

## 경도인지장애와 알츠하이머병 환자의 $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglucose PET 표준 섭취계수율에 대한 체적 및 피질 표면 기반 관심영역 분석

김선직 · 윤의철

대구가톨릭대학교 의공학과

### Region of Interest Analysis for Standardized Uptake Value Ratio of $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglucose PET: Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

Seonjik Kim and Uicheul Yoon

*Department of Biomedical Engineering, Daegu Catholic University*

(Manuscript received 29 August 2018 ; revised 2 November 2018 ; accepted 5 November 2018)

**Abstract:**  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglucose PET (FDG-PET) can help finding an abnormal metabolic activity in brain. In this study, we evaluated an efficiency of volume- and cortical surface-based analysis which were used to determine whether standardized uptake value ratio (SUVR) of FDG-PET was different among Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI), and healthy control (HC). Each PET image was rigidly co-registered to the corresponding magnetic resonance imaging (MRI) using mutual information. All voxels of the co-registered PET images were divided by the mean FDG uptake of the cerebellum cortex which was thresholded by partial volume effect ( $>0.9$ ). Also, the SUVR value of each vertex was linearly interpolated from volumetric SUVR image which was thresholded by gray matter partial volume effect ( $>0.1$ ). Lobar mean values were calculated from both volume- and cortical surface-based SUVRs. Statistical analysis was conducted to compare two measures for AD, MCI and HC groups. Even though the results of volume (SUVR\_vol) and cortical surface-based SUVR (SUVR\_surf) analysis were not significantly different from each other, the latter would be better for detecting group differences in SUVR of PET.

**Key words:** Standardized uptake value ratio (SUVR), Volume-based SUVR (SUVR\_vol), Cortical surface-based SUVR (SUVR\_surf),  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglucose (FDG), Positron emission tomography (PET), Magnetic resonance imaging (MRI)

237

## I. 서 론

양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography, PET)은 의약품에 양전자를 방출하는 방사성 동위원소를 결합하여 체내에 주입한 후 PET 장비를 통해 추적하여 체내

특정 대사 작용이 활발한 정도를 3차원 분포로 영상화하는 기능적이고 비침습적인 영상진단 기법이다. 방사성 의약품은  $^{18}\text{F}$ -Florbetaben,  $^{18}\text{F}$ -Fludeoxyglucose,  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh compound B,  $^{11}\text{C}$ -Methionine 등을 추적자로 사용한다. 그 중  $^{18}\text{F}$ -Fludeoxyglucose (FDG)를 이용한 PET은 포도당 대사가 향진된 영역을 선택적으로 보여주는 영상으로 신체 부위의 해부학적 특성에 영향을 받지 않는다. 이러한 특성을 이용하여 FDG-PET과 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)을 함께 이용한 연구들이 많이 진행되고 있다[1-3].

PET 영상의 밝기(intensity)를 이용하여 특정 영역의 밝기로 표준섭취계수율(Standardized Uptake Value Ratio,

Corresponding Author : Uicheul Yoon

204, St. Dominic hall, Daegu Catholic University, 13-13, Hayang-ro, Hayang-eup, Gyeongsan-si, Gyeongsangbuk-do, Republic of Korea

TEL : +8253-850-2515

E-mail : yoonuc@cu.ac.kr

이 결과물은 2018년도 대구가톨릭대학교 학술연구비 지원에 의한 것임

SUVR)을 계산하고 이를 정량화하여 분석한다. 최근 연구에서 PET은 체적 기반(volume-based) 방법[4,5]과 피질 표면 기반(cortical surface-based) 방법[6] 등으로 분석되어 왔다. 임상학사의 주관적인 판단으로 정상군과 환자군을 구분할 경우 여러 가지 오류가 발생할 가능성이 있지만, 수학적으로 정량화되어 계산된 값은 충분한 일관성과 재현성을 가진다. 이러한 객관성을 가진 정량적 분석의 장점은 주관적인 오차의 감소와 반복적으로 연구를 하더라도 항상 같은 결과를 도출할 수 있다는 것이다.

질환의 영향으로 뇌 구조가 변형되는 특징을 가진 알츠하이머 병(Alzheimer's Disease, AD) 또는 AD로 진행할 수 있는 가능성을 가진 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI) 환자와 정상인을 대상으로 한 체적 기반 SUVR (SUVR\_vol)으로 집단간 유의미한 차이를 여러 방법으로 증명하는 연구들이 많이 진행되고 있다[2,4,7,8]. 뇌는 사람마다 크기나 체적, 피질의 두께 등이 다르기 때문에 정합을 위한 표준 뇌 지도가 정의되어 있다. 하지만 뇌 변형이 있는 환자와 정상인을 모두 표준 뇌 지도에 정합하여 비교하면 뇌 변형의 특징을 최대한 고려할 수 없기 때문에 PET 영상을 각 개인 MRI 영상에 정합하여 주요 영역별 SUVR\_vol을 비교하는 방법이 주로 사용되었다[4]. 그러나 복셀(voxel) 단위의 SUVR\_vol 분석 방법은 한 복셀 내에 백질(White Matter, WM), 회백질(Gray Matter, GM), 뇌척수액(Cerebrospinal Fluid, CSF) 등 여러 조직이 함께 분포하는 현상인 부분 용적효과(Partial Volume Effect, PVE)[9] 때문에 민감도가 떨어질 수 있다. 이러한 한계 때문에 대뇌 피질 표면 기반 분석(SUVR\_surf)이 제안되었고, 이 방법은 최근에 활발히 연구되고 있다[10].

본 논문에서는 AD 환자군과 MCI 환자군, 정상군을 대상으로 SUVR\_vol과 SUVR\_surf 중 더 나은 민감도를 가

진 방법을 찾고자 하기 위해 세 그룹의 SUVR을 SUVR\_vol 및 SUVR\_surf 방법으로 정량화하여 뇌의 주요 부위인 전두엽(frontal lobe), 두정엽(parietal lobe), 후두엽(occipital lobe) 그리고 측두엽(temporal lobe)을 좌우 반구(hemisphere) 별로 평균과 표준편차를 나타낸 후 통계 분석을 이용하여 비교하였다.

## II. 연구 방법

### 1. 연구 대상

이 연구에서는 Alzheimer's Disease neuroimaging Initiative (ADNI) 데이터베이스(<http://adni.loni.usc.edu>)에서 획득한 정상군 86명, MCI 환자군 173명, AD 환자군 78명의 T1 강조 영상과 FDG-PET 영상을 이용하였다. T1 강조 영상은 공간 해상도  $0.94 \times 0.94 \text{ mm}$ 와 1.2 mm 두께의 시상면으로 구성된 3차원 magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) 프로토콜을 사용하여 수집되었다. 또한, ADNI protocol (<http://adni.loni.usc.edu>)에 따라 모든 대상자에게  $197 \pm 47 \text{ MBq}$ 의 FDG를 투여한 다음 30분 후 Siemens, GE, Philips PET 촬영기를 사용하여 3차원 데이터의 여러 프레임으로 FDG-PET 영상이 획득되었다. 각 PET 촬영기에서 생성된 동적 영상(dynamic scan)은 첫 번째 프레임에 맞춘 후 평균하여 개별 영상을 만들었다. T1 강조 영상과 FDG-PET 영상은 MINC 형태로 변환 후 영상처리와 분석을 진행하였다(그림 1).

### 2. 전처리

MR 영상을 얻을 때, 일정한 신호를 이용하여 촬영하더라도 결과물의 전체적인 밝기는 일정하지 않다. 전체적으로 중심부분이 어두워지는 현상이 RF 코일의 불균일성, 와전류

238

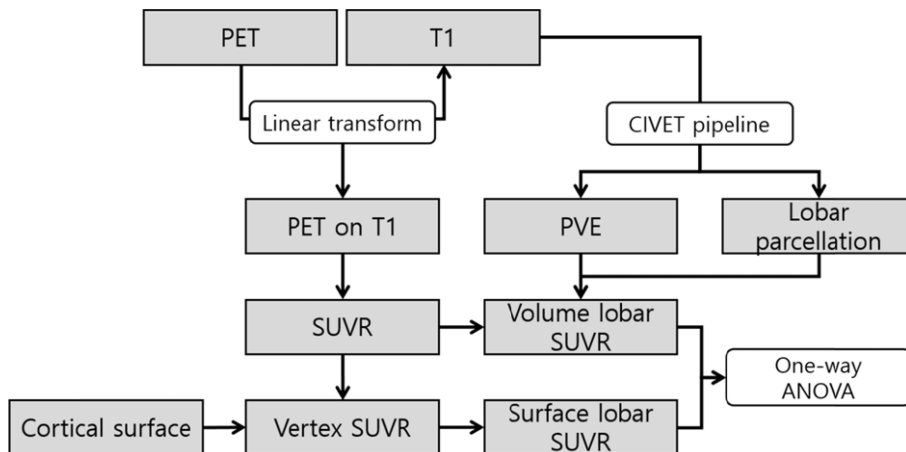


그림 1. SUVR\_vol 및 SUVR\_surf 방법 비교 알고리즘.  
Fig. 1. Comparison of SUVR\_vol and SUVR\_surf algorithm.

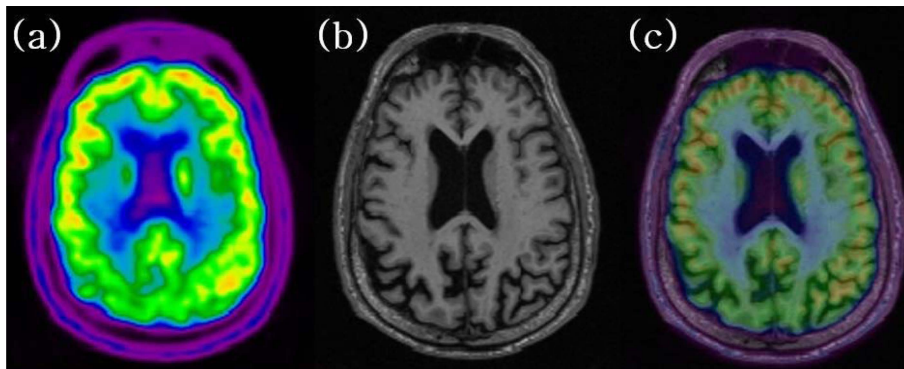


그림 2. (a) FDG-PET 영상, (b) T1 강조 영상, (c) 정합 결과.

Fig. 2. (a) FDG-PET image, (b) T1-weighted image, (c) registration result.

등 여러 요소에 의해 발생하게 된다. 이러한 10~20% 정도의 밝기 변화는 전문가의 시각적 진단에는 영향을 미치지 않지만 컴퓨터를 이용한 자동 분할 기술의 성능은 크게 저하될 수 있다. 그러므로 MR 영상의 밝기 불균일성 보정이 필요하게 된다. 이를 위해 펄스 시퀀스와는 독립적인 N3 (Nonparametric Nonuniform intensity Normalization) 방법을 사용하였다[11].

뇌 질환이 진행됨에 따라 뇌가 수축하는 현상을 가지는 환자군의 뇌 변형을 고려하여 PET 영상을 표준 공간에 정합하지 않고 대응되는 개인의 T1 강조 영상에 상호정보량 (mutual information)을 이용한 강체 변환 (rigid body transformation)을 통해 정합하였다(그림 2).

### 3. 체적 기반 SUVR

뇌의 구조적 특성을 고려하여 T1 강조 영상으로부터 좌측과 우측 전두엽, 두정엽, 후두엽, 측두엽을 분할하기 위해 CIVET pipeline (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/Services/Software/CIVET>)을 사용하였다[9,11-13]. 밝기 불균일성이 보정된 뇌 영상으로부터 두개골 영역을 제거하고[13], 인공 신경망(artificial neural network)을 이용하여 회백질, 백질 및 뇌척수액 등의 뇌 조직별로 분류한 후[12], 최소 공분산 결정요인 방법(trimmed minimum covariance determinant method)을 적용하여 해상도의 한계로 각 복셀 내에 서로 다른 뇌 조직의 포함 정도를 평가한 부분용적효과(Partial Volume Effect, PVE)를 계산하였다[9]. 각 개인 뇌 영상을 뇌의 주요 영역에 대한 확률값이 규정되어 있는 표준 뇌 지도에 정합하고, 뇌 조직별로 분류된 결과를 활용하여 전두엽, 두정엽, 후두엽, 그리고 측두엽으로 분할함으로써 개인 T1 영상에 정합된 PET 영상에 대해서 영역 분석을 진행할 수 있었다[14].

정상군, AD 환자군, MCI 환자군에서 질환에 영향을 받

지 않거나 또는 매우 적게 받는 소뇌의 회백질 영역을 기준으로 PET 영상에 대해서 회백질의 PVE 값이 0.9 이상인 복셀들의 평균값으로 정규화하여 SUVR 영상을 획득하였다. 부분용적효과를 고려하여 PET 영상의 관심 영역 분석을 진행하기 위해 회백질의 PVE값이 0.1 이상인 복셀만을 고려하여 관심 영역별 평균 SUVR을 계산하였다.

### 4. 피질 표면 기반 SUVR

각 개인의 T1 강조 영상을 이용하여 구형의 메시(Mesh)로부터 백질 표면 모델을 만들고 변형 모델(deformable model)을 통해 회백질 표면 모델을 추출한 후 두 표면 모델의 기하학적 평균으로 반구상의 피질 표면 모델을 구현하였다[15]. 피질 표면 모델의 각 vertex에 대한 SUVR 값은 회백질의 PVE 값이 0.1 이상인 복셀들로 이루어진 SUVR 영상으로부터 선형보간(linear interpolation)을 통해 계산하였다. 피질 표면에 대한 관심 영역별 분석을 위해 반복적인 표면 정합방법(iterative surface registration)[16]을 통해 각 개인의 피질 표면 모델을 표준 대뇌 피질 모델로 정합함으로써 전두엽, 두정엽, 후두엽, 그리고 측두엽으로 피질 표면을 분할하고 평균 SUVR을 계산하였다[17,18]

### 5. 통계 분석

FDG-PET의 분석 방법 차이에 따른 민감도 비교를 알아보기 위해 정상군과 AD 환자군, MCI 환자군을 대상으로 SUVR\_vol 방법과 SUVR\_surf 방법을 주요 뇌 영역에 대한 평균 SUVR을 비교하였다. 두 그룹을 8개 영역 별로 평균 SUVR 차이를 분석하기 위해 SPSS 19.0 (SPSS INC., Chicago, IL, USA)을 이용하여 각 영역 별로 평균과 표준편차를 계산하고 일원분산분석을 시행한 후, 사후 분석을 통해 그룹 간의 차이를 확인하기 위해 Bonferroni법을 사용하였다.

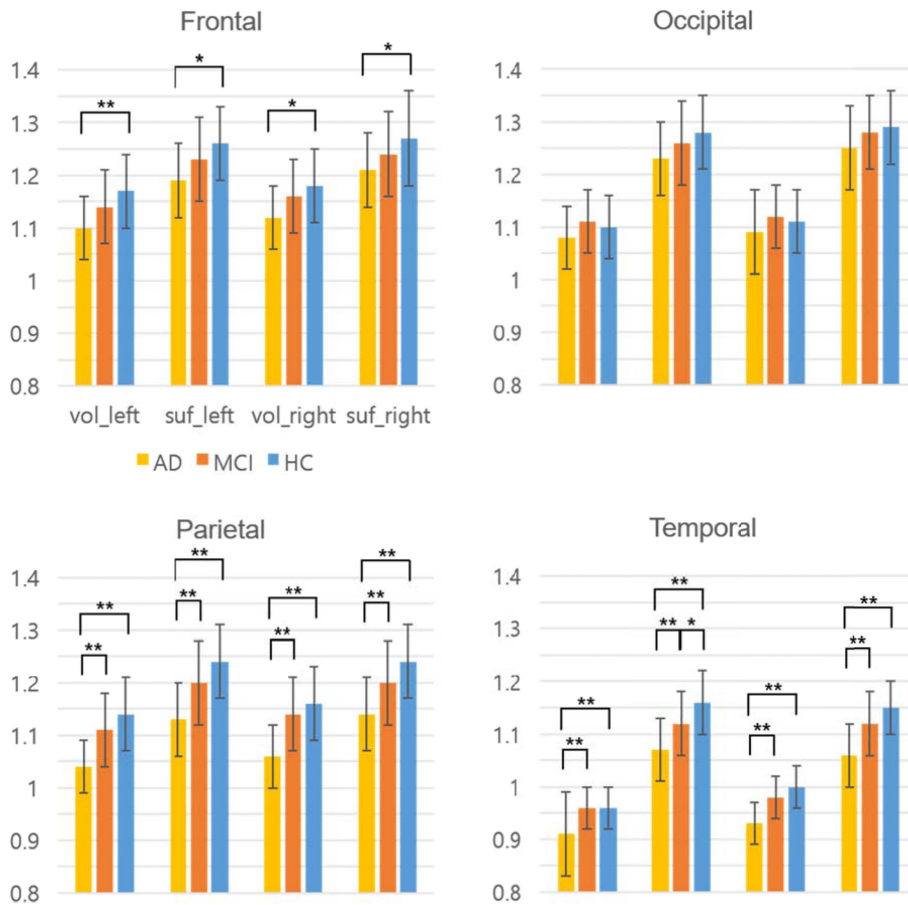


그림 3. 전두엽, 두정엽, 후두엽, 측두엽의 SUVR\_vol 값과 SUVR\_surf 값 (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ).  
 Fig. 3. SUVR\_vol and SUVR\_surf of frontal, occipital, parietal and temporal lobes (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ).

### III. 연구 결과

#### 1. 체적 기반 SUVR 분석

대부분의 영역에서 AD 환자군이 가장 작았으며, MCI 환자군, 정상군의 순서로 SUVR\_vol이 측정되었다. AD 환자군은 후두엽 영역을 제외한 모든 영역에서 정상군보다 통계적으로 유의미하게 작은 값을 나타낸 반면, MCI 환자군과는 두정엽(Left: AD  $1.04 \pm 0.10$ ; MCI  $1.11 \pm 0.14$ , Right:  $1.06 \pm 0.12$ ;  $1.14 \pm 0.14$ ,  $p < 0.01$ )과 측두엽(L:  $0.91 \pm 0.08$ ;  $0.96 \pm 0.08$ , R:  $0.93 \pm 0.08$ ;  $0.98 \pm 0.08$ ,  $p < 0.01$ )에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 또한, 후두엽의 경우 MCI 환자군이 정상군보다 큰 값을 나타냈지만, 두 그룹간 통계적으로 유의미한 차이를 보이는 영역은 없었다(그림 3).

#### 2. 피질 표면 기반 SUVR 분석

SUVR\_vol과 마찬가지로 AD 환자군, MCI 환자군, 그리고 정상군 순서로 SUVR\_surf 값이 측정되었다. 또한, 후두엽 영역을 제외한 모든 영역에서 AD 환자군이 정상군과 통

계적으로 유의미한 차이를 보였으며, MCI 환자군과의 유의미한 차이도 두정엽(Left: AD  $1.13 \pm 0.14$ ; MCI  $1.20 \pm 0.14$ , Right:  $1.14 \pm 0.14$ ;  $1.20 \pm 0.14$ ,  $p < 0.01$ )과 측두엽(L:  $1.07 \pm 0.12$ ;  $1.12 \pm 0.12$ , R:  $1.06 \pm 0.12$ ;  $1.12 \pm 0.10$ ,  $p < 0.01$ )에서 나타났다. 그리고, 왼쪽 측두엽 영역(MCI:  $1.12 \pm 0.11$ ; HC:  $1.16 \pm 0.12$ ,  $p = 0.035$ )에서 MCI 환자군과 정상군이 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(그림 3).

### IV. 고찰

본 연구에서는 질환에 따른 구조적인 뇌 변형을 고려하여 각 개인의 FDG-PET 영상을 대응이 되는 T1 강조 영상에 선형 정합하고, 모든 복셀을 회백질 PVE 값이 0.9 이상인 뇌 영역 복셀의 평균으로 정규화하여 SUVR을 계산하였다. 주요한 뇌 영역에서 질환군과 정상군의 대사 작용을 비교하기 위해 SUVR\_vol과 SUVR\_surf를 적용하였고 통계 분석을 통해 분석 방법을 비교하였다. 기존 연구 결과와 마찬가지로 후두엽을 제외한 대부분의 영역에서 AD 환자군이 정상인에 비해서 통계적으로 유의미하게 SUVR 값이 감소하는

결과를 보였다[19,20]. 또한, AD 환자군과 MCI 환자군은 두 가지 분석 방법에서 공통적으로 두정엽과 측두엽에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 하지만, 정상군과 MCI 환자군의 비교에서는 SUVR\_surf을 통해서 왼쪽 측두엽 영역에서만 유의미한 차이를 보였다. MCI 환자군에 대한 FDG-PET의 패턴은 질환의 가변적인 병력으로 인해 일관성이 없는 것으로 알려져 있는데, 본 연구 결과에서도 SUVR\_vol에서는 관측되지 않았지만 SUVR\_surf에서 통계적으로 유의미한 차이를 발견했다는 것이 주목할 만 하다[21-24].

AD 환자의 경우에는 뇌가 심각하게 수축하는 현상이 발생한다. 따라서 정상군과 AD 환자군, MCI 환자군의 PET 영상을 모두 공통 공간에 정합하는 방법을 사용하게 되면 뇌가 수축하는 특성을 제대로 반영할 수 없게 되고, 이 현상은 결과값에 영향을 줄 수 있기 때문에 뇌가 수축하는 특성을 최대한 반영하기 위하여 각각의 개인 공간에 정합하여 보다 정확한 결과값 비교가 가능하도록 하였다. 또한 모든 정상군과 AD 환자군, MCI 환자군의 영상에 대해 동일한 기준을 가지고 데이터 처리를 함으로써 정량적인 분석이 가능하도록 하였다. 이를 통해 연구자에 따라 결과가 달라지는 일이 없이 일관성과 재현성이 굉장히 높기 때문에 안정적으로 동일한 결과를 도출할 수 있다.

FDG-PET은 뇌에서 포도당 대사가 향진된 부분을 높은 민감도 및 특이도로 검출할 수 있는 진단 방법이다. 따라서 AD 환자군이나 MCI 환자군의 경우 질환에 의해 뇌가 기능을 잃게 되고 수축함에 따라서 포도당 대사가 정상군보다 낮게 나타날 가능성이 크다. 또한, T1 강조 영상은 FDG-PET보다 높은 공간 해상도를 가지고 있기 때문에 FDG-PET의 구조적인 분석이 불가능한 한계점을 극복할 수 있었다. 동일한 환자의 FDG-PET과 T1 강조 영상을 사용함에 따라 서로 다른 모달리티(modality)의 영상에 대한 상호정보량(mutual information)을 이용한 강제 선형 정합(크기 변환을 제외한 회전 및 평행 이동)을 적용함으로써 상호 보완할 수 있었다.

뇌 영상을 서로 정합하는 과정에서 분석 대상의 대부분이 피질에서부터 비롯되기 때문에 피질 표면 공간 정합 방법(surface-based spatial normalization)이 전체 뇌 체적을 사용하는 방법보다 더 민감한 결과를 보이게 된다[25]. 또한, 대뇌 피질 표면 정합 방법은 완벽한 정합을 보장할 수는 없지만 SUVR\_vol보다 대뇌 피질의 고랑과 이랑을 정렬할 때 더 정확할 수 있다[25,26]. 이러한 사실에 근거하여 SUVR\_vol과 SUVR\_surf을 비교하였을 때, SUVR\_surf이 더 민감할 것으로 기대하였다. 전체적으로는 어느 방법이 현저하게 민감도가 높다 할 수 없지만, 일관성이 없다고 알려진 MCI 환자군에 대한 FDG 패턴을 정상군과 비교했을 때, 왼쪽 측두엽에서 유의미한 차이가 있다는 점을 발견하였다.

## V. 결 론

전두엽, 후두엽, 측두엽, 두정엽 좌우 8개 영역을 기준으로 각각 SUVR\_vol 방법과 SUVR\_surf 방법의 관심 영역별 평균과 표준 편차를 비교하였을 때 AD 환자군의 경우 후두엽을 제외한 모든 영역에서 정상군과 유의미한 차이가 있었으나, MCI 환자군과는 두정엽, 측두엽에서 유의미한 차이가 있었다. 또한 MCI 환자군과 정상군 간에는 피질 표면 기반 분석에서 왼쪽 측두엽 부분만이 유의미한 차이를 보였다.

본 연구의 SUVR\_vol 및 SUVR\_surf 분석의 결과에서 SUVR\_surf 방법이 유일하게 왼쪽 측두엽에서 유의미한 차이가 있다는 점을 고려한다면 PET 데이터를 통한 그룹 간 분석을 할 때 보다 의미있는 결과를 도출할 것으로 기대된다.

## 참고문헌

- [1] C. Marcus, E. Mena, and R. M. Subramaniam, "Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease," *Clinical nuclear medicine*, vol. 39, pp. e413, 2014.
- [2] V. J. Lowe, B. J. Kemp, C. R. Jack, M. Senjem, S. Weigand, M. Shiung, *et al.*, "Comparison of 18F-FDG and PiB PET in cognitive impairment," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 50, pp. 878-886, 2009.
- [3] N. Smailagic, M. Vacante, C. Hyde, S. Martin, O. Ukoumunne, and C. Sachpekidis, "18F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)," *The Cochrane Library*, 2015.
- [4] H. Barthel, H.-J. Gertz, S. Dresel, O. Peters, P. Bartenstein, K. Buerger, *et al.*, "Cerebral amyloid- $\beta$  PET with florbetaben (18 F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study," *The Lancet Neurology*, vol. 10, pp. 424-435, 2011.
- [5] C. R. Jack, H. J. Wiste, T. G. Lesnick, S. D. Weigand, D. S. Knopman, P. Vemuri, *et al.*, "Brain  $\beta$ -amyloid load approaches a plateau," *Neurology*, vol. 80, pp. 890-896, 2013.
- [6] B. S. Ye, S. W. Seo, C. H. Kim, S. Jeon, G. H. Kim, Y. Noh, *et al.*, "Hippocampal and cortical atrophy in amyloid-negative mild cognitive impairments: comparison with amyloid-positive mild cognitive impairment," *Neurobiology of aging*, vol. 35, pp. 291-300, 2014.
- [7] A. D. Joshi, M. J. Pontecorvo, C. M. Clark, A. P. Carpenter, D. L. Jennings, C. H. Sadowsky, *et al.*, "Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F 18 in patients with Alzheimer's disease and cognitively normal subjects," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, pp. 378-384, 2012.
- [8] K. E. Pike, G. Savage, V. L. Villemagne, S. Ng, S. A. Moss, P. Maruff, *et al.*, " $\beta$ -amyloid imaging and memory in nondemented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease," *Brain*, vol. 130, pp. 2837-2844, 2007.
- [9] J. Tohka, A. Zijdenbos, and A. Evans, "Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI," *Neuroimage*, vol. 23, pp. 84-97, 2004.
- [10] H.-J. Park, J. D. Lee, J. W. Chun, J. H. Seok, M. Yun, M.-K. Oh, *et al.*, "Cortical surface-based analysis of 18F-FDG PET:

- measured metabolic abnormalities in schizophrenia are affected by cortical structural abnormalities,” *Neuroimage*, vol. 31, pp. 1434-1444, 2006.
- [11] J. G. Sled, A. P. Zijdenbos, and A. C. Evans, “A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 17, pp. 87-97, 1998.
- [12] A. P. Zijdenbos, R. Forghani, and A. C. Evans, “Automatic” pipeline” analysis of 3-D MRI data for clinical trials: application to multiple sclerosis,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 21, pp. 1280-1291, 2002.
- [13] S. M. Smith, “Fast robust automated brain extraction,” *Human brain mapping*, vol. 17, pp. 143-155, 2002.
- [14] D. L. Collins, P. Neelin, T. M. Peters, and A. C. Evans, “Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space,” *Journal of computer assisted tomography*, vol. 18, pp. 192-205, 1994.
- [15] J. S. Kim, V. Singh, J. K. Lee, J. Lerch, Y. Ad-Dab’bagh, D. MacDonald, *et al.*, “Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification,” *Neuroimage*, vol. 27, pp. 210-221, 2005.
- [16] O. Lyttelton, M. Boucher, S. Robbins, and A. Evans, “An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis,” *Neuroimage*, vol. 34, pp. 1535-1544, 2007.
- [17] K. Im, J.-M. Lee, O. Lyttelton, S. H. Kim, A. C. Evans, and S. I. Kim, “Brain size and cortical structure in the adult human brain,” *Cerebral Cortex*, vol. 18, pp. 2181-2191, 2008.
- [18] U. Yoon, J.-M. Lee, K. Im, Y.-W. Shin, B. H. Cho, I. Y. Kim, *et al.*, “Pattern classification using principal components of cortical thickness and its discriminative pattern in schizophrenia,” *Neuroimage*, vol. 34, pp. 1405-1415, 2007.
- [19] R. Ossenkoppele, N. Tolboom, J. C. Foster-Dingley, S. F. Adriaanse, R. Boellaard, M. Yaqub, *et al.*, “Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C] PIB,[18F] FDDNP and [18F] FDG PET,” *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 39, pp. 990-1000, 2012.
- [20] S. Minoshima, N. L. Foster, A. A. Sima, K. A. Frey, R. L. Albin, and D. E. Kuhl, “Alzheimer’s disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation,” *Annals of neurology*, vol. 50, pp. 358-365, 2001.
- [21] L. Mosconi and D. H. Silverman, “FDG PET in the evaluation of mild cognitive impairment and early dementia,” in *PET in the Evaluation of Alzheimer’s Disease and Related Disorders*, ed: Springer, 2009, pp. 49-65.
- [22] K. Chen, J. B. Langbaum, A. S. Fleisher, N. Ayutyanont, C. Reschke, W. Lee, *et al.*, “Twelve-month metabolic declines in probable Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment assessed using an empirically pre-defined statistical region-of-interest: findings from the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative,” *Neuroimage*, vol. 51, pp. 654-664, 2010.
- [23] S. Morbelli, A. Piccardo, G. Villavecchia, B. Dessi, A. Brugnolo, A. Piccini, *et al.*, “Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study,” *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 37, pp. 36, 2010.
- [24] J. C. Patterson, D. L. Lilien, A. Takalkar, and J. B. Pinkston, “Early detection of brain pathology suggestive of early AD using objective evaluation of FDG-PET scans,” *International Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 2011, 2011.
- [25] A. Tucholka, V. Fritsch, J.-B. Poline, and B. Thirion, “An empirical comparison of surface-based and volume-based group studies in neuroimaging,” *Neuroimage*, vol. 63, pp. 1443-1453, 2012.
- [26] D. Riviere, J.-F. Mangin, D. Papadopoulos-Orfanos, J.-M. Martinez, V. Frouin, and J. Régis, “Automatic recognition of cortical sulci of the human brain using a congregation of neural networks,” *Medical image analysis*, vol. 6, pp. 77-92, 2002.