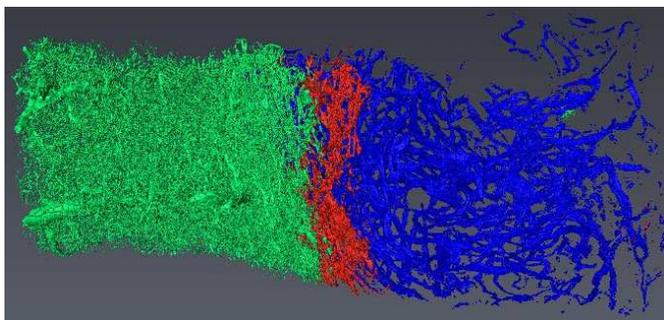


FIG. 4 – Les trois zones obtenues : tissu sain (vert), tissu tumoral (bleu) et périphérie de la tumeur (rouge)

4 Conclusion

Nous avons proposé une méthode automatique de segmentation des systèmes vasculaires normaux et tumoraux. Cette approche combine une étape de calcul de ligne de partage des eaux permettant de représenter le réseau vasculaire à l'aide de territoires vasculaires locaux, une étape de régularisation par minimisation de la variation totale suivie d'un regroupement des classes par tests d'hypothèses. Nous avons effectué ce traitement sur cinq volumes représentant une tumeur à plusieurs stades. Nous allons étendre le processus à l'ensemble de nos données, qui représente plusieurs dizaines de volumes. Un des avantages de l'approche proposée réside dans l'estimation automatique du nombre de classes, contrairement aux approches classiques de segmentation pour lesquels ce nombre est fixé a priori [7]. L'étape suivante consistera à analyser statistiquement les différentes classes de tissus en fonction de la taille

des territoires vasculaires locaux. En outre, nous allons étendre l'algorithme de segmentation pour prendre en compte la densité vasculaire, ce qui permettra de prendre en compte simultanément les tailles des territoires vasculaires locaux et celles des vaisseaux.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier l'ANR pour son soutien financier dans le cadre du projet blanc "micro-réseaux", et ainsi que le LTP ESRF. T. Weitkamp remercie les RTRA "Digiteo" et "Triangle de la Physique" (contrats no. 2009-034T et 2009-79D). C. Fonta et F. Plouraboué remercient le Conseil scientifique de l'Université P. Sabatier Toulouse (AO 2009-2010).

Références

- [1] F. Plouraboué, P. Cloetens, C. Fonta, A. Steyer, F. Lauwers et J. Marc-Vergnes. *High resolution x-ray imaging of vascular networks*. *J. Microscopy*, 215(2) :139-148, 2004.
- [2] J. Reichold, M. Stampanoni, A.L. Keller, A. Buck, P. Jenny et B. Weber. *Vascular graph model to simulate the cerebral blood flow in realistic vascular networks*. *J. Cer. Blood Flow and Metab.*, 29 :1429-1443, 2009.
- [3] L. Risser, F. Plouraboué, A. Steyer, P. Cloetens, G. Le Duc et C. Fonta. *From homogeneous to fractal normal and tumorous micro-vascular networks in the brain*. *J. Cer. Blood Flow and Metab.*, 27 :293-303, 2007.
- [4] T. Weitkamp, P. Tafforeau, E. Boller, P. Cloetens, J.-P. Valade, P. Bernard, F. Peyrin, W. Ludwig, L. Helfen, and J. Baruchel. *Status and evolution of the ESRF beamline ID19*. In *proc. AIP*, 1221 :33-38, 2010.
- [5] T. Géraud, J.-F. Mangin, I. Bloch et H. Maître. *Segmenting internal structures in 3D MR images of the brain by Markovian relaxation on a watershed based adjacency graph*. In *Proc. 18th ICIP*, 3 :3548-3552, 1995.
- [6] A. Shabou. *Minimisation multi-étiquette d'énergies markoviennes par coupe-minimum sur graphe : application à la reconstruction de la phase interférométrique en imagerie RSP* Thèse de doctorat de Télécom Paris Tech, 2010.
- [7] X. Descombes, F. Plouraboué, H. El Boustani, C. Fonta, G. Le Duc, R. Serduc et T. Weitkamp. *Brain tumor vascular network segmentation from micro-tomography* In *Proc. ISBI*, 2011.