

大腦為何這麼皺

新研究揭露了皮質皺摺是如何形成的，
這項發現有助於自閉症、精神分裂症和其他精神疾病的診斷和治療。

撰文／希爾格泰戈 (Claus C. Hilgetag)、巴巴斯 (Helen Barbas)

翻譯／涂可欣

重點提要

- 大腦皮質就是腦部最外層有著彎曲皺摺的部份，與人類的感知、思想、情緒和行為等高層次心智有關。
- 複雜的皺摺讓表面積增大的皮質可以裝入內部表面積有限的頭顱裡。
- 最新發現顯示，皮質上的隆起和溝壑是因皮質內神經纖維的拉力所造成的。
- 健康人和罹患源自胚胎發育時期的腦疾病（例如自閉症）患者的大腦皮質外觀不同，這些形狀差異顯示患者各個腦區間的聯繫也和正常者有別。

第一眼看到人類大腦，我們首先會注意到的就是那縱橫交錯的隆起和溝壑，這些有著彎曲皺摺的膠狀組織即為大腦皮質（又稱為灰質），約2~4毫米厚，裡面佈滿了神經元，負責調控認知、思想、情緒和行為。其他腦部較大的哺乳動物，像是鯨、狗和人類的近親大猿，也都有紋路獨特的皮層皺摺，腦部較小的哺乳動物和其他脊椎動物，腦部外觀則較平滑。這些擁有大型腦部的哺乳動物在演化過程中，皮質大幅擴增，事實上，如果把人類的大腦皮質鋪平，它的面積相當於一個特大號披薩，是頭顱內部表面積的三倍，因此人類和其他「腦大」的物種，要把皮質塞進頭顱的唯一辦法就是「摺疊」。

這些摺疊並不像將紙揉起來一樣隨便，每個人都循著一定的模式。這些摺疊原先是怎麼發生的？摺疊產生的形態是否透露了腦的功能？新研究顯示，在胚胎發育期間，神經纖維網絡會將柔軟的皮層拉扯出

特定形狀，並且終生維持著，如果神經網絡在發育期間出錯，或之後因中風或創傷受損，就會對腦的形狀和神經傳訊造成深遠的影響，因此這項發現可引領診斷和與治療一些精神疾病的新策略。

神經纖維的拉力造成皺摺

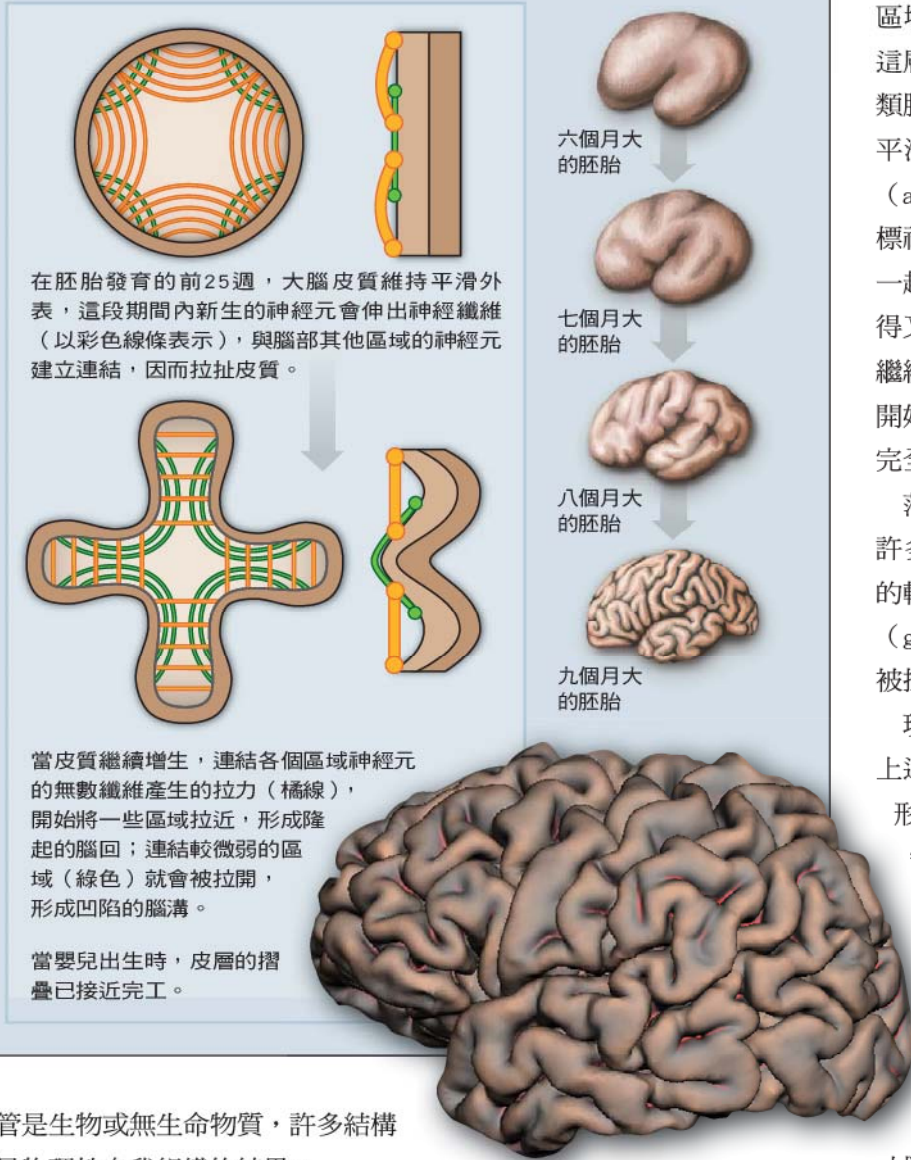
幾百年來，科學家不斷思索著腦部複雜的形狀。19世紀初期，德國醫生高爾（Franz Joseph Gall）提出從腦和頭顱的形狀可看出一個人的智力和個性的觀念，這個理論又稱為顱相學（phrenology）。儘管沒有科學證據支持，這個影響深遠的觀念卻讓科學界開始蒐集並研究「罪犯」、「變態」和「天才」的腦。到了19世紀後期，瑞士解剖學家西斯（Wilhelm His）提出假說，認為腦的發育受到一連串物理力量的引導。英國博物學家湯普森（D'Arcy Thompson）根據這個學說指出，

彎曲的皺摺讓人類特大的大腦皮質
也能裝入頭顱裡。



腦的摺疊

位於腦部最外層的大腦皮質是在胚胎時期開始產生皺摺的，研究顯示，連結不同腦區的神經元纖維會產生拉力，造成皮質摺疊，如同左下簡化的皮質示意圖。



在胚胎發育的前25週，大腦皮質維持平滑外表，這段期間內新生的神經元會伸出神經纖維（以彩色線條表示），與腦部其他區域的神經元建立連結，因而拉扯皮質。

當皮質繼續增生，連結各個區域神經元的無數纖維產生的拉力（橘線），開始將一些區域拉近，形成隆起的腦回；連結較微弱的區域（綠色）就會被拉開，形成凹陷的腦溝。

當嬰兒出生時，皮層的摺疊已接近完工。

六個月大的胚胎

七個月大的胚胎

八個月大的胚胎

九個月大的胚胎

國聖路易華盛頓大學的神經生物學家范艾森（David Van Essen）在《自然》上發表了一個假說，指出那些連結大腦皮質不同區域、負責訊息傳遞的神經纖維，會對這層膠狀組織造成一些微弱的拉力。在人類胚胎發育的前六個月，大腦皮質都維持平滑，新生神經元會伸展出細長的軸突（axon），鉤住位於皮質其他區域內的目標神經元的樹突（dendrite），然後繫縛在一起，當皮質擴增，軸突像橡皮筋一樣拉得又長又緊；到了懷孕中期尾聲，神經元繼續形成、移動並建立連結，大腦皮質也開始摺疊；到了出生時，皮質已大致發展完全，也有了典型的皺摺外觀。

范艾森認為，大腦皮質上兩個區域間有許多軸突相連，在發育期間會因為繫縛的軸突產生拉力而拉近，形成隆起的腦回（gyrus）；相對的，連結較弱的區域就會被拉開，分隔在腦溝（sulcus）的兩側。

現代科技可追蹤神經線路，以檢查皮質上這些神經傳訊系統是否也是雕塑腦部外形的要因。根據簡單的機械模型，如果每根軸突會產生微弱的拉力，兩個聯繫緊密的區域間，其所有軸突結合起來的力量可以強到拉直路徑。利用稱為逆向追蹤的方法，將染料注射到皮質的某個區域內，染料就會從軸突末端吸收、進入神經元，反向運送回細胞本體，而得知有哪些區域會伸出軸突到注射區域。此外，這個方法還可顯示出這個區域與外界的聯繫有多密切，以及這些軸突路徑的曲直。我們以逆向追蹤法研究恆河猴的許多神經連結之後發現，如同我們的預測，大部份軸突路徑都呈直線或略微彎曲，而且連結越密集，路徑也越直。

神經連結的雕塑能力從人類左、右腦半球語言區的形狀差異即可明顯看出。舉例來說，側腦溝（Sylvian fissure）這條深

不管是生物或無生命物質，許多結構都是物理性自我組織的結果。

這些早期學說雖然誘人，但最後卻日漸式微。人們認為顛相學是偽科學，在現代遺傳理論下，以生物物理來了解腦結構的方法相形失色，不過最近科學家使用全新的腦造影技術，並以先進的電腦分析為輔，反倒為19世紀的那些舊觀念提供了一些新鮮的證據。

1997年起，有一些線索指出西斯和湯普森有關大腦構造的想法並沒有錯。美

關於作者



希爾格泰戈(左)是德國新成立的研究型大學雅各布大學的神經科學系副教授，他於2001年加入，是該系的創始教授之一，他在計算神經科學領域的研究著重於腦的連結。巴巴斯(右)在加拿大馬吉爾大學取得博士學位，現在是美國波士頓大學教授，研究主題為前額葉皮質區，除了對腦部神經線路的模式深感好奇之外，巴巴斯也熱愛園藝，醉心於自然之美。

溝隔出前、後語言區，但左腦的裂溝比右腦的裂溝淺多了，這種不對稱現象可能與弓形束(arcuate fascicle)的結構有關，這條粗大的神經束沿著裂溝連接了前、後語言區。根據這項觀察以及多數人語言主要依賴左腦的事實，我們在2006年發表的論文中假設左腦弓形束的神經纖維比右腦來得密集。之後有幾個腦造影研究證實了左、右腦神經束密度的不對稱性。根據理論，較粗的纖維束應該會產生較強的拉力，因此左腦的弓形束應該較右腦直，這點仍有待驗證。

從巨觀皺摺到微觀結構

機械性張力不僅雕塑了大腦皮質的巨觀特徵，也影響了皮質的層次結構。大腦皮質就像多層蛋糕，是由層層細胞堆疊出來的。大部份區域有六層細胞，每一層的厚度和組成都不同。舉例來說，主要感覺皮質區的第四層比較厚，控制自主運動功能的皮質區第五層比較厚，而皮質聯合區(支持思考和記憶等功能的區域)則是第三層比較厚。

100多年來，科學家利用這種層次結構的差異將皮質劃分出不同的特化區，最著名且沿用至今的是德國解剖學家布洛德曼(Korbinian Brodmann)所繪製的大腦皮質圖。而皮質的摺疊則會改變細胞層的相對厚度，就像彎折一疊海綿一樣，在隆起的腦回，頂層皮質伸展變薄，在凹陷的腦溝處，頂層皮質擠壓變厚，而底部細胞層的情形則剛好相反。

根據這些觀察，有些科學家認為，雖然細胞層和神經元會伸展或被擠壓，但皮質總面積和所含的神經元數目是相同的。若是如此，較厚的區域(像是腦回底部細胞層)的細胞數會少於較薄的區域。這個稱為等容積模型的學說認為，在胚胎發育期間，神經元先遷移到皮質，然後皮質才開

始摺疊，這就好比我們摺疊一袋米，袋子的形狀改變，但它的容量和裡面的米粒數在摺疊前後都是一樣的。

但是我們對恆河猴前額葉皮質區神經元密度的研究卻顯示，等容積模型是錯誤的。利用額葉樣本得到的估計值，我們認為腦回底部和腦溝底部的神經元密度是相同的，由於腦回底部細胞層較厚，單位面積中腦回底層的細胞數還多於腦溝底層。

我們的發現指出，塑造腦回和腦溝的物理拉力也同時影響了神經細胞的遷移，而人類胚胎發育研究也支持這個觀點。神經元遷移到皮質和皮質摺疊這兩個事件並非先後發生，而在時間上有部份重疊，當皮質摺疊時，細胞層的伸展和擠壓可能會影響後期新生神經元遷移到皮質的路徑，而這些神經元又會影響皮質的組成。

此外，神經元的形狀也會因為在皮質的不同位置而有所差異，例如，位於腦回底層的神經元會因側邊擠壓而看起來修長；相對的，位於腦溝深層的細胞就會因為伸展而看起來扁平，這些細胞的形狀和皮質摺疊拉力的影響剛好一致。而腦回和腦溝神經元形狀系統性的差異是否也會影響到它們的功能，是個頗吸引人探究的問題。

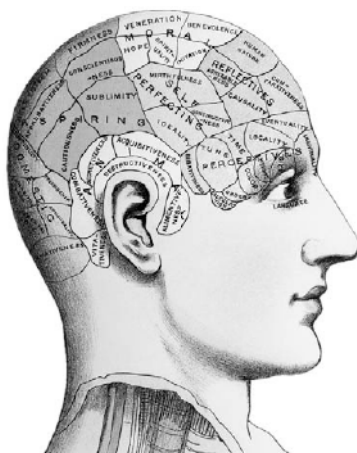
我們的電腦模擬程式顯示，形狀確實會影響細胞的功能，例如腦回細胞層較腦溝厚，刺激腦回底層樹突所產生的信號要傳回細胞本體時，所行走的路徑就會比從腦溝深層樹突傳回細胞本體時來的長。研究人員可記錄位於皮質上高低不同位置的神經元的活性，來檢查這些物理因子對神經元功能的影響。據我們所知，目前還沒有人進行這類研究。

皺摺對精神疾病的影響

要了解形態和功能的關係，科學家必須觀察很多腦。好消息是現在我們能使用非侵入性的造影技術來觀察活生生的腦，

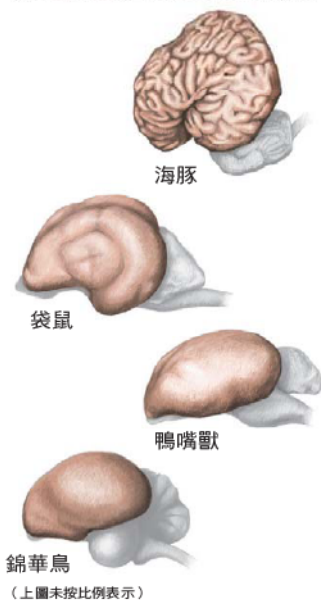
顛相學復興？

19世紀盛行的顛相學，是從頭顱外觀來判讀一個人的個性和心智能力的學門。顛相學家相信頭顱上的隆起或凹陷源自腦的形狀，而腦部每個區域都負責了不同的心智能力，這個學門後來被斥為偽科學。後來神經科學家認為腦部的形狀(而非頭顱)與腦的心智功能和機能失常有關，然而他們還未發現正常人的腦和天才或罪犯的腦有什麼特定的差異模式。



其他動物的腦外觀

人類和大型哺乳動物擁有複雜的皺摺大腦皮質，但其他的脊椎動物則皺摺較少或完全沒有皺摺。



並在電腦上重建出腦的立體構造，取得的腦影像數量，遠超過傳統研究過世者腦部的的方法。研究人員正利用先進的電腦程式和豐富的腦影像資料庫，有系統的分析腦的形狀，其中一項重要發現是，有些精神疾病是在胚胎發育期間，神經元生成、建立連結和皮質摺疊時就開始形成，這些疾病的患者和健康人的皮質皺摺有明顯的差異。神經連結和皮質皺摺間的物理關係可解釋這些異常的現象。

這種關連的研究現在才剛起步，但幾年來，幾個研究團隊發表觀察的結果都指出，精神分裂症患者的大腦皮質的摺疊比正常人少。科學家對這項發現仍有爭議，因為每個人的皮質摺疊在不同位置和類型上都有相當程度的變異，不過至少可以肯定的是，健康人和精神分裂症患者的腦部

形狀是有差異的。專家往往將精神分裂症歸咎於神經化學物質失衡，新研究則指出患者腦部神經傳訊系統的線路也有缺陷，雖然我們還不清楚是什麼樣的缺陷。

自閉症者的皮質皺摺也和常人不同，尤其患者的某些腦溝看起來特別深，位置也有些偏移。根據這項發現，研究人員開始推測自閉症是腦部線路錯亂所引發的病症，腦功能研究也支持這個想法：自閉症患者鄰近皮質區域的聯繫增加，距離較遠區域的聯繫減少，導致患者對不相關的刺激太敏感，無法將注意力轉移到適當的事物上。

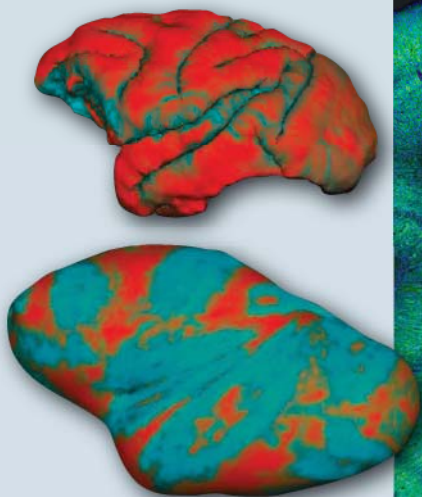
精神疾病和學習障礙也與皮質層組成異常有關，例如在1970年代末期，美國哈佛大學醫學院神經學家蓋勒柏達（Albert Galaburda）發現，閱讀障礙患者大腦皮質

拉力的效應

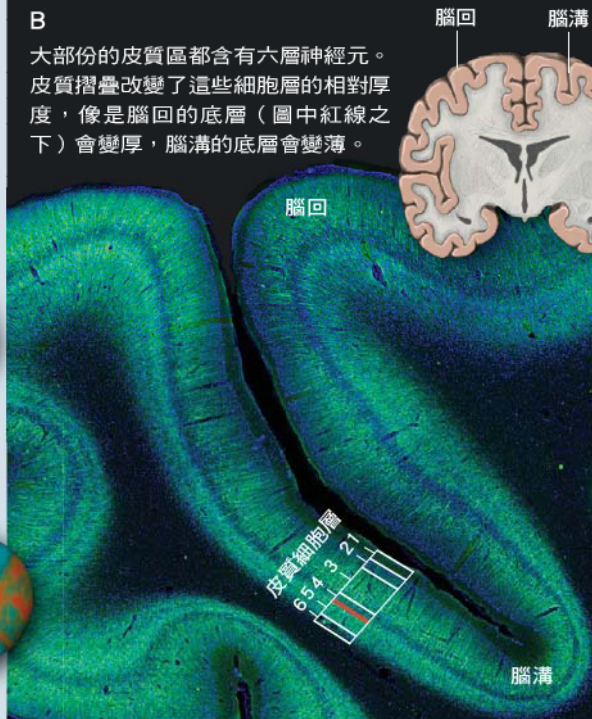
皮質的層次

物理力量雕塑出大腦皮質的多重面貌，從巨觀的特徵，像是腦回和腦溝的厚度（a），到皮質細胞層的結構（b）和神經元本身的形狀（c）。

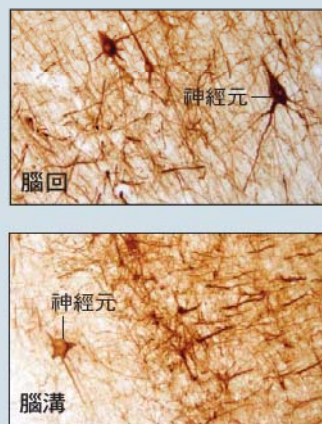
A
腦回（紅色）的皮質比位在腦溝中的皮質厚，像是下圖上方的恆河猴腦。如果讓皮質像氣球一樣攤平鼓漲，就可以看到較薄的皮質區（最下圖的藍色區域）。



B
大部份的皮質區都含有六層神經元。皮質摺疊改變了這些細胞層的相對厚度，像是腦回的底層（圖中紅線之下）會變厚，腦溝的底層會變薄。



C
位於腦回底層的神經元受到側邊的擠壓，看起來修長（上），位於腦溝底層的神經元因拉扯而看起來扁平（下），這種細胞形狀的系統性差異是否會影響細胞功能，還有待研究。



中額葉的語言和聽覺區中形成主要溝通系統的錐體神經元 (pyramidal neuron)，偏離了正常的細胞層。精神分裂症似乎也會在皮質結構上留下印記，患者額葉某些區域的神經元密度異常，當皮質中的神經元分佈不正常時，就會干擾神經連結模式，最後破壞神經系統溝通的基本功能。研究人員剛開始探討自閉症患者皮質結構的異常，期待能進一步闡明這難解的病症。

我們也需要更多研究來釐清究竟其他源自胚胎發育時期的神經疾病，是否也會造成皮質細胞層神經元位置和數量上的變化。如果能將精神分裂症和自閉症看成是神經網絡受到干擾而產生的疾病，而不是大腦部份區域的問題，或許能引領出全新的診斷和治療的策略。舉例來說，患者可以改從事運用腦部不同部位的活動，就像閱讀障礙者可利用視覺和各種輔助教具來幫助學習。

現代神經造影方法也讓科學家能夠測試顱相學中的一些想法，像是從皮質皺摺或灰質多寡而多少看出一個人的天份。然而要建立形態和功能間的關聯是很困難的，這種關聯在經常從事明確協調性心智和體能練習者身上最為明顯。

音樂家就是很好的例子，在密集練習下，他們大腦中與控制特定樂器有關的運動皮質區就和一般人系統性的差異。儘管如此，想要以皮質摺疊模式來明確區別各種心智才能，仍然窒礙難行。

難解的皺摺變異

這個領域還有許多尚待探索的問題，例如我們還不清楚每個腦回是如何發展出特定的形狀和大小，就像我們不知道每個人獨特的耳朵或鼻子形狀是如何發育形成的。變異是極其複雜的問題，以電腦模型模擬神經元在皮質發育時的物理交互作用，或許能提供一些線索，然而目前我們

對細胞交互作用的複雜度和發育所知有限，因此這些模型都還在起步階段。

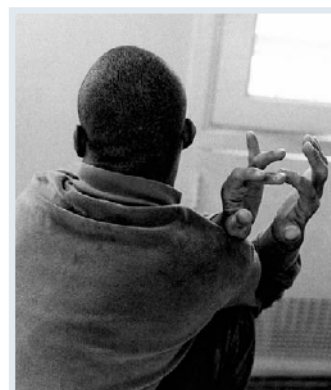
學者想更了解皮層的發育，而我們最想知道的就是龐大傳訊系統中各個不同神經連結形成的詳細時間。只要標記動物的神經元，科學家就可以判定不同皮質部位在子宮內發育時間，然後在實驗中改變各細胞層或神經元的發育，這類發育順序的資訊，將有助於闡明造成腦形態和功能異常的事件。神經疾病有各式各樣的症狀，如精神分裂症、自閉症、威廉氏症候群、兒童癲癇等，都可能是發育各時期中產生的病變所導致，而過程出錯可能會影響到不同腦區、細胞層和細胞群中那些正在生成、遷移或建立連結的神經元。

當然，機械性拉力並不是雕塑腦部的唯一力量，若比較腦部的形狀，就能發現血緣相近的人腦的形狀也較相似；毫無血緣的人腦部之間的差異較大，可見遺傳也是影響因子之一。或許遺傳控制了皮質發育的時間，而物理力量則在神經細胞生成、遷移和建立連結的時候，以自我組織的方式塑造腦部形狀，這兩個因素可解釋為什麼人腦中主要皮質皺摺會有驚人的規則性，而即使是同卵雙胞胎的皮質皺摺，也存在著細微的差異。

現今許多有關腦部形狀的觀念又回到一個世紀前最早的概念，包括腦部的形狀與功能之間有關聯的想法，有系統且大量比較正常人和腦疾病患者的大腦形狀，或許能夠證實大腦的形狀確實與心智功能（或失常）有關。

但即使以先進造影技術來度量腦，專家也無法辨認出何者是天才的腦或罪犯的腦。結合遺傳和物理原理的新皮質摺疊模型，將能幫助我們融合形態、發育和神經連結力的知識，揭露大腦的秘密。 SA

涂可欣 陽明大學神經科學研究所碩士，美國伊利諾大學遺傳所博士研究，現專事科普翻譯工作。



形態和功能：自閉症和其他因胚胎發育異常導致精神疾病的患者，其大腦皮質皺摺和健康的不同，皮質細胞層組成可能出現異常。

延伸閱讀

Specialization of the Human Brain. Norman Geschwind in *Scientific American*, September 1979.

On Growth and Form. D'Arcy Wentworth Thompson. Reprinted edition. Cambridge University Press, 1961.

A Tension-Based Theory of Morphogenesis and Compact Wiring in the Central Nervous System. David C. Van Essen in *Nature*, Vol. 385, pages 313-318; January 23, 1997.

Postcards from the Brain Museum: The Improbable Search for Meaning in the Matter of Famous Minds. Brian Burrell. Broadway, 2005.

Role of Mechanical Factors in the Morphology of the Primate Cerebral Cortex. Claus C. Hilgetag and Helen Barbas in *PLoS Computational Biology*, Vol. 2, No. 3, page e22; March 24, 2006. 參考網頁：www.ploscompbiol.org