

大脑半球切除术后脑可塑性的研究进展

杜秀玉 综述 栾国明 审校

【关键词】 药物难治性癫痫; 大脑半球切除术; 脑可塑性
【文章编号】 1009-153X(2017)06-0391-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 742.1; R 651.1[†]

大脑半球切除术(hemispherectomy, HR)作为半球性药物难治性癫痫一种经典的手术方式已有百年历史,特别是对于儿童癫痫,大脑具有良好可塑性,术后不但能够较好地控制发作,不会加重对侧肢体的偏瘫程度,而且还会有感觉运动、语言、认知等能力的提升,术后生活质量显著改善。本文就HR的发展历程以及HR后脑可塑性进行文献综述。

1 HR的历史

HR有着曲折的发展历程^[1]。Dandy^[2]在1928年首次描述解剖性HR(anatomical HR, AH)用于非优势半球胶质瘤的切除,术中切除整个大脑半球及基底节区。后来, Gardner^[3]将Dandy的技术做了改良,保留基底节区及其血供,术后病人运动功能得到改善。1938年, McKenzie^[4]首次用AH治疗癫痫。1950年以后,越来越多的医生用AH治疗癫痫并取得良好的效果,使得其很受欢迎。后来,由于其并发症的出现(如颗粒性室管膜炎、含铁血黄素沉着症、脑积水等),应用逐渐减少,并出现了各种改良术式。Rasmussen^[5]采用保留半球1/4~1/3大脑半球次全切除术治疗40例癫痫,经过4年随访,未出现含铁血黄素沉着症,但是发作的控制率由原来的85%下降到65%。为了更好的控制发作, Rasmussen对于此技术做了进一步的改良,术中保留额叶、枕叶并沿着它们的血供离断与胼胝体及脑干的联系,称之为功能性HR(functional HR, FH),术后对于发作的控制有了明显改善,而且被越来越多的神经外科医生所接受。1983年, Adams^[6]将Dandy的AH改良,用肌肉片堵塞室间孔并将硬膜翻折向大脑镰及中颅底并固

定,减少硬膜下腔容积,减少了含铁血黄素沉着症的发生。1992年, Delalande等^[7]提出大脑半球离断术的概念,术中用最小的脑组织损失来离断大脑白质纤维束,当时称为矢状窦旁垂直半球离断术。此后,出现许多半球离断手术方式,如岛周半球离断术、经侧裂锁孔大脑半球离断术等,这些手术的癫痫控制率在75%~90%。2010年, Bahuleyan等^[8]报道内镜辅助下经脑室半球离断手术的新技术。

2 HR后脑可塑性的基础研究

2.1 脑可塑性动物模型 早在100多年前,人们就认识到幼年脑组织损伤后,动作行为的可恢复潜力很大。发育阶段大脑具有较强的可塑性,受损后具有较强的功能再塑能力。在20世纪30~40年代, Kennard^[9]用猴研究发现,幼猴运动区皮层受损后出现的肢体功能障碍程度远小于成年猴。随后,有研究发现幼鼠行半侧皮层切除术后对侧肢体运动功能恢复与正常发育的个体较为相似,而成年大鼠则无此表现。Kolb^[10]研究发现幼鼠一侧皮层受损后对侧半球皮层会增厚,皮层的厚度与行为恢复的程度成正相关。

是什么原因使得皮层切除后的动物肢体功能得以恢复呢? 随着研究的深入, Takahashi等^[11]发现在半侧脑皮层切除的幼鼠上丘、纹状体及丘脑存在支配双侧肢体的纤维束。Kuang和Kalil^[12]发现半侧脑皮层切除的动物脊髓存在对侧脊髓后索交叉越边而来的新生纤维束。

Burke和Ptito^[13]认为灵长类动物脑可塑性不同于啮齿类,其可塑性可能在突触传递水平或其他下行传导通路。人作为最高级的灵长类,中枢神经系统的功能受到更加复杂精密的调控,可塑性调控机制更加复杂。接受AH的病人成为研究一侧脑可塑性最佳模型。

2.2 HR后人脑可塑性的解剖生理基础 显微解剖学

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.06.008
基金项目:首都卫生发展科研专项(2016-1-80121)
作者单位:100093 北京,首都医科大学三博脑科医院癫痫中心(杜秀玉、栾国明)

研究和神经电生理是大脑主要基础研究手段^[14, 15]。研究发现肢体近端肌肉活动受双侧皮层及皮层下结构神经纤维支配,而手部等远端肌肉活动只受单侧神经支配,所以 HR 后无对侧肢体完全瘫痪,由于脑可塑性的存在并经过术后训练可以使术后功能得到更好的恢复。研究发现 HR 同侧存在较细的皮质脊髓束与基本正常粗细内侧纵束。在优势侧半球性病变导致的癫痫中,存在语言功能区域的半球内和半球间的重新分布,以及视觉、听觉系统传导通路的变化和重塑。然而,这些具体的改变机制需要进一步的深入探索。

3 HR后脑可塑性的临床研究

3.1 HR后感觉运动功能恢复情况 功能区域的转移及传导束的重建是术后感觉运动功能恢复的前提。Benecke 等^[16]研究发现早期脑损伤后同侧快速皮质脊髓束传导或皮质网状脊髓束通路功能增强有助于残存运动功能的恢复,而晚期是同侧慢通路在起作用,恢复较差。Kastrup 等^[17]研究发现 HR 后健侧半球存在支配同侧肢体活动区域,但具体代表区不完全一致。Honda 等^[18]用近红外光谱学方法记录到 HR 后对侧半球皮层感觉运动功能恢复的证据。Pascoal 等^[19]报道 1 例半球软化的难治性癫痫病侧 HR 后偏瘫肢体立即出现功能改善。De Bode 等^[20]认为皮层-脑干-脊髓长期存在着发育可塑性,术后运动锻炼会改善感觉功能,但是会受到年龄的影响。

3.2 HR后认知功能恢复情况 Aguilar 等^[21]认为 HR 后认知功能恢复是皮层功能通过突触萌芽、再生,轴突、树突的发育、生长,以及神经递质受体的可塑性完成。Pulsifer 等^[22]报道 71 例 HR,随访发现病因学因素是影响术后认知能力的主要因素,大部分病人认知水平只有中度改善,发育异常性脑疾病术后随访智力和语言评分较低,少数显著提高。Ibrahim 等^[23]最近研究发现 FH 后同侧丘脑默认网络联系增强,丘脑皮层相互作用是研究认知功能的重要基础。

3.3 HR后生活质量的改善 HR后癫痫发作的减少或停止、抗癫痫药物减量、日常行为能力的改善等都会有助于生活质量的提高。van Empelen 等^[24]报道 12 例 HR 后发作控制良好,肌力、肌张力、关节活动度改善,日常活动能力显著改善,可以参加一般的社会活动,生活质量评分明显提高。Vanlancker-Sidtis^[25]报道 1 例 5 岁行左侧 AH 后完成大学课程并获得双学士学位,并在一家国际贸易公司担任会计工作,不仅改善生活质量,而且实现人生价值。Verdinelli 等

^[26]近期报道 29 例 HR 后随访 5~10 年,多数病人生活质量术后显著提高,部分病人在癫痫发作无明显改善的情况下生活质量评分也有所提高。由于大脑半球可塑性的存在,早期评估、早期手术能够早日控制发作,提高生活治疗。

3.4 HR后的语言能力改善 由于大脑具有可塑性,右侧半球足以代偿左侧半球的语言功能,这个代偿的关键时间大约在 10 岁以前。Gott^[27]研究认为左侧 HR 后语言功能保留,可能是术前语言功能的转移。Bulteau 等^[28]研究发现独立的右侧大脑半球在 HR 后长时间内仍有语言重塑的能力。Telfeian 等^[29]报道 1 例 16 岁右利手 Rasmussen 脑炎,术前伴有严重感觉性及表达性语言障碍,行左侧 HR,两年半后,语言功能恢复良好,考虑原因为左侧半球的癫痫发作通过胼胝体抑制右侧半球的语言潜能,左侧半球切除后抑制解除,从而语言功能重塑恢复。长期优势侧癫痫放电会影响语言区及附近周边区域的功能和结构,经典的语言传导通路会改变为非经典通路,或者使得语言区域从向对侧半球转移。Gröppel 等^[30]研究认为 HR 后影响健侧半球语言重塑的因素很多,术前病程短、后天疾病、对侧半球无放电或睡眠 EEG 正常、停药等因素有利于术后语言功能的重塑。

3.5 脑可塑性的影像学证据 人类大脑在发育早期有显著的结构性重塑功能。功能 MRI 研究发现 HR 后对侧肢体的被动活动使同侧半球的激活区域主要位于运动前区皮层、感觉运动皮层的尾侧、顶叶皮层的下方,他们之间联系密切并预存有同侧皮层下投射纤维^[31]。利用 MRI 弥散张量成像技术研究发现不仅脑的可塑性表现在大脑皮层,而且也存在与白质纤维束。运动试验表明 HR 后经过 2 周步态训练,不仅步态有所改进,而且功能 MRI 结果显示在健侧半球的初级感觉运动区和辅助运动区有更大的皮层激活区域^[32, 33]。

4 大脑功能可塑性的主要影响因素

大脑可塑性受众多因素的影响。癫痫发作、年龄、性别、病因学、手术方式、非手术侧半球的基本情况等因素都会从不同的层面影响脑可塑性。

4.1 癫痫发作 大脑在受损的早期有功能可塑的能力,并能够保持稳定的发育,癫痫发作会在大脑的发育期限制其可塑性。研究显示癫痫发作影响术后功能恢复^[34],癫痫发作使一些功能受到抑制,致痫灶的切除可使这些功能得以展现。

4.2 年龄及性别 儿童时期神经元突触网络的活动

增强使本阶段大脑具有极强的可塑性。所以,早期HR不仅可以尽早控制癫痫发作,而且可以防止大脑发育迟滞^[35]。研究表明,青春前期HR的效果优于成人,长病程、手术延后、婴儿痉挛病史都是愈后不良的因素,一旦诊断明确早期手术获得良好的适应能力。Berg等^[36]认为伴有药物难治性癫痫的幼儿早期行侵袭性的根治性手术,术后认知功能改善情况比较乐观。

但也不是大脑所有的功能可塑性都发生在婴幼儿时期。有报道成人HR后,不仅能够很好地控制癫痫发作,而且也能够很好地改善情感、躯体运动、认知功能、人际关系等,从而提高生活质量。不同性别在神经功能可塑性方面存在差异。

4.3 病因学、手术方式 不同病因HR后大脑的可塑性不完全相同。关于不同的手术方式对于脑可塑性的影响,目前受到数量的限制,缺乏大宗病例报道,但是不同病因学因素导致的半球性难治性癫痫选择合适手术方式可能会更加有利于术后功能恢复^[37]。HR后基于DTI技术的研究表明后天获得性病变较先天性病变的大脑可塑性更好,术后各项功能相对易恢复。左、右侧HR后对于特定功能的恢复影响存在差异,如早期左侧HR及晚期右侧HR的儿童会出现实用性语言障碍,早期右侧HR后视力会恢复更好。

4.4 其他因素 HR后肢体功能锻炼及各种康复治疗对于脑功能的改善有一定的帮助^[38]。

HR作为一种难治性癫痫的有效治疗手段,特别是对于半球性癫痫,不仅能够很好地控制癫痫发作,而且具有脑可塑性,术后健侧半球可以更好地发育,脑功能可以持续改善,明显提高术后生活质量。随着神经电生理及神经影像技术的进步,术前可以更加精确地评估脑功能,从而更好确定手术时机及估计预后,提高手术效果,使更多病人受益。随着手术方法的改进,以及神经导航和立体定向放射外科等技术的发展,将会使HR更加精准,创伤更小,并发症更少,使脑可塑性更加充分地展现。

【参考文献】

[1] Bahuleyan B, Robinson S, Nair AR, *et al.* Anatomic hemispherectomy: historical perspective [J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(3-4): 396-398.

[2] Dandy WE. Removal of the right cerebral hemisphere for certain tumours with hemiplegia [J]. *J Am Med Assoc*, 1928,

90(11): 823-825.

[3] Gardner WJ. Removal of right cerebral hemisphere for infiltrating glioma [J]. *J Am Med Assoc*, 1933, 101(11): 823-826.

[4] McKenzie KG. The present status of a patient who had the right cerebral hemisphere removed [J]. *J Am Med Assoc*, 1938, 11: 168-183.

[5] Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited [J]. *Can J Neurol Sci*, 1983, 10(2): 71-78.

[6] Adams CB. Hemispherectomy--a modification [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983, 46(7): 617-619.

[7] Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, *et al.* Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children [J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(2 Suppl 1): ONS 19-32.

[8] Bahuleyan B, Manjila S, Robinson S, *et al.* Minimally invasive endoscopic transventricular hemispherotomy for medically intractable epilepsy: a new approach and cadaveric demonstration [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6(6): 536-540.

[9] Kennard MA. Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys [J]. *Am J Physiol*, 1936, 115(1): 138-146.

[10] Kolb B TJA. Recovery from early cortical damage in rats: IV. Effects of hemidecortication at 1, 5 or 10 days of age on cerebral anatomy and behavior [J]. *Behav Brain Res*, 1988, 28(3): 259-274.

[11] Takahashi M, Vattanajun A, Umeda T, *et al.* Large-scale reorganization of corticofugal bers after neonatal hemidecortication for functional restoration of forelimb movements [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 30(10): 1878-1887.

[12] Kuang RZ, Kalil K. Specificity of corticospinal axon arbors sprouting intodenerivated contralateral spinal cord [J]. *J Comp Neurol*, 1990, 302(3): 461-472.

[13] Burke MW ZS, Ptito M. Partial recovery of hemiparesis following hemispherectomy in infant monkeys [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 469(2): 243-247.

[14] Choi J T, Vining EP, Mori S, *et al.* Sensorimotor function and sensorimotor tracts after hemispherectomy [J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(5): 1192-1199.

[15] Yao N, Qiao H, Li P, *et al.* Ipsilateral and contralateral auditory brainstem response reorganization in hemispherectomized patients [J]. *Neural Plast*, 2013, 2013: 1-10.

[16] Benecke R, Meyer BU, Freund HJ. Reorganisation of des-

- ceding motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation [J]. *Exp Brain Res*, 1991, 83(2): 419–426.
- [17] Kastrup O, Leonhardt G, Kurthen M, Hufnagel A. Cortical motor reorganization following early brain damage and hemispherectomy demonstrated by transcranial magnetic stimulation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(8): 1346–1352.
- [18] Honda N, Matuoka T, Sawada Y, *et al.* Reorganization of sensorimotor function after functional hemispherectomy studied using near-infrared spectroscopy [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2010, 46(4): 313–317.
- [19] Pascoal T, Paglioli E, Palmini A, *et al.* Immediate improvement of motor function after epilepsy surgery in congenital hemiparesis [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(8): e109–111.
- [20] de Bode S, Fritz S, Mathern GW. Cerebral hemispherectomy: sensory scores before and after intensive mobility training [J]. *Brain Dev*, 2012, 34(8): 625–631.
- [21] Aguilar RF, Ruvalcaba GC, Rayo MD, *et al.* Rasmussen syndrome. 7 years' follow-up: aspects related to cerebral plasticity in epilepsy [J]. *Rev Invest Clin*, 2002, 54(3): 209–217.
- [22] Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF, *et al.* The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(3): 243–254.
- [23] Ibrahim GM, Morgan BR, Smith ML, *et al.* Thalamocortical connectivity is enhanced following functional hemispherotomy for intractable lateralized epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 51: 281–285.
- [24] van Empelen R, Jennekens-Schinkel A, Buskens E, *et al.* Functional consequences of hemispherectomy [J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 9): 2071–2079.
- [25] Vanlancker-Sidtis D. When only the right hemisphere is left: studies in language and communication [J]. *Brain Lang*, 2004, 91(2): 199–211.
- [26] Verdinelli C, Olsson I, Edelvik A, *et al.* A long-term patient perspective after hemispherotomy—a population based study [J]. *Seizure*, 2015, 30: 76–82.
- [27] Gott PS. Language after dominant hemispherectomy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1973, 36(6): 1082–1088.
- [28] Bulteau C, Grosmaître C, Save-Pédebos J, *et al.* Language recovery after left hemispherotomy for Rasmussen encephalitis [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 53: 51–57.
- [29] Telfeian AE, Berqvist C, Danielak C, *et al.* Recovery of language after left hemispherectomy in a sixteen-year-old girl with late-onset seizures [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2002, 37(1): 19–21.
- [30] Gröppel G, Dorfer C, Mühlebner-Fahrngruber A, *et al.* Improvement of language development after successful hemispherotomy [J]. *Seizure*, 2015, 30: 70–75.
- [31] Voets NL, Adcock JE, Flitney DE, *et al.* Distinct right frontal lobe activation in language processing following left hemisphere injury [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 3): 754–766.
- [32] Nelles M, Urbach H, Sassen R, *et al.* Functional hemispherectomy: postoperative motor state and correlation to preoperative DTI [J]. *Neuroradiology*, 2015, 57(11): 1093–1102.
- [33] Meoded A, Faria AV, Hartman AL, *et al.* Cerebral Reorganization after Hemispherectomy: a DTI Study [J]. *Am J Neuroradiol*, 2016, 37(5): 924–931.
- [34] Save-Pédebos J, Pinabiaux C, Dorfmueller G, *et al.* The development of pragmatic skills in children after hemispherotomy: contribution from left and right hemispheres [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 55: 139–145.
- [35] Taussig D, Dorfmueller G, Save J, *et al.* Hemispherotomy for isolated infantile spasms following perinatal ischemic stroke [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(5): 597–602.
- [36] Berg AT, Zelko FA, Levy SR, *et al.* Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study [J]. *Neurology*, 2012, 79(13): 1384–91.
- [37] Pinto AL, Lohani S, Bergin AM, *et al.* Surgery for intractable epilepsy due to unilateral brain disease: a retrospective study comparing hemispherectomy techniques [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(3): 336–343.
- [38] Bates AL, Zada CC. Acute care physical therapist evaluation and intervention for an adult after right hemispherectomy [J]. *Phys Ther*, 2003, 83(6): 567–580.

(2016-11-22 收稿, 2017-04-13 修回)