基于功能磁共振成像的大脑白质研究进展

孙芬芬¹, 陈悦¹, 洪文军², 赵智勇^{3*}

1. 绍兴文理学院, 大脑、心智与教育研究中心, 绍兴 312000;

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院康复医学科, 南京 210008;

3. 浙江大学生物医学工程与仪器科学学院, 杭州 310027

* 联系人, E-mail: zhaozhiyong_zju@zju.edu.cn

2021-05-11 收稿, 2021-07-04 修回, 2021-07-05 接受, 2021-07-07 网络版发表

国家自然科学基金(82001907)资助

摘要 功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)通过检测血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号来探究大脑的神经活动, 是研究神经科学和神经精神病学中人类大脑功能的一种重要技术. 该技术的应用通常聚焦于血管分布相对密集的大脑灰质皮层区域中, 而非脑深部的白质区域. 然而, 近年来随着白质BOLD信号生理意义的揭示, 研究者逐渐将目光投向白质fMRI研究中. 这些研究通过对白质BOLD信号进行分析发现, 它们是由神经活动产生而非噪声或伪影引起, 且白质和灰质具有相似的生理起源和意义. 研究发现, 外界刺激可以使白质区域激活, 且白质区域存在与灰质皮层类似的功能网络. 白质-灰质功能连接研究也进一步揭示了白质和灰质之间存在功能交互. 随后的临床研究发现, 患者大脑中普遍表现出异常的白质活动, 其功能网络也发生了病理性的改变, 且患者的功能障碍可能与白质和灰质之间的信息交流异常有关. 尽管白质fMRI提供了一种直接探究和评估大脑白质功能的方法, 但白质功能研究仍然处于初步探索阶段. 由于分析手段限制, 大脑深部白质结构的功能性研究仍相对较少, 未来的研究需要给出一套规范的、适合于白质fMRI研究的分析方法, 以便于相关研究的深入开展.

关键词 功能磁共振成像, 血氧水平依赖, 白质, 功能

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)作为一种非侵入性的成像技术, 主要基于血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号来测量大脑活动时的代谢和血流动力学, 从而间接地反映大脑功能的神经活动^[1,2]. 自Ogawa等人^[3]1990年提出这一重要技术以来, fMRI已经被广泛应用于认知神经科学和临床神经精神病学研究中^[1,2,4,5]. Biswal等人^[6]在1995年首次利用fMRI发现, 静息态下大脑的双侧感觉运动皮层以及其他脑区之间的BOLD信号存在高度的时域相关性(temporal correlations), 并同

时提出了功能连接的概念. 该方法度量了各脑区之间的联系程度, 实现了大脑的功能整合, 有力地推动了fMRI研究的发展.

迄今为止, 大部分fMRI研究主要关注灰质区域的激活和功能连接, 而针对白质的功能性研究则相对较少^[7,8]. 其主要原因归结于以下两点: 第一, 相较于灰质, 白质中的血管密度、血流和血量较低, 因此其BOLD信号的变化也较弱^[8~10]; 第二, 白质包含较少的突触后电位, 而突触后电位为BOLD信号产生的主要源头^[1,10]. 因此, 白质BOLD信号的可靠性和生物物理学起源一直饱

引用格式: 孙芬芬, 陈悦, 洪文军, 等. 基于功能磁共振成像的大脑白质研究进展. 科学通报, 2021, 66: 4074–4080

Sun F F, Chen Y, Hong W J, et al. Research progress of brain white matter based on functional magnetic resonance imaging (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 4074–4080, doi: [10.1360/TB-2021-0260](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0260)

受争议, 既往的fMRI研究中通常将其作为噪声处理^[11~13]。然而, 近几年有研究发现, 白质BOLD信号同样编码了大脑的神经生理活动^[7,14,15]。尽管如此, 当前大多数白质研究仍聚焦于结构层面。本文将对目前白质功能性的验证性研究及其临床应用研究进行综述, 并讨论白质fMRI功能研究所面临的挑战。

1 白质功能性的验证性研究

尽管较低的血管密度导致白质BOLD信号的变化较弱, 但Rostrup等人^[16]发现, 对局部脑血流变化归一化(即局部脑血流相对变化的百分比)后, 正常被试白质和灰质的BOLD信号在高碳酸血症刺激下的变化程度是相当的。与此同时, 有研究表明, 在静息状态下, 正常被试全脑白质和灰质的摄氧指数(oxygen extraction fraction)大小相当^[17]。Ding等人^[7]对白质BOLD信号采用置换检验发现, 被试在静息态下白质脑区BOLD信号的平均低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)大于随机值, 且与噪声信号无相关性。此外, Mazerolle等人^[18]发现, 4 T高场下的白质BOLD信号较1.5 T下有明显增强。类似地, 另一项研究结合4 T高场和非对称自旋回波螺旋序列技术发现, 对白质激活信号探测的敏感性随T2加权的增加而增加^[19]。上述研究表明, fMRI探测到的较弱白质BOLD信号波动是由白质神经活动产生, 而并非由人为处理流程或其他噪声、伪影所引起。并且采用适当的检测和分析方法, 或通过设计特定的任务范式, 仍能被可靠地检测到。

既往研究已经发现, 白质与灰质BOLD信号的时域波动与功率谱类型具有一定的相似性。具体来说, 在外界任务(例如视觉或触觉)刺激下, 大脑中相关通路的白质BOLD信号波形与灰质大体相似, 两者均与刺激同步但有一定的延迟^[7,15]。从功率谱的角度来说, 白质和灰质的信号功率均随频率的减小而增大, 且两者在低频段(0.01~0.1 Hz)中的信号功率量级相当(白质略小)^[7,8,20,21]。此外, 白质区域低频段的BOLD信号值随回波时间的变化而改变, 这基本上与灰质类似^[21], 表明它们具有相似的生理起源和意义。然而, 最近一项研究探究了不同深度白质的血流动力学响应函数(hemodynamic response function, HRF), 发现白质的HRF与灰质有些许差别, 且随脑深度变化^[22,23]。与灰质相比, 白质HRF整体幅度较小、到达峰值的时间更长, 并且在初始时刻有明显的降低。此外, 表层白质信号的波动类似

于灰质。值得注意的是, 通过适当地调整HRF可以增强探测白质BOLD信号的敏感性, 这意味着白质神经活动可能有不同于灰质的特定HRF模型^[23,24]。

近十几年来, 特定任务刺激下白质区域激活的研究报道也在不断增加。早期的fMRI研究^[19,25~27]发现, 当被试执行大脑半球间信息传输任务(interhemispheric task, 例如Poffenberger、Sperry)时, 胼胝体激活, 且不同任务刺激引起的胼胝体激活区域略有差异。总体而言, 胼胝体压部通常在视觉、触觉刺激下激活; 体部通常在触觉刺激和运动任务中激活; 膝部通常由味觉刺激激活^[27,28]。此外, 之前的研究也在其他白质区域中发现任务特异性的激活。例如, Gawryluk等人^[29]发现, 健康被试的内囊表现出与运动任务相关的激活。Wu等人^[15]发现, 正常被试体感系统通路中的白质束在触觉刺激下的BOLD信号功率比静息态更强, 且该区域和初级感觉皮层的功能连接也有所增强。此外, 视辐射(optic radiation)区域在视觉刺激下的BOLD信号功率增强^[30], 并且视觉刺激也会增强双侧视辐射之间的时间相干性(temporal coherence)^[9]。

与灰质网络研究类似, 研究者同样对白质中是否存在功能整合产生了兴趣。一项基于体素水平的静息态fMRI研究显示, 位于左侧视辐射内的种子点与双侧视辐射之间存在显著的功能连接, 且连接强度大于其他白质和灰质区域^[20]。类似地, 位于右侧胼胝体内的种子点与双侧胼胝体之间的功能连接强度也远大于其他白质区域^[20]。Wang等人^[31,32]根据胼胝体内部与白质网络之间的功能连接类型, 将胼胝体分割为不同的亚区, 发现它们与基于结构连接获得的亚区类型高度重合。Ding等人^[7]通过比较正常人静息态下大脑白质与灰质信号的时域相关性类型发现, 白质与灰质区域之间呈现出区块化的功能连接模式, 暗示白质脑区之间存在一定的功能整合。此外, Peer等人^[14]发现, 正常人大脑深部的白质区域也存在类似于灰质皮层的功能网络。该研究通过对全脑白质BOLD信号进行聚类分析, 产生了12个白质功能网络, 并研究它们与对应的灰质网络BOLD信号之间的相关性。结果表明, 深层的白质网络与灰质网络之间的信号相关性较弱; 而表层白质与灰质网络之间的相关性则较强。Huang等人^[33,34]也分别揭示了正常人在视觉刺激以及运动任务下的白质功能网络。总之, 上述研究表明, 不同白质区域之间也存在功能整合, 白质功能网络的揭示也为解释个别灰质网络内部如何进行远距离通信提供了理论依据。

2 白质功能的临床应用研究

Weis等人^[35]早在2011年的一项关于阿尔茨海默病的研究中发现,在记忆编码任务中,健康被试和阿尔茨海默病患者的白质区域都观察到少量的激活。然而,鉴于当时对白质BOLD信号的争议,他们对该区域的激活持谨慎态度,并未对其作出解释。随着近几年白质BOLD信号生理意义的揭示,研究者逐渐开始关注白质的功能性活动,并在部分临床疾病患者大脑中检测到异常的白质活动。Yang等人^[36]发现,未经治疗的精神分裂症患者胼胝体压部的ALFF值低于接受药物治疗的患者;而小脑中脚、双侧外囊的ALFF值则高于接受药物治疗的患者。Wang等人^[37]发现,脑桥中风患者患侧感觉运动系统白质通路中的BOLD信号功率显著降低;该通路以及对侧丘脑-背外侧前额叶通路的功能相关张量(functional correlation tensors)的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)显著降低。基于FA预测的运动量表评分与患者的实际评分显著相关,意味着白质区域的功能信号也许可以预测个体的运动功能。同样地,这种异常的白质活动也在功能连接研究中被揭示。例如,Wang等人^[38]发现,精神分裂症患者额叶白质区域的半球间功能连接存在异常。

一些临床疾病研究包括精神分裂症、帕金森病、癫痫以及抑郁症等也发现白质功能网络发生了病理性的改变^[1,39-42]。Jiang等人^[1]发现,精神分裂症患者的表层感知运动白质网络(superficial perception-motor white-matter networks)ALFF降低而功能连接增强。Fan等人^[42]利用格兰杰因果分析发现,精神分裂症患者的上放射冠网络到表层眶额网络和深层网络的信息输入发生紊乱,且对表层网络(如额顶、额颞网络等)的抑制作用被破坏。Jiang等人^[39]指出,罗兰迪克区(rolandic area)功能连接的增强以及额叶区功能连接的减弱可能是导致癫痫患者认知功能障碍的原因。值得注意的是,他们还发现,上述功能连接的改变表现出频率特异性,主要集中于0.027~0.198 Hz频段,表明额叶白质以及罗兰迪克区在该频段的BOLD信号与癫痫疾病存在紧密的联系。Zhao等人^[41]发现,重度抑郁症患者白质网络之间的功能连接相比健康对照组普遍减弱。此外,研究也发现,精神分裂症患者白质网络的局部效率、聚类系数和小世界属性等拓扑学属性均遭到破坏;胼胝体、放射冠和视辐射等白质结构的节点度和节点效率(nodal degree and nodal efficiency)也较正常人降低^[43]。Ji等

人^[40]发现,相比灰质网络,正常人和帕金森病患者的白质功能网络都表现出更弱的小世界属性,意味着白质网络的随机化转变,其更偏向于全局整合。此外,大部分神经精神类疾病(包括精神分裂症、抑郁症、阿尔茨海默病、多发性硬化症等)患者静息态下全脑白质-灰质的功能连接均普遍降低^[36,41,44-46]。

此外,研究者在部分临床研究中观察到,白质功能性的现象学变化往往也与疾病的临床症状和个体认知功能等表现密切相关。例如,Zhao等人^[41]发现,重度抑郁症患者感觉运动网络的BOLD信号与病程呈负相关。此外,重度抑郁症患者也有多处白质-灰质功能连接与Hamilton抑郁量表呈负相关,包括扣带-梭状回、外囊-梭状回、内囊前肢-听觉皮层等^[45]。精神分裂症患者的白质网络的拓扑学属性破坏与患者的阴性症状呈负相关^[43]。多发性硬化症患者双侧穹隆与灰质的功能连接变化与病灶体积呈负相关,全脑白质-灰质功能连接与病变率呈负相关^[46]。此外,一些研究显示,健康被试白质网络的小世界属性与个体的智力呈正相关,而与年龄呈负相关^[47,48]。综上所述,个体白质功能的完整性与其认知功能之间具有显著的关联性,神经精神类疾病患者的功能障碍可能与白质功能网络的破坏以及白质与灰质之间的信息交流异常有关。

3 白质功能研究的未来和挑战

既往白质研究通常集中于基于弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术的结构性研究,然而该技术局限于对白质结构的评估,并不能提供白质的功能动态信息^[10]。白质fMRI研究(例如白质功能连接、白质通路激活范式)对进一步理解大脑网络中不同脑区之间的相互作用以及白质信息传递的生理学机制至关重要。一般而言,白质的结构性损伤往往伴随着功能性异常,因此大多数fMRI和DTI的研究结果总体上具有较高的一致性。然而,部分fMRI研究也发现了DTI之外的结果。例如Wang等人^[32]发现,前额叶网络、下皮质脊髓网络(inferior corticospinal network)等白质网络与胼胝体之间结构连接与功能连接的重合度较低。此外,相比于DTI,fMRI能够检测不同任务刺激下白质内功能的动态变化以及任务特异性^[21,25-27,29],提供了更为直接的研究手段。由此可见,白质功能性和DTI研究的协同能够更好地揭示人脑初级和高级功能系统的集成。

随着白质BOLD信号的神经生物学意义被逐步揭

示,其功能性研究与日俱增,但仍然面临一些问题与挑战。首先,目前白质BOLD信号的精确生物学基础仍不清楚,其可能反映了血管对白质信息转导需求的响应,或是大脑皮层的血管变化的物理耦合^[8]。其次,虽然白质BOLD信号通常与神经活动相关,但它们与特定神经传递和代谢水平的定量关系却很少受到关注。因此结合多模态MRI的白质研究对未来理解白质功能性活动的生理机制是有必要的。最后,当前大多数白质功能性研究(尤其是临床研究)主要基于静息态fMRI进行,但鉴于白质BOLD信号的波动规模较小,任务诱导的白质功能激活似乎较静息态更值得关注。虽然既往也有部分研究在白质区域发现与多种任务相关的fMRI激活,但结果大多集中于胼胝体和内囊区域^[25-27,29],其他白质区域的特征尚未阐明。未来应当探究更多任务刺激下的白质激活模式,进一步揭示白质功能性活动与个体行为认知之间的潜在关系。

此外,当前大多数白质fMRI研究仍采用以往针对灰质研究的分析方法和流程。实际上,白质HRF特征与灰质并非完全相同,这意味着不应该简单地将两者的分析一概而论。首先,与灰质相比,白质BOLD信号强度相当弱,易受噪声影响。既往研究表明,更高的场强可以增强白质信号探测的敏感性^[18]。但由于技术限制,磁共振机器的场强有一定的上限,并且高场机器造价十分昂贵,不利于研究的普及。因此还需要寻求其他方法来提高对白质信号的探测能力,例如优化MRI的扫描参数^[19]。其次,白质的HRF与灰质有些许差别,甚至位于不同深度白质的HRF之间也存在差异^[22]。若采用传统的灰质HRF对白质信号进行反卷积,可能会产生假阴性的结果^[23,24]。因此,未来的研究需要对白质的HRF特征进行更深入的探究。最后,目前大多数白质功

能性研究仍采用低频段0.01~0.1 Hz滤波,但白质在较高频段(0.073~0.25 Hz)也有较强的信号功率^[49]。此外,Jiang等人^[39]对白质信号的分频段研究显示,在较高频段中能够发现更多与疾病相关的改变。具体来说,他们在高频段(0.027~0.198 Hz)中发现癫痫患者的罗兰迪克区、额叶白质网络、小脑网络等多个白质网络之间功能连接存在显著变化;而低频段(0.01~0.027 Hz)中,仅发现放射冠网络-额叶网络之间的功能连接降低。因此,白质结构的高频段信号不应当作为噪声过滤,其生理意义也同样值得关注。

综上所述,目前白质功能研究仍然处于初步探索阶段,且主要采用单模态MRI方法。基于多模态的研究将有助于进一步探究白质功能性活动的精确生物学基础及其如何影响和调节个体的认知功能。此外,fMRI领域对大脑深部白质结构的功能性研究仍相对甚少,相应的分析手段也相对不成熟,未来的研究或许需要给出一套更规范的、适合于白质fMRI研究的分析方法,以便于相关研究的普及和深入开展。

4 总结

尽管白质BOLD信号的生理起源仍存在一定争议,但至少从目前来看,越来越多的研究开始关注该领域,并验证了白质的功能意义。现有的研究不但发现外界刺激可以使白质区域激活,而且证明白质区域存在与灰质皮层类似的功能网络。白质-灰质功能连接研究也进一步揭示了白质和灰质之间存在功能交互。此外,白质fMRI也逐渐应用于各种临床疾病的病理机制研究中,并得到一些有意义的结论。白质fMRI提供了一种直接探究和评估大脑白质功能的方法,为认知神经科学以及大脑神经病理的研究指出一条新的道路。

参考文献

- 1 Jiang Y, Luo C, Li X, et al. White-matter functional networks changes in patients with schizophrenia. *Neuroimage*, 2019, 190: 172-181
- 2 Mwansisya T E, Hu A, Li Y, et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophr Res*, 2017, 189: 9-18
- 3 Ogawa S, Lee T M, Kay A R, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 9868-9872
- 4 Zhang Y, Fu C H, Ren Y, et al. Research progress of functional magnetic resonance imaging in migraine (in Chinese). *Chin J Magn Reson Imag*, 2014, 5: 396-400 [张勇, 付彩红, 任毅, 等. 偏头痛的功能MRI研究进展. 磁共振成像, 2014, 5: 396-400]
- 5 Shi R Y, Zhou Y. Application of dynamic resting state functional connectivity in neuropsychiatric disorders (in Chinese). *Chin J Med Imag*, 2016, 24: 49-51 [施若洋, 周艳. 动态静息态脑功能连接在神经精神疾病中的应用. 中国医学影像学杂志, 2016, 24: 49-51]
- 6 Biswal B, Yetkin F Z, Haughton V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34: 537-541

- 7 Ding Z, Huang Y, Bailey S K, et al. Detection of synchronous brain activity in white matter tracts at rest and under functional loading. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 595–600
- 8 Gore J C, Li M, Gao Y, et al. Functional MRI and resting state connectivity in white matter—A mini-review. *Magn Reson Imag*, 2019, 63: 1–11
- 9 Marussich L, Lu K H, Wen H, et al. Mapping white-matter functional organization at rest and during naturalistic visual perception. *Neuroimage*, 2017, 146: 1128–1141
- 10 Gawryluk J R, Mazerolle E L, D’Arcy R C N. Does functional MRI detect activation in white matter? A review of emerging evidence, issues, and future directions. *Front Neurosci*, 2014, 8: 239
- 11 Zhao Z, Wang X, Fan M, et al. Altered effective connectivity of the primary motor cortex in Stroke: A resting-state fMRI study with granger causality analysis. *PLoS One*, 2016, 11: e0166210
- 12 Wang X, Li J, Wang M, et al. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in anxiety in Parkinson’s disease. *Neurosci Lett*, 2018, 668: 19–23
- 13 Zhao Z, Tang C, Yin D, et al. Frequency-specific alterations of regional homogeneity in subcortical stroke patients with different outcomes in hand function. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39: 4373–4384
- 14 Peer M, Nitzan M, Bick A S, et al. Evidence for functional networks within the human brain’s white matter. *J Neurosci*, 2017, 37: 6394–6407
- 15 Wu X, Yang Z, Bailey S K, et al. Functional connectivity and activity of white matter in somatosensory pathways under tactile stimulations. *Neuroimage*, 2017, 152: 371–380
- 16 Rostrup E, Law I, Blinkenberg M, et al. Regional differences in the CBF and BOLD responses to hypercapnia: A combined PET and fMRI study. *Neuroimage*, 2000, 11: 87–97
- 17 Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 676–682
- 18 Mazerolle E L, Gawryluk J R, Dillen K N H, et al. Sensitivity to white matter fMRI activation increases with field strength. *PLoS One*, 2013, 8: e58130
- 19 Gawryluk J R, Brewer K D, Beyea S D, et al. Optimizing the detection of white matter fMRI using asymmetric spin echo spiral. *Neuroimage*, 2009, 45: 83–88
- 20 Ding Z, Newton A T, Xu R, et al. Spatio-temporal correlation tensors reveal functional structure in human brain. *PLoS One*, 2013, 8: e82107
- 21 Ding Z, Xu R, Bailey S K, et al. Visualizing functional pathways in the human brain using correlation tensors and magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imag*, 2016, 34: 8–17
- 22 Li M, Newton A T, Anderson A W, et al. Characterization of the hemodynamic response function in white matter tracts for event-related fMRI. *Nat Commun*, 2019, 10: 1140
- 23 Courtemanche M J, Sparrey C J, Song X, et al. Detecting white matter activity using conventional 3 Tesla fMRI: An evaluation of standard field strength and hemodynamic response function. *Neuroimage*, 2018, 169: 145–150
- 24 Wang T, Wilkes D M, Li M, et al. Hemodynamic response function in brain white matter in a resting state. *Cereb Cortex Commun*, 2020, 1: tgaa056
- 25 Tettamanti M, Paulesu E, Scifo P, et al. Interhemispheric transmission of visuomotor information in humans: fMRI evidence. *J Neurophysiol*, 2002, 88: 1051–1058
- 26 Mazerolle E L, D’Arcy R C N, Beyea S D. Detecting functional magnetic resonance imaging activation in white matter: Interhemispheric transfer across the corpus callosum. *BMC Neurosci*, 2008, 9: 84
- 27 Gawryluk J R, D’Arcy R C N, Mazerolle E L, et al. Functional mapping in the corpus callosum: A 4T fMRI study of white matter. *Neuroimage*, 2011, 54: 10–15
- 28 Fabri M, Polonara G, Mascioli G, et al. Topographical organization of human corpus callosum: An fMRI mapping study. *Brain Res*, 2011, 1370: 99–111
- 29 Gawryluk J R, Mazerolle E L, Brewer K D, et al. Investigation of fMRI activation in the internal capsule. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 56
- 30 Ji G J, Liao W, Chen F F, et al. Low-frequency blood oxygen level-dependent fluctuations in the brain white matter: More than just noise. *Sci Bull*, 2017, 62: 656–657
- 31 Wang P, Meng C, Yuan R, et al. The organization of the human corpus callosum estimated by intrinsic functional connectivity with white-matter functional networks. *Cereb Cortex*, 2020, 30: 3313–3324
- 32 Wang P, Wang J, Tang Q, et al. Structural and functional connectivity mapping of the human corpus callosum organization with white-matter functional networks. *Neuroimage*, 2021, 227: 117642
- 33 Huang Y, Bailey S K, Wang P, et al. Voxel-wise detection of functional networks in white matter. *Neuroimage*, 2018, 183: 544–552
- 34 Huang Y, Yang Y, Hao L, et al. Detection of functional networks within white matter using independent component analysis. *Neuroimage*, 2020, 222: 117278
- 35 Weis S, Leube D, Erb M, et al. Functional neuroanatomy of sustained memory encoding performance in healthy aging and in Alzheimer’s disease.

- [Int J Neurosci](#), 2011, 121: 384–392
- 36 Yang C, Zhang W, Yao L, et al. Functional alterations of white matter in chronic never-treated and treated schizophrenia patients. [J Magn Reson Imag](#), 2020, 52: 752–763
 - 37 Wang J, Yang Z, Zhang M, et al. Disrupted functional connectivity and activity in the white matter of the sensorimotor system in patients with pontine strokes. [J Magn Reson Imag](#), 2019, 49: 478–486
 - 38 Wang X, Lu F, Duan X, et al. Frontal white matter abnormalities reveal the pathological basis underlying negative symptoms in antipsychotic-naïve, first-episode patients with adolescent-onset schizophrenia: Evidence from multimodal brain imaging. [Schizophr Res](#), 2020, 222: 258–266
 - 39 Jiang Y C, Song L, Li X, et al. Dysfunctional white-matter networks in medicated and unmedicated benign epilepsy with centrotemporal spikes. [Hum Brain Mapp](#), 2019, 40: 3113–3124
 - 40 Ji G J, Ren C P, Li Y, et al. Regional and network properties of white matter function in Parkinson's disease. [Hum Brain Mapp](#), 2018, 40: 1253–1263
 - 41 Zhao Y, Zhang F, Zhang W, et al. Decoupling of gray and white matter functional networks in medication-naïve patients with major depressive disorder. [J Magn Reson Imag](#), 2021, 53: 742–752
 - 42 Fan Y S, Li Z, Duan X, et al. Impaired interactions among white-matter functional networks in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. [Hum Brain Mapp](#), 2020, 41: 230–240
 - 43 Jiang Y, Yao D, Zhou J, et al. Characteristics of disrupted topological organization in white matter functional connectome in schizophrenia. [Psychol Med](#), 2020, 1–11
 - 44 Zhao J, Ding X T, Du Y H, et al. Functional connectivity between white matter and gray matter based on fMRI for Alzheimer's disease classification. [Brain Behav](#), 2019, 9: e01407
 - 45 Zhang Y, Kong Y, Liu X, et al. Desynchronized functional activities between brain white and gray matter in major depression disorder. [J Magn Reson Imag](#), 2021, 53: 1375–1386
 - 46 Huang J, Li M, Li Q, et al. Altered functional connectivity in white and gray matter in patients with multiple sclerosis. [Front Hum Neurosci](#), 2020, 14: 563048
 - 47 Li J, Biswal B B, Wang P, et al. Exploring the functional connectome in white matter. [Hum Brain Mapp](#), 2019, 40: 4331–4344
 - 48 Niu H, Zhu J, Wang C, et al. Changes in white-matter functional network efficiency across the adult lifespan. [Neuroreport](#), 2019, 30: 600–604
 - 49 Zuo X N, Di Martino A, Kelly C, et al. The oscillating brain: Complex and reliable. [Neuroimage](#), 2010, 49: 1432–1445

Summary for “基于功能磁共振成像的大脑白质研究进展”

Research progress of brain white matter based on functional magnetic resonance imaging

Fenfen Sun¹, Yue Chen¹, Wenjun Hong² & Zhiyong Zhao^{3*}¹ Center for Brain, Mind, and Education, Shaoxing University, Shaoxing 312000, China;² Department of Rehabilitation Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China;³ College of Biomedical Engineering & Instrument Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China* Corresponding author, E-mail: zhaozhiyong_zju@zju.edu.cn

Functional magnetic resonance imaging (fMRI), a noninvasive imaging technology, measures metabolism and hemodynamics during brain activity based on blood oxygen level-dependent (BOLD) signals that indirectly reflect neural activity. Since the technique was proposed, it has been widely used in studies of cognitive neuroscience and clinical neuropsychiatry. The finding that BOLD signals between the bilateral sensorimotor cortices and other brain regions in the resting state had high temporal correlations led to the concept of functional connectivity being proposed. The functional connectivity method measures the degree of connection between different brain regions, revealing the functional integration of the brain, and has vigorously promoted the development of fMRI research. To date, however, fMRI applications usually focus on the cortical gray matter of the brain, in which blood vessels are relatively dense, rather than the deep white matter regions. The reasons are mainly attributed to the following two points. First, the vascular density, blood flow and blood volume are lower in white matter than in gray matter; thus, BOLD signal changes are much weaker. Second, white matter contains fewer postsynaptic potentials, which is the main source of BOLD signals. As a result, the reliability and biophysical origin of the white matter BOLD signal have always been controversial, and the BOLD signals from white matter have often been treated as noise in previous fMRI studies. In recent years, with the revelation of the physiological significance of BOLD signals in white matter, researchers have gradually turned their attention to fMRI studies of white matter. Through analysis, these studies have found that BOLD signals in white matter are generated by neural activity rather than by noise or artifacts and that white matter and gray matter have similar physiological origins and significance. It was demonstrated that external stimulation could activate white matter regions and that the white matter had functional networks similar to the gray matter cortex. Therefore, future studies should explore more activation patterns of white matter under tasks to further reveal the potential relationship between white matter function and individual behavior and cognition. In addition, the study of functional connectivity between white matter and gray matter further revealed functional interactions between them. Subsequent clinical studies found that patients generally showed abnormal white matter activity in the brain and pathological changes in its functional networks and that the dysfunctions in patients may also be related to abnormal communication between white matter and gray matter. Although white matter fMRI provides a direct method to investigate and evaluate white matter function, this research is still at a preliminary exploratory stage. At present, the function of deep brain white matter is rarely studied due to the limitations of analytic methods. Hence, future studies on white matter fMRI need to provide a set of normative and appropriate analytic methods to facilitate the in-depth development of related research.

functional magnetic resonance imaging, blood oxygen level dependent, white matter, functiondoi: [10.1360/TB-2021-0260](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0260)