Digitale stereotaktische Atlanten des menschlichen Gehirns: Erstellung, Verifikation und Anwendung

K. Niemann, R. van den Boom, A. Theilig, G. Berks, G. Matthies, D. Noelchen, D. Graf von Keyserlingk

Institut für Anatomie, Medizinische Fakultät, RWTH Aachen
Wendlingweg 2, D-52074 Aachen
niemann@cajal.medizin.rwth-aachen.de

The principles of the computer integration of stereotaxic atlases are outlined. They are exemplarily discussed with regard to the Schaltenbrand and Wahren stereotactic atlas. The article focuses on how inconsistencies of the original material may be detected and handled. The historical shift of the goals of stereotaxic atlases away from pure guidance during stereotaxic interventions towards comprehensive research tools in functional imaging is described. A distinction between 'probabilistic' and 'non-probabilistic' atlases is suggested and the idea of a digital stereotaxic atlas as a fuzzy set is introduced.

Keywords: magnetic resonance imaging, anatomical variance, stereotaxic atlas, fuzzy set theory, evaluation

1 Einleitung

Stereotaktische Interventionen sind neurochirurgische Eingriffe, bei denen präzise Ortsinformation über die Lage von Strukturen im Gehirn der Patienten entscheidend ist. Über ein Bohrloch am Schädel wird eine Sonde entlang einer Trajektorie auf ein exakt zu definierendes Ziel (Target) hin vorgeschoben. Man unterscheidet die *diagnostische* (z.B. Tumorbiopsie), die *interventionelle* (Ventrikelpunktion, Implantation von radioaktiven Seeds) und die *funktionelle Stereotaxie*. Letztere wurde 1947 von Spiegel und Wycis [1] eingeführt. Sie dient zur Therapie bestimmter Arten von Schmerzen, Bewegungsstörungen und Epilepsien.

In der funktionellen Stereotaxie werden als Sonden Elektroden verwandt, die die Ableitung von Potentialen - bis hin zur Einzelzellableitung - und die gezielte Stimulation ermöglichen. Eine exakte (2-3 mm) präoperative Vorhersage der räumlichen Position des Targets beim Patienten ist unabdingbar. Die endültige Verifizierung der Elektrodenposition erfolgt über die Interpretation der erhaltenen Signale im Verlauf der Trajektorie, gezielte elektrische Reizung und die Beobachtung des während der Operation halbwachen Patienten.

Am Zielort werden definierte Nervenzellgruppen oder Faserverbindungen elektrisch koaguliert bzw. über dauerhaft implantierte Tiefenelektroden 'on demand' extern stimuliert. So werden Regelkreise des Gehirns spezifisch beeinflußt. In Abhängigkeit von parallelen

pharmakologischen Entwicklungen (Einführung von L-DOPA in 1968) sowie ethischen Erwägungen war die funktionelle Stereotaxie nie unumstritten. In der neuesten Literatur ist eine Tendenz zur Versachlichung der Diskussion im Sinne einer differenzierteren Indikationsstellung und Forderung nach mehr kontrollierten Studien zu verzeichnen [2].

2 Stereotaktische Atlanten als Datenbasis für die Kartierung des Gehirns beim Lebenden

2.1 Dreidimensionale Referenzsysteme

Bis zur Einführung der Computertomographie zu Beginn der 70er Jahre war es nicht möglich, das Gehirn beim Lebenden direkt zu visualisieren. Daher etablierte man hilfsweise dreidimensionale Referenzsysteme, die das Gehirn indirekt parzellierten. Zunächst benutzte man dazu knöcherne Schädellandmarken [3], später auch zentral gelegene Hirnstrukturen, die über eine Kontrastdarstellung des III. Ventrikels sichtbar gemacht werden konnten (z.B. interkommissurales ACPC-Referenzsystem, [4]). Aufgrund von Untersuchungen an anatomischen Präparaten, die in stereotaktischen Atlanten dokumentiert wurden, wurde dann auf die räumliche Lage von Hirnstrukturen beim Patienten rückgeschlossen.

2.2 Stereotaktische Atlanten

Der erste stereotaktische Atlas für klinische Anwendungen wurde von Spiegel und Wycis 1952 [5] publiziert. Im Gegensatz zu konventionellen anatomischen Atlanten enthalten stereotaktische Atlanten nicht nur Abbildungen von makro- oder mikroskopischen Serienschnitten, sondern zusätzlich auch ein Koordinatensystem als Referenz. Weiter sind die Grenzen von Strukturen meist eindeutig definiert, so daß die für anatomische Atlanten sonst üblichen Ambiguitäten entfallen.

3 Erstellung computerresidenter Atlanten

3.1 Digitalisierung und Neuronavigation

Die Integration stereotaktischer Atlanten in ein CT- oder MRT-Navigationssystem setzt zunächst eine Digitalisierung voraus. In Bezug auf die Darstellungsweise gibt es dann grundsätzlich zwei Alternativen:

- Zum einen *(Parallelverfahren)* kann man nach Etablieren des 3D-Referenzsystems in der Patientenbildserie (MRT/CT) die aktuelle Cursorposition dem digitalen Atlas mitteilen und die in etwa entsprechende Atlasschicht in einem zweiten Fenster darstellen [6].
- Die aufwendigere Alternative *(Superpositionsverfahren)* besteht in einer Überlagerung von MRT/CT-Daten und Atlas [7]. Um eine initiale Transfomationsmatrix zu definieren, muß auch hier zunächst das Referenzsystem in der Patientenbildserie (interaktiv) definiert werden.

Für das Parallelverfahren reicht - je nach beabsichtigter Genauigkeit - schon das Einscannen der Abbildungen aus. Zumindest beim Superpositionsverfahren ist allerdings eine 3D-Interpolation und Isotropisierung der digitalisierten Atlasdaten schon aus Präsentationsgründen zwingend. Damit ergeben sich eine Reihe assoziierter Problemkreise, wie konkurrierende Terminologien und die Abbildung von Hierarchien [8], die Eindeutigkeit von Strukturdefinitionen, die Wahl eines geeigneten Interpolationsverfahrens [7] und die Erstellung von Software, die eine interaktive Editierung der Originalschichten und des Interpolationsergebnisses in komfortabler Weise ermöglicht.

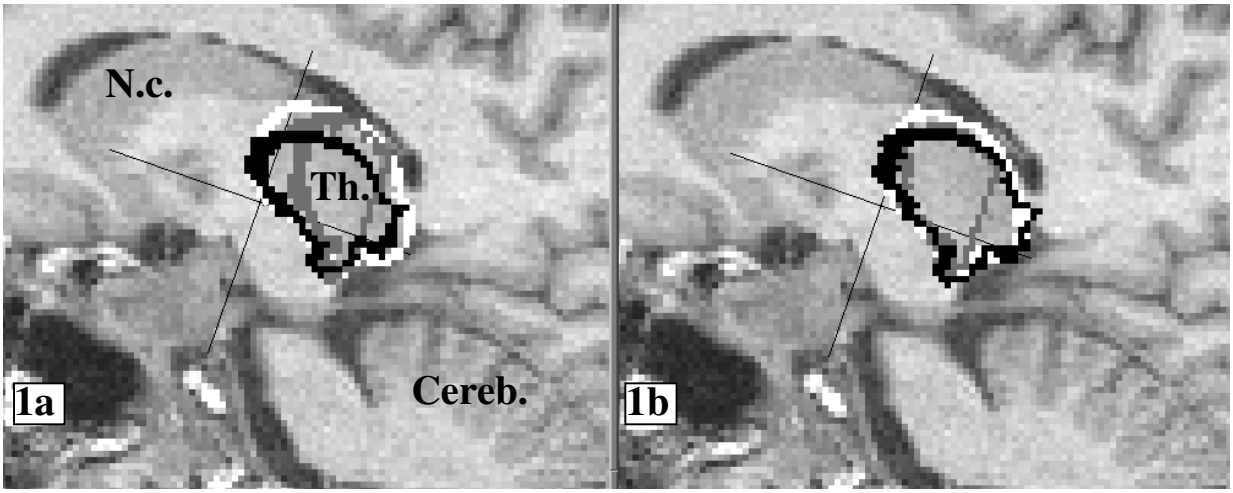

Abb. 1a: Oberflächenkonturen des Thalamus aus dem frontalen (*grau*), horizontalen (*schwarz*) und sagittalen (*weiß*) Atlas von Schaltenbrand und Wahren in Superposition mit sagittalem MRT. *N.c.:* Nucleus caudatus, *Th.:* Thalamus, *Cereb.:* Kleinhirn. Das Fadenkreuz markiert den Ursprung des interkommissuralen Referenzsystems. *Abb. 1b:* Lineare Korrektur der Daten auf ein gemeinsames Mittel hin führt zu einem höheren Grad an Übereinstimmung der Konturen.

Vorteile der Superposition:

- In einem iterativen Prozeß können nach initialem Matching in einer 3D-Navigationsumgebung sukzessiv Transformationen angewandt und die Güte der Anpasung des Atlanten an die Patientenbildserie beurteilt werden ('*coarse to fine strategy*').
- Systematische Fehler, die sowohl beim Atlas (cf. 3.2) als auch beim acquirierten Bildmaterial liegen können, werden deutlich *(Abb. 1a)*.

3.2 Konsistenzprüfung

Stereotaktische Atlanten enthalten häufig Serien in verschiedener Schnittführung (z.B. axial, sagittal und frontal). Fehler und Inkonsistenzen zwischen Nachbarschnitten *einer* Serie sind noch anschaulich und im Editierungsprozeß weitgehend auflösbar. Schwieriger wird es bei Inkonsistenzen zwischen Serien verschiedener Schnittführung (also z.B.: sagittale vs. frontale

Serie). Nach vorausgehender Interpolation und Isotropisierung werden solche Widersprüche über ein *orthogonales Reslicing,* das wir erstmals bei der Interpolation des stereotaktischen Atlanten von Schaltenbrand und Wahren [9] eingeführt haben, deutlich und interpretierbar [7]. Bedingt sind die Widersprüche durch die Tatsache, daß ein Objekt - hier der Thalamus - histologisch nur in einer Schnittrichtung aufgearbeitet werden kann. So handelt es sich bei den drei Schnittserien des Atlanten von Schaltenbrand und Wahren [9] um drei Thalami, die zwei Gehirnen entnommen wurden. Zwangsläufig muß also ein gewisses Maß an intra- (rechte und linke Hemisphäre) und interindividueller Variabilität angenommen werden. Daneben ist auch die technische Qualität der Aufarbeitung relevant - so vertrauen schon die Autoren ihrer sagittalen und frontalen Serie mehr als der axialen [9]. Von uns durchgeführte 3D-Interpolationen und *orthogonales Reslicing* zeigten darüber hinaus, daß die technische Qualität der frontalen Serie höher ist als die der sagittalen Schnittserie [7].

3.3 Evaluierung

Es mag erstaunen, daß die *morphologisch-anatomische Evaluierung* der Qualität der Transformation verschiedener Bilddatensätze auf einen standardisierten Referenzraum bisher in der Literatur nicht diskutiert wurde. Wenngleich für die Anpassungsgüte der verwandten Transformationen Parameter bestimmt werden können, so entbehren diese doch der morphologischen Anschaulichkeit. So lassen sich schon nach einfacher Lineartransformation (Gauss-Verfahren) die errechneten mittleren quadratischen Fehler nicht mehr unmittelbar anschaulich interpretieren. Entscheidende Fragen (z.B.: Wie ist die Trennschärfe der Transformation in Bezug auf prä- und postzentrale und in Bezug auf infra- und suprasylvische Aktivierung, wie gut lassen sich corticale Areale differenzieren) bleiben unbeantwortet.

3.4 Möglichkeiten der Qualitätskontrolle

Wir haben daher erstmals ein Verfahren vorgestellt, das eine anschauliche Darstellung der Auswirkung verschiedener Transformationsstrategien ermöglicht. Grundlage sind interaktiv gelabelte Datensätze des menschlichen Hirnfurchenmusters. Diese Daten werden in der Simulation unterschiedlichen Verfahren zum Kohortenmatching unterworfen. Die über mehrere Bilddatensätze aufsummierte Sulcus-Streuung *nach* Transformation in den gemeinsamen Referenzraum kann nun die Qualität der ausgewählten Transformation differenziert nach Hirnregionen operational erfassen [10].

4 Atlaskonzepte

4.1 Stereotaktische Atlanten als Werkzeug zur Normierung

Im Rahmen des funktionellen Imaging (fMRT, PET) erleben stereotaktische Atlanten eine Renaissance. Zielvorstellung ist hier nicht mehr die Hilfestellung bei stereotaktischen Interven-

tionen. Es wird vielmehr ein interindividueller Vergleich cortikaler Aktivierungsmuster bei einer größeren Anzahl von Probanden angestrebt. Um eine rein anatomisch deskriptive Repräsentationsform zu vermeiden, werden die Einzelbefunde auf einen Standard - ein Referenzvolumen oder 'mittleres Gehirn' - normiert. Damit wird der Hirnatlas zum 'research tool' [11].

Den Standard im Bereich der Hirnrinde (Cortex) bietet hierbei derzeit noch der nicht probabilistische Atlas von Talairach und Tournoux [12] in Zusammenhang mit dem *Statistisch Parametrischen Mapping* (*SPM*) der Arbeitsgruppe um Frackowiak und Friston [13].

Um die Atlanten auf den gemeinsamen Standard zu transformieren gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten:

- Bei der *'labelbasierten Transformation'* [13] benutzt man zur Ermittlung der geeigneten Transformation Landmarken (Labels). Diese sollen nach Transformation der verschiedenen Datensätze der Probanden auf ein gemeinsames Mittel [13,14] möglichst nah beieinander liegen.
- *'Nicht labelbasierte Transformationen'* versuchen einen Index der Verschiedenheit von Einzeldatensatz und Referenzdatensatz zu minimieren. Dabei werden die Bilddatensätze als *'nicht gelabelter'* kontinuierlicher Prozeß betrachtet [13].

4.2 Probabilistische Atlanten

Die Erstellung detaillierter histologischer Atlanten ist sehr aufwendig. Man beschränkt sich daher - wie beim Atlas von Schaltenbrand und Wahren - auf eine oder wenige Schnittserien, die dann allerdings sehr differenziert beschriftet werden. Ähnlich der Atlas von Paxinos und Huang, der auf der Analyse des Hirnstammes eines 56jährigen beruht [15]. Man kann solche Atlanten daher als *nicht-probabilistisch* kennzeichnen: Sie beschreiben individuelle Befunde. Schlüsse auf die Grundgesamtheit sind somit nur eingeschränkt möglich.

Probabilistische Atlanten hingegen versuchen - unter Verzicht auf Detailreichtum - die Verschiedenheit der anatomischen Verhältnisse in einer größeren Stichprobe zu beschreiben und zusammenzufassen. Beispiele sind der stereotaktische Atlas des Thalamus von Andrew und Watkins [16], der auf 26 Thalami aus 15 Gehirnen beruht sowie der Atlas von Afshar, Watkins und Yap [17], der die Variabilität von 30 Hirnstämmen zusammenfaßt.

4.3 Digitale stereotaktische Atlanten als 'Fuzzy Sets'

Aufgrund der unter 3.2 angeführten Widersprüche zwischen den drei histologischen Serien des Atlanten von Schaltenbrand und Wahren entschlossen wir uns, anhand der drei generierten Volumenmodelle die strukturspezifischen 3D-Schnittmengen zu analysieren. Letztere entsprechen den 'Überlappungsbereichen' aller drei Atlanten, also jenen Voxeln im Referenzsystem, für die alle drei Atlanten gleiche Aussagen machen. Die Überlappungbereiche streuten zwischen 0 und 28 % des jeweiligen Strukturvolumens. Wir transformierten die Atlanten dann labelbasiert

und linear in Richtung auf ein gemeinsames Mittel und konnten die Werte so bis auf 37 % anheben [18]. Dieses Vorgehen ist noch probabilistisch orientiert.

Möchte man jedoch anstatt der drei den verschiedenen Schnittrichtungen entsprechenden Volumenmodelle ein einziges verwenden, das möglichst viel relevante Information aus den drei orthogonalen Schnittserien enthält, so reichen rein probabilistische Ansätze nicht aus, da sie z.B. die Einschätzung der morphologischen Qualität der Atlanten nicht abbilden können. Dies wird durch die erstmals von uns vorgenommene Repräsentation eines anatomischen Atlanten als 'Fuzzy Set' ermöglicht [19]. Durch entsprechendes Design von Membership-Funktionen lassen sich dann auch verbale Umschreibungen der Autoren abbilden, die die Qualität ihres Materials - hier in Bezug auf die axiale Schnittserie - schon im Kommentar zum Atlas [9] kritisch beurteilen.

Verifikation und Konsistenzprüfung gehören damit neben probabilistischen und fuzzy-orientierten Betrachtungsweisen und einer kritischen Evaluation der Ergebnisse unabdingbar zum Design eines modernen digitalen Atlanten.

Literatur

[1] Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science 106: 349-350, 1947

[2] Goetz CG, Diederich NJ: There is a renaissance of interest in pallidotomy for Parkinsons's disease. Nature Medicine 2: 510-514, 1996

[3] Clarke RH, Horsley V: On a method of investigation the deep ganglia and tracts of the central nervous system (cerebellum). Br. Med. J. 2: 1799-1800, 1906

[4] Talairach J, de Ajuriaguerra J, David M: Études stéréotaxiques des structures encéphaliques profondes chez l'homme. Presse méd. 60(28): 605-609, 1952

[5] Spiegel EA, Wycis HT: Stereoencephalotomy. Part I. Methods and Stereotaxic Atlas of Human Brain. Grune & Stratton, New York, 1952

[6] Barillot C, Gibaud B, Gee JC, Lemoine D: Segmentation and Fusion of Multimodality and Multi-Subjects Data for the Preparation of Neurosurgical Procedures. In: Beolchi L, Kuhn MH (eds.): Medical Imaging. Analysis of Multimodality 2D/3D Images. IOS Press, Amsterdam, pp. 70-82, 1995

[7] Niemann K, Naujokat C, Pohl G, Wollner C, von Keyserlingk DG: Verification of the Schaltenbrand and Wahren Stereotactic Atlas. Acta Neurochir. (Wien) 129: 72-81, 1994

[8] Axer H, Niemann K: Terminology of the Thalamus and its Representation in a Part-Whole Relation. Meth. Inform. Med. 33: 488-95, 1994

[9] Schaltenbrand G, Wahren W: Atlas for stereotaxy of the human brain. 2nd ed., Thieme, Stuttgart, 1977

[10] Niemann K, van Nieuwenhofen I, Weber R, Matthies G, Theilig A, von Keyserlingk DG: The Talairach proportional grid concept revisited. Neuroimage 3: S119, 1996

[11] Roland P, Zilles K: Brain atlases - a new research tool. TINS 17(11): 458-467, 1994
[12] Talairach J, Tournoux P: Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Thieme, Stuttgart, New York, 1988.
[13] Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ: Spatial Registration and Normalization of Images. Human Brain Mapping 2: 165-189, 1995
[14] Bookstein FL: Morphometric Tools for Landmark Data. Geometry and Biology. Cambridge University Press, Cambridge, 1991
[15] Paxinos G, Huang XF: Atlas of the Human Brainstem. Academic Press, San Diego, 1995
[16] Andrew J, Watkins ES: A stereotaxic atlas of the human thalamus and adjacent structures. A variability study. Williams & Wilkins, Baltimore, 1969
[17] Afshar F, Watkins ES, Yap JC: Stereotaxic atlas of the human brainstem and cerebellar nuclei. A variability study. Raven Press, New York, 1978
[18] Niemann K, van Nieuwenhofen I, Berks G, von Keyserlingk DG: Fuzzy set representation of the Schaltenbrand and Wahren stereotaxic atlas. NeuroImage 3: S120, 1996
[19] Niemann K, van Nieuwenhofen I, Berks G, von Keyserlingk DG: The Schaltenbrand and Wahren stereotaxic atlas: conflict in a histological database resolved by fuzzy set representation. Proc. 4th. European Congress on Intelligent Techniques and Soft Computing, Aachen, Germany, pp. 2117-2221, 1996.