Aus dem Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Kommissarischer Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Timm J. Filler

Anatomische Zuordnung funktioneller MRT- und PET-Daten von subkortikalen Hirnarealen im Talairach-Raum – Anwendung eines serienschnittbasierten Atlassystems

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Steffen Sütfels

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf Dekan Referent: Univ.-Prof. Dr. med. J. K. Mai Koreferent: PD Dr. med. B. Turowski Für meine Eltern. Danke, dass Ihr mich immer unterstützt und gefördert habt.

Herrn Professor Dr. med. J.K. Mai danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Anregung zu dieser Arbeit, für das anhaltende Interesse an der Fertigstellung der Studie, für seine konstruktive Kritik und für die Bereitstellung und Nutzung aller benötigter Materialien.

Ebenso bedanke ich mich bei T. Voß für die intensive Einarbeitung in die Software- und Bildbearbeitungssysteme sowie für die wertvolle Beratung in der Nutzung und Umsetzung dieser für die Entwicklung der Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

| | Seite |
|--|-------|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 Der "Talairach-Raum" im Vergleich mit anderen stereotaktischen Referenzsystemen | 4 |
| 1.1.1 Der stereotaktische Talairach-Raum | 4 |
| 1.1.2 Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain (Talairach und Tournoux 1988) | 8 |
| 1.1.3 Der stereotaktische Raum der MNI-Tafeln | 9 |
| 1.1.4 Andere Referenzsysteme | 11 |
| 1.2 Eigener Lösungsansatz und Ziele der Studie | 12 |
| 2. MATERIAL UND METHODEN | 14 |
| 2.1 Atlas of the Human Brain (AHB) | 14 |
| 2.1.1 Grundlagen | 14 |
| 2.1.2 Transformation | 15 |
| 2.2 Überlagerung der Hirnräume von T&T-Atlas und AHB | 18 |
| 2.3 BrainNavigator | 20 |
| 2.4 Kompilierung von funktionellen Studien | 21 |
| 2.5 Implementierung der kompilierten Studien in den BrainNavigator | 22 |
| 2.6 Darstellung der ROIs auf den Hirntafeln von Talairach und Tournoux | 25 |
| 3. ERGEBNISSE | 26 |
| 3.1 Kompilierung von funktionellen Studien | 26 |
| 3.1.1 Qualität des Datenmaterials hinsichtlich Vollständigkeit und Genauigkeit | 29 |
| 3.2 Zuordnungsgenauigkeit der ROIs zu anatomischen Strukturen | 30 |
| 3.2.1 Zuordnungsgenauigkeit der ROIs auf den Hirntafeln von Talairach und Tournoux (T&T) | 30 |
| 3.2.2 Vergleich der Zuordnungsgenauigkeit der ROIs im <i>BrainNavigator</i> und auf den Tafeln nach Talairach und Tournoux | 32 |
| 3.3 Evaluierung der Transformation AHB / BrainNavigator zu T&T | 35 |

| 3.4 BrainNavigator | 42 |
|--|----------------------|
| 3.4.1 Darstellungsfunktionen des BrainNavigator | 42 |
| 3.4.2 Darstellung der ROIs im BrainNavigator | 45 |
| 3.4.3 Integration und Testung neuer ROIs im BrainNavigator | 47 |
| 3.4.4 Histologische Zuordnung der ROIs im BrainNavigator | 49 |
| 3.4.5 Datenbankfunktionen des <i>BrainNavigator</i> 3.4.5.1 Datenbank-Design 3.4.5.2 Anwendung der verschiedenen Darstellungsmodalitäten 3.4.5.3 Darstellung von funktionellen Clustern | 52 52 53 55 |
| 4. DISKUSSION | 56 |
| 4.1 Zuordnungsgenauigkeit der ROIs zu anatomischen Strukturen | 56 |
| 4.1.1 Autoren versus T&T-Tafeln 4.1.1.1 Anwendung unterschiedlicher räumlicher | 56 |
| Normalisierungssysteme | 56 |
| 4.1.1.2 Datenakquirierung und statistische Datenanalyse | 58 |
| 4.1.2 BrainNavigator versus T&T-Tafeln | 59 |
| 1 1 3 Transformation AHB / Brain Navigator zu T&T | 60 |
| 4.1.2.1 Auguirkung der Deferenzlinien auf die Zuordnungsgenauigkeit | 60 |
| 4.1.2.2 Intergybioletics Verichildet | 64 |
| | 04 |
| 4.1.3.3 Lineare versus nicht-lineare Transformation | 64 |
| 4.2 Histologische Zuordnung der ROIs im <i>BrainNavigator</i> und Vergleich zu anderen Hirnatlanten | 67 |
| | |
| 4.3 Datenbankfunktionen | 72 |
| 4.4 Limitationen des BrainNavigator | 74 |
| 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick | 75 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 77 |
| ANHANG | 87 |

1. Einleitung

In der funktionellen Hirnforschung ist die Struktur-Funktions-Zuordnung ein zentrales Thema. Dank moderner bildgebender Verfahren (funktionelle Magnetresonanztomografie, Positron-Emissions-Tomografie) können fächerübergreifend Veränderungen des zerebralen Blutflusses und der Blutoxygenierung (Blood-Oxygenation-Level-Dependent- oder BOLD-Effekt) schnell und nicht invasiv im menschlichen Gehirn lokal registriert werden. Die Veränderungen werden in Abhängigkeit von bestimmten kognitiven, sensorischen oder motorischen Aufgaben zum Nachweis von regionalen Aktivierungen zerebraler Areale genutzt. Ein häufig genutzter experimenteller Aufbau ist das Block-Design, in welchem funktionelle magnetresonanztomografische (fMRT) Bilddaten von Gehirnen während einer ausgeführten Funktion mit Bilddaten desselben Gehirns im Ruhezustand oder während einer Referenzaktivität überlagert werden. Durch eine Analyse-Software erfolgt dann am Computer die statistische Auswertung subtiler Unterschiede zwischen den Bilddatensätzen. Somit können in vivo am Probanden oder Patienten Untersuchungen durchgeführt werden. Sie liefern nach Überlagerung mit anatomischen MRT-Bildern des Probanden ein morphologisches Korrelat für die ausgeübte Funktion. Die räumliche Auflösung der funktionellen Magnetresonaztomografie liegt im Bereich von einigen Millimetern und ermöglicht daher nur eine Lokalisation entsprechend der makroskopischen Anatomie. Wegen der komplizierten stereologischen Organisation des Gehirns ergeben sich allerdings Interpretationsschwierigkeiten bei der Lokalisation und funktionellen Zuordnung einzelner Hirnstrukturen in der MRT-Bildgebung (Assheuer et al. 1990). Die Komplexität und intersubjektive Variabilität des menschlichen Gehirns machen die Verwendung von Hirnatlanten für eine effektive Analyse und Interpretation unverzichtbar. Die Entwicklung von Hirntafeln und Modellen ist daher eine zentrale Aufgabe, um die strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns zu beschreiben (Toga und Thompson 2000).

Für die Lokalisation von Aktivierungsarealen, bzw. von "regions of interest" (ROI) gibt es einen Landmarken-basierten und einen Koordinaten-basierten (stereotaktischen) Ansatz.

Im Landmarken-basierten Ansatz werden vom Untersucher die funktionellen MRT-Bilddatensätze mit T1-gewichteten anatomischen MRT-Bilddatensätzen desselben Individuums überlagert. Die T1gewichteten Bilddatensätze geben die individuelle makroskopische Hirnanatomie charakterisiert durch die gyralen und sulcalen Landmarken des Kortex und die Organisation der grauen und weißen Substanz in der subkortikalen Region wieder. An Hand dieser Landmarken erfolgt eine manuelle Identifikation der ROIs. Funktionelle Hirnstudien beruhen typischerweise auf Gruppenstudien, um ein möglichst eindeutiges Aktivierungsmuster im Zusammenhang mit einer gegebenen kognitiven Aufgabe zu identifizieren. Dies macht die manuelle Segmentierung sehr zeitaufwändig und setzt gute neuroanatomische Kenntnisse voraus. Computer-gestützte Verfahren zur Segmentierung kortikaler Areale an Hand kortikaler Landmarken sind auch verfügbar (Van Essen 2005, Mangin et al. 2004, Sandor und Leahy 1995, Thompson und Toga 1996).

Der Koordinaten-basierte (stereotaktische) Ansatz nutzt ein standardisiertes Koordinatensystem, an welches die MRT-Bilddatensätze der individuellen Gehirne angepasst werden. Diese Anpassung ("Normalisierung") erfolgt mittels einer räumlichen Transformation an ein Standard- oder Referenzgehirn. Durch diese "Normalisierung" kann die intersubjektive Variabilität reduziert und dadurch die Vergleichbarkeit der Bilddatensätze und Studienergebnisse verbessert werden (Laird et al. 2010). In Form von stereotaktischen (x,y,z) Koordinaten können dann Studienergebnisse berichtet und ausgetauscht werden. Es existieren unterschiedliche Registrierungsmethoden, die manuelle oder automatisierte Verfahren sowie lineare oder nicht-lineare Transformationsmethoden verwenden und in einer Vielzahl von Analyse-Software-Paketen enthalten sind (Nielsen et al. 2006). Die beiden meist genutzten Referenzräume zur räumlichen Normalisierung basieren auf dem Atlas von Talairach und Tournoux (1988) und den Montreal Neurological Institute (MNI) Tafeln (Evans et al. 1993; Collins et al. 1994), wobei letztere das Konzept eines dreidimensionalen, standardisierten Hirnraums von Talairach für probabilistische Informationen aus MRT-Bilddatensätzen übernommen haben. Automatisierte Normalisierungs- und Interpretationsverfahren machen anatomische Kenntnisse weitgehend unnötig, da nach Anlage des Referenzsystems an Hand weniger anatomischer Landmarken jedem Koordinatenpunkt im stereotaktischen Hirnraum des untersuchten Gehirns eine anatomische Region zugeordnet werden kann. Diese automatisierten Verfahren bieten aufgrund der komplexen Organisation des menschlichen Gehirns und der hohen intersubjektiven Variabilität in Form, Größe und Orientierung der individuellen Hirnstrukturen eine unberechtigte Sicherheit in Bezug auf die Präzision der anatomischen Lokalisation. Wegen der einfachen Anwendung und Darstellung haben sie entsprechend der weiten Verbreitung und des fächerübergreifenden Einsatzes der fMRT zu einem raschen Anstieg an Publikationen in der funktionellen Hirnforschung geführt. Gegen Ende des Jahres 2008 wurden 9400 fMRT-Studien in englischsprachigen Journalen publiziert, wobei geschätzte 74% ihre Ergebnisse in stereotaktischen Koordinaten (Evans et al. 1993, Mazziotta et al. 2001b, Talairach und Tournoux 1988) berichteten (Derrfuss und Mar 2009).

Die Nutzung von stereotaktischen Atlanten und Referenzsystemen entwickelte sich aus der Notwendigkeit einer präzisen Lokalisation von Hirnstrukturen mit dem Aufkommen der stereotaktischen Neurochirurgie Anfang der 1950er Jahre. Die Bildgebung beschränkte sich damals auf eine native Röntgentechnik und auf die Kontrastdarstellung des Ventrikelsystems in der Pneumenzephalographie. Die Lokalisationsbestimmung der Zielstruktur erfolgte an Hand eines kartesischen Koordinatensystems, dessen Werte mit Hilfe eines extrakraniellen Gestells als Zielvorrichtung übertragen wurden. Die Grundlage bildeten Hirnatlanten, die mittels Kadaverstudien erarbeitet wurden (Spiegel und Wycis 1952 und 1962, Talairach et al. 1957 und 1967, Delmas und

Pertuiset 1959, Schaltenbrand und Bailey 1959, Schaltenbrand und Wahren 1977). Der Zielpunkt wurde unter Berücksichtigung der topografischen Lagebeziehungen und statistischer Werte für die Distanz von Referenzpunkten ermittelt.

Mit der Entwicklung der bildgebenden Verfahren und der modernen funktionellen in vivo Bildgebung stiegen auch die Anforderungen an die stereotaktischen Referenzsysteme. Vor der Entwicklung der fMRT wurde die Positron-Emissions-Tomografie (PET) in funktionellen Hirnstudien eingesetzt. Aufgrund der geringeren Strukturauflösung der PET-Bilddaten bot der T&T-Atlas ein adäquates Referenzgehirn zur anatomischen Lokalisation und wurde schnell ein internationaler Standard in der Angabe von funktionellen Aktivierungsarealen (Fox et al. 1985a und 1988). Mit dem Aufkommen der MRT wurde der stereotaktische Talairach-Raum auch der de facto Standard in der Angabe von strukturellen und funktionellen Hirnstudienergebnissen in x,y,z-Koordinaten (Collins et al. 2000). Mit der verbesserten Strukturauflösung der modernen MRT gewannen intersubjektive Strukturunterschiede (Variabilität) für die Struktur-Funktions-Zuordnung eine immer größere Bedeutung (Assheuer et al. 1990). Dadurch stiegen die Anforderungen an das stereotaktische Lokalisationssystem. Der dem stereotaktischen Talairach-Raum zugrundeliegende anatomische Hirnatlas (oder T&T-Atlas, Talairach und Tournoux 1988) erfüllt aufgrund der nur makroskopischen Hirnanatomie, der großen Abstände zwischen den Hirntafeln (3-5 mm), der dreidimensionalen Inkonsistenz und der manuell übertragenen Brodmann Areale die modernen Anforderungen bei der Lokalisation funktioneller Hirnareale nicht mehr (Delvin und Poldrack 2007, Van Essen und Dierker 2007, Toga und Thompson 2007). In der Herangehensweise an diese Problematik ist die Unterscheidung der Begriffe "Talairach-Raum" (stereotaktischer Referenzraum) und "T&T-(Talairach und Tournoux)-Atlas" (anatomische Tafeln des gedruckten Hirnatlas) von großer Bedeutung. Ein Großteil der genannten Einschränkungen bezieht sich nämlich auf den T&T-Atlas (siehe Kapitel 1.2). Der Talairach-Raum bietet hingegen als stereotaktischer Referenzraum viele Vorteile (siehe Kapitel 1.1).

Untersuchungsgegenstand dieser Studie ist die Frage, inwieweit die Nutzung eines stereotaktisch definierten (myelo)architektonischen Bilddatensatzes (Mai et al. 2008) die Lokalisation funktioneller Hirndaten verbessert. Im Vergleich zum T&T-Atlas sollte getestet werden, ob und inwieweit dieser Bilddatensatz (Atlas) den heutigen Ansprüchen nach höherer Präzision der Lokalisation von funktionellen ROIs subkortikaler Hirnareale im stereotaktischen Talairach-Raum besser gerecht wird.

In Kapitel 1.1 wird die Bedeutung von Referenzräumen in der funktionellen Hirnforschung erläutert. Kapitel 1.1.1 stellt das Konzept des "Talairach-Raums" und Kapitell 1.1.2 den T&T-Atlas vor. Der Referenzraum der MNI-Tafeln und andere Referenzsysteme werden in Kapitel 1.1.3 und 1.1.4 besprochen. Kapitel 1.2 stellt den eigenen Lösungsansatz und die Ziele der eigenen Studie vor.

1.1 Der "Talairach-Raum" im Vergleich mit anderen stereotaktischen Referenzsystemen

Für eine hinreichende Struktur-Funktions-Zuordnung müssen Untersuchungsmodalitäten und – methoden kombiniert werden. Dafür bedarf es anerkannter Karten, Terminologien, Koordinatensysteme und Referenzräume, um eine akkurate und effektive Kommunikation im Forschungsgebiet und den angegliederten Fachdisziplinen zu erlauben (Mazziotta et al. 1995). Der ideale Referenzraum sollte die intersubjektive Variabilität in der Position homologer anatomischer Strukturen nach Transformation individueller Gehirne in den Referenzraum minimieren (Collins et al. 2000).

Die Vorteile eines standardisierten Referenzraums sind:

- der Vergleich und Austausch von Daten (innerhalb eines Individuums in zeitlicher Dimension, zwischen unterschiedlichen Individuen, unter verschiedenen Bedingungen und zwischen unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten)
- der Nachweis von Cluster, um strukturelle oder funktionelle Zusammenhänge abzuleiten (Klein et al. 2009)
- die Schaffung von Rahmenbedingungen für statistische Analysen
- Vergleiche von Volumenpunkten ("voxel-to-voxel") in Datenvolumina von unterschiedlichen Individuen oder Populationen
- Verstärkung von funktionellen Signalen durch Mittelung multipler funktioneller Bilddaten im Referenzraum (Collins et al. 2000).

1.1.1 Der stereotaktische Talairach-Raum

Für die Lokalisation von subkortikalen Hirnstrukturen in der stereotaktischen Neurochirurgie etablierten Talairach et al. (1957) die "CA-CP-Basislinie" oder Interkommissurenlinie (Lopes Alho et al. 2011). CA (vordere Kommissur) und CP (hintere Kommissur) sind im Pneumenzephalogramm gut darstellbar und besitzen relativ konstante Lagebeziehungen zu subkortikalen Strukturen. Die Verbindung der beiden Landmarken dient als Grundlage eines intrazerebralen Referenzsystems. Im nachfolgenden Atlas (Talairach et al. 1967) wurde erstmals das Konzept eines stereotaktischen Referenzraums unter Einbeziehung des Telencephalons vorgestellt. Die Gesamtausmaße des Gehirns wurden durch parallel und orthogonal zur Interkommissurenlinie verlaufende Geraden erfasst und bildeten einen dreidimensionalen stereotaktischen Raum. Aufgrund der erhöhten intersubjektiven Variabilität telencephaler Strukturen wurde der stereotaktische Hirnraum durch Referenzlinien in ein dreidimensionales proportionales Gridsystem unterteilt, wodurch eine indirekte Lokalisation von

Hirnstrukturen durch eine schrittweise Anpassung der individuellen Proportionen eines Gehirns an ein Standardgehirn erfolgte. Talairach und Tournoux (1988) entwickelten auf Grundlage dieses stereotaktischen Hirnraums den *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain* zur Interpretation in der zerebralen Schnittbildgebung (CT, MRT). In Verbindung mit diesem Atlas entstand der Begriff "Talairach-Raum" für das Konzept und die Ausmaße des stereotaktischen Hirnraums.

Der Talairach-Raum (Talairach et al. 1967, Talairach und Tournoux 1988) ist definiert durch drei orthogonale Referenzlinien bzw. Ebenen, der Interkommissurenlinie (ICL oder CA-CP), der Vertikallinie(-Ebene) der vorderen Kommissur (VCA) und der sagittalen symmetrischen Mittellinie. Diese drei Linien werden noch durch die Vertikallinie der hinteren Kommissur (VCP) ergänzt.



Abbildung 1.1 Darstellung der vorderen (CA) und hinteren Kommissur (CP) mit Verlauf der Interkommissurenlinie (ICL) und der Vertikalen der vorderen Kommissur (VCA) nach Talairach und Tournoux (Abb. modifiziert nach K. Uutela, Converting Neuromag head coordinates to Talairach coordinates, 2000; http:// www.kolumbus.fi/ kuutela/mce/talairach.pdf)

Die Interkommissurenlinie (ICL) ist die Verbindungslinie zwischen der oberen hinteren Begrenzung der vorderen (CA) und der vorderen unteren Begrenzung der hinteren Kommissur (CP) in der Symmetrieebene (siehe Abbildung 1.1). Die Senkrechte zur Symmetrieebene auf der ICL bildet die Basis für die horizontale Ebene. Die Vertikallinie durch den Hinterrand der vorderen Kommissur (VCA) verläuft rechtwinklig zur ICL und definiert die Frontal- oder Koronarebene (Abbildung 1.2).



Als Referenzpunkte für die maximale Ausdehnung des Atlasgehirns dienen:

- der höchste Punkt des parietalen Kortex (S)
- der am weitesten posterior gelegene Punkt des okzipitalen Kortex (P)
- der tiefste Punkt des temporalen Kortex (I)
- der am weitesten anterior gelegene Punkt des frontalen Kortex (A)
- die jeweils rechts (R) und links (L) am weitesten lateral gelegenen Punkte des parietotemporalen Kortex.

Die Schnittpunkte der Ebenen mit den o. g. Punkten bilden die Begrenzung des Talairach-Raums. Die orthogonalen Referenzlinien unterteilen eine Hemisphäre in sechs Blöcke (Abbildung 1.3). Mit Hilfe dieser sechs, für beide Hemisphären zwölf, Blöcke kann ein individuelles Gehirn für jeden Block einzeln in einer schrittweisen linearen Transformation an den Talairach-Raum angepasst werden, wodurch eine "Normalisierung" von individuellen Gehirnen ermöglicht wird. Die Unterteilung der sechs Hemisphärenblöcke durch orthogonale Parallelogramme zu den Referenzlinien in Drittel, Viertel und Achtel ergibt das dreidimensionale proportionale Gridsystem (Abbildung 1.2 und 1.3).



Für die Lokalisation von Hirnstrukturen im Talairach-Raum stehen das proportionale Gridsystem (Abbildung 1.3) und ein metrisches System (Abbildung 1.4 a-c) mit einer Millimeterskala zur Verfügung. Die metrische Einteilung definiert einen Punkt im Hirnraum durch drei Koordinatenwerte, die die Entfernung in Millimetern auf den drei Achsen vom Nullpunkt des Koordinatensystems wiedergeben. Das Zentrum dieses Koordinatensystems ist die vordere Kommissur (CA) – genau

genommen der Schnittpunkt der ICL mit der VCA, der als Nullpunkt aller drei Achsen (0,0,0) definiert ist. Die Interkommissurenlinie (ICL) entspricht der y-Achse mit positiven Werten nach frontal und negativen Werten nach okzipital (Abbildung 1.4 d). Die Vertikallinie der vorderen Kommissur (VCA) bildet in der Mittsagittalen die z-Achse mit positiven Werten nach parietal und negativen Werten in Richtung der Schädelbasis. Rechtwinklig zu diesen beiden Achsen gibt die x-Achse die mediolaterale Ausdehnung wieder, mit positiven Werten nach rechts und negativen Werten nach links. Die Ausmaße des Talairach-Raums werden im T&T-Atlas bis auf die CA-CP-Distanz von 24 mm nicht angegeben. Laird et al. 2010 gaben die Ausmaße des Talairach-Raums mit x = 136 mm, y = 172 mm und z = 118 mm an. In der Literatur finden sich auch divergierenden Angabe des Talairach-Raums (z.B. McAullife (2005): x = 135 mm, y = 172 mm, z = 116 mm, AC-PC-Distanz 23 mm).

In der stereotaktischen Neurochirurgie hat sich die Nutzung des metrischen Koordinatensystems des Talairach-Raums durchgesetzt und wurde schnell zu einem internationalen Standard in der funktionellen Hirnforschung bei der Analyse und Wiedergabe funktioneller Hirnstudien (Fox et al. 1985 und 1988, Friston et al. 1989 und 1991, Lancaster et al. 1997, Toga und Thompson 2001a). Dieses ermöglicht einen einfachen interdisziplinären Datenaustausch durch Wiedergabe von Studienergebnissen in x,y,z-Koordinaten (nach räumlicher Normalisierung der Bilddaten unterschiedlicher Individuen und Untersuchungsmodalitäten) und ist weiterhin in der funktionellen Hirnforschung als neuroanatomischer Standard von Bedeutung (Laird et al. 2010). Der stereotaktische Talairach-Raum liefert die Grundlage für eine der größten Datenbanken in der funktionellen Hirnforschung (www.brainmap.org, Fox und Lancaster 2002, Laird et al. 2005).

Die Lokalisation von Hirnstrukturen kann nach schrittweiser linearer Transformation eines individuellen Gehirns an den Talairach-Raum an Hand der korrespondierenden Koordinaten im T&T-Atlas abgelesen werden. Die Genauigkeit der Lokalisation hängt jedoch von der verbleibenden intersubjektiven Variabilität nach Transformation an den Referenzraum ab und steigt mit zunehmender Distanz vom Zentrum des Koordinatensystems. Für Zielstrukturen nahe des Ursprungs des Referenzsystems (Thalamus, Basalganglien) und mit geringer intersubjektiver Variabilität hat sich der T&T-Atlas für die räumliche Normalisierung von neurochirurgischen Prozeduren als nützlich erwiesen (Mazziotta et al. 1995). In Hirnregionen mit hoher interindividueller Variabilität (Neokortex, peri-sylvische Areale) nimmt die Präzision des T&T-Atlas ab (Mazziotta 1997). Im Falle von Hemisphärenasymmetrien (Planum temporale) ist der Nutzen weiter eingeschränkt.

1.1.2 *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain* (Talairach und Tournoux 1988)

Der *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain* (oder T&T-Atlas, Talairach und Tournoux 1988) beruht auf Untersuchungen an einem *post mortem* Gehirn einer 60-jährigen französischen Frau. Die linke Hemisphäre wurde in 36 sagittale Serienschnitte zerlegt und fotografiert. Die Fotografien wurden auf die realen Dimensionen des Gehirns vergrößert. Ausgehend von diesen Fotografien wurden Abbildungen von Serienschnitten in der frontalen und der horizontalen Ebene durch Punkt-zu-Punkt Projektion extrapoliert. Die frontale Serie besteht aus 38 Schnitten und die horizontale Serie aus 27 Schnitten. Die orthogonalen Referenzlinien des proportionalen Gridsystems wurden auf den Schnitten aller drei Ebenen eingetragen und im Verhältnis 1:1 abgebildet. Die Hirntafeln entsprechen jeweils einem Schnitt und sind mit Millimeterskalen am Rand versehen (Abbildung 1.4 a-c). In den makroskopischen Hirntafeln wurden anatomische Strukturen segmentiert und farbkodiert eingetragen.



Abbildung 1.4. Beispiele für je eine a) koronare, b) sagittale und c) transversale Hirntafel aus Talairach und Tournoux, 1988, d) Verlauf und Orientierung der x-, y- und z-Achse nach Talairach und Tournoux (aus http://ric.uthscsa.edu/RIC_WWW.data/Components/talairach/talairach/aemon.html)

1.1.3 Der stereotaktische Raum der MNI-Tafeln

Die Montreal Neurological Institute (MNI) Hirntafeln (Evans et al. 1993; Collins et al. 1994) werden in vielen Analyse-Software-Paketen als stereotaktischer Referenzraum für die automatisierte räumliche Normalisierung von individuellen Gehirnen verwendet. Die MNI-Tafeln enthalten dreidimensionale probabilistische Information der groben Neuroanatomie auf der Grundlage einer Vielzahl von MRT-Datensätzen von jungen, gesunden, rechtshändigen Probanden. Die morphometrische Variabilität individueller Gehirne (Evans et al. 1992b, Steinmetz und Seitz 1991) soll in den MNI-Tafeln im Gegensatz zum einzelnen Gehirn des T&T-Atlas durch probabilistische Informationen aus den gemittelten Daten einer Vielzahl an individuellen Gehirnen verringert werden. Für die Registrierung der individuellen MRT-Bilddaten und die Generierung eines stereotaktischen Referenzraums wurde eine modifizierte Transformation nach Talairach und Tournoux (1988) durchgeführt. Dies erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden die MRT-Bilddaten von 250 individuellen Gehirnen manuell an Hand von Landmarken (Interkommissurenlinie und äußeren Begrenzungen des Gehirns) an den stereotaktischen Talairach-Raum angepasst (Evans et al. 1992b, Brett 1999). Im Gegensatz zur schrittweisen linearen Talairach-Transformation mit Unterteilung des Gehirns in 12 Blöcke erfolgte hier eine einzelne lineare Transformation. Anschließend wurden die gesamten MRT-Bilddaten gemittelt und bildeten die MNI 250 Hirntafeln. Im zweiten Schritt wurden die MRT-Bilddaten von weiteren 55 individuellen Gehirnen mittels eines automatisierten dreidimensionalen Bildanpassungs-Algorithmus (Collins et al. 1994) in einer einzelnen linearen Transformation an die MNI 250 Hirntafeln als Zielgehirn angepasst. Dieser Schritt verringerte den zufälligen Anpassungsfehler und verstärkte den Kontrast des gemittelten Ergebnisses. Die Mittelung der 55 registrierten Gehirne mit den 250 manuell registrierten Gehirnen bildete die MNI 305 Hirntafeln (239 männlich, 66 weiblich, Alter 23,4 +/- 4,1). Die MNI 305 waren die ersten MNI-Hirntafeln. Der aktuelle Standard sind die MNI 152 Hirntafeln (auch ICBM152), die eine Mittelung von 152 MRT-Bilddatensätzen normaler Gehirne sind, die mittels eine 9-Parameter-linearen Transformation an die MNI 305 Tafeln angepasst wurden. Die MNI 152 Tafeln sind vom International Consortium for Brain Mapping (ICBM) als Standard-Hirntafeln angenommen worden und werden in vielen Analyse-Software-Paketen (z. B. SPM99, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk./spm/) als Standard-Referenzraum genutzt (Brett 1999).

Der stereotaktische Hirnraum der MNI-Tafeln entspricht in Größe und Orientierung nicht dem Talairach-Raum (Abbildung 1.5), so dass die MNI-Koordinaten sich nicht auf die gleiche anatomische Struktur beziehen wie die Talairach-Koordinaten (Brett 1999).



Abbildung 1.5 zeigt eine koronare Tafel des MNI 152 Gehirns (*rechts*) und die korrespondierende Hirntafel E (y = -4 mm) des T&T-Atlas (*links*). Es sind eine vertikale Linie (x = 30 mm) und drei horizontale Linien (x = 73 mm / obere Begrenzung; x = 0 mm / vordere Kommissur; x = -41 mm untere Begrenzung des T&T-Atlas) eingezeichnet. Die Abbildung zeigt, dass das MNI 152 Gehirn parietal und temporal in seiner Ausdehnung größer ist als das T&T-Gehirn (aus Brett 1999).

Deshalb sind Programme zur Konvertierung der beiden Koordinatensysteme notwendig (Brett et al. 2002, Chau und McIntosh 2005, Lancaster et al. 2007, Lacadie et al. 2008), siehe auch Kapitel 4.1.1.1. Die MNI-Tafeln bilden keinen eigenständigen Atlas (Carmack et al. 2004) und sind größer als individuelle, nicht-normalisierte Gehirne (Lancaster et al. 2007). Die Strukturauflösung der zugrundeliegenden MRT-Bilddaten ist geringer als die Komplexität vieler neuroanatomischer Strukturen (Toga und Thompson 2000). Die Erfahrung und das Verständnis in der Eignung, bzw. Unzweckmäßigkeit der MNI-Tafeln für die Zuordnung zur funktionellen Hirnanatomie sind noch begrenzt (Toga und Thompson 2007).

1.1.4 Andere Referenzsysteme

Rückblickend auf die historische Entwicklung zerebraler Lokalisationsmodelle zeigte sich eine Vielzahl an Referenzsystemen. Diese nutzten die im Ventrikulogramm darstellbaren und relativ konstanten Strukturen wie das Corpus pineale, die Commissura habenulae und die Ventrikelbegrenzungen (Assheuer et al. 1990), siehe Abbildung 1.6.



Abbildung 1.6 Etablierte Referenzlinien für stereotaktische Eingriffe (aus Lanta 1989): "FM-CP-Linie" nach Hassler und Riechert (1954), "CA-CP-Basislinie" nach Talairach et al. (1952), "Interkommissurallinie" nach Schaltenbrand und Bailey (1959) und Referenzgerade nach Delmas und Pertuiset (1959)

Hassler und Riechert (1954) wählten die "FM-CP-Linie" als Basislinie, die auch später von Andrew und Waltkins (1969) verwendet wurde. Die "FM-CP-Linie" verläuft vom Unterrand des Foramen interventriculare Monroi zur Vorderkante der hintern Kommissur. Im Vergleich zur Interkommissurenlinie zeigt sie jedoch eine größere Variabilität zum Corpus amygdaloideum und zu den frontobasalen Hirnstrukturen (Krieg 1975). Ergänzend zur Basislinie zieht eine "vertikale Referenzlinie" von der oberen Begrenzungsebene des Thalamus, rechtwinklig durch die Mitte der "FM-CP-Linie" verlaufend, bis zur unteren Begrenzungsebene der Seitenventrikel. Die dritte Ebene wurde durch die "frontale Referenzlinie" definiert mit Verlauf von der äußeren Begrenzung des Nucleus caudatus bis zur Mitte der Frontalebene in Höhe der hinteren Kommissur. Hassler und Riechert versuchten die intersubjektive Variabilität durch Vergleiche mit entsprechenden Referenzgeraden aus einem aus statistischen Normwerten generierten "Modelgehirn" zu reduzieren (Assheuer et al. 1990).

Schaltenbrand und Bailey (1959) legten in ihrem Atlas Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain die Interkommissurenlinie durch das Zentrum der vorderen und hinteren Kommissur. Die dritte Raumebene schneidet die Interkommissurenlinie rechtwinklig im Mittkommissuralpunkt. Für eine Optimierung des Referenzsystems wurde der Vergleich der individuellen Ventrikelkonfiguration empfohlen (Amador et al. 1959). Die zweite Ausgabe, der Atlas for Stereotaxy of the Human Brain (Schaltenbrand und Wahren 1977) konzentrierte sich auf klinisch relevante Themengebiete und betonte die Bedeutung von myelinscheidengefärben Präparaten. 111 Gehirnen unterschiedlichsten Alters wurden untersucht: der Atlas selbst bestand jedoch aus Serienschnitten dreier Hemisphären von zwei Gehirnen. Neben der bevorzugten Interkommissurenlinie wurde für die horizontalen Schnitte die Reid'sche Linie, eine Linie durch die Margo infraorbitalis und den Meatus acusticus externus, verwendet. Dieser Atlas wird heute noch in der funktionellen Neurochirurgie und zur Entwicklung komputergestützter Systeme eingesetzt (Lopes Alho 2011).

Delmas und Pertuiset (1959) nutzten ein Referenzsystem mit einer Linie durch den Unterrand der vorderen Kommissur und tangential zum Boden des dritten Ventrikels verlaufend. Diese Referenzlinie sollte eine geringe Variabilität zu den angrenzenden Hirnstrukturen haben (Lanta 1989).

1.2 Eigener Lösungsansatz und Ziel der Studie

Das Konzept des stereotaktischen Talairach-Raums hat sich in der funktionellen Hirnforschung zur räumlichen Normalisierung und zur Reduktion der intersubjektiven Variabilität bewährt. Als anatomische Referenz für die Lokalisation von funktionellen Hirnarealen ist der T&T-Atlas jedoch inadäquat (Toga und Thompson 2007). Die anatomische Segmentierung des T&T-Atlas erfolgte nur an Hand der makroskopischen Anatomie. Subkortikale Kerngebiete wurden nur schematisch segmentiert ("Since this work is not intended for stereotaxic surgery of the central gray nuclei, we have simply used a schematic diagram of the principal nuclear masses of the thalamus. The limits therefore appear artificial, but they preserve the topographic relationships." Talairach und Tournoux 1988, S. 12). Die Genauigkeit und Nützlichkeit eines Hirnatlas ist gleichermaßen abhängig von der anatomischen Vorlage (Roland und Zilles 1994). Für eine akkurate Beschreibung der Neuroanatomie und der Gewebecharakterisierung des Gehirns ist die histologische Analyse immer noch der Goldstandard (Dauguet et al. 2007). Es gibt Atlanten (Ono et al. 1990, Duvernoy 1991), die eine vollständigere und detailliertere anatomische Segmentierung aufweisen, jedoch keinen Algorithmus zur räumlichen Normalisierung bereitstellen (Toga und Thompson 2007). Der Atlas of the Human Brain (oder AHB, Mai et al. 2008) bietet für subkortikale Strukturen myeloarchitektonische Hirntafeln, die modifiziert an den stereotaktischen Talairach-Raum angepasst sind, siehe Kapitel 2.1..2. Somit können funktionelle Hirndaten in x,y,z-Koordinaten nach Talairach mit der hochauflösenden Anatomie des Atlasgehirns korreliert werden. Für eine präzise Lokalisation funktioneller Aktivierungsareale wird die Anwendung neuroanatomischen Wissens und anatomischer Hirnatlanten anstelle automatisierter Verfahren zunehmend gefordert (Delvin und Poldrack 2007).

Das Ziel dieser Studie ist nachzuweisen, inwieweit die Nutzung eines stereotaktisch definierten myeloarchitektonischen Bilddatensatzes (Mai et al. 2008, *BrainNavigator*) die Lokalisation funktioneller Hirndaten verbessert. Im Vergleich zum T&T-Atlas sollte getestet werden, ob und inwieweit dieser Bilddatensatz (Atlas) den heutigen Ansprüchen nach höherer Präzision der Lokalisation von funktionellen ROIs subkortikaler Hirnareale im stereotaktischen Talairach-Raum besser gerecht wird.

Zunächst wurden die Hirnräume des T&T-Atlas und des *BrainNavigator* selektiv überlagert, um intersubjektive Unterschiede der individuellen Atlasgehirne darzustellen und das Transformationsergebnis zu evaluieren.

Für die Überprüfung der Lokalisationsgenauigkeit wurden aus neurowissenschaftlichen Publikationen Versuchsergebnisse von subkortikalen Strukturen recherchiert, die in (x,y,z) Koordinaten nach Talairach und Tournoux berichtet wurden. Diese "regions of interest" (ROIs) wurden in den T&T-Atlas und im eigenen myeloarchitektonischen Bilddatensatz (*BrainNavigator*) eingetragen. Die Lokalisation der ROIs in den beiden Atlassystemen wurde auf die Übereinstimmung mit den von den Autoren der Publikationen gewählten anatomischen Lagebezeichnungen in ihrer Lokalisationsgenauigkeit quantitativ ausgewertet.

Durch die Anpassung der Hirnräume des T&T-Atlas und des *BrainNavigator* sollte eine Vergleichbarkeit der recherchierten funktionellen Versuchsergebnisse erzielt werden, um die beiden Atlassystem in Bezug auf ihre anatomische Aussagekraft qualitativ bewerten zu können. Zu jeder funktionellen ROI wurden wichtige Parameter aus der zugrundeliegenden Studie in der Datenbank des *BrainNavigator* gesammelt, die vom Anwender direkt zur dargestellten ROI aufgerufen werden konnten.

2 Material und Methoden

2.1 Atlas of the Human Brain (AHB)

2.1.1 Grundlagen

Der Atlas of the Human Brain (Mai et al. 2003, 2008) beinhaltet einen myeloarchitektonischen Atlas mit 69 histologischen koronaren Schnitten einer Hemisphäre, jeweils abgebildet und umzeichnet (Abbildung 2.1). Diese Studie nutzt die Hirnschnitte aus dem myeloarchitektonischem Teil des AHB. Die Schnitte entstammen der rechten Hemisphäre des Gehirns eines 24-jährigen Mannes. Das Gehirn wurde in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und in 20 µm dicke Serienschnitte zerlegt. Die koronare Schnittführung erfolgte vertikal zur Interkommissurenlinie, die hier durch die Zentren der vorderen und hinteren Kommissur läuft. Histologische Färbungen der Schnitte wurden hauptsächlich mit Kresyl-Violett und Hämatoxylin vorgenommen (siehe auch Schröder et al. 1975). Die schematischen Zeichnungen zeigen die vollständige Hemisphäre mit Gyri, Sulci und allen Kerngebieten einschließlich ihrer Unterkerne. Die Abgrenzung der anatomischen Strukturen erfolgte auf der Basis eingehender struktureller Analysen unter Berücksichtigung vielzähliger vorangegangener zytound myeloarchitektonischer Studien am vorliegenden Gehirn (http://www.thehumanbrain.info/database/literature.php). Morphometrische Daten aus zahlreichen deskriptiven und quantitativen Studien an den vorliegenden Hirnschnitten sind erhältlich. Die Hirnschnitte des myeloarchitektonischen Atlas können als Templates für die Interpretation von magnetresonaztomografischen Bilddaten genutzt werden.



Abbildung 2.1 Doppelseite aus dem Atlas of the Human Brain (Mai et al. 2003) zeigt links im Bild die Fotografie des subkortikalen Anteils histologischen eines Hirnschnitts und ein umzeichnetes Abbild der gesamten Hemisphäre (rechte Bildseite)

2.1.2 Transformation

Die Hirnschnitte des myeloarchitektonischen Teils des AHB sind an die Ausmaße des Atlasgehirns des *Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale* (Talairach et al. 1967) angepasst. Der *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain* (Talairach und Tournoux 1988, weiter als T&T-Atlas bezeichnet) enthält keine Angaben über die Ausmaße des Hirnraums bis auf die CA-CP-Distanz mit 24 mm, verweist jedoch explizit auf das Gridsystem aus dem Atlas von 1967. Wenn man die äußeren Begrenzungen des Hirnraums des T&T-Atlas von 1988 ausmisst, erhält man variierende Ausmaße auf Grund von teils über die Hirnraumbegrenzungen gezeichneten Hirnarealen oder nicht exakt orthogonal verlaufenden Begrenzungslinien. Laired et al. 2010 geben die Ausmaße des T&T Hirnraums mit x = 136 mm, y = 172 mm und z = 118 mm an. Dies ergibt im Vergleich zum Atlas von 1967 einen geringfügig abweichenden Hirnraum des T&T-Atlas mit -3 mm in der vertikalen Ausdehnung und +1 mm in der antero-posterioren Ausdehnung (Abbildung 2.2).



Aufgrund fehlender von Talairach und Tournoux publizierter Ausmaße des Hirnraums im Atlas von 1988 und der einerseits im Ausmessen der Atlastafeln und andererseits im Rahmen der Internet-Recherche variierenden Angaben wurden die Standardmaße des Atlas von 1967 als Grundlage für diese Studie gewählt. Die Standardmaße des Atlas von 1967 werden von Talairach et al. als die in ihrem Untersuchungsmaterial als am häufigsten beobachteten Dimensionen beschrieben.



Abbildung 2.3 Ausmaße des AHB-Gehirns (Originalgröße nach Formalinfixierung) und des T&T-Gehirns von 1967 in Millimetern. Es ist die rechte Hemisphäre in mediansagittaler Ansicht mit den orthogonalen Referenzlinien des Gridsystems abgebildet. Die grünen Pfeile verdeutlichen den Unterschied in der vertikalen Ausdehnung bei sonst fast identischen Ausmaßen.

Abbildung 2.3 zeigt die Ausmaße des formalinfixierten AHB-Gehirns vor Transformation im Vergleich zum T&T-Gehirn von 1967. Die Größenangaben des AHB-Gehirns entstammen 1:1 Fotografien des fixierten Gehirns. Das Volumen bei der Autopsie war nicht bekannt. Nach einer Fixierungszeit von 3-4 Wochen werden jedoch entsprechende Werte wie bei der Autopsie erwartet (Longerich 1989). Schrumpfungsartefakte im Rahmen der Paraffineinbettung, des Schneidens und Auftragens auf Objektträger wurden nur in geringen nicht-linearen Veränderungen beobachtet (Sievert 1992), so dass die Dimensionen der histologischen Schnitte den *in vivo* Dimensionen entsprechen. Lange und Thörner (1974) und Schröder et al. (1975) geben den linearen Schrumpfungsfaktor SF₁ (Verhältnis der linearen Dimension der Hemisphären in Formalin und im fertigen Präparat) mit 1,90 und den endgültigen Schrumpfungsfaktor SF_k (berechnet aus SF₁ und Vergleich von Hirngewicht und Schnittserienvolumen) mit 2,06 für die rechte Hemisphäre an.

Das AHB-Gehirn entspricht in der antero-posterioren und medio-lateralen Dimension den Ausdehnungen des T&T-Gehirns. Nur in der vertikalen Dimension ist die Ausdehnung des AHB-Gehirns reduziert. Deshalb erfolgte eine lineare Transformation des AHB-Gehirns entlang der Vertikalen auf den Wert des T&T-Gehirns. Die Transformation wurde an den koronaren Hirnschnitten der rechten Hemisphäre des AHB durchgeführt. Nach Anlage der orthogonalen Referenzlinien erfolgte eine Skalierung in der vertikalen Ebene mit unterschiedlichen Faktoren ober- und unterhalb der ICL. Der Hirnraum oberhalb der Horizontalen durch die Interkommissurenebene musste vertikal auf 132,2% und unterhalb auf 116,2% gestreckt werden (Abbildung 2.4).



Der Verlauf der Interkommissurenlinie (ICL) ist in beiden Hirnatlanten unterschiedlich definiert (Abbildung 2.5). Die Vertikallinie der vorderen Kommissur (VCA) verläuft im AHB orthogonal zur ICL durch das Zentrum der vorderen Kommissur, bei T&T jedoch durch die hintere obere Begrenzung der vorderen Kommissur. Folglich liegt der Nullpunkt des Koordinatensystems (x, y, z = 0,0,0) im AHB im Zentrum der vorderen Kommissur und bei Talairach und Tournoux außerhalb der vorderen Kommissur im hinteren Schnittpunkt der ICL und VCA. Die unterschiedliche Steigung der ICL führt auch zu einer unterschiedlichen Lage der Vertikofrontalebene. Eine Anpassung der Gehirne in dieser Ebene ist nur unter einem erheblichen technischen Aufwand möglich, da die Vertikofrontalebene des AHB durch die Schnittführung der histologischen Schnitte bereits festgelegt ist.



Der Abstand zwischen der vorderen und hinteren Kommissur (CA-CP Distanz) ist eine wichtige Referenzgröße bei der Anpassung eines Gehirns an den Talairach Raum. Bei beiden Atlasgehirnen ist dieser Abstand annähernd gleich. Im T&T-Atlas wird der Abstand zwischen der posterioren Begrenzung der CA und der anterioren Begrenzung der CP mit 25 mm bemessen. Im AHB wird der Abstand, vom Zentrum der jeweiligen Kommissur gemessen, mit 28 mm angegeben.

Die Achsen sind in beiden Atlanten unterschiedlich bezeichnet (Abbildung 2.6). Im Koordinatensystem des AHB gibt die x-Achse die medio-laterale Ausdehnung mit positiven Werten nach rechts an. Die y-Achse bezeichnet die vertikale Ausdehnung mit positiven Werten nach parietal und die z-Achse die antero-posteriore Ausdehnung mit positiven Werten nach posterior. Im Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux bezeichnet die y-Achse dagegen die sagittale Ausdehnung mit ansteigenden Werten von posterior nach anterior und die z-Achse die vertikale Ausdehnung mit positiven Werten nach parietal.



2.2 Überlagerung der Hirnräume von T&T-Atlas und AHB

Der T&T-Atlas sowie der AHB basieren auf Hirnschnitten von individuellen Gehirnen. Der AHB ist mittels einer linearen Transformation an den Hirnraum von Talairach und Tournoux angepasst. Zur Evaluierung des Transformationsergebnisses und zum Nachweis einer verbliebenen intersubjektiven Variabilität der anatomischen Strukturen wurde eine direkte Überlagerung des AHB mit den Hirntafeln des T&T-Atlas durchgeführt.

Hierfür wurden den 38 koronaren Hirntafeln des T&T-Atlas die entsprechenden koronaren Hirntafeln aus dem mikroskopischen Teil des AHB zugeordnet. Da der AHB nur Schnitte der rechten Hemisphäre enthält, wurden Spiegelbilder zur Darstellung der linken Hemisphäre verwendet. Die Darstellung der beiden Hemisphären wurde allerdings unterschiedlich gewählt. Für die rechte Hemisphäre wurden die Schemazeichnungen aus dem *BrainNavigator* (siehe Abschnitt 2.3) in Graustufen verwendet, für die linke Hemisphäre die horizontal gespiegelten Konturzeichnungen mit Annotierungen aus dem AHB (Abbildung 2.7).



Abbildung 2.7 Bihemisphärische Hirntafel bestehend aus der horizontal gespiegelten Hirntafel 13 (-12,5 mm) aus dem AHB für die linke Hemisphäre und dem korrespondierenden Hirnschnitt aus dem *BrainNavigator* für die rechte Hemisphäre.

Diese 38 bihemisphärischen Hirntafeln des AHB wurden im Verhältnis 1:1,45 ausgedruckt. Mit den T&T-Tafeln auf Pergamentpapier und den Hirntafeln des AHB konnte eine direkte Überlagerung der beiden Atlasgehirne erfolgen. In digitalisierter Form wurde eine Überlagerung der beiden Hirnräume auch am Computer (Adobe Photoshop 7.0) durchgeführt, um eine selektive Überlagerung einzelner anatomischer Strukturen zu ermöglichen. Dazu wurden die Hirntafeln mit einer Auflösung von 200 dpi eingescannt, die AHB-Tafeln wurden in der Deckkraft auf 35% gemindert und manuell entsprechend der Referenzlinien und Hirnraumbegrenzung überlagert. Für die selektive Überlagerung wurde anschließend auf den koronaren T&T-Tafeln (y = +20, +16, +8, 0, -8 und -16 mm) der rechten Hemisphäre das Ventrikelsystem, die Amygdala, der Thalamus, der Nucleus caudatus sowie der Nucleus lentiformis segmentiert, farbig kodiert und freigestellt. Die farbig kodierten Strukturen des T&T-Atlas wurden mit 60% Deckkraft vor dem Hintergrund der in Graustufen dargestellten BrainNavigator-Tafeln abgebildet (siehe Kapitel 3.3). Für die Darstellung der groben Hirnkonturen wurden exemplarisch die Hirntafeln D (y = +12 mm), D E (y = 0 mm) und E (y = -12 mm) des T&T-Atlas farbig mit einer Auflösung von 200 dpi eingescannt und mit den Tafeln 13 (z = -12,5 mm), 22 (z= 0,0 mm) und 32 (z = +13,3 mm) des AHB in Graustufen im Adobe Photoshop 7.0 überlagert. Diese Tafeln wurden ausgewählt, da sie sowohl im T&T-Atlas als auch im AHB metrisch in annähernd der gleicher Ebene liegen und wesentliche subkortikale Strukturen abbilden. Die Hirntafeln des AHB wurden für die Darstellung der linken Hemisphäre horizontal gespiegelt und in der Deckkraft auf 40% reduziert. Manuell erfolgte eine genaue Überlagerung der Hirnräume. Für die Begrenzung des Hirnraums wurden die Ausmaße des T&T-Atlas von 1988 angewandt.

2.3 BrainNavigator

Der BrainNavigator, Version 2.0 (B. Tomov, T. Voß J.K. und Mai, http://www.thehumanbrain.info/brain/brain navigator.php) ist ein Programm zur Navigation durch den dreidimensionalen Hirnraum des AHB. Er ist in Java programmiert und auf Linux- und Windows-Systemen mit JRE 1.4 und 5 getestet worden. Von der rechten Hemisphäre des Gehirns wurden 199 koronare Schnitte hochauflösend eingescannt und entsprechend der Hirnachse ausgerichtet. Von diesen Schnitten wurden Schemazeichnungen angefertigt. Der Schnittabstand beträgt dabei zwischen der vorderen und hinteren Kommissur weniger als 1,3 mm und anterior bzw. posterior der Kommissuren weniger als 3 mm. Der BrainNavigator liest diese schematisierten koronaren Schnitte des Atlasgehirns ein und platziert sie unter Berücksichtigung der Schnittabstände in einen dreidimensionalen Voxelraum. Hieraus generiert er dann die zur Originalebene senkrechten (sagittalen und horizontalen) Schnittebenen, die der Benutzer mit der Maus auswählt (Abbildung 2.8).



Abbildung 2.8 Screenshot des BrainNavigator mit dem koronaren Detailfenster (links) und den drei bihemisphärischen Übersichtsfenstern. Dargestellt sind Koordinaten von regions of interest (ROIs) als schwarze Punkte. Die Farbe der Umrandung, rot für rechts und grün für links, kodiert Seite entsprechenden die der Hemisphäre.

Die grafische Oberfläche des *BrainNavigator* erlaubt ein schnelles Einarbeiten und einen intuitiven Umgang mit dreidimensionalen Strukturen. Die anatomischen Strukturen sind farbkodiert und werden mit ihrer Bezeichnung angezeigt, wenn der Benutzer mit dem Mauspfeil darauf zeigt. Falls gewünscht oder notwendig, kann der zur x-Ebene passende Originalschnitt in höherer Auflösung dargestellt werden. Wahlweise können das Koordinatensystem des AHB oder des T&T-Atlas verwendet werden. Koordinaten von *regions of interest* (ROIs) können vom Benutzer direkt eingegeben und im dreidimensionalen Hirnraum visualisiert werden. Das Programm lässt sich über einen eingebauten Online-Updatemechanismus auf dem aktuellen Stand halten und um Erweiterungen ergänzen.

2.4 Kompilierung von funktionellen Studien

Aus den Jahrgängen 2001 bis 2003 der Zeitschrift *NeuroImage* wurden alle Studien herausgesucht, die mit x,y,z-Koordinaten nach Talairach und Tournoux (1988) versehene Aktivierungsgebiete enthielten. Diese Aktivierungsgebiete werden im Folgenden als *regions of interest* (ROIs) bezeichnet, wobei eine ROI einem Volumenpunkt (voxel) entspricht, der das Zentrum der größten gemessenen Aktivität darstellt. Die Auswahl wurde auf Studien mit ROIs von subkortikalen Strukturen eingeschränkt. Diese mussten neben den x,y,z-Koordinaten auch eine namentliche Zuordnung zu einer entsprechenden anatomischen Struktur oder Region enthalten.

| 1. Autor | 10. mittleres Alter |
|----------------------------|---|
| 2. Erscheinungsjahr | 11. Händigkeit |
| 3. Thema | 12. Diskussion |
| 4. Material | 13. Region |
| 5. Methode | 14. x-Koordinate |
| 6. (Untersuchungs-) Gruppe | (pos. = re. Hemisphäre / neg. = li. Hemisphäre) |
| 7. Patientengut | 15. y-Koordinate |
| 8. Anzahl der Teilnehmer | 16. z-Koordinate |
| 9. Geschlecht | 17. Quelle |
| | |

Tabelle 2.1 Parameter zur Erfassung der Studiendaten

Wichtige Studiendaten, wie z. B. die der Studie zugrunde liegende Methodik, die Anzahl und Wahl der Probanden bzw. Patienten und Ergebnisse zu den einzelnen ROIs (siehe Tabelle 2.1), wurden in einem standardisierten Protokoll in eine *Excel*-Tabelle übergetragen. Da in den meisten Studien mehrere ROIs angegeben wurden, wurde jede ROI mit einer Kennung versehen, über welche eine Verknüpfung mit den Studiendaten und –ergebnissen möglich war. Die Kennung bestand aus einem Kürzel von zwei Buchstaben für die anatomische Region, einer dreistelligen Nummer, die die Studie definiert, und einem Buchstaben zur Diskrimination der einzelnen ROIs innerhalb einer Studie. Der Name des Erstautors bildete den letzten Teil der Kennung (z. B. th001a-Adams).

Die Daten in der *Excel*-Tabelle wurden nun daraufhin untersucht, welche Funktionszuordnung des menschlichen Gehirns in den jeweiligen Arbeiten erforscht wurde. Ausschlaggebend war hierfür die Angabe über die Methode, d. h. unter welchen experimentellen Bedingungen bestimmte Verhaltensweisen oder Reaktionen der Testpersonen provoziert wurden. Ferner wurde die Art des Patientenguts berücksichtigt, ob es sich um gesunde Probanden oder Patienten mit einer bestimmten

Erkrankung handelte. An Hand dieser Informationen wurden 23 Kategorien festgelegt, die möglichst genau die untersuchte zerebrale Funktion beschrieben oder die Untersuchung eines bestimmten Patientenkollektivs wiedergaben (Tabelle 2.2). Eine Ausnahme bildeten die Kategorien "Morphologie" und "Sonstige". Die Kategorie "Morphologie" enthielt Studien, in denen strukturelle Untersuchungen mittels MRT erfolgten. In der Kategorie "Sonstige" sind Studien zusammengefasst, die zu keiner der genannten Kategorien sinnvoll zugeteilt werden konnten. Jedem Artikel wurde mindestens eine Kategorie zugeordnet, Doppelbelegungen waren dabei erlaubt.

| auditorisches System | kognitive Prozesse | Musik |
|------------------------|--------------------|-----------------------|
| Aufmerksamkeit | Lernen | räumliche Wahrnehmung |
| Belohnung | Medikamente | Schizophrenie |
| Emotion | Morbus Alzheimer | Schmerz |
| Epilepsie | Morbus Parkinson | Sonstige |
| frontotemporale Demenz | Morphologie | Sprache |
| Gedächtnis | Motorik | visuelles System |
| olfaktorisches System | Multiple Sklerose | |

Tabelle 2.2 Alphabetische Auflistung der Kategorien

2.5 Implementierung der kompilierten Studien in den *BrainNavigator*

Die ROIs aus den recherchierten Publikationen der Jahrgänge 2001 bis 2003 der Zeitschrift *NeuroImage* wurden entsprechend des standardisierten Protokolls in eine *Excel*-Tabelle eingefügt. Um diese Daten im *BrainNavigator* anzeigen zu können musste zunächst eine Konvertierung der Daten in andere Zielformate erfolgten. Diese Aufgabe erfüllte der *Csv-Interpreter* (T. Voß), ein Windows-Programm, das im Wesentlichen drei Funktionen ausübt (Abbildung 2.9):

(1) Zeilenumbrüche in den *Excel*-Tabellendaten werden ersetzt, damit im .csv-Format (Trennung der Tabellenzellen durch Semikolon) eine eindeutige Zuordnung der Daten zu den ursprünglichen Zeilen und Spalten gewährleistet bleibt (Abbildung 2.9a).

(2) Aus den Tabellendaten werden .txt-Dateien in einem speziellen Zielformat generiert, die vom *BrainNavigator* gelesen und als Koordinatenpunkte (ROIs) visualisiert werden können.

(3) Zu jeder ROI wird eine Tafel im Webseitenformat (html-Datei) erstellt, die vom *BrainNavigator* oder im Browser aufgerufen werden kann und ausgewählte Informationen aus den Tabellendaten anzeigt (Abbildung 2.10).

| | 🗊 Csv-Interpreter | |
|------|---|--|
| b) — | GO Spaltentrenner: ; Ver | sion: 0.53 (07-2004) |
| c) — | 0 Zeilen, 0 Spalten. Spaltenzuordnungen: x: 15 y: 16 z: 17 x x -y verwenden (Umrechnung Talairach->AHB) Kennung: 1 Gruppe / Kat.: 21 | Zeilenumbrüche ersetzen a) Bitte in Excel Semikolons gegen z.B. Kommas ersetzen und möglichst keine Zeilen- umbrüche verwenden. Zielformat: x y z Kennung Gruppe / Kategorie |
| d) — | Kommentar: 22 r erste Zeile ignorieren mit 'end' abschließen Webseitenerstellung: Erstellung aktivieren Region: 14 Material: 5 Quelle: 18 | 13 ennung: |

Abbildung 2.9 *Screenshot* der Benutzeroberfläche des *Csv-Interpreter*. a) Diese Funktion ersetzt die Zeilenumbrüche in einer .csv-Datei aus *Excel* und generiert eine .txt-Datei ohne Zeilenumbrüche. b) Startknopf für die Transformation der Koordinaten-Daten in das *BrainNavigator*-Zielformat und für die Erstellung der Webseiten. Vor dem Start muss dem Programm unter c) angegeben werden, welche Spalten der *Excel*-Tabelle bestimmte Daten enthalten. Wenn Webseiten (html-Dateien) zu jedem Datenpunkt generiert werden sollen, so sind unter d) noch einige zusätzliche Angaben zu machen. (Im obigen Beispiel erwartet das Programm u.a. die Koordinaten x, y und z in den *Excel*-Tabellenspalten 15 bis 17 und Kommentare in Spalte 22. Es ignoriert Spaltenüberschriften (in der ersten Zeile) und berücksichtigt alle Gruppen der Quelltabelle. Die Webseitenerstellung ist nicht eingeschaltet. Wird sie aktiviert, so müssen u.a. Material in Spalte 5 und Methode in Spalte 6 der Tabelle beschrieben sein. Es werden dann Webseiten ohne .html-Endung erzeugt.)

| <u>چ</u> | | | | |
|---|---------------------------------------|---|----|---------------|
| BrainNavigator: Imported Coordinates | | | | |
| Region: | x: | y: | z: | Category : |
| Thalamus R | 12 | -3 | 11 | Emotion |
| Source: | | | , | , |
| Gur, R. C. et al. 2002. Brain activation during facial emotion processing, NeuroImage 16: 651-662 | | | | |
| Material: | Method: | Method: | | |
| fMRT (BOLD) | Probanden mußten Emotion pos./neg. | Probanden mußten Fotos von verschiedenen emotionalen Gesichtsausdrücken beurteilen: Emotion pos./neg. (2 Blöcke) und Alter 30 Jahre/>30Jahre (1 Block) | | |
| Discussion: | | | | |
| Die Antwort im limbischen System, mit Betonung der Amygdala, war bei der Emotionsdiskrimination größer als bei der Altersdiskrimination. Dies bestätigt die zentrale Rolle der Amygdala in der Verarbeitung von Emotionen. | | | | |
| (Data collected by S. Sütfels) | | | | |
| Close | | | | |

Abbildung 2.10 Tafel im Webseitenformat, die neben Region und Koordinatenwerten auch die Kategorie, vollständige Quellenangabe und Informationen zu Material, Methode und Diskussion der jeweiligen Publikation anzeigt.

Mit Hilfe des *Csv-Interpreter* konnten die Daten nach funktionellen Kategorien oder anatomischen Angaben sortiert werden. Im Feld "nur folgende Gruppe" (Abbildung 2.9c) der Spaltenzuordnung konnte der Name einer Kategorie eingegeben werden. Nach Starten der "Go"-Funktion und Auswahl der Datentabelle im .csv-Format wurde eine .txt-Datei im Zielformat generiert, die nur ROIs der ausgewählten Kategorie enthielt. Da diese Suchfunktion nur mit einer genauen Schreibweise der zu suchenden Kategorie arbeitete, musste auf Doppelbelegungen in den Kategorien geachtet werden.

Mit diesen neu entstandenen Dateien (z. B. "Tabelle-Amygdala" oder "Tabelle-Lernen") konnten mit der Funktion "Import Coordinates" im *BrainNavigator* ROIs selektiv nach anatomischer Gruppe oder Kategorie angezeigt werden (Abbildung 2.11).



Abbildung 2.11 Screenshot der Benutzeroberfläche des BrainNavigator: a) Dialogfenster mit Inhalt des Dateiordners "coords", das nach Aktivieren der Funktion "Import Coordinates" b) geöffnet wird. c) Kommentarfeld, das beim Zeigen des Maus-Pfeils auf eine ROI erscheint.

Mit Hilfe des *Csv-Interpreter* konnte auch festgelegt werden, welche Information im Kommentarfeld des *BrainNavigator* beim Zeigen des Maus-Pfeils auf eine ROI erscheinen sollte. Dies wurde über die Spaltenzahl im Feld "Kommentar" der Spaltenzuordnung (Abbildung 2.9c) bestimmt. Auf diese Weise konnten .txt-Dateien erstellt werden, die z. B. die Kategorie oder die Kennung der ROIs im Kommentarfeld anzeigten.

2.6 Darstellung der ROIs auf den Hirntafeln von Talairach und Tournoux

Die ROIs aus den recherchierten Publikationen wurden in die 38 koronaren Hirntafeln des T&T-Atlas eingetragen. Die Abstände zwischen den Hirntafeln betrugen 3 mm bis 5 mm. Die Orientierung der Schnitte erfolgte entlang der Interkommissurenlinie (ICL).

Diese 38 koronaren Hirntafeln wurden im Verhältnis 1:1,45 auf Pergamentpapier ausgedruckt. Die ROIs aus den MRT- und PET-Studien wurden in die zweidimensionalen Hirntafeln ortsgerecht als rote Punkte mit ihrer Kennung an Hand des metrischen Gridsystems eingetragen (Abbildung 2.12). An den Rand der Hirntafeln wurden die Kennungen mit den Lagebezeichnungen aus den Studien aufgelistet. Die dritte Dimension in der Lokalisation der ROIs wurde durch die Verteilung entlang der y-Achse auf die 38 Hirntafeln wiedergegeben. Da die Abstände zwischen den Hirntafeln 3-5 mm betrugen, wurden ROIs, die y-Werte zwischen diesen Tafeln enthielten, der jeweils näher liegenden Hirntafel zugeordnet.



Abbildung 2.12 Koronare Hirntafel E (y = -8 mm) aus dem T&T-Atlas mit Eintragung der ROIs aus den Studien als rote Punkte. Rechts und links der Hirntafel sind die Kennungen der ROIs und die von den Autoren gewählten anatomischen Bezeichnungen wiedergegeben. Die Ziffer kodiert die Studie, der anhängige Buchstabe kodiert die ROI (bei Studien mit mehreren ROIs), danach folgt die aus den Studien zitierte Lokalisationsbezeichnung der ROI und R/L bezeichnen die Lokalisation in der rechten, bzw. linken Hemisphäre.

3 Ergebnisse

3.1 Kompilierung von funktionellen Studien

In den Jahrgängen 2001 bis 2003 der Zeitschrift *NeuroImage* fanden sich 130 Studien mit insgesamt 614 ROIs von subkortikalen Strukturen, die in x,y,z-Koordinaten nach Talairach und Tournoux (1988) angegeben wurden. Abbildung 3.1 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Anzahl der ROIs pro Studie.



Abbildung 3.1 Verteilung der Anzahl der ROIs pro Studie

Die ROIs wurden nach ihren funktionellen und strukturellen Eigenschaften geordnet. Daraus resultierte eine Einteilung in

- 23 funktionelle Kategorien und

- 15 anatomische Gruppen.

Die **Kategorien** fassten Studien bezüglich der zerebralen Funktion, bzw. Dysfunktion oder Erkrankung zusammen. Eine weitere Unterteilung erfolgte an Hand der Methode, mit welcher bestimmte Verhaltensweisen oder Reaktionen der Testpersonen provoziert wurden, oder der Art der Erkrankung der untersuchten Patienten. Doppelbelegungen waren bei der Zuordnung zu den Kategorien erlaubt. Tabelle 3.1 gibt eine Übersicht über die erstellten Kategorien.

| Kategorie: | Anzahl der Studien: | ROIs gesamt: |
|------------------------|---------------------|---------------------|
| auditorisches System | 3 | 21 |
| Aufmerksamkeit | 6 | 34 |
| Belohnung | 2 | 43 |
| Emotion | 18 | 86 |
| Epilepsie | 1 | 3 |
| frontotemporale Demenz | 1 | 1 |
| Gedächtnis | 18 | 65 |
| olfaktorisches System | 2 | 25 |
| kognitive Prozesse | 13 | 52 |
| Lernen | 7 | 21 |
| Medikamente | 2 | 3 |
| Morbus Alzheimer | 3 | 20 |
| Morbus Parkinson | 2 | 15 |
| Morphologie | 5 | 15 |
| Motorik | 15 | 80 |
| Multiple Sklerose | 2 | 5 |
| Musik | 2 | 13 |
| räumliche Wahrnehmung | 3 | 8 |
| Schizophrenie | 2 | 12 |
| Schmerz | 6 | 38 |
| Sonstige | 6 | 18 |
| Sprache | 13 | 59 |
| visuelles System | 14 | 49 |

Tabelle 3.1 Kategorien mit Anzahl der Studien und Anzahl der ROIs gesamt in alphabetischer Reihenfolge.

Ausnahmen bildeten die Kategorien "Morphologie" und "Sonstige". Die Kategorie "Morphologie" enthielt Studien mit rein strukturellen Untersuchungen mittels MRT und die Kategorie "Sonstige" fasste Studien zusammen, die keiner der genannten Kategorien zugeteilt werden konnten.

Die Kategorien "Emotion" und "Gedächtnis" wiesen mit jeweils 18 Studien die höchste Anzahl auf. In der Kategorie "Motorik" fanden sich 15 Studien und in der Kategorie "visuelles System" 14 Studien. Die Kategorien "kognitive Prozesse" und "Sprache" beinhalteten jeweils 13 Studien. Die Kategorien "Epilepsie" und "frontotemporale Demenz" wiesen mit je einer Studie die geringste Anzahl auf. Die Einteilung der ROIs in **anatomische Gruppen** erfolgte an Hand der von den Autoren der Studien gewählten Bezeichnung für die betroffene anatomische Region. Diese werden in Tabelle 3.2 in der linken Spalte mit den von den Autoren gewählten Benennungen wiedergegeben, wobei einzelne oder mehrere Strukturen eingetragen werden konnten.

| anatomische Region: | Anzahl der F | ROIs: | |
|---|--------------|-------|--|
| Amygdala | 57 | | |
| Amygdala / basales Vorderhirn | 2 | | |
| Amygdala / entorhinaler Cortex / Hippocampus | 2 | | |
| Amygdala / Hippocampus | 7 | | |
| Amygdala / Hypothalamus | 1 | 79 | |
| Amygdala / temporales Claustrum | 2 | | |
| Periamygdaloide Region | 1 | | |
| Cortex piriformis / Amygdala | 5 | | |
| Gyrus parahippocampalis / Amygdala / Striatum (ventral) | 1 | | |
| Basalganglien | 5 | 0 | |
| Basalganglien (Putamen / Globus pallidus) | 4 | 9 | |
| Claustrum | 15 | 10 | |
| Insula / Claustrum | 4 | 19 | |
| Globus pallidus | 15 | | |
| Globus pallidus / Putamen | 10 | 26 | |
| Globus pallidus / Thalamus (ventral) | 1 | | |
| Hypothalamus | 16 | 1- | |
| Hypothalamus / Raphekerne | 1 | 1/ | |
| Ncl. accumbens | 6 | 6 | |
| Ncl. caudatus | 85 | 90 | |
| Ncl. caudatus / Putamen | 5 | | |
| Ncl. lentiformis | 6 | 6 | |
| Ncl. ruber | 1 | 1 | |
| Putamen | 95 | | |
| Putamen / Claustrum | 2 | | |
| Putamen / Globus pallidus | 8 | 107 | |
| Putamen / Ncl. caudatus | 1 | | |
| Insula / Putamen (lateral) | 1 | | |
| Striatum | 33 | | |
| Striatum ventral /Gyrus cinguli | 1 | 36 | |
| Striatum ventral / orbitofrontaler Kortex | 2 | | |
| Substantia innominata | 1 | 1 | |
| Substantia nigra | 5 | 5 | |
| Subthalamus / Zona incerta | 1 | 1 | |
| Thalamus | 207 | | |
| Thalamus / Parahippocampus | 1 | | |
| Thalamus / Corpus geniculatum laterale | 1 | 211 | |
| Thalamus / Basalganglien | 1 | | |
| Gyrus cinguli (posterior) / Thalamus | 1 | | |

Tabelle 3.2 <u>1. Spalte:</u> Lokalisationsbezeichnungen aller ROIs nach Angabe der Autoren der recherchierten Studien. <u>2. Spalte:</u> Anzahl der ROIs einzeln <u>3.Spalte:</u> Anzahl der ROIs zusammengefasst in anatomische Gruppen (fett gedruckt) in alphabetischer Reihenfolge.

In den 130 Studien wurden für die Lokalisationsbezeichnung der ROIs 35 verschiedene anatomische Regionen von den Autoren angegeben. ROIs, die von den Autoren mehrere anatomische Strukturen als Lokalisationsbezeichnung für eine einzelne ROI erhielten, wurden einer übergeordneten anatomischen Gruppe zugeteilt. Dabei wurde in der Regel die erstgenannte anatomische Struktur gewählt. Daraus resultierte eine Einteilung in 15 anatomische Gruppen, siehe Tabelle 3.2 fett gedruckt.

Die Verteilung der ROIs auf die anatomischen Gruppen zeigte, dass mit 211 (34,4%) von insgesamt 614 ROIs die meisten ROIs mit dem Begriff Thalamus bezeichnet wurden. 107 (17,4%) ROIs waren entsprechend der Autoren im Putamen lokalisiert, gefolgt von 90 (14,7%) ROIs im Ncl. caudatus. 79 (12,9%) ROIs zeigten Aktivierungen in der Amygdala. Ncl. ruber, Substantia innominata und Subthalamus wiesen mit jeweils nur 1 ROI die geringste Anzahl auf.

3.1.1 Qualität des Datenmaterials hinsichtlich Vollständigkeit und Genauigkeit

Die Studiendaten wurden nach den Parametern "Autor", "Erscheinungsjahr", "Thema", "Material", "Methode", "Untersuchungsgruppe", "Patientengut", "Anzahl der Teilnehmer", "Geschlecht", "mittleres Alter", "Händigkeit", "Diskussion" der Ergebnisse, "Region" (anatomische Lokalisation der ROI), "x-Koordinate" (positiv für die rechte Hemisphäre und negativ für die linke Hemisphäre), "y-Koordinate", "z-Koordinate" und "Quelle" untersucht und erfasst.

Dabei zeigte sich, dass die Angaben zur Händigkeit der Probanden in 20 Studien fehlten. Informationen über das Geschlecht wurden in 7 Studien und über das mittlere Alter in 6 Studien nicht angegeben. In 41 Studien wurden die Ergebnisse der aufgeführten subkortikalen ROIs im Diskussionsteil nicht erwähnt. Die anderen in der Studie berücksichtigten Parameter wurden vollständig angegeben.

Hinsichtlich der Genauigkeit waren deutliche Unterschiede in der Lokalisationsbezeichnung der ROIs ("Region") und der Auswertung der Ergebnisse ("Diskussion") abzugrenzen.

Für die Lokalisationsbezeichnung einer einzelnen ROI wurden von den Autoren teilweise eine ausgedehnte anatomische Region oder mehrere Strukturen angegeben, z. B. "Gyrus parahippocampalis / Amygdala / Striatum (ventral)" oder "Amygdala / basales Vorderhirn". Sehr genaue und spezifische Angaben wie z. B. "Globus pallidus (medial)" oder "Thalamus (Ncl. dorsomedialis)" wurden dahingegen nur selten gemacht, siehe Tabelle 3.3.

| Amygdala (4/57): | <u>Striatum (16/33):</u> |
|--|---|
| - anterior (2) | - ventral (16) |
| - posterior (2) | |
| <u>Globus pallidus (4/15):</u> | <u>Thalamus (44/211):</u> |
| - lateral (2) - medial (1) - internus (1) Hypothalamus (2/16): - anterior (2) Ncl. caudatus (28/85): - Caput (23) - Corpus (3) - Caput/Corpus (1) - Corpus/Cauda (1) | Ncl. dorsomedialis (13) Pulvinar (12) Ncl. ventrolateralis anterior (3) Ncl. dorsomedialis und Ncl. ventralis anterior (2) Ncl. ventralis posterior (2) posterior (2) dorsal (1) medial (1) ventral (1) |
| anterior (6) lateral (3) posterior (1) | |

Tabelle 3.3 gibt einen Überblick über den Anteil an detaillierten Zusatzbezeichnungen zur anatomischen Lokalisation, die von den Autoren der recherchierten Studien angegeben wurden. Grau unterlegt sind die anatomischen Gruppen mit der Anzahl detaillierter Zusatzbezeichnungen im Verhältnis zur gesamten Anzahl der ROIs in der entsprechenden Gruppe in Klammern. Nachfolgend sind die detaillierten Zusatzbezeichnungen einzeln aufgeführt mit ihrer Anzahl in Klammern angegeben.

Der Parameter "Diskussion" gab an, ob zu den aufgeführten subkortikalen ROIs auch eine Beurteilung und Wertung der betroffenen Strukturen für die Ergebnisse im Diskussionsteil der Studie erfolgte. Dies war in 41 (31,5%) von insgesamt 130 Studien nicht erfolgt. In 24 (18,5%) Studien wurden die Ergebnisse diskutiert, jedoch nicht hinsichtlich ihrer Funktion und Bedeutung gewertet. Eine ausführliche Interpretation und Wertung der Ergebnisse wurde nur in 65 Studien (50%) durchgeführt.

3.2 Zuordnungsgenauigkeit der ROIs zu anatomischen Strukturen

3.2.1 Zuordnungsgenauigkeit der ROIs auf den Hirntafeln von Talairach und Tournoux (T&T)

Die 614 ROIs aus den recherchierten Studien wurden in die 38 koronaren Hirntafeln des T&T-Atlas als rote Punkte eingetragen (siehe Abbildung 2.16). Am Rand jeder Tafel wurden die von den Autoren gewählten Bezeichnungen für die anatomischen Regionen der ROIs aufgeführt. Der Abstand zwischen den Hirntafeln betrug 3-5 mm, so dass ROIs, die zwischen zwei Hirntafeln lagen, der näher liegenden zugeordnet wurden.

Die Zuordnungsgenauigkeit wurde an Hand der Lokalisationsbezeichnung der Autoren und der Lage der ROIs zur entsprechenden Hirnstruktur auf den koronaren Tafeln das T&T-Atlas bewertet. ROIs, die in dem von den Autoren der Studie angegebenen Kerngebiet lagen, also innerhalb der Kontur der
auf der Hirntafel bezeichneten anatomischen Struktur, wurden als "in Region" bezeichnet. ROIs auf der Trennlinie zwischen Kerngebiet und den umgebenden Strukturen wurden auch noch als "in Region" gewertet, wenn der y-Wert der ROI mit dem y-Wert der koronaren Hirntafel übereinstimmend war. Waren die ROIs nicht "in Region" lokalisiert, so wurde ihre Lage entsprechend ihrer Entfernung in einem Radius kleiner / gleich 2 mm (" \leq 2 mm"), 3-5 mm (" \leq 5 mm"), 6-10 mm (" \leq 10 mm") oder größer 10 mm ("> 10 mm") von der Zielstruktur bezeichnet. Gemessen wurde vom Zentrum der ROI zur Konturlinie der Zielstruktur.

Die Auswertung ergab insgesamt eine Lokalisationsgenauigkeit der ROIs in der von den Autoren gewählten anatomischen Region von 55,4% (340/614). Jeweils 102 von insgesamt 614 ROIs (16,6%) lagen in einer Entfernung " ≤ 2 mm", bzw. in einer Entfernung zwischen 3 und 5 Millimetern (" ≤ 5 mm") von der zu erwartenden anatomischen Lokalisation, so dass sich bei Ausdehnung des Suchradius auf +/- 5 mm eine Trefferquote von insgesamt 88,6% ergab. 49 ROIs (8%) wiesen Distanzen zwischen 6 und 10 Millimetern (" ≤ 10 mm") zu den Zielstrukturen auf und 21 ROIs (3,4%) waren mit Entfernung "> 10 mm" lokalisiert (siehe Tabelle 3.4).

| Region | in Region | ≤ 2 mm | ≤ 5 mm | ≤ 10 mm | >10 mm |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------|
| Amygdala [79] | 35 (44,3%) | 11 (13,9%) | 22 (27,8%) | 9 (11,4%) | 2 (2,5%) |
| Basalganglien [9] | 6 (66,7%) | 2 (22,2%) | - | - | 1 (11,1%) |
| Claustrum [19] | 3 (15,8%) | 3 (15,8%) | 6 (31,6%) | 6 (31,6%) | 1 (5,3%) |
| Globus pallidus [26] | 9 (34,6%) | 7 (26,9%) | 9 (34,6%) | 1 (3,8%) | - |
| Hypothalamus [17] | 4 (23,5%) | 2 (11,8%) | 5 (29,4%) | 3 (17,6%) | 3 (17,6%) |
| Ncl. accumbens [6] | 1 (16,7%) | 3 (50%) | 2 (33,4%) | - | - |
| Ncl. caudatus [90] | 38 (42,2%) | 20 (22,2%) | 20 (22,2%) | 10 (10,8%) | 2 (2,2%) |
| Ncl. lentiformis [6] | - | 1 (16,7%) | 1 (16,7%) | 2 (33,4%) | 2 (33,4%) |
| Ncl. ruber [1] | - | - | 1 (100%) | - | - |
| Putamen [107] | 78 (72,9%) | 20 (19%) | 5 (4,8%) | 3 (2,9%) | 1 (1%) |
| Striatum [36] | 15 (41,7%) | 7 (19,4%) | 9 (25%) | 3 (8,3%) | 2 (5,6%) |
| Sub. innominata [1] | - | - | 1 (100%) | - | - |
| Substantia nigra [5] | - | 2 (40%) | 2 (40%) | 1 (20%) | - |
| Subthalamus [1] | - | 1 (100%) | - | - | - |
| Thalamus [211] | 153 (72,5%) | 22 (10,5%) | 18 (8,6%) | 11 (5,2%) | 7 (3,3%) |
| insgesamt [614] | 340 (55,4%) | 102 (16,6%) | 102 (16,6%) | 49 (8%) | 21 (3,4%) |

Tabelle 3.4 Zuordnungsgenauigkeit der ROIs zu den von den Autoren gewählten anatomischen Strukturen auf den koronaren Hirntafeln nach Talairach und Tournoux, aufgeteilt nach den anatomischen Gruppen. In eckigen Klammern ist die Gesamtanzahl der ROIs pro Gruppe angegeben.

Auffällig war, dass die anatomischen Gruppen "Amygdala" und "Ncl. caudatus" trotz einer großen Anzahl an ROIs mit 44,3 %, bzw. 42,2 % "in Region" eine relativ niedrige Zuordnungsgenauigkeit im Vergleich zu "Putamen" (72,9%) und "Thalamus" (72,5%) aufwiesen, die die höchste Trefferquote zeigten. "Ncl. lentiformis", "Ncl. ruber", "Substantia innominata", "Substantia nigra" und "Subthalamus" hatten mit keiner ROI "in Region" die niedrigste Zuordnungsgenauigkeit jedoch bei einer sehr geringen Anzahl von 1-6 ROIs gesamt. Abbildung 3.2 gibt einen grafischen Überblick über die prozentuale Lokalisationsgenauigkeit mit steigendem Suchradius. 80% der ROIs liegen innerhalb eines Radius von weniger als 10 mm um die ausgewählte anatomische Struktur oder genau in dieser.



Abbildung 3.2 zeigt die prozentuale Lokalisationsgenauigkeit ("Trefferquote") der ROIs zur von den Autoren gewählten Lagebezeichnung auf den Hirntafeln des T&T-Atlas in Relation zu einer steigenden Suchweite

3.2.2 Vergleich der Zuordnungsgenauigkeit der ROIs im *BrainNavigator* und auf den Tafeln von Talairach und Tournoux

Die 614 ROIs der recherchierten Studien wurden im koronaren Detailfenster des *BrainNavigator* entsprechend ihrer Lokalisation "in Region", in einem Radius kleiner / gleich 2 mm (" \leq 2 mm"), 3-5 mm (" \leq 5 mm"), 6-10 mm (" \leq 10 mm") oder größer 10 mm ("> 10 mm") zur Zielstruktur ausgewertet. Tabelle 3.5 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Auswertung und den Vergleich zur Lokalisationsgenauigkeit gegenüber den T&T-Tafeln.

Die Auswertung der Lokalisationsgenauigkeit der ROIs im Vergleich zwischen *BrainNavigator* und T&T-Tafeln zeigte insgesamt keinen signifikanten Unterschied. Mit der Lokalisation "in Region" wies der *BrainNavigator* mit 366 von 614 ROIs (59,6%) eine etwas größere Genauigkeit auf als die Tafeln nach Talairach und Tournoux mit 340 ROIs (55,4%), siehe Tabelle 3.5. Die beiden Regionen mit der

größten Anzahl an ROIs, "Putamen" (107 ROIs) und "Thalamus" (211 ROIs), zeigten ähnliche Ergebnisse. Im *BrainNavigator* waren 70,1% und auf den T&T-Tafeln 72,9% der ROIs "in Region" im Putamen und 74,4%, bzw. 72,5% "in Region" im Thalamus lokalisiert. Signifikante Unterschiede in der Lokalisationsgenauigkeit zeigten sich in den Regionen "Amygdala" und "Ncl. caudatus". Im *BrainNavigator* waren 43 von 79 ROIs (54,4%) "in Region" in der Amygdala lokalisiert bei nur 35 ROIs (44,3%) auf den T&T-Tafeln (Abbildungen 3.3 und 3.4). Im Ncl. caudatus lagen von 90 ROIs im *BrainNavigator* 48 (53,3%) und auf den T&T-Tafeln 38 (42,2%) "in Region".



Abbildung 3.3 zeigt die prozentuale Lokalisationsgenauigkeit ("Trefferquote") der ROIs im *BrainNavigator* (BN) und den T&T-Hirntafeln (T&T) zu den von den Autoren gewählten anatomischen Strukturen mit einer steigenden Suchweite.



Abbildung 3.4 zeigt die prozentuale Lokalisationsgenauigkeit ("Trefferquote") der ROIs im *BrainNavigator* (BN) und den T&T-Hirntafeln (T&T) zu den von den Autoren gewählten anatomischen Strukturen mit einer steigenden Suchweite.

| Region | Atlas | in Region | ≤ 2 mm | ≤ 5 mm | ≤ 10 mm | >10 mm |
|-------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------|
| Amygdala [79] | BN | 43 (54,4%) | 8 (10,1%) | 16 (20,3%) | 10 (12,7%) | 2 (2,5%) |
| | T&T | 35 (44,3%) | 11 (13,9%) | 22 (27,8%) | 9 (11,4%) | 2 (2,5%) |
| Basalganglien [9] | BN | 8 (88,9%) | - | - | - | 1 (11,1%) |
| | Т&Т | 6 (66,7%) | 2 (22,2%) | - | - | 1 (11,1%) |
| Claustrum [19] | BN | 2 (10,5%) | 4 (21,1%) | 7 (36,8%) | 5 (26,3%) | 1 (5,3%) |
| | T&T | 3 (15,8%) | 3 (15,8%) | 6 (31,6%) | 6 (31,6%) | 1 (5,3%) |
| Globus pallidus [26] | BN | 10 (38,5%) | 2 (7,7%) | 9 (34,6%) | 4 (15,4%) | 1 (3,8%) |
| | T&T | 9 (34,6%) | 7 (26,9%) | 9 (34,6%) | 1 (3,8%) | - |
| Hypothalamus [17] | BN | 2 (11,8%) | 3 (17,6%) | 8 (47,1%) | 3 (17,6%) | 1 (5,9%) |
| | T&T | 4 (23,5%) | 2 (11,8%) | 5 (29,4%) | 3 (17,6%) | 3 (17,6%) |
| Ncl. accumbens | BN | 3 (50%) | 3 (50%) | - | - | - |
| [6] | T&T | 1 (16,7%) | 3 (50%) | 2 (33,4%) | - | - |
| Ncl caudatus | BN | 48 (53,3%) | 20 (21,5%) | 8 (8,6%) | 13 (14%) | 1 (1,1%) |
| [90] | Т&Т | 38 (42,2%) | 20 (22,2%) | 20 (22,2%) | 10 (10,8%) | 2 (2,2%) |
| Ncl. lentiformis [6] | BN | - | 1 (16,7%) | 2 (33,4%) | 2 (33,4%) | 1 (16,7%) |
| | T&T | - | 1 (16,7%) | 1 (16,7%) | 2 (33,4%) | 2 (33,4%) |
| Ncl ruber | BN | - | 1 (100%) | - | - | - |
| [1] | T&T | - | - | 1 (100%) | - | - |
| Putamen | BN | 75 (70,1%) | 16 (15,2%) | 8 (7,6%) | 7 (6,7%) | 1 (1%) |
| [107] | T&T | 78 (72,9%) | 20 (19%) | 5 (4,8%) | 3 (2,9%) | 1 (1%) |
| Striatum | BN | 16 (44,4%) | 4 (11,1%) | 3 (8,3%) | 10 (27,8%) | 3 (8,3%) |
| [36] | T&T | 15 (41,7%) | 7 (19,4%) | 9 (25%) | 3 (8,3%) | 2 (5,6%) |
| Sub. innominata | BN | - | - | 1 (100%) | - | - |
| [1] | T&T | - | - | 1 (100%) | - | - |
| Substantia nigra | BN | 2 (40%) | 2 (40%) | 1 (20%) | - | - |
| [5] | T&T | - | 2 (40%) | 2 (40%) | 1 (20%) | - |
| Subthalamus [1] | BN | - | 1 (100%) | - | - | - |
| | T&T | - | 1 (100%) | - | - | - |
| Thalamus | BN | 157 (74,4%) | 18 (8,6%) | 20 (9,5%) | 11 (5,2%) | 5 (2,4%) |
| [211] | T&T | 153 (72,5%) | 22 (10,5%) | 18 (8,6%) | 11 (5,2%) | 7 (3,3%) |
| insgesamt | BN | 366 (59,6%) | 83 (13,5%) | 83 (13,5%) | 65 (10,6%) | 17 (2,8%) |
| [614] | T&T | 340 (55,4%) | 102 (16,6%) | 102 (16,6%) | 49 (8%) | 21 (3,4%) |

Tabelle 3.5 Zuordnungsgenauigkeit der ROIs zu den von den Autoren gewählten anatomischen Strukturen im
BrainNavigator (BN) und auf den Talairach-Tournoux-Tafeln (T&T)

3.3 Evaluierung der Transformation AHB / BrainNavigator zu T&T

Die Transformation nach Talairach und Tournoux erfolgt nach Anlage des stereotaktischen Gridsystems durch eine schrittweise lineare Anpassung der sechs Sektoren einer Hemisphäre, die durch die orthogonalen Referenzlinien unterteilt werden. Da nur Abweichungen in der vertikalen Ausdehnung des Formalin fixierten Gehirns des AHB im Vergleich zu T&T bestanden (Abbildung 3.5), wurde nur eine Transformation entlang der Vertikalen durch Skalieren jeweils oberhalb und unterhalb der Interkommissurenebene auf die entsprechende Werte durchgeführt (siehe 2.1.1).

- 35 -



Die unterschiedlichen Werten für die Distanz zwischen beiden Kommissuren (AHB: 28 mm, T&T Atlas: 25 mm) sind auf die unterschiedliche Lage der Referenzlinien ICL, VCA und VCP zurückzuführen, siehe Abbildung 3.6. Wenn man den Durchmesser der Kommissuren von 2-3 mm berücksichtigt, ergibt sich daraus eine Abweichung von 2-3 mm und somit eine annähernd gleiche CA-CP Distanz beider Atlasgehirne.



Abbildung 3.6 Schematische Zeichnung des Verlaufs der Interkommissurenlinie (ICL) im AHB (rot) und im T&T-Atlas (gelb). Gemessen wird die Distanz zwischen den Schnittpunkten der Vertikalen der vorderen Kommissur (VCA) und der Vertikalen der hinteren Kommissur (VCP) mit der ICL. Diese Schnittpunkte befinden sich beim AHB im Zentrum beider Kommissuren. Im T&T-Atlas liegen sie jedoch am hinteren Rand der vorderen Kommissur (CA) und vorderen Rand der hinteren am Kommissur (CP) und bilden somit eine kürzere Strecke.

Mit der linearen Transformation ist eine globale Anpassung der Dimensionen zweier Hirnräume möglich. Für die Darstellung verbliebener regionaler intersubjektiver Unterschiede zwischen den beiden Atlasgehirnen innerhalb des gemeinsamen Hirnraums erfolgte die manuelle Überlagerung der koronaren T&T-Tafeln mit den korrespondierenden Tafeln des AHB am Computer (Abbildungen 3.7, 3.8 und 3.10). Im Wesentlichen verdeutlicht die Überlagerung folgende Aspekte:

- Die Ausmaße der Hirnräume des T&T-Atlas von 1988 und des AHB sind auf Grund der Anpassung der Dimensionen des AHB an den Hirnatlas von Talairach et al. 1967 nicht vollkommen identisch (siehe Kapitel 2.1.2 und Abbildung 2.2). Der Hirnraum des Hirnatlas von Talairach et al. 1967 ist in der vertikalen Ausdehnung oberhalb der Interkommissurenebene 3 mm größer als der Hirnraum des T&T-Atlas von 1988. In den folgenden Abbildungen 3.7 bis 3.10 ist der Hirnraum mit der um 3 mm kleineren vertikalen Ausdehnung von 118 mm entsprechend des T&T-Atlas von 1988 abgebildet. Die am oberen Bildrand überstehenden 3 mm des AHB-Hirnraums wurden zu Gunsten der Übersichtlichkeit abgeschnitten.

- Der T&T-Atlas ist dreidimensional inkonsistent. Die Begrenzungen des Hirnraums der abgebildeten Hirntafeln erfüllen nicht immer die Angaben der anliegenden Millimeterskalen, die Begrenzungs- und Referenzlinien verlaufen nicht exakt orthogonal zueinander, die Quadranten des proportionalen Gridsystems haben innerhalb eines Blockes unterschiedliche Ausmaße und die Begrenzungen der Hemisphären zeigen Seitenunterschiede (Abbildung 3.9).

- Die unterschiedliche Steigung im Verlauf der Interkommissurenebene des T&T-Atlas und des AHB führt zu einer Kippung der senkrecht stehenden Koronarebene und dadurch zu einer unterschiedlichen Lage einzelner Hirnstrukturen innerhalb des gemeinsamen Hirnraums. Durch die Ebene der Schnittführung der makroskopischen (T&T), bzw. histologischen (AHB) Schnitte ist dieser Verlauf bereits in der Entstehung des jeweiligen Hirnatlas festgelegt.

- Der T&T-Atlas und der AHB haben eine unterschiedliche Lage für das Zentrum (x, y, z = 0, 0, 0) des Koordinatensystems, welche in der unterschiedlichen Definition der ICL und VCA begründet ist. Im T&T-Atlas schneiden sich ICL und VCA an der hinteren oberen Begrenzung der vorderen Kommissur und im AHB genau im Zentrum der vorderen Kommissur. Dies führt zu einer Diskrepanz in der individuellen Anatomie des jeweiligen Atlasgehirns von 1 bis 1,5 mm desselben Koordinatenpunktes auf der y-Achse (T&T), bzw. der z-Achse (AHB), wenn man den Durchmesser der vorderen Kommissur mit 2-3 mm berechnet.

In den folgenden Abbildungen 3.7 bis 3.10 werden diese Aspekte veranschaulicht.



Abbildung 3.7 Überlagerung der koronaren Hirntafeln E (y = -12 mm) des T&T-Atlas mit der korrespondierenden Hirntafel 32 (z = +13,3 mm) des AHB. Der rot eingezeichnete Rahmen gibt die Begrenzung des T&T-Hirnraums von 1988 an. Die am oberen Bildrand überstehenden 3 mm des AHB-Hirnraums (entsprechend Talairach et al. 1967, siehe auch Abbildung 2.6) sind abgeschnitten. Am rechten oberen Bildrand deckt sich die Hirnraumbegrenzung der T&T-Tafeln (dünne rote Linie) nicht mit dem genau rechtwinklig eingezeichneten Rahmen (dicke rote Linie). Diese nicht exakt orthogonal verlaufenden Begrenzungslinien führen zu unterschiedlichen Werten des Hirnraums, wenn man die im T&T-Atlas neben den Hirntafeln eingezeichneten Millimeterskalen benutzt, und veranschaulichen die dreidimensionale Inkonsistenz der T&T-Tafeln. Das Gitternetz des AHB (Graustufen) hat einen Maßstab von 1 x 1 cm. Das rot gestrichelte Gitternetz der T&T-Tafel entspricht dem proportionalen Gridsystem mit wechselnder Quadratengröße entsprechend des jeweiligen Blocks. Im Vergleich zu den Abbildungen 3.8 und 3.10 zeigt die Überlagerung dieser beiden Hirntafeln die beste Kongruenz der äußeren Hirnkonturen sowie der subkortikalen Strukturen. Dies ist auf die Lage dieser Hirntafeln in der Mitte der Distanz zwischen der vorderen und der hinteren Kommissur zurückzuführen. Verdeutlicht man sich noch einmal den unterschiedlichen Verlauf der ICL an Hand der Abbildung 3.6, so zeigt sich, dass sich in dieser Schnittebene die ICL (T&T) und die ICL (AHB) schneiden. Somit ist in dieser Schnittebene die Verzerrung durch die unterschiedliche Steigung der ICL am geringsten.



Abbildung 3.8 Überlagerung der koronaren Hirntafel D_E (y = 0 mm) des T&T-Atlas mit der korrespondierenden Hirntafel 22 (z = 0,0 mm) des AHB. Diese beiden Hirntafeln bilden das jeweilige Zentrum des Koordinatensystems (x, y, z = 0, 0, 0; Schnittpunkt ICL mit VCA) ab. Auf der Hirntafel des AHB verläuft die Schnittebene durch das Zentrum der vorderen Kommissur. Auf der T&T-Tafel ist die vordere Kommissur nicht dargestellt, da der Schnittpunkt der ICL mit der VCA durch die hintere Begrenzung der vorderen Kommissur verläuft. Berechnet man den Durchmesser der vorderen Kommissur mit 2-3 mm, so liegt das Koordinatenzentrum des T&T-Atlas in Relation zur individuellen Anatomie des Atlasgehirns (z.B. der vorderen Kommissur) 1 bis 1,5 mm posterior des Koordinatenzentrums des AHB. Daraus resultiert für jeden Punkt entlang der y-Achse (T&T), bzw. z-Achse (AHB) eine Diskrepanz in der individuellen Anatomie des jeweiligen Atlasgehirns um diesen Wert, wobei dieser Punkt im gemeinsamen Hirnraum der beiden Atlasgehirne jedoch exakt deckungsgleich wäre.

In der Überlagerung dieser beiden Hirntafeln zeigt sich eine gute Kongruenz der subkortikalen Strukturen. Intersubjektive morphologische Unterschiede werden im Bereich der äußeren Hirnkonturen mit kräftigeren Temporal- und Parietallappen des T&T-Atlas deutlich. Die Kongruenz nimmt mit zunehmender Distanz vom Ursprung des Koordinatensystems ab, wobei zusätzlich im kortikalen Bereich die intersubjektive Variabilität besonders hoch ist. Das Faltungsmuster von Gyri und Sulci zeigt somit zwischen den beiden Hirntafeln keine genaue Übereinstimmung. Seitenunterschiede zwischen den beiden Hemisphären zeigen sich besonders im Bereich des parietalen Kortex, wobei in der rechten Hemisphäre eine bessere Kongruenz der äußeren Konturen besteht. Da die bihemisphärische Hirntafel des AHB aus einer exakten Spiegelung der rechten Hemisphäre generiert wurde, erfolgte eine Überprüfung der T&T-Tafel auf eine eventuell bestehende Hemisphärenasymmetrie (Abbildung 3.9).



Abbildung 3.9 Abgebildet ist die Hirntafel D_E (y = 0 mm) des T&T-Atlas mit der anliegenden Millimeterskala. Die rechte Hemisphäre ist in Adobe Photoshop dupliziert, horizontal gespiegelt, in der Deckkraft auf 50% gemindert und unter Ausrichtung an der Interkommissuren- und Medianebene manuell auf die linke Hemisphäre überlagert worden. Dabei wird deutlich, dass die gestrichelte schwarze Linie der linken Hemisphäre die Begrenzung der äußeren Konturen im Bereich des parietalen Kortex nicht exakt wiedergibt. Dies erklärt die seitenunterschiedliche Kongruenz der Abbildung 3.8 in diesem Areal. In der Überlagerung der beiden Hemisphären (linke Bildseite) wird im linken oberen Bildabschnitt erneut die dreidimensionale Inkonsistenz der T&T-Tafeln an Hand der nicht deckungsgleich verlaufenden Linien des proportionalen Gridsystems (rot gestrichelte Linien) offensichtlich.



Abbildung 3.10 Überlagerung der koronaren Hirntafel D (y = +12 mm) des T&T-Atlas mit der korrespondierenden Hirntafel 13 (z = -12,5 mm) des AHB. Diese Überlagerung verdeutlicht die Auswirkung der unterschiedlichen Steigung der ICL des T&T-Atlas und des AHB. Die Schnittebene liegt 12 mm anterior der vorderen Kommissur. Veranschaulicht man sich die Lage der Schnittebene auf der Abbildung 3.6, so zeigt sich hier eine steigungsbedingt zunehmende Distanz zwischen der ICL (T&T) und der ICL (AHB). Die ICL ist jedoch im Rahmen der Anpassung der beiden Hirnräume gleichgesetzt worden. Diese führt zu einer Verschiebung entlang der vertikalen Achse, welche sich in der Überlagerung der beiden Hirntafeln widerspiegelt. Betrachtet man die äußeren Konturen sowie die Lage von Putamen (grün) und Nucleus caudatus (gelb) auf der T&T-Tafel, so zeigt sich ein Versatz der T&T-Tafel in der Bildebene nach unten bei sonst guter Kongruenz der äußeren Konturen und subkortikalen Strukturen. Dieser Effekt ist am geringsten zwischen der vorderen und hinteren Kommissur (siehe Abbildung 3.7) und nimmt mit zunehmender Distanz nach anterior und posterior zu.

Eine selektive Überlagerung subkortikaler Strukturen (Amygdala, Ncl. caudatus, Ncl. lentiformis, Thalamus und Ventrikel) der rechten Hemisphäre aus den Hirntafeln des T&T-Atlas wurde mit den koronaren Schnittbildern des *BrainNavigator* durchgeführt. Abbildung 3.11 zeigt das Ergebnis dieser Überlagerung. Die subkortikalen Strukturen der T&T-Tafeln sind farbig dargestellt und auf die in Graustufen abgebildeten Hirntafeln des *BrainNavigator* projiziert worden.



Abbildung 3.11 Farbige Überlagerung ausgewählter subkortikaler Strukturen aus den Hirntafeln des T&T-Atlas auf den Tafeln des *BrainNavigator* (Graustufen). Die Millimeterangaben geben die Lage der T&T-Tafeln auf der y-Achse an. (T&T: *rot*: Ventrikel, *gelb*: Ncl. caudatus und Ncl. lentiformis, *blau*: Amygdala, *grün*: Thalamus; **BN**: *Am*: Amygdala, *NC*: Ncl. caudatus, *Pu*: Putamen, *Th*: Thalamus, *Vl*: Ventrikel)

Es zeigten sich intersubjektive morphologische Unterschiede zwischen beiden Atlasgehirnen, die sich in Form, Größe und Lage der subkortikalen Strukturen manifestierten. Das T&T-Gehirn imponierte mit deutlich vergrößerten Seitenventrikeln, die in ihrer Ausdehnung weiter nach frontal reichten als die des AHB-Gehirns (Abbildung 3.11 +20 mm). Corpus und Cauda nucleii caudati sind auf den T&T-Tafeln schlanker als auf den Hirntafeln des AHB (Abbildung 3.11 0/-8/-16 mm). Größenunterschiede zeigen sich auch im Bereich der Amygdala, die sich auf den AHB-Tafeln etwas größer darstellt als auf den T&T-Tafeln (Abbildung 3.11 -8 mm). Die divergierende Lokalisation von Ncl. caudatus und Putamen entlang der vertikalen Ebene in Abbildung 3.11 +8/+16/+20 mm ist auf die unterschiedliche Steigung der ICL zurückzuführen.

3.4 BrainNavigator

3.4.1 Darstellungsfunktionen des BrainNavigator

Der *BrainNavigator* besitzt drei bihemisphärische Übersichtsfenster (koronar, horizontal und sagittal) und ein Detailfenster der rechten Hemisphäre in koronarer Schnittführung (Abbildung 3.12).

Die Navigation erfolgt durch Anklicken eines Punktes in einem der vier Fenster, wobei sich das Fadenkreuz in den anderen Fenstern simultan mitbewegt. Im Navigationsbereich (Abbildung 3.12f) werden die x,y,z-Koordinaten der markierten Struktur in Millimeter wiedergegeben. Hier können auch direkt Koordinatenwerte eingegeben werden, um eine Struktur anzuzeigen. Eine separate Navigation entlang der koronaren, horizontalen oder sagittalen Ebene ist auch möglich. Diese erfolgt mit den Pfeiltasten im Navigationsmenü (Abbildung 3.12a), in dem mit den Schaltflächen "C" (koronar), "H" (horizontal) und "S" (sagittal) die Richtung ausgewählt wird.

Neben dem atlaseigenen AHB Koordinatensystem ist im *BrainNavigator* zusätzlich dasjenige von Talairach und Tournoux implementiert. Das Fenster "Coordinate System" (Abbildung 3.12i) zeigt das aktuelle Koordinatensystem an. Durch Anklicken dieses Fensters oder über das Menü "Options" \rightarrow "Change Coordinate System" kann das Koordinatensystem gewechselt werden.



Abbildung 3.12 Screenshot der BrainNavigator Benutzeroberfläche. A: koronares Detailfenster; B: sagittales Übersichtsfenster; C: koronares Übersichtsfenster; D: horizontales Übersichtsfenster; a) Navigationsmenü; b) zeigt Areale mit hochauflösenden histologischen Bildern in A; c) fügt Koordinaten-Dateien ein; d) zeigt Fotografien von Markscheidenpräparaten in A; e) zeigt Schemazeichnungen in A; f) Navigationsbereich mit Werten in Millimeter; g) kortikale Ansicht in A; h) subkortikale Ansicht in A; i) zeigt aktuelles Koordinatensystem an und wechselt das Koordinatensystem durch Anklicken; j) Kommentarfeld

Im koronaren Detailfenster des *BrainNavigator* kann zwischen vier Darstellungsfunktionen gewählt werden:

- (1) kortikale Schemazeichnungen ("Cortex") Abbildung 3.12 A,
- (2) subkortikale Schemazeichnungen ("SubCx") Abbildung 3.12 h),
- (3) Fotografien von Markscheidenpräparaten ("Photo") Abbildung 3.12 d) und
- (4) histologische Schnitte in hoher Vergrößerung ("Show Histology") Abbildung 3.12 b).

Die <u>kortikalen Schemazeichnungen</u> werden durch Aktivierung der Schaltflächen "Cortex" und "Plate" aufgerufen. Sie sind leicht schematisierte Umzeichnungen histologischer Schnitte des Atlasgehirns. Wichtige Strukturen sind farbig kodiert. Beim Zeigen des Maus-Pfeils auf eine Struktur im koronaren Detailfenster erscheint der Name der Struktur im Kommentarfeld unterhalb des Fensters (Abbildung 3.12 A und j).

Durch Anklicken der Schaltfläche "SubCx" wechselt man zu den <u>subkortikalen Schemazeichnungen</u> (Abbildung 3.12h). Diese sind wie die kortikalen Schemazeichnungen farbig kodiert, bieten aber durch die höhere Auflösung eine bessere Differenzierung der zentralen Kerngebiete. Die drei Übersichtsfenster (Abbildung 3.12 B, C und D) zeigen im "SubCx"-Modus auch eine entsprechende Ausschnittsvergrößerung der subkortikalen Strukturen.

Mit der Funktion "Photo" kann im Modus "Cortex" zwischen Schemazeichnung und <u>Fotografie des</u> <u>Markscheidenpräparats</u> eines Schnittes gewechselt werden (Abbildung 3.12d). Ist die korrespondierende Fotografie zu einem Schnitt nicht verfügbar, so wird die Fotografie des folgenden Hirnschnittes gezeigt.

Die Funktion "Show Histology" zeigt im koronaren Detailfenster ausgewählte Areale an, von denen <u>histologische Bilder</u> der Originalschnitte in hoher Vergrößerung zur Verfügung stehen (Abbildung 3.12b). Diese Areale sind durch rote Rahmen markiert und können mit der linken Maus-Taste angewählt werden. In einem neuen Fenster wird die Histologie dieses Bereichs als hochauflösendes Foto abgebildet, in welchem eine weitere Vergrößerung möglich ist.

3.4.2 Darstellung der ROIs im *BrainNavigator*

Im dreidimensionalen Hirnraum des *BrainNavigator* können die ROIs aus den Studien interaktiv visualisiert werden. Eine Navigation entlang der sagittalen, koronaren und horizontalen Ebene ist möglich. Die ROIs werden als schwarze Punkte mit rotem Rand für die rechte Hemisphäre und grünem Rand für die linke Hemisphäre abgebildet (Abbildung 3.13).



Abbildung 3.13 Benutzeroberfläche des *BrainNavigator* mit Darstellung aller recherchierten ROIs in den gezeigten Ebenen (Umrandung: *rot* = rechte Hemisphäre; *grün* = linke Hemisphäre)

Beim Zeigen des Maus-Pfeils auf eine ROI im koronaren Detailfenster erscheinen im Kommentarfeld die von den Autoren gewählte Lokalisationsbezeichnung und der Name des Erstautors mit Veröffentlichungsjahr. Eine alternative Belegung des Kommentarfeldes (mit z.B. Angabe der Kategorie) ist, wie zuvor beschrieben, mit Hilfe des *Csv-Interpreter* möglich (siehe 2.6). Zeigt der Anwender mit dem Maus-Pfeil auf die farbig kodierten anatomischen Strukturen, dann erscheint im Kommentarfeld der Name der entsprechenden Struktur, wodurch die Lokalisation der ROI mit den Angaben der Autoren verglichen werden kann.

Durch Anklicken der ROI im koronaren Detailfenster wird ihre Lokalisation in den drei Übersichtsfenstern durch Fadenkreuze markiert angegeben (Abbildung 3.13). Gleichzeitig öffnet sich in einem separaten Fenster eine Tafel im Webseitenformat, die Daten aus der entsprechenden Studie zur ROI enthält (Abbildung 3.14).

| Navigator | | | | | | | |
|-------------------|---|-------------|---|---|---------------------|--|--|
| File Options Help | | | | | | | |
| N 7/ | 多 BrainNav | igator: Imp | ported Coordinates | | | | |
| | Region: | x: | y: | z: | Category: | | |
| | Thalamus L | -12 | -24 | 3 | visuelles System | | |
| | Source: | Source: | | | | | |
| | Winterer et al. 2002. Volition to action - an event-related fMRI study, NeuroImage 17: 851-858 | | | | | | |
| | Material: Method: | | | | | | |
| | "fMRT#(BOLD)" | | choice reaction tasl wahrgenommen we Knopfdruck bestäti | choice reaction task: visuelle Stimuli, die wechselnd nur von einem Auge wahrgenommen werden konnten, mußten mit dem Daumen der jeweiligen Seite per Knopfdruck bestätigt werden. | | | |
| | Discussion | Discussion: | | | | | |
| | Es wurde eine signifikant negative Korrelation zwischen der BOLD Antwort im linken Thalamus und der Reaktionszeit beobachtet, welche aber in Übereinstimmung mit vorherigen Studien ist, die einen Zusammenhang zwischen kognitiver Geschwindigkeit und Aufgewecktheit zeigten. | | | | | | |
| | (Data collected by S. Sütfels) | | | | | | |
| | Close | | | | | | |
| | | | Talairach | | The start of | | |
| | | | | | | | |

Abbildung 3.14 Benutzeroberfläche des *BrainNavigator* mit aufgerufener Tafel im Webseitenformat zur ausgewählten ROI im koronaren Detailfenster

Mit der Funktion "Import Coordinates" können ROIs aufgerufen und angezeigt werden. Klickt man mit der linken Maus-Taste auf diese Schaltfläche, so öffnet sich ein neues Fenster, in dem .txt-Dateien aus dem Ordner "coords" ausgewählt werden können (Abbildung 3.15, *gelb*). Dieser Ordner beinhaltet zuvor mit dem *Csv-Interpreter* erstellte Dateien, die ROIs sortiert nach Kategorien (z.B. "Emotion") und anatomischen Gruppen (z.B. "coords-Putamen") enthalten. Durch Doppelklick der gewünschten Datei oder Einfachklick und "Öffnen" wird die Datei aufgerufen.



Abbildung 3.15 Benutzeroberfläche des *BrainNavigator* mit der Funktion "Import Coordinates" (*gelb*), die zuvor erstellte .txt-Dateien mit ROIs öffnet und die Funktion "Create Import Coordinates" (*violett*), mit der im *BrainNavigator* Koordinaten von ROIs direkt eingegeben werden können.

3.4.3 Integration und Testung neuer ROIs im *BrainNavigator*

Neben den bereits implementierten ROIs aus den recherchierten Publikationen können auch neue Koordinatenwerte von ROIs direkt über den *BrainNavigator* eingegeben werden. Dies erfolgt über das Menü "Options" \rightarrow "Create Import Coordinates" (Abbildung 3.15, *violett*). Im Dialogfenster "Import" wählt man "New", um im Fenster "File Name" den Namen der gewünschten .txt-Datei festzulegen. Nach Bestätigung mit "OK" öffnet sich das Fenster "Import Coordinates", in dem Werte für die x,y,z-Koordinaten (nach Talairach und Tournoux) und Angaben zur Quelle und Kategorie eingetragen werden können. Die unter "reference (short description)" aufgeführten Informationen erscheinen dann beim Zeigen des Maus-Pfeils auf die ROI im Kommentarfeld unterhalb des koronaren Detailfensters. Mit der Schaltfläche "Add" können weitere ROIs der Datei hinzugefügt werden und mit "Finish" wird der Vorgang abgeschlossen. Um die neuen ROIs im *BrainNavigator* zu visualisieren, muss die entstandene .txt-Datei über "Import Coordinates" auf der Benutzeroberfläche des *BrainNavigator* geöffnet werden. Web-Tafeln zu den ROIs können über diese Anwendung nicht generiert werden. Dafür bedarf es der Nutzung des *Csv-Interpreter*.

Neue ROIs können aber auch in den bereits vorhandenen Datensätzen, z. B. den anatomischen Gruppen oder den Kategorien getestet werden. Dies erfolgt über das Menü "Options" \rightarrow "Create Import Coordinates" (Abbildung 3.16). Im Dialogfenster "Import" wählt man "Edit". Daraufhin öffnet sich das Fenster "Open an Import File", in dem ein Datensatz einer anatomischen Gruppe oder Kategorie aus dem Ordner "coords" ausgewählt werden kann. Mit der linken Maus-Taste wird die entsprechende .txt-Datei markiert und über die Schaltfläche "Öffnen" angewählt. Im Fenster "Import

Coordinates" können nun Werte für die x,y,z-Koordinaten (nach Talairach und Tournoux) und Angaben zur Quelle und Kategorie eingegeben werden. Die unter "reference (short description)" eingetragenen Informationen erscheinen dann beim Zeigen des Maus-Pfeils auf die ROI im Kommentarfeld unterhalb des koronaren Detailfensters. Durch Anklicken der Schaltfläche "Add" können weitere ROIs der Datei hinzugefügt werden und mit "Finish" wird der Vorgang abgeschlossen.

| Navigator | |
|--|--|
| File Options Help | 🕼 Open an Import File |
| Change Coordinate System | |
| Create Import Coordinates | Suchen in: 🗖 coords 🔻 🖬 🗂 🖽 🗁 |
| Import Import Coordinates | Substantia_nigra.txt Emotion.txt Substantia_nigra_Funktion.txt Epilepsie.txt Subthalamus.txt frontotemporale_Demenz.txt Subthalamus_Funktion.txt Gedaechtnis.txt halamus.txt Geruch.txt halamus_Funktion.txt D Geruch.txt |
| New Edit | Dateiname: Emotion.bt Dateityp: txt (.txt) Öffnen Abbrechen |
| x: y: z: reference (short description) | Import Coordinates Photo Plate |
| Category Finish Add | Cortex Coordinate System Talairach |

Abbildung 3.16 Benutzeroberfläche des *BrainNavigator* mit Abfolge der Dialogfenster zur Eingabe neuer ROIs in bereits vorhandene Datensätze der Datenbank

Bevor die bearbeitete Datei im *BrainNavigator* angezeigt werden kann, muss sie erst in einem Text-Programm, z. B. den *Microsoft Editor*, geöffnet werden. Die neu eingegebenen Daten der ROIs befinden sich am unteren Ende der Datei angehängt (Abbildung 3.17 *rot* unterlegt). Der Eintrag "CS=Talairach" wird den neuen Daten automatisch vorangestellt und kann sich in der letzten Zeile der alten Daten (Abbildung 3.17 A) oder eine Zeile unter diesen (Abbildung 3.17 B) befinden.



Abbildung 3.17 Wiedergabe der Datei "Emotion.txt" im *Microsoft Editor* nach Eingabe neuer ROIs (*rot*) mit den beiden möglichen Positionen (A und B) des Eintrag "CS=Talairach" (*grün*)

Dieser Eintrag muss entfernt und die Datei neu abgespeichert werden, da sonst bei Version A der Eintrag im Kommentarfeld der letzten ROI erscheint und in Version B die komplette Datei im *BrainNavigator* nicht dargestellt werden kann. Die Fehlermeldung "default" in der Zeile unterhalb der Koordinatenwerte kann ignoriert werden. In dieser Position erscheint sonst die Kennung der ROI, die aber über dieses Verfahren nicht eingegeben werden kann. Danach kann die Datei über die Funktion "Import Coordinates" auf der Benutzeroberfläche des *BrainNavigator* aufgerufen werden.

3.4.4 Histologische Zuordnung der ROIs im *BrainNavigator*

Der *BrainNavigator* zeichnet sich bei der Zuordnung der ROIs zu anatomischen Strukturen durch seine hohe Strukturauflösung aus, die durch die Verwendung von histologischen Serienschnitten erzielt wird (Abbildung 3.18).



Im Vergleich zu der begrenzten Anzahl an makroskopischen Hirnschnitten des T&T-Atlas (38 koronare, 36 sagittale und 27 horizontale Schnitte) nutzt der *BrainNavigator* 199 koronare mikroskopische Schnitte zur Generierung des dreidimensionalen Hirnraums. Die sagittalen und horizontalen Ebenen werden durch das Programm exakt aus den koronaren Schnitten berechnet, so dass sich daraus ein metrisch konsistenter Hirnraum ergibt. Die hohe Anzahl an histologischen Schnitten führt zu geringen Schnittabständen von weniger als 1,3 mm zwischen den Kommissuren und weniger als 3 mm anterior der vorderen Kommissur, bzw. posterior der hinteren Kommissur. Daraus resultiert eine hohe Strukturauflösung und Zuordnungsgenauigkeit zu den anatomischen Strukturen. Im Vergleich dazu betragen im T&T-Atlas die Schnittabstände 3-5 mm in der koronaren Ebene.

Die sehr detaillierte Segmentierung der subkortikalen Kerngebiete mit Unterkernen im *BrainNavigator* ist auf vielzählige zyto- und myeloarchitektonische Studien zurückzuführen (siehe www.thehumanbrain.info/database/literature.php). Die Kerngebiete sind im *BrainNavigator* farbig kodiert und beim Zeigen des Maus-Pfeils auf ein Kerngebiet erscheint im Kommentarfeld die entsprechende Bezeichnung. Die Zuordnung einer ROI kann in allen drei Ebenen erfolgen. Speziell für die subkortikalen Strukturen empfiehlt sich der Modus "Subkortex", der eine Ausschnittvergrößerung und somit eine höhere Auflösung bietet.

Abbildung 3.19 zeigt alle ROIs bei y = -6 mm und y = -24 mm im Modus "Subkortex". Die ROIs sind mit den von den Autoren der recherchierten Studien gewählten anatomischen Lagebezeichnungen versehen, die beim Zeigen des Maus-Pfeils auf die ROI im Kommentarfeld erscheinen. Rechts im Bild gibt eine Legende Aufschluss über die Farbkodierung der abgegrenzten Kerngebiete und Faserbahnen des *BrainNavigator*. Die Nomenklatur entspricht der des *Atlas of the Human Brain* (Mai et al. 2008). Die Abbildung zeigt deutlich den Informationsgewinn durch die Darstellung der ROIs im *BrainNavigator*. Die teils sehr ungenauen Angaben der Autoren über die anatomische Region der ROIs können durch die Zuordnung zu spezifischen Kernen und Unterkernen ergänzt werden. Die Ergebnisse der Studien können durch diesen Zugewinn an Informationen über die ortsgetreue Anatomie und in Korrelation mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien neu bewertet werden.



Abbildung 3.19 Koronares Detailfenster des *BrainNavigator* im Modus "SubCortex" bei y = -6 mm und y = -24 mm mit allen ROIs dieser Ebenen. Die ROIs sind mit der von den Autoren der jeweiligen Studie gewählten anatomischen Lokalisationen versehen (Umrandung: *rot* = rechte Hemisphäre; *grün* = linke Hemisphäre). Die Legende gibt farbkodiert die Bezeichnungen der subkortikalen Strukturen im *BrainNavigator* wieder.

3.4.5 Datenbankfunktionen des *BrainNavigator*

3.4.5.1 Datenbank-Design

Der *BrainNavigator* ist eine Koordinaten-zentrierte Meta-Datenbank neurowissenschaftlicher Studien. Die zentrale Struktur in der Datenbank ist die einzelne ROI, die Ausdruck einer funktionellen Aktivierung in einem anatomisch definierten Gebiet ist. Der Zugang zu den Daten erfolgt visuell über die Darstellung der ROIs im dreidimensionalen Hirnraum des *BrainNavigator*. Der *BrainNavigator* ermöglicht die Korrelation individueller Daten zur Histologie des Atlasgehirns und die Korrelation der Meta-Daten untereinander in einem interaktiven, dreidimensionalen Atlasmodell.

Ausgewählte Daten aus den Studien, wie anatomische Region, x,y,z-Koordinaten, Kategorie, Material, Methode, Diskussion der Ergebnisse und Quelle, können zu jeder ROI in Form einer Web-Tafel aufgerufen werden. Dies erfolgt durch Anklicken der ROI mit der linken Maus-Taste im koronaren Detailfenster.

Die Darstellung der Daten orientiert sich an der Strukturierung der Daten in anatomische Gruppen und funktionell/thematische Kategorien. Daraus ergeben sich drei große Darstellungsoptionen, zwischen denen gewählt werden kann (Abbildung 3.20):

- 1. Selektion nach anatomischen Gruppen,
- 2. Selektion nach funktionellen/thematischen Kategorien und
- 3. alle ROIs der Datenbank anzeigen.



Die Daten dieser drei Gruppen können noch in verschiedenen Darstellungsmodalitäten präsentiert werden, d. h. dass unterschiedliche Informationen im Kommentarfeld bei Zeigen des Maus-Pfeils auf die ROI erscheinen, wie z. B. die anatomische Region nach Angaben des Autors, die Kategorie oder die individuelle Kennung (Abbildung 3.20).

Die Auswahl der Darstellungsmodalität erfolgt über die Funktion "Import Coordinates" auf der Benutzeroberfläche des *BrainNavigator*. Im Ordner "coords" kann zwischen den unterschiedlichen Dateien ausgewählt werden. In Tabelle 3.6 sind Beispieldateien entsprechend der drei Gruppen aufgeführt, wie sie im Ordner "coords" erscheinen.

| Gruppe: | Datei-Name: | Darstellungsmodalität: |
|------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| alle ROIs: | "coords_alle_normal.txt" | \approx anatom. Region + Autor |
| | "coords_alle_ID.txt " | \approx Kennung |
| | "coords_alle_Funktion.txt" | \approx Kategorie |
| anatom. Gruppen: | "coords_Amygdala.txt" | \approx anatom. Region + Autor |
| | "ID_Amygdala.txt" | \approx Kennung |
| | "coords_Amygdala_Funktion.txt" | \approx Kategorie |
| Kategorien: | "Emotion.txt" | \approx anatom. Region + Autor |
| | "ID_Emotion.txt" | \approx Kennung |

Tabelle 3.6 Darstellungsmodalitäten des Datenmaterials aufgeteilt auf die drei Gruppen alle ROIs, anatomische Gruppen und Kategorien

3.4.5.2 Anwendung der verschiedenen Darstellungsmodalitäten

Der Vorteil der verschiedenen Darstellungsmodalitäten liegt in einer schnellen Zuordnung der ROIs zu Gruppen oder Kategorien während der Anwendung des *BrainNavigator*. So können interaktiv Muster in der Lokalisation der ROIs entdeckt und interpretiert werden. Durch Anklicken der ROI erhält der Nutzer dann weiterführende Informationen aus den entsprechenden Studien in Form der Web-Tafeln.

Abbildung 3.21 erläutert den Einsatz und Nutzen der verschiedenen Darstellungsmodalitäten am Beispiel der anatomischen Gruppe "Amygdala". Dargestellt sind die ROIs der Datei "coords_Amygdala_Funktion.txt" in der Ebene y = -4 mm, in der interaktiv durch Zeigen des Maus-Pfeils auf die ROIs die funktionellen Kategorien angezeigt werden. Auf den ersten Blick fällt auf, dass ROIs der Kategorie "Emotion" vorherrschend sind. Ruft man nun die entsprechenden Web-Tafeln der ROIs auf, so können die Methode der Datengewinnung und die Ergebnisse aus den Studien

eingesehen werden. Betrachtet man z. B. nur die Methoden der Studien (rechter Abschnitt der Abbildung 3.21), so zeigt sich, dass ein Großteil der Studien der Kategorie "Emotion" mit emotionalen Gesichtsausdrücken als Stimulus gearbeitet hat. Die Daten sind somit unter ähnlichen Bedingungen erhoben worden, was eine gute Vergleichbarkeit ermöglicht. In Abbildung 3.21 sind die ROIs zur einfacheren Illustration nur zweidimensional präsentiert, wobei natürlich die Analyse der Daten im *BrainNavigator* auch entlang der dritten Dimension erfolgt.



Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 3.21 dem koronaren Detailfenster der subkortikalen Schemazeichnungen des BrainNavigator bei y = -4 mm. Das bihemisphärische Übersichtsfenster in der rechten, die Position des Ausschnitts Die oberen Ecke gibt an. ROIs entstammen der Datei "coords_Amygdala_Funktion.txt" und sind mit den Kategorien versehen, die bei Zeigen des Maus-Pfeils auf die ROI im Kommentarfeld erscheinen. Zur einfacheren Identifikation sind die ROIs durchnummeriert. Die Tabelle im rechten Bildabschnitt gibt mit Stichworten die Methode aus den Studien der ROIs wieder. Die Daten stammen aus den Web-Tafeln der ROIs, die durch Anklicken der ROIs schnell aufgerufen werden können.

Entsprechend dieses Verfahrens können auch die anderen Darstellungsmodalitäten genutzt werden, um die Daten nach den individuellen Bedürfnissen von verschiedenen Standpunkten aus zu betrachten. Für dieses Beispiel bietet sich dann die Darstellung der Daten mit der Selektion nach der Kategorie "Emotion" an (Datei "Emotion.txt"), in der die ROIs anderer Kategorien dann nicht dargestellt werden.

3.4.5.3 Darstellung von funktionellen Clustern

Mit Hilfe der Selektion der ROIs nach den funktionellen Kategorien konnten für sieben Kategorien topographische Verteilungsmuster, sogenannte Cluster, nachgewiesen werden. Es handelte sich um die Kategorien "Emotion", "kognitive Prozesse", "Motorik", "Schmerz", "Sprache" und "Gedächtnis". Tabelle 3.7 gibt Aufschluss über die topographische Lage der Cluster. In einigen Kategorien bildeten sich auch zwei Cluster in unterschiedlichen Regionen, z. B. Thalamus und Basalganglien.

| Kategorie: | Lokalisation der Cluster: |
|--------------------|----------------------------|
| Emotion | Amygdala |
| kognitive Prozesse | Basalganglien |
| Motorik | Basalganglien und Thalamus |
| Schmerz | Thalamus |
| Sprache | Basalganglien und Thalamus |
| visuelles System | Basalganglien und Thalamus |
| Gedächtnis | Basalganglien und Thalamus |

Tabelle 3.7 Kategorien mit Angabe der anatomischen Lokalisation der Cluster

4. Diskussion

4.1 Zuordnungsgenauigkeit der ROIs zu anatomischen Strukturen

4.1.1 Autoren versus T&T-Tafeln

Die quantitative Auswertung der Zuordnung der ROIs zu den anatomischen Strukturen auf den koronaren Hirntafeln des T&T-Atlas ergab für die genaue Lokalisation "in Region" eine Übereinstimmung von 55,4% mit den Lokalisationsangaben der Autoren aus den recherchierten Studien. Wurde der Suchradius auf +/- 5 mm ausgeweitet, so zeigte sich eine Zuordnungsgenauigkeit von 88,6%. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Lancaster et al. (2000). Dort erfolgte eine automatische Zuordnung von Koordinatenpunkten funktioneller Hirnstudien zu den T&T-Tafeln im *Talairach Daemon* (Lancaster et al. 1997 und 2000) mit 670 Koordinatenpunkten aufgeteilt auf 10 anatomische Regionen. Der *Talairach Daemon* ist eine Datenbank, die Informationen – Diskrimination grauer Substanz zu weißer Substanz und eine hierarchische Zuordnung zu Kerngebieten und Brodmann Arealen - für jeden Voxel von 1 mm³ im dreidimensionalen Hirnraum des T&T-Atlas bietet. Bei einem Suchradius von +/- 5 mm wurde eine Zuordnungsgenauigkeit von über 90% erreicht (Lancaster et al. 2000).

Eine Einschränkung in der vorliegenden Studie war die Zuordnung der ROIs in nur einer Schnittebene (koronare Schnitte) des T&T-Atlas. Eine Nutzung aller drei Schnittebenen kann zu einer höheren Genauigkeit führen. So erzielte in Lancaster et al. (2000) eine Expertengruppe eine Steigerung der Trefferquote von 73% auf 80% bei der Nutzung aller drei Ebenen der T&T-Atlastafeln zur Lokalisationsbestimmung. Ferner waren Schnittabstände von 3-5 mm zwischen den Hirntafeln des T&T-Atlas limitierend. Im Gegensatz dazu arbeitetet der *Talairach Daemon* mit Volumenpunkten von 1 mm Auflösung.

4.1.1.1 Anwendung unterschiedlicher räumlicher Normalisierungssysteme

Auf Grund der geringen Zuordnungsgenauigkeit "in Region" und der Tatsache, dass sich vereinzelte ROIs auf den T&T-Tafeln außerhalb des Gehirns befanden erfolgte eine erneute Prüfung der Koordinatenwerte sowie eine stichprobenartige Kontrolle des verwendeten Koordinatensystems. Dabei zeigte sich, dass unter der Bezeichnung Talairach-Koordinaten auch andere Koordinatensysteme, z.B. die Montreal Neurological Institute (MNI) Tafeln (Evans et al. 1993; Collins et al. 1994), Verwendung fanden. Bei 30 Stichproben (jeweils 10 aus den Jahren 2001, 2002 und 2003) handelte es sich in 5 Fällen um MNI-Koordinaten. Wie von Cavanna und Trimble (2006) beschrieben, ist dies ein häufiges Problem bei der Metaanalyse funktioneller Hirnstudien, da die

angewandten Methoden von den Autoren oft nicht spezifiziert werden oder auf MNI-Tafeln basierende Ergebnisse dem T&T-Atlas referierend zugeordnet werden (Lee und Lee 2005, Brett et al. 2002, Tzourio-Mazoyer et al. 2002). Laird et al. (2010) berichteten, dass in der *BrainMap* Datenbank (www.brainmap.org, Fox und Lancaster 2002, Laird et al. 2005) von 1822 neurowissenschaftlichen Publikationen (veröffentlicht von August 1985 bis August 2009) die räumliche Normalisierung zu 43,7% an den Talairach Raum, zu 47,9% an die MNI-Tafeln und zu 8,3% mittels der Brett-Transformation (Brett et al. 2002), einer Konvertierung der MNI-Koordinaten zu Talairach-Koordinaten, erfolgte. Dies bestätigt, dass trotz einer großen Vielfalt an Analyse-Software auf MNI-Tafeln basierende Systeme wie SPM99 und SPM96 (Evans et al. 1992 und 1993) zur statistischen Analyse der funktionellen Bilddaten bevorzugt genutzt werden (Nielsen et al. 2006). Die Popularität der MNI-Tafeln beruht auf der Tatsache, dass diese aus kontinuierlichen MRT-Datensätzen bestehen, welche die Anwendung von automatisierten räumlichen Normalisierungsalgorithmen erlauben. Dies ist mit den Dimensionen und Konturen des T&T-Atlas nicht möglich (Laird et al. 2010).

Die MNI-Tafeln sind nicht vollständig, sondern in modifizierter Form an den Talairach-Hirnraum angepasst (Brett 1999 und 2001). Die MNI-Tafeln sind größer als das Talairach-Gehirn, insbesondere entlang der z-Achse um etwa 10 mm, die vordere Kommissur liegt 4 mm tiefer und die CA-CP-Linie ist nicht horizontal verlaufend. Es bedarf deshalb einer Transformation der MNI-Koordinaten in die Talairach-Koordinaten mit entsprechenden Programmen, z.B. mni2tal (Brett et al. 2001) oder icbm2tal (Lancaster et al. 2007). Hier zeigt sich eine möglich Fehlerquelle, indem die endgültige Transformation nicht durchgeführt wird und MNI-Koordinaten als Talairach-Koordinaten ausgegeben werden. Es ist dabei auch wichtig, dass in Publikationen eine klare Abgrenzung zwischen dem zu Grunde liegenden Koordinatensystem, definiert durch Talairach und Tournoux (1998), und den zu einem Standardgehirn korrespondierenden Referenztafeln, die für die räumliche Normalisierung genutzt wurden, erfolgt. Eine Verwechselung dieser beiden Komponenten der Datenanalyse hat regelmäßig zu Zweideutigkeiten in der Literatur geführt (Laird et al. 2010). Selbst bei Verwendung derselben Referenztafeln kann die Nutzung unterschiedlicher Analyse-Softwaresysteme signifikante Unterschiede in der Lokalisation von spezifischen Strukturen im dreidimensionalen Raum erzeugen (Van Essen und Dierker 2007). Ferner weist die Transformation der MNI-Koordinaten in Talairach-Koordinaten mit dem mni2tal-Programm, das in den untersuchten Studien genutzt wurde, auch Einschränkungen in Bezug auf die exakte Lokalisation von Brodmann Arealen auf (Brett et al. 2001). Diese treten insbesondere bei einer schrittweise linearen Anpassung von den MNI-Tafeln an das T&T-Gehirn auf, wobei die korrespondierenden Koordinaten von Punkten nahe der Hirnoberfläche auf den MNI-Tafeln außerhalb des Gehirns zu liegen kommen. Chau und McIntosh (2005) verglichen Koordinaten aus Bilddatensätzen, die mittels der ICBM-152 Tafeln in SPM99 normalisiert wurden, mit Koordinaten aus Bilddatensätzen, die mittels einer schrittweisen linearen Normalisierung an den Talairach-Raum angepasst wurden. Sie beobachteten dabei Unterschiede von 3 bis 9,5 mm bei den

Koordinaten nach Konvertierung durch die Brett-Transformation (Brett et al. 2002). Durch die Anwendung von nicht-linearen Transformationsmethoden lässt sich eine höhere Genauigkeit erzielen (Lacadie et al. 2008). Dies führt dazu, dass sich auf Grund der unterschiedlichen Analyse- und Normalisierungsverfahren nicht alle publizierten Koordinaten auf dieselbe anatomische Region beziehen und hat somit erhebliche Auswirkungen auf die Ergebnisse Koordinaten-basierter Meta-Analysen. Deshalb wird die Forderung nach Publikationsstandards bei der Angabe der Koordinaten und ihrer entsprechenden Referenzräume notwendig (Laird et al. 2010, Poldrack et al. 2008, Van Essen und Dierker 2007). Die MNI-Tafeln sind vom *International Consortium for Brain Mapping* anerkannt, bilden jedoch keinen eigenständigen Atlas. So bleibt der T&T-Atlas derzeit das Standardwerk zur Lokalisation von funktionellen Gebieten (Carmack et al. 2004).

Neben der bereits erwähnten Problematik bestehen trotz enormer Verbesserungen der technischen und methodischen Verfahren bei der Lokalisation und der Analyse von funktionellen MRT-Bilddaten noch vielschichtige Variablen und Probleme. Diese betreffen die intersubjektive Variabilität (Delvin und Poldrack 2007, van Essen und Dierker 2007, Toga und Thompson 2007, Radermacher et al. 2001), die populationsabhängige Variabilität (Thompson et al. 2002), Hemisphärenasymmetrien (Amunts et al. 1999, Steinmetz et al. 1990), die Kompatibilität von (interindividuellen sowie) multimodalen Bilddaten (Mazziotta et al. 1995) und unterschiedlichen Parzellierungsmethoden (Bohland et al. 2009), die unzureichend standardisierte Nomenklatur von ROIs zum Austausch von Studienergebnissen (Poldrack et al. 2008, Turner et al. 2010) sowie die Verwaltung der steigenden Anzahl von fächerübergreifenden funktionellen Hirnstudien (Toga 2002a, Toga 2002b, Laird et al. 2005, Derfuss und Mar 2009). Diese stellen nicht den besonderen Untersuchungsgegenstand dieser Studie dar. Im Weitern werden diese Probleme jedoch zum Teil aufgegriffen, da sie unweigerlich mit der Struktur-Funktions-Zuordnung verknüpft sind und die Komplexität der funktionellen Hirnforschung widerspiegeln.

4.1.1.2 Datenakquirierung und statistische Datenanalyse

Weitere Fehlerquellen können auch schon bei der Datenakquirierung und –analyse entstehen, z.B. bei der globalen räumlichen Normalisierung in Form einer ungenauen anatomischen Anpassung der individuellen Gehirne zueinander (Strother et al. 1997). Die Analyse funktioneller Bilddaten ist ein Prozess, der aus vielen aufeinander aufbauenden Einzelschritten besteht, wobei auf jeder Ebene Ungenauigkeiten entstehen können. Folgende Schritte sind für die Analyse nötig: (1) räumliche Anpassung der individuellen fMRT Scans für die Kopfstellungskorrektur, (2) Koregistrierung zwischen funktionellen und anatomischen Scans, (3) räumliche Normalisierung der untersuchten Hirndatensätze basierend auf anatomischen MRTs von studienunabhängigen Hirndatensätzen, (4) räumliches "Glätten" (smoothing), (5) Konstruktion von zusammenfassenden Bildern (statistic

parametric maps) durch Bestimmung des Effekts in jedem Voxel entsprechend einer behavioristischen Funktion, (6) statistische Tests dieser Effekte mit einem abschließenden Bericht von signifikanten aktivierten Voxels (Nielsen et al. 2006).

Entscheidend für die Lokalisation sind die räumliche Normalisierung und die Benennung der Aktivierungsareale, die somit für die Vergleichbarkeit zwischen Individuen und Studien maßgeblich sind (Brett et al. 2002). So entwickelt sich die Optimierung dieser Prozesse in der Datengewinnung zunehmend zu einem wichtigen Forschungsbereich (Nielsen et al. 2006).

4.1.2 BrainNavigator versus T&T-Tafeln

Die quantitative Auswertung der Lokalisationsgenauigkeit der ROIs mit den von den Autoren der recherchierten Studien gewählten anatomischen Lagebezeichnungen zeigte im Vergleich zwischen dem *BrainNavigator* und den T&T-Tafeln insgesamt keinen signifikanten Unterschied. Die genaue Lokalisation "in Region" der Autoren lag beim *BrainNavigator* (BN) mit 59,6% etwas höher als auf den T&T-Tafeln mit 55,4%. Die Erweiterung des Suchradius auf +/- 2 mm zeigte eine Übereinstimmung von 73,1% (BN) und 72% (T&T) sowie bei +/- 5 mm von 86,6% (BN) und 88,6% (T&T).

In spezifischen anatomischen Regionen zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede in der Lokalisationsgenauigkeit. In der Amygdala wurden im *BrainNavigator* 54,4% der ROIs "in Region" und auf den T&T-Tafeln 44,3% "in Region" lokalisiert. Im Ncl. caudatus zeigte sich ein ähnlich signifikanter Unterschied mit 53,3% (BN) und 42,2% (T&T) "in Region".

Dieses Ergebnis ist auf die intersubjektiven, morphologischen Unterschiede der beiden individuellen Atlasgehirne zurückzuführen. Bei der linearen Transformation erfolgt eine Anpassung der äußeren Ausmaße der Hirnräume, doch eine gewisse intersubjektive Variabilität bleibt erhalten (Mazziotta 1997, Toga und Thompson 2000). In der Überlagerung der Hirntafeln des AHB/*BrainNavigator* und des T&T-Atlas miteinander (Abbildungen 3.7, 3.8, 3.10 und 3.11) zeigten sich größere Volumina der Amygdala und des Ncl. caudatus (Corpus und Cauda) im *BrainNavigator* sowie ein vergrößertes Ventrikelsystem im T&T-Atlas. Baird et al. (1960) wiesen in ihren Variabilitätsstudien zur Planung stereotaktischer Eingriffe in der Behandlung der Epilepsie deutliche intersubjektive Unterschiede in der Ausdehnung und Position der Amygdala nach. Eine hohe Variabilität zeigte sich besonders in der mediolateralen Richtung in Relation zur Medianebene. Es konnte eine Abhängigkeit der Inklination der Amygdala-Längsachse zur Interkommissurenebene von der Inklination des Temporalhorns des Seitenventrikels nachgewiesen werden. Während sich insgesamt eine gute Anpassung der subkortikalen Strukturen erreichen lies, so zeigten sich mit zunehmender Distanz vom Zentrum des

Referenzsystems Unterschiede betont in der Ausdehnung der temporalen und parietalen Außenkonturen sowie des kortikalen Faltungsmusters der beiden Atlasgehirne. Neben der intersubjektiven Variabilität ist auch das unterschiedliche Alter der Atlasgehirne, mit 24 Jahren beim BrainNavigator-Gehirn und 60 Jahren beim T&T-Gehirn, für diese Größendifferenz verantwortlich, da mit zunehmenden Alter degenerative Veränderungen auftreten. Diese können sich auch in einer Volumenminderung von Kerngebieten manifestieren. Shen et al. (2009) konnten eine negative Korrelation zwischen Volumen und Alter des Nucleus subthalamicus in gesunden Probanden nachweisen. Diese Tatsache ist natürlich von besonderer Bedeutung, wenn eine Anpassung an ein meist junges Probandenkollektiv der Studien nötig ist (Toga 2002b). Da die Form der Hemisphären und das Muster von Gyri und Sulci nicht nur einer altersabhängigen Veränderung unterliegen, sondern auch Unterschiede zwischen den Geschlechtern, ethnischen Gruppen und Erkrankungen bestehen, werden statistical probabilistic anatomy maps (SPAM) von ethnischen Gruppen oder Patientenkohorten erstellt, um diese Differenz auszugleichen (Lee und Lee 2005, Thompson et al. 2001b). Tang et al. (2010) konnten signifikante Unterschiede in den globalen und regionalen Ausmaßen zwischen chinesischen und kaukasischen Populationen nachweisen. Folglich scheinen weit verbreitete kaukasische Atlastafeln (Evans et al. 1993, Mazziotta et al. 2001b, Talairach und Tournoux 1998, Toga und Thompson 2001b) keine optimalen Rahmenbedingungen als Referenz für die Bearbeitung zerebraler Bilddatensätze der chinesischen Population zu gewährleisten. In den letzten Jahren wurden Populations-basierte Atlanten für die Bereiche Morbus Alzheimer (Thompson et al. 2000, Mega et al. 2005), Schizophrenie (Narr et al. 2001, Cannon et al. 2006), Pädiatrie (Wilke et al. 2003, Gogtay et al. 2004, Evans und Group 2006), Autismus (Joshi et al. 2004) und unterschiedlicher Lebensdekaden (Mazziotta et al. 2001b) entwickelt.

4.1.3 Transformation AHB / BrainNavigator zu T&T

4.1.3.1 Auswirkung der Referenzlinien auf die Zuordnungsgenauigkeit

Die Untersuchung der Referenzlinien beider Atlasgehirne hat Unterschiede in folgenden Parametern gezeigt:

- Interkommissurale Distanz (CA-CP Distanz)
- Steigung der Interkommissurenlinie (ICL)
- Lage des Koordinatenzentrums

Interkommissurale Distanz (CA-CP Distanz):

Der Unterschied im Zahlenwert der CA-CP Distanz (T&T: 24 mm, AHB: 28 mm) ist auf Grund der unterschiedlichen Definition der Referenzlinien im Messverfahren begründet und hat somit keine Auswirkung auf die Zuordnungsgenauigkeit, wobei die unterschiedliche Steigung der Interkommissurenlinie (ICL) jedoch zu Veränderungen führt und im Folgenden gesondert erläutert wird. Assheuer et al. (1990) führen kommissurale Referenzlinien von Hassler und Riechert (1954), Schaltenbrand und Bailey (1959) und Delmas und Pertuiset (1959) auf und erläutern deren Bedeutung in der historischen Entwicklung von zerebralen Lokalisationsmodellen. Nowinski (2001a) hat die unterschiedlichen Definitionen der interkommissuralen Distanz und ihre Auswirkungen untersucht. Dabei gibt es vier Definitionen: die CA-CP Distanz nach Talairach und Tournoux, zentral (die Distanz vom Zentrum der Kommissuren gemessen), intern (die Distanz von den inneren Begrenzungen der Kommissuren gemessen) und tangential (die Tangente durch die oberen Begrenzung der vorderen Kommissur und die untere Begrenzung der hinteren Kommissur). In der vorliegenden Studie ist die zentrale CA-CP Distanz durch die Wahl der Schnittebene bei der Präparation des Formalin fixierten Gehirns bereits festgelegt worden, welche den Fehler bei der Positionierung der interkommissuralen Ebene minimiert und somit besonders für Metaanalysen geeignet ist. Ferner scheint die Abänderung der Talairach'schen CA-CP Distanz in die zentrale CA-CP Distanz entsprechend der Vorgaben mehrerer Autoren (Assheuer et al. 1990, Bergvall et al. 1988, Schaltenbrand und Bailey 1959) für die stereologische Untersuchung und Standardisierung zweckmäßig. Die interne und die zentrale CA-CP Distanz bieten eine hohen Genauigkeit für subkortikale Strukturen und sind somit vorteilhaft für die Neurochirurgie. Der relative interkommissurale Distanzfehler ist mit 0,5% bei der internen CA-CP Distanz am geringsten, weshalb diese der zentralen CA-CP Distanz vorzuziehen ist, wenn der Anwender keine Kontrolle über die Platzierung der Interkommissurenebene hat. Die zentrale und die interne CA-CP Distanz haben den gleichen Rotationswinkel zur Talairach'schen CA-CP Ebene und somit den gleichen maximalen Displatzierungsfehler am okzipitalen Kortex von 11 mm. Für die Neuroradiologie ist keine CA-CP Distanz besonders geeignet, da eine hohe Genauigkeit für subkortikale und kortikale Strukturen gefordert wird. Da der maximale kortikale Displazierungsfehler größere Abweichungen zwischen den unterschiedlichen CA-CP Distanzen aufweist als der interkommissurale Distanzfehler sollte in der Neuroradiologie möglichst die tangentiale CA-CP Distanz genutzt werden, die einen gering erhöhten interkommissuralen Distanzfehler aber einen deutlich geringen maximalen kortikalen Displazierungsfehler hat.

Im Rahmen der Internet-Recherche fanden sich unterschiedliche Ausmaße des Talairach-Hirnraums sowie divergierende Angaben zur CA-CP-Distanz. Dies zeigt sich auch bei Talairach und Tournoux, die die CA-CP-Distanz in ihrem Atlas von 1967 mit 25 mm und im Atlas von 1988 mit 24 mm angeben. Metrische Angaben zu den Ausmaßen des Hirnraums im stereotaktischen Gridsystem werden nur im Atlas von 1967 vermerkt.

Steigung der Interkommissurenlinie (ICL):

Die Steigung der Interkommissurenlinie ist durch die Schnittführung der histologischen Präparate des AHB / BrainNavigator bereits festgelegt. Die Überlagerungen der einzelnen Hirntafeln haben eine vom Zentrum der CA-CP Distanz nach anterior und posterior zunehmende Verschiebung in der Lokalisation der Hirnstrukturen entlang der vertikalen Ebene ergeben (vergleiche Abbildung 3.11). Die Auswirkung der unterschiedlichen Steigung der ICL im AHB / BrainNavigator ist vergleichbar mit dem maximalen Displazierungsfehler der zentralen CA-CP Distanz im Vergleich zur Talairach'schen CA-CP Distanz, der von Nowinski (2001a) mit 11 mm am okzipitalen Kortex berechnet wurde. Da in der vorliegenden Studie nur subkortikale Strukturen untersucht wurden, ist die Lokalisationsungenauigkeit deutlich geringer einzuschätzen, wenn man das "Prinzip der Nähe" (Niemann und van Nieuwenhofen 1999, Talairach et al. 1957, van Buren und Maccubbin 1962, van Buren und Borke 1972) berücksichtigt, welches kurzgefasst eine zunehmende Variabilität einer zerebralen Struktur mit zunehmender Distanz von einer anatomischen Landmarke besagt. Eine ähnliche Problematik ergibt sich bei der anatomischen Lokalisation im Koordinatensystem des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1959), da die gleichen Koordinaten in den drei mikroskopischen Schnittserien unterschiedliche anatomische Lokalisationen wiedergeben (Bertrand 1982, Spiegelmann und Friedmann 1991, Niemann und van Nieuwenhofen 1999). Ursächlich dafür ist neben der intersubjektiven Variabilität, der Hemisphärenasymmetrie, technischen Fehlern bei der Präparation des Atlas, Schrumpfungsvorgängen unterschiedlichen Grades und anderen Artefakten die unterschiedliche Steigung der Interkommissurenebene in den mikroskopischen Schnittserien verantwortlich (Niemann und van Nieuwenhofen 1999). Im genannten Atlas verlaufen die frontalen und sagittalen Schnittebenen orthogonal zur Interkommissurenebene durch die Zentren der vorderen und hinteren Kommissur, während die horizontalen Schnittserien parallel zur Reid'schen Ebene (Ebene durch die infraorbitale Begrenzung der Orbita und das Zentrum des Meatus acusticus externus) verlaufen. Der unterschiedliche Inklinationswinkel dieser beiden Ebenen wird mit 6-7° bemessen (Niemann et al. 1994, Niemann und van Nieuwenhofen 1999), wobei sich durch Neuberechnung der Koordinatenwerte unter Ausgleich der 6° Steigung eine bessere Deckung der anatomischen Lokalisation in den drei mikroskopischen Schnittserien des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1959) erzielen ließ (Niemann und van Nieuwenhofen 1999).

Zusätzlich zu dieser transformationsimmanenten Ungenauigkeit müssen die Fehler bei der Platzierung der Talairach Landmarken (CA, CP und die maximalen Begrenzungen <u>Anterior, Posterior, Superior;</u> Inferior, <u>Rechts und Links</u>) auf den Rohdatensätzen berücksichtigt werden. So ist die Interkommissurenebene auf der seitlichen Röntgenaufnahme einer Ventrikulografie manuell leicht zu konstruieren, auf axialen oder koronaren MRT-Schnitten ist dies jedoch erschwert möglich (Nowinski 2001a). Selbst wenn diese Landmarken ideal platziert werden, garantiert dies noch keine perfekte Anpassung der Daten an den T&T-Atlas, da eine Inkonsistenz zwischen dem proportionalen Gridsystem des T&T-Atlas und den Talairach Landmarken besteht (Nowinski 2001a). So ist eine interkommissurale Ebene im T&T-Atlas nicht verfügbar, die S und I Landmarken sind nicht auf den axialen Tafeln, die A und P Landmarken sind nicht auf den koronaren Tafeln und die L und R Landmarken sind nicht auf den sagittalen Tafeln vorhanden (Abbildung 4.1). Der T&T-Atlas deckt folglich nicht den gesamten Talairach-Raum ab (Nowinski 2001a).



Lage des Koordinatenzentrums:

Das Zentrum des metrischen Koordinatensystems ist als der Schnittpunkt der Interkommissurenlinie (ICL) mit der Vertikalen der vorderen Kommissur (VCA) festgelegt. Durch die unterschiedliche Definition der ICL und der VCA befindet sich der Schnittpunkt der beiden Linien im AHB / *BrainNavigator* im Zentrum der vorderen Kommissur und im T&T-Atlas an der hinteren oberen Begrenzung der vorderen Kommissur. Berechnet man den Durchmesser der vorderen Kommissur mit 2-3 mm, so liegt das Koordinatenzentrum des T&T-Atlas 1-1,5 mm posterior des Koordinatenzentrums des AHB / *BrainNavigator*. Im Rahmen der Anpassung der beiden Gehirne ist das Koordinatenzentrum jedoch gleichgesetzt worden, so dass die Entfernung der maximalen Begrenzungen des Hirnraums zum Zentrum gleich sind. Dies führt zu einer Ungenauigkeit von 1-1,5 mm entlang der y-Achse in der individuellen Anatomie des jeweiligen Atlasgehirns, so hat z.B. das Zentrum der vorderen Kommissur im T&T-Atlas den y-Wert von +1 mm, bzw. +1,5 mm und im AHB / *BrainNavigator* den y-Wert von 0 mm.

4.1.3.2 Intersubjektive Variabilität

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Aktivierungsfoci subkortikaler Strukturen untersucht. Dies bietet den Vorteil, dass die Genauigkeit der Talairach-Transformation für Strukturen nahe des Ursprungs des Koordinatensystems (vordere Kommissur, CA-CP-Linie) auf Grund der dort geringen intersubjektiven Variabilität am höchsten ist (Toga und Thompson 2000). In Regionen, die weiter vom Zentrum des Referenzsystems entfernt sind, wie z. B. dem Kortex, nimmt die Genauigkeit deutlich ab. Diese Ungenauigkeit wird noch durch die große Variabilität kortikaler Strukturen zwischen gesunden Individuen verstärkt, wobei nicht nur Form und Größe, sondern auch die Orientierung der Strukturen zueinander variieren. Die direkte Überlagerung der Hirntafeln des T&T-Atlas mit dem BrainNavigator hat sowohl die in zentral gelegenen Strukturen (Ncl. caudatus, Amygdala, Ventrikelsystem) als auch die besonders in der Peripherie zunehmenden morphologischen Unterschiede der Atlasgehirne verdeutlicht. Toga (2002b) bestätigt, dass nach Transformation anatomischer Daten in das bikommissurale Referenzsystem nach Talairach und Tournoux eine deutliche intersubjektive Variabilität der anatomischen Strukturen bestehen bleibt. Große Sulci können dabei in einer normalen Population sogar um 1-2 cm in ihrer Position variieren (Mazziotta 1997). Ebenso korrespondiert die funktionelle Anatomie nicht immer mit einzelnen Sulci, so sind z.B. in der Brodmann Area 17 die Grenzen sehr variabel (Hasnain et al. 1998, Radermacher et al. 1993). Besonders schwierig gestaltet sich dann die Abgrenzung pathologischer Veränderungen von der physiologischen Formenvielfalt oder im Gegenzug die Zuordnung anscheinend signifikanter Befunde zu einem Krankheitsbild, die aber nur die anatomische Variabilität widerspiegeln (Toga 2002b). Van Essen und Dierker (2007) haben zwischen vier Haupttypen der intersubjektiven Variabilität unterschieden: 1) die Variabilität von kortikalen Faltungsmustern an sich, 2) die Variabilität in der Lokalisation der kortikalen Areale im Verhältnis zu der Faltung, 3) die Variabilität in der Größe der kortikalen Areale und 4) die Variabilität in der Konnektivität der Hirnareale untereinander.

Daraus ergibt sich für den *BrainNavigator*, dass eine Anwendung für die Lokalisation von kortikalen Aktivierungsfoci zurückhaltend zu bewerten ist, da in der vorliegenden Studie nur subkortikale Aktivierungsfoci auf ihre Lokalisationsgenauigkeit getestet wurden.

4.1.3.3 Lineare versus nicht-lineare Transformation

Die räumliche Normalisierung oder Anpassung ist ein wichtiger Schritt um die intersubjektive anatomische Variabilität in neurowissenschaftlichen Studien zu reduzieren (Fox und Lancaster 1995). Die einfachste Form der räumlichen Normalisierung ist die Verwendung von Landmarken und einer 9-Parameter affinen (linearen) Transformation um Position, Orientierung und Größe eines individuellen Gehirns an ein Standardgehirn anzupassen (Lancaster und Fox 2000). Eine Anpassung individueller

Daten an Atlastafeln durch reines Skalieren, Drehen und Verschieben, also eine lineare Transformation, ist nicht vollständig ausreichend (Toga und Thompson 2000), um die Unterschiede in der feinen Anatomie zu berücksichtigen (Lancaster et al. 2007). Eine nicht-lineare Transformation ist der linearen Transformation in der Genauigkeit deutlich überlegen (Nowinski 2001a), doch andererseits gibt es eine Vielzahl nicht-linearer Transformationsmethoden, deren Genauigkeit in Anwendung auf den T&T-Atlas nicht sicher geprüft wurde (Lancaster et al. 2000, Nowinski 2001a). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Lokalisation von Aktivierungsfoci in Talairach-Koordinaten in der funktionellen Hirnforschung weit verbreitet und bislang das Standardverfahren ist (Nowinski und Belov 2003, Lacadie et al. 2008).

In vielen Programmen zur präoperativen neurochirurgischen Planung erfolgt die Anpassung eines Standard-Atlasgehirns an die Patientendaten nach der Talairach-Transformation oder in einer leicht modifizierten Form (Nowinski und Benabid 2002). Dabei kann die schrittweise lineare Transformation nach Talairach durch eine lokale (regionale) Anpassung im Bereich des operativen Zielgebiets ergänzt werden.

Die lineare Anpassung kann dabei auch durch multimodale probabilistische Daten erweitert werden. So werden im probabilistischen, funktionellen Atlas von Nowinski und Benabid (2002) funktionelle Daten von intraoperativ durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen von 111 Patienten normalisiert und linear nach dem interkommissuralen Abstand und der Thalamushöhe an ein Atlassystem bestehend aus den digitalisierten Versionen der Atlanten von Talairach und Tournoux (1988) und Schaltenbrand und Wahren (1977) angepasst (Nowinski und Benabid 2002, Nowinski 2004).

Viele Analyse-Softwaresysteme verwenden sowohl die lineare globale Anpassung nach den äußeren Ausmaßen des Hirnraums, als auch die schrittweise lineare Transformationsmethode nach Talairach und Tournoux, wobei letztere in einer Anpassung der 12 Subvolumina des stereotaktischen Gridsystems getrennt und unabhängig voneinander besteht. Ein Vergleich der Effekte beider Transformationsverfahren existiert bislang noch nicht (Laird et al. 2010). In der vorliegenden Studie wurde eine modifizierte schrittweise Transformation mit einer getrennten Anpassung des Hirnraums ober- und unterhalb der Interkommissurenebene durchgeführt.

Anfänglich fanden die nicht-linearen Transformationsmethoden trotz der höheren Genauigkeit in der klinischen Anwendung keine große Akzeptanz. Dafür war hauptsächlich der hohe zeitliche Aufwand verantwortlich, der teilsweise mehrere Tage in Anspruch nehmen konnte, wobei die lineare Talairach-Transformation nur wenige Sekunden benötigte (Nowinski 2001a). Ferner ist die lineare Transformation konzeptionelle einfach und für den Kliniker leicht nachvollziehbar. Mittlerweile

wurden jedoch zahlreiche Algorithmen zur nicht-linearen Registrierung von Gehirnen zueinander entwickelt, so dass eine lineare Registrierung für die Anpassung von Hirnstrukturen zunehmend als inadäquat betrachtet wird (Klein et al. 2009).

Die modernen nicht-linearen Registrierungsmethoden ermöglichen durch die Berücksichtigung von mehreren Tausend Parametern nicht nur die Anpassung der Gesamtgröße und Orientierung, sondern auch eine Anpassung an die Unterschiede in der Gehirnform (Lacadie et al. 2008), wobei durch einen hohen Freiheitsgrad auch eine regionale Transformation zur Anpassung von feinen anatomischen al. 2007). Details erfolgen kann (Lancaster et Die einzelnen nicht-linearen Transformationsalgorithmen weisen jedoch entsprechend der jeweiligen Methode auch wieder Einschränkungen auf, so räumen Lacadie et al. (2008) ein, dass auf Grund der reinen Nutzung der äußeren Hirnoberfläche zur Transformation die Genauigkeit mit zunehmendem Abstand zur Hirnoberfläche abnimmt. Die Vielzahl an verschiedenen nicht-linearen Transformationsalgorithmen hat auch den Nachteil, dass bei Verwendung zweier verschiedener nicht-linearer Methoden, z.B. beim fMRT Vergleich populationsgemittelter Aktivierungsmuster mit probabilistischen zytoarchitektonischen Karten, nicht dieselbe Deformierung des räumlichen Musters resultiert, was zu Verzerrungen führen kann. So bildet eine lineare Registrierung beider Datensätze die beste Vergleichbarkeit, wobei jedoch die Variabilität innerhalb der Datensätze nicht minimiert wird (Van Essen und Dierker 2007).

Die räumliche Transformation von zerebralen Bilddatensätzen kann bei volumetrischen Bestimmungen durch eine Veränderung der Hirnanatomie auch zu einer Verzerrung von Ergebnissen führen (Allen et al. 2008). Dies betrifft hauptsächlich die bevorzugten automatisierten Verfahren zur Volumenbestimmung. Die arbeitsaufwendige und gute anatomische Kenntnisse voraussetzende manuelle Bestimmung von Hirnvolumina bildet dagegen immer noch den "Goldstandard". Folglich empfehlen Allen et al. (2008) die Ergebnisse von automatisierten und transformierten volumetrischen Untersuchungen mit den Ergebnissen der nativen, also nicht transformierten, Bilddatensätze zu validieren.

Die Anwendung einer linearen Transformation ist somit eine Limitation der vorliegenden Studie, wobei in der Literatur eine große Anzahl an publizierten Ergebnissen in Koordinatenwerten vorliegen, die auf einer linearen Transformation an den Talairach-Raum beruhen (Laird et al. 2010). Die Nutzung von nicht-linearen Transformationsmethoden ist sicherlich ein Ziel, um eine genauere Anpassung zwischen dem T&T-Atlasgehirn und dem *BrainNavigator* zu erreichen, wobei dann prinzipiell eine Anpassung des *BrainNavigator* direkt an die Rohdaten (MRT-Scans der zu untersuchenden Probanden und Patienten) sinnvoller erscheint. Mit den Hirntafeln des AHB konnte bereits erfolgreich eine manuelle Segmentierung subkortikaler Strukturen in MRT-Bilddatensätzen durchgeführt werden
(Gerach 2003). Löchel (2007) konnte an dem dreidimensionalen, digitalen Bilddatensatz des *BrainNavigator* / AHB einen nicht-linearen, elastischen Transformationsalgorithmus zur Anpassung an einen MRT-Bilddatensatz erfolgreich entwickeln. Für eine neurochirurgische Planung ist die Anpassung des Hirnatlas an Patientendaten besser geeignet als die Transformation der MRT-Daten an den Atlas (Ganser et al. 2004). Dieser Weg ist auch bei funktionellen Untersuchungen von Vorteil, da mittels vieldimensionaler Anpassungsalgorithmen die Informationen eines dreidimensionalen Atlas auf ein subjektives Gehirn transferiert werden können unter Wahrung der komplexen Muster der strukturellen Variation in der Anatomie des Subjekts (Thompson und Toga 1997).

4.2 Histologische Zuordnung der ROIs im *BrainNavigator* und Vergleich zu anderen Hirnatlanten

Das wesentliche Ziel der neurowissenschaftlichen Forschung ist die Zuordnung einer zerebralen Funktion zu einem morphologischen Korrelat, also einer genau abgrenzbaren anatomischen Struktur. Die kleinste anatomische Struktur bildet dabei die einzelne Nervenzelle, über der sich entsprechend ihrer neuronalen Verbindungsbahnen zu anderen Nervenzellen ein hierarchisches System von Unterkernen, Kerngebieten und anatomischen Regionen aufbaut. Dabei ist die histologische Analyse immer noch der Goldstandard für eine akkurate Beschreibung der Neuroanatomie und der Gewebecharakterisierung des Gehirns (Dauguet et al. 2007). Die mittels fMRT oder PET gewonnenen funktionellen Bilddaten haben nur eine geringe Auflösung in Bezug auf anatomische Strukturen, so dass diese mit entsprechenden anatomischen Scans überlagert werden müssen, um eine grobe Zuordnung zu anatomischen Strukturen zu ermöglichen. Faserbahnen oder kleine Kerngebiete von wenigen Millimetern Ausmaß und schwachem Kontrastverhalten (z.B. Corpus geniculatum mediale) sind jenseits der Auflösung der MRT. Mittels myelo- und zytoarchitektonischer Verfahren lassen sich diese jedoch problemlos abgrenzen (Bürgel et al. 2006). Bei der dreidimensionalen Rekonstruktion von Kerngebieten aus MRT-Bilddatensätzen hat die anatomische Abgrenzung einen direkten Einfluss auf die Akkuratheit des rekonstruierten Models (Shen et al. 2009). Die anatomische Abgrenzung der Hirnstrukturen erfolgt meist manuell und ist von den anatomischen Kenntnissen des Untersuchers abhängig. Für eine effektive Analyse und Interpretation ist auf Grund der hohen Komplexität und intersubjektiven Variabilität des menschlichen Gehirns eine zuverlässige Zuordnung zu Hirnatlanten essentiell (Toga und Thompson 2001a).

Es gibt eine Vielzahl an anatomischen und stereotaktischen Hirnatlanten (Asfar et al. 1978, Andrew und Watkins 1969, Brodman 1909, Duvernoy 1991, Emmers und Tasker 1975, Mai et al. 2008, Morel et al. 1997, Morel 2007, Ono et al. 1990, Schaltenbrand und Bailey 1959, Schaltenbrand und Wahren 1977, Smith 1907, Spiegel und Wycis 1952, Talairach et al. 1957 und 1967, Talairach und Tournoux

1988 und 1993, van Buren und Borke 1972), jedoch nur eine begrenzte Anzahl basiert auf mikroskopischen Schnitten (Nowinski 2001a). Das standardisierte dreidimensionale Koordinatensystem basierend auf dem Atlas von Talairach und Tournoux (1988) wurde dabei schnell ein internationaler Standard für die Analyse und Wiedergabe funktioneller Aktivierungsgebiete in den humanen Neurowissenschaften, welches einen Datenvergleich zwischen den unterschiedlichen Instituten ermöglichte (Fox et al. 1985 und 1988, Friston et al. 1989 und 1991, Lancaster et al. 1997, Toga und Thompson 2001a).

Allerdings ist der T&T-Atlas ein makroskopischer Atlas mit einer nur begrenzten Anzahl an Hirnschnitten (35 sagittale, 38 koronare und 27 transversale Schnitte) und Abständen von 3-5 mm zwischen den Hirntafeln. Folglich ist eine detaillierte Abgrenzung, z.B. der subkortikalen Kerngebiete, nicht möglich, welches von den Autoren selbst eingeräumt wird. Nowinski und Thirunavuukarasuu (2001b) haben die digitalisierte Form des T&T-Atlas als Teil der Cerefy electronic brain atlas database (Nowinski et al. 1997) zur Lokalisationsanalyse funktioneller Bilddaten getestet. Dabei wurde eine Vielzahl von Einschränkungen des T&T-Atlas offensichtlich. Neben der schon erwähnten geringen Genauigkeit aufgrund der begrenzten Anzahl an Hirnschnitten steht im Wesentlichen die dreidimensionale anatomische Inkonsistenz im Vordergrund. Diese ist auf die Extrapolation durch manuelle Punkt-zu-Punkt-Projektion der transversalen und koronaren Ebenen von Fotografien der sagittalen Hirnschnitten zurückzuführen. So kann ein Punkt im dreidimensionalen Hirnraum in Abhängigkeit von der jeweils gewählten Orientierung mit unterschiedlichen Strukturen benannt werden. Die Talairach Landmarken (CA, CP und die äußeren Begrenzungspunkte des Gehirns A (anterior), P (posterior), R (rechts), L (links), S (superior) und I (inferior)) sind nicht immer auf den Hirntafeln vorhanden oder widersprüchlich definiert. Ferner decken die Atlastafeln nicht den vollständigen Talairachraum ab. Eine Hirntafel in der Interkommissurenebene liegt nicht vor. Dies beeinflusst folglich die Genauigkeit der anatomischen Registrierung und führt bei der Überlagerung des Atlas mit funktionellen Daten zu einem Missverhältnis im Bereich des Cortex. Es zeigen sich sogar geometrische Verzerrungen auf den einzelnen T&T-Tafeln, wobei die Begrenzungslinien nicht immer korrekt orthogonal zueinander verlaufen (Lacadie et al. 2008). Die Tatsache, dass der original T&T-Atlas primär nicht als dreidimensionaler digitaler Raum vorhanden ist erschwert die Nutzung moderner nicht-linearen Registrierungsmethoden zur direkten Anpassung von individuellen Gehirnen an den Talairachraum (Lacadie et al. 2008).

In der Forschungsgemeinschaft gibt es auch Überlegungen den T&T-Atlas nicht mehr als Standardgehirn zu verwenden. Delvin und Poldrack (2007) führen folgende Gründe gegen die Nutzung des T&T-Atlas an:

- die Anatomie eines einzelnen Gehirns ist nicht repräsentativ für eine gesamte Population,
- fast alle Interpretations- und Analyse-Software-Systeme nutzen MNI-Tafeln,
- der Atlas basiert nur auf einer Hemisphäre, und
- die Präzision der gekennzeichneten Brodmann Areale ist hochgradig irreführend.

Diese Kritikpunkte beziehen sich hauptsächlich auf die anatomischen Bezeichnungen des T&T-Atlas und nicht auf das Konzept des Talairachraums als stereotaktischen Referenzraum (Laird et al. 2010). Die von Delvin und Poldrack (2007) als wissenschaftlicher Standard favorisierten MNI-Tafeln (Evans et al. 1993; Collins et al. 1994) sind jedoch auf Grund ihrer deutlich größeren Dimensionen nicht repräsentativer für die allgemeine Population (Laired et al. 2010). Gehirne, die an die MNI-Tafeln angepasst sind, sind kontinuierlich größer als Gehirne, die an den Talairachraum angepasst sind, und sowohl um ca. 24% größer als individuelle, nicht-normalisierte Gehirne (Lancaster et al. 2007). Entscheidend für die Definition eines anatomischen Raums ist ein anatomischer Atlas, die MNI-Tafeln bilden jedoch keinen eigenständigen Atlas (Carmack et al. 2004, Laird et al. 2010). Ferner ist die histologische Analyse weiterhin der Goldstandard für die akkurate Bezeichnung der Neuroanatomie (Dauguet et al. 2007). Eine große Anzahl an publizierten Daten bezieht sich auf den Talairachraum und ein Abwenden von diesem Standard würde die Vorteile in den bereits erreichten neuroanatomischen Standards unterminieren (Laird et al. 2010).

In der stereotaktischen und funktionellen Neurochirurgie ist derzeit der *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain* von Schaltenbrand und Wahren (1977) der meist genutzte Hirnatlas (Shen et al. 2009). Dieser auf mikroskopischen Hirnschnitten basierende Atlas findet bei der präoperativen neurochirurgischen Planung eine weite Anwendung (Nowinski 2004). Der Schaltenbrand-Wahren Atlas weist aber in der gedruckten Version viele Einschränkungen auf. Die histologischen Schnitte des Atlas stammen von zwei Gehirnen und drei verschiedenen Hemisphären, weisen insgesamt nur eine begrenzte Schnittzahl auf (20 koronare, 34 sagittale und 20 transversale Schnitte) und sind in den drei Dimensionen inkonsistent (Niemann und van Nieuwenhofen 1999, Nowinski 2001b). Ferner sind die Schnittintervalle ungleich und grob (0,5-4 mm), was eine räumliche Interpolation erschwert, und die horizontale Serie ist fälschlicherweise parallel zur Reid´schen Basallinie geschnitten, also 6-8° schräg zur Interkommissurenebene (Shen et al. 2009, Niemann und van Nieuwenhofen 1999, Niemann et al. 1994). In digitalisierter und überarbeiteter Form überwindet er einen Teil der Probleme und findet so in vielen Planungsprogrammen und digitalen Atlassystemen seine Anwendung (Nowinski und

Benabid 2002). Hier ist durch die höhere Auflösung der mikroskopischen Schnitte eine genauere anatomische Zuordnung möglich, die begrenzte Anzahl an Schnitten ist jedoch limitierend.

Im Vergleich zu den erwähnten gedruckten Hirnatlanten wurden in den letzten Jahren auch digitale Hirnatlanten veröffentlicht: der *Computerized Brain Atlas* (CBA) von Thurfjell et al. (1995), der *Montreal Brain Atlas* von Evans et al. (1994) und der Atlas des *International Consortium for Brain Mapping* (ICBM) von Mazziotta et al. 2001a). Diese Atlanten beinhalten jedoch keine Information auf mikroskopischer Ebene, sondern basieren auf einer Vielzahl von MRT-Scans und bieten probabilistische Daten zur Hirnanatomie und Hirnfunktion. Diese Atlanten können nicht-linear an Patientendaten angepasst werden (Ganser et al. 2004).

Basierend auf dem T&T Atlas (Nowinski et al. 1997, Nowinski und Belov 2003, Ganser et al. 2004), dem Schaltenbrand-Bailey Atlas von 1959 (Yoshida 1987) und dem Schaltenbrand-Wahren Atlas von 1977 (St-Jean et al. 1998) wurde eine Vielzahl an digitalen Hirnatlanten entwickelt. Der am weitesten entwickelte und vollständig dreidimensional rekonstruierte T&T Atlas wurde in den *Kent Ridge Digital Laboratories* entwickelt mit zuletzt auch nicht-linearen Transformationsalgorithmen (Fang et al. 1995, Nowinski et al 1997, Xu und Nowinski 2001). Die Digitalisierung zuvor veröffentlichter Atlanten führte zu Problemen in der Genauigkeit aufgrund von konzeptionellen Fehlern in der Entstehung dieser Atlanten. Um eine bessere Präzision und Akkuratheit in dreidimensionalen elektronischen Atlanten zu erzielen entwickelten Chakravarty et al. (2006), Yelnik et al. (2007) und Krauth et al. (2010) dreidimensionale Rekonstruktionen auf Grundlage eigener histologischer Serienschnitte (Lopes Alho 2011).

Der *Talairach Daemon* (Lancaster et al. 1997 und 2000) ist ein über das Internet frei erhältliches Programm, welches den Zugang zu einer dreidimensionalen Datenbank von segmentierten Hirnstrukturen über das Koordinatensystem von Talairach und Tournoux ermöglicht. Die Segmentierung und Benennung der Hirnstrukturen basiert auf den horizontalen Hirntafeln des T&T-Atlas. Die 27 horizontalen Hirntafeln wurden mit einer Auflösung von 0,43 mm entlang der x- und y-Achse digitalisiert und mit einer Kombination von Bildbearbeitungsalgorithmen segmentiert (Rajagopalan und Robb 2004). Aus den digitalisierten Bildern wurde mit Hilfe von Resampling innerhalb der Ebenen und Interpolation außerhalb der Ebenen ein dreidimensionales Atlasvolumen mit einer Auflösung von 1 mm generiert. Der daraus entstandene dreidimensionale Talairach Atlas wurde mittels eines *Volume Occupying Talairach Labeling* (VOTL) Schemas segmentiert. Dieses volumenbasierte hierarchische System besteht aus 5 Ebenen: Hemisphäre (linkes und rechtes Großhirn, linkes und rechtes Kleinhirn, linker und rechter Hirnstamm), Hirnlappen (frontal, temporal, parietal, okzipital, limbisch and subkortikal), Gyrus (56 Bezeichnungen für Areale in den Hirnlappen und dem Subkortex), Gewebe (graue Substanz, weiße Substanz und Liquorsystem) and Zelle (43 Broadmann Areale, 30 Subnuclei). Rajagopalan und Robb (2004) haben zwei Nachteile des *Talairach Daemon* in der Zuordnung von Koordinatenpunkten zu Hirnstrukturen des Atlas festgestellt. Erstens, durch die Reformatierung der digitalisierten Schnittebenen auf ein Volumen von 1 mm³ große Voxel und einer Abfrage in 1 mm-Schritten kann es zu partiellen Volumeneffekten mit Fehlbenennungen im Grenzgebiet von mehreren Strukturen kommen. Zweitens ist die Interpolation auf Grund der großen Schnittabstände der 27 transversalen Talairach-Tafeln mittels einer Graustufen-Technik nicht ideal, sondern kann durch eine Form-basierte Interpolation deutlich verbessert werden.

Der *Talairach Daemon* beinhaltet nach Überarbeitung des Originalmaterials nur 160 Bezeichnungen von anatomischen Strukturen. Die Übereinstimmung der anatomischen Bezeichnungen nimmt dabei ab der Gewebeebene (Level 4: Diskriminierung graue und weiße Substanz) ab und ist in der zytoarchitektonischen Ebene (Level 5: Brodmann Areale und Unterkerne) nur unter Vorbehalt zu verwerten. Im Wesentlichen beinhaltet der *Talairach Daemon* hierarchisch strukturiertes anatomisches Wissen für jeden Koordinatenpunkt im Talairachraum sowie statistische Karten, welche Wahrscheinlichkeiten für die Lokalisation von Hirnstrukturen in einer bestimmten Position angeben (Ganser et al. 2004).

Diese Einschränkungen können mit dem BrainNavigator überwunden werden. Der BrainNavigator basiert auf 199 histologischen Hirnschnitten des myeloarchitektonischen Atlasgehirns des Atlas of the Human Brain (Mai et al. 2008). Die Schnittabstände von kleiner 1,3 mm zwischen den Kommissuren und kleiner 3 mm anterior der vorderen Kommissur bzw. posterior der hinteren Kommissur führen zu einer sehr hohen Zuordnungsgenauigkeit. Durch die computergestützte Rekonstruktion der Transversal- und Sagittalebene aus den koronaren Schnitten ergibt sich eine eindeutige Zuordnung jedes Punktes im dreidimensionalen Hirnraum. Durch die Darstellung in den drei bihemisphärischen Übersichtsfenstern lässt sich dies verifizieren. Ferner ist aufgrund der auf zahlreichen immunhistochemischen und myeloarchitektonischen Studien basierenden Abgrenzung detaillierter subkortikaler Strukturen eine tiefgreifende Analyse funktioneller Studienergebnisse in der ortsgetreuen Anatomie des Atlasgehirns möglich. Die teils ungenauen anatomischen Angaben der Lokalisation können verifiziert oder durch die Zuordnung zu Unterkernen ergänzt werden. Die Zuordnung zu einer anatomischen Struktur erfolgt dabei nicht automatisiert, sondern wird aktiv durch den Nutzer unter Einbeziehung aller drei Schnittebenen ausgeführt. So ist gewährleistet, dass bei Lokalisation einer ROI in der weißen Substanz nicht automatisch die nächst liegende graue Substanz angegeben wird, wie z. B. im Talairach Daemon (Lancaster et al. 1997 und 2000), sondern unter Berücksichtigung der experimentellen Bedingungen eine individuelle Zuordnung möglich ist. Über die Nomenklatur des AHB können entsprechend des Atlas-immanenten hierarchischen Systems funktionelle und anatomische Zusammenhänge hergestellt werden. Durch die einfache und intuitive Anwendung des BrainNavigator können neue Daten leicht implementiert und in Bezug zur Anatomie des Atlasgehirns gesetzt werden.

Um eine Verknüpfung der post mortem mikroskopischen Analyse mit der in vivo makroskopischen, funktionellen Bildgebung herzustellen, haben Dauguet et al. (2007) in ihrer Studie ein Verfahren am Pavian-Gehirn entwickelt, welches die Darstellung der hochauflösenden Informationen aus histologischen Schnitten in der dreidimensionalen Geometrie der in vivo Bildgebung ermöglicht. Unter Berücksichtigung und Korrektur der fixierungsbedingten Artefakte (globale Schrumpfung, gravitationsbedingte und mechanische Deformierung, Deformierung durch Schneiden, Temperaturwechsel und Positionierung auf Glasträgern) erfolgte eine dreidimensional konsistente Rekonstruktion der histologischen Schnitte an die in vivo Verhältnisse durch Anpassung an in vivo MRT-Daten und blockface Fotografien. Chakravarty et al. (2006) haben eine nicht-lineare intensitätsbasierte Registrierungsmethode für den Ausgleich von Artefakten in der Akquisition von histologischen Daten für die Image Guided Neurosurgery entwickelt, wobei auf komplementäre Daten wie MRT-Bildern oder *blockface* Fotografien nicht zurückgegriffen werden konnte. Longerich (1989) und Sievert (1992) haben die fixierungsbedingten Artefakte des AHB/BrainNavigator-Gehirns untersucht und konnten nur geringe nicht-lineare Veränderungen nachweisen, woraus sich eine Vergleichbarkeit mit den in vivo Dimensionen des Gehirns für den BrainNavigator ergibt.

4.3 Datenbankfunktionen

Der BrainNavigator bietet neben der Zuordnung von ROIs zu anatomischen Strukturen im dreidimensionalen Hirnraum des AHB auch die Möglichkeit der Kollektion und Verwaltung von Ergebnissen funktioneller neurowissenschaftlicher Publikationen. Dies geschieht in einer Koordinaten-zentrierten Meta-Datenbank. Ausgangspunkt ist die einzelne ROI als Ausdruck eines funktionellen Aktivierungfocus angegeben in den Koordinatenwerten nach Talairach und Tournoux (1988). Die Ergebnisse und Daten aus unterschiedlichen Studien werden nach einem standardisierten Protokoll selektiert und in die Datenbank übertragen. Im BrainNavigator werden unterschiedliche Darstellungsmöglichkeiten des Datenmaterials angeboten, so dass die ROIs selektiv nach ihrer anatomischen Lokalisation oder Zugehörigkeit zu einer funktionellen Kategorie visualisiert werden können. Zu jeder ROI können Web-Tafeln aufgerufen werden, wodurch die Ergebnisse unter Berücksichtigung zusätzlicher Kriterien wie Studiendesign, Patientenkollektiv oder Stimulustyp neu bewertet werden (siehe 3.4.5.2). Dabei können gerade unterschiedliche Stimulations- oder Darstellungsmethoden zu widersprüchlichen Ergebnissen bei der Untersuchung von emotionalen Regionen führen. Dies zeigt, dass eine einzelne Studie die Funktion einer anatomischen Region auf Grund von niedriger statistischer Aussagekraft, Heterogenität in Aufgabendesign, Darstellungsmethode und Analyse nicht vollständig charakterisieren kann (Phan et al. 2002). Eine weitläufige Meta-Analyse multipler Studien bietet dagegen eine Lösungsmöglichkeit (Fox et al. 1998).

Eine etablierte Datenbank ist die *BrainMap Database* (www.brainmap.org, Fox und Lancaster 2002, Laird et al. 2005). *BrainMap* ist eine online-Datenbank publizierter, funktioneller, neurobildgebender (fMRT, PET) Experimente mit Koordinaten-basierten (x,y,z) Aktivierungsloci im Talairach-Raum. Das Ziel von *BrainMap* ist der Datenaustausch von Studienmethoden und -ergebnissen in spezifischen Forschungsdomänen wie Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Emotion und Wahrnehmung. *BrainMap* kann auch für Meta-Analysen genutzt werden, wobei eine spezielle Java-Software eine detaillierte Suche unterschiedlichster Modalitäten ermöglicht. Der *Talairach Daemon* (Lancaster et al. 1997 und 2000) ist zur Visualisierung der Ergebnisse in x,y,z-Koordinaten in *BrainMap* implementiert und bedient sich der Nomenklatur des T&T-Atlas. Dieses vielschichtige Datenbankdesign ist dem *BrainNavigator* konzeptionell überlegen. Dagegen liegt im *BrainNavigator* der Schwerpunkt in der möglichst genauen und detaillierten Zuordnung der funktionellen Daten zur Anatomie des Gehirns im Kontext der Ergebnisse ähnlicher funktioneller Studien. Der *BrainNavigator* ist ein digitaler, dreidimensionaler Hirnatlas, der auf Grund der hohen Strukturauflösung die meist durch automatisierte Analyse-Softwaresysteme erfolgte ungenaue anatomische Zuordnung der ROIs validieren und ergänzen kann.

Weitere führende Datenbanken sind *AMAT* (Hamilton 2005, http://www.antoniahamilton.com/ amat.html), *Brede* (Nielsen 2003, http://neuro.imm.dtu.dk/services/jerne/brede) und *SumsDB/Caret* (Van Essen et al. 2009a+b, http://sumsdb.wustl.edu:8081/sums/index.jsp). Derfuss und Mar 2009, Hamilton 2009, Nielsen 2009, Van Essen 2009 und Laird et al. 2009 haben die Notwendigkeit einer universalen neurowissenschaftlichen Datenbank diskutiert.

Im *BrainNavigator* konnten interaktiv funktionelle Cluster von Aktivierungsfoci dargestellt werden. Die im Rahmen dieser Studie gefunden funktionellen Cluster sind nur exemplarisch zu werten, da sicherlich eine höhere Anzahl von ROIs notwendig ist, um eine gute Aussagekraft zu erzielen.

Primärdaten von Aktivierungsfoci in Form von funktionellen MRT-Scans können noch nicht im *BrainNavigator* dargestellt werden. Bislang werden nur Meta-Daten genutzt, bei denen bereits die Zuordnung zu den x,y,z-Koordinaten nach Talairach und Tournoux (1988) erfolgt ist. Daraus resultieren zusätzliche Fehlerquellen, da über die Anpassung der Rohdaten an den Hirnraum nach Talairach durch eine Vielzahl von unterschiedlichen Programmen und Transformationsalgorithmen erfolgt (siehe 4.1.1.1) und der Nutzer keinen Einfluss auf die Qualität der Datenakquirierung und Benennung der ROIs aus den Meta-Daten hat. Im *Brain Atlas for Functional Imaging* (Nowinski und Thirunavuukarasuu 2003) können Bilddaten von funktionellen und anatomischen MRT-Scans nach manuellem Setzen der anatomischen Landmarken mit einer schrittweisen-linearen Transformation an den Talairach-Raum angepasst und anschließend mit den digitalisierten und überarbeiteten T&T-

Atlastafeln überlagert werden, so dass die Standardtransformation und die Benennung der ROIs in der Hand des Nutzers sind. Somit können für Probleme bei der Lokalisation und Benennung einzelner ROIs individuelle Lösungen gefunden werden. Der Nachteil der Verwendung von Rohdaten ist eine deutlich höhere Datenmasse, insbesondere bei hochauflösenden Bilddaten, die im Rahmen einer Meta-Analyse zu zeit- und arbeitsaufwendigen Prozessen führen können.

4.4 Limitationen des *BrainNavigator*

Der *BrainNavigator* ist nur für die Lokalisation subkortikaler Strukturen, welche nahe dem Zentrum des Koordinatensystems von Talairach und Tournoux liegen, getestet worden. Die Anwendung für die Abgrenzung kortikaler Areale und dort lokalisierter Aktivierungsfoci muss in diesem intersubjektiv sehr variablen Bereich noch evaluiert werden.

Bei der Anwendung des *BrainNavigator* zeigte sich ein technisches Problem in der Darstellung von ROIs mit gleichen Koordinatenwerten oder von gleichen x-Werten unabhängig vom Vorzeichen (positiv = rechte Hemisphäre und negativ = linke Hemisphäre) im koronaren Detailfenster. Da im koronaren Detailfenster nur die rechte Hemisphäre abgebildet wird, erfolgt die Diskrimination der Hemisphärenzugehörigkeit einer ROI an Hand der farbigen Umrandung (rot = rechts und grün = links). Besitzen nun mehrer ROIs die gleichen Koordinatenwerte, so werden sie überlagert und letztendlich nur als eine ROI abgebildet. Durch Zeigen oder Anklicken der ROI kann nur ein entsprechender Datensatz aufgerufen werden, so dass die anderen ROIs für den Nutzer verborgen bleiben. Bei unterschiedlicher Hemisphärenzugehörigkeit kann dieses Problem durch Nutzung der bihemisphärischen Fenster gelöst werden.

Die Entwicklung einer automatisierten Lokalisationsbestimmung der ROIs wäre ein nächster Schritt, wobei ROIs außerhalb der grauen Substanz dem Anwender angezeigt und durch diesen manuell zugeordnet werden müssten, um eine fehlerhafte und inhaltslose Zuordnung zur nächstliegenden grauen Substanz zu vermeiden (siehe 4.3).

Der *BrainNavigator* nutzt nur die histologischen Schnitte einer Hemisphäre, aus welcher die andere Hemisphäre durch Spiegelung generiert wird. Viele Studien zeigen jedoch, dass unter gesunden Individuen Asymmetrien zwischen den Hemisphären bestehen, insbesondere in Form und Lage der Gyri und Sulci (Kochunov et al. 2002, Zilles et al. 1997, Thompson et al. 1998 und 2001). In Bezug auf die eher grobe Talairach-Transformation und die Anwendung für subkortikal gelegene Aktivierungsfoci ist dieser Punkt eher zu vernachlässigen. Doch im Falle einer Nutzung des *BrainNavigator*-Gehirns für die Untersuchung kortikaler Aktivierungsfoci mit Hilfe nicht-linearer Transformationsmethoden könnte dieser Aspekt an Bedeutung gewinnen.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die anatomische Zuordnung funktioneller MRT- und PET-Daten im Talairachraum ist mit Hilfe des T&T-Atlas teils nur grob oder ungenau möglich. Einschränkend sind neben den atlaseigenen Limitationen, wie der rein makroskopischen Anatomie, groben Schnittabständen und der dreidimensionalen Inkonsistenz, auch exogen Faktoren, wie Unterschiede in der Datenakquirierung und –prozessierung durch Nutzung verschiedener Analyse-Softwaresysteme, Verwechselung oder eine ungenaue Transformation des Koordinatensystems der MNI-Tafeln in dasjenige von Talairach und Tournoux und die Anwendung unterschiedlicher Transformationsalgorithmen.

Der AHB überwindet durch eine enge Folge histologischer Schnitte und ein dreidimensional konsistentes Referenzsystem die Limitationen des T&T-Atlas. In der vorliegenden Studie wurde für beide Atlassysteme eine lineare Transformation gewählt, die aktuellen, nicht-linearen Transformationsalgorithmen in der Genauigkeit unterlegen ist.

Der auf dem AHB basierende BrainNavigator ist ein über das Internet frei zugängliches dreidimensionales, interaktives Atlassystem zur Lokalisation von "regions of interest" im stereotaktischen Hirnraum von Talairach und Tournoux. In der quantitativen Auswertung der Lokalisationsbestimmung von funktionellen MRT- und PET-Daten erreicht der BrainNavigator gleichwertige Ergebnisse zu den Hirntafeln des T&T-Atlas sowie zum Talairach Daemon (Lancaster et al. 1997 und 2000). Der bedeutende Vorteil des BrainNavigator liegt in der hohen Strukturauflösung, der dreidimensionalen Konsistenz und der Nutzung eines an Hand vielzähliger Studien segmentierten Atlasgehirns. Anatomische Kenntnisse werden aufgrund einfach und schnell zugänglicher automatisierter Analyse- und Interpretations-Softwaresysteme überflüssig, insbesondere, da die neurowissenschaftliche Forschungsgemeinschaft aus vielen Fachdisziplinen besteht, z.B. Neuroanatomie, Psychologie, Physiologie und Neurologie. Der Erfolg für die Zuordnung einer Hirnfunktion zu einer zerebralen Struktur hängt jedoch konsequenterweise von der neuroanatomischen Präzision und Akkuratheit ab. Der "Goldstandard" sollte dabei die Lokalisierung eines funktionellen Aktivierungsfocus in der individuellen oder gruppenspezifischen Anatomie unter zu Hilfenahme von neuroanatomischem Wissen und neuroanatomischer Atlanten sein (Delvin und Poldrack 2007), was durch automatisierte Lokalisationsverfahren nicht gewährleistet werden kann. Der BrainNavigator bietet somit die Möglichkeit, Koordinaten-basierte Studienergebnisse in der ortsgetreuen Anatomie des Atlasgehirns auf ihre Lokalisation zu testen und im Kontext vergleichbarer Studienergebnisse (z.B. in Form einer Meta-Analyse) zu bewerten.

Die Vielzahl an unterschiedlichen Analyse-Softwaresystemen und der teils missverständliche Umgang mit den Begriffen "Talairach-Raum" und "Talairach-Koordinaten" führt zur Ungenauigkeit in der Vergleichbarkeit und anatomischen Lokalisation von Studienergebnissen (Laird et al. 2010, Poldrack et al. 2008). Aufgrund dieser Tatsache und der Limitationen einer linearen Transformation ist die Weiterentwicklung nicht-linearer Transformationsalgorithmen für den *BrainNavigator* ein anzustrebendes Ziel. Eine nicht-lineare Anpassung des *BrainNavigator*–Datensatzes direkt an MRT-Bilddatensätze von Probanden zur Segmentierung subkortikaler Strukturen ist bereits möglich (Löchel 2007).

Mit Fortschreiten hochqualifizierten Transformationsdem und räumlichen von Normalisierungsmethoden steht nun die Suche nach besseren Referenzgehirnen im Fokus der Forschung (Kochunov et al. 2002). Für die bereits technisch mögliche Anpassung feiner anatomischer Details (z.B. regionaler Unterschiede) mittels hoher Freiheitsgrade in der regionalen Transformation fehlt es an geeigneten Hirntafeln. Die T&T-Tafeln sowie die auf MRT-Scans basierenden ICBM-152 Tafeln (Mazziotta et al. 1995, 2001a,b) sind auf Grund der geringen anatomischen und räumlichen Auflösung nicht ausreichend (Lancaster et al. 2007). Diese Lücke könnte für die Lokalisierung subkortikaler Strukturen durch eine Weiterentwicklung auf der Basis des dreidimensionalen BrainNavigator-Datensatzes als histologisch-anatomisches Referenzgehirn mit einer Erweiterung durch multimodale Daten (probabilistische Informationen aus fMRT-Scans und hochauflösenden anatomischen MRT-Scans, PET-Daten, Meta-Daten und neurophysiologischen Informationen) geschlossen werden.

Literaturverzeichnis

Afshar E, Watkins ES und Yap JC (1978) Stereotactic atlas of the human brainstem and cerebellar nuclei. Raven Press, New York

Allen JS, Bruss J, Mehta S, Grabowski T, Brown CK und Damasio H (2008) Effects of spatial transformation on regional brain volume estimates. NeuroImage 42:535-547

Amador LV, Blundell JE und Wahren W (1959) Beschreibung der Koordinaten der tiefen Strukturen. In: Einführung in die stereotaktischen Operationen mit einem Atlas des menschlichen Gehirns. (eds) Schaltenbrand G und Bailey P, Thieme, Stuttgart, 20-28

Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HBM und Zilles K (1999) Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. J Comp Neurol 412:319-41

Andrew J und Watkins ES (1969) A stereotaxic atlas of the human thalamus and adjacent structures. A variability study. Wiliams and Wilkins, Baltimore

Assheuer J, Lanta L, Longerich UJJ, Sievert T und Mai JK (1990) Standardisierung der zerebralen Bilddarstellung in der Magnetresonanztomographie (MRT). Fortschr. Röntgensstr. 153 (3):296-302

Baird HW, Spiegel EA und Wycis HT (1960) Studies in stereoencephalotomy IX: The variability in the extent and position of the amygdala. Confinia Neurologica 20(1):26-36

Bancaud J, Talairach J, Bonis A, Schaub C, Szikla G, Morel P und Bordas-Ferrer M (1965) La stéréoélectroencéphalographie dans l'épilepsie. Masson und Cie, Paris

Bergvall U, Rumeau C, Van Bunnen Y, Corbaz JM und Morel M (1988) External references of the bicommisural plane. In: Anatomy and Magnetic Resonance Image; Gouaze A, Salamon G (eds.) Springer, Berlin, S. 2-10

Bertrand G (1982) Computers in stereotaxic surgery. In: Schaltenbrand G, Walker AE (eds) Stereotaxy of the human brain. Thieme, Stuttgart, New York: 364-371

Bohland JW, Bokil H, Allen CB und Mitra PP (2009) The brain atlas concordance problem: quantitative comparison of anatomical parcellations. PLoS ONE 4(9): e7200. doi:10.1371/journal.pone.0007200

Brett M (1999) The MNI brain and the Talairach atlas. http://imaging.mrccbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach

Brett M, Christoff K, Cusack R und Lancaster JL (2001) Using the Talairach atlas with the MNI template. NeuroImage 13:S85

Brett M, Johnsrude IS und Owen AM (2002) The problem of functional localization in the human brain. Nature Reviews Neuroscience 3:243-249

Brodmann K (1909) Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaus. Barth, Leipzig

Bürgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach LM und Zilles K (2006) White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. NeuroImage 29 (4): 1092-1105

Van Buren JM und Borke RC (1972) Variations and connections of the human thalamus. Vols 1+2 Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Van Buren JM und Maccubbin DA (1962) An outline atlas of the human basal ganglia with estimation of anatomical variants. J. Neurosurg 19:811-839

Cannon TD, Thompson PM, van Erp TG, Huttunen M, Lonnqvist J, Kaprio J und Toga AW (2006) Mapping heritability and molecular genetic associations with cortical features using probabilistic brain atlases: methods and applications to schizophrenia. Neuroinformatics 4:5-19

Carmack PS, Spence J, Gunst RF, Schucany WR, Woodward WA und Haley RW (2004) Improved agreement between Talairach und MNI coordinate space in deep brain regions. NeuroImage 22 (1):367-71

Cavanna AE und Trimble MR (2006) The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain 129:564-583

Chakravarty MM, Bertrand G, Hodge CP, Sadikot AF und Collins DL (2006) The creation of a brain atlas for image guided neurosurgery using serial histological data. NeuroImage 30(2):359-376

Chau W und McIntosh AR (2005) The Talairach coordinate of a point in the MNI space: how to interpret it. NeuroImage 25:408-416

Collins DL, Neelin P, Peters TM und Evans AC (1994) Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. J. Compt. Assist. Tomogr. 18:192-205

Collins DL, Zijdenbos AP, Paus Tomas und Evans AC (2000) Use of registration for cohort studies. Chapter 14 of "Cohort studies" in Medical Image Registration (Hajnal J, Hawkes D, and Hill D, eds.) in press

Dauguet J, Delzescaux T, Condé F, Mangin JF, Ayache N, Hantraye P und Frouin V (2007) Threedimensional reconstruction of stained histological slices and 3D non-linear registration with in-vivo MRI for whole baboon brain. Journal of Neuroscience Methods 164:191-204

Delmas A und Pertuiset B (1959) Cranio-cephalic Topometry in Man. Location and Variation in Position of Cerebral Subcortical Structures with Special Reference to Neurology, Neurosurgery, and Neuroradiology. Paris: Masson

Delvin JT und Poldrack RA (2007) In praise of tedious anatomy. NeuroImage 37:1033-1041

Derrfuss J und Mar RA (2009) Lost in localization: the need for a universal coordinate database. NeuroImage 48:1-7

Desco M, Pascau J, Reig S, Gispert JD, Santos A, Benito C, Molina V, Garcia-Barreno P (2001) Multimodality image quantification using Talairach grid. Medical Imaging Proc. SPIE Vol. 3422:1385-1390

Duvernoy HM (1991) The Human Brain, Springer Verlag, New York

Emmers R und Tasker RR (1975) The human somesthetic thalamus, with maps for physiological target localization during stereotactic neurosurgery. Raven Press, New York

Evans AC, Collins DL und Milner B (1992a) An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects. Journal Soc. Neuroscience Abstr. 18:408

Evans AC, Marret S, Neelin P, Collins DL, Worsley K, Dai W, Milot S, Meyer E und Bub D (1992b) Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. NeuroImage 1 (1):43-53 Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. (1993) 3D statistical neuroanatomical model from 305 MRI volumes. In: Klaisner LA (Editor) Proceedings of the IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Piscataway, NJ:IEEE Service Centre 1813-7

Evans AC, Kamber M, Collins DL und MacDonald D (1994) An MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy. In Shorvon SD (Editor) Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy. Plenum Press, New York, Chapter 48, 263-274

Evans AC und Group BDC (2006) The NIH MRI study of normal brain development. NeuroImage 30:184-202

Fang A, Nowinski WL, Nguyen BT und Bryan RN (1995) Three-dimensional Talairach-Tournoux brain atlas. SPIE Med. Imaging 1995: Image Display 2431:583-592

Fox PT, Perlmutter JS und Raichle M (1985 a) A stereotactic method of localization for positron emission tomography. J Comp Assist Tomogr 9(1):141-153

Fox PT, Fox JM, Raichle M und Burde RM (1985 b) The role of cerebral cortex in the generation voluntary saccades: a positron emission tomogrphic study. J. Neurophysiol. 54:348-369

Fox PT und Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling in cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proceeding of the National Academy of Science USA 83:1140-1144

Fox PT, Mintun MA, Reiman EM und Raichle M (1988) Enhanced detection of focal brain responses using inter-subject averaging and change distribution analysis of subtracted PET images. J Cereb Blood Flow Metab 8:642-653

Fox PT, Mikiten S, Davis G, Lancaster JL (1994) BrainMap: A database of human functional brain mapping. In: Thacher RW, Zeffiro T, Huerta M (Editors): Advances in Functional Neuroimaging: Technical Foundations. Orlando: Academic Press, 95-106

Fox PT und Lancaster JL (1995) Neuroscience on the net. Science 266:994-995

Fox PT, Parson LM, Lancaster JL (1998) Beyond the single study: function/location metanalysis in cognitive neuroimaging. Curr Opin Neurobiol. Apr;8(2):178-87

Fox PT und Lancaster JL (2002) Mapping context and content: the BrainMap model. Nature Reviews Neuroscience 3:319-321

Friston KJ, Passingham RE, Nutt JG, Heather JD, Sawle GV und Frackowiack RSJ (1989) Localization in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. J Cereb Blood Flow Metab 9:690-695

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF und Frackowiack RSJ (1991) Plastic transformation of PET images. J Comp Assist Tomogr 9(1):141-153

Ganser KA, Dickhaus H, Metner R und Wirtz CR (2004) A deformable digital brain atlas system according to Talairach and Tournoux. Mediacl Image Analysis 8:3-22

Gerach C (2003) Segmentierung von Hirnstrukturen im MR-DICOM-Bild und deren 3D-Rekonstruktion. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Gildenberg PL (1988) Stereotactic surgery –t he past and the future. Stereotact Funct Neurosurg 70:57-70

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF 3rd, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL und Thompson PM (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 101:8174-8179

Hamilton AF (2005) retrieved 31.03.2011 from http://www.antoniahamilton.com/ amat.html

Hamilton AF (2009) Lost in localization: A minimal middle way. NeuroImage 48:8-10

Hasnain MK, Fox PT und Woldorff MG (1998) Intersubject variability of functional areas in the human visual cortex. Human Brain Mapping 6:301-315

Hassler R und Riechert R (1954) Indikationen und Lokalisationsmethoden der gezielten Hirnoperationen. Nervenarzt 25:441-447

Horsley V und Clarke RH (1908) The structure and function of the cerebellum examined by a new method. Brain 31:45-124

Joshi S, Davis B, Jomier M und Gerigb G (2004) Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. NeuroImage 23:151-160

Kelly JP (1991) Introduction and historical aspects tumor stereotaxis. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang M-C, Christensen GE, Collins DL, Gee J, Hellier P, Song JH, Jenkinson M, Lepage C, Rueckert D, Thompson P, Vercauteren T, Woods RP, Mann JJ und Parsey RV (2009) Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. NeuroImage July 1: 46(3):786-802

Kochunov P, Lancaster L, Thompson P, Toga AW, Brewer P, Hardies J und Fox P (2002) An optimized individual target brain in the Talairach coordinate system. NeuroImage 17:922-927

Krauth A, Blanc R, Poveda A, Jeanmonod D, Morel A und Székely G (2010) A mean threedimensional atlas of the human thalamus: generation from multiple histological data. NeuroImage 49:2053-2062

Krieg WJS (1975) Stereotaxy. Evanston, Illinois, Brain Books

Lacadie CM, Fulbright RK, Rajeevan N, Constable RT und Papademetris X (2008) More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using nonlinear registration. Preprint submitted to Elsevier 23 April 2008

Laird AR, Lancaster JL und Fox PT (2005) BrainMap The social evolution of a human brain mapping database. Neuroinformatics 3:65-77

Laird AR, Lancaster JL und Fox PT (2009) Lost in localization? The focus is meta-analysis. NeuroImage 48:18-20

Laird AR, Robinson JL, McMillan KM, Tordesillas-Gutiérrez D, Moran ST, Gonzales SM, Ray KL, Franklin C, Glahn DC, Fox PT und Lancaster JL (2010) Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform. NeuroImage 51:677-683

Lancaster JL, Fox PT, Mikiten S und Rainey L *Talairach Daemon* (http://ric.uthscsa.edu/RIC_WWW.data/Components/talairach/talairachdaemon.html)

Lancaster JL, Rainey LH, Summerling JL, Freitas CS, Fox PT, Eyans AC, Toga AW und Mazziotta JC (1997) Automated labeling of human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. Human Brain Mapping 5:238-242

Lancaster JL und Fox PT (2000) Talairach space as a tool for intersubject standardization in the brain. In. Bankman IN, editor. Handbook of Medical Imaging Processing and Analysis. San Diego: Academic Press. pp 555-567

Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA und Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. Human Brain Mapping 10:120-131

Lancaster JL, Tordesillas-Gutierrez D, Martinez M, Salinas F, Evans A, Zilles K Mazziotta JC Fox PT (2007) Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. Human Brain Mapping 28(11):1194-205.

Lange H und Thörner G (1974). Zur Neuroanatomie und Neuropathologie des Corpus striatum, Globus pallidus und Nucleus subthalamicus beim Menschen. Thesis, Düsseldorf.

Lange H, Thörner G und Hopf A (1975a) Morphometrisch-statistische Strukturanalysen des Striatum, Pallidum und Nucleus subthalamicus beim Menschen, Teil 1. J. Hirnforsch. 16, 333-350

Lanta L (1989) Topometrie cerebraler Läsionen: Anwendung des "Proportionalitätsgrids nach Talairach" zur Präzisierung der Struktur-Funktionszuordnung. Dissertation, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Lee JS und Lee DS (2005) Analysis of functional brain images using population-based probabilistic atlas. Current Medical Imaging Review 1:81-87

Löchel D (2007) Morphologische multimodale Bildanpassung. Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Longerich U (1989) MRI-Untersuchungen an in-vivo und in-vitro Gehirngewebe: Einfluss von Fixierung und Temperatur auf das Relaxationsverhalten, die Protonendichte und das Kontrastverhalten. Thesis, University of Duesseldorf

Lopes Alho EJ, Grinberg L, Heinsen H und Fonoff T (2011) Review of Printed and Electronic Stereotactic Atlases of the Human Brain. Chapter 9 in Neuroimaging for Clinicians: Combining Research and Practice. Editor: Peres JFP, Publisher: InTech, pp 145-172

Mai JK, Paxinos G und Voss T (2008) Atlas of the Human Brain. Academic Press

Mangin JF, Revière D, Coulon O, Poupon C, Cachia A, Cointepas Y, Poline JB, Le Bihan D, Régis J und Papadopoulos-Orfanos D (2004) Coordinate-based versus structural approaches to brain image analysis. Artificial Intelligence in Medicine 30:177-197

Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Lancaster JL und Fox PT (1995) A probabilistic atlas of the human brain: theory and rational for its development. NeuroImage 2:89-101

Mazziotta J (1997) Atlases and anatomies. Prepared for the pre meeting session of the functional human brain mapping meeting in Copenhagen, Denmark May 20, pp 1-20

Mazziotta JC, Toga AW, Evans AC, Fox PT, Lancaster JL, Zilles K, Woods RP, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins DL, Thompson PM, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Goualher GL, Feidler J, Smith K,

Boomsma D, Pol HH, Cannon T, Kawashima R und Mazoyer B (2001a) A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. J. Am. Med. Inform. Assoc. 8 (5):401-430

Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Simpson G, Woods R, Paus T, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Parsons L, Narr K, Kabani N, LeGoualher G, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R und Mazoyer B (2001b) A probabilistic atlas und reference system for human brain. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 356:1293-1322

McAullife M (2005) Technical Guide 1: labelling and measuring brain components in Talairach space. Medical Image Processing, Analysis & Visualization, National Institutes of Health Center for Information Technology, Rockville, Maryland, pp 1-56, http://mipav.cit.nih.gov/documentation/techguides/TechGuide1 MappingBrainsTalairach.pdf

Mega MS, Dinov ID, Mazziotta JC, Manese M, Thompson PM, Lindshield C, Moussai J, Tran N, Olsen K, Zoumalan CI, Woods RP und Toga AW (2005) Automated brain tissue assessment in the elderly and demented population: construction and validation of a sub-volume probabilistic brain atlas. NeuroImage 26:1009-1018

Morel A, Magnin M und Jeanmonod D (1997) Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. J Comp Neuro 387 (4):588-630

Morel A (2007) Stereotactic atlas of the human thalamus and basal ganglia. Informa Healthcare, New York

Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Blanton R, Anvar B, Edris A, Krupp R, Rayman J, Khaledy M und Toga AW (2001) Three-demensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schiziphrenia: gender effects. Biol Psychiatry 50:84-97

Nielsen FA (2003) The Brede database: a small database for functional neuroimaging. Presented at the 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 19-22, New York, NY, NeuroImage 19(2), Elsevier. Erhältlich auf CD-Rom

Nielsen FA, Christensen MS, Madsen KH, Lund TE und Hansen LK (2006) fMRI neuroinformatics. IEEE engineering in medicine and biology magazine 112-119

Nielsen FA (2009) Lost in localization: a solution with neuroinformatics 2.0? NeuroImage 48:11-13

Niemann K, Naujokat C, Pohl G, Wollner C und v Keyserlingk D (1994) Verification of the Schaltenbrand and Wahren stereotactic atlas. Acta Neurochir (Wien) 129:72-81

Niemann K und van Nieuwenhofen I (1999) One atlas – three anatomies: relationships of the Schaltenbrand and Wahren microscopic data. Acta Neurochir 141:1025-1038

Nowinski WL, Fang A, Nguyen BT, Raphel JK, Jagannathan L, Raghavan R, Bryan N, Miller GA (1997) Multiple brain atlas database and atlas-based neuroimaging system. Comp Aid Surg 2:42-66

Nowinski WL (2001a) Modified Talairach Landmarks. Acta Neurochirurgica (Wien) 143:1045-1057

Nowinski WL (2001b) Computerized brain atlases for surgery of movement disorders. Semin Neurosurg 12:183-194

Nowinski WL und Thirunavuukarasuu A (2001a) Electronic atlases show value in brain studies. Diagnostic Imaging Asia Pacific June:35-39

Nowinski WL und Thirunavuukarasuu A (2001b) Atlas-assisted localization analysis of functional images. Medical Image Analysis 5:207-220

Nowinski WL und Benabid AL (2002) New directions in atlas-assisted stereotactic functional neurosurgery. Advanced techniques in image-guided brain and spine surgery. New York , Thieme Verlag, 162-174

Nowinski WL und Thirunavuukarasuu A (2003) A locus-driven mechanism for rapid and automated atlas-assisted analysis of functional images by using the Brain Atlas for Functional Imaging. Neurosurg Focus 15 (1):article 3 pp.1-7

Nowinski WL und Belov D (2003) The Cerefy Neuroradiology Atlas: a Talairach-Tournoux atlasbased tool for analysis of neuroimages available over the internet. NeuroImage 20:50-57

Nowinski WL (2004) Co-registration of the Schaltenbrand-Wahren microseries with the Probabilistic Functional Atlas. Stereotactic Functional Surgery 82:142-146

Ono M, Kubic S und Abernathey CD (1990) Atlas of the Cerebral Sulci. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Ourselin S, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Roche A, Ayache N, Tande D, Parain K und Yelnik J (2001) Fusion of histological sections and MR images: towards the construction of an atlas of the human basal ganglia. In W.J. Niessen and M.A. Viergever, editors, 4th Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01), volume 2208 of LNCS, pp 743-751

Phan KL, Wager T, Taylor SF und Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a metaanalysis of emotion activation studies in PET and fMRI. NeuroImage 16:331-348

Poldrack RA, Fletcher PC, Henson RN, Worsley KJ, Brett M und Nichols TE (2008) Guidelines for reporting an fMRI study. NeuroImage 40(2):409-414

Radermacher J, Caviness VS, Steinmetz H, Galaburda AM (1993) Topographical variation of the human primary cortices: implications for neuroimaging, brain mapping, and neurobiology. Cerebral Cortex 3:313-329

Radermacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A, Werner C, Freund HJ und Zilles K (2001) Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. NeuroImage 13:669-683

Rajagopalan S und Robb RA (2004) High-resolution three-dimensional Talairach labels for human brain mapping using shape-based interpolation (Proceedings Paper Vol. 5367) In Medical Imaging 2004: visualization, image guided procedures, and display, Galloway RL Jr. (Edi.) pp.131-139

Roland PE und Zilles K (1994) Brain atlases – a new research tool. Trends in Neurosciences 17(11):458-467

Roland P, Svensson G, Lindeberg T, Risch T, Baumann P, Dehmel A, Frederiksson J, Halldorson H, Forsberg L, Young J, Zilles K (2001) A database generator for human brain imaging. Trends in Neuroscience 24 (10):562-564

Sandor S und Leahy R (1996) Towards automated labelling of the cerebral cortex using a deformable atlas. In 14th International Conference, Information Processing in Medical Imaging (Bizais Y, Barillot C und DiPaola R, eds.)IPMI, Kluwer, pp. 127-138

Schaltenbrand G und Bailey W (1959) Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Georg Thieme Verlag Stuttgart

Schaltenbrand G und Wahren W (1977) Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Schröder KF, Hopf A, Lange H und Thörner G (1975) Morphometrisch-statistische Strukturanalysen des Striatum, Pallidum und Nucleus subthalamicus beim Menschen. I. Striatum. J. Hirnforschung (16):333-350

Shen WG, Wang HY, Lin ZG, Shen H, Chen XG, Fu YL und Gao WP (2009) Stereotactic localization and visualization of the subthalamic nucleus. Chinese Medical Journal 122(20):2438-2443

Sievert T (1992) Topometrie des menschlichen Gehirns: Evaluation eines Verfahrens zur Integration morphologisch-funktioneller Daten aus histologischen Schnitten in die klinische Diagnostik. Thesis, Universität Düsseldorf

Smith GE (1907) A new topographical survey of the human cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship to the cerebral sulci. J Anatomy 41:237-254

Spiegel EA und Wycis HT (1952) Stereoencephalotomy (thalamotomy and related procedures). Grune and Stratton, New York

Spiegel EA und Wycis HT (1962) Stereoencephalotomy. II. Clinical and physiological applications. New York

Spiegelmann R und Friedmann WA (1991) Rapid determination of thalamic CT-stereotaxic coordinates: a method. Acta Neurochir (Wien) 110:77-81

Steinmetz H, Radermacher J, Jäncke L, Huang Y, Thron A und Zilles K (1990) Total surface of temporoparietal intrasylvian cortex: diverging left-right asymmetries. Brain Lang 39:357-72

Steinmetz H und Seitz R (1991) Functional anatomy of language processing: neuroimaging and the problem of individual variability. Neuropsychologica 29 (12):1149-1161

St-Jean P, Sadikot AF, Collins L, Clonda D, Kasrai R, Evans AC und Peters TM (1998) Automated atlas integration and interactive three-dimensional visualization tools for planning and guidance in functional neurosurgery. IEEE Trans Med Imaging 17 (5):672-680

Talairach J, Hecaen H, David M und Mounier M (1949) Recherches sur la coagulation thérapeutique des structures sous-corticales chez l'homme. Rev Neurol 81:4-24

Talairach J, David M, Tournoux P, Corredor H und Kvasina T (1957) Atlas d'anatomie stereotaxique des noyaux gris centraux. Masson et Cie, Paris

Talairach J, Szikla G, Tournoux P, Prossalentis A, Bordas-Ferrer M, Covello L, Jacob M, Mempel A, Buser P und Bancaud J (1967) Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale. Masson Paris

Talairach J und Tournoux P (1988) Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Talairach J, Tournoux P (1993) Referentially Oriented Cerebral MRI Anatomy: Atlas of Stereotaxic Anatomical Correlations for Gray and White Matter. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Tang Y, Hojatkashani C, Dinov ID, Sun B, Fan L, Lin X, Qi H, Hua X, Liu S und Toga AW (2010) The construction of a Chinese MRI brain atlas: a morphometric comparison study between Chinese an Caucasian cohorts. NeuroImage 51:33-41 Thompson PM und Toga AW (1996) A surface-based technique fpr warping 3-dimensional images of the brain. IEEE Transactions on Medical Imaging 15 (4):383-392

Thompson PM und Toga AW (1997) Detection, visualization and animation of abnormal anatomic structure with deformable probabilistic brain atlas based on random vector field transformations. Medical Image Analysis 1 (4):271-294

Thompson PM, Moussai J, Zohoori S, Goldkorn A, Khan AA, Mega MS, Small GW, Cummings JL und Toga AW (1998) Cortical variability and asymmetry in normal aging und Alzheimer's disease. Cerebral Cortex 8:492-509

Thompson PM, Woods RP, Mega MS und Toga A (2000) Mathematical/computational challenges in creating deformable and probabilistic atlases of the human brain. Human Brain mapping 9:81-92

Thompson PM, Mega MS, Woods RP, Zoumalan CI, Lindshield CJ, Blanton RE, Moussai J, Holmes CJ, Cummings JL und Toga AW (2001) Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. Cerebral Cortex 11:1-16

Thompson PM, Mega MS und Toga AW (2002) Sub-population brain atlases. Chapter 28 in: Brain Mapping: The Methods. 2nd Edition, Toga AW und Mazziotta JC (eds):757-798

Thurfjell L, Bohm C und Bengtsson E (1995) CBA – an atlas-based software tool used to facilitate the interpretation of neuroimaging data. Comput. Meth. Programs Biomed. 47:51-71

Toga AW und Thompson PM (2000) An introduction to maps and atlases of the brain. A book chapter for: Toga AW and Maziotta JC (Editors) Brain Mapping: The Systems. p. 3-32 New York: Academic Press

Toga AW und Thompson P (2001a) The role of image registration in brain mapping, Special issue of Image and Vision Computing Journal 19 (1-2):3-24

Toga AW und Thompson PM (2001b) Maps of the brain. Anat. Rec. 265:37-53

Toga AW (2002a) Neuroimage databases: the good, the bad and the ugly. Nature Reviews Neuroscience 3:302-309

Toga AW (2002b) Imaging databases and neuroscience. Neuriscientist 8(5):423-436

Toga AW und Thompson PM (2007) What is where and why it is important. NeuroImage 37:1045-1049

Turner JA, Mejino JLV, Brinkley JF, Detwiler LT, Lee HJ, Martone ME und Rubin DL (2010) Application of neuroanatomical ontologies for neuroimaging data annotation. Frontiers in Neuroinformatics 4 (10):1-12

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. Neuroimage 15: 273-289

Van Buren JM und Borke RC (1972) Variations and connections of the human thalamus. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Van Essen DC (2005) A population-average, landmark- and surface-based (PALS) atlas of the human cerebral cortex. NeuroImage 28:89-101

Van Essen DC und Dierker D (2007) On navigating the human cerebral cortex: response to "in praise of tedious anatomy". NeuroImage 37:1050-1054

Van Essen DC (2009) Lost in localization - but found with foci?! NeuroImage 48:14-17

Van Essen DC, Reid E, Harwell J und Gu P (2009a) Search for using Caret: mining neuroimaging data reported in stereotaxic coordinates. Washington University in St. Louis, Department of Anatomy and Neurobiology, St. Louis, Missouri USA 63110, retrieved 31.03.2011 from http://sumsdb.wustl.edu/sums/html/help/SearchFociTutorial_Mar09.pdf

Van Essen DC, Reid E, Harwell J und Gu P (2009b) Search Foci Using WebCaret/SumsDB: Online Mining of Neuroimaging Data. Washington University in St. Louis, Department of Anatomy and Neurobiology, St. Louis, Missouri USA 63110, retrieved 31.03.2011 from http://sumsdb.wustl.edu/sums/html/help/Search_Foci_Using_WebCaret_and_SumsDB.pdf

Wilke M, Schmithorst VJ und Holland SK (2003) Normative paediatric brain data for spatial normalization and segmentation differs from standard adult data. Magn Reson Med 50:749-757

Xu M und Nowinski WL (2001) Talairach-Tournoux brain atlas registration using a metal forming principle-based finite element method. Med. Image Anal. 5 (4):271-279

Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Cornu P und Agida Y (2007) A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. NeuroImage 24:618-638

Yoshida M (1987) Creation of a three-dimensional atlas by interpolation from Schaltenbrand-Bailey's atlas. Appl Neurophysiol 50:45-48

Zilles K, Schleicher A, Langemann C, Amunts K, Morosan P, Palomero-Gallagher P, Schormann T, Mohlberg H, Bürgel U, Steinmetz H, Schlang G und Roland P (1997) Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex: development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture. Human Brain Mapping 5:218-221

Die Quellenangaben der kompilierten Studien aus den *NeuroImage* Jahrgängen 2001 bis 2003 sind zu jeder ROI über die zugeordnete Web-Tafel im frei zugänglichen *BrainNavigator* (http://www.thehumanbrain.info/brain/brain navigator.php) einsehbar.

Anhang

Auszug aus der *Excel*-Tabelle mit den Daten und Ergebnissen der kompilierten Publikationen aus den Jahrgängen 2001 bis 2003 der Zeitschrift *NeuroImage*

| Kennung | Autor | Jahr | Thema | Materia I | Methode | Gruppe |
|----------------------|------------------|----------------|--|-----------------|---|--|
| nc007a- Blackwood | Blackwood et al. | 2003 (1/2) | Self-responsibility and self-serving bias | fMRT | 10 Aussagen aus dem Internal, Personal, and Situational Attributions Questionaire (IPSAQ) [positive und negative Ereignisse], Beurteilung dieser durch die Probanden per Knopfdruck des rechten Zeigefingers (interne, externe oder extern-situationale Attribution) | eigennützige Tendenz (<i>self-</i> serving bias) |
| nc007b- Blackwood | Blackwood et al. | 2003 (2/2) | Self-responsibility and self-serving bias | fMRT | 10 Aussagen aus dem Internal, Personal, and Situational Attributions Questionaire (IPSAQ) [positive und negative Ereignisse], Beurteilung dieser durch die Probanden per Knopfdruck des rechten Zeigefingers (interne, externe oder extern-situationale Attribution) | eigennützige Tendenz (<i>self-</i> serving bias) |
| pu008-Boecker | Boecker et al. | 2002 | Study on mental imagery of movement sequences - The effect of modulating sequence length and direction | PET (H2 150) | Probanden mußten fünf Bewegungssequenzen verschiedener Komplexität der rechten Hand geistig nachvollziehen. | ı |
| th009a-Booth | Booth et al. | 2003 (1/13) | Neural development of selective attention and response inhibition | fMRT | selektive Aufmerksamkeits-Aufgabe (mit 1 Stimulus und mit 9 Stimuli) und Antwort- Inhibitions-Aufgabe ("go block": Probanden reagieren auf jede Figur mit Knopfdruck, "no-go block": Probanden halten Knopf gedrückt bei Zielfigur) | Aufmerksamkeit (9 Stimuli vs. 1 Stimulus): Erwachsene |
| th009b-Booth | Booth et al. | 2003 (2/13) | Neural development of selective attention and response inhibition | fMRT | selektive Aufmerksamkeits-Aufgabe (mit 1 Stimulus und mit 9 Stimuli) und Antwort- Inhibitions-Aufgabe ("go block": Probanden reagieren auf jede Figur mit Knopfdruck, "no-go block": Probanden halten Knopf gedrückt bei Zielfigur) | Aufmerksamkeit (9 Stimuli vs. 1 Stimulus): Kinder |
| gp009c-Booth | Booth et al. | 2003 (3/13) | Neural development of selective attention and response inhibition | fMRT | selektive Aufmerksamkeits-Aufgabe (mit 1 Stimulus und mit 9 Stimuli) und Antwort- Inhibitions-Aufgabe ("go block": Probanden reagieren auf jede Figur mit Knopfdruck, "no-go block": Probanden halten Knopf gedrückt bei Zielfigur) | Aufmerksamkeit (9 Stimuli vs. 1 Stimulus): Kinder |

| Patientengut | с | Geschlecht | mittl. Alter | Händigkeit | Diskussion |
|---|----|--|----------------------------|------------|---|
| Probanden | 12 | 12 = m, 0 = w | 34 | , | Die eigennützige Tendenz (= interne Attribution von positiven Ereignissen und externe Attribution von negativen Ereignissen) war begleitet von Aktivierungen im dorsalen Striatum (Caput ncl. caudati). Dies erklärt sich durch die zentrale Rolle des Striatums bei der motivationalen Kontrolle des Verhaltens und wahrscheinlich durch das Mitwirken von Belohnungseffekten, die durch dopaminerge Fasern aus dem Mittelhirn medliert werden. |
| Probanden | 12 | 12 = m, 0 = w | 34 | 1 | Die eigennützige Tendenz (= interne Attribution von positiven Ereignissen und externe Attribution von negativen Ereignissen) war begleitet von Aktivierungen im dorsalen Striatum (Caput ncl. caudati). Dies erklärt sich durch die zentrale Rolle des Striatums bei der motivationalen Kontrolle des Verhaltens und wahrscheinlich durch das Mitwirken von Belohnungseffekten, die durch dopaminerge Fasern aus dem Mittelhirn mediiert werden. |
| Probanden | Q | 3 = m, 3 = w | 39 | rechts | Geistig simulierte Bewegungssequenzen, im Gegensatz zu wirklich ausgeführten Bewegungen, zeigen sich in dieser Studie in einer Aktivierung des weiter lateral gelegenen prämotorischen Kortex mit zerebellärer Beteiligung an Stelle der Aktivierung der Basalganglien, die bei wirklichen Bewegungen zu beobachten wäre. |
| Probanden (12 Erwachsene und 12 Kinder) | 24 | 5 = m, 7 = w (Erw.) 7 = m, 5 = w (Kin.) | 25,1 (Erw.) 10,9 (Kin.) | , | In der selektiven Aufmerksamkeits-Aufgabe zeigten sich nur geringe Unterschiede, wie stärkere Aktivierungen in Thalamus und anteriorem Corpus cinguli bei Kindern im Gegensatz zu den Erwachsenen. Deutliche Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern ließ sich in der Antwort- Inibitions-Aufgabe beobachten. Kinder wiesen dabei größere Aktivierungen des linken Nc. caudatus, des bilateralen Thalamus und der Hippokampus/Amygdala Region auf, was auf eine verlängerte Reifung des fronto-striatalen Netzwerks hinweist. |
| Probanden (12 Erwachsene und 12 Kinder) | 24 | 5 = m, 7 = w (Erw.) 7 = m, 5 = w (Kin.) | 25,1 (Erw.) 10,9 (Kin.) | , | In der selektiven Aufmerksamkeits-Aufgabe zeigten sich nur geringe Unterschiede, wie stärkere Aktivierungen in Thalamus und anteriorem Corpus cinguli bei Kindern im Gegensatz zu den Erwachsenen. Deutliche Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern ließ sich in der Antwort- Inibitions-Aufgabe beobachten. Kinder wiesen dabei größere Aktivierungen des linken Nc. caudatus, des bilateralen Thalamus und der Hippokampus/Amygdala Region auf, was auf eine verlängerte Reifung des fronto-striatalen Netzwerks hinweist. |
| Probanden (12 Erwachsene und 12 Kinder) | 24 | 5 = m, 7 = w (Erw.) 7 = m, 5 = w (Kin.) | 25,1 (Erw.) 10,9 (Kin.) | | In der selektiven Aufmerksamkeits-Aufgabe zeigten sich nur geringe Unterschiede, wie stärkere Aktivierungen in Thalamus und anteriorem Corpus cinguli bei Kindern im Gegensatz zu den Erwachsenen. Deutliche Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern ließ sich in der Antwort- Inibitions-Aufgabe beobachten. Kinder wiesen dabei größere Aktivierungen des linken Ncl. caudatus, des bilateralen Thalamus und der Hippokampus/Amygdala Region auf, was auf eine verlängerte Reifung des fronto-striatalen Netzwerks hinweist. |

| Region | × | у | z | Quelle | | Kategorie: | Kommentar: |
|-------------------------------|-----|-----|----|---|-------|-----------------------|--|
| Ncl. caudatus R | ø | -7 | 17 | Blackwood et al. 2003. Self-responsibility and self-serving bias: am fMRI investigation of causal attributions, <i>Neurolmage</i> 20: 1076- 1085 | | kognitive Prozesse | Ncl. caudatus R, Blackwood 2003 |
| Ncl. caudatus L | 9 | 5 | 17 | Blackwood et al. 2003. Self-responsibility and self-serving bias: am fMRI investigation of causal attributions, <i>Neurolm</i> age 20: 1076- 1085 | | kognitive Prozesse | Ncl. caudatus L, Blackwood 2003 |
| Putamen L | -20 | 12 | 4 | Boecker et al. 2002. A H2 150 Positron Emission Tomography study on mental imagery of movement sequences - The effect of modulating sequence length and direction, <i>Neurolmage</i> 17: 999-1009 | | Motorik | Putamen L, Boecker 2002 |
| Thalamus | 8 | η | 3 | Booth, J. R. et al. 2003. Neural development of selective attention and response inhibition, x <i>Neurolm</i> age 20: 737-751 | SPM99 | Aufmerksamkeit | Thalamus, Booth 2003 |
| Thalamus / Parahippokampus | 24 | -30 | ę | Booth, J. R. et al. 2003. Neural development of selective attention and response inhibition, <i>Neurolm</i> age 20: 737-751 | SPM99 | Aufmerksamkeit | Thalamus / Parahippokampus, Booth 2003 |
| Globus pallidus (medial) | 12 | φ | ę | Booth, J. R. et al. 2003. Neural development of selective attention and response inhibition, <i>x Neurolmage</i> 20 : 737-751 | SPM99 | Aufmerksamkeit | Globus pallidus (medial), Booth 2003 |