

神秘的大腦神經網絡

文·圖／曾文毅

大腦是個神秘的器官，主要負責訊息的匯整、判斷與決策的形成、執行。根據目前了解，人類大腦約有一千億個神經元細胞，它們的首要功能是傳遞訊息，且絕大部分的細胞體都聚集在大腦的表層，稱為皮層，其厚度約為半公分，面積約一張餐桌布大小。為了順利進行訊息傳遞，神經元細胞分化成非常特別的形態，其細胞體頂部長出很多突觸，用來接收從其他神經元細胞所傳來的訊息，而細胞體底部則延伸出一條很長的纖維，稱為軸突，負責將訊息傳遞給下一個神經元細胞。為了增加訊息傳導的速度，每一根軸突外面包覆著由白色髓磷脂所構成的髓鞘，如同包覆著絕緣體的電線，數以萬計的軸突就位於皮層底下構成大腦白質，大約占據大腦容積的7成以上。

事實上，人類剛出生時，白質尚未發育完成，只有少數腦區的神經軸突有髓鞘化的現象，且大部分軸突與突觸間的連結顯得雜亂無章。隨著年齡的增長，髓鞘會從大腦的後半部慢慢往前半部蔓延，且軸突與突觸間的連結也會歷經修剪的過程，使得腦區之間的訊息傳導更加快速而有效率。根據目前研究結果顯示，白質的發育過程要到20歲左右才逐漸成熟。因此，科學家推測，白質發展的成熟度可能與學習能力、青少年的自我控制，以及精神疾病的成因與病程有相當程度的關連性。

既然大腦白質由為數眾多的神經軸突所組成，這些軸突的排列組合方式有沒有規則性呢？解剖學教科書告訴我們這些軸突大致分成三類，第一類軸突呈左右走向，負責連結左右大腦半球的神經元細胞。第二類軸突呈前後走向，負責連結位於同側大腦半球不同腦區的神經元細胞。第三類軸突呈上下走向，負責連結大腦皮層與位於深層腦區或腦幹的神經元細胞。然而卻沒有人能解釋為何軸突會呈現這三種走向？它們彼此之間又有何關聯性？為了解開這個謎題，筆者與哈佛醫學院Van Jay Wedeen教授多年來致力於開發尖端磁共振造影技術，以非侵入性的方式探討大腦白質神經軸突的走向與排列。經過10餘年研究，終於發現大腦神經軸突其實是依循整齊的三維網格結構而排列，以近乎垂直的方向互相交錯，而且此三維網格結構的三個方向恰好平行於生物體的三個軸向，即左右、前後、上下，我們又發現這個三維網格結構存在於不同種類的猴子大腦。因此推論此三維網格結構是大腦軸突連結的基本藍圖，普遍存在於不同演化程度的生物大腦內。由於我們首度發現看似獨立又隨機的三類神經軸突同屬於一個簡單的三維網格結構裡，此一創見被《科學》主編所青睞，於2012年3月發表於該期刊（圖1）。

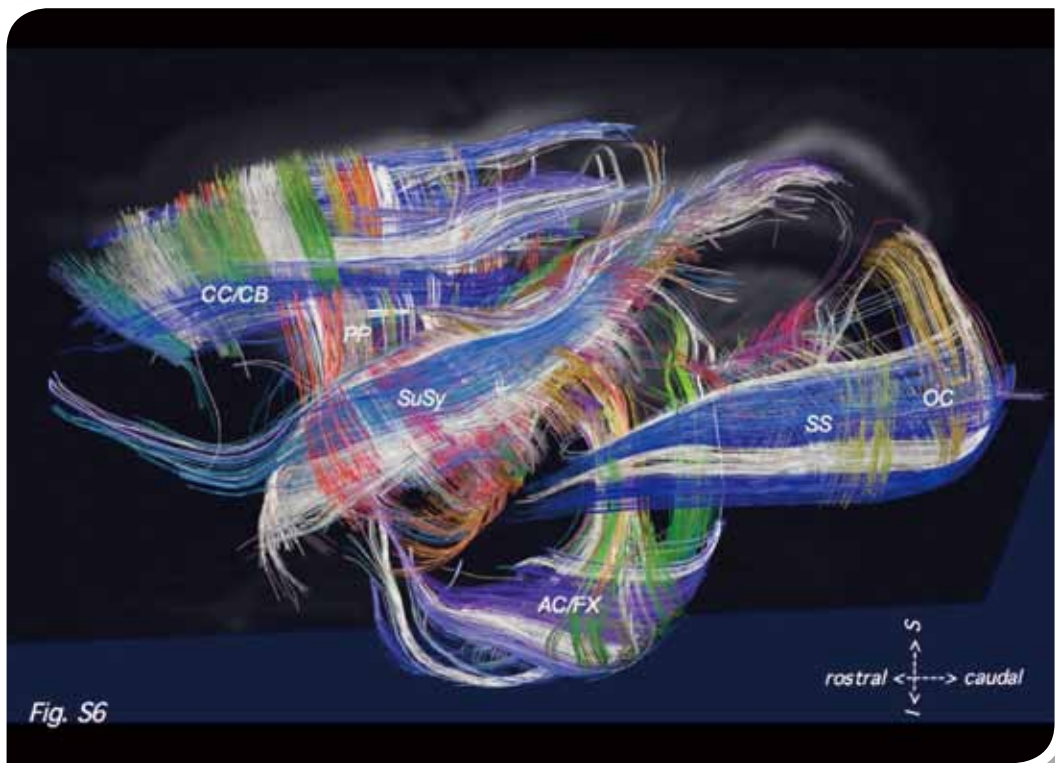



圖1：[取自Science2012; 335, 1628-1633]

以往的白質相關研究，從未發現這種簡單的立體三維結構，主因是傳統的組織染色切片只能觀察到微觀的神經纖維，好比見樹不見林，無法掌握整體的結構形態。因此我們運用水分子擴散頻譜造影（Diffusion Spectrum Imaging, DSI）來偵測神經軸突在大腦的走向與排列，從而重建出大腦中的神經軸突結構，有助於掌握大腦白質的整體型態與組合排列，以較為宏觀的視野探究大腦神經連結的狀態。

我們雖然發現大腦神經軸突依循三維網格結構編排，但這樣的編排方式到底蘊含何種意義？我們作了以下幾種推論：首先，此網格結構可能是大腦演化的基本架構，隨著演化的進行，大腦額葉逐漸擴大，皮層面積逐漸增加，神經元細胞數目也隨著增多，新增的神經軸突仍按照這基本架構疊加上去，並未產生新的架構來取代舊的架構。其次，此三維網格結構也有助於解釋困擾基因學家與生物學家多年的問題：為什麼只需要一小群的基因就能調控出看似複雜的大腦網絡連結？可能的原因就在於三維網格結構為簡單的組合排列，只要一小群基因具備有一定的組合規則，就可以控制神經軸突所經過的途徑與終點，從而組合出看似極為複雜的大腦神經網絡，就像電腦高複雜度的運算其實都建立在0與1所組合出來的指令。另外，三維網格結構也可解釋為何大部分的功能性連結都能保有拓撲學上的關係。

至目前為止，神經科學研究結果已顯示某些精神疾病可能源自於腦神經連結的問題。也許在不久的將來，科學家可以運用此網格結構來探討精神疾病的現象並進行診斷。換言之，可藉由觀察網格結構之異常，協助早期診斷精神疾病，或是透過觀察網

格結構之變化，來追蹤精神藥物的療效。

運用高階腦影像技術探索生命與疾病之真理不只是現代科學努力的目標，也是未來神經科學發展的趨勢。目前的神經科學重點研究漸漸朝向結合大腦認知神經功能、神經纖維連結、外在行為表徵等三面向探討單一神經心理疾病，以先進的腦影像技術提供量化的腦部資訊，結合各種神經心理測驗以通盤了解病患的狀況。各種量化的腦部資訊所代表的意義不同，可以藉由生物資訊學裡的統計方式更深入探究腦影像與行為表現之間的關連性，甚或腦影像學與特定基因型含量的關係，把腦影像學看作是連結基因表徵型與行為表徵型的橋樑。總之，不斷研發尖端影像技術以標示神經心理疾病之狀態，最終目的就是將尖端影像技術從實驗室研發轉譯到臨床應用，以增進病人福祉。期盼有一天，人類大腦的謎團能像基因定序一樣被解碼，因為唯有充分了解大腦的運作機制，才能用更客觀的方法探究神經心理疾病。（本專題策畫／醫技系方偉宏教授&生命科學系陳俊宏主任）

延伸閱讀：

- [1] Lin, C.P., Wedeen, V.J., Chen, J.H., Yao, C., Tseng, W.Y.I. 2003. Validation of diffusion spectrum magnetic resonance imaging with manganese-enhanced rat optic tracts and ex vivo phantoms. Neuroimage 19, 482-495.
- [2] Wedeen, V.J., Hagmann, P., Tseng, W.Y.I., Reese, T.G., Weisskoff, R.M., 2005. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 54, 1377-1386.
- [3] Kuo, L.W., Chen, J.H., Wedeen, V.J., Tseng, W.Y.I. 2008. Optimization of diffusion spectrum imaging and q-ball imaging on clinical MRI system. Neuroimage 41, 7-18.
- [4] Wedeen, V. J., Rosene, D.L., Wang, R., Dai, G, Hagmann, P., Kass, J.H., and Tseng, W.Y.I. 2012. The geometric structure of the brain fiber pathways. Science 335, 1628-1633.
- [5] Hsu, Y.C., Hsu, C.H., Tseng, W.Y.I. 2012. A large deformation diffeomorphic metric mapping solution for diffusion spectrum imaging datasets. NeuroImage, accepted.



曾文毅小檔案

曾文毅醫師為麻省理工學院放射科學博士，現任臺大醫學院光電生物醫學研究中心教授與臺大醫院影像醫學部主治醫師，研究專長領域為研發擴散頻譜磁振造影相關之影像分析技術，並將此技術應用於探討腦神經變異疾病與精神疾病之大腦白質變化研究。