

Хелен Барбас и Клаус Хильгетаг

# ОФОРМЛЕНИЕ МОЗГА

Последние исследования помогли нам понять, каким образом поверхность головного мозга приобретает свою складчатую форму. Эти данные можно использовать в диагностике и лечении аутизма, шизофрении и других психических расстройств



Образование множества складок позволяет коре головного мозга с ее огромной площадью уместиться в пространстве, ограниченном черепной коробкой

Одно из первых наблюдений, которое сделал человек относительно своего мозга, — то, что его поверхность образует сложный ландшафт из холмов и долин. Он формируется корой головного мозга, которая представляет собой покрывало студенистой субстанции толщиной от 2 до 4 мм, заполненной нейронами. Это так называемое серое вещество, которое определяет наши восприятие, мышление, эмоции и действия. Другие млекопитающие с крупным мозгом, такие как киты, собаки и человекообразные обезьяны, тоже обладают морщинистой корой головного мозга. У каждого из этих видов — свои паттерны ее изгибов.

У млекопитающих с небольшим мозгом и других позвоночных поверхность этого органа относительно гладкая. Кора млекопитающих с крупным мозгом по мере эволюции разрасталась значительно быстрее, чем череп. Если разглядеть кору головного мозга человека как основу для пиццы, то ее площадь окажется в три раза больше, чем внутренняя поверхность черепной коробки. Таким образом, единственный способ уместить кору человека или других «мозговитых» видов в небольшое пространство головы — уложить ее складками.

Образующиеся складки не случайны, как это бывает на скотканной бумаге: получающийся узор относительно постоянен от человека к человеку. Как формируются складки коры? Что они могут рассказать нам о функционировании мозга? Последние исследования указывают на то, что складки образуются во время развития и сохраняют свою форму в течение жизни индивида благодаря поддерживающей их сети нервных волокон. Вмешательство в процесс развития складок или в работу этих нервных сетей на более поздних этапах, например в результате удара или другого повреждения, приводит к далеко идущим последствиям для формы мозга и передачи информации между нейронами. Эти данные могут лечь в основу новых стратегий

диагностики и лечения пациентов с определенными психическими расстройствами.

### Внутренние силы

Загадка строения мозга занимала умы ученых с древних времен. В начале XIX в. австралийский физиолог Франц Йозеф Галль (Franz Joseph Gall) предположил, что форма человеческого мозга и черепа в определенной степени отражает индивидуальные особенности мышления и личности. В дальнейшем его теория была названа френологией. Несмотря на то что эта идея не получила научного подтверждения, она привела к серии исследований «преступного», «гениального» и «недоразвитого» мозга. Позже, в конце XIX в., немецкий анатом Вильгельм Гис (Wilhelm His) предположил, что развитие мозга представляет собой последовательность событий, управляемую внутренними физическими причинами. Опираясь на эту идею, английский энциклопедист Д'Арси Томпсон (D'Arcy Thompson) утверждал, что форма многих структур как живой, так и неживой материи возникает благодаря физической самоорганизации.

Из-за смелости этих теорий они не были приняты официальной наукой. Френологию объявили лженаукой, что не мешает современной генетике реализовывать биомеханический подход к строению головного мозга. Тем не менее в последние годы современные методы картирования мозга с применяемыми к ним алгоритмами компьютерного анализа помогли обнаружить факты в поддержку идей XIX в.

Указания на то, что Гис и Томпсон были на верном пути в своих размышлениях о природе движущих сил формирования биологических структур, появились в 1997 г. Нейробиолог Дэвид Ван Эссен (David Van Essen) из Университета им. Дж. Вашингтона в Сент-Луисе опубликовал в *Nature* следующую гипотезу: нервные волокна, связывающие различные области коры головного мозга, чтобы они могли обмениваться информацией между собой, создают также силу натяжения, которая притягивает друг к другу участки ткани. У эмбриона человека кора изначально гладкая и остается таковой первые шесть месяцев развития. В это время новорожденные нейроны посылают свои тонкие волокна, или аксоны, чтобы сцепиться с воспринимающими частями, или дендритами, нейроновмишеней в других областях коры. В результате аксоны закрепляются на дендритах. По мере разрастания коры аксоны тоже растут и растягиваются, как эластичный бинт. Ближе к окончанию третьего триместра, когда нейроны все еще рождаются, мигрируют и образуют связи, кора начинает образовывать складки. К моменту рождения ребенка кора его мозга более или менее развита и уже обладает характерной складчатой поверхностью.

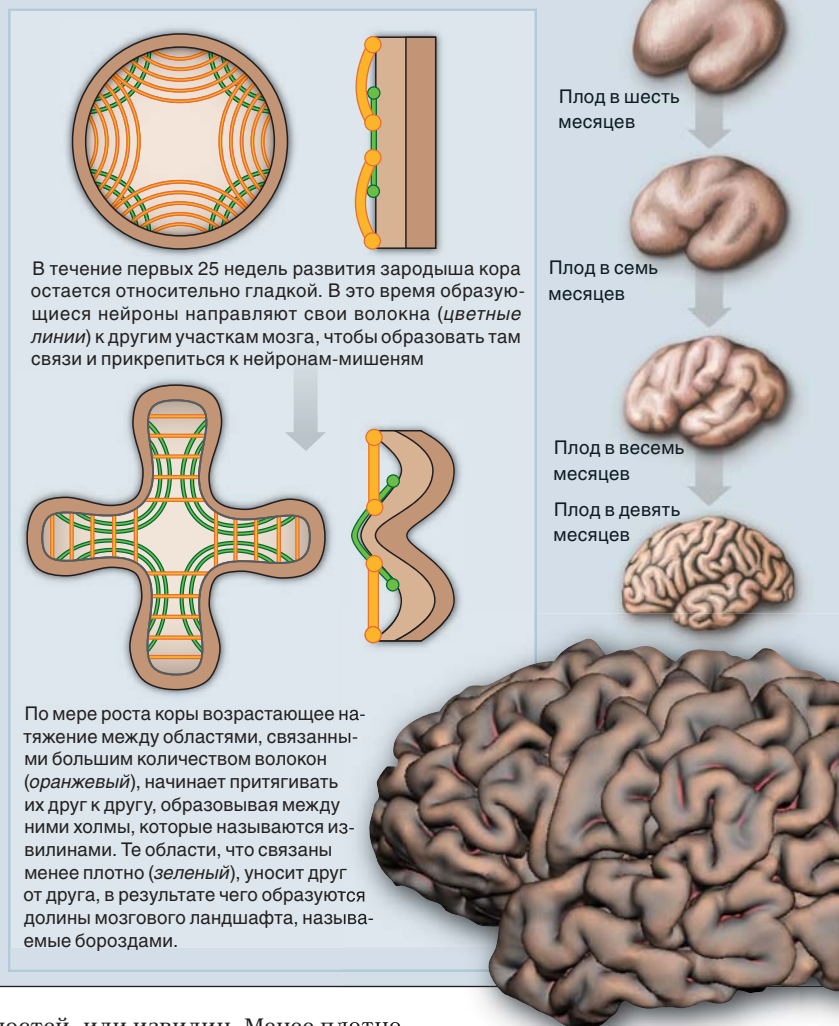
Ван Эссен заявил, что те области коры, связи которых наиболее интенсивны, т.е. те, между которыми больше аксонов, по мере развития под действием механического натяжения закрепленных в них волокон притягиваются друг к другу. Эти процессы приводят к образованию между такими областями выпук-

### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Кора головного мозга образует его складчатую поверхность. Она также участвует в высших этапах переработки информации о наших восприятии, мышлении, эмоциях и действиях.
- Чтобы уложиться в ограниченный черепной коробкой объем, кора образует замысловатые складки.
- Новейшие исследования показали, что холмы и долины поверхности коры формируются благодаря механическому натяжению между нейронами.
- Ландшафт коры отличается у здоровых людей и индивидов с нарушениями работы мозга, возникающими еще в процессе развития нервной системы, например при аутизме. Это позволяет предположить, что подобные заболевания также влияют и на связи между разными участками мозга.

## ОБРАЗОВАНИЕ СКЛАДОК КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Наружный слой головного мозга, его кора, в процессе внутриутробного развития образует складки. На основании результатов исследований можно предположить, что формированием складок управляют механические силы, возникающие в нейрональных связях, объединяющих различные области мозга, как это схематически представлено на рисунках слева



лостей, или извилин. Менее плотно связанные участки наоборот отходят друг от друга, в результате чего они разделяются долинами — бороздами.

Современные методы изучения нервных путей позволяют проверить гипотезу о роли системы мозговых коммуникаций в формировании коры. Согласно простейшей механической модели, если каждый аксон воздействует на ткань с небольшой силой, то общая сила аксонов, связывающих наиболее интенсивно передающие информацию области, одновременно растягивает нервные пути. Метод ретроградного мечения,

при котором краситель, введенный в небольшой участок коры, распространяется от окончаний аксонов к телу клетки, позволяет выяснить, какие области мозга посылают аксоны к данному участку коры. Также этот метод помогает оценить, насколько плотными связями обладает участок коры и какую форму принимают идущие от него аксоны. Наше исследование с применением метода ретроградного мечения к большому количеству связей нейронов мозга макака резуса показа-

ло, что, как и ожидалось, большинство аксонов имеют прямую или немного изогнутую форму. Более того, чем больше связей, тем прямее будут пролегать в них аксоны.

Формирующая сила нервных связей легко прослеживается в различии строения коры в центрах речи левого и правого полушарий мозга человека. Возьмем, например, Сильвиеву борозду. Это глубокий «овраг», который разделяет передние и задние центры речи. В левом полушарии данная борозда чуть менее глубока, чем в правом. По-видимому, подобная асимметрия связана с анатомией большого пучка волокон, так называемого верхнего продольного пучка, который пролегает вокруг борозды и связывает передние и задние центры речи. Опираясь на это наблюдение и учитывая тот факт, что левое полушарие у большинства людей ответственно за речь, в статье 2006 г. мы предположили, что верхний продольный пучок левого полушария должен быть более мощным, чем в правом полушарии. Предположение об асимметрии плотности волокон подтвердилось в ряде исследований с применением методов томографии мозга. Теоретически более крупный пучок волокон в левом полушарии должен действовать с большей силой и быть прямее, нежели правый пучок. Тем не менее эта гипотеза до сих пор не проверена.

### От большего к меньшему

Механические силы определяют не только макроструктуру коры головного мозга, они также влияют на формирование ее клеточных слоев. Кора состоит из рядов клеток, уложенных как бы в многослойный пирог. В большинстве областей коры шесть слоев, причем они могут отличаться по толщине и составу. Например, в областях коры, занятых первичной обработкой сенсорной информации, наиболее толстый слой — четвертый, а в областях, которые отвечают за произвольные движения — пятый,

в то время как в ассоциативных областях коры, которые осуществляют наше мышление и память, наиболее выражен третий слой.

Подобные различия в распределении клеток по слоям стали основанием для деления коры на специализированные области, которые исследователи используют уже более ста лет. Нам оно известно в варианте, предложенном немецким анатомом Корбинианом Бродманом (Korbinian Brodmann). Его карта коры головного мозга актуальна и по сей день. Наличие складок приводит к тому, что относительная толщина слоев изменяется, как у губки при сжатии. В извилинах верхние слои коры растягиваются и становятся тоньше, а в бороздах сжимаются и становятся толще. В глубине коры это соотношение меняется на противоположное.

Основываясь на данных фактах, некоторые ученые предположили, что поскольку форма слоев и нейронов меняется, когда они растягиваются или сжимаются, значит на конкретном участке коры количество нейронов остается прежним. Если бы дело действительно обстояло именно так, то толстые слои (как, например, в глубинных слоях коры в извилинах) содержали бы меньше нейронов, чем тонкие. Данная изометрическая модель, как известно, предполагает, что в процессе развития нейроны сначала мигрируют в кору, которая затем образует складки. Для того чтобы лучше понять процесс, представьте себе сумку с рисом, которая складывается, как кора. Форма сумки меняется, а ее вместимость и количество зерен остается прежним и до образования складки, и после.

Наши исследования плотности нейронов в области префронтальной коры макака резуса показали, что изометрическая модель неверна. Используя количественные измерения на репрезентативных препаратах лобной коры, мы выяснили, что плотность клеток в глубинных слоях извилин и борозд одинакова. И поскольку глубинные слои извилин толще, это означает, что в за-

данном объеме коры клеток больше в извилинах, чем в бороздах.

Наше открытие наводит на мысль о том, что физические силы, заставляющие кору образовывать складки, также влияют и на миграцию нейронов. В пользу такого вывода говорят также исследования развития нервной системы человека. Процессы миграции и образования складок происходят не последовательно, а частично совпадают во времени. Следовательно, возникающие по мере образования складок натяжение и сдавливание влияют также на поздние перемещения нейронов, что в свою очередь определяет состав клеток коры.

Более того, форма отдельных нейронов зависит от местоположения в коре. Например, нейроны, расположенные в глубоких слоях извилин, как бы сдавлены с боков и имеют продолговатую форму, находящиеся же в глубоких слоях борозд, напротив, растянуты вдоль и выглядят расплюснутыми. Такие различия постоянны и происходят из-за механических воздействий во время формирования коры. Особенно интересно выяснить, каким образом эти особенности нейронов извилин и борозд влияют на их функционирование.

Наша компьютерная модель позволяет предположить, что, например, из-за того, что слой коры в извилинах много толще, чем в бороздах, входящим сигналам на дендритах нейронов в нижней части извилина приходится преодолевать больший путь к телу клетки, чем в нижней части борозды. Эту гипотезу можно проверить, зафиксировав временные различия в активности нейронов различных

участков коры головного мозга. Насколько нам известно, подобные работы до сих пор не проводились.

### Трехмерное влияние

Чтобы полностью понять взаимодействия между формой и функционированием коры, ученым придется обследовать еще не один мозг. К счастью, сегодня при помощи неинвазивных методов, таких как структурная магнитно-резонансная томография, можно изучить мозг человека при жизни, а также при помощи компьютера реконструировать его строение в трех измерениях. Поэтому мы можем получить огромное количество изображений мозга — значительно больше, чем когда-либо удавалось изучить специалистам, работающим с мозгом после смерти. Современные исследователи систематически анализируют полученные базы данных, используя сложные компьютерные программы, которые позволяют рассматривать форму мозга. Одна из ключевых находок в данной области свидетельствует о том, что существуют значительные различия между формой коры здоровых людей и пациентов с психическими расстройствами, проявившиеся еще во время развития, когда нейроны, их связи и складки коры только формировались. Это наблюдение легко объяснить, учитывая роль механических связей в соотношении нервных путей и складок коры.

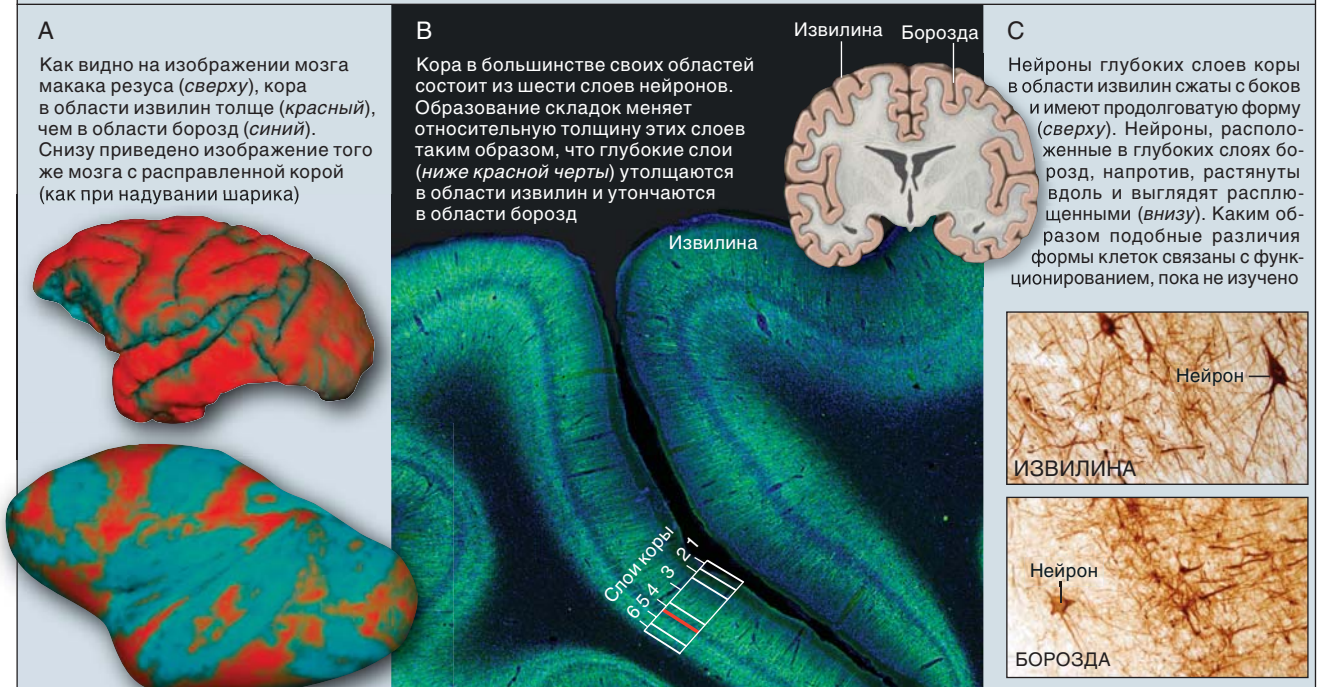
Исследования этой проблемы все еще находятся на ранней стадии. За последние годы несколько лабораторий показали, что мозг пациентов, страдающих шизофренией, имеет менее выраженные склад-

### ОБ АВТОРАХ

**Хелен Барбас** (Helen Barbas) — профессор Бостонского университета, где она занимается исследованием префронтальной коры. Барбас защитила кандидатскую диссертацию в Университете Макгилла. Ее интересуют не только паттерны нейрональных связей, но и причудливые узоры окружающей природы, что делает ее заядлым садоводом. **Клаус Хильгетаг** (Claus C. Hilgetag) — доцент в области нейронаук в Университете Св. Якова в Бремене. Доктор Хильгетаг работает в этом новом научно-исследовательском университете с момента основания отделения в 2001 г. Сфера его исследований — вычислительные центры по анализу нейрональных связей головного мозга.

ВЗГЛЯД ИЗНУТРИ

Физические взаимодействия нейронов определяют различные аспекты строения и функционирования коры головного мозга от макростроения — толщины извилин и борозд (А) — до распределения клеток по слоям (В) и формы самих нейронов (С)



**А**  
Как видно на изображении мозга макаки резуса (сверху), кора в области извилин толще (красный), чем в области борозд (синий). Снизу приведено изображение того же мозга с расправленной корой (как при надувании шарика)

**В**  
Кора в большинстве своих областей состоит из шести слоев нейронов. Образование складок меняет относительную толщину этих слоев таким образом, что глубокие слои (ниже красной черты) утолщаются в области извилин и утончаются в области борозд

**С**  
Нейроны глубоких слоев коры в области извилин сжаты с боков и имеют продолговатую форму (сверху). Нейроны, расположенные в глубоких слоях борозд, напротив, растянуты вдоль и выглядят расплюснутыми (внизу). Каким образом подобные различия формы клеток связаны с функционированием, пока не изучено

ки коры, чем мозг здоровых людей. Эти результаты противоречивы, т.к. положение и характер изменения складок у людей сильно различаются. Тем не менее мы можем с уверенностью утверждать, что форма мозга у шизофреников и здоровых людей в целом отличается. Обычно специалисты объясняют шизофрению нарушением нейрохимического равновесия мозга. Новые работы показывают, что в основе этого заболевания также лежат изменения в проводящих путях мозга, но природа этих трансформаций остается неясной.

У людей с аутизмом также наблюдаются отклонения от нормы по форме складок коры: некоторые из борозд глубже и смещены относительно их положения в здоровом мозге. В свете этих данных ученые склоняются к тому, что аутизм возникает в результате неправильного образования связей в мозгу. Исследования функционирования мозга говорят в пользу этой гипотезы. Показано, что у людей с аутизмом пе-

редача информации между соседними областями коры возрастает, в то время как между дальними ослабевает. В результате таким пациентам сложно игнорировать незначимые события и переключать внимание в нужный момент.

Психические заболевания и возникновение у людей сложностей при обучении могут быть связаны и с отклонениями в развитии слоев коры. Например, в конце 70-х гг. XX в. Альберт Галабурда (Albert Galaburda) из Гарвардской медицинской школы обнаружил, что при дислексии пирамидные нейроны, образующие главную коммуникационную систему коры головного мозга, смещаются относительно своего положения в норме в слоях центров речи и слуховых областей лобной коры. Шизофрения также может отразиться на архитектуре коры: у больных наблюдаются отклонения в плотности клеток коры лобных долей. Неправильное распределение нейронов по слоям приводит к нарушению паттерна их

связей, что значительно снижает возможности нервной ткани в ее главной функции — передаче информации. Ученые только начинают изучать структурные отклонения в коре головного мозга людей, страдающих аутизмом. Возможно, в будущем данные исследования помогут раскрыть причины этого таинственного заболевания.

Для того чтобы выяснить, влияют ли другие неврологические заболевания, возникающие во время развития, на количество и распределение нейронов по слоям коры, требуются дополнительные исследования. Рассмотрение шизофрении и аутизма как недугов, меняющих функционирование нервных сетей по всему мозгу, а не только отдельных его частей, может привести к появлению новых стратегий диагностики и лечения. Например, пациентам с упомянутыми нарушениями помогут упражнения, требующие одновременного включения различных областей мозга, как в случае дислексии в обучении помогает использование соче-

тания визуальных и мультимодальных материалов.

Современные методы картирования мозга также позволяют ученым проверить идею френологии о том, что складки коры или количество серого вещества в различных ее областях отражают таланты человека. В этом вопросе также непросто связать форму и функционирование мозга. Наиболее четкое взаимоотношение прослеживается у людей, которые регулярно занимаются определенными координирующими умственными и физическими упражнениями.

Наглядный пример — профессиональные музыканты. Этим людям приходится постоянно упражняться. В результате их мозг сильно отличается от мозга немусыкантов в области моторной коры, отвечающей за контроль сложных манипуляций с музыкальным инструментом. Иные паттерны организации складок коры, позволяющие отличать людей с различными формами интеллектуальной одаренности, пока ускользают от внимания исследователей.

### Досадные отклонения

Нам еще предстоит во многом разобраться. Во-первых, мы еще не поняли, как отдельные извилины принимают определенную форму и достигают определенного размера. Для нас это такая же загадка, как причины разнообразия форм носа или уха у людей. Различия — очень сложная проблема. Возможно, в будущем математические модели помогут описать различия в физических взаимодействиях между нейронами в процессе развития коры. Из-за сложности физических взаимодействий и ограниченности доступных данных о развитии, на данный момент существуют лишь предварительные модели.

Ученые также хотят знать как можно больше о том, как кора развивается. Предел их мечтаний — составить таблицу времени складывания множества различных связей, которые образуют все многообразие системы передачи информации в мозге. При помощи мечения ней-

ронов на животных мы сможем определить, когда формируются определенные области коры во внутриутробном развитии, что в свою очередь позволит влиять в рамках эксперимента на развитие нейронов на различных этапах. Информация о последовательности событий в процессе развития позволит понять, что приводит к отклонениям в строении и функционировании мозга. Целый ряд неврологических заболеваний с сильно различающимися симптомами, такие как шизофрения, аутизм, синдром Вильямса, детская эпилепсия и другие, могут оказаться результатом патологического образования связей на различных этапах развития, влияющего на области мозга, слои и наборы нейронов, которые продолжают рождаться, мигрировать и образовывать новые контакты, несмотря на то что процесс развивается в неверном направлении.

Естественно, механические взаимодействия — не единственные силы, участвующие в формировании мозга. Сравнение формы мозга людей показало, что она более схожа у близких родственников, что указывает на значительный вклад генетических программ. Возможно, генетика определяет время развития коры, в то время как элементарные физические взаимодействия придают ей форму по мере того как клетки рождаются, мигрируют и образуют связи в самоорганизующемся мозге. Данное сочетание факторов помогает объяснить заметное межиндивидуальное постоянство первичных складок, а также значительные отличия мелких изгибов, которые неодинаковы даже у однояйцевых близнецов.

Многие современные теории, объясняющие строение мозга, прошли полный цикл, начавшийся с идей о связи его формы и функционирования, предложенных более века назад. Систематическое сравнение коры здоровых людей и пациентов с нарушениями работы головного мозга подтверждает, что ландшафт его поверхности коррелирует с пси-



**Форма и функционирование:** У людей с аутизмом и другими психическими расстройствами, проявляющимися на стадии развития плода, складки коры отличаются от складок коры здорового мозга. Возможно, у таких пациентов также меняется клеточный состав слоев коры

хическими функциями и их нарушениями.

Даже используя продвинутые методы исследования мозга, специалисты по-прежнему не могут отличить кору гения от коры преступника. Новая модель формирования складок, учитывающая генетику и физические взаимодействия, поможет объединить известные нам данные о морфологии, развитии и нейрональных связях, а также раскрыть эту и многие другие тайны человеческого мозга. ■

Перевод: Т.Н. Лапшина

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 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.