

行為神經生理簡介

文·圖／嚴震東

行為神經生理（Behavioral Neurophysiology）利用神經電生理的方法來研究人類與動物行為的機制。電生理方法在日常生活中經常接觸到的有腦波圖（electroencephalogram, EEG），心電圖（electrocardiogram, ECG）和肌電（electromyogram, EMG）。這些方法都是用非侵入式的電極在表皮紀錄生物的腦神經，心臟肌或骨骼肌發出的電訊號，從19世紀發明以來已被廣泛應用在基礎與臨床研究中。例如經由腦波的紀錄發現了快速動眼睡眠和慢波睡眠。

除了非侵入式的電極紀錄，使用手術可以將電極植入體內，貼近訊號源，得到更強、更專一的訊號。經由顱內的紀錄與刺激，發現了哺乳類動物大腦中都有對應身體各部位的觸覺大腦皮層以及運動大腦皮層。

20世紀中期發明了精細的微電極。研究者可以將微電極貼近神經細胞本體，記錄到一顆顆單獨神經細胞的放電情形，不僅對哺乳動物的感覺及運動神經細胞進行了詳細的點對點探討，更對簡單的無脊椎動物的神經網路進行神經細胞與動物行為關聯性研究。一個很重要的發現是在無脊椎動物以及較原始的脊椎動物（如魚類）有一些關鍵性的神經細胞或細胞群，這一顆或幾顆神經細胞的活性可以決定動物的一連串固定行為模式，例如魚類的快速逃避行為是由延腦中一對Mauthner cell在控制。

在複雜的哺乳類腦中並沒有巨大的指揮細胞（command neuron），我們的意志行為（voluntary movement）是如何產生的？利用腦波紀錄以及在獼猴腦中單一神經細胞的紀錄，自20世紀60年代末到80年代間已經得到一些粗略架構：運動大腦皮層在肌肉動作發動之前的0.3秒有活性的變化，並且對應點區域的變化最強。如果運動大腦皮層受傷，對應身體的動作就會嚴重受損。但是這只是關聯性和必要性的實驗。最關鍵的實驗：只要有這些神經細胞的活性就會產生對應的行為，在只能一顆顆神經細胞紀錄與操弄的實驗條件下無法進行。

20世紀末是積體電路（IC）爆發成長的時代。迷你電腦原來只是少數有錢電生理實驗室的特權，90年代起386、486的微電腦將資料擷取與分析帶入了普羅大眾的實驗室。更重要的是微小的IC成就了微小的電訊號放大器。一根微電極需要一台放大器，在80年代4台放大器就占據了一個中型箱子大的空間，從90年代起就有許多微型放大器的發明，8台前置放大器

不到3公克重，可以戴在大鼠的頭頂上（圖1）。Hahnemann醫學院的John Chapin經過多年硬軟體發展後，在1999年證明大鼠可以使用自己運動大鼠皮層中20幾顆同時記錄的神經細胞活性，自發性的指揮一個電控踏板，成功的喝到了水。因為飲水機的指令完全來自這幾十顆神經細胞，John Chapin的實驗開啟了一個全新的腦機介面（Brain-machine interface, BMI）領域。

BMI點燃了許多與電生理相關或無關的研究人員的興趣，有志之士紛紛加入競逐。2008年匹茲堡大學研究員在獼猴運動大腦皮層手部控制區植入100根微電極。利用紀錄到的100餘顆神經細胞，猴子可以指揮一個機械手臂，在可觸及的三度空間中的任意位置，順利的取到葡萄或棉花糖的獎勵。Brown大學及羅德島榮民醫學院的研究者將同樣的微電極組植入四肢癱瘓病人的運動大腦皮層中，這些病人可以運用自己腦細胞的活性來控制滑鼠，甚至控制機械手臂拿水杯，喝到水。這些動物和病人的電生理實驗結果顯示，運動大腦皮層中的神經細胞活性中含有我們意志行為的控制訊息，並且這些訊息可以解碼來操作工具，進行有意義、有功能的活動。

我的行為神經生理研究

我的博士及博士後訓練都是在做一顆顆腦神經細胞的紀錄。1984年回到臺大開始在大鼠疼痛路徑中記錄神經細胞對尾巴表皮疼痛刺激的反應。希望能在一個細胞數目較少的尾巴系統裡完整的建立疼痛訊號傳送與處裡的神經網路。但是在視丘實驗告一段落，開始探索大腦皮層中鼠尾痛覺處理神經細胞時，發現在麻醉狀態下完全找不到一顆對熱痛刺激有反應的皮層細胞。這個時間點大概是90年代前半。中央研究院的朋友徐百川老師建議使用紅外線雷射進行熱痛刺激，當時二氧化碳雷射非常昂貴，我就找臺大物理系和中原大學醫工系的雷射專家幫忙，發現百分之一秒的紅外線雷射熱刺激就可以引起清醒行為大鼠的閃尾反應，並且在腦波圖上也可以記錄到非常明顯的誘發電位反應。大腦皮層在清醒與麻醉下對疼痛刺激截然不同的反應真令人印象深刻！

如何能進入大腦皮層研究疼痛相關神經細胞的分布與個別反應呢？在文獻上知道John Chapin教授能紀錄清醒大鼠視丘與大腦皮層多個單一神經細胞的活性，所以申請國科會短期

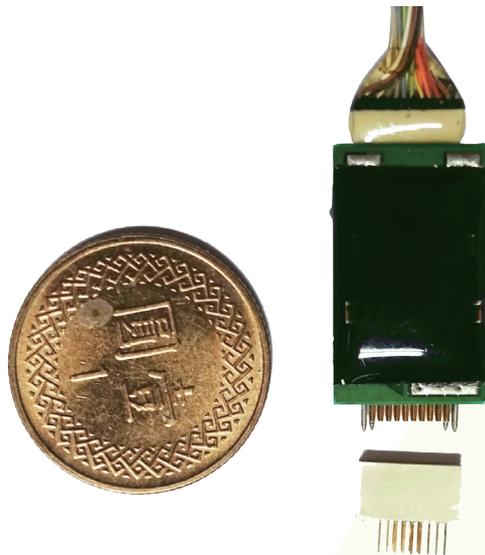


圖1：16頻道前置放大器（上）及對應的連接子（下）與壹圓硬幣大小的比較。在使用時，需再將多根10到50微米粗的金屬微絲焊接在連接子下方的接腳。在麻醉手術下將微絲植入腦中，用牙粉將連接子固定在頭骨上。紀錄時將連接子與前置放大器上的接腳對插。神經細胞訊號源到前置放大器之間連線距離非常短，大大降低干擾的訊號，才能記錄到清醒行為個體腦中一個個單一神經細胞的微小電訊號。

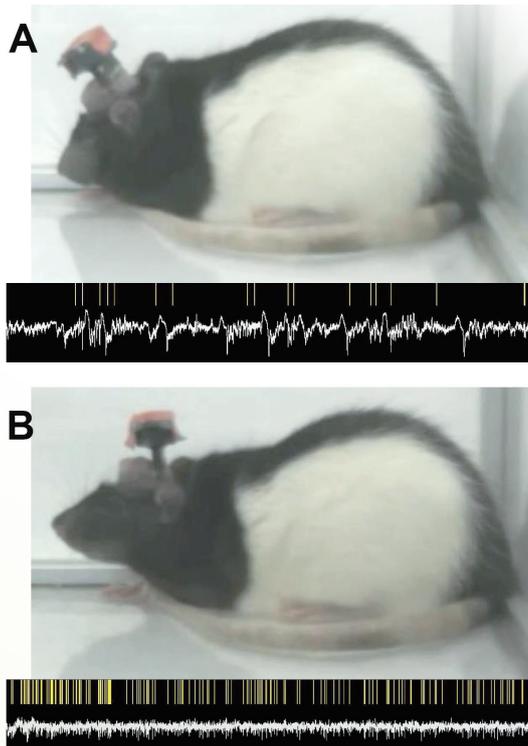


圖2：一個實際大鼠大腦皮層細胞電訊號紀錄的例子。大鼠腦中已植入16根微絲，連接子接上前置放大無線發報器。畫面顯示其中一條微電極記錄到的一個單一神經細胞動作電位（上）及腦波圖（下）。A圖中的大鼠正在睡覺，眼睛閉著、身體捲曲臥伏。腦波圖在緩慢大幅震盪，皮層細胞放電頻率低。B圖中同一隻大鼠剛醒，眼睛打開、頭往上抬，腦波圖振幅小，皮層細胞放電頻率高

進修，在1998年到John Chapin的實驗室學習了半年。回國以後得到中研院數學所李國偉老師大力協助以200多萬元的天價購置了一套32頻道的神經電訊號紀錄與分析設備，臺大嚴震東行為電生理實驗室正式開工。（圖2）

依照原實驗設計，我們在觸覺大腦皮層紀錄一顆顆的神經細胞活性，使用雷射熱痛刺激清醒行為大鼠的尾巴，找尋大腦中的“疼痛細胞”。我們比較疼痛與不痛（嗎啡止痛）以及清醒與麻醉狀況下觸覺大腦皮層細胞反應的差別。發現嗎啡不像麻醉劑，並沒有完全移除大腦皮層的疼痛反應。嗎啡選擇性的壓抑了潛伏期較長的細小神經纖維的傳入訊息。並且即使在麻醉下，觸覺大腦皮層的尾巴區域神經細胞仍然維持著低強度，專一性的對尾巴的疼痛刺激的反應。觸覺大腦皮層中尾巴區塊專一選擇性的反應必須配合其他皮層一定量的基本活動才能達到有意識、有知覺的層次。

既然能記錄清醒行為的大鼠的大腦皮層細胞活性，我們很天真的以為可以一站一站、一個區域一個區域的紀錄與尋找“疼痛細胞”。但是隨著方法的普及，相關研究的發展，許多研究者開始質疑在清醒行為的受試者給予疼痛刺激所觀察記錄到的反應究竟是什麼反應，疼痛？驚嚇？恐懼？注意？或是想躲避逃走？

如何能在這一連串非常複雜的可能性中找到和疼痛真正相關的機制？和長期合作的夥伴，心理系梁庚辰老師討論後，他想到一個好點子，比較觸覺大腦皮層及前扣帶皮層神經細胞在分辨痛刺激強度以及恐懼記憶的情緒反應下的活性。不同強度的熱痛刺激可以用調整二氧化碳雷射槍的強度來控制；疼痛情緒部分我們選用了恐懼增進的驚嚇反應（fear-potentiated startle）作業來測量。恐懼增進的驚嚇反應作業利用突然噪音引起大鼠驚嚇，測量驚跳強度來定量恐懼情緒的強度。腳掌電擊的疼痛會增強大鼠對噪音的驚跳。在電擊時配合小燈的開啟可以訓練大鼠學習對燈光產生條件反射的恐懼。這個作業的好處是在正式實驗時已經沒有電擊，只有燈光的開關。有光、沒光的噪音交錯隨機給予，大鼠處於完全相同的狀態。利用這

個作業可以控制緊張度、注意力以及經驗的影響。在這個實驗中我們確實觀察到觸覺皮層細胞對熱痛刺激強度分辨度高；相對的，邊緣系統的前扣帶迴皮層細胞則對疼痛引發的恐懼情緒反應較強。本研究是少數能在神經細胞層次支持腦中可能有分辨疼痛強弱以及疼痛引發情緒反應兩個次系統的實驗。

行為神經生理的未來發展

匹茲堡大學的猴子神經細胞活性指揮複雜的3D機械手臂活動似乎是一個“終極實驗”（ultimate experiment），確立了運動大腦皮層中指揮意志運動的運算（algorithm）（或是可能運算之一）。近年來最重要的新發展是美國和歐盟在2014年分別推動的“Brain initiative”及“Human Brain Project”，一個要記錄到腦中每一個神經細胞的每一個動作電位（spike），另一個要發展brain modeling及brain inspired人工智慧。當然其中神經系統如何控制行為是最能聚焦的研究題目。包括意志運動動機的引發、如何判斷選擇適當（或不適當）的行為、特定動作的program與執行、執行中動作的偵控與調整等等問題，在未來十餘年中都將會有深入的了解。如同前述四肢癱瘓的病人可以自己拿飲料、喝咖啡，這些深入的知識與技術將對各種神經和精神疾病病人有所助益。（本專題策畫／生命科學系鄭貽生教授&電機系簡韶逸教授&醫技系方偉宏教授）

參考資料：

- [1] ML Tsai et al. (2004) Pain 110:665-674
- [2] CC Kuo et al.(2008) Journal Neurophysiology 101 :1201-1210



嚴震東小檔案

1975年臺大動物系畢業，1982年美國 Thomas Jefferson University 生理學博士，1982-1983年美國華盛頓大學博士後研究員。1983年起任教臺大動物系。主要教授科目有動物生理學、神經生物學等課程。曾歷任動物系系主任、動物學研究所所長、臺大神經生物與認知科學研究中心主任等職。現任臺大生命科學系專任教授，並為腦與心智科學研究所合聘教授。興趣有：攝影、旅遊、園藝……等等。