

Werner Surbeck¹, Alain Bouthillier¹, Dang Khoa Nguyen²,
Gerhard Hildebrandt³

¹ Service de Neurochirurgie, Hôpital Notre-Dame du
CHUM, Université de Montréal

² Service de Neurologie, Hôpital Notre-Dame du CHUM,
Université de Montréal

³ Klinik für Neurochirurgie, Kantonsspital St.Gallen

Zusammenfassung

Aufgrund ihres breiten klinischen Spektrums können insuläre Anfälle leicht als solche temporalen, parietalen oder frontalen Ursprungs verkannt werden. Eine zunehmende Anzahl Berichte deutet darauf hin, dass dies wohl eine Ursache für gescheiterte epilepsiechirurgische Eingriffe ist. Nichtinvasive Untersuchungsmethoden sind zwar nützlich, um den Verdacht auf einen möglichen insulären Anfallsursprung zu lenken. Der Beweis hierfür kann jedoch häufig nur mittels invasivem Monitoring erbracht werden. Die Fortschritte der Neurochirurgie über die letzten zwei Dekaden erlauben die Resektion insulärer Anfallsursprungszonen mit einem akzeptablen Risiko.

Epileptologie 2010; 27: 87 – 92

Schlüsselwörter: Insel, Epilepsie, invasives Monitoring, Epilepsiechirurgie

L'insula – cause d'échec de la chirurgie d'épilepsie

Le taux d'échec dans la chirurgie de l'épilepsie est un problème important. Parmi les multiples causes d'échec, les plus évidentes sont l'exérèse incomplète de tissu épileptogène et la localisation erronée de la zone épileptogène. Des trouvailles récentes ont démontré que l'épilepsie du cortex insulaire pouvait être responsable d'un certain nombre de ces échecs. Premièrement, les crises insulaires peuvent mimer l'épilepsie du lobe temporal, pariétal ou frontal. Deuxièmement, les crises insulaires peuvent co-exister avec ces crises. Dans cet article, nous avons révisé le rôle joué par l'insula dans l'épilepsie partielle réfractaire ainsi que l'investigation et le traitement chirurgicale approprié de cette entité.

Mots clés : Insula, épilepsie, exploration intracérébrale, chirurgie d'épilepsie

Insular Epilepsy – Responsible for Part of Epilepsy Surgery Failures

The failure rate of surgeries for refractory epilepsy remains an important issue. Among the multiple causes, the most obvious ones include failure to remove all of the epileptogenic tissue or incorrect localization of the epileptogenic zone. Recent evidence has shown that failure to recognize insular cortex seizures may be responsible for some of these surgery failures. Firstly, insular seizures may mimic temporal, parietal or frontal lobe seizures. Secondly, insular seizures may co-exist with these seizures. In this article, we review recently published data on the role of the insula in refractory partial epilepsy, as well as on appropriate investigation and surgical therapy for this seizure entity.

Key words: Insula, epilepsy, intracranial study, epilepsy surgery

Die von Johannes Reil im Jahre 1796 erstmalig beschriebene Insel wird erst nach Eröffnung der sylvischen Fissur und Retraktion des frontalen, parietalen und temporalen Operkulum hinter einem dichten Geflecht von Ästen der A. cerebri media sichtbar. Dieser fünfte und kleinste Hirnlappen hat die Form einer dreieckigen Pyramide und ist durch den Sulcus centralis insulae in einen Pars anterior und einen Pars posterior unterteilt. Die im vorderen Anteil gelegenen drei bis vier kurzen Gyri (Gyri breves insulae) und die zwei im hintern Anteil gelegenen langen Gyri (Gyri longes insulae) bilden die Form eines zum rostro-ventralen Eingang dieser Region – dem Limen insulae – hin konvergierenden Fächers [1]. Die ausgeprägte axonale Verbindung sowohl mit den benachbarten Hirnlappen als auch mit dem limbischen System und den Basalganglien erklärt die bekannte oder vermutete Involvierung des insulären Kortex in die Verarbeitung der fünf Sinne sowie die Implikation in motorische, vestibuläre, autonome und sprachliche Funktionen [2, 3]. Die beschränkte Zugänglichkeit zur Inselregion für elektrophysiologische Untersuchungen kann als der Hauptgrund dafür angesehen werden, dass es erst seit Beginn des 21. Jahrhunderts genauere Vorstellungen über insuläre Epilepsien gibt.

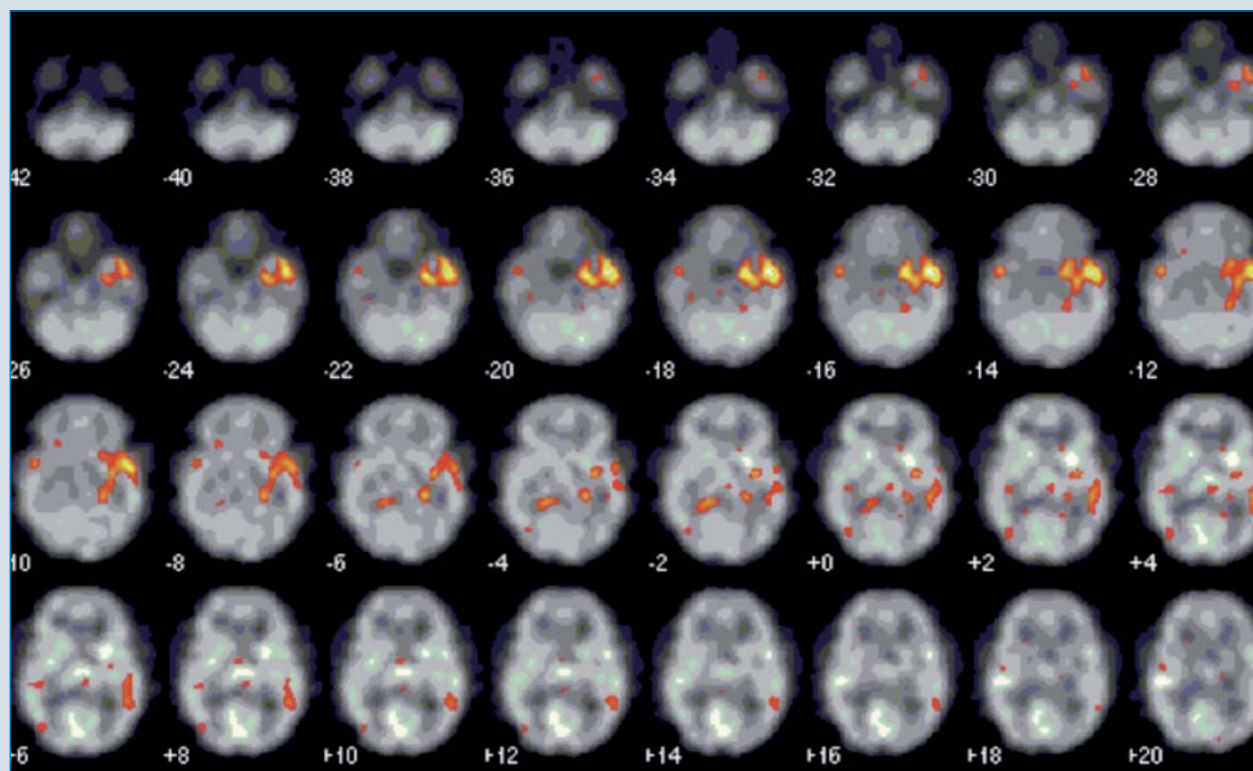


Abbildung 1: Iktale SPECT-Untersuchung bei linksseitig temporo-insulärem Anfallsursprung.

Ein Anfallsleiden mit vielen Gesichtern

Isnard et al. [4] gelang es erstmals mit Hilfe von Tiefenelektroden, den elektrophysiologischen Beweis für eine insuläre Epilepsie zu erbringen. Sie konnten dies bei 2 von 21 Patienten mit atypischer Temporallappen (TL)-Epilepsie nachweisen. Basierend auf 3 weiteren Fällen insulärer Epilepsie (aus einer inzwischen 50 Patienten zählenden Kohorte mit atypischer TL-Epilepsie) und den Resultaten der extraoperativen kortikalen Stimulation der gesamten Patienten-Gruppe (144 Insel-Orte) schloss die Arbeitsgruppe aus Lyon auf folgende spezifisch insuläre Anfalls-Semiologie: laryngeale Missempfindungen (bis hin zu Strangulationsgefühl) gefolgt von ausgedehnten, meist kontralateralen Parästhesien, bei erhaltenem Bewusstsein. Darüber hinaus konnten auch dysarthrische, auditorische und motorische Phänomene beobachtet werden [5]. In der Zwischenzeit gelang es verschiedenen Gruppen [6 - 10] mittels invasivem Monitoring, einen insulären Anfallsursprung bei Patienten mit hypermotorischen Anfällen aufzuzeigen. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass auch epigastrisch aufsteigende Missempfindungen oder dysphasische Störungen gefolgt von einer progressiven Bewusstseinsstörung [4, 10] oder Parästhesien ohne vorgängige laryngeale Missempfindungen [10] der klinische Ausdruck insulärer Epilepsien sein können. Diese Beobachtungen machten deutlich, dass das Spektrum insulärer Anfalls-Semiologie deutlich breiter ist als initial angenommen, und dass insulär ausgelöste Anfälle mit Frontallappen-(FL), TL- oder auch Pa-

rietallappen (PL)-Epilepsien verwechselt werden können.

Diagnostik insulärer Epilepsien

Anhand des Skalp-Elektroenzephalogramms (EEG) gelingt gewöhnlich eine Lateralisation und Groblokalisierung der epileptogenen Zone. Die Abgrenzung eines insulären Anfallsursprungs von einem solchen in den frontalen, parietalen oder temporalen Operkula ist jedoch nicht möglich [10, 11]. Funktionelle bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Singel-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) können den Verdacht auf einen insulären Anfallsursprung stützen, ihre Spezifität ist jedoch gering (**Abbildung 1**). Die kernspintomographische Untersuchung (MRT) stellt die hilfreichste nicht invasive Untersuchungsmethode zur Aufdeckung insulärer Epilepsien dar und sollte deshalb akribisch nach verdächtigen Signalveränderungen untersucht werden, da diese diskret sein können [7, 10] (**Abbildung 2**). Tatsache ist jedoch, dass in der Mehrzahl der Fälle mit therapierefraktärer insulärer Epilepsie keine Veränderungen im Bereich des insulären Kortex auszumachen sind [6, 8, 9]. Der endgültige Beweis bzw. Ausschluss einer insulären Epilepsie gelingt deshalb oftmals nur mittels invasiver EEG-Ableitung. Isnard et al. [4, 5] bedienen sich hierfür der Talairach-Methode, wobei Tiefenelektroden senkrecht zur Sagittalebene eingebracht werden und die Insel von transoperkulären Elektroden erreicht wird. Um den hierfür not-

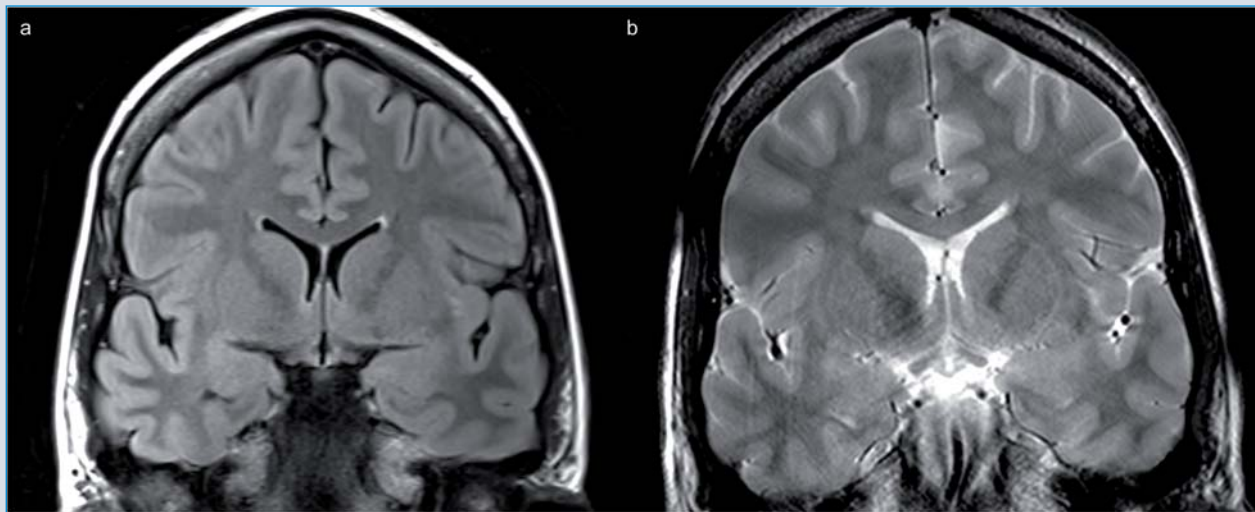


Abbildung 2: Signalanomalie der linken Insel sowohl in der „Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery“-Technik (FLAIR) als auch in der T2-gewichteten Bildgebung bei einer Patientin mit epigastrischen Auren.

wendigen Durchgang durch den sylvischen Gefäßbaum und die damit verbundene Blutungsgefahr zu umgehen, schlugen Afif et al. [9] eine sagittale Implantationsroute zur Inselaufzeichnung vor, das heißt transfrontal und/oder transparietal. Der perisylvische frontale, parietale und temporale Neokortex wird von beiden Arbeitsgruppen durch senkrecht zur Sagittalebene eingebrachte Tiefenelektroden abgeleitet. Da mit jeder eingebrachten Tiefenelektrode das Blutungsrisiko steigt [12], ist die Anzahl der Elektroden und somit die perisylvische Abdeckung beschränkt. Aus diesem Grund wird vom Epilepsie-Team des Hôpital Nôtre-Dame in Montreal, Kana-

da, eine Kombination aus Subdural- und Tiefenelektroden vorgeschlagen [13]. Wenn neben der insulären eine zusätzliche ausgedehnte perisylvische Abdeckung notwendig ist, wird eine unilaterale fronto-temporo-parietale Kraniotomie durchgeführt. Nach Mikrodissektion der sylvischen Fissur werden 2 - 3 Tiefenelektroden unter direkter Sicht in den insulären Kortex eingebracht. Drei Tiefenelektroden werden dann mit Hilfe der Neuronavigation transtemporal in Amygdala und Hippokampus implantiert. Zuletzt werden Duralelektroden über die perisylvische FL, TL und PL ausgebreitet (Typ I-Implantation, **Abbildung 3**). Wenn die perisylvi-

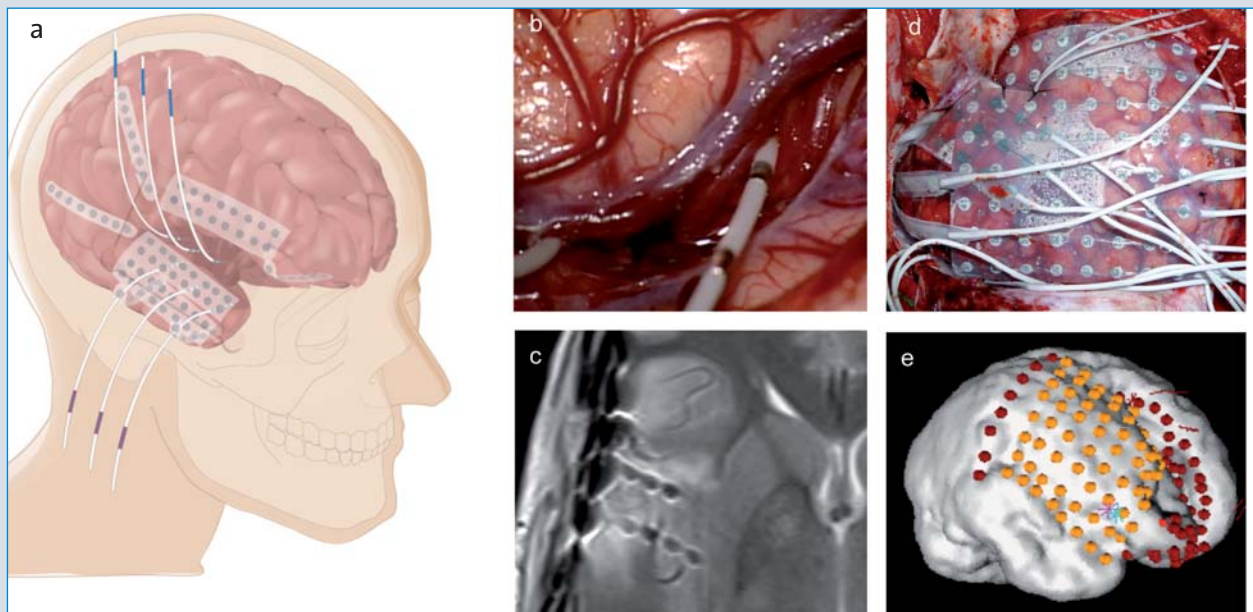


Abbildung 3: Typ I-Implantation a) Unilaterale fronto-temporo-parietale Kraniotomie und Mikrodissektion der sylvischen Fissur. Implantation von 2 - 3 Tiefenelektroden in den insulären Kortex (blau markierte Elektroden). Drei Tiefenelektroden werden dann mit Hilfe der Neuronavigation transtemporal in Amygdala und Hippokampus implantiert (violett markierte Elektroden). Zuletzt werden Duralelektroden über die perisylvische FL, TL und PL ausgebreitet. b) Einbringung der insulären Tiefenelektroden unter direkter Sicht. c) Axiale MRT-Aufnahme der insulären Elektroden. d,e) Intraoperative Sicht und 3-dimensionale Rekonstruktion der subduralen Elektroden bei einem Patient mit hypermotorischen Anfällen.

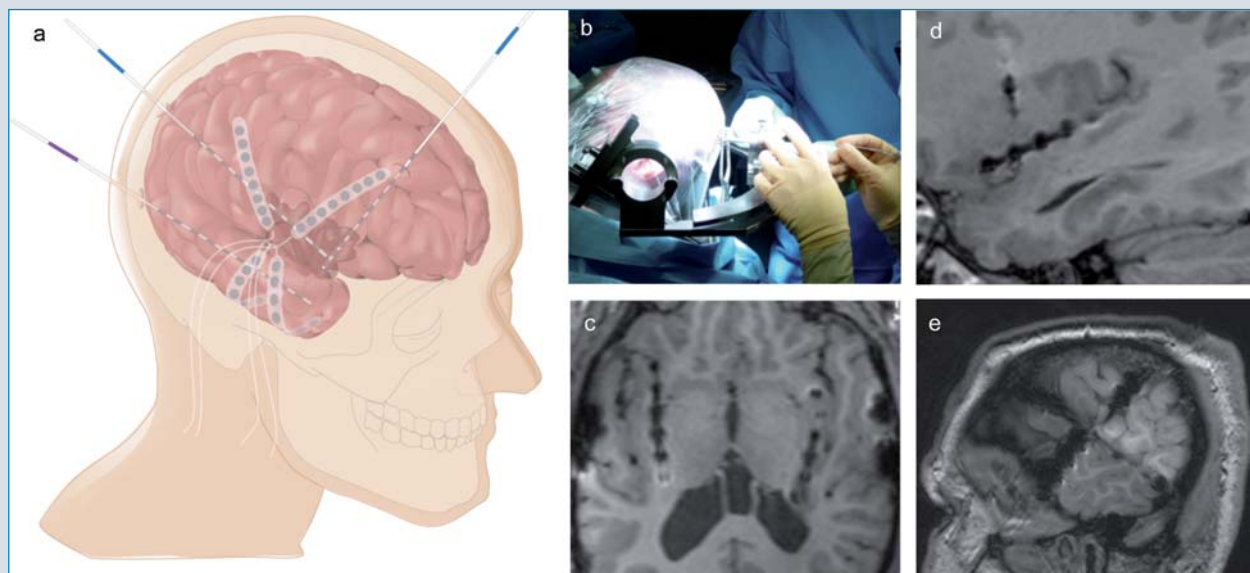


Abbildung 4: Typ II-Implantation a) Transfrontale und transparietale sagittale Implantationsroute zur Inselaufzeichnung (blau markierte Elektroden). Sagittale, okzipito-temporale Implantation des mesialen TL (violett markierte Elektroden). Der laterale, perisylvische Neokortex wird im Anschluss mittels subduraler StriPElektroden, welche über temporale Bohrlöcher eingebracht werden, abgedeckt. b) Rahmen-basierte stereotaktische Implantation der Tiefenelektroden c) Axiale MRT-Aufnahme der posterioren insulären Elektroden. d) Sagittale MRT-Aufnahme der anterioren und posterioren insulären Elektroden. e) Sagittale MRT-Aufnahme der subduralen StriPElektroden.

sche FL-, PL- und TL-Aufzeichnung weniger nötig oder falls eine bilaterale limbische Implantation unumgänglich ist, wird die aus Grenoble vorgeschlagene sagittale Implantationsroute zur Inselaufzeichnung mit der von Spencer [14] vorgeschlagenen sagittalen, okzipito-temporalen Implantation des mesialen TL kombiniert. Der laterale, perisylvische Neokortex wird dann im Anschluss mittels subduraler StriPElektroden, welche über temporale Bohrlöcher eingebracht werden, abgedeckt (Typ II-Implantation, **Abbildung 4**). Der Vorteil der besseren Abdeckung der perisylvischen FL, PL und TL mittels Typ I-Implantation ist vor dem Hintergrund eines erhöhten Operationsrisikos, insbesondere aufgrund der grossen subduralen Gitterelektroden, zu sehen. Bei 5 von 16 auf diese Weise am Hôpital Notre-Dame implantierten Patienten kam es zu reversiblen Komplikationen (Dysphasie bei 3 Patienten aufgrund eines Parenchym-Oedems, Parese aufgrund migrierter insulärer Tiefenelektrode in die Capsula interna und stummer venöser Infarkt). Die Typ II-Implantation verlief in den bisherigen vier Fällen problemlos.

Behandlung insulärer Epilepsien

Die medikamentöse Therapie ist die Basis jeglicher Epilepsitherapie. Insuläre Epilepsien sind jedoch häufig therapierefraktär. In einer von Duffau et al. [15] veröffentlichten Serie von 19 Patienten mit insulärem Gliom sprachen 58 % nicht auf die medikamentöse Therapie an, verglichen mit lediglich 15 % bei Patienten mit Gliomen anderer Lokalisation. Chang et al. berichteten

von einer gescheiterten medikamentösen Therapie in 41 % von 22 Patienten mit insulären niedermalignen Gliomen [16]. Die aufwendige Diagnostik einschliesslich des invasiven EEG-Monitorings wäre jedoch nur von begrenztem Wert, wenn eine epileptogene Zone in der Insel nicht entfernt werden könnte. Neurochirurgen haben sich lange Zeit von dieser Hirnregion, deren Erreichen die Dissektion der sylvischen Fissur, eine Retraktion hochfunktioneller operkulärer Zonen und den Durchgang durch den dichten sylvischen Gefässbaum erfordert, ferngehalten. Die ersten Insulektomien waren epilepsiechirurgische Eingriffe und wurden dann auch nicht auf diese Weise durchgeführt, sondern im Anschluss an TL-Resektionen. Nachdem Silfvenius et al. aufzeigten, dass es dadurch am Montreal Neurological Institute zu einem Anstieg der postoperativen Hemiparesen von 3 % auf 21 % gekommen war und der Anteil gescheiterter temporaler Lobektomien unverändert blieb [17], wurde diese Praxis wieder verlassen. Mit der Einführung mikrochirurgischer Techniken kam es zu einer Renaissance der insulären Chirurgie, wobei vor allem Tumore und vaskuläre Malformationen operativ behandelt wurden. Die Durchsicht der 11 grössten Serien insulärer Operationen (vorwiegend onkologisch motivierte Eingriffe) von 1988 bis 2007 [18] zeigt das Auftreten postoperativer Hemiparesen in 17 % der Eingriffe aber nur 3 % davon waren bleibender Natur. Postoperative Dysphasien wurden in 16 % der auf der dominanten Hemisphäre operierten Patienten berichtet, wobei diese in lediglich 1,4 % persistierten. Der erste Bericht über vorwiegend epilepsiechirurgisch motivierte insuläre Eingriffe seit Penfield stammt aus dem Hôpital

Nôtre-Dame in Montreal, Kanada [18]. Er handelt von einer Serie von 9 Eingriffen, 7 davon aufgrund refraktärer insulärer Epilepsie (ohne Tumor oder vaskuläre Malformation). Eine vollständige Anfallskontrolle (Engel Ia) wurde in 8 der 9 Fälle erreicht (89 %). Beim verbleibenden Patienten kam es nach einer partiellen Insulektomie und einer anfallsfreien Periode von 7 Wochen zu erneuten Anfällen. Nach Bestrahlung des residuellen insulären Kortex mittels Gamma-Knife wurde auch dieser Patient vollständig anfallsfrei. Zu bleibenden neurologischen Defiziten kam es bei keinem der Eingriffe. In 4 Fällen wurde unmittelbar postoperativ eine Halbseitenlähmung festgestellt. Von den 4 in der dominanten Hemisphäre operierten Patienten kam es in einem Fall zu einer vorübergehenden Akzentuierung einer vorbestehenden Dysphasie. Der erhöhte Prozentsatz an postoperativen Defiziten im Vergleich zu den erwähnten, vorwiegend onkologisch orientierten Serien mit Eingriffen im Bereich der Insel ist möglicherweise durch die Tatsache zu erklären, dass in der Mehrzahl der Montreal-Fälle keine makroskopischen Läsionen vorhanden waren. Nicht tumorale epileptogene Läsionen könnten eine geringere neuronale Plastizität induzieren, beispielsweise als niedriggradige Tumoren. Die Rolle der erwähnten Gamma-Knife-Bestrahlung in der Behandlung nicht-tumoraler insulärer Epilepsie ist noch nicht klar. Die auf 3 Patienten beschränkte Erfahrungen am Hôpital Nôtre-Dame sind erfolgversprechend und werden demnächst publiziert.

Die Insel – Ursache gescheiterter epilepsiechirurgischer Eingriffe

Basierend auf den intraoperativ durch kortikale Stimulation der Insel hervorgerufenen Symptomen und deren Ähnlichkeit mit der Anfallssemiologie des TL sowie der elektrokortikographisch aufgezeigten reichen Spike-Aktivität der Insula bei TL-Resektionen, formulierten Penfield und Faulk [19] die These, dass die Verknennung insulärer Epilepsien mit ein Grund für gescheiterte TL-Operationen darstelle. In der Folge wurde bei TL-Epileptikern bei intraoperativ abnormalem insulärem Elektrokortikogramm zusätzlich zur subtotalen Lobektomie des TL standardmässig eine Insulektomie durchgeführt. Diese Praxis wurde in den 60er Jahren nach der oben erwähnten Publikation von Silfvenius et al. [17] wieder verlassen. Ein halbes Jahrhundert später berichteten Isnard et al. [4] über gescheiterte TL-Resektionen (Engel IV) bei 2 Patienten mit atypischer TL-Epilepsie und im invasiven EEG nachgewiesenem temporo-insulärem Anfalls-Ursprung. Zudem wurde wiederholt eine hohe Prävalenz von früh in der Anfalls-Semiologie auftretenden Parästhesien bei Patienten mit gescheiterten TL-Resektionen nachgewiesen [17, 20 - 22]. Die mit Abstand am häufigsten geschilderten Symptome bei extraoperativer kortikaler Stimulation insulärer Elektroden sind derartige Parästhesien [5, 10]. Sie ma-

chen zwei Drittel der Stimations-Antworten aus. Diese Erkenntnisse weisen ebenfalls auf die Insel als mögliche Anfalls-Ursprungszone bei fehlgeschlagenen epilepsiechirurgischen Eingriffen hin. Besonders eindrücklich ist diesbezüglich der Bericht von Aghakhani et al. [22] über 6 Epilepsiepatienten mit unauffälligem MRT-Befund und früh auftretenden Parästhesien im Anfallsverlauf. Trotz bis zu 4 Operationen je Patient kam es nur zu einer beschränkten Anfallsreduktion. Der Verdacht auf eine verkannte insuläre Epilepsie liegt nahe, obwohl der Beweis mangels insulärer Tiefenelektroden nicht erbracht werden konnte.

Schlussfolgerung

Die steigende Zahl von Fallberichten elektroenzephalographisch bestätigter insulärer Epilepsien zeichnet ein zunehmend genaueres Bild dieses mannigfaltigen Anfallleidens. Es ist zu vermuten dass die Verknennung insulärer Epilepsien ein wichtiger Grund für gescheiterte epilepsiechirurgische Eingriffe darstellt. Erhöhte Sensibilität und tieferes Verständnis insulärer Epilepsien werden es uns in Zukunft hoffentlich erlauben, potenzielle Patienten vermehrt zu erkennen um ihnen mit einer entsprechenden Behandlung zu einem anfallsfreien Leben zu verhelfen.

Referenzen

1. Tanriover N, Rhoton Jr AL, Kawashima M et al. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J Neurosurg* 2004; 100: 891-922
2. Flynn F. Anatomy of the Insula – functional and clinical correlates. *Aphasiology* 1999; 13: 55-78
3. Shelley BP, Trimble MR. The insular lobe of Reil – its anatomico-functional behavioural and neuropsychiatric attributes in humans – a review. *World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 5: 176-200
4. Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K et al. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 614-623
5. Isnard J, Guenot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004; 45: 1079-1090
6. Ryvlin P. Avoid falling into the depths of the insular trap. *Epileptic Disord* 2006; 8(Suppl 2): 37-56
7. Kaido T, Otsuki T, Nakama H et al. Complex behavioral automatism arising from insular cortex. *Epilepsy Behav* 2006; 8:315-319
8. Dobsberger J, Ortler M, Unterberger I et al. Successful surgical treatment of insular epilepsy with nocturnal hypermotor seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 159-162
9. Afif A, Chabardes S, Minotti L et al. Safety and usefulness of insular depth electrodes implanted via an oblique approach in patients with epilepsy. *Neurosurgery* 2008; 62: 471-479
10. Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 510-520
11. Bancaud J, Talairach J. Les épilepsies temporales corticales. In : Bancaud J, Talairach J (éds): *La stéréo-électroencéphalographie dans l'épilepsie*. Paris: Masson & Cie, 1965: 105-122

12. Umemura A, Jaggi JL, Hurtig HI et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg* 2003; 98: 779-784
13. Bouthillier A, Surbeck W, Weil AG et al. Invasive investigation for insular epilepsy: opened micro-dissection of the sylvian fissure (type 1) vs. combined yale-grenoble stereotactic implantation (type 2). *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 11): 135-136
14. Spencer DD. Depth electrode implantation at Yale University. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of Epilepsies*. New York, Raven Press, ed, 1987; 1: 603-608
15. Duffau H, Capelle L, Lopes M et al. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144: 563-572
16. Chang EF, Potts MB, Keles GE et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: 227-235
17. Silfvenius H, Gloor P, Rasmussen T. Evaluation of insular ablation in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1964; 5: 307-320
18. Malak R, Bouthillier A, Carmant L et al. Microsurgery of epileptic foci in the insular region. *J Neurosurg* 2009; 110: 1153-1163
19. Penfield W, Faulk ME. The insula: further observations on its function. *Brain* 1955; 78: 445-470
20. Munari C, Talairach J, Bonis A et al. Differential diagnosis between temporal and „perisylvian“ epilepsy in a surgical perspectives. *Acta Neurochir* 1980; Suppl 30; 97-101
21. Hennessy MJ, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CE. Failed surgery for epilepsy. A study of persistence and recurrence of seizures following temporal resection. *Brain* 2000; 12: 2445-2466
22. Aghakhani Y, Rosati A, Dubeau F et al. Patients with temporoparietal ictal symptoms and inferomesial EEG do not benefit from anterior temporal resection. *Epilepsia* 2004; 45: 230-236

Korrespondenzadresse:
Werner Surbeck, MD
Service de Neurochirurgie
Hôpital Notre-Dame du CHUM
1560 rue Sherbrooke Est
Montréal
Québec, H2L 4M1
Canada
phone 001 514-890-8237
fax 001 514-412-7554
wsurbeck@hotmail.com