

Temel Psikoradyoloji: Kısa Bir Gözden Geçirme

Derya Türeli¹, Abdullah Yıldırım²

¹Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Dr. Öğr. Üyesi, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Yazışma Adresi: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji Kliniği, Pendik-İstanbul / Türkiye

Telefon: 0505 785 1337

Faks: 0212 261 1799

E-mail: deryatureli@yahoo.com

Geliş tarihi: 01 Eylül 2018

Kabul tarihi: 06 Eylül 2018

ÖZET

Psikoradyoloji, psikiyatri ve radyolojinin kesişim noktasında, nörobilim ve nörogörüntüleme temelleri üzerine kurulu ve halen gelişim sürecindeki bir bilim alanı olup birincil hedefi psikiyatrik bozukluklarda beyindeki yapısal ve işlevsel bozulma örüntülerini girişimsel olmayan tıbbi görüntüleme yöntemleri ile nicel olarak tanımlayabilmektir. Psikoradyoloji çalışmaları psikiyatri ve nörobilim literatüründe belirgin oranda yer alır hale gelmiştir. Bu yazıda güncel literatürde sık karşılaştığımız üç görüntüleme tekniği basitçe açıklanacak, çıkarımların dayandığı analitik modellerin imkan ve kısıtlılıkları özetlenecek, ve psikoradyolojinin gelecekteki hedef ve olası kullanım alanlarına değinilecektir.

Anahtar sözcükler: Psikoradyoloji; nörogörüntüleme; vokselleme temelli morfolometri; difüzyon tensör görüntüleme; fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme.

ABSTRACT

Basic Psychoradiology: A Brief Review

Psychoradiology, a newly developing field at the intersection of psychiatry and radiology, and based on foundations of neuroscience and neuroimaging, primarily targets to quantitatively define patterns of structural and functional brain aberrations in psychiatric disorders by utilizing non-invasive medical imaging methods. Psychoradiology studies appear significantly more frequent in current psychiatry and neuroscience literature. This manuscript aims to briefly explain three commonly used imaging techniques, summarize capabilities and limitations of respective deductive analytic models, and cite future directions and potential utilities of psychoradiology.

Keywords: Psychoradiology; neuroimaging; voxel based morphometry; diffusion tensor imaging; functional magnetic resonance imaging.

GİRİŞ

Tıbbi görüntüleme ve laboratuvar bulguları modern tıp bilimlerinde hastalıkların tanısı ve tedaviyi yönlendirmede en önemli araçlar olma durumunda iken psikiyatrik bozukluklarda tanı halen çok büyük oranda semiyolojik olup tedavinin yönlendirilmesi ve prognoza dair çıkarımlara olguların semptom ve davranışlarının gözlemi sayesinde ulaşılmaktadır. İnsan davranış örüntülerinin ileri derecede karmaşık olması nedeniyle hayvan modellerine uygulanması da çoğunlukla mümkün olmayıp hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasında hayvan laboratuvarının katkısı, diğer tıbbi bilimlerin aksine, sınırlı kalmıştır.^{1,2} Psikiyatrik bozukluklarda altta yatan nörobiyolojik problemin ortaya konması geleneksel olarak post-mortem çalışmalara ve ampirik medikasyonlar ile anekdotal cerrahi girişimlere alınan yanıtlara dayanmak durumunda kalmıştır.

Öte yandan, modern teknolojinin sunduğu imkanların artmasıyla birlikte, tıbbi görüntüleme ve klinik genetik araştırmalar günümüzde psikiyatri bilimine de doğrudan ve önemli katkılar sağlayabilir hale gelmiştir. Magnetik rezonans ve moleküler görüntüleme gibi tanılama teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde artık beyin anomali profilleri ile farklı psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki daha kesin olarak anlaşılabilir hale gelmiştir. Psikoradyoloji işte bu noktada devreye girmektedir. Adından da anlaşılacağı üzere, psikiyatri ve radyolojinin kesişim noktasında ve halen gelişim sürecindeki bir bilim alanı olan psikoradyoloji, nörobilim ve nöroradyoloji temelleri üzerine kurulmuştur. Birincil amacı psikiyatrik bozuklukları olan bireylerin merkezi sinir sistemlerindeki yapısal ve işlevsel bozulma örüntülerini girişimsel olmayan nicel yöntemlerle saptayabilmektir.²

Artık, önceki dekadlardan farklı olarak, nörogörüntüleme temelli çalışmalar psikiyatri literatüründe belirgin şekilde yer alır ve hatta klinik psikiyatriyi yönlendirir hale gelmiştir.³ Ancak klinisyenin bu literatürü değerlendirebilmesi için öncelikle modern psikoradyolojinin teknik prensipleri ve analiz yöntemlerine dair temel bilgilere ihtiyacı olacaktır. Bu yazıda klinisyene güncel literatürde sık karşılaştığımız üç görüntüleme tekniği basitçe açıklanacak, çıkarımların dayandığı analitik modellerin imkan ve kısıtlılıkları özetlenecek, ve nihayetinde psikoradyolojinin gelecekteki hedeflerinden bahsedilecektir. Spesifik psikiyatrik bozukluklara dair güncel psikoradyolojik bulgu ve çıkarımlar literatürde geniş yer bulmuş olup bunların derlenmesi başka bir yazının konusudur.

YAPISAL VE İŞLEVSEL PSIKORADYOLOJİ

Magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) kontrast çözünürlüğü, yani gri ve beyaz cevher gibi birbirine yakın fiziksel özelliklere sahip dokular arasındaki ayrımı yapabilmeye yetisi, bilgisayarlı tomografiye göre dört kat fazladır.⁴ Bu nedenle psikoradyoloji çalışmaları da genellikle magnetik rezonans temelli çalışmalardır. MRG ile beyin yapısal ve işlevsel olmak üzere iki şekilde görüntülenebilmektedir. Yapısal görüntüleme yöntemleri ile beyin fiziksel yapısı araştırılır; yani elde edilen veriler anatomik olup olgunun düşünce, nöronal aktivite veya duygudurumundan bağımsızdır. İşlevsel ya da fonksiyonel görüntüleme ise serebral bölgesel kan akımının, hücre içi ve dışı serbest su moleküllerinin difüzyonunun, hücre içi glukoz metabolizmasının ya da lokal metabolitlerin göreceli konsantrasyonlarının ölçümü sayesinde indirekt olarak nöronal aktivitenin haritalanması söz konusudur.⁵

Voksel Temelli Morfometri

Güncel psikiyatri literatüründeki yapısal nörogörüntüleme çalışmaları büyük çoğunlukla voksel temelli morfometriye (voxel based morphometry, VBM) dayanmaktadır. MRG ile sinyal alınan en küçük birim nöral doku hacmine voksel adı verilir. Bir bilgisayar monitoründeki görüntülerin piksel (picture x element) adı verilen minik karelerden oluşmasına benzer şekilde magnetik rezonans ince-

lemelerde de anatomik detaylar bu birim hacimlerden, yani vokselardan (volume x element), alınan sinyal doygunluğuna göre oluşturulmaktadır.^{4,5} Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması şeklindeki VBM çalışmalarında beynin çeşitli lokalizasyonlarındaki gri cevher kalınlığı, girus yüzey alanları, derin nukleuslar dahil gri ve beyaz cevher hacimlerinin ölçümleri yapılabilmektedir. Sonuçların güvenilir olabilmesi için öncelikle incelemelerin aynı ya da en azından kritik parametreleri çok benzer olan sekanslar kullanılarak ve en az artefakt oluşturacak şekilde gerçekleştirilmiş olması gerekmektedir.⁶ Yani incelemeyi gerçekleştiren teknisyenin tecrübesi de dahil olmak üzere teknik faktörler kritik öneme sahiptir. İdeal kalitede bir MRG çekiminden sonra korteks kalınlığı veya kesitsel alan gibi ölçümler tam otomatize süreçlerle ya da manuel olarak gerçekleştirilebilir. Manuel ölçümlerde operatör tarafından bilgisayar faresi ya da trackball benzeri bir cihazla gri ve beyaz cevher sınırları ekran üzerinde işaretlenerek hesaplamalar bilgisayarca yapılır. Tahmin edilebileceği gibi bu şekilde yapılan ölçümler gözardı edilemeyecek derecede öznel olup uygulayıcılar arası konsensüs de idealden çok uzakta olabilmektedir. Bu durumda ölçüm sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olsa dahi hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalama farklılıkların milimetrenin kesirleri ile ifade edildiği çalışmalarda aslında bu kabul edilemez bir sınırlılıktır. Tanımı itibarıyla VBM manuel ölçüm olmaksızın tam otomatize beyin segmentasyon ve hesaplama algoritmalarının kullanımını zorunlu kılmaktadır.⁷ Ticari amaçlı ya da açık kaynak bilgisayar programları şeklinde sunulan bu uygulamalarda ölçümler anatomik şablon olarak kullanılan bir üç boyutlu beyin atlasına dayanmaktadır. Son yıllarda bu şablon beyin atlasının tüm popülasyonlara uygulanabilirliği tartışma konusu olmuştur. Özellikle uzakdoğu ile avrupa - kafkas ırkları arasındaki belirgin morfometrik farklılıklar nedeniyle ırklara özgü farklı atlasların oluşturulması gerekliliği gösterilmiştir.⁸⁻¹⁰

Difüzyon Tensor Görüntüleme

Difüzyon tensor görüntüleme (diffusion tensor imaging, DTI) tekniği su moleküllerinin hücre içi ve dışındaki difüzyon özelliklerine dayanır. Basitçe, su moleküllerinin rastgele tüm yönlerde dağılmak yerine doku içinde belirli bir yöne doğru difüze olma eğilimlerinin ölçümüdür. Bu sayede serbest su molekülü içeren beyin dokuları hakkında dolaylı da olsa bilgi elde edebiliriz. İzotropik difüzyon su moleküllerinin herhangi bir kısıtlama olmaksızın her yöne eşit dağılım göstermesi halidir. Öte yandan nöral dokuda hücre içi ya da dışındaki su molekülleri hücre zarı ve akson kılıfları gibi çeşitli moleküler bariyerler nedeniyle belirli bir yönde daha çok hareket etmek durumunda kalır ki buna anizotropik difüzyon denir. DTI temelli psikoradyoloji çalışmalarında sıklıkla iki nicel veri sunulmaktadır: Ortalama difüzyon (mean diffusivity, MD) ve fraksiyonel anizotropi (fractional anisotropy, FA). MD birim hacimdeki su moleküllerinin ortalama difüzyonunun ölçümü olup söz konusu hacim içindeki izotropik difüzyona engel bariyerlerin dolaylı bir ölçütüdür. Ancak MD su hareketinin yönü hakkında bilgi vermez. FA ise kısıtlanmış difüzyonun spesifik bir yönde ne kadar kısıtlandığının ölçümüdür. İzotropik yani tamamen rastgele difüzyonun FA değeri 0 iken tek bir yöne su hareketinin FA değeri 1 olarak ifade edilir. Silindirik şekilli aksonlar boyunca suyun net difüzyon yönünün akson trasesi ile paralel olması beklenir. Öte yandan beyaz cevher bütünlüğünün bozulduğu durumlarda suyun difüzyonu daha rastgele hale gelir ki bunun sonucunda ölçülen MD değeri yükselirken FA değeri azalır. Özetle, psikiyatri olgularında akson demetlerinin yoğunluğu, miyelinizasyon derecesi ve akson çapı gibi beyaz cevher fiziksel özelliklerindeki değişiklikler FA ve MD ile indirekt olarak ortaya konabilir.^{5,11}

DTI bunun dışında aksonların beyin içinde takip ettiği yolları haritalamada da yardımcı olur. Buna difüzyon traktografi (diffusion tractography, DTG) adı verilir. Fonksiyonel beyin görüntüleme

teknikleri ile difüzyon traktografinin birlikte kullanılması sayesinde eskiden birbiri ile ilgili anlaşılammış, anatomik açıdan uzak ancak fonksiyonel olarak ilişkili odaklar ve bunları birbirine bağlayan ağlar gösterilebilir hale gelmiştir.¹²

DTI temelli bulguları değerlendirirken bunların da kesin doğruyu yansıtmayabileceği unutulmamalıdır. DTG aksonal yolların kısmi olarak değerlendirmesinde başarılı, ancak tüm yolağı boyu boyunca anatomik olarak ortaya koymada yalancı negatifliği yüksek bir tekniktir. Bunun dışında DTG ile yeni yollar tanımlamak daha önceden histopatolojik seriler ile ispatlanmış yollar üzerinde çalışmaktan çok daha zordur; yalancı pozitiflik de idealin çok üstündedir. Traktografi ile afferent ve efferent yollar ayırd edilemez; aynı şekilde monosinaptik ve multisinaptik bileşmelerin ayırımı da yapılamaz. Bu yüzden alta yatan anatomiyi çok basite indirgeyebilir.^{12,13}

DTI ile ilgili diğer bir problem de FA değerinin beklenenin altında ölçülmesi durumunda nasıl yorumlanacağındaki belirsizliktir: Normal beyaz cevher ile karşılaştırıldığında myelin dejenerasyonu, aksonal fragmentasyon veya akson yoğunluğunda azalma gibi patolojik durumlarda FA'nin azalması beklenir. Ancak daha önceden tanımlanmamış bir yolağın anatomisinde akson liflerinde eğilme, liflerde yelpaze şeklinde ayrılma, ya da bilinmeyen bir yolak ile çaprazlanma durumlarında da, ki bunların hiçbirisi patolojik süreç değildir, FA yine normalden düşüktür. Ayrıca yolların birbirini çaprazladığı bir noktada aksonlarda kısmi dejenerasyon, yani nöropatoloji, mevcut ise bu sefer de o lokalizasyon için beklenenin üstünde FA ölçümleri yapılacaktır. Sonuçta "tensör" kendine özgü bir takım kısıtlılıkları olan bir matematiksel süreç ya da fonksiyonlar sıralamasıdır. Bu kısıtlılıkları aşmak için farklı veri eldesi protokolleri gerektiren karmaşık tensör dışı modeller de geliştirilmiştir; ancak bunların da başka yönlerden kısıtlılıkları vardır. Bu nedenle bir çalışmada kullanacağımız tensör ya da tensör-dışı algoritma seçimi araştırdığımız biyolojik soru ile ilişkili olmalıdır; kısıtlılıkları hakkında yeterince bilgimiz olmadan DTI yanlış biyolojik kanılar geliştirmemize neden olabilir.^{12, 14, 15} En nihayetinde, hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, alta yatan gerçek anatomik yapının sadece suyun difüzyon özellikleri ile açıklanamayacak kadar komplike olması muhtemeldir.

Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme

Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (functional magnetic resonance imaging, fMRG) belirli bir aktivite sırasında beynin uyarılan odaklarında serebral kan akımının lokal olarak artması prensibine dayanır. Kan akımı artışına bağlı olarak aktif nöral dokuda kan oksijen düzeyi artar ve deoksihemoglobin düzeyi düşer. Sonuçta inaktif beyin bölgeleri ile karşılaştırıldığında MRG sinyalinde lokal artışlar gözlenir. Bu fenomen kan oksijen düzeyine bağımlı etki (blood oxygen level dependent, BOLD) olarak adlandırılmıştır. Tekniğin belirgin avantajları arasında rutin MRG cihazı ile inceleme yapılabilmesi, damar içi ya da oral kontrast madde gerektirmemesi, pozitron ya da foton emisyonu söz konusu olmadığı için radyoaktif ajan kullanılmaması, invaziv olmaması ve hastanın medikal durumunun kontrendikasyon oluşturmaması sayesinde olgu üzerinde defalarca tekrarlanabilmesi sayılabilir.^{4,5} fMRG sırasında olgu kendisine verilen bir ödevi aldığı görsel, işitsel ya da taktik olabilecek spesifik bir stimulusa cevap olarak gerçekleştirilmeye çalışır. Bu ödev linguistik, semantik, fonolojik ya da başka herhangi bir kategoride olabilir. Bu esnada tek bir beyin kesitinden hızlı bir sekansla seri görüntüler alınarak BOLD sinyal değişiklikleri beyin hacmi üzerinde haritalandırılır. Tıbbi görüntüleme alanında yaklaşık 30 yıl önce tanımlanan bu teknik psikoradyolojiden önce başta tümör ve epilepsi cerrahisi planlaması olmak üzere geniş kullanım alanları bulmuştur.¹⁶⁻¹⁸

Literatürü değerlendirirken fMRG tekniğinin kısıtlılıkları da göz ardı edilmemelidir. Magnetik rezonans incelemenin tabiatı gereği aynı

anda üç boyutlu anatomiyi ve BOLD sinyalindeki dinamik değişimleri ideal bir hassasiyetle göstermek mümkün değildir. Bu yüzden fMRG uzaysal ve zamansal çözünürlüklerin kabul edilebilir bir uzlaşısı olarak kabul edilmelidir. Aslında fMRG esas nöral fonksiyonu gösterme açısından düşük bir zamansal çözünürlüğe sahiptir çünkü alınan sinyal nöronlardan değil dokuyu çevreleyen kandan gelmektedir; yapılan iş indirekt olarak nöronal aktivasyonu tahmin etmekten ibarettir. Nöral aktivite ile hemodinamik sinyal arasındaki fizyolojik ilişki çok karmaşık olup henüz kısmen anlaşılabilmiştir: Glukoz ve oksijen metabolizması, nörovasküler etkiler, serebral kan akımı, serebral venöz kan hacmi, kan oksijenizasyon düzeyi, hematokrit düzeyi, damar çapı, damar yönelimi, kan hacmi fraksiyonu ve magnetik alan gücü gibi kestirilmesi ve kontrolü zor pek çok faktör BOLD sinyali – zaman eğrisini etkiler. Bu ve henüz tanımlanmamış etkenlere bağlı olarak stimulus süresi ile buna cevaben elde olunan BOLD yanıtı her zaman direkt orantılı olmayabilir. Ayrıca iki misli BOLD sinyali iki kat nöral aktivite anlamına da gelmeyebilir. Tüm beyin odaklarında BOLD sinyal şiddeti ile nöral aktivasyon düzeyi arasındaki orantı sabit değildir; üstelik farklı tür stimuluslara cevaben elde olunan BOLD sinyali ile nöral aktivasyon düzeyi arasındaki orantı da sabit değildir. Bunun sonucunda ideal bir ölçüm modelinde olmasını beklediğimiz iki özellik, çizgisellik ve uniformite, fMRG incelemelerinde her zaman gözlenmeyebilir.^{16,19,20}

Ödev temelli fMRG incelemesinde sadece bir işleve dair ölçümler yapılırken, beyin istirahat durumunda iken fMRG haritalaması sayesinde çok sayıda nöral şebeke ve ilintileri aynı anda araştırılabilir.² Fonksiyonel görüntüleme sayesinde psikiyatrik bozukluklar ile ilintisinden sıkça bahsedilen Olağan Durum Şebekesi (default mode network, DMN) de dahil olmak üzere, birçok istirahat durumu şebekeleri (resting state networks, RSN) üzerinde çalışılabilir hale gelmiştir. RSN fMRG sırasında sırasında olgudan gözünü kapalı ya da açık tutması ve bir noktaya odaklanması, uyumaması ancak herhangi bir şey düşünmemesi istenir.²¹⁻²³ Amaç beyin bölgeleri arasındaki zamansal BOLD ilişkilerine ait haritalar çıkararak önemli fonksiyonel bağlantıları ortaya koymak ve kişiler arası farklılıkları ya da tedaviye bağlı değişiklikleri gözlemlemektir. Elde edilen veriler başta tohumlama korelasyonu ve bağımsız bileşen analizi olmak üzere farklı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilir. Ancak bu veri analiz ve modelleme süreçleri halen geliştirme aşamasındadır. Bu yüzden benzer çalışmalar arasında konsensüs olmayabileceği gibi aynı çalışmada hasta ve kontrol popülasyona ait bulgular arasında belirgin örtüşme de gözlenebilmektedir. Bu sonuçların ne ölçüde fizyolojik faktörler ya da metodolojik hatalara bağlı izlendiği ayırd edilememektedir. İstatistik modelleri bir olguda RSN'lerin sabit kaldığını varsayar ama bunlar da dış uyarılar ya da öğrenme sonrası değişiyor olabilir. Kafein ve nikotin gibi stimulanların veya açlık-tokluk halinin RSN üzerindeki etkileri de her zaman tahmin edilememektedir. Ayrıca olguların inceleme sırasında uyumadıklarından kesin olarak emin olmak da mümkün değildir. Diğer bir sorun da çalışmalarda ortaya konan hastalık, tedavi ve iyileşme ile RSN değişiklikleri arasındaki ilişkinin nasıl yorumlanacağıdır; ne de olsa çeşitli hastalıkların nörovasküler bağlantıları nasıl etkiledikleri henüz bilinmemektedir.^{24,25} Sonuçta fMRG verilerinin analizi büyük oranda istatistiksel metodlara dayalı olup çıkarımlara inanıp inanmamak bu metodlara ne kadar güvendiğiniz ile ilişkilidir.

SONUÇ

Güncel görüntüleme teknikleri ile elde edilebilen veriler halen hasta tedavisine yön vermek bir yana, tanıyı kesinleştirmek için bile yeterli özgüllüğe sahip değildir.²⁶ Orta ve uzun vadede araştırmacıların psikoradyoloji çalışmaları sonucunda elde etmeyi beklediği faydalar, özetle, metodolojik mükemmeliyete ulaşmak ve etiopatogenezi aydınlatmak çerçevesinde değerlendirilebilir. Bu çalışmalar sonucunda

psikiyatrik tanıda güncel standartların üstünde bir hassasiyet ve özgülüğe sahip psikoradyoloji tekniklerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Buna ek olarak tüm majör psikiyatrik bozukluklarda altta yatan nörobiyolojinin kesin olarak anlaşılması ve hastalıklara özgül farmakoterapötik protokollerinin geliştirilebileceği umulmaktadır. Teknik gelişmeler sonucu psikoradyoloji rehberliğinde olguya özel tedavi modalitelerinin seçilmesi ve tedavinin yönlendirilmesi mümkün olabilecektir. En nihayetinde hasta ile kontrol grupları arasındaki yapısal ve işlevsel görüntüleme bulgu farklılıklarına dayanarak genel populasyonun psikiyatrik bozukluklar açısından risk altındaki kesimini ayırd edebilecek tarama ve doğrulama yetisi yüksek psikoradyolojik kriter ve standartlarının oluşturulabileceği ümit edilmektedir.^{2,27}

Psikoradyolojiyi hastaların tedavisinde rutin olarak kullanmadan önce katedilecek çok yol mevcuttur. Yine de, tüm eksikliklerine rağmen, psikoradyoloji sayesinde psikiyatrik bozuklukların aslında organik mental bozukluklar olduğunu bir kez daha kendimize hatırlatmış bulunmaktayız. Ayrıca daha önceden akılda canlandırılması güç olan bu nöropatolojik süreçleri görüntüleme yardımıyla artık daha iyi anlayabilmekteyiz. Sadece bu gelişmelerle bile psikiyatri olgularının gerek kendileri ve yakınları, gerekse psikiyatri dışı branşlarca "ruh hastası" şeklindeki stigmatizasyonunun azalacağını ve bu sayede daha çok hastanın psikiyatrik yardım almak için cesaretlenebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Razafsha M, Behforuzi H, Harati H, Wafai RA, Khaku A, Mondello S, et al. An updated overview of animal models in neuropsychiatry. *Neuroscience*, 2013; 240:204-218.
2. Lui S, Zhou XJ, Sweeney JA, Gong Q. Psychoradiology: The frontier of neuroimaging in psychiatry. *Radiology*, 2016; 281:357-372.
3. Holden C. Behavioral addictions debut in proposed DSM-5. *Science*, 2010; 327:935.
4. Bushong SC. *Magnetic Resonance Imaging: Physical and Biological Principles*. St.Louis: Mosby, 2003:333-347.
5. Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology: The Requisites*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:1-35.
6. Scarpazza C, Tognin S, Frisciata S, Sartori G, Mechelli A. False positive rates in Voxel-based Morphometry studies of the human brain: should we be worried? *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 52:49-55.
7. Keller SS, Roberts N. Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *J Anthropol Sci* 2009; 87:127-151.
8. Evans AC, Janke AL, Collins DL, Baillet S. Brain templates and atlases. *Neuroimage* 2012; 62:911-922.
9. Tang Y, Hojatkashani C, Dinov ID, Sun B, Fan L, Lin X, et al. The construction of a Chinese MRI brain atlas: a morphometric comparison study between Chinese and Caucasian cohorts. *Neuroimage* 2010; 51:33-41.
10. Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H. A comparison of three brain atlases for MCI prediction. *J Neurosci Methods* 2014; 221:139-150.

11. Cavaliere C, Aiello M, Di Perri C, Fernandez-Espejo D, Owen AM, Soddu A. Diffusion tensor imaging and white matter abnormalities in patients with disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci* 2014; 8:1028.
12. Jones DK, Knosche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage* 2013; 73:239-254.
13. Campbell JS, Pike GB. Potential and limitations of diffusion MRI tractography for the study of language. *Brain Lang* 2014; 131:65-73.
14. Auriat AM, Borich MR, Snow NJ, Wadden KP, Boyd LA. Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *Neuroimage Clin* 2015; 7:771-781.
15. Mueller BA, Lim KO, Hemmy L, Camchong J. Diffusion MRI and its Role in Neuropsychology. *Neuropsychol Rev* 2015; 25:250-271.
16. Kim SG, Ogawa S. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32:1188-1206.
17. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:9868-9872.
18. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2-based MR imaging and its special applications. *Radiographics* 2009; 29:1433-1449.
19. Christen T, Bolar DS, Zaharchuk G. Imaging brain oxygenation with MRI using blood oxygenation approaches: methods, validation, and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:1113-1123.
20. Wurnig MC, Rath J, Klinger N, Hollinger I, Geissler A, Fischmeister FP, et al. Variability of clinical functional MR imaging results: a multicenter study. *Radiology* 2013; 268:521-531.
21. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:676-682.
22. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry* 2011; 70:327-333.
23. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:9673-9678.
24. Lu H, Stein EA. Resting state functional connectivity: its physiological basis and application in neuropharmacology. *Neuropharmacology* 2014; 84:79-89.
25. Barkhof F, Haller S, Rombouts SA. Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology* 2014; 272:29-49.
26. Palaniyappan L, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Adams CE, Soares-Weiser K. Voxel-based morphometry for separation of schizophrenia from other types of psychosis in first episode psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8:CD011021.
27. Orringer DA, Vago DR, Golby AJ. Clinical applications and future directions of functional MRI. *Semin Neurol* 2012; 32:466-475.