

# 大腦白質有

長久以來，科學家都認為大腦白質只是被動的基礎構造，但最近的研究指出，白質與學習或精神疾病有密切關係。

撰文／菲爾茲（R. Douglas Fields）

翻譯／黃榮棋

**想**像一下，如果我們可以深入窺探頭顱，就能夠得知人腦智愚的成因，或是找出導致精神分裂症或閱讀障礙的隱藏特徵。現在科學家利用一種新的造影技術，就可以取得這樣的證據，而且結果令人驚訝：腦中只由白質組成的區域，可能會影響智力以及各種精神疾病。

位於老師喜歡嘮叨的兩耳之間是「灰質」，負責心智運算與儲存記憶。這層皮質是腦的「表土」，由神經細胞本體（神經細胞的決策中心）緊密組裝而成。皮質底下是「白質」，在人腦中幾乎佔了一半，比其他動物的比例高出許多。白質由數百萬條溝通管線組成，每一條管線都包含一根長長的軸突，外面包覆著稱為髓磷脂的白色脂質，這些白色纜線就像連接國內長途電話的中繼線一樣，會將不同腦區的神經元連接起來。

數十年來，科學家認為髓磷脂不過是種絕緣體，而包覆於內的軸突只是被動的導線罷了，因此鮮少對白質感興趣；討論學習、記憶與精神疾病的理論，都只重視神經元內和突觸（神經元間的微小接觸點）上的分子行動。不過，現在科學家了解到，對於腦區之間的正常訊號傳輸，我們

低估了白質的重要性。新的研究指出，白質的多寡因人而異，隨著心智經驗或功能障礙而有不同，而且隨著學習或彈琴等技藝練習，腦中的白質也會跟著改變。雖然灰質裡的神經元執行了心智與肢體活動，但白質的正常運作卻是人類掌握心智與社交技巧，以及老狗能否玩出新把戲的重要關鍵。

## 白質管的事真多

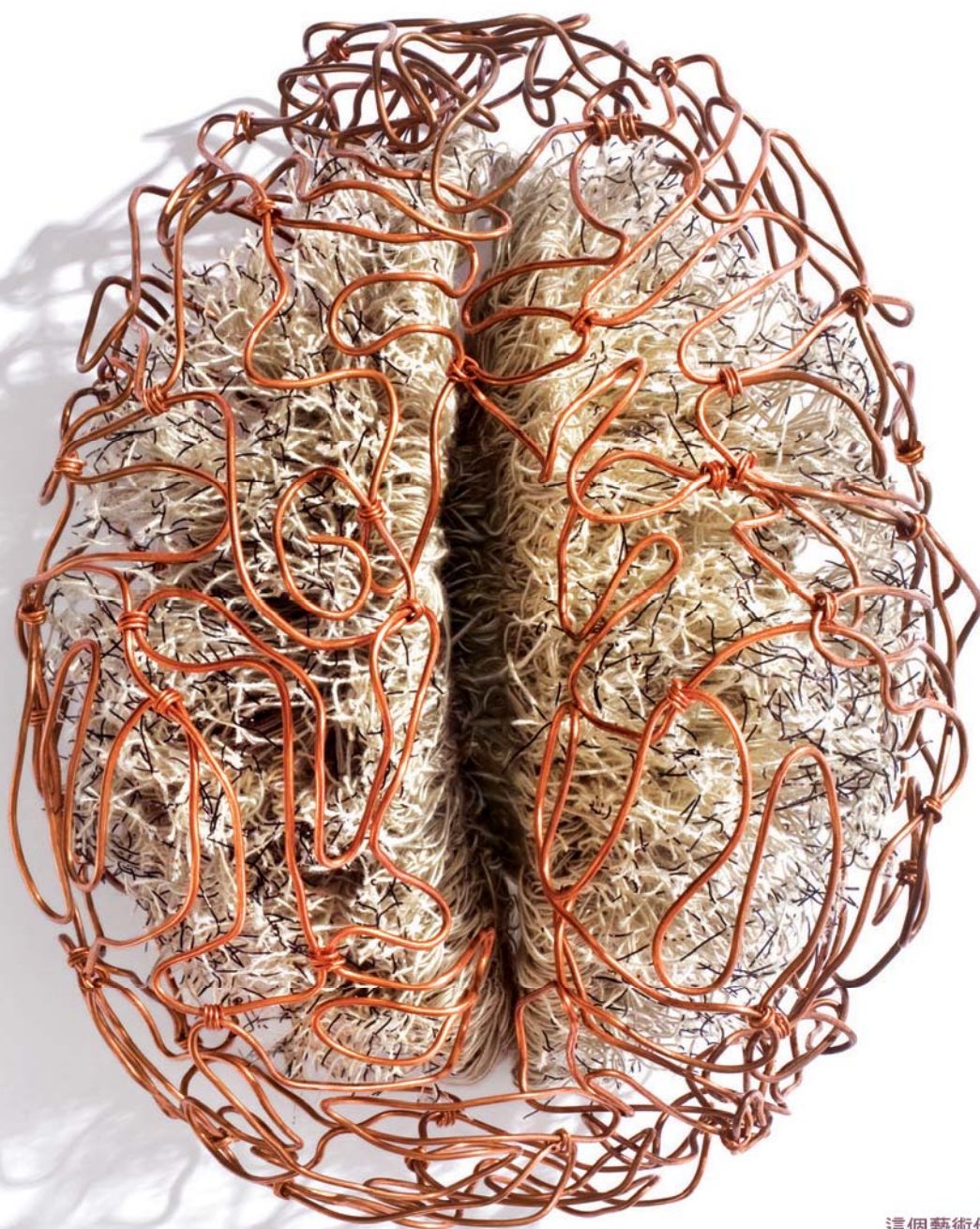
賦與白質顏色的髓磷脂一直很神秘。科學家藉由顯微鏡觀察神經元已超過一個世紀，從中看到了軸突的長纖維，宛如加長的手指向外伸展，從一個神經元本體延伸到附近另一個神經元，每根軸突都包覆著厚厚的透明膠質。解剖學家猜測，這脂肪外層必然是軸突的絕緣體，就像銅絲外面的橡膠一樣。奇怪的是，許多軸突根本沒有外鞘（稱為髓鞘），較小的纖維尤其如此；即便是有外鞘的纖維，每隔幾毫米就會出現沒有髓鞘的地方，這個裸露部份稱為蘭氏結，以首位描述該結構的法國科學家蘭維爾（Louis-Antoine Ranvier）為名。

當代研究指出，軸突上神經衝動傳導的速度，有髓鞘要比沒有髓鞘快上百倍左右，而且軸突上的髓磷脂就像電線膠帶

## 重點提要

- 長期以來公認只扮演被動角色的大腦白質，卻直接影響了腦的學習與功能障礙。
- 雖然神經元組成的灰質執行了大腦的思考與計算，但由包覆著髓鞘的神經軸突所組成的白質，卻控制著神經元共享的訊號，協調腦區之間的正常運作。
- 一種稱為擴散張量造影的磁共振新技術，首次顯現了白質的運作，並指出不為人知的功能。
- 我們出生時，白質並未完全成形，一直到20歲左右，才在不同腦區逐漸發育完全。白質生長的時機與成熟程度，會影響到學習、自我控制（年少時期因缺乏自制而輕狂），以及精神疾病，像是精神分裂、自閉與病態性說謊。

# 價值



這個藝術作品表現了  
從上往下看到的大腦皮質  
(銅線) 與白質核心。

一樣，會在兩個蘭氏結之間纏繞多達150圈。髓鞘由兩種神經膠細胞以片狀方式所形成，這些細胞不是神經元，但在腦與神經系統卻非常多（參見2004年5月號〈魅影腦細胞〉）。狀似八爪章魚的寡突細胞（oligodendrocyte）纏繞在軸突外，讓電訊號不會漏流，可以從一個個蘭氏結跳著快速往下傳送。腦與脊髓之外的神經軸突髓鞘，則是由香腸狀的許旺氏細胞（Schwann cell）形成。

沒有髓鞘的話，電訊號就會漏流而消散。為了達到最快的傳導速度，絕緣層的厚度必須與其包覆的纖維粗細成一定比例。裸露軸突直徑除以包含髓鞘的纖維總直徑，最佳比值是0.6。我們不清楚寡

### 髓鞘要到25歲左右才完全成熟，這是青少年缺乏成年人決策能力的的原因之一。

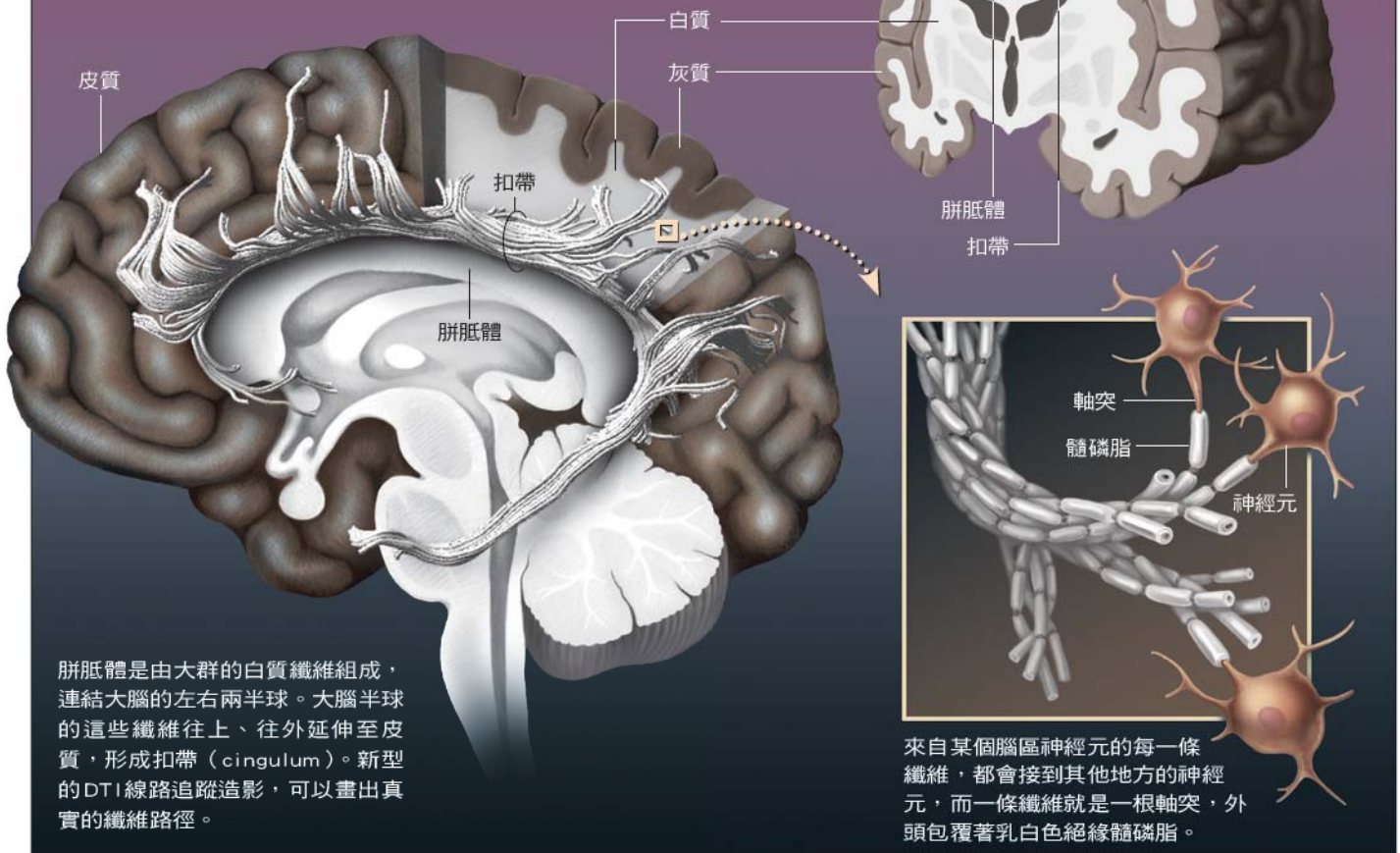
突細胞如何「知道」不同直徑的軸突，以決定包10層還是100層的絕緣層，才能達到適當的厚度。不過，德國哥丁根馬克士普朗克實驗醫學研究所的生物學家納夫（Klaus-Armin Nave）最近發現，許旺氏細胞會偵測一種叫做神經調節素（neuregulin）的軸突表面蛋白，當神經調節素的量一有增減，許旺氏細胞纏繞軸突的圈數就會跟著增減。有趣的是，在許多躁鬱症或精神分裂症患者身上，製造這個蛋白的基因都有缺陷。

髓鞘的包圍發生於不同年齡。初生之時只有少數幾個腦區有明顯的髓鞘，之後快速增加，某些腦區要到25或30歲時才完全成熟。一般而言，在長大成人的過

#### 基本知識

### 白質是什麼東西？

白質幾乎填滿了半個大腦，由無數神經纖維（白色）所組成，連結了不同腦區的個別神經元（灰質），就像連結有線電話的中繼線一樣。



胼胝體是由大群的白質纖維組成，連結大腦的左右兩半球。大腦半球的這些纖維往上、往外延伸至皮質，形成扣帶（cingulum）。新型的DTI線路追蹤造影，可以畫出真實的纖維路徑。

來自某個腦區神經元的每一條纖維，都會接到其他地方的神經元，而一條纖維就是一根軸突，外頭包覆著乳白色絕緣髓磷脂。

傳統的磁共振造影機器（上）可以約略描繪出白質（下左，白色區域），但有一種稱為擴散張量造影的磁共振造影新方法，可以繪出詳細的構造（下右）；紅色與黃色代表白質密度較高。

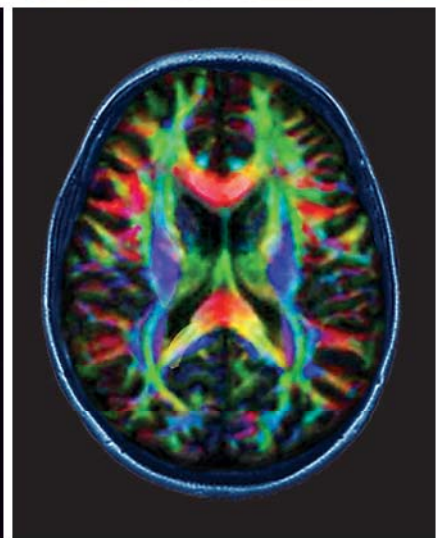
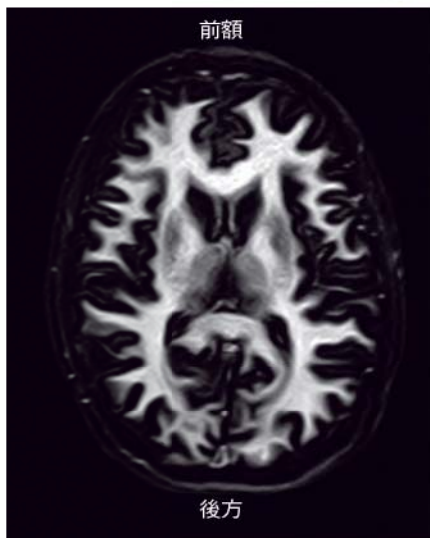
程中，髓鞘是從大腦皮質後部（近後頸部位）一路長到前方（前額部位）。額葉是髓鞘最後形成的腦區，這些腦區負責高階理解、策劃與判斷，這是只有透過經驗學習才能學會的技巧。研究人員推測，青少年的前腦髓鞘不成熟，是他們缺乏成人決策能力的原因之一。這些觀察指出髓鞘之於智力的重要性。

## 窺看白質

人類的腦子要到剛成年時，髓鞘才算完全包覆，想必是因為在這之前軸突持續生長，隨著經驗而長出新分支或減少其他分支，軸突一旦被髓鞘包覆，改變的能力就受到限制。不過仍有些問題待解：髓鞘的形成是預設好的，還是生活經驗可以改變包覆的程度，進而影響我們學習的能力呢？是髓鞘建立了認知能力，還是認知形成僅限於尚未形成髓鞘的腦區？

名鋼琴家烏蘭（Fredrik Ullén）決定要找出原因，他也是瑞典斯德哥爾摩腦研究中心的副教授。2005年，烏蘭與同事利用擴散張量造影（DTI）這種腦掃描新技術，來研究職業鋼琴家的腦部。DTI所用的磁共振造影（MRI）機器與醫院的相同，但使用不同的磁場與演算法來產生許多腦部影像，最後這些影像如切片般合成三維圖像。切片顯現出組織裡水的擴散向量（數學定義為張量）。灰質的DTI訊號低，因為水的擴散是對稱的，但水在軸突纖維束會不對稱擴散，這種不規則模式讓白質亮了起來，顯現出流通於腦區之間的主要訊息迴路。神經纖維的髓鞘越厚越緊密者，DTI訊號就越強。

烏蘭發現，職業鋼琴家的某些白質區遠比非音樂家來得發達，這些白質區所連結的大腦皮質部位，是那些協調手指運動的



重要腦區，以及與創造音樂有關的其他認知腦區。

烏蘭還發現，每日練琴時間越長的鋼琴家，這些白質束的DTI訊號就越強，軸突髓鞘越厚越緊密。當然，有可能只是因為軸突變粗，而需要更多的髓鞘來維持0.6的最佳比值，不過目前缺乏解剖學的證據，所以還沒有答案。但這個重要的發現指出，複雜技巧的學習可以讓只有軸突與神經膠細胞的白質產生可觀變化，而不涉及神經細胞本體或突觸。透過檢視動物腦子的研究指出，髓鞘會隨動物的經驗與生長環境而改變。美國伊利諾大學香檳分校的神經生物學家葛里諾（William T. Greenough）證實，讓大鼠生長在有著許多玩具、互動豐富的環境，其胼胝體（連接兩大腦半球的密集軸突束）會有較多的

### 關於作者



菲爾茲是美國國家兒童健康與人類發育研究院神經系統發育與可塑性部門的主任，《科學人》曾刊載過他的幾篇文章，最近一篇是2007年9月號的〈鯊魚的第六感〉，介紹鯊魚如何利用魚兒發出的極微弱電場來找到獵物。

## 已知的疾病

中樞神經系統髓磷脂的異常或闕如會造成幾種致命的疾病，其中包括：

### 多發性硬化症

(中樞神經系統退化)

### 腦性麻痺

(肌肉控制嚴重受損)

### 亞歷山大症

(中樞神經系統受損)

髓鞘纖維。

這些研究似乎與另一項DTI研究相呼應，那是由辛辛那提兒童醫院的神經科學家許密得霍斯特 (Vincent J. Schmithorst) 所進行。他比較5-18歲孩童的白質之後發現，高度發展的白質構造與高IQ有直接關係。其他的研究則指出，孩童若嚴重遭受忽略，他們的胼胝體白質會減少達17%之多。

## 刺激造成改變

這些發現明顯指出，經驗會影響髓鞘的形成，而髓鞘可以支持學習與技巧的改善。但要能完全說服人，研究者必須提出合理的解釋來指出多量的髓鞘如何增強認知，也要能提出一些直接證據，證明髓鞘的缺失會傷害心智能力。

我的實驗室已經找到經驗影響髓鞘形成

的幾種方式。在腦子裡，神經元會往軸突發出電脈衝。我們將取自小鼠胚胎的神經元，培養在裝了白金電極的培養皿裡，然後對這些細胞施以各種脈衝模式。我們發現，脈衝可以調節神經元裡的特定基因，其中之一會製造稱為L1-CAM的黏性蛋白，對於髓鞘形成初期將第一層膜黏在軸突上非常重要。

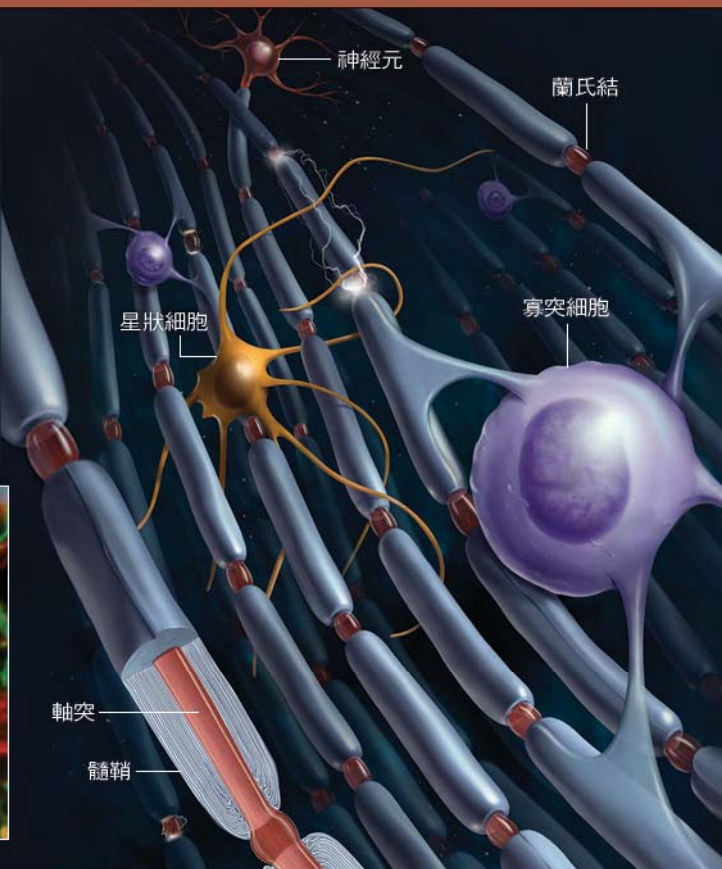
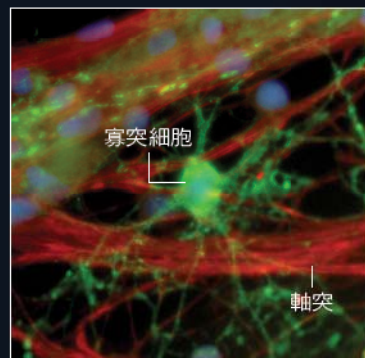
我們也發現神經膠細胞會「監聽」沿著軸突傳遞的脈衝，進而改變髓鞘形成的程度。有種稱為星狀細胞 (astrocyte) 的神經膠細胞，會在偵測到脈衝的增加時釋出一種化學因子，刺激寡突細胞形成更多的髓鞘。亞歷山大症 (Alexander disease) 這種致命的兒童疾病，會造成心智障礙與異常的髓鞘，就是因為神經膠細胞的某一個基因產生了突變。

邏輯也可以用來解釋白質為何會影響認

## 原理

### 髓鞘的形成

神經元間軸突傳輸訊息的速度，有髓鞘絕緣的要比沒有髓鞘的快。寡突細胞製造的脂質，會纏繞軸突10-150層。有許多因子可以刺激髓鞘的形成，例如星狀細胞常會「監聽」軸突傳送的訊號，並將化學訊息送達寡突細胞。下面顯微照片裡的紅色軸突，已被髓鞘所纏繞。



VARESHA SHUKLA (micrograph); ALAN HOOFRING NIH Medical Arts (illustration)

知能力。以網際網路來類比，腦子裡的所有訊息傳遞都應該要越快越好，也就是說，所有軸突的髓鞘都應該相同。但就神經元而言，快不一定就是好。訊息必須在腦中心之間傳輸很長的距離，每個腦中心各自執行特定的功能，並將結果送到其他區域進行下一步分析。像彈鋼琴這種複雜的學習過程，訊息必須往來於許多區域；傳送距離不同的訊息必須在某個時刻同時到達某個地方。要能這麼精確，延遲是必需的，如果所有軸突都以最快速度傳輸訊息，遠方神經元的訊號永遠都會比鄰近神經元慢到達。脈衝從一邊大腦半球經胼胝體傳送到另一邊，若是透過有髓鞘的軸突，通常需要30毫秒，經由無髓鞘軸突則需要150~300毫秒。人剛出生時，胼胝體的所有軸突都還沒有髓鞘，成年時還有30%的軸突依舊沒有髓鞘，髓鞘有無的差

異有助於協調訊號傳輸的速度。

蘭氏結或許也一樣重要。過去幾年科學家做出了結論，蘭氏結絕非失誤的結果，而是個複雜的生物電性中繼器，就像軸突上的中繼站，會製造、調節並快速傳輸電訊號。神經生物學家研究貓頭鷹靈敏的聽覺，發現某些軸突為了減緩訊號的傳輸，寡突細胞在形成髓鞘時所嵌入的蘭氏結數目，會比最快傳輸速度所需要的還多。

脈衝傳輸的速度顯然是人腦功能所不可或缺。我們知道記憶與學習的發生，在於讓某些神經迴路形成更強的連結。髓鞘似乎可以藉由調節傳導速度，讓來自許多軸突的連發電脈衝同時到達某個神經元，因而影響連結的強度。訊號一旦可以匯聚起來，各個小電位就可以加乘在一起，讓訊號變大，進而加強參與其中的神經元連線。我們還需要更多的研究來探討這個理論，但髓鞘可以對環境產生反應，並參與技巧的學習，則是毫無疑問的。

## 白質異常導致腦功能障礙

有了這個新觀點，就不難想像傳輸出錯何以會導致精神症狀。科學家花了幾十年研究灰質如何造成精神障礙，終於有具體證據指出白質也扮演一角。舉例來說，閱讀障礙源自腦在閱讀迴路的通道上，訊號傳輸的時機出了差錯。腦造影指出，閱讀迴路裡的白質減少，可能是造成這種差錯的原因。一般相信，白質異常反映的是神經元髓鞘有缺陷以及神經元發育異常。

音癡 (tone deafness) 是分析聲音的高層次皮質中樞出錯所致，加拿大馬吉爾大學的心理學家海德 (Kristi L. Hyde) 發現，音癡的人右前腦特定神經纖維束的白質比一般人少。美國耶魯大學賈可布森 (Leslie K. Jacobsen) 最近的研究進一步指出，在胚胎發育末期或青春期中，這條神經纖維束正在形成髓鞘，此時若暴露於吸菸環境，則會干擾白質的形成，而DTI觀察到，這個結構與聽覺測試的表現有直接

## 白質異常可能影響的疾病

不正常的髓鞘形成可能與幾種精神疾病有關，包括：

### 精神分裂症

(妄想、幻覺)

### 自閉症

(溝通障礙與情緒疏離)

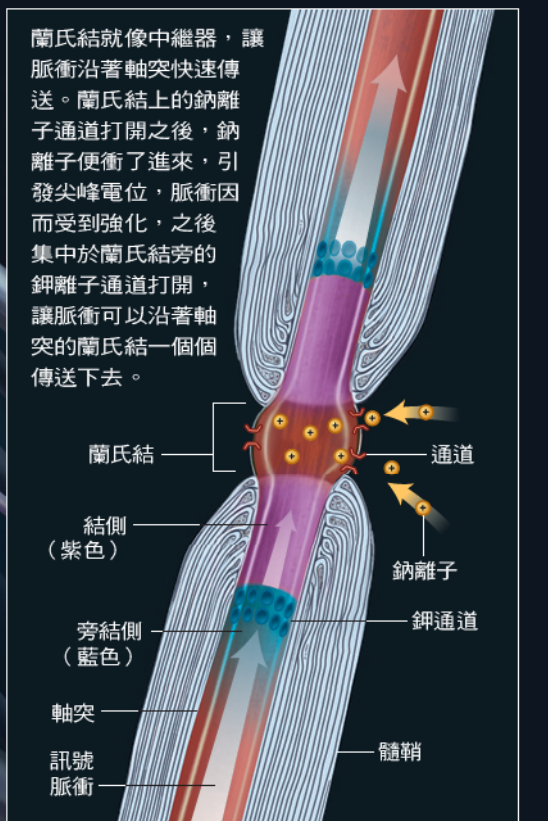
### 躁鬱症

(週期交替躁狂症狀與憂鬱症狀)

### 閱讀障礙

(拼字、閱讀或更一般性的語言障礙)

蘭氏結就像中繼器，讓脈衝沿著軸突快速傳送。蘭氏結上的鈉離子通道打開之後，鈉離子便衝了進來，引發尖峰電位，脈衝因而受到強化，之後集中於蘭氏結旁的鉀離子通道打開，讓脈衝可以沿著軸突的蘭氏結一個個傳送下去。

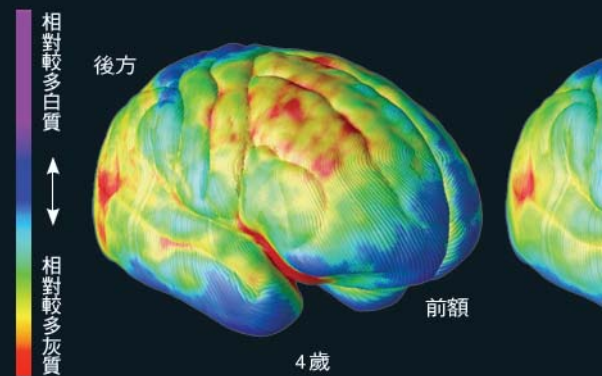


髓鞘對環境有反應且參與了學習，部份是透過加強神經連線。

## 發育

# 腦子會成熟

出生時只有少數軸突有髓鞘包圍，隨著時間演進，從大腦皮質的後方到前方會有更多軸突包覆髓鞘。美國加州大學洛杉磯分校湯普森提供的圖片，描繪出神經元的修剪以及髓鞘的相對增加。基本功能區域例如視覺區（後方）在四歲前就已完成，之後是語言區，最後才是自我控制（前額）。



關聯。調節寡突細胞發育的受體，已知會受到尼古丁的影響；髓鞘形成關鍵時期暴露於環境因子，可造成終生的影響。

我們現在認為，精神分裂症是發育過程中神經連線異常所致，證據來自多方面。醫師一直都很好奇，精神分裂何以通常出現於青春期。前面提過，青春期正是前腦形成髓鞘的主要時期，此時前腦的神經元早已確立，但髓鞘還在改變，因此最有嫌疑。此外，近年來將近有20項研究指出，精神分裂症患者幾處腦區的白質有異，所含寡突細胞較少。基因晶片這種小巧的診斷工具可以同時檢測數千個基因，最近變得容易取得，研究人員透過基因晶片驚訝地發現，與精神分裂症相關的突變基因中，許多參與了髓鞘的形成。白質異常也出現在罹患注意力不足過動症、躁鬱症、語言障礙、自閉症，以及因老化、阿茲海默症、甚至是罹患病態性說謊而出現認知衰退的患者身上。

髓鞘發育不全或萎縮，當然也可能是神經元間溝通不良的結果，不一定是原因。畢竟，認知功能取決於皮質神經元的突觸溝通，多數精神藥物也是作用在這個地方。不過，腦區之間的適切溝通，同樣是正常認知的基礎，卻有賴連結這些腦區的

## 要成為世界級的腦力與運動選手，就要從小開始訓練。

白質。2007年，美國波士頓兒童醫院的神經學家可法斯（Gabriel Corfas）指出，干擾小鼠寡突細胞（而非神經元）的基因，造成類似精神分裂症的驚人行為改變。這些行為效應牽涉到的基因當中，有個叫做*neuregulin*的神經調節素基因，與精神分裂症患者腦組織切片發現到的異常基因一樣。

到底是髓鞘的異常影響了神經元，還是神經元的改變影響了髓鞘？解決之道與應付其他兩難問題的方法如出一轍，就是承認這兩種機制之間有著緊密相依的關係。形成髓鞘的神經膠細胞會對軸突大小的變化做出反應，但也可以調節軸突的大小；神經膠細胞也可以決定軸突的生死。以多發性硬化症為例，疾病引起的髓鞘喪失，會造成軸突與神經的死亡。

## 老狗學不會新把戲？

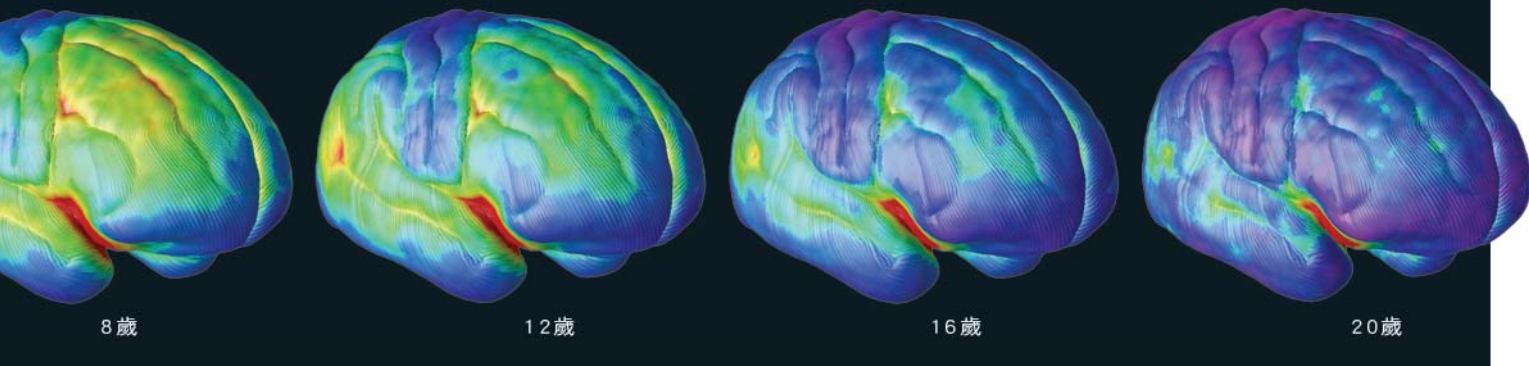
不管是什麼樣的機制，從兒童到成年期，隨著腦子漸漸成熟，腦區之間的精確連線也與日俱增。連線的良莠，決定了一個人特定年齡學習特定技巧的能力。

的確，烏蘭研究的職業鋼琴家還有另一項發現：越早學習樂器的人，整個腦子的白質構造越是高度發達。青春期之後才學習樂器的人，只會增加前腦白質的發育程度，因為只剩前腦還在形成髓鞘。

這個發現意味著，在某種程度上，神經



比起沒學過音樂的人，職業鋼琴家某些腦區的白質較為發達，可見白質會影響學習。而11歲前開始固定學彈鋼琴的人，白質要比青春期或更晚才開始學彈鋼琴的人更多，表示在關鍵期開始學習，才能獲得超高的技藝。



纖維的髓鞘絕緣，限定了學習新技巧的年齡，這是進行或起碼是輕易進行某種學習的機會之窗或關鍵期。春青期後才學會的外語註定會有口音；從小學會的外語聽來就像當地人在講話。會有差異是因為只有在兒童時期，偵測說話的腦迴路才會根據聽聞的聲音重新連線，基本上，成人已經喪失聽出外語特有聲音的連線。從演化角度來看，腦子沒有理由保留迴路，來偵測兒童期之後多年未曾聽聞過的聲音。這樣的關鍵期也是成年人無法像兒童一樣，自腦傷中恢復過來的重要理由之一。

專家已經找到髓鞘上可以阻止軸突長出分支或形成新連線的特定蛋白分子。瑞士蘇黎士大學的腦研究人員施瓦柏（Martin E. Schwab）找到了幾個髓鞘蛋白中的第一個，會讓接觸到的新生軸突分支立即萎縮。這個讓施瓦柏稱為Nogo（現在稱為Nogo-A）的蛋白一旦受到抑制，脊髓損傷的動物就可以修復受損的連線，並恢復感覺與運動。美國耶魯大學的史崔特馬特（Stephen M. Strittmatter）最近發現，動物經驗影響腦連線的關鍵期，可以藉由抑制Nogo來重新開啟，年老小鼠的Nogo受到干擾之後，就可以重新連結視覺連線。

如果髓鞘大多在我們20多歲就完全形成了，是否會抵觸最近有關腦到了中、老年期還具有可塑性的說法？（例如有研究指出，60-80多歲的人常用腦力的話，可

以延緩阿茲海默症的發生。）還有，人的智慧如何隨著數十年的歲月增長而增加？不久的將來可能會有答案。研究人員尚未在年老動物身上找尋髓鞘的變化，但其他實驗顯示，髓鞘的形成可以持續到55歲左右，只不過變化較為微妙。

對於需要長期重複練習以及廣泛整合大腦皮質分隔較遠腦區的學習，白質當然會是個關鍵。比起祖父母，兒童的腦還在大量形成髓鞘，學習新技巧就要容易得多。就許多智能與運動能力而言，要達到世界級的水準，就要及早開始。成長過程中的你，腦中的連線尚在形成髓鞘，當時與環境的互動造就了今日你的大腦。你可以有許多方法改造這些能力，但要成為世界級的鋼琴家、棋手或職業網球選手，就非得從小就開始訓練不可。

老狗當然還是可以學會新把戲，但那是與突觸直接有關的不同類型學習。密集訓練造成的神經元活動，仍有可能會刺激髓鞘形成。也許有一天，當我們完全了解白質何時與如何形成，就可以設計療法來改變白質，甚至是在我們年老了之後。這個猜想要能實現，我們勢必要找出是什麼訊號，告訴寡突細胞在這個而不是那一個軸突上形成髓鞘。深埋於灰質之下的這個發現，有待未來探索者加以挖掘出來。 SA

黃榮棋 長庚大學醫學院生理暨藥理學科副教授，主要研究哺乳動物生物時鐘與細胞離子通道表現。

## 延伸閱讀

**Myelination: An Overlooked Mechanism of Synaptic Plasticity?** R. Douglas Fields in *Neuroscientist*, Vol. 11, No. 5, pages 528–531; 2005.

**Extensive Piano Practicing Has Regionally Specific Effects on White Matter Development.** Sara L. Bengtsson et al. in *Nature Neuroscience*, Vol. 8, No. 9, pages 1148–1150; September 2005.

**Astrocytes Promote Myelination in Response to Electrical Impulses.** T. Ishibashi et al. in *Neuron*, Vol. 49, No. 6, pages 823–832; March 16, 2006.

**How to Grow a Super Athlete.** D. Coyle in *Play Magazine*, (New York Times Sports) March 4, 2007. 參見網頁：[www.nytimes.com/2007/03/04/sports/playmagazine/04play-talent.html](http://www.nytimes.com/2007/03/04/sports/playmagazine/04play-talent.html)