

Revue générale

Segmentation ciblée d'images IRM et maladie d'Alzheimer

Specific MR image segmentation; application to Alzheimer's disease

M. Chupin^{a,*,b,c}, E. Gérardin^{a,b,c}, R. Cuingnet^{a,b,c}, E. Bardinet^{a,b,c}, D. Dormont^{a,b,c},
O. Colliot^{a,b,c}, L. Garnero^{a,b,c,1,2}

^a UMR-S975, centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière, ICM, hôpital de la Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie-Paris 6, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^b Inserm, U975, Paris, France

^c CNRS, UMR 7225, Paris, France

Reçu le 25 novembre 2010 ; reçu sous la forme révisée 5 janvier 2011 ; accepté le 9 janvier 2011

Résumé

L'IRM permet d'étudier l'atteinte de structures cérébrales impliquées dans différentes pathologies. L'hippocampe est une structure impliquée de façon précoce dans la maladie d'Alzheimer. L'extraction de son volume à partir des IRM a donné lieu à la création de nombreuses méthodes, avec différents niveaux d'automatisation. Nous avons proposé une méthode de déformation de régions permettant la segmentation simultanée de l'hippocampe et de l'amygdale. Cette méthode utilise des a priori de deux natures différentes afin de guider la segmentation : anatomiques, à partir de points de repères détectés automatiquement, et probabilistes, à partir d'un atlas construit à partir des segmentations manuelles de 16 jeunes sujets sains. Cette méthode a été évaluée sur ces 16 sujets, ainsi que des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'épilepsie. Elle s'est montrée rapide et fiable. Par ailleurs, cette méthode a démontré son utilité pour la classification de patients atteints de maladie d'Alzheimer, grâce au volume extrait ou à des attributs issus d'une modélisation en harmoniques sphériques de la surface obtenue. Nous présenterons également les perspectives d'avenir pour l'étude de l'hippocampe grâce à l'IRM à très haut champ magnétique.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Segmentation ; Neuro-imagerie ; Hippocampe ; Maladie d'Alzheimer ; Classification ; IRM

Abstract

MRI brings information regarding disease effect on brain structures in several pathologies. The hippocampus has been shown to be damaged in early Alzheimer's disease. Computing hippocampal volume from MRI datasets has led to a wide range of methods, with various automation levels. We proposed a region deformation method for the simultaneous segmentation of the hippocampus and the amygdala. This method is driven by prior information from two sources: anatomical priors, derived from automatically retrieved landmarks, and probabilistic priors, derived from an atlas built from the manual segmentations from 16 young controls. This method was evaluated on these 16 controls, as well as on patients with epilepsy and Alzheimer's disease. It has shown to be fast and robust. Moreover, this method has been proven to be useful in classifying patients with Alzheimer's disease, using two kinds of features: either the hippocampal volume or features derived from a model built with spherical harmonics from the hippocampal shape retrieved by the segmentation. In this paper, we will also introduce the perspective for hippocampal segmentation brought by ultra-high field MRI.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Segmentation; Neuroimaging; Hippocampus; Alzheimer's disease; Classification; MRI

1. Introduction

L'étude de l'atteinte des régions du cerveau en IRM se fait aujourd'hui grâce à deux types de méthodes : globales ou locales. Les méthodes globales se basent sur une mise en correspondance des volumes IRM (espace de référence ou espace

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marie.chupin@upmc.fr (M. Chupin).

¹ Auteur décédé.

² Ce thème de recherche a été initié sous la direction de Line Garnero et elle y a consacré, jusqu'à la fin, toute son énergie, son talent et sa créativité.

commun à la population étudiée), en utilisant une transformation plus ou moins rigide (méthodes de type *voxel-based morphometry* [1–3]). On étudie alors des attributs basés sur le signal IRM lui-même ou sur des segmentations en « tissus » (substance blanche, substance grise, liquide cébrospinal et autres). Ces méthodes globales sont généralement utilisées quand on ne connaît pas, a priori, quelle(s) structure(s) devra(ont) être étudiée(s). À l’opposé, quand on dispose d’un a priori fort sur la (les) structure(s) qui sera(ont) atteinte(s) ou que l’on souhaite étudier, on utilise des méthodes locales, dites analyses en régions d’intérêt, qui reposent sur une étape préliminaire de segmentation de cette(ces) région(s). Ces méthodes sont théoriquement plus précises et doivent permettre de mettre en évidence des différences plus fines entre les populations. Leur inconvénient principal est de réduire le champ d’investigation.

L’hippocampe est une petite structure localisée dans la partie médiane du lobe temporal [4]. Elle est majoritairement composée de cortex ancien (substance grise au niveau macroscopique), dans le prolongement du cortex du lobe temporal médian ; elle contient également des voies de sorties « structurées », comme l’alveus et la fimbria. Cette composition mixte, ses limites macroscopiques incomplètes, sa petite taille et sa position dans le cerveau rendent sa segmentation complexe, aussi bien manuellement que par des méthodes automatisées.

L’hippocampe a fait l’objet de nombreuses études, à cause de son implication centrale dans les processus mnésiques [5]. Il est également atteint dans plusieurs affections neurologiques et/ou psychiatriques, aux premiers rangs desquelles la maladie d’Alzheimer (MA) [6], l’épilepsie [7] et la dépression [8]. La MA est la cause la plus fréquente de démence. Par ailleurs, son diagnostic précoce est très difficile, le seul diagnostic certain étant obtenu post-mortem [9], même si un groupe de travail international évalue une redéfinition des critères diagnostiques en incluant uniquement des données in vivo [10]. Or l’atteinte de l’hippocampe est très précoce ; elle apparaît avant les premiers signes cliniques de la pathologie [6], dans la phase dite de *mild cognitive impairment* (MCI) [11]. La volumétrie de l’hippocampe apparaît donc comme un outil essentiel pour faciliter le diagnostic précoce [12].

Dans cet article, nous allons présenter les méthodes qui ont été proposées pour la segmentation des hippocampes, puis la méthode que nous avons développée. Nous présenterons ensuite l’évaluation des performances de cette méthode sur des sujets sains et des patients atteints de MA, ainsi que des applications de cette méthode de segmentation à la classification dans la MA, à partir du volume et de la modélisation en harmoniques sphériques (SPHARM) de la surface extraite. Enfin, nous introduirons les thématiques d’avenir concernant cette segmentation, avec la segmentation des sous-parties de l’hippocampe grâce à l’imagerie à haut champ.

2. État de l’art sur la segmentation automatique de l’hippocampe

Encore aujourd’hui, la segmentation manuelle sur les acquisitions pondérées en T1 (voxel de l’ordre de 1 mm^3 sur les IRM à 3T) est considérée comme la méthode la plus fiable pour obtenir

un volume hippocampique. Différents protocoles ont été proposés afin de pallier le manque de visibilité de certaines limites sur l’IRM. Une revue est proposée dans [13]. Néanmoins, la segmentation manuelle continue de poser un certain nombre de problèmes pour son utilisation en routine : elle est très longue, demande une formation approfondie et est caractérisée par une variabilité intra- et inter-observateur qui demeure importante (erreur en volume entre 5 et 10 %, par exemple [14]).

La segmentation automatique permettrait de répondre à ces problèmes. Elle deviendrait alors un marqueur diagnostique utile pour la MA. Cependant, les limites macroscopiques de l’hippocampe sont incomplètes sur les acquisitions IRM à 1,5T ou 3T. Il devient alors nécessaire d’introduire de l’information a priori afin d’assurer une segmentation fiable et robuste. Cette information a priori peut provenir de plusieurs origines : sujet modèle, base d’apprentissage, atlas probabiliste ou connaissances anatomiques.

Les méthodes basées sur le recalage d’un sujet « unique » [15] reposent généralement sur une déformation très peu contrainte. L’information issue d’une base d’apprentissage peut servir à modéliser la forme [16,17], ou les déformations entre les sujets et un modèle [18]. Cependant, ces deux types de méthodes peuvent s’avérer problématiques pour l’application à des structures pathologiques, pour lesquelles les informations apprises risquent de ne pas correspondre, à moins de reposer sur des bases d’apprentissage dédiées à chaque pathologie [19].

Une première piste plus adaptée à la pathologie a été issue de la création d’un atlas probabiliste grâce à la transformation vers un espace standard ou un espace commun optimal pour le groupe de sujets. Cette information peut en effet être introduite sous la forme d’un atlas identique pour tous les sujets [20–23] et offre une information plus complète qu’un modèle unique. Elle peut également être introduite sous la forme d’un atlas optimal pour le sujet considéré : le sujet le plus ressemblant parmi une librairie [24], ou la création d’un atlas probabiliste avec les n sujets les plus ressemblants [25–27]. Les méthodes diffèrent ici par le choix de la méthode de recalage, de l’espace standard/commun, et de la mesure de similarité pour choisir les sujets, et également la présence ou non d’une étape de « raffinement » de la segmentation [23,28,29]. Ces différents points influenceront grandement le temps de calcul.

3. Segmentation automatique de l’hippocampe

3.1. Méthode

La méthode que nous proposons (appelée SACHA pour segmentation automatique compétitive de l’hippocampe et de l’amygdale) est une méthode de déformation de régions dans un formalisme markovien. Deux régions se déforment en compétition, l’hippocampe et sa structure voisine (l’amygdale), selon la minimisation d’une fonction d’énergie composée de cinq termes : attache aux données globale et locale, régularisation et termes de contraintes sur le volume et la surface. La segmentation est guidée par deux types d’a priori, illustrés sur la Fig. 1 : un a priori local donné par des connaissances anatomiques [30] et un a priori plus global issu d’un atlas probabiliste [31].

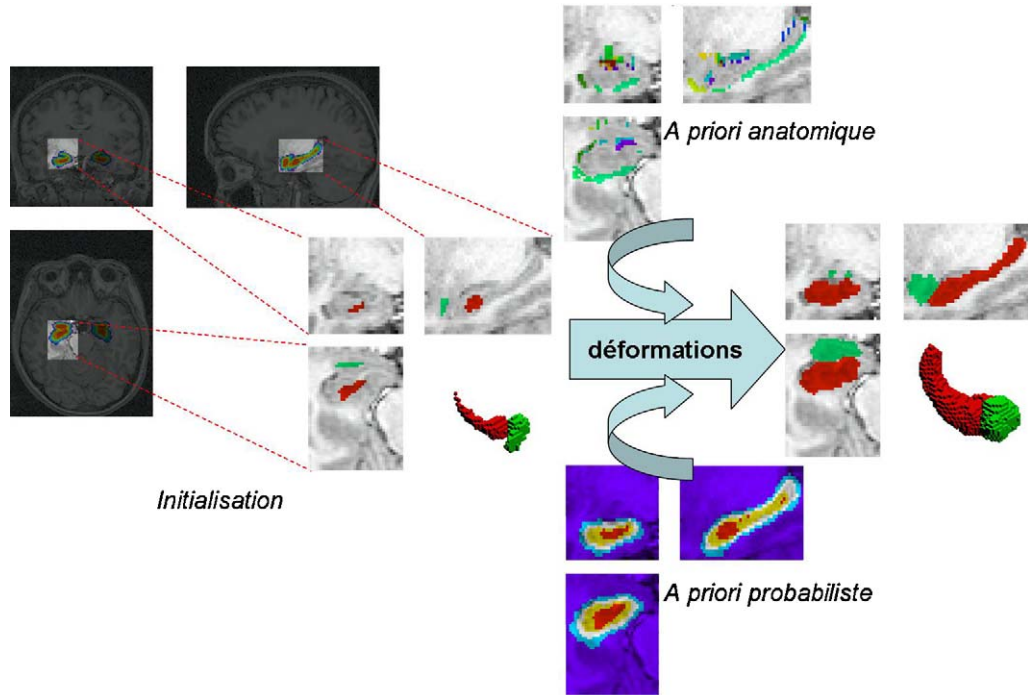


Fig. 1. SACHA : initialisation et déroulement.

L'utilisation de connaissances anatomiques permet de construire des contraintes qui seront stables à la fois chez les sujets sains et les patients [32]. Nous avons modélisé certains points de repère utilisés lors de la segmentation manuelle. Ainsi, 11 familles de points de repère sont automatiquement détectées selon des règles d'intensité et de voisinage. Ces points contraignent ensuite les déformations; cette contrainte est introduite dans le terme de régularisation de la fonction d'énergie.

La connaissance issue de l'atlas est utilisée pour initialiser la segmentation (boîte englobante et objet initial). Elle est également introduite comme contrainte dans le terme de régularisation afin de faciliter ou non la croissance dans certaines régions. L'atlas est construit à partir de 16 jeunes sujets sains, recalés dans l'espace standard du MNI grâce au logiciel SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Il est ensuite recalé vers chaque sujet en suivant la même procédure. Les détails sont donnés dans [30,31]. Le processus est illustré sur la Fig. 1.

3.2. Évaluation chez des jeunes sujets sains et patients atteints de la MA

SACHA permet d'obtenir une segmentation des deux hippocampes et amygdales en ~15 minutes (dont ~10 minutes pour le recalage SPM) sur une machine standard. Les performances de la méthode de segmentation ont été évaluées en comparant le résultat de la segmentation automatique avec la segmentation manuelle, selon des indices décrits dans [30,31]. Les résultats sont présentés ici pour l'erreur en volume (RV), l'indice

de recouvrement de Dice (RD) et la distance maximale (DM). Nous avons considéré les 16 jeunes sujets sains, pour lesquels l'atlas était construit en *leave-one-out*, et huit patients MA, pour lesquels l'atlas était construit avec les 16 jeunes sujets sains.

En utilisant les mêmes paramètres et le même atlas pour segmenter les deux populations, on obtient les valeurs résumées dans le Tableau 1. Ces résultats sont détaillés dans [33,34], et l'influence des deux types d'a priori a démontré son utilité pour la segmentation [31]. De plus, le volume hippocampique moyen donné par la segmentation manuelle était de $1,9 \text{ cm}^3$ [1,4–2,6] pour les huit patients MA et $2,9 \text{ cm}^3$ [2,1–3,6] chez les 16 sujets sains.

La Fig. 2 montre un exemple de segmentation manuelle et de segmentation automatique pour deux cas chez les patients MA, à savoir pour les meilleur et moins bon résultats au sens d'un indice composite construit à partir de quatre indices quantitatifs pour l'hippocampe (les trois indices cités ici et un indice quantifiant le comportement de la segmentation à l'interface entre les deux structures), et ne correspondent donc pas nécessairement aux extrema pour chaque indice. Ainsi, pour le meilleur résultat, $RV = 5 \%$, $RD = 91 \%$, $DM = 3 \text{ mm}$, et pour le moins bon résultat, $RV = 8 \%$, $RD = 85 \%$ et $DM = 7,7 \text{ mm}$.

Tableau 1

Valeur des indices quantitatifs (moyenne \pm écart-type [min–max]) pour les sujets sains et les patients.

Indice	RV (%)	RD (%)	DM (mm)
Sujets sains	6 ± 4 [0–13]	87 ± 3 [82–93]	$3,6 \pm 1,0$ [2,3–5,9]
Patients	7 ± 4 [1–13]	86 ± 3 [81–91]	$4,8 \pm 1,8$ [2,8–9,7]

RV : erreur en volume ; RD : recouvrement Dice ; DM : distance maximale.

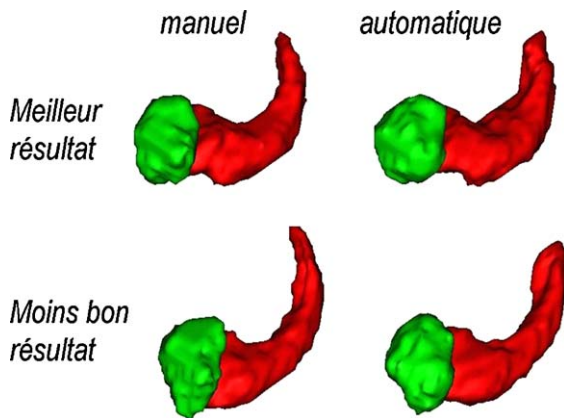


Fig. 2. Résultats de la segmentation automatique de l'hippocampe pour les patients MA (hippocampe en rouge et amygdale en vert).

3.3. Comparaison avec la littérature

Les études de validation sur la segmentation des structures cérébrales sont difficilement comparables, et ce d'autant plus quand il s'agit de patients atteints de pathologies évolutives comme la MA. Les échantillons sur lesquels ces évaluations sont faites diffèrent en termes tant de qualité d'image que de degré d'avancement de la pathologie. Par ailleurs, les définitions des indices quantitatifs utilisés pour évaluer ces méthodes varient également, principalement ceux liés à l'erreur en volume. Parmi les méthodes validées sur la MA, une méthode [35] basée sur le module de recalage et de segmentation de SPM5 a été évaluée sur neuf sujets sains âgés (RV = 5 %, RD = 74 %) et neuf patients MA (RV = 15 % et RD = 67 %). Une autre méthode, basée sur la recherche du sujet le plus ressemblant parmi une librairie [24], suivie d'une étape de correction basée sur l'intensité, a été évaluée sur 19 sujets âgés (RD = 82 %) et 36 patients MA (RD = 84 %). Une amélioration de cette méthode a été proposée dans [29] ; cette amélioration reposait principalement sur l'utilisation d'un recalage non linéaire et la création du modèle par combinaison de plusieurs segmentations (méthode « STAPLE »). Les résultats sur 30 sujets issus de ADNI (dix témoins, dix MCI et dix MA) donnent un RD ~89 %. La méthode proposée dans [23] est basée sur une collection d'atlas et une optimisation d'une fonctionnelle d'énergie par un « graph cut » ; elle a été appliquée sur des images pondérées en T2, et non en T1 comme c'est généralement le cas. La validation a été menée sur 20 sujets âgés de l'étude Rotterdam, avec un RD de 86 %. Une méthode combinant les méthodes de sélection d'atlas comme présenté dans [26] et une méthode de correction d'intensité (Espérance-Maximisation [EM] + *graph cuts*) proposée par [28], a permis d'obtenir RD = 88 % sur 60 sujets de ADNI (20 témoins, 20 MCI et 20 MA). Wolz et al. [27] ont présenté une amélioration au recalage et à la sélection d'atlas, qui permet d'améliorer les performances de la méthode « multi-atlas », et est suivie d'une méthode de correction de la segmentation inspirée de [23]. Cette méthode a été appliquée sur 182 sujets de ADNI (57 contrôles, 84 MCI et 41 MA) et a permis d'obtenir un RD à 85 %.

4. Application à la classification dans la MA

Les résultats produits par SACHA ont été utilisés afin d'évaluer leur utilité dans le cadre de la classification de patients atteints de la MA, de sujets atteints de MCI et de sujets sains âgés. Nous avons utilisé dans un premier temps les volumes [33,36], avant d'étudier les informations supplémentaires qui pouvaient être apportées par les caractéristiques de forme (décomposition en harmoniques sphériques, SPHARM) [37].

4.1. Données

Deux études ont été menées : une première sur trois groupes de sujets restreints, acquis sur une seule machine et caractérisés très précisément sur le plan clinique ; une seconde sur 600 sujets sur les données acquises dans le cadre de l'étude ADNI (données multicentriques).

4.1.1. Étude 1

Vingt-cinq patients MA (âge = 73 ± 6 ans [62–81], mini-mental score [MMS] = 24 ± 3 [19–29]), 24 patients avec un syndrome MCI amnésique (âge = 74 ± 8 [55–87], MMS = 27 ± 1 [24–29]) ont été comparés avec 25 sujets sains âgés (âge = 64 ± 8 [51–84]). Ces sujets ont été recrutés au CHU de Caen et les données cliniques et d'imagerie sont décrites dans [36].

4.1.2. Étude 2

Jusqu'à 154 patients MA (âge = 76 ± 8 ans [55–91], MMS = 23 ± 2 [18–27]), 294 patients avec un syndrome MCI (âge = 76 ± 5 [55–90], MMS = 27 ± 2 [23–30]), dont on sait que 76 au moins sont devenus MA au cours des 18 mois qui ont suivi l'IRM, ont été comparés avec 166 sujets sains âgés (âge = 76 ± 5 [60–90], MMS = 29 ± 1 [25–30]). Ces 604 IRM ont été acquises sur 41 machines IRM différentes dans le cadre de l'étude ADNI (<http://www.adni-info.org>) ; les acquisitions sont décrites dans [33].

4.2. Volumes

L'étude des différences entre les groupes a été faite avec un test *t* de Student, couplé à une méthode de *bootstrap* pour une estimation robuste de la significativité. La classification a été réalisée par la méthode de plus proche moyenne, l'ensemble d'apprentissage étant construit grâce à une méthode de *bootstrap* pour une estimation plus robuste des taux de classification [36].

4.2.1. Étude 1

Les résultats sont détaillés dans [34]. La volumétrie automatique permet de détecter une atrophie significative chez les MA (29 % de réduction de volume) et chez les MCI (17 %) par rapport aux sujets sains âgés. Le taux de classification est de 87 % pour les MA par rapport aux sujets âgés (sensibilité = 87 %, spécificité = 88 %) ; pour les MCI par rapport aux sujets âgés, il est de 74 % (sensibilité 79 %, spécificité 69 %).

4.2.2. Étude 2

Les résultats complets sont donnés dans [33]. La segmentation a été vérifiée visuellement sur les 604 sujets. Elle s'est révélée correcte dans 63 % des cas, acceptable dans 31 % des cas et insuffisante dans 6 % des cas. Néanmoins, tous les sujets ont été considérés pour la classification, car l'exclusion des segmentations problématiques ne modifiait pas les taux de classification.

Sur l'ensemble des populations, SACHA permet de mesurer une réduction de volume significative de 25 % chez les MA, 12 % chez tous les MCI confondus, et 20 % chez les MCI ayant converti vers une MA dans les 18 mois de suivi. Si on restreint aux sujets entre 70 et 80 ans (333 sujets), les niveaux de réductions de volume restent significatifs et sensiblement identiques (respectivement 27 %, 12 % et 21 %). En ce qui concerne la classification, le taux de classification est 76 % chez tous les MA par rapport à tous les sujets sains et passe à 80 % si on ne considère que les sujets entre 70 et 80 ans. Pour les MCI qui convertissent dans les 18 mois, le taux passe de 71 à 74 %.

4.3. Surfaces

Les objets extraits automatiquement par SACHA ont été utilisés dans une étude de classification basée sur les caractéristiques de forme [37]. La surface de l'hippocampe a été décomposée sur une base de SPHARM, couplée à une paramétrisation surfacique avec correspondance point à point (SPHARM-PDM [*point distribution model*]). Les attributs pour la classification étaient les coefficients de la décomposition en SPHARM (trois coordonnées concaténées), et non la distribution PDM. Une méthode de sélection d'attributs était ensuite appliquée (les coordonnées étaient classées selon leur capacité à distinguer les deux populations (test t), et seuls les n premiers étaient utilisés pour la classification). Cette sélection était réalisée séparément pour chaque comparaison. La classification reposait sur la méthode *support vector machine* (SVM), avec un noyau *radial basis function* (RBF). Le calcul des taux de classification était effectué grâce à une validation croisée (*leave-one-out*), la sélection des attributs étant incluse dans cette validation.

L'intérêt d'utiliser les coefficients comme attributs et non le PDM est qu'ils fournissent une information à différents niveaux de résolution, permettant d'encapsuler différents niveaux de déformation (du plus global au plus local), et ainsi de réduire le nombre d'attributs nécessaires pour la classification. Le nombre d'attributs utilisés dans la classification était entre 16 et 22 pour les MA et deux et trois pour les MCI; ces nombres d'attributs correspondent à une même probabilité d'erreur de type I ($p = 0,002$ pour la différence de groupe).

Les taux de classification obtenus avec cette méthode sur les sujets de l'étude 1 étaient de 94 % pour les MA versus les sujets sains et 83 % pour les MCI versus les sujets sains. Ces taux sont plus élevés que ceux obtenus avec seulement le volume, avec une différence plus forte pour les MCI. Ces taux sont également plus élevés que ceux obtenus avec les SPHARM-PDM. La distribution PDM permet également d'étudier les différences locales de forme entre les groupes de patients MA et MCI et les sujets sains, et de comparer les résultats avec d'autres études

morphométriques sur le sujet. Cette analyse est proposée à but illustratif et n'intervient pas dans le processus de classification. Pour tester les différences de groupes au niveau surfacique, la statistique T^2 de Hotelling [38] est calculée en chaque sommet. Les p -values correspondantes sont calculées par test de permutation, puis corrigées pour les comparaisons multiples (par une approche basée sur les permutations). On obtient ainsi une carte des différences locales, présentée Fig. 3. Concernant les sujets de l'étude 2, seul un sous-groupe a été considéré, et les résultats sont disponibles dans [37].

4.4. Comparaisons avec la littérature

Ces résultats sont comparables à ceux précédemment publiés, faisant état de taux de classification variant entre 82 % et 90 % pour les MA à partir de segmentations manuelles [39,40]. Il y a peu de méthodes automatiques qui ont été évaluées quant à leurs performances en classification. De même, les méthodes utilisant la forme sont le plus souvent limitées à des comparaisons de groupes (par exemple [41–43]). On peut citer Csernansky et al. [15], qui, avec l'approche *high dimensional brain mapping* (HDBM) rapportent une sensibilité de 83 % et une spécificité de 78 %, en utilisant à la fois les attributs de volume et de forme. Les résultats sur les sujets MCI sont également comparables avec la littérature en ce qui concerne les segmentations manuelles (entre 60–74 % [40,44]).

La différence entre les taux de classification rapportés dans les deux populations peut s'expliquer par le côté multi-site de ADNI, les données de 41 centres étant groupées, contrairement à la première étude pour laquelle les données viennent d'un seul centre. Il y a également des différences sur les critères d'inclusion et d'exclusion cliniques et neuroradiologiques.

Des méthodes globales ont également été appliquées, afin de prendre en compte une nature plus distribuée des structures atteintes dans la MA [45–48]. Ces approches utilisent le SVM avec des attributs extraits de plusieurs régions distribuées sur le cortex. Le taux de classification de ces méthodes varie de 89 à 96 % pour les MA vs les sujets sains âgés et de 82 à 90 % pour les MCI vs les sujets sains âgés. Les populations étudiées étaient différentes, mais les taux obtenus sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec SACHA + SPHARM. Les méthodes globales restent néanmoins très prometteuses pour le diagnostic différentiel entre plusieurs types de démences (par exemple MA versus démence frontotemporale [46]). Enfin, nous avons mené dans notre équipe une étude de comparaison entre des méthodes globales (volumiques ou surfaciques) et les méthodes basées sur l'hippocampe, sur la même population [48]. Les méthodes globales tendent à obtenir de meilleures classifications pour les comparaisons MA versus sujets sains âgés, mais cet avantage s'estompe pour la comparaison MCI vs sujets sains âgés.

5. Perspective : imagerie haute résolution

Les études sur la volumétrie hippocampique ont été jusqu'à présent limitées à la volumétrie globale de l'hippocampe. Or, l'hippocampe est en réalité constitué de deux structures enroulées l'une autour de l'autre, la corne d'Amon (CA, faite de trois

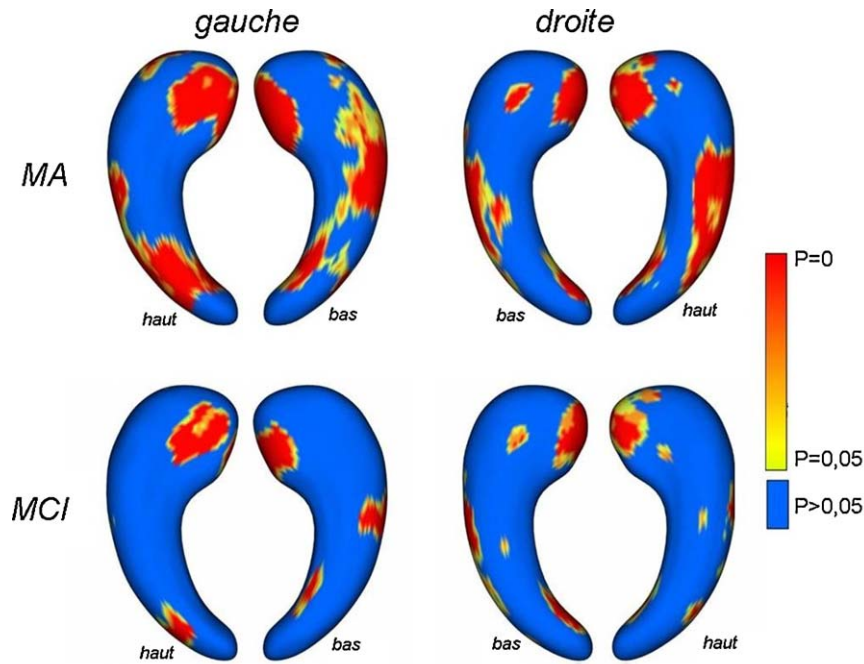


Fig. 3. Localisation des différences entre groupes (MA versus sujets sains et MCI versus sujets sains) sur la surface de l'hippocampe.

ou quatre segments selon les auteurs), qui est dans le prolongement du cortex temporal médian via le subiculum, et le gyrus dentelé, qui est séparé du cortex. Par ailleurs, il a été démontré dans plusieurs pathologies, comme la MA, que l'atteinte de l'hippocampe était en réalité non uniforme sur les différentes sous-parties.

Dans les études de déformations surfaciques, certains auteurs ont également proposé de superposer une séparation en sous-

parties sur un atlas afin de localiser les différences locales [49]. Par ailleurs, des études afin de différencier les sous-parties de l'hippocampe ont été proposées, à partir d'acquisitions spécifiques à 3T [50,51], 4T [52], 4,7T [53]. Cependant, ces méthodes reposent sur de nombreuses limites géométriques, et la mesure des volumes est rendue problématique par la résolution qui reste limitée à $\sim 0,4\text{--}0,5$ mm dans le plan sur des coupes de l'ordre de 2 mm (coupes coronales perpendiculaires au grand axe des

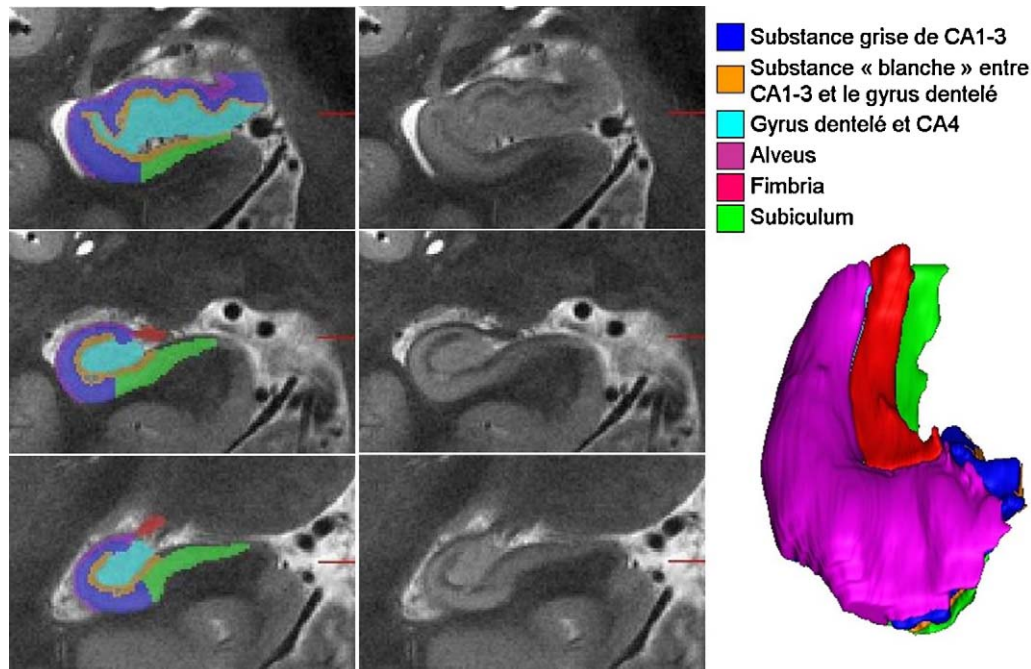


Fig. 4. L'hippocampe à 7T: coupes coronales dans la tête, le corps et la queue de l'hippocampe. Rendu 3D des structures segmentées manuellement. Données : University of Minnesota.

hippocampes). Par ailleurs, cette résolution ne permet pas de distinguer de façon fiable la structure interne de l'hippocampe dans la partie antérieure, appelée la « tête ».

L'IRM à 7T devient de plus en plus disponible et peut permettre d'augmenter la résolution jusqu'à 0,25 mm dans le plan sur des coupes de l'ordre de 1,2 mm [54]. Cette résolution et le meilleur contraste obtenus à 7T permettent de mieux distinguer les sous-parties de l'hippocampe, et devraient également permettre d'obtenir des mesures plus fiables (Fig. 4).

Il est intéressant de noter que les acquisitions se rapprochent de la précision obtenue post-mortem à 9,4T [55].

Conflit d'intérêt

D.D. : Activités de conseil pour EISAI SAS.

Conférences : invitations par NOVARTIS et Lundbeck.

M.C. : Activités de conseil pour EISAI SAS.

Références

- [1] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—The methods. *Neuroimage* 2000;11:805–21.
- [2] Davatzikos C, Genc A, Xu D, Resnick SM. Voxel-based morphometry using the RAVENS maps: methods and validation using simulated longitudinal atrophy. *Neuroimage* 2001;14:1361–9.
- [3] Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002;17:479–89.
- [4] Duvernoy HM. The human hippocampus, second edition. Wien, Austria: Springer-Verlag; 1998.
- [5] Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991;253:1380–6.
- [6] Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995;16:271–8 [discussion 278–84].
- [7] Chang BS, Lowenstein DH. Mechanisms of disease: epilepsy. *New Engl J Med* 2003;349(13):1257–66.
- [8] Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnehun S, Lemogne C, Le Bastard G, et al. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *Neuroimage* 2009;45:29–37.
- [9] Braak H, Braak E. Diagnostic Criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18(S4):S85–8.
- [10] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9(11):1118–22.
- [11] Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985–92.
- [12] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–46.
- [13] Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images—An overview of current segmentation protocols. *Neuroimage* 2009;47:1185–95.
- [14] Hogan RE, Mark KE, Wang L, Joshi S, Miller MI, Bucholz RD. Mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy: MR imaging deformation-based segmentation of the hippocampus in five patients. *Radiology* 2000;216:291–7.
- [15] Csernansky JG, Wang L, Joshi S, Miller JP, Gado M, Kido D, et al. Early DAT is distinguished from aging by high-dimensional mapping of the hippocampus. *Neurology* 2000;55:1636–43.
- [16] Kelemen A, Szekely G, Gerig G. Elastic model-based segmentation of 3-D neuroradiological data sets. *IEEE TMI* 1999;18:828–39.
- [17] Shen D, Moffat S, Resnick SM, Davatzikos C. Measuring size and shape of the hippocampus in MR images using a deformable shape model. *Neuroimage* 2002;15:422–34.
- [18] Duchesne S, Pruessner JC, Collins DL. Appearance-based segmentation of medial temporal lobe structures. *Neuroimage* 2002;17:515–31.
- [19] Carmichael OT, Aizenstein HA, Davis SW, Becker JT, Thompson PM, Cidid Meltzer C, et al. Atlas-based hippocampus segmentation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2005;27(4):979–90.
- [20] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labelling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341–55.
- [21] Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, Rueckert D, Hajnal JV, Hammers A. Improving intersubject image registration using tissue-class information benefits robustness and accuracy of multi-atlas based anatomical segmentation. *Neuroimage* 2010;51:221–7.
- [22] Babalola KO, Patenaude B, Aljabar P, Schnabel J, Kennedy D, Crum W, et al. An evaluation of four automatic methods of segmenting the subcortical structures in the brain. *Neuroimage* 2009;47:1435–47.
- [23] van der Lijn F, den Heijer T, Breteler MMB, Niessen WJ. Hippocampus segmentation in MR images using atlas registration, voxel classification, and graph cuts. *Neuroimage* 2008;43:708–20.
- [24] Barnes J, Foster J, Boyes RG, Pepple T, Moore EK, Schott JM, et al. A comparison of methods for the automated calculation of volumes and atrophy rates in the hippocampus. *Neuroimage* 2008;40:1655–71.
- [25] Collins DL, Pruessner JC. Towards accurate, automatic segmentation of the hippocampus and amygdala from MRI by augmenting ANIMAL with a template library and label fusion. *Neuroimage* 2010;52:1355–66.
- [26] Aljabar P, Heckemann RA, Hammers A, Hajnal JV, Rueckert D. Multi-atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy. *Neuroimage* 2009;46:726–38.
- [27] Wolz R, Aljabar P, Hajnal JV, Hammers A, Rueckert D. LEAP: learning embeddings for atlas propagation. *Neuroimage* 2010;49:1316–25.
- [28] Lötjönen JMP, Wolz R, Koikkalainen JR, Thurfjell L, Waldemar G, Soininen H, et al. Fast and robust multi-atlas segmentation of brain magnetic resonance images. *Neuroimage* 2010;49:2352–65.
- [29] Leung KK, Barnes J, Ridgway GR, Bartlett JW, Clarkson MJ, Macdonald K, et al. Automated cross-sectional and longitudinal hippocampal volume measurement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2010;51:1345–59.
- [30] Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu AR, Hasboun D, Bardin E, Baillet S, Kinkingnehun S, et al. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2007;34:996–1019.
- [31] Chupin M, Hammer A, Liu RS, Colliot O, Burdett J, Bardin E, et al. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage* 2009;46(3):749–61.
- [32] Bloch I, Colliot O, Camara O, Géraud T. Fusion of spatial relationships for guiding recognition, example of brain structure recognition in 3D MRI. *Pattern Recog Lett* 2005;26:449–57.
- [33] Chupin M, Gérardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehericy S, et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus* 2009;19(6):579–87.
- [34] Chupin M, Chételat G, Lemieux L, Dubois B, Garnero L, Benali H, et al. Fully automatic hippocampus segmentation discriminates between early Alzheimer's disease and normal aging. In *Proceedings of IEEE ISBI*, 14–17 May, Paris 2008; 97–100.
- [35] Firbank MJ, Barber R, Burton EJ, O'Brien JT. Validation of a fully automated hippocampal segmentation method on patients with dementia. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1442–9.
- [36] Colliot O, Chételat G, Chupin M, Desgranges B, Magnin B, Benali H, et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 2008;248(1):194–201.
- [37] Gérardin E, Chételat G, Chupin M, Cuingnet R, Desgranges B, Kim H-S, et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features

- discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage* 2009;47(4):1476–86.
- [38] Styner M, Oguz I, Xu S, Brechbuehler C, Pantazis D, Lewitt J, et al. Framework for the statistical shape analysis of brain structures using SPHARM-PDM. Open Science Workshop at MICCAI 2006. Copenhagen, Denmark; 2006.
- [39] Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, Geroldi C, Bianchetti A, Soininen H, et al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:91–100.
- [40] Xu Y, Jack Jr CR, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000;54:1760–7.
- [41] Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol* 2006;63:693–9.
- [42] Chételat G, Fouquet M, Kalpouzos G, Denghien I, De la Sayette V, Viader F, et al. Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. *Neuropsychologia* 2008;46:1721–31.
- [43] Wang L, Miller JP, Gado MH, McKeel DW, Rothermich M, Miller MI, et al. Abnormalities of hippocampal surface structure in very mild dementia of the Alzheimer type. *Neuroimage* 2006;30:52–60.
- [44] Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:303–10.
- [45] Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, Davatzikos C. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *Neuroimage* 2008;39:1731–43.
- [46] Kloppel S, Stonnington CM, Chu C, Draganski B, Scahill RI, Rohrer JD, et al. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131:681–9.
- [47] Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, Whitwell JL, Kantarci K, Knopman DS, et al. Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies. *Neuroimage* 2008;39:1186–97.
- [48] Cuingnet R, Gérardin E, Tessieras J, Auzias G, Lehericy S, Habert MO, et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *Neuroimage* 2010, doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.013.
- [49] Csernansky JG, Wang L, Swank J, Miller JP, Gado M, McKeel D, et al. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *Neuroimage* 2005;25:783–92.
- [50] Zeineh MM, Engel SA, Thompson PM, Bookheimer SY. Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science* 2003;299:577–80.
- [51] La Joie R, Fouquet M, Mézenze F, Landeau B, Villain N, Mevel K, et al. Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *Neuroimage* 2010;53:506–14.
- [52] Mueller SG, Stables L, Du AT, Schuff N, Truran D, Cashdollar N, et al. Measurement of hippocampal subfields and age-related changes with high resolution MRI at 4T. *Neurobiol Aging* 2007;28:719–26.
- [53] Malykhin NV, Lebel RM, Coupland NJ, Wilman AH, Carter R. In vivo quantification of hippocampal subfields using 4,7-T fast spin echo imaging. *Neuroimage* 2010;49:1224–30.
- [54] Chupin M, Lehericy S, Colliot O, Goerke U, Marjanska M, Ugurbil K, et al. Three-dimensional segmentation of the internal structures of the human hippocampus. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 17 (2009), pp 49.
- [55] Yushkevich PA, Avants BB, Pluta J, Das S, Minkoff D, Mechanic-Hamilton D, et al. A high-resolution computational atlas of the human hippocampus from post-mortem magnetic resonance imaging at 9.4T. *Neuroimage* 2009;44:385–98.