

## 자동화 프로그램을 이용한 아동의 전체두개강내용적 평가

충북대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 충북대학교 심리학과<sup>2</sup>

이정환<sup>1</sup> · 김지은<sup>1</sup> · 임성진<sup>1</sup> · 주가원<sup>1</sup> · 김시경<sup>1</sup> · 손정우<sup>1</sup> · 신철진<sup>1</sup> · 이상익<sup>1</sup> · 김혜리<sup>2</sup>

### Total Intracranial Volume Measurement for Children by Using an Automatized Program

Jeonghwan Lee, MD,<sup>1</sup> Ji-eun Kim, MD,<sup>1</sup> Sungjin Im, MD,<sup>1</sup> Gawon Ju, MD,<sup>1</sup> Siekyeong Kim, MD,<sup>1</sup>  
Jung-Woo Son, MD,<sup>1</sup> Chul-Jin Shin, MD,<sup>1</sup> Sang-Ick Lee, MD,<sup>1</sup> Hei-Rhee Ghim, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychology, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

**Objectives** Total intracranial volume (TIV) is a major nuisance of neuroimaging research for interindividual differences of brain structure and function. Authors intended to prove the reliability of the atlas scaling factor (ASF) method for TIV estimation in FreeSurfer by comparing it with the results of manual tracing as reference method.

**Methods** The TIVs of 26 normal children and 26 children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) were obtained by using FreeSurfer reconstruction and manual tracing with T1-weighted images. Manual tracing performed in every 10th slice of MRI dataset from midline of sagittal plane by one researcher who was blinded from clinical data. Another researcher performed manual tracing independently for randomly selected 20 dataset to verify interrater reliability.

**Results** The interrater reliability was excellent (intraclass coefficient = 0.91,  $p < 7.1e-07$ ). There were no significant differences of age and gender distribution between normal and ADHD groups. No significant differences were found between TIVs from ASF method and manual tracing. Strong correlation between TIVs from 2 different methods were shown ( $r = 0.90$ ,  $p < 2.2e-16$ ).

**Conclusions** The ASF method for TIV estimation by using FreeSurfer showed good agreement with the reference method. We can use the TIV from ASF method for correction in analysis of structural and functional neuroimaging studies with not only elderly subjects but also children, even with ADHD.

**Key Words** Total intracranial volume · Atlas scaling factor · FreeSurfer · Structural neuroimaging · ADHD.

Received: May 30, 2014 / Revised: June 16, 2014 / Accepted: June 24, 2014

Address for correspondence: Siekyeong Kim, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Chungbuk National University, 52 Naesudong-ro, Seowon-gu, Cheongju 361-711, Korea

Tel: +82-43-269-6187, Fax: +82-43-267-7951, E-mail: poshong@chungbuk.ac.kr

## 서 론

정신의학영역에서 신경영상 연구가 활발함에 따라 결과 영상 해석에 영향을 미치는 부수적인 요인에 대한 관심이 증가하였다. 예를 들어 머리의 크기는 구조적 연구뿐만 아니라 기능적인 연구에서도 나이나 성별 못지 않게 보정해야 할 중요한 요인이다.<sup>1-3</sup> 많은 연구에서 머리의 크기를 반영할 수 있는 값으로 키나 몸무게와 같은 신체 지표를 활용하거나<sup>4</sup> 머리 둘레를 직접 측정하거나<sup>5</sup> 뇌영상 자료를 통한 전체두개강내용적(total intracranial volume)을 계산하기도 한다.<sup>1,6</sup>

뇌영상 자료를 이용하여 머리 크기를 평가하는 가장 기본적인 방법은 두개강을 손으로 그려 추적하는 수동 추적 방법(manual tracing)이지만<sup>7</sup> 이는 검사자의 숙련도에 따라 일관성이 떨어지고 시간과 노력이 많이 소모되어 일반적으로 사용하기는 어렵다.<sup>8</sup>

이에 대한 대안으로 신경영상 연구에서 전체두개강내용적을 자동으로 결정해 주는 프로그램을 사용할 수 있다. 신경영상 연구에 흔히 사용되는 FreeSurfer<sup>9</sup>나 SPM<sup>10</sup>과 같은 프로그램으로 전체두개강내용적을 계산할 수 있으며 최근에는 이들 프로그램에 비해 신속하게 전체두개강내용적을 확인할

수 있는 프로그램이 보고되기도 하였다.<sup>8)</sup>

FreeSurfer는 전체두개강내용적을 평가하기 위해서 Buckner 등<sup>6)</sup>이 개발한 아틀라스 비례 요인(atlas scaling factor, 이하 ASF) 방법을 이용한다. 즉, 이 프로그램에서는 재구성에 사용하는 T1 영상을 아틀라스에 공간적으로 등록하기 위해 사용한 ASF 값을 통하여 추정 전체두개강내용적(estimated total intracranial volume)을 결정한다. 대상 영상이 FreeSurfer가 사용하는 '711-2C' 아틀라스 공간에 등록될 때 사용하는 변환값을 이용하여 추정 전체두개강내용적이 도출되는데, 이 방법으로 정상 성인이나 노인뿐만 아니라 치매로 위축된 개인의 전체두개강내용적도 정확하게 평가할 수 있었다.<sup>6)</sup> 이러한 보고 후에도 이 방법의 타당성을 위해 다양한 MRI 스캐너와 조사 집단을 이용하고 입증하여 웹사이트에 게시하고 있다.<sup>11)</sup>

하지만 Buckner 등<sup>6)</sup>의 기본 연구에서 주요 대상은 15세에서 96세 사이의 정상 혹은 인지장애가 있는 성인과 노인이 대부분이었고, 후속 자료에도 주로 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 자료와 같은 노인 자료가 주로 활용되었다. 또한 ASF 방법의 기본 주형이 되는 '711-2C' 목표 공간은 정상 노인을 잘 반영하기 위해 개발되었으므로<sup>12)</sup> 아동에 대한 근거가 부족한 것도 사실이다.

따라서 한국의 정상 아동과 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity, 이하 ADHD) 아동에서 ASF 방법을 이용하여 도출된 전체두개강내용적이 적절한지를 확인하고자 본 연구를 수행하였다. FreeSurfer 재구성을 통해 얻어진 추정 전체두개강내용적 값과 재구성에 사용된 영상을 대상으로 두개강 윤곽을 손으로 따라 추적한 수동 추적한 결과를 이용하여 수동 전체두개강내용적(manual total intracranial volume)을 계산하고 두 값을 비교함으로써 정상 혹은 ADHD 아동에서도 ASF 방법이 유효한지를 확인하고자 한다. 이상의 결과를 바탕으로 추후 국내에서 아동을 대상으로 하는 다양한 대뇌 부위의 용적, 피질의 두께와 같은 구조 연구와 기능을 평가하는 신경영상 연구의 주요 보정 요인으로 ASF 방법을 활용한 추정 전체두개강내용적 값의 효용성을 높일 수 있을 것이다.

## 방 법

### 연구 대상

ADHD군은 서울 소재의 개인 정신과 의원 및 충북대학교 병원 외래를 통하여 27명을 모집하였다. 이 중 해부학적 이상이 발견된 1명이 탈락하여 총 26명이 포함되었다. 정상대조군은 서울 소재의 중학교 및 광고를 통해 27명을 모집하였으며, 해부학적 이상이 발견된 1명이 탈락하여 총 26명이 포함되었

다. 모든 피험자에게 연구의 목적이 충분히 설명하고 동의를 받았으며 최종적으로 총 52명의 영상결과가 분석에 사용되었다. 본 연구의 연구 계획서는 충북대학교병원 생명의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았다.

### 영상 획득

모든 피험자들의 영상은 고려대학교뇌영상센터의 3.0 Tesla SIEMENS MAGNETOM Trio Tim(Siemens Medical System, Erlingen, Germany) 스캐너를 이용하여 1 mm 두께로 연속된 시상면(sagittal images)의 T1 영상(T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient echo)을 얻었다(echo time = 2.52 msec, repetition time = 1900 msec, flip angle = 9°, 256 × 256 acquisition matrix, field of view = 220 mm, 1 × 1 × 1 mm voxels).

### 두개강내용적 측정

획득한 모든 영상은 Mac OS X 플랫폼하에서 기본 설정의 FreeSurfer(version 5.2.0)<sup>9)</sup>를 이용하여 처리하였다. 대뇌 구조 분석에 대한 이 프로그램의 방법과 실용성은 이전 문헌에 의해 입증되었다.<sup>13)14)</sup> 이 프로그램에서 추정 전체두개강내용적은 ASF 방법에 의해 결정된다.<sup>6)</sup> ASF 방법 중 비례 요인은 원래의 T1 영상을 아틀라스에 공간적으로 등록하기 위해 사용된 변환 행렬의 결정 요인이다. 따라서, ASF 값은 아틀라스 주형에 등록하는 과정에서 용적의 팽창(ASF > 1) 혹은 수축(ASF < 1)을 의미한다. FreeSurfer 4.2.0 이후 버전부터는 추정 전체두개강내용적 평가를 위해서 MNI 305 아틀라스<sup>15)</sup>에 등록되어 있는 '711-2C' 아틀라스를 사용한다.

### 수동 추적(Manual tracing)

전체두개강내용적에 대한 수동 추적 평가는 Eritaia 등<sup>1)</sup>과 Buckner 등<sup>6)</sup>이 사용한 방법을 개정하여 시행하였다. 영상의 확인과 수동 추적은 27인치 애플 선더볼트 LED 모니터와 애플 매직 트랙패드(Apple Inc., Cupertino, CA, USA)를 이용하였다. 이상의 환경에서 FMRIB Software Library(이하 FSL) package<sup>16)</sup>에 포함되어 있는 FSLview의 펜툴을 이용하여 정중시상면을 시작으로 양측 바깥쪽으로 매 10번째 단면(1-cm 간격)에서 두개강내 공간의 윤곽을 추적하였다. 정중시상면은 주로 대뇌수도(cerebral aqueduct)가 가장 명료하게 보이는 단면으로 결정하였다. 두개강 추적에 대한 주요 랜드마크에 대해서는 Eritaia 등<sup>1)</sup>이 제시한 방법을 따랐다(Fig. 1). 용적의 계산은 AFNI suite<sup>17)18)</sup>에 포함된 region of interest average plugin을 이용하여 도출한 각 단면의 면적에 10을 곱한 값을 최종 수동 전체두개강내용적으로 결정하였다. 모든

수동 추적은 대상자의 연령이나 성별, 진단을 모르는 한 연구자(LJH)에 의해 수행되었으며, 무작위로 선택한 20예(평균연령  $13.15 \pm 0.81$ , 남아 13명, 여아 7명, ADHD군 12명, 정상군 8명)에 대하여 다른 연구자(KSK)가 독립적으로 수행하고 평가자 간의 신뢰도를 측정하였다.<sup>19)</sup> 평가자의 무작위 선택을 가정한 급내상관계수(intraclass correlations)는 0.91이었다(95% confidence interval = 0.78–0.96,  $p < 7.1e-07$ ).

### 통계분석

통계분석은 R 통계 패키지 version 2.13.2<sup>20)</sup>를 사용하였다. 대상자의 특성과 집단 비교는 비모수검정과 카이제곱법을 사용하였으며 전체두개강내용적 평가 방법 간의 상관성은 피어슨 상관분석을 사용하였다. 상관관계의 강도에 대한 집단 비교

**Table 1.** Demographic characteristics of normal children and children with ADHD

|                                      | ADHD (n = 26)          | Control (n = 26)       |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Age, years                           |                        |                        |
| 12                                   | 4                      | 6                      |
| 13                                   | 11                     | 11                     |
| 14                                   | 7                      | 3                      |
| 15                                   | 4                      | 6                      |
| Mean $\pm$ SD                        | $13.42 \pm 0.95$       | $13.35 \pm 1.09$       |
| Gender                               |                        |                        |
| Male                                 | 17                     | 15                     |
| Female                               | 9                      | 11                     |
| TIV, mm <sup>3</sup> , mean $\pm$ SD |                        |                        |
| Manual tracing                       | $1513691 \pm 162680.4$ | $1514329 \pm 119330.7$ |
| ASF                                  | $1509120 \pm 163453.6$ | $1507419 \pm 112543.0$ |

No group differences by chi-square test or Mann-Whitney U test. ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, TIV : total intracranial volume, ASF : atlas scaling factor, SD : standard deviation

는 Fisher r-to-z transformation을 이용하였다.<sup>21)</sup>

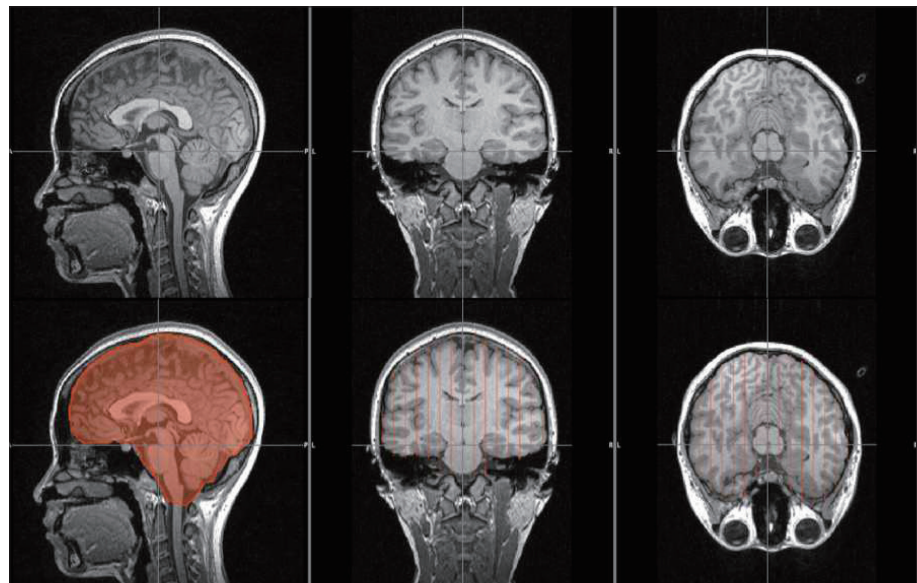
## 결 과

대상자의 나이와 성별 특성은 Table 1에 기술하였다. ADHD군과 대조군은 동일하게 26명이었으며 연령과 성별의 분포에 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). 또한 연령값, 수동 추적과 ASF 방법으로 구한 전체두개강내용적에서도 군 간의 차이는 관찰되지 않았다( $p > 0.05$ ).

ADHD군과 대조군을 모두 포함하는 52명에 대한 상관분석에서 강력한 양의 상관관계가 관찰되었다( $r = 0.90$ ,  $p < 2.2e-16$ )(Fig. 2). 이러한 상관성을 군별로 비교하였을 때, ADHD군( $r = 0.92$ ,  $p < 4.6e-11$ )이 대조군( $r = 0.88$ ,  $p < 4.2e-09$ )에 비해 상관성이 더 크게 나타났으나 이러한 차이의 통계적 유의성은 관찰되지 않았다(Fisher r-to-z transformation,  $z = 0.72$ ,  $p = 0.24$ )(Fig. 3).

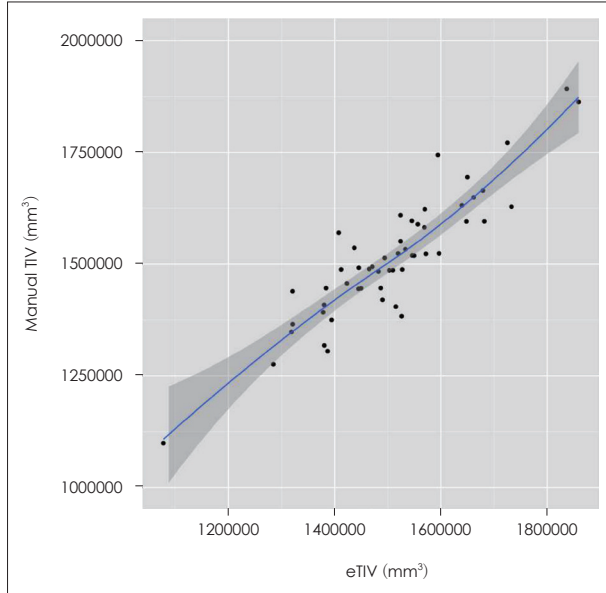
## 고 찰

생후 발달 과정에서 전체두개강내용적 변화는 대뇌 성장에 주로 영향을 받는데, 전체두개강내용적은 생후 5년 사이에 가장 많이 성장하며 최종적으로 16~20세 사이에 최종 크기에 도달해서 이후 사망할 때까지 유의한 변화를 보이지 않는다.<sup>22)23)</sup> 게다가 전체두개강내용적은 성별, 체구, 인종에 따른 편차가 크기 때문에<sup>24)</sup> 정신장애나 신경퇴행질환 발생 후 대뇌 전체 혹은 특정 대뇌 부위의 용적 변화에 대한 표준화 요인으로 안정적이고 정확한 기준을 제시한다.<sup>1)</sup> 한편 정상 노화나 치매로 인한 대뇌 위축이 발생하더라도 일정하게 유지되기 때문에<sup>6)</sup> 전

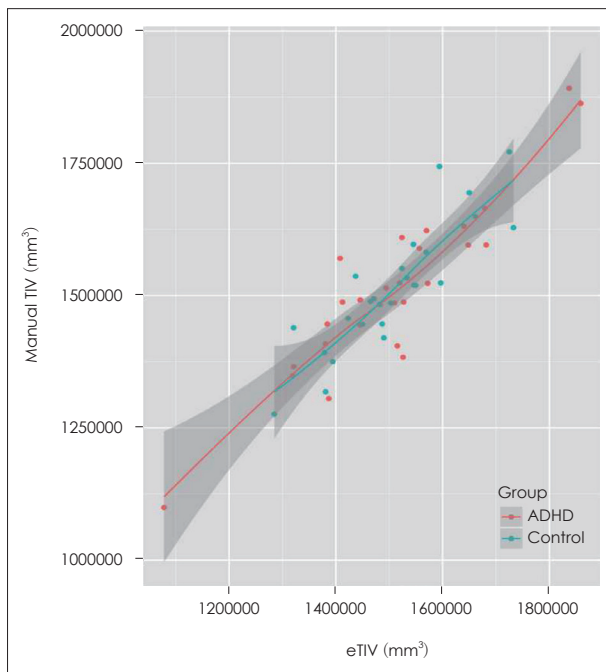


**Fig. 1.** Example of manual tracing in atlas space are shown for 14 year-old girl with ADHD. ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder.

체두개강내용적은 개인의 일생에 있어 성숙한 대뇌의 용적을 잘 반영한다. 이로 인하여 병전 지능이나 학력과 함께 신경퇴행질환에 저항하는 인지적 저장고(cognitive reserve)로서의 가치를 지닌다.<sup>25)26)</sup> 따라서 전체두개강내용적의 평가에 대한 다



**Fig. 2.** Correlation of TIVs measured by manual tracing and ASF method in whole population (n = 52).  $r = 0.90$ ,  $p < 2.2e-16$  by Pearson correlation test. ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, eTIV : estimated total intracranial volume, ASF : atlas scaling factor.



**Fig. 3.** Correlation of TIVs measured by manual tracing and ASF method by groups (n = 26 in both groups). ADHD :  $r = 0.92$ ,  $p < 4.6e-11$  by Pearson correlation test, Control :  $r = 0.88$ ,  $p < 4.5e-09$  by Pearson correlation test. ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, eTIV : estimated total intracranial volume, ASF : atlas scaling factor.

양한 방법들이 제시되어 연구에 활용되고 있다.

과거에는 실험실에서 시신을 이용해 직접적으로 전체두개강내용적을 측정하였지만<sup>27)</sup> 뇌영상 기법의 발전으로 인하여 이제는 생체에서 뇌영상 자료를 이용한 측정이 가능하다. 또한 많은 뇌영상 프로그램의 자동화 파이프라인을 통하여 별도의 수작업 없이 추정 전체두개강내용적을 확인할 수 있다. 이 중 FreeSurfer는 미국 매사추세츠 종합병원의 Martinos Center for Biomedical Imaging에서 개발한 프로그램으로 대뇌 영상 자료의 분석과 시각화 도구의 집합이다. 여기에는 피질의 표면적과 두께, 연막(pial) 표면 정보, 백질의 분획(segmentation) 등에 대한 해부학적 분석 도구들이 포함되며 FreeSurfer Functional Analysis Stream과 같은 자체의 기능영상 분석 도구 이외에 기능영상 분석 도구인 FSL<sup>16)</sup>과 호환되며 개방형 프로그램이기 때문에 뇌영상 연구에 있어 보편적인 활용가치가 있다.<sup>28)</sup>

하지만 앞서 언급하였듯, FreeSurfer는 ASF를 이용하여 추정 전체두개강내용적을 산출하는데, 이로 인하여 대상 집단의 특성에 영향을 받는다. 또한 재구성에 T1 영상만을 이용하는 것이 지리적인 왜곡을 일으켜 두개강 윤곽을 제대로 구분하지 못할 수 있다. 이러한 문제로 인하여 FreeSurfer에서 산출된 추정 전체두개강내용적이 임상 집단에 따라 과도하게 추정된다는 제기가 있었다.<sup>29)30)</sup>

이번 연구에서는 이러한 문제점을 확인하기 위하여 이전 연구에서 타당하게 입증된 수동 추적 방법을 사용하여 비교하였다. 예상과 달리 ASF 방법으로 산출된 추정 전체두개강내용적이 수동으로 추적한 전체두개강내용적에 비해 약간 작았으며 이러한 차이는 통계적으로 유의하지는 않았다. 하지만 이 두 용적은 Buckner 등<sup>6)</sup>의 연구와 거의 일치하는 수준의 유의한 상관관계를 보여 ASF 방법으로 평가한 용적을 영상분석에 활용하는 데 문제가 없을 것으로 보인다.

집단별로 비교했을 때, 두 집단 모두 강력한 상관성을 보였고 상관성의 강도에는 집단 간의 차이는 없었다. 하지만 단순한 상관계수를 비교했을 때 ADHD군이 더 높은 상관성을 보였다. ADHD군은 정상군과 비교해서 전체두개강내용적의 편차가 더 컸다. 12세에서 15세 사이는 아직 전체두개강내용적의 변화가 멈추지 않은 시기로서 전체두개강내용적의 분포도 발달 단계에 따라 다양하다. 일정한 연령대에서 대뇌 발달의 측면에서 ADHD군이 정상군에 비해 더욱 다양한 단계를 밟고 있을 가능성이 있어 보다 다양한 크기의 대뇌와 전체두개강내용적이 존재할 것으로 가정할 수 있다. 일정 범위의 전체두개강내용적에 비해 보다 넓은 범위의 용적 평가에 일치도가 높다는 것은 전체두개강내용적에 대한 두 측정 방법이 다양한 크기의 대뇌에서 더욱 상호 적용이 가능함을 제시한다. 특

히 이전에 검증해 보지 못한 15세 이하 집단에서도 ASF 방법이 충분히 활용 가능하며, 다양한 발달 과정에서 다른 크기를 보이는 집단과 다른 인종에서도 전체두개강내용적을 추정하는 데 무리가 없음을 보여주고 있다.

상대적으로 적은 표본수와 전체두개강내용적의 구분을 더욱 명료하게 해줄 수 있는 T2 영상을 활용하지 못한 점이 본 연구의 제한점이 될 수 있다. 하지만 해당 연령에서 질병군과 정상군을 포함함으로써 다양한 발달 단계의 대뇌 영상이 포함되었고 그럼에도 강력한 상관성이 관찰되었기 때문에 ASF 방법의 타당성을 충분히 입증할 수 있었다. Buckner 등<sup>6)</sup>은 T1과 T2 영상 모두 활용하였고 Ambarki 등<sup>8)</sup>은 T2 영상을 사용하였다. 하지만 T1 영상으로도 수동 추적이 가능할 만큼 충분히 두개강 윤곽을 확인할 수 있으며<sup>29)30)</sup> 본 연구에서는 3T MRI로 획득한 1 mm 해상도의 고해상 영상을 사용하였기 때문에 이러한 문제를 극복할 수 있었을 것으로 보인다.

마지막으로, 예상과 달리 수동 추적한 용적이 이전 문헌에서 과대 평가의 위험성이 있다<sup>29)30)</sup>고 하는 ASF 방법보다 더 크게 평가된 것에 대한 의문이 있을 수 있다. 또한 다른 분석 도구를 이용하여 백인의 전체두개강내용적을 측정할 경우보다 한국인을 대상으로 한 본 연구에서 도출된 전체두개강내용적 값이 더 컸다. 인종의 차이를 고려하더라도, 한국인 시신에서 사후에 쌀로 두개강을 채워 측정된 전체두개강내용적 값에 비해 본 연구의 값은 더 높게 나타났다. ASF 방법의 과대 평가를 보고한 연구는 주로 대뇌 위축이 진행된 알츠하이머 병이나 의미 치매(semantic dementia) 환자군으로 노인을 대상으로 하였다.<sup>29)30)</sup> 이러한 대상 집단의 차이와 함께 측정에서 사용한 수동 추적 방법의 차이가 작용했을 것이다. 그럼에도 불구하고 뇌영상 분석에서 전체두개강내용적을 보정하기 위한 분율 분석이나 회귀 잔류 분석 모두 전체두개강내용적의 절대값이 아닌 상대값을 활용한다.<sup>31)</sup> 따라서 실제 분석에서 전체두개강내용적의 절대값보다는 상대적인 비율이 더 중요할 것이다. 수동 추적한 값과 ASF 방법으로 획득한 전체두개강내용적이 강력한 상관성을 보이기 때문에 FreeSurfer를 이용하고 구조 및 기능 분석을 하여 얻어진 전체두개강내용적이 16세 이하의 모든 발달 단계를 포함한 아동의 실제값을 적절한 비율로 반영하고 있다고 할 수 있으며 높은 활용가치를 가질 것이다.

**중심 단어:** 전체두개강내용적 · 아틀라스 비례 요인 · FreeSurfer · 구조적 뇌영상 · 주의력결핍 과잉행동장애.

#### Acknowledgments

이 연구는 2011년도 한국연구재단의 지원(32A-2011-1-B00299)을 받아 수행되었음.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Eritiaia J, Wood SJ, Stuart GW, Bridle N, Dudgeon P, Maruff P, et al. An optimized method for estimating intracranial volume from magnetic resonance images. *Magn Reson Med* 2000;44:973-977.
- 2) Bigler ED, Tate DF. Brain volume, intracranial volume, and dementia. *Invest Radiol* 2001;36:539-546.
- 3) Barnes J, Ridgway GR, Bartlett J, Henley SM, Lehmann M, Hobbs N, et al. Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance? *Neuroimage* 2010;53:1244-1255.
- 4) Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein KH, Edwards N, Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:461-465.
- 5) Perneckzy R, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, Bickel H, Kurz A. Head circumference, apolipoprotein E genotype and cognition in the Bavarian School Sisters Study. *Eur Psychiatry* 2012;27:219-222.
- 6) 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;23:724-738.
- 7) Ambarki K, Wählin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. MR imaging of brain volumes: evaluation of a fully automatic software. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:408-412.
- 8) Ambarki K, Lindqvist T, Wählin A, Petterson E, Warntjes MJ, Birgander R, et al. Evaluation of automatic measurement of the intracranial volume based on quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:1951-1956.
- 9) FreeSurfer [homepage on the Internet]. Charlestown, MA: Martinos Center for Biomedical Imaging [cited 2014 May 29]. Available from: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.
- 10) SPM [homepage on the Internet]. London: Wellcome Department of Cognitive Neurology [cited 2014 May 29]. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
- 11) eTIV [homepage on the Internet]. Charlestown, MA: Martinos Center for Biomedical Imaging [cited 2014 May 29]. Available from: <http://freesurfer.net/fswiki/eTIV>.
- 12) PALS Volume Normalization [homepage on the Internet]. St. Louis, MO: Van Essen Lab at Washington University in St. Louis [cited 2014 May 29]. Available from: [http://brainvis.wustl.edu/help/pals\\_volume\\_normalization/](http://brainvis.wustl.edu/help/pals_volume_normalization/).
- 13) Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179-194.
- 14) Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050-11055.
- 15) The McConnell Brain Imaging Centre [homepage on the Internet]. Montréal, QC: The McConnell Brain Imaging Centre [cited 2014 May 29]. Available from: <http://www.bic.mni.mcgill.ca>.
- 16) FSL [homepage on the Internet]. Oxford: FSL [cited 2014 May 29]. Available from: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk>.
- 17) AFNI/NIfTI server [homepage on the Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health [cited 2014 May 29]. Available from: <http://afni.nimh.nih.gov>.
- 18) Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 1996;29:162-173.
- 19) Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater

- reliability. *Psychol Bull* 1979;86:420-428.
- 20) The R Project for Statistical Computing [homepage on the Internet]. Wien: Institute for Statistics and Mathematics of Wirtschaftsuniversität Wien [cited 2014 May 29]. Available from: <http://r-project.org>.
  - 21) Significance of the Difference Between Two Correlation Coefficients [homepage on the Internet]. Poughkeepsie, NY: Vassar College [cited 2014 May 29]. Available from: <http://vassarstats.net/rdiff.html>.
  - 22) Knutson B, Momenan R, Rawlings RR, Fong GW, Hommer D. Negative association of neuroticism with brain volume ratio in healthy humans. *Biol Psychiatry* 2001;50:685-690.
  - 23) Wolf H, Kruggel F, Hensel A, Wahlund LO, Arendt T, Gertz HJ. The relationship between head size and intracranial volume in elderly subjects. *Brain Res* 2003;973:74-80.
  - 24) Sgouros S, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ, Natarajan K. Intracranial volume change in childhood. *J Neurosurg* 1999;91:610-616.
  - 25) Wolf H, Julin P, Gertz HJ, Winblad B, Wahlund LO. Intracranial volume in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia: evidence for brain reserve? *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:995-1007.
  - 26) Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Marcus DS, Benzinger TL, Mintun MA, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers, education, brain volume, and future cognition. *Arch Neurol* 2011;68:1145-1151.
  - 27) Epstein HT, Epstein EB. The relationship between brain weight and head circumference from birth to age 18 years. *Am J Phys Anthropol* 1978;48:471-473.
  - 28) FreeSurferWiki [homepage on the Internet]. Charlestown, MA: Martinos Center for Biomedical Imaging [cited 2014 May 29]. Available from: <http://freesurfer.net/fswiki/FreeSurferWiki>.
  - 29) Pengas G, Pereira JM, Williams GB, Nestor PJ. Comparative reliability of total intracranial volume estimation methods and the influence of atrophy in a longitudinal semantic dementia cohort. *J Neuroimaging* 2009;19:37-46.
  - 30) Lehmann M, Douiri A, Kim LG, Modat M, Chan D, Ourselin S, et al. Atrophy patterns in Alzheimer's disease and semantic dementia: a comparison of FreeSurfer and manual volumetric measurements. *Neuroimage* 2010;49:2264-2274.
  - 31) Sanfilipo MP, Benedict RH, Zivadinov R, Bakshi R. Correction for intracranial volume in analysis of whole brain atrophy in multiple sclerosis: the proportion vs. residual method. *Neuroimage* 2004;22:1732-1743.