

Estudio anátomo-radiológico mediante segmentación de los núcleos cerebrales caudado, putamen y pálido

Luis H. Ros Mendoza, Joaquín Martín Cuartero, Elena Abril Avellanas, Salvador Olmos Gassó*

Resumen

Introducción: En la fisiopatología de algunas entidades neurológicas y psiquiátricas se involucran determinadas estructuras encefálicas. Las pruebas diagnósticas por imagen y la segmentación informática brindan la oportunidad de estudiar posibles relaciones entre ellas.

Objetivo: Realizar un atlas anatómico mediante imágenes de resonancia magnética (RM) encefálica, definiendo los valores de normalidad en sujetos sanos de diversas estructuras para aplicarlos en el estudio de pacientes con patologías neurológicas y/o psiquiátricas, determinando posibles relaciones.

Materiales y métodos: Diez estudios de RM de individuos sanos, analizados por dos radiólogos independientes. Se estudiaron los núcleos caudado, putamen y pálido de ambos hemisferios cerebrales, mediante la herramienta de segmentación ITK-SNAP. Se determinaron los volúmenes máximo, mínimo y medio de los núcleos, comparando ambos lados y la concordancia interobservador.

Resultados: Los resultados volumétricos del caudado reflejaron una media de 4032 mm³ (+/-719'72), 4626'42 mm³ (+/-653'87) para el putamen y 1251'25 mm³ (+/-277'3) para el pálido. Los índices de correlación entre los núcleos de ambos lados fueron de 0'974 para el caudado, 0'946 para el putamen y 0'76 para el pálido. Los índices de correlación interobservador fueron de 0'737, 0'919 y 0'082, respectivamente.

Conclusiones: La segmentación en imágenes médicas -en este caso, RM- tiene un futuro prometedor para analizar patologías cerebrales con alteraciones morfológicas y/o morfométricas. Los resultados obtenidos para los núcleos putamen y caudado representan una directriz inicial para establecer la morfología y morfometría normales.

Palabras clave: Caudado. Ganglios basales. Globo pálido. Putamen. Segmentación. SNAP.

Resultados preliminares del proyecto de investigación del I3A y HUMS (financiado por el MEC): "Métodos avanzados de procesamiento de señal para resonancia magnética estructural y de perfusión del cerebro humano", referencia TEC 2006-13966-C03-02.

Abstract

Anatomoradiologic study of cerebral nuclei caudate, putamen and pallidum by means of segmentation

Introduction: Some encephalic structures are involved into the physiopathology of some neurologic and psychiatric entities. The different imaging modalities and the computer segmentation allow the opportunity of studying the possible relationship among them.

Objective: To elaborate an anatomic atlas of the encephalic structures by means of MR images, evaluating in healthy patients the normal values of these structures, in order to apply them in the study of patients with neurologic or psychiatric pathologies to determine a possible relationship.

Material and methods: Ten MR studies of healthy patients, analysed by two independents radiologists. Caudate, putamen and pallidum nuclei of both hemispheres were evaluated by means of the segmentation tool ITK-SNAP. The maximum, minimum and medium volumes of the nuclei were determined, comparing both sides and the interobserver correlation.

Results: The volumetric results for caudate nucleus (media) were: 4032 mm³ (+/-719'72), 4626'42 mm³ (+/-653'87) for the putamen and 1251'25 mm³ (+/-277'3) for the pallidum. The correlation index between the nucleus of both sides were of 0,974 for caudate, 0,946 for the putamen and 0,76 for the pallidum. The interobserver correlation indexes were 0,737, 0,919 and 0,082 respectively.

Conclusions: Medical imaging segmentation, in this case MR, has a very promising future in order to analyse brain entities with morphometric or morphologic alterations. The obtained results in case of caudate, putamen and pallidum nuclei represent an initial key in order to establish the normal morphology and morphometry of these structures.

Key words: Caudate. Basal ganglia. Pallidum. Putamen. Segmentation. SNAP.

Preliminary results of the research project of I3A and HUMS (financed by the MEC): "Advanced methods of signal processing for human brain structural and perfusion magnetic resonance", reference TEC 2006-13966-C03-02.

INTRODUCCIÓN

El encéfalo se compone de múltiples estructuras (núcleos, vías nerviosas...) en las cuales residen las distintas funciones sensitivas, motoras, cognitivas o de asociación.

En muchas patologías neurológicas y psiquiátricas se han involucrado estructuras encefálicas, algunas con mecanismos fisiopatológicos conocidos (en el Parkinson hay pérdida de neuronas en la sustancia negra, el locus ceruleus, el putamen y el globus pálido), y otras (como la enfermedad de Huntington o la

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). Zaragoza. España.

*Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A). Centro Politécnico Superior. Zaragoza. España.

Correspondencia: Dr. Luis H. Ros Mendoza. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Royo Villanova. Avenida de San

Gregorio 30. 50.015 Zaragoza, España. FAX 976 46 69 16. e-mail: lhros@wanadoo.es

Recibido: mayo 2009; aceptado: julio 2009
Received: may 2009; accepted: july 2009

©SAR-FAARDIT 2009

demencia), menos conocidas, todavía en estudio. En algunas de estas patologías, se observan cambios macroscópicos en la forma o tamaño de dichas estructuras, cuando se comparan sujetos enfermos y sanos.

El rápido desarrollo tecnológico en el campo de la radiología ha dado lugar a la aparición de nuevos métodos de estudio y análisis de las estructuras anatómicas.

La segmentación es una herramienta informática que sirve para definir de forma individual las estructuras anatómicas obtenidas mediante algún método de imagen.

La segmentación de estructuras anatómicas en imágenes médicas es un campo fundamental en la investigación en neuroimagen⁽¹⁻⁴⁾.

Nuestro trabajo forma parte de un proyecto del I3A (Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón) para crear un atlas anatómico tridimensional del encéfalo a partir de imágenes de resonancia magnética (RM) encefálica de sujetos sanos, que permita determinar los valores de normalidad de las estructuras cerebrales en cuanto a volumen (volumetría), forma (morfometría) y posición relativa entre ellas, para luego poder estudiar a sujetos con patologías con un sustrato neurológico y así detectar alteraciones morfológicas.

Las estructuras anatómicas estudiadas en esta aproximación inicial fueron los núcleos caudado, putamen y el globo pálido.

OBJETIVO

A partir de los valores de volumen, forma, posición y disposición relativa de las estructuras cerebrales en pacientes sanos se pueden determinar unos rangos de normalidad en la población. Su posterior aplicación en sujetos afectados por diversas enfermedades ayudará a determinar si algunas de ellas están implicadas en la fisiopatología de las distintas patologías, lo cual puede tener utilidad en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las mismas.

El análisis de la información obtenida podría plantear un amplio espectro de hipótesis anátomo-funcionales acerca de las distintas estructuras estudiadas y sus implicancias en los diversos trastornos conocidos que probablemente modifique los planes terapéuticos existentes, permitiendo la aplicación de nuevos abordajes más específicos para cada patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Casos

Se realizó RM cerebral a 10 sujetos sanos con edades comprendidas entre 18 y 45 años (cinco varones y cinco mujeres), sin patología neurológica ni psiquiátrica conocida, siendo informadas por radiólogos experimentados como estudios normales.

En nuestra parte del proyecto se analizaron 3 núcleos cerebrales: el caudado, el putamen y el globo pálido.

Resonancia magnética

Nuestros estudios fueron realizados en un aparato de RM de 1,5 T, obteniendo imágenes spin eco ponderadas en T1 (TR: 600, TE:20) en los 3 planos del espacio: axial, coronal y sagital.

La adquisición de las imágenes fue volumétrica, siguiendo los parámetros anatómicos clásicos en los tres planos del espacio, obteniendo una adecuada resolución multiplanar (vóxel isotrópico).

Herramientas de segmentación

Para crear la imagen tridimensional de los núcleos cerebrales se usó el programa informático de segmentación llamado ITK-SNAP.

El trazado fue realizado por dos operadores independientes, quienes procedieron a delimitar, en base a los criterios establecidos por protocolos previamente existentes de segmentación, los núcleos caudado, putamen y globo pálido.

La segmentación general del cerebro humano se basa en definir las estructuras anatómicas según límites "primarios", correspondientes a transiciones de intensidad de señal en las interfases cerebro-líquido cefalorraquídeo (LCR) o sustancia gris-sustancia blanca o por límites "secundarios", basados en el conocimiento acerca de las subdivisiones anatómicas, ante la ausencia de transiciones de intensidad de señal entre estructuras.

Esto se puede realizar de distintas maneras, aunque las más utilizadas consisten en dividir las estructuras cerebrales, que de por sí son tridimensionales, en múltiples imágenes bidimensionales (como si las cortáramos en rodajas) que son más fácilmente dibujadas, a partir de cuyas imágenes se trazan sus límites. Con la ayuda de herramientas informáticas se vuelve a reconstruir su estructura tridimensional, se miden sus dimensiones, volumen o posición relativa entre ellas en caso de que tomemos varias estructuras.

La segmentación es utilizada para medir el tamaño y la forma de las estructuras cerebrales, para guiar la normalización espacial de la anatomía entre individuos y como apoyo en la planificación de la conducta médica⁽⁵⁾. La segmentación se presenta como un elemento esencial en un gran número de estudios morfológicos que examinan diferentes hipótesis referentes a la patología y fisiopatología de los trastornos neurológicos.

El espectro de métodos de segmentación aceptados en la actualidad es amplio, pudiéndose optar por sistemas manuales, semiautomáticos o automáticos.

El método de segmentación completamente manual consiste en la definición de los límites directamente sobre las imágenes. Los métodos semiautomáticos combinan la eficiencia y la consistencia de la segmentación automática con el juicio humano de expertos en la materia. La segmentación automática se basa en la colocación de marcadores en el interior de la zona de interés. Mediante complejas fórmulas matemáticas, estos marcadores detectan y señalan los vóxeles adyacentes que presentan una densidad similar al marcado inicialmente.

Se dispone de varios programas informáticos en el campo de la segmentación. Uno de los de uso más difundido en el ámbito médico es el ITK-SNAP (Insight Toolkit), una biblioteca de algoritmos de análisis de la imagen fundada bajo el "Visible Human Project" por la U.S. National Library of Medicine ⁽²⁻⁴⁾.

ITK-SNAP

Es un programa de sencillo manejo, gran accesibilidad y de libre distribución. El programa es compatible con diversos formatos de imagen, incluido el DICOM, estándar actualmente en el campo de la radiología.

En nuestro caso, las imágenes usadas para la segmentación fueron estudios de resonancia magnética cerebral, ponderadas en T1, en cortes axiales, coronales y sagitales, por lo que contamos con las tres perspectivas espaciales.

Los contornos de las estructuras se visualizan con mayor precisión en planos que cortan perpendicularmente su eje mayor. En el caso de estructuras alargadas que hacen curvas o trayectos sinuosos, se va alternando el dibujo en las tres proyecciones. Una vez completado el dibujo bidimensional, el programa permite su representación tridimensional mediante herramientas matemáticas, visualizando las estructuras desde cualquier ángulo de vista. Otras aplicacio-

nes ofrecen la posibilidad de estudiar posteriormente su volumen, forma y posición.

Este programa permite realizar tanto una segmentación manual como semiautomática. El método manual es utilizado para la delineación manual de las estructuras y para la verificación de los resultados obtenidos con la segmentación automática. En el método semiautomático se emplea un algoritmo para la segmentación anatómica de las estructuras en tres dimensiones, aunque se requiere cierto control por parte del usuario.

SNAP representa la segmentación asignando colores a los píxeles en la imagen. A cada uno sólo se le puede asignar un color, no permitiendo por ello la segmentación con exactitud por debajo de un vóxel, lo que constituye la principal limitación de este sistema.

El programa posee un panel con diversas herramientas y una visión gráfica de las imágenes que se están segmentando en los tres planos: axial, sagital y coronal, y una cuarta ventana que muestra el volumen tridimensional de la estructura dibujada hasta el momento (Fig. 1).

• Segmentación manual

La segmentación de estructuras anatómicas en SNAP significa asignar a cada vóxel constituyente del área en estudio una etiqueta ("label"). Esta etiqueta

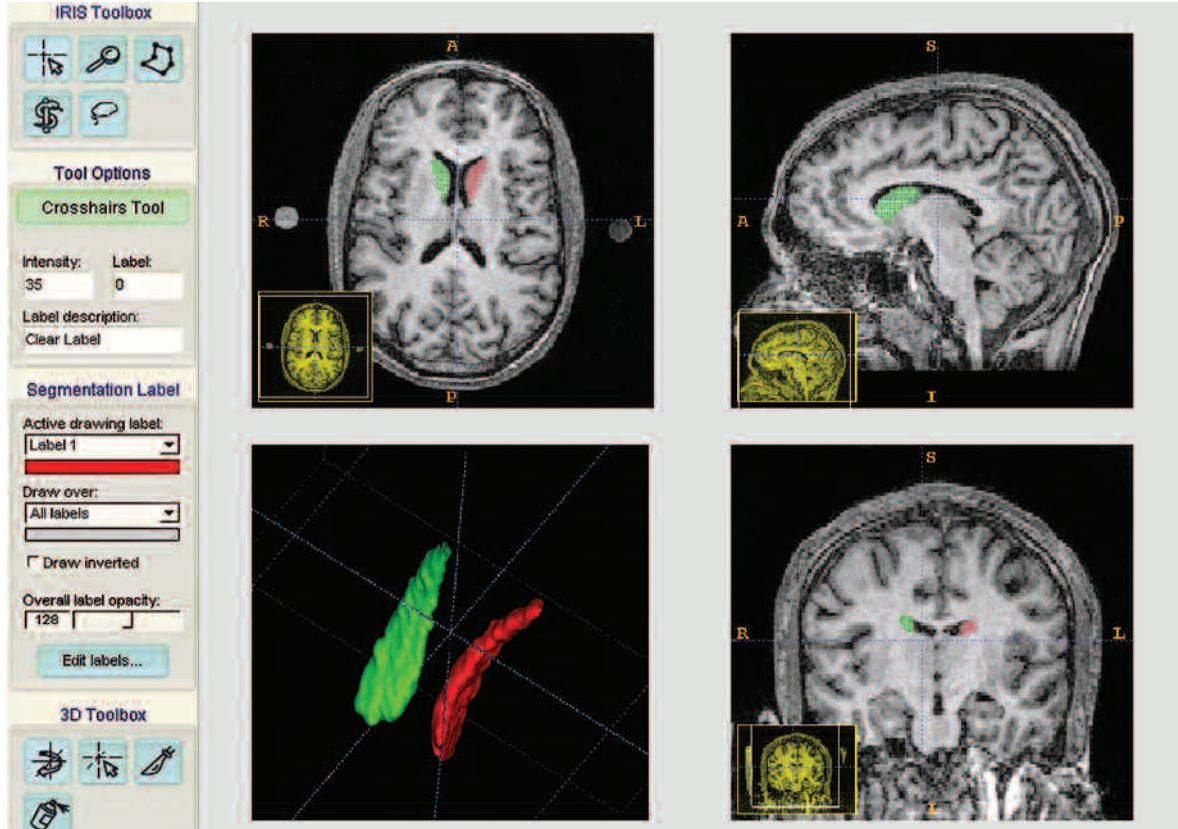


Fig. 1. Pantalla del programa ITK-SNAP. A la izquierda, el panel de herramientas, y a la derecha, los 3 planos, axial, sagital y coronal, y la reconstrucción tridimensional de la estructura dibujada hasta el momento; en este caso, el núcleo caudado.

otorga un número entre 0 y 255. Asociado con cada una, existe un nombre y un conjunto de herramientas de ajuste, como el color usado para representarlas. Por ejemplo, se puede asociar el nombre "caudado" y el color rojo con el "label" 3. Cuando se carga inicialmente una imagen en SNAP, el "label" 0 es asignado a todos los vóxeles; éste está asociado con el nombre "clear" y significa que un píxel no ha sido segmentado todavía.

En la segmentación manual se crea, mediante la colocación de puntos, un polígono alrededor de la estructura determinada. Esa área delimitada se rellena con el color seleccionado. Trazando polígonos corte a corte se puede definir completamente una estructura tridimensional (Fig. 2).

SNAP permite la segmentación simultánea en los tres planos de corte ortogonales.

• **Segmentación automática**

La metodología de base en SNAP es denominada "snake evolution". El término snake es utilizado para referirse a una curva cerrada (o superficie en 3D) que representa una segmentación. Esta progresa desde el vóxel o vóxeles en el que es colocada a los vóxeles cercanos con la misma densidad de color, no haciéndolo por los de distinta densidad y que corresponden a otras estructuras. Con esta herramienta se obtiene de

manera mucho más rápida la segmentación de las estructuras deseadas (Fig. 3).

Protocolo de trazado en técnicas de segmentación

El trazado de las imágenes fue realizado de manera manual por dos operadores independientes. Ambos dibujaron el caudado, el putamen y el globo pálido de cada lado independientemente, en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 en los planos axial, sagital y coronal (Figs. 4 y 5).

Ambos operadores siguieron unas instrucciones generales de dibujo basadas en protocolos establecidos, en relación con los límites anatómicos anteriormente mencionados ⁽⁶⁾.

RESULTADOS

Núcleo caudado

Se calcularon, mediante un análisis descriptivo cuantitativo, los valores estadísticos representativos en dicha estructura en cada uno de los individuos estudiados.

Tomando los datos obtenidos por ambos observadores, el volumen medio del núcleo caudado derecho fue de 3989,1 mm³ con una desviación típica de ± 730,36. El volumen máximo encontrado alcanzó los 5152 mm³ y el mínimo, 2791 mm³ (Fig. 6).

En el núcleo caudado izquierdo, el volumen obtenido fue algo mayor que en el derecho, con la media de 4076 mm³ ± 725,12, con un volumen máximo de 5407 mm³ y mínimo de 2991.

Los resultados para el volumen del caudado, independientemente del lado, reflejaron una media de 4032 mm³ ± 719,72. El índice de correlación entre los núcleos de ambos lados fue bueno, con un de valor de 0,974, que indica que estos núcleos son bastante simétricos.

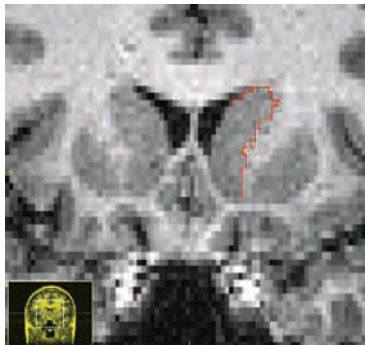


Fig. 2. Segmentación manual del núcleo caudado izquierdo en un plano coronal.

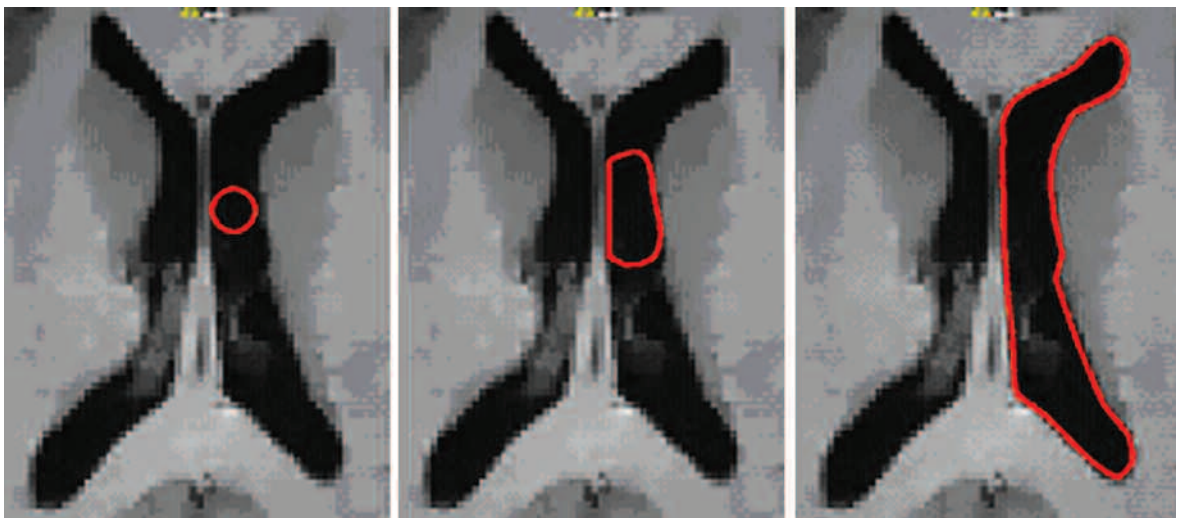


Fig. 3. Segmentación automática del ventrículo lateral izquierdo. La curva que colocamos (imagen izquierda) se va extendiendo automáticamente por la estructura donde fue colocada.

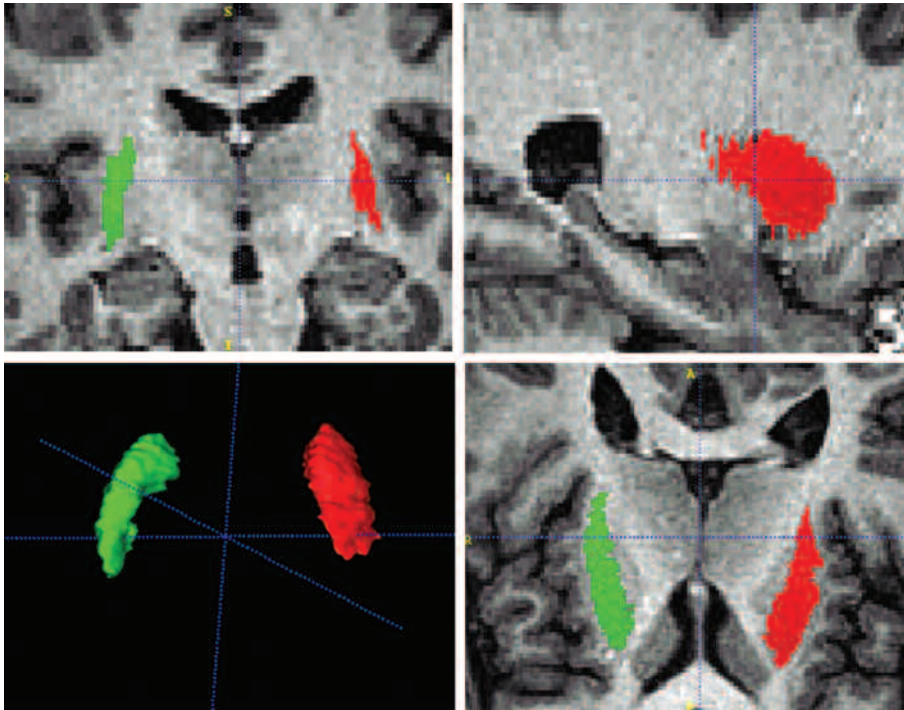


Fig. 4. Segmentación del putamen vista en los planos coronal, sagital y axial, y en la reconstrucción tridimensional.

Se procedió al cálculo del índice de correlación entre ambos observadores, obteniéndose un valor de 0,737.

Putamen

Con los datos de ambos observadores, el volumen medio del putamen derecho fue de 4668 mm^3 , con una desviación típica de $\pm 597,63$. El volumen máximo fue de 6004 mm^3 y el mínimo, 3825 mm^3 (Fig. 7).

El volumen obtenido del putamen izquierdo fue de $4584,8 \text{ mm}^3$ y desviación de $\pm 718,88$, con un volumen máximo de 6324 mm^3 y mínimo de 3564 mm^3 .

El volumen medio de este núcleo en los 10 casos analizados, sin tener en cuenta el lado, fue de $4626,42 \text{ mm}^3$ ($\pm 653,87$). Los volúmenes oscilaron entre 3680 mm^3 (valor mínimo) y 6324 mm^3 (valor máximo).

Se procedió al cálculo del índice de correlación entre ambos núcleos putamen derecho e izquierdo, obteniéndose un valor de 0,946.

En cuanto a los resultados interobservador se obtuvo un índice de correlación (r de Pearson) de 0,919.

Globo pálido

El volumen medio en los casos fue de $1251,25 \text{ mm}^3$ ($\pm 277,3$).

El volumen medio del núcleo derecho fue de $1199,95 \text{ mm}^3$ ($\pm 240,96$), con valores máximo y mínimo de 1595 y 745 mm^3 , respectivamente, mientras que el izquierdo fue de $1302,55 \text{ mm}^3$ ($\pm 306,97$), con valor máximo de 1909 mm^3 y mínimo de 771 mm^3 (Fig. 8).

Aplicando el coeficiente de correlación para comparar los núcleos derecho e izquierdo, se obtuvo una r de Pearson de 0,76. Comparando ambos observadores, se observó que no existía correlación entre ambos, con un índice r de Pearson de 0,082.

Estos malos resultados obtenidos fueron relacionados con la dificultad para determinar sus límites, especialmente el inferior, que lo separa de la corteza de la circunvolución temporal media, y el medio, que lo separa del núcleo accumbens. Ambos límites están mal definidos y fueron interpretados de manera distinta por los 2 observadores. En los artículos publicados sobre los distintos trabajos, el globo pálido suele ser el que presenta una mayor dispersión de datos.

DISCUSIÓN

Presente y futuro de la segmentación

La segmentación se ha convertido en una herramienta esencial en los estudios de neuroimagen. Además del análisis de las estructuras cerebrales en RM, los métodos de segmentación se han aplicado a otras modalidades de imagen y regiones anatómicas, incluyendo pulmón, hígado, riñón, estructuras óseas y tumores en imágenes de tomografía computarizada con cortes finos.

Se han realizado múltiples estudios que comparan los diferentes métodos de segmentación disponibles en el momento actual: manuales, semiautomáticos y automáticos.

El método manual precisa mucho tiempo de elaboración y, por consiguiente, conlleva un riesgo considerable de errores, especialmente en relación con el cansancio del operador.

El método automático permite solventar este problema, requiriendo mucho menos tiempo de elaboración. Resulta, por ello, muy rentable en la delimitación de estructuras con intensidad de señal claramente discernible de las de su alrededor. Sin embargo, su preci-

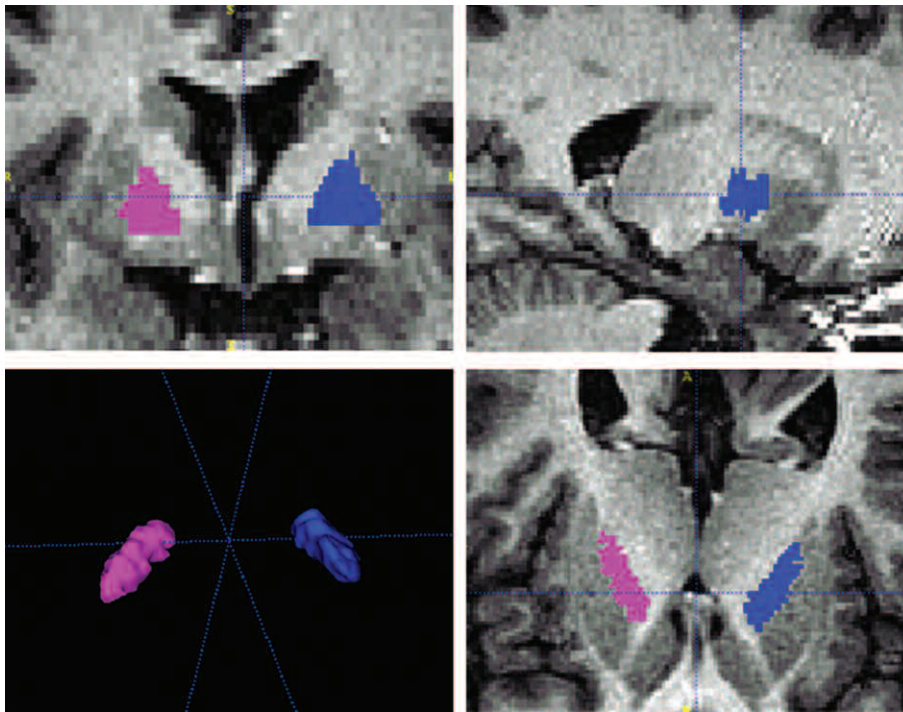


Fig. 5. Segmentación del pálido, vista en los planos coronal, sagital y axial, y en la reconstrucción tridimensional.

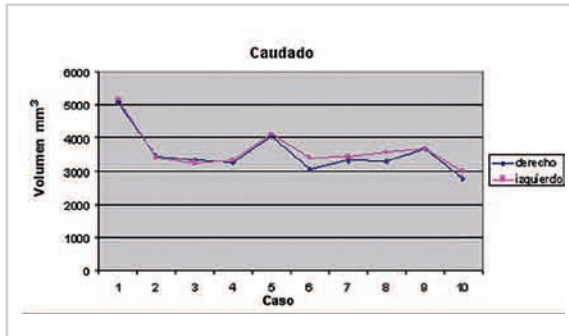


Fig. 6. Volúmenes de los núcleos caudado derecho e izquierdo.

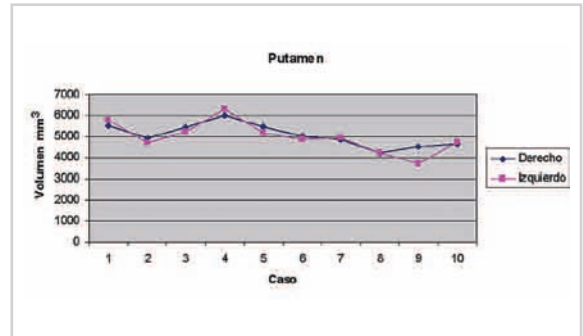


Fig. 7. Volúmenes de los núcleos putamen derecho e izquierdo.

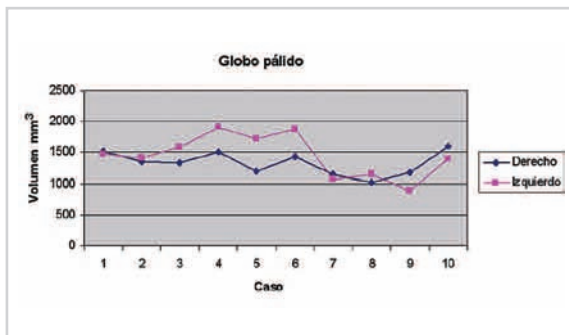


Fig. 8. Volúmenes de los núcleos pálidos derecho e izquierdo.

sión se reduce en aquellas estructuras que se encuentran rodeadas por otras de similar intensidad, las cuales podrían ser interpretadas como una única unidad estructural, y en aquellos casos en los que la anatomía

no se encuentra dentro de los estándares de la normalidad. Asimismo, la disponibilidad de los métodos de segmentación automática se encuentra limitada por su elevada demanda tecnológica.

Los métodos semiautomáticos combinan la eficiencia y la consistencia de la segmentación automática con el juicio humano de expertos en la materia.

A pesar del gran número de métodos totalmente automáticos o semiautomáticos que han sido descritos en la literatura, la segmentación manual sigue siendo considerada por muchos laboratorios de investigación como la técnica de elección⁽¹⁾.

Aplicación práctica

Los ganglios basales intervienen en diferentes vías nerviosas originadas en la corteza cerebral, participando en funciones motoras, cognitivas y emocionales.

Se ha descrito la modificación de estas estructuras dentro del proceso fisiológico del envejecimiento y se

Tabla 1: Trabajos en los que se han relacionado enfermedades con alteraciones volumétricas de los ganglios basales.

Enfermedad	Alteración detectada	Autor
Alcoholismo crónico	Disminución de volumen del putamen y del caudado	Deshmukh ⁽⁷⁾ , Sullivan ⁽⁸⁾
Demencia por cuerpos de Lewy, Alzheimer	Disminución de volumen del caudado y del putamen	Barber ⁽¹¹⁾ , Cousins ⁽¹²⁾
Personalidad antisocial, esquizofrenia con violencia	Atrofia cerebral, aumento de volumen del caudado y del putamen	Sowell ⁽¹⁴⁾ , Barkataki ⁽¹⁵⁾
Dislexia	Asimetría derecha-izquierda del putamen y pálido	Casanova ⁽¹⁶⁾
Síndrome de déficit de atención e hiperactividad	Disminución de volumen del cerebro y cerebelo	Castellanos ⁽¹⁷⁾
Síndrome de Gilles de la Tourette	Disminución de volumen del caudado	Bradley ⁽¹⁸⁾
Corea de Sydenham	Aumento de volumen del putamen	Giedd ⁽¹⁹⁾
Enfermedad de Huntington	Atrofia del putamen y pálido	Rosas ⁽²⁰⁾ , Aylward ⁽²¹⁾

ha establecido su implicación o afectación en numerosas patologías, habiéndose identificado en algunas de ellas una predilección específica por determinadas localizaciones (Tabla 1) ⁽⁶⁻²¹⁾.

Con el enfoque planteado en nuestro proyecto, se pretenden establecer los valores morfológicos de normalidad para las diferentes estructuras encefálicas, desarrollando, a partir de ellos, un atlas anatómico. Este atlas permitiría plantear posteriores estudios comparativos con los resultados obtenidos en las diversas enfermedades, identificando las diferencias existentes, indicadores potenciales de la participación de dicha estructura en su fisiopatología.

Para ello, se realizó una valoración morfológica de los núcleos caudado, putamen y globo pálido y se obtuvieron sus diámetros, área y volumen para cada uno de los lados en los diez pacientes incluidos en el estudio. Se procedió posteriormente al análisis estadístico descriptivo cuantitativo de los datos obtenidos, calculando el volumen medio, máximo y mínimo de cada uno de ellos y de ambos lados por separado y realizando estudios comparativos, mediante la aplicación del coeficiente de correlación de Pearson, tanto derecha-izquierda como entre los resultados correspondientes a los dos observadores.

Los datos obtenidos reflejaron una cierta asimetría de tamaño entre los núcleos caudados de ambos lados de la línea media, siendo de mayor tamaño el izquierdo, mientras el putamen presentó un volumen similar independientemente del lado. El elevado valor del coeficiente de correlación al comparar los volúmenes obtenidos para ambos lados refleja, sin embargo, una simetría morfológica tanto para el núcleo putamen como caudado en cada paciente.

La correlación interobservador fue elevada en los núcleos caudado y putamen. En el núcleo pálido, de forma análoga a lo descrito en la literatura ⁽⁵⁾, este valor fue inferior, probablemente debido a la mala delimitación de los límites anatómicos de este núcleo respecto de las estructuras circundantes en estudios de RM.

Los resultados obtenidos pueden orientar sobre los valores de normalidad de la población, aunque no sirven aún para obtener conclusiones válidas, en cuanto se requiere analizar un mayor número de casos.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos de normalidad para los núcleos caudado y putamen podrían sentar una directriz para posteriores investigaciones.

En un futuro se plantea la posibilidad de realizar análisis no sólo morfológicos sino también morfométricos de estos núcleos y otras estructuras cerebrales, los cuales podrían poner de manifiesto diferencias no evidenciables mediante técnicas de análisis exclusivamente volumétrico, tanto respecto a asimetrías morfológicas entre estructuras pares como a la posición espacial relativa entre ellas y otros elementos ipsilaterales.

Bibliografía

1. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31:1116-8.
2. Zou KH, Warfield SK, Bharatha A, et al. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad Radiol* 2004;11(2):178-89.
3. Chen T, Metaxas D. A hybrid frame work for 3D medical image segmentation. *Medical Image Analysis* 2005;9:547-65.
4. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole Brain Segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341-55.
5. NeuroImage Analysis Lab, University of North Carolina. Putamen and globus pallidus, Manual Tracing Protocol. *Autism & Fragile X Research*; June 30, 2004.
6. Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Gunning-Dixon F, Acker JD. Differential aging of the human striatum: Longitudinal Evidence. *Am J Neuroradiol* 2003;24:1849-56.
7. Deshmukh A, Rosenbloom MJ, De Rosa E, Sullivan EV,

- Pfefferbaum A. Regional striatal volumen abnormalities in schizophrenia: effects of comorbidity for alcoholism. *Schizophr Res* 2005; 79:189-200.
8. Sullivan EV, Deshmukh A, De Rosa E, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Striatal and forebrain nuclei volumes: contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism. *Biol Psychiatry* 2005;1:768-76.
 9. Sheline TI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):791-800.
 10. Pillay SS, Renshaw PF, Bonello CM, Lafer BC, Fava M, Yurgelun-Todd D. A quantitative magnetic resonance imaging study of caudate and lenticular nucleus gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Psychiatry Res* 1998;84(2-3):61-74.
 11. Barber R, McKeith I, Ballard C, O'Brien J. Volumetric MRI study of the caudate nucleus in patients with dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular demencia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:406-7.
 12. Cousins DA, Burton EJ, Burn D, Gholkar A, McKeith IG, O'Brien JT. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 61:1191-95.
 13. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology* 2005;65:1253-8.
 14. Sowell ER, Toga AW, Asarnow R. Brain abnormalities observed in childhood-onset schizophrenia: A review of the structural magnetic resonance imaging literature. *Mental Retardation and Developmental Disabilities* 2000;6:180-5.
 15. Barkataki I, Kumari V, Das M, Taylor P, Sharma T. Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder. *Behavioural Brain Research* 2006;169:230-47.
 16. Casanova MF, Christensen JD, Rumsey JM, Garver DL, Postel GC. Magnetic resonance imaging study of brain asymmetries in dyslexic patients. *J Child Neurol*. 2005; 20:842-7.
 17. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental Trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288:1740-48.
 18. Bradley P, Prakash T, Michael K et al. Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:415-24.
 19. Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995; 45:2199-2202.
 20. Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD. *Neurology* 2003; 60:1615-20.
 21. Aylward EH, Brandt J, Codori AM, Mangus RS, Barta PE, Harris FJ. Reduced basal ganglia volume associated with the gene for Huntington's disease in asymptomatic at-risk persons. *Neurology* 1994; 44:823-8.