

# Desarrollo de un atlas cerebral de resonancia magnética en T1: resultados preliminares

J. M. Lárraga-Gutierrez<sup>1</sup>, J. G. Rivera Vibriesca<sup>1,3</sup>, P. Ballesteros-Zebadúa<sup>1</sup>, O. R. Marrufo Meléndez<sup>2</sup>, A. Guadamuz de Castro<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Objetivos:** presentar los resultados preliminares del desarrollo de un atlas cerebral digital de RM de sujetos mexicanos sanos. **Materiales y métodos:** se seleccionaron imágenes de resonancia magnética de 10 sujetos sanos para construir un atlas de acuerdo con los estándares del Consorcio Internacional para el Mapeo Cerebral. Se utilizaron las herramientas *Brain Extraction Tool* y *Automatic Image Registration* para el preprocesamiento y registró automático lineal (y no-lineal) de RM, respectivamente. Las RM se registraron linealmente para construir una plantilla inicial para la construcción del atlas. Después, se aplicaron transformaciones no-lineales con un polinomio del 5º orden y se promediaron las imágenes. El atlas resultante basado en población mexicana se comparó morfológicamente con atlas de población china (chinese 56) y caucásica (ICBM152). **Resultados:** el atlas resultante cumple con la metodología propuesta por el ICBM para el desarrollo de plantillas estructurales del cerebro. La comparación estructural entre los atlas exhibe diferencias entre la población mexicana, china y caucásica. **Conclusiones:** se ha desarrollado un atlas preliminar de población mexicana con un grupo de RM de 10 sujetos sanos. Este atlas es comparable cualitativamente con los atlas chinese\_56 e ICBM152, aunque los resultados no son concluyentes, se exhiben diferencias morfológicas entre la población mexicana, china y caucásica. Lo anterior demuestra que se cuenta con la infraestructura informática para engrosar la población que construya el atlas final que represente la población

mexicana, primero en su tipo publicado en México.

**Palabras clave:** atlas cerebral, fusión de imágenes, resonancia magnética, resonancia magnética funcional, neurocirugía, radiocirugía

## DEVELOPMENT OF A BRAIN ATLAS T1 MAGNETIC RESONANCE: PRELIMINARY RESULTS

## ABSTRACT

**Objectives:** To present the preliminary results of the development of a brain Atlas based MRI of healthy Mexican subjects. **Materials and Methods:** A set of magnetic resonance images of 10 healthy subjects were selected to build an Atlas in accordance with the standards of the International Consortium for Brain Mapping. The software programs *Brain Extraction Tool* and *Automatic Image Registration* were used for pre-processing and automatic linear registration (and non-linear) of MRI, respectively. The MRI were linear transformed to build an initial template for the construction of the Atlas. Subsequently, nonlinear transformations were applied using a polynomial of 5th order and then averaged. The resulting Atlas based on Mexican population was compared morphologically with Chinese (CHINESE\_56) and Caucasian (ICBM152) populations. **Results:** The resulting Atlas meets the proposed ICBM methodology for developing of brain templates. The structural comparison between the Atlases shows differences between Mexican, Chinese and Caucasian populations. **Conclusions:** A Mexican Atlas was developed with a group of MRI of 10 healthy subjects. This Atlas is qualitatively comparable with CHINESE\_56 and ICBM152 Atlas, although the results are not conclusive; they exhibit morphological differences between Mexican, Chinese and Caucasian populations.

<sup>1</sup>Laboratorio de Física Médica, <sup>2</sup>Departamento de Neuroimagen, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F., 14269, México. <sup>3</sup>Universidad Politécnica de Pachuca, Zempoala, Hidalgo, 43830, México. Correspondencia: José Manuel Lárraga-Gutiérrez. Laboratorio de Física Médica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: jlarraga@innn.edu mx

**Key words:** brain atlas, probabilistic brain atlas, image fusion, MRI, functional MRI, neurosurgery, radiosurgery

Los cerebros humanos son muy variables entre distintos individuos dentro de un mismo grupo y a su vez entre grupos con diferente fenotipo (por ej.: edad y raza). Estas diferencias estructurales se pueden observar con claridad en imágenes de resonancia magnética (RM). El objetivo de reducir la variabilidad anatómica entre estos sujetos, normalización espacial de las RM es un paso previo de gran importancia antes de llevar a cabo cualesquier estudio funcional o morfológico de un individuo o población. Una plantilla de cerebral, o atlas, proporciona una referencia anatómica estándar para conocer estructura y funcionamiento del cerebro<sup>1</sup>. Un ejemplo de lo anterior, ampliamente utilizado es el atlas de Talairach y Tournoux<sup>2</sup>. Sin embargo, este atlas no representa necesariamente la anatomía de todos los seres humanos vivos, ya que se basó en las secciones *pos mortem* de una mujer de origen francés de 60 años de edad. El grosor de los cortes anatómicos, que van de 3 a 4 mm, y la inconsistencia de las secciones ortogonales también son las principales limitaciones del atlas de Talairach. Para resolver estas limitaciones, el Consorcio Internacional para el Mapeo Cerebral (ICBM) ha desarrollado un atlas estándar, promediando las RM de un gran grupo con 305 sujetos sanos jóvenes (239 hombres y 66 mujeres, edad:  $23.4 \pm 4.1$  años)<sup>3,4</sup>. Uno de los atlas del cerebro más populares es el ICBM152, que es el promedio de 152 de RM alineados en un espacio común, utilizando una transformación lineal de 9 parámetros<sup>5,6</sup>. Los atlas ICBM son adoptados por muchos grupos para ser utilizados en estudios volumétricos de la anatomía normal y anormal del cerebro y su función. Por ejemplo, el software *Statistical Parametric Mapping* (SPM, del Instituto de Neurología de la University College de Londres, Reino Unido) promueve el atlas ICBM para diversos tipos de estudios de mapeo cerebral humano<sup>7,8</sup>.

Sin embargo, el uso de atlas cerebrales con normalización espacial se limita típicamente a estudios con cohortes de sujetos de fenotipo similar (por ejemplo, edad, género, raza y condiciones de la enfermedad) a los utilizados para construir el atlas correspondiente<sup>9-11</sup>. Por lo tanto, se recomienda el desarrollo de atlas cerebrales con otras cohortes sustancialmente diferentes de las poblaciones utilizadas para generar los atlas existentes<sup>10</sup>. La genética y factores ambientales hacen que las poblaciones sean disímiles. Por lo tanto, el uso de atlas para las poblaciones caucásicas en otras poblaciones lleva a encontrar diferencias importantes<sup>12,13</sup>. Si una plantilla de raza caucásica se utiliza en estudios funcionales en población latina, tales diferencias

genotípicas y fenotípicas pueden causar mediciones, comparaciones e interpretaciones de los resultados inexactos.

## OBJETIVO

Presentar los resultados preliminares del desarrollo de un atlas digital de RM de sujetos mexicanos sanos. Se describe la metodología; así como, la población utilizada para el desarrollo del atlas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Sujetos y adquisición de las RM

Se seleccionaron las RM de 10 sujetos sanos. 5 mujeres y 5 hombres, sin antecedentes neurológicos, psiquiátricos o con algún otro padecimiento significativo para este trabajo. El rango de edad de los sujetos se encuentra entre los 49 y 70 años con un promedio de  $57.1 \pm 7.6$  años. Las pruebas neuropsicológicas que se aplicaron a estos sujetos fueron: *trail making test*, *frontal assessment battery*, *hamilton depresión*, *hamilton ansiedad*, *mongomery asperg-depresión*, de funcionalidad y para descartar cualquier otra enfermedad. Las imágenes fueron obtenidas con una secuencia 3D SPGR en un escáner GE Singa 3.0 T (General Electric, USA), con una matriz de adquisición de  $512 \times 512 \times 120$  un tamaño de campo de 240 mm tamaño de voxel de 0.47 mm  $\times$  0.47 mm  $\times$  1.2 mm tiempo de repetición de 13 ms y tiempo eco de 5.6 ms. Las RM se importaron en formato DICOM, y se exportaron en formato *analyze* 7.5 para su posterior procesamiento.

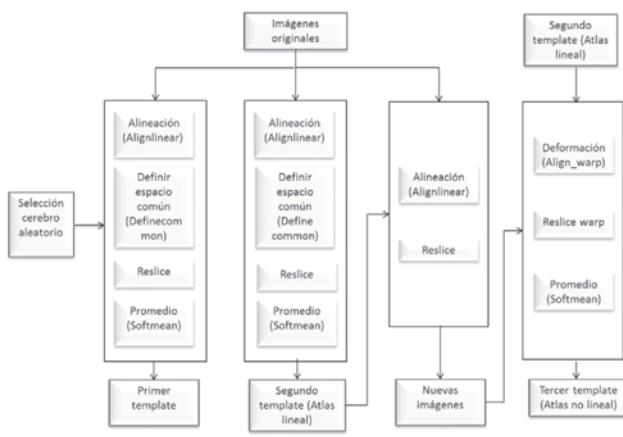
Previo a la construcción digital del atlas, las imágenes se procesaron con el programa *Brain Straction Tool*<sup>14</sup> con la finalidad de remover todo aquel tejido que no sea cerebro, esto es, hueso, piel, músculo y grasa. Este programa identifica de forma automática el tejido cerebral utilizando como base la intensidad de señal del líquido cefalorraquídeo.

### Construcción del atlas

Se utilizaron las herramientas de registro de imágenes médicas *Automatic Image Registration* 5.3 desarrollado por el laboratorio de neuroimagen (LONI) de la Universidad de California en los Ángeles. Esta herramienta se utilizó para realizar el registro lineal y no lineal de las RM<sup>15,16</sup>. El problema modular del desarrollo de un atlas de este tipo es la identificación adecuada del sistema de referencia común para poder tomar en cuenta la variabilidad estructural de los cerebros de un grupo y así promediar las imágenes de forma adecuada. Para ello, existe una gran cantidad de aproximaciones que se

describen ampliamente en la literatura especializada. La metodología que se aplicó en este trabajo es la misma que se utilizó para la construcción de los atlas ICBM<sup>3</sup>. Dicha aproximación consiste en tomar un volumen de RM aleatorio (primer blanco) de la población que va a constituir el atlas; después todos los demás volúmenes (incluyendo el seleccionado) se registran con el primer blanco de forma lineal utilizando una transformación de 12 parámetros (3 rotaciones, 3 traslaciones, 3 escalamientos y 3 torsiones de los voxéles, correspondientes a los ejes x, y y z). Estos volúmenes transformados se promedian para obtener una plantilla inicial. El procedimiento anterior se repite con la diferencia en que se sustituye el primer volumen blanco por la plantilla inicial. Los volúmenes transformados resultantes se promedian para obtener una segunda plantilla. Estrictamente hablando, dicha plantilla se le pude ya considerar un atlas construido con transformaciones lineales. Sin embargo, la tendencia actual es construir los atlas utilizando transformaciones no lineales con polinomios de 5 o 6<sup>to</sup>. orden. Por lo anterior, los volúmenes originales se deben registrar de forma rígida (9 parámetros) con la segunda plantilla, se les aplica una segunda transformación, pero no lineal, con un polinomio del 5<sup>to</sup>. orden utilizando como referencia la plantilla lineal. Por último los volúmenes deformados resultantes se promedian para construir el atlas que representa de manera adecuada el cohorte de interés.

En la figura 1, se muestra un diagrama de flujo con la secuencia de pasos y herramientas que se utilizan para la construcción del atlas de acuerdo con los procedimientos señalados por el ICBM.



**Figura 1.** Diagrama de flujo donde se señalan los pasos recomendados por el ICBM para la construcción de un atlas de RM.

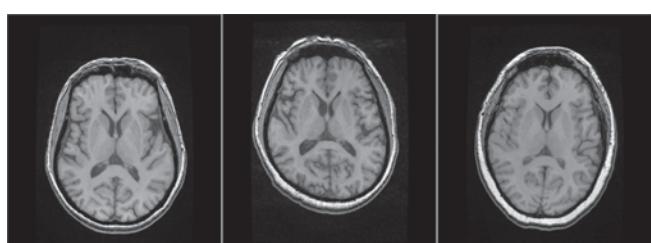
#### Comparación con atlas existentes

El atlas de población mexicana se comparó

morfológicamente con atlas ya publicados en la literatura<sup>16</sup>. En particular se utilizaron los atlas chines\_56 e ICBM152, los cuales se encuentran accesibles públicamente en la base de datos de LONI. Se cuantificaron las distancias comisural, el ancho, largo y altura de los cerebros; así como, las razones ancho/largo, alto/largo y alto/ancho.

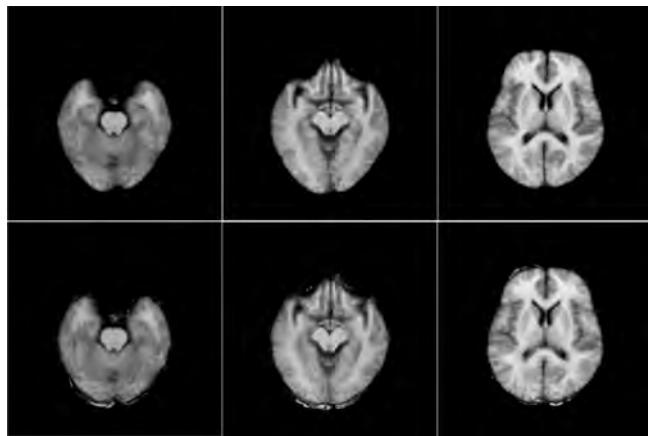
## RESULTADOS

En la figura 2 se muestran las RM de 3 sujetos tomados al azar de la población de 10 utilizados para la construcción del atlas. Se puede observar la variabilidad estructural entre los cerebros, aunque sean miembros de la misma población. En la figura 3 se muestra el atlas de población mexicana (superior) en comparación con la segunda plantilla o atlas lineal (inferior) que se usó como segundo blanco para su construcción. Se pueden observar las siguientes diferencias cualitativas: el atlas final o no-lineal no tiene menos exceso de tejido cerebral en la periferia, se define mejor la diferencia entre sustancia blanca y gris, y estructuras cerebrales que tienen mejor nitidez (tallo, ventrículos, núcleos). El exceso de tejido presente en la plantilla lineal se debe a que la transformación de 12 parámetros no es suficiente para eliminar la variabilidad en la estructura cerebral de los sujetos, por lo que al promediar los volúmenes de RM las diferencias morfológicas se hacen presentes.



**Figura 2.** Tres cerebros de la población original utilizados para el desarrollo del atlas de RM mexicano. La orientación y localización del corte es aproximada.

Los resultados de la comparación morfológica entre el atlas mexicano y los correspondientes a población china y caucásica se muestran en la figura 4 y tabla 1. La figura 4 muestra el Atlas mexicano (izquierda) comparado con el chines\_56 (centro) e ICBM152 (derecha). Se puede observar de forma cualitativa que el atlas cerebral mexicano tiene un mayor volumen y morfológicamente tiene una mayor semejanza con el atlas ICBM152. Los resultados que se muestran en la tabla 1 soportan lo anterior. La magnitud de los índices alto/ancho, alto/largo y ancho/largo son cercanos entre el atlas mexicano e ICBM, y no superan en ninguno de ellos el 2.12% de diferencia relativa.



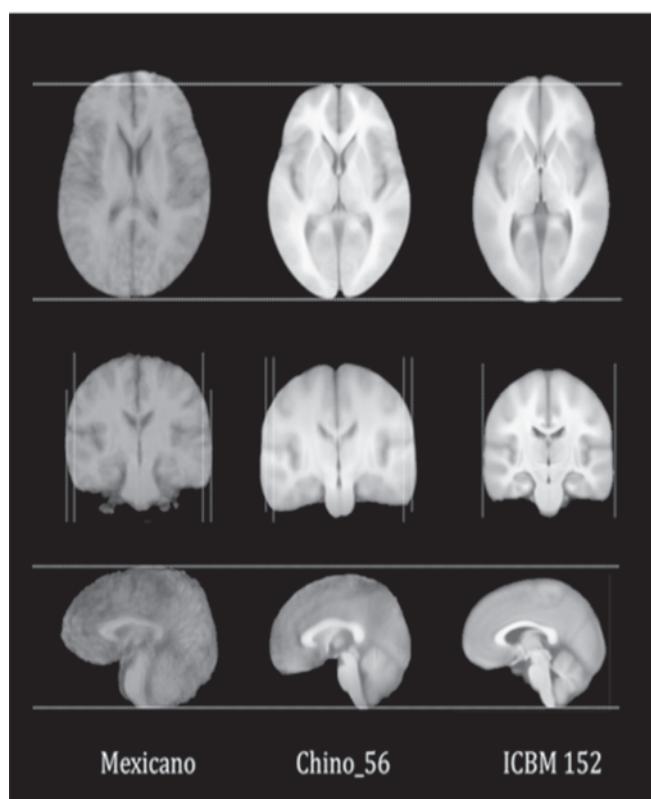
**Figura 3.** Atlas de población mexicana (arriba) y plantilla lineal (abajo). La presencia de ruido en la plantilla lineal muestra la necesidad de aplicar transformaciones no-lineales para la construcción de los atlas de RM modernos. Las imágenes están normalizadas en intensidad, de ahí su diferencia con un estudio normal de RM (figura 2).

**Tabla 1.** Comparación de la medición de las distancias de interés entre los atlas.

Variables	Mexicano	Chino	Caucásico
Distancia comisural (mm)	29.53	26.28	28.13
Largo (mm)	179.55	160.99	171.68
Ancho (mm)	138.76	142.64	127.48
Alto (mm)	112.98	110.72	106.31
Ancho/largo	0.77	0.89	0.74
Alto/largo	0.62	0.69	0.62
Alto/ancho	0.81	0.78	0.83

## DISCUSIÓN

Se exhibe la variabilidad en la morfología del cerebro que puede existir no sólo entre individuos, sino entre poblaciones enteras. Aunque interesantes, estos resultados no son concluyentes ya que el número de individuos que se utilizó para la construcción del atlas mexicano es sólo de 10, mientras que el *chinese\_56* e *ICBM152* es de 56 y 152 individuos, respectivamente. Por otro lado, la edad promedio (57 años) de los sujetos sanos seleccionados no es comparable con la edad promedio de otras poblaciones utilizadas para el desarrollo de atlas cerebrales (24 años). Sin embargo, es importante señalar que ya se cuenta con la infraestructura informática para engrosar la población que construya el atlas final que represente la población mexicana, primero en su tipo publicado en México. El desarrollo de este atlas no sólo beneficiará los estudios estructurales y funcionales de la población local, sino también beneficiará a los pacientes mexicanos que se sometan a técnicas modernas de tratamiento como cirugía asistida por computadora y radiocirugía guiada por imagen.



**Figura 4.** Diferencias estructurales entre los Atlas de población mexicana, china y caucásica. Resultados preliminares y no concluyentes.

## CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un atlas preliminar de población mexicana con un grupo de RM de 10 sujetos sanos. Este atlas es comparable cualitativamente con los atlas *chinese\_56* e *ICBM152*, aunque los resultados no son concluyentes, se exhiben diferencias morfológicas entre las poblaciones mexicana, china y caucásica. Lo anterior demuestra que se cuenta con la infraestructura informática para engrosar la población que construya el atlas final que represente la población mexicana, primero en su tipo publicado en México. El desarrollo de este atlas no sólo beneficiará los estudios estructurales y funcionales de la población local, sino también beneficiará a los pacientes mexicanos que se sometan a técnicas modernas de tratamiento como cirugía asistida por computadora y radiocirugía guiada por imagen.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por el proyecto CONACYT-SALUD-181785.

## REFERENCIAS

1. Toga AW, Thompson PM. Maps of the brain. *Anat Rec* 2001;265:37-53.
2. Talairach J TP. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system-an approach to cerebral imaging. New York. *Thieme Med Publ* 1988.
3. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:192-205.
4. Evans ACCD, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc IEEE Nucl Science Symp Med Imaging Conf* 1993; 1813-7.
5. Ahsan RL, Allom R, Gousias IS, Habib H, Turkheimer FE, Free S, et al. Volumes, spatial extents and a probabilistic atlas of the human basal ganglia and thalamus. *Neuroimage* 2007;38:261-70.
6. Shattuck DW, Mirza M, Adisetyo V, Hojatkashani C, Salamon G, Narr KL, et al. Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *Neuroimage* 2008;39:1064-80.
7. Friston KJHA, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RS. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995;189-210.
8. Shen S, Sterr A, Szameitat A. A template effect study on voxel-based morphometry in statistic parametric mapping. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; 3051-4.
9. Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, et al. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage* 2004;23:724-38.
10. Moriguchi Y, Ohnishi T, Kawachi T, Mori T, Hirakata M, Yamada M, et al. Specific brain activation in Japanese and Caucasian people to fearful faces. *Neuroreport* 2005;16:133-6.
11. Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA, Markesberry WR. Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging* 2007;28:1075-87.
12. Chee MW, Chen KH, Zheng H, Chan KP, Isaac V, Sim SK, et al. Cognitive function and brain structure correlations in healthy elderly East Asians. *Neuroimage* 2009;46:257-69.
13. Kochunov P, Fox P, Lancaster J, Tan LH, Amunts K, Zilles K, et al. Localized morphological brain differences between English-speaking Caucasians and Chinese-speaking Asians: new evidence of anatomical plasticity. *Neuro report* 2003;14:961-4.
14. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002;17:143-55.
15. Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. Automated image registration: i. general methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr* 1998a;22:139-52.
16. Yuchun Tang, Cornelius Hojatkashani, Ivo D Dinov, Bo Sun, Lingzhong Fan. The construction of a Chinese MRI brain atlas: a morphometric comparison study between Chinese and Caucasian cohorts. *Neuroimage* 2010;51:33-41.