

**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : C Destrieux
Unité : Imagerie et Cerveau, Inserm U930 Université de Tours
Equipe (si unité multi-équipes): 3, « Imagerie, Biomarqueurs et Thérapeutique »
Email de l'encadrant : christophe.destrieux@univ-tours.fr

Co-encadrant éventuel : Frédéric Andersson, IGR Inserm
(frederic.andersson@univ-tours.fr)

2. Titre de la thèse : établissement d'un atlas IRM multi échelles du tronc cérébral humain

3. Résumé :

Contexte. Le tronc cérébral contient de multiples structures grises (noyaux des nerfs crâniens, noyaux propres, substance réticulée) et blanches (faisceaux d'association et de projection). Son exploration en IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) *in vivo* clinique 1,5 ou 3T est limitée par la résolution spatiale et le contraste qui ne permettent qu'une étude globale, sans distinction de ses sous-structures. Celles-ci sont en revanche accessibles à des méthodes d'IRM précliniques sur pièces anatomiques ; elles améliorent la résolution spatiale et le contraste grâce à des valeurs élevées de champ magnétique (11,7T versus 1,5 ou 3T en clinique) et de pondération en diffusion ($b=4500\text{mT/m}$ versus 40mT/m), mais aussi grâce à des temps d'acquisition potentiellement illimités et à l'absence de bruit physiologique.

Objectif. Réaliser un atlas multimodal du tronc cérébral humain à partir d'acquisitions IRM *ex vivo* à très haut champ (11,7T), puis l'appliquer à des images *in vivo* afin d'obtenir, en condition de routine clinique (3T), une segmentation automatique de structures qui y sont peu ou pas visibles directement.

Contributions.

1) *Etablissement d'un atlas anatomique probabiliste haute résolution du tronc cérébral humain.* 8 pièces anatomiques de tronc cérébral humain sont actuellement en cours d'acquisition sur l'imageur préclinique 11,7T de Neurospin : images pondérées en T2 (résolution spatiale : $100\text{-}300\mu\text{m}$ isotrope) et en diffusion ($350\mu\text{m}$ isotrope). Le candidat y segmentera manuellement les structures grises du tronc cérébral à l'aide d'un protocole qui a été développé dans notre laboratoire (71 structures sur environ 800 coupes par pièce anatomique). Un atlas probabiliste sera alors calculé depuis ces segmentations manuelles qui segmentera automatiquement des pièces anatomiques « neuves ». Une validation de type *jack-knife* sera proposée afin de s'assurer de la concordance entre segmentations manuelle et automatique.

2) *application à l'IRM in vivo.* L'atlas *ex vivo* haute résolution obtenu en 1) sera alors appliqué à des images IRM *in vivo* afin d'y segmenter automatiquement les structures grises du tronc cérébral. Le problème consistera à limiter la segmentation à une sous-partie des images *in vivo* (tronc cérébral) et à utiliser des images de résolution spatiale et de contrastes très différents entre l'atlas et le jeu de données à segmenter.

3) *validation de la segmentation anatomique automatique in vivo*. La validation de la méthode développée en (2) ne sera pas triviale puisqu'une grande partie des structures segmentées sera invisible sur les images *in vivo* acquises sur un imageur clinique 3T avec une résolution spatiale limitée au millimètre; il ne sera donc pas possible de comparer directement la segmentation automatisée de ces images à une vérité terrain *in vivo*. Nous utiliserons des données issues du projet ANR Fibratlas qui constitue une cohorte de sujets âgés pour lesquels des images IRM *in vivo* (résolution clinique à 3T) et *ex vivo* (résolution submillimétrique à 11,7T) seront disponibles. Pour 3 de ces sujets, les structures du tronc cérébral seront segmentées automatiquement sur les images *in vivo* à 3T (segmentation à valider) et manuellement (vérité terrain) sur les images *ex vivo* à 11,7T. Ces deux segmentations seront alors comparées afin de valider la méthode de segmentation automatique.

Retombées. L'atlas développé pourra être utilisé dans des buts académique (segmentation automatisée de cohortes, par exemple pour des études morphométriques ou pour l'établissement de régions d'intérêt reproductibles) ou clinique (localisation de cibles de stimulation profonde sur des données d'IRM 3T où elles sont invisibles). Dans ce cadre, il fera l'objet d'une valorisation industrielle.

Faisabilité. Les 8 pièces anatomiques qui vont être utilisées pour la constitution de l'atlas sont en cours d'acquisition IRM dans le cadre d'une collaboration avec un des leaders de l'imagerie très haut champ *ex vivo*, Neurospin ; les IRM *in vivo* et *ex vivo* utilisées dans les étapes 2 et 3 seront financées par l'ANR Fibratlas ; les règles anatomiques de segmentation du tronc cérébral ont été établies lors d'un travail de master 2. Le laboratoire d'accueil dispose de compétences en traitement d'images et d'une expertise internationalement reconnue en anatomie cérébrale ; il a notamment été à l'origine de la publication d'un atlas probabiliste du cortex cérébral humain largement distribué à la communauté (C Destrieux, Neuroimage, 2010). Le doctorant disposera des ressources des projets ANR Fibratlas puis régional Fibrasc.

4. Résumé en anglais : Multiscale MRI atlas of the human brainstem

Context. The brainstem contains multiple grey (cranial nerves, proper and reticular nuclei) and white structures (association and projection tracts). Its *in vivo* exploration, using clinical 1.5 or 3T MRI (Magnetic Resonance Imaging) scanners, is limited by the spatial resolution and contrast of this method. It indeed only permits a global exploration of the brainstem, but cannot distinguish its finer components. However, some of the latter become visible using preclinical scanner and anatomical specimens; it increases the resulting spatial resolution and contrast, thanks to the high strength of the magnetic field ($B_0=11,7T$ versus 1.5 to 3T for clinical practice) and gradients used to explore diffusion ($b=4500mT/m$ versus 40mT/m), but also to potentially unlimited scanning time and absence of physiological noise.

Long-term aim. Build a multimodal atlas of the human brainstem from *ex vivo* ultra high field MRI, and use it to automatically segment *in vivo* images obtained at a lower resolution.

Contributions.

1) *High resolution anatomical probabilistic atlas of the human brainstem.* 8 anatomical specimens are being scanned on the preclinical 11.7T scanner in Neurospin: T2 (spatial resolution 100-300 μ m isotropic) and diffusion weighted (350 μ m isotropic) images. The PhD student will use a protocol we previously develop to manually segment 71 grey matter structures of the brainstem (about 800 slices per specimen). The segmented data will be used to compute a probabilistic atlas, which will be able to automatically segment new anatomical specimens obtained at the same resolution. For validation, a jack-knifing leave one out procedure will be used to check the similarity between automated and manual segmentations.

2) *Application of the high-resolution atlas to in vivo MRI.* The high resolution *ex vivo* atlas will be used to automatically segment grey structures of the brainstem in *in vivo* images. This will imply to limit the segmentation to a subpart of *in vivo* images (namely the brainstem) and to use data having very different contrast and spatial resolution (*in vivo* images versus *ex vivo* atlas).

3) *Validation of the automated segmentation of in vivo images.* No direct manual segmentation of *in vivo* images will be possible since most of the studied structures won't be visible on this dataset obtained at a millimetric resolution on a 3T scanner. In other words, no ground truth will be available *in vivo* to validate the developed automated atlas. For this purpose, we will use subjects from the ANR Fibratlas project, which collects *in* and *ex vivo* MRI data for the same subjects. The ultra-high field MRI-scanner used for *ex vivo* acquisitions will provide high contrast and resolution, allowing a manual segmentation. At least 3 *in/ex vivo* datasets should be available until the beginning of this PhD: brainstem structures will be automatically segmented in *in vivo* images (segmentation to be validated) and manually in *ex vivo* images (ground truth). Both segmentations will then be compared to validate the automated method.

Spin-off. The proposed atlas will have academic (automated segmentation of cohorts, for instance for morphometric analysis or the definition of reproducible regions of interest) or clinical applications (definition of targets for deep brain stimulation using clinical images where these targets are not visible). In this last context, this atlas will be proposed for an industrial partnership.

Feasibility. The 8 anatomical specimens which will be used for building the atlas are being scanned in the frame of a partnership with Neurospin, one of the leader laboratories in the field of ultra high field *ex vivo* imaging. MRI data used for steps #2 and #3 will be obtained from the Fibratlas ANR. The anatomical rules and method for segmentation of the brainstem were defined during a master thesis. The host laboratory includes experts in the field of Neuroanatomy and imaging process; among other things this laboratory developed an automated atlas of the human cortex widely distributed in the community (C Destrieux, Neuroimage, 2010).