

## Insular Korteks ve Epilepsi

Sevda Lafcı Fahrioğlu<sup>1</sup>

Iskender Yılmaz<sup>2</sup>

Sezgin İlgi<sup>3</sup>

### Özet

Beyin hemisferlerinin derininde, sulcus cerebri lateralis aralandığında görülebilen bir kortikal saha olan Insula'nın fonksiyonel önemi son 30 yıldır yapılan çalışmalar ile ortaya koyulabilmektedir. Ardından bu bölgenin mesial temporal lob, olfaktor saha, corpus amygdaloideum, entorhinal saha, gyrus cinguli, hippocampus ve diğer limbik sistem bölümleri ile bağlantıları sayesinde nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisindeki önemi temel, dahili ve cerrahi bilimler için tartışılır hale gelmiştir. Temporal lob epilepsili (TLE) vakalarda hipokampal ve parahipokampal yapılar ile beraber insular korteks de etkilenebilmektedir. Literatürde hipokampal, parahipokampal yapılar ve insular korteks'in epilepsideki rolü ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Limbik integrasyon ile visseral ve otonomik fonksiyonlardaki önemi sayesinde epileptik aktivitenin insular korteks'ten başlaması veya yakın kortikal alanda başlayan nöronal deşarjın insula'ya ulaşması, insular fonksiyonları da kapsayan çeşitli epileptik nöbetlere neden olabilir. Bu yazıda insula'nın epilepsideki rolü hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

### GİRİŞ

Epilepsi, bazı kortikal alanlardaki nöronların anormal deşarjı ile karakterize, populasyonun %1-3'ünü etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır (1). Epileptik nöbetler, bu anormal elektriksel aktivitenin neden olduğu geçici bir beyin fonksiyon bozukluğudur. Parsiyal epilepsi tüm

- 1 Doç. Dr., Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, sevdalafci@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0177-9031
- 2 MSc, Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi, yilmaziiskender@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8960-848X
- 3 Prof. Dr., Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, sezginilgi@neu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-7822-8927

epilepsi hastalarının yaklaşık %60'ını oluşturur. Temporal lob epilepsisi (TLE), parsiyal epilepsinin en yaygın şeklidir (2). TLE'nin en yaygın türü, mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) olarak adlandırılır ve mesial temporal limbik yapılardaki değişiklikleri içerir (3). Hipokampal skleroz (HS), MTLE hastalarının %65'inde tespit edilebilmesiyle en sık görülen patolojik bulgudur (4). Engel ve arkadaşları HS'nin varlığının TLE'de kötü prognoz belirteci olduğunu belirtmişler ve bu hasta grubunu ilaca dirençli epilepsi olarak sınıflandırmışlardır (5). HS'ü olan erişkin epilepsi hastaların yaklaşık üçte birinde, iyi tolere edilen iki veya üç anti-epileptik ilaçla yapılan denemelere rağmen remisyon sağlanamamış ve HS'li MTLE'nin, ilaca dirençli epilepsinin en sık görülen tipi olduğu sonucuna varılmıştır. (6,7). Hauser ve arkadaşları, yeterli tıbbi tedavi ile epilepsili hastaların %50-80'inin nöbetsiz hale gelebileceğini, ancak HS'li TLE hastalarının yalnızca %11'inde bu cevabın görülebileceğini belirtmiştir (8). Ayrıca genel olarak TLE'nin, tıbbi olarak dirençli epilepsiye dönüşme eğiliminde olduğu da bilinmektedir (5). Bu sebeple, tıbbi tedaviye dirençli epilepsi hastalarının cerrahi tedavisi, özellikle TLE vakalarında nöbetten kurtulmak için tercih edilen bir yöntemdir (9,10,11). Son çalışmalar, cerrahi uygulamaların, %70 hastada tatmin edici sonuçlar sağladığı, vakaların %20'sinde optimal olmayan faydalar sağladığı ve vakaların %10'ununda ise hiçbir fayda sağlamadığını göstermiştir. Cerrahinin fayda sağlamadığı son grupta HS'e ek olarak insular korteks tutulumu veya insular korteksin kendisinden kaynaklanan nöbetlerin olabileceği bilinmektedir (12,13). Literatürde cerrahiden sonra da devam eden insular korteks kökenli kalıcı nöbetlere ilişkin başka veriler de bulunmaktadır (14,15). Bu sonuçlar ilaca dirençli vakalarda epileptojenik bölgenin her zaman mesial temporal bölgeye ait olmayabileceğini ortaya koymuştur.

### **INSULA-EPİLEPSİ:**

Insular korteks, epilepsi ile ilişkilendirilebilen kortikal alanlardan biridir. Insular korteks, diğer beyin bölgeleriyle güçlü bağlantılara sahiptir ve bu nedenle epileptik aktivitenin bu bölgeden başlaması veya yakın kortikal alanda başlayan nöronal deşarjın insula'ya ulaşması, insular fonksiyonları da kapsayan çeşitli epileptik nöbetlere neden olabilir. Bu semptomlar arasında duyuşsal değişiklikler, terleme, mide bulantısı, kusma, kalp hızında artış, anksiyete ve duygudurum değişiklikleri bulunabilir. Ayrıca, insular korteksteki epileptik aktivite, motor hareketlerin koordinasyonunu da etkileyebilir (15,16).

Insular bölge, temporal, frontal loblar ve hipokampus gibi fonksiyonel yapılara yakınlığı nedeniyle cerrahi olarak zorlu bir bölge olarak kabul

edilmektedir (17,18). Bilal Zonj ve ark. insula ile amigdala, hipokampus ve parahipokampus arasında yoğun çift yönlü bağlantının varlığını ve ayrıca insula ile singulat ve temporal neokorteks arasında tek yönlü bağlantının varlığını göstermiştir. Bu ara bağlantılar oligosinaptik ve multisnaptik aksonlara sahiptir. Bu bağlantıların varlığı, MTLE hastalarında epigastrik auralar gibi nöbet semptomların görülme sıklığının yüksek olmasını açıklayabilir (19). Bu tür semptomlar, hipokampus veya amigdala'da yer alan nöbet başlangıç bölgelerinden insula'ya yayılan epileptiform deşarjlar tarafından oluşturulabilir (15).

Epileptik nöbetlerin klinik bulguları, epileptik deşarj ağının içerdiği alanlara göre değişir (20). Hipokampus, insula dahil olmak üzere neokortikal temporal ve ekstratemporal korteksi içeren epileptojenik ağ için önemli bir nöronal yapıdır (21). Epileptojenik ağların organizasyonu her hastada farklı dizilime sahip olabilir (22). Temporal lob ile insula arasındaki anatomik ilişkiye ek olarak medial temporal yapılardaki nöbetlerin de insula'ya yayıldığı gösterilmiştir (23). Insula ve medial temporal yapılar arasındaki ortak fonksiyonel bağlantı aynı zamanda aynı nöronal deşarjı paylaştıkları anlamına da gelebilir. Son çalışmalar polus temporalis'in, insula'nın ve insular-frontal-operkular bölgelerin MTLE için önemli yapılar olduğuna işaret etmektedir (24,26). Son yıllarda temporal lob ile insula arasındaki anatomik bağlantıların daha iyi anlaşılmuş olması nedeniyle epilepside insula'nın incelenmesine ilgi artmıştır. Insula'nın bağlantılarının varlığına ve buradan yayılan epileptojenik deşarjın ispatına rağmen, insular korteks'in TLE'deki rolü henüz net olarak anlaşılammıştır (24).

Literatürde, özellikle sinirbilim alanında niceliksel çalışmalar giderek yaygınlaşmaktadır (25-31). Korteks ve subkortikal yapıların yapısal ve hacimsel çalışmaları nörolojik hastalıklar hakkında önemli bilgiler sağlar.

Birçok radyolojik çalışmada, TLE hastalarının temporal ve ekstratemporal bölgelerinde hacimsel ve morfometrik değişiklikler gösterilmiştir (32-34). Lawson ve ark. (2000) çocukluk çağı epilepsisinde serebral, serebellar ve hipokampal hacimleri magnetic rezonans görüntüleme (MRG) aracılığıyla değerlendirmişler ve epileptik çocuk hastaların serebral ve serebellar hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit etmişlerdir (35). Öte yandan Widjaja ve ark. (2010) ilaca dirençli parsiyal epilepsili çocuklarda yaptıkları kesitsel araştırmada total, serebral veya hemisferik gri ve beyaz cevher hacimlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını bulmuşlardır (36). Literatürde görüntüleme yöntemlerinin kranial ve intrakraniyal yapıların hacim fraksiyonları gibi parametrelerin değerlendirilmesi yerine, TLE ve

diğer nörodejeneratif hastalıklarda kortikal yapıdaki değişikliklerin tespitinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir (37).

MTLE ile ilişkili intrakraniyal yapılardaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler çok sayıda çalışmada bir çok yönüyle tanımlanmıştır (33,35,38,39). Sağlıklı bireyler ile epilepsili hastalar arasındaki ayırt edici farklılıkları MRG ile araştıran çeşitli çalışmalar farklı beyin bölümlerine odaklanmıştır (40). Hipokampal skleroz MTLE'nin en yaygın patolojisi olduğundan, hipokampus'a odaklanan çok sayıda kantitatif hacimsel MRG çalışması mevcuttur (37,41). MTLE'de nöron kaybı ve gliosis ile ilişkili hipokampal atrofi oldukça dikkat çekicidir. Yaygın gri ve beyaz cevher atrofisi ve total serebral hacim kaybı da rapor edilmiştir (42). Doherty ve arkadaşları, TLE'li 25 hastada MRG ile stereolojik ve görsel analizler yapmışlar ve vakaların %36'sında izole hipokampal atrofi, vakaların %32'sinde kombine hipokampal ve neokortikal atrofi (insula dahil) ve insula'da izole neokortikal atrofi tespit etmişlerdir (32). Hipokampal hacim ölçümü MTLE'nin tespiti ve lateralizasyonu için yaygın olarak kullanılan bir klinik araç olmasına rağmen, hipokampal sklerozun moleküler mekanizması tam olarak belirlenmemiştir (4,41). Ayrıca insula'nın epilepsideki kesin rolü ve insula'nın epilepsiye bağlı morfolojik değişiklikleri de henüz tam olarak anlaşılamamıştır (43).

Hipokampal anormalliklerin yanı sıra, toplam temporal neokortikal gri ve beyaz cevher hacimlerindeki azalmaya ilişkin MRG kanıtları da mevcuttur (43,44). Chassoux ve ark. tek taraflı HS'li MTLE hastalarında MR görüntüleme ile vakaların yaklaşık %48'inde temporal atrofi, %8'inde ipsilateral hemisferik atrofi tespit etmiştir (21).

Epilepsideki anormal nöronal deşarj kaynağı olan epileptojenik bölgede ve yayılma yolu boyunca ikincil hacim kaybı meydana gelebilir. Chassoux ve ark. MTLE hastalarında, hipokampal girus ve polus temporalis'in yanı sıra insula'da da hipometabolizma olduğunu tespit etmişlerdir (21). Alvim ve ark. TLE hastalarında yaygın ekstrapokampal gri cevher atrofisi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca HS'u olan TLE hastalarında ipsilateral insula ve oksipital loblarda progresif gri cevher azalmasının olduğunu belirtmişlerdir (43).

Beyin hemisferlerinin yüzeyinden görülemeyen tek kortikal bölüm olan insula, Reil tarafından insula'nın keşfedilmesinden bu yana, çeşitli özellikleri ve farklı beyin bölgelerindeki karşılıklı bağlantıları ortaya çıkarılmış olsa da hala bir çok fonksiyonel bağlantısı tam olarak ortaya koyulamamıştır (13-16). Insula, kortikal ve subkortikal yapılarla olan bağlantıları nedeniyle duyuşal entegrasyon bölgesi olarak adlandırılır ve beynin duyuşal ve bilişsel işleyişinde yadsınamaz bir role sahiptir. Insula'nın epilepsiden başka şizofreni,

Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozuklukların patogeneğinde önemli fakat henüz tam olarak açıklığa kavuşamayan bir rolü vardır (44,45)

### **SONUÇ:**

Insular epilepsi hakkındaki bilgiler, bu alandaki araştırmaların devam etmesiyle sürekli olarak güncellenmektedir. Bu nedenle, özellikle yeni bilimsel çalışmalar ve klinik bulgular ışığında, epilepsi ve insular korteks arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, epilepsi tedavi yaklaşımları açısından oldukça önemlidir.

## REFERANSLAR:

- NB Fountain, *Epilepsy, Disease-a-Month*, 2003; 49: 7, 426–478
- ILAE Commission Report The epidemiology of the epilepsies: future directions. *International League Against Epilepsy. Epilepsia* 1997; 38: 614-618.
- Engel J Jr Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7:340-352
- Varoglu AO, Saygi S, Acemoglu H, Ciger A Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research* 2009; 85: 206–11
- Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 1998; 51: 1243-44
- Schuele SU and HO Luders, Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *The Lancet Neurology* 2008; 7, 6:514–524
- Brodie MJ, Dichter MA. Established antiepileptic drugs. *Seizure* 1997; 6(3): 159-174.
- Hauser WA. Incidence and prevalence. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Engel J and Pedley TA edit. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 1997. p. 47-57
- Asadi-Pooya A, Sperling M. Strategies for surgical treatment of epilepsies in developing countries. *Epilepsia* 2008; 49: 381–385
- Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 741-751
- Spencer SS, When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol.* 2002; 1: 375-382
- Sun T, Wang F, Cui J. *Insular Epilepsy (1st edn)*, People's Medical Publishing House, Beijing, 2013.
- Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux JM, Carmant L, Saint-Hilaire JM, Giard N, Cossette P, Bouthillier A. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 510-520.
- Isnard J, Guénot M, Ostrowsky KS, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2000; 48: 614-623.
- Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguiere F. Clinical manifestation of insular lobe seizures: a stereo-electro-encephalographic study. *Epilepsia* 2004; 45: 1079-1090
- Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews* 1996; 22: 229-244
- Finet P, Nguyen DK, Bouthillier A. Vascular consequences of operculoinular corticectomy for refractory epilepsy. *J Neurosurg.* 2015; 10: 1-6

- Bilal Z., Ayham A., Emine K., Nuria L., Jonathan M., Hans Luders. Functional Connectivity between Insula, Hippocampus, and Amygdala Investigated Using Cortico-Cortical Evoked Potentials (CCEPs). *Neurology*. 2014; 82: S50.005
- Lin J, Riley JD, Juranek J, Cramer SC. Vulnerability of the fronto-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2008; 82: 162-170
- Lehe M, Wellmer J, Urbach H, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain* 2009; 132: 1048-1056
- Chassoux F, Semah F, Bouillieret W, Landre E, Devaux B, Turak B, Nataf F, Roux FX. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004; 127: 164-174
- Lehe M, Wellmer J, Urbach H, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Epilepsy surgery for insular lesions. *Rev. Neurol (Paris)* 2009; 165: 755-761
- Isnard J. Insular epilepsy: A model of cryptic epilepsy. The Lyon experience. *Rev. Neurol (Paris)* 2009; 165: 746-749
- Guenot M, Isnard J. Epilepsy and insula, *Neurochirurgie*. 2008; 54: 374-381.
- Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Bouthillier A. Insular cortex epilepsy: an overview. *Can J Neurol Sci* 2009; 36: S58-62.
- Ekinci N, Acer N, Akkaya A, Sankur S, Kabadayi T, Sahin B. Volumetric evaluation of the relations among the cerebrum, cerebellum and brain stem in young subjects: a combination of stereology and magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat*. 2008; 30: 489-494
- Roberts N, Puddephat MJ, McNulty V. The benefit of stereology for quantitative radiology. *Br J Radiol* 2000; 73: 679-697.
- Hu N, Wang Y, Feng Y, Lin W. The application of stereology in radiology imaging and cell biology fields. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2012; 29: 793-797.
- Mandarim-de-Lacerda CA, Fernandes-Santos C, Aguila MB. Image analysis and quantitative morphology. *Methods Mol Biol* 2010; 611: 211-225.
- Sahin B, Acer N, Sonmez OF, Emirzeoglu M, Basaloglu H, Uzun A, Bilgic S. Comparison of four methods for the estimation of intracranial volume: a gold standard study. *Clin Anat* 2007; 20: 766-773.
- Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 420-433
- Doherty CP, Fitzsimons M, Meredith G, Thornton J, McMackin D, Farrell M, Phillips J, Staunton H. Rapid stereological quantitation of temporal neocortex in TLE. *Magnetic Resonance Imaging* 2003; 21: 511-518
- Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008; 49: 741-757.

- Ronan L, Murphy K, Delanty N, Doherty C, Maguire S, Scanlon C, Fitzsimons M. Cerebral cortical gyrification: a preliminary investigation in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 211-219
- Lawson JA, Vogrin S, Bleasel AF, Cook MJ, Burns L, McAnally L, Pereira J, Bye AM. Predictors of hippocampal, cerebral, and cerebellar volume reduction in childhood epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1540-1545.
- Widjaja E, Yeung R, Geibprasert S, Mahmoodabadi SZ, Snead OC, Smith ML. Longitudinal brain volumes in children with intractable partial seizures. *Pediatr Neurol*. 2010; 42: 315-319.
- Alhusaini S, Whelan CD, Doherty CP, Delanty N, Fitzsimons M, Cavalleri GL. Temporal Cortex Morphology in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Patients and Their Asymptomatic Siblings. *Cereb Cortex*. 2016; 26: 1234-1241
- Bernasconi N, Bernasconi A, Andermann E, Dubeau F, Feindel W, Reutens DC. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Neurology* 1999; 52: 1870– 1876.
- Briellmann RS, Jackson GD, Kalnins R, Berkovic SF. Hemicranial volume deficits in patients with temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 1998; 39: 1174-1181
- Keller SS, Wieshmann UC, Mackay CE, Denby CE, Webb J, Roberts N. Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy; effects of side of seizure onset and epilepsy duration. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2002; 73: 648–655.
- Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K, Pitkanen A. Quantitative MRI volumetry of the entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 208– 215.
- Jutila L, Ylinen A, Partanen K, Alafuzoff I, Mervaala E, Partanen J, Vapalahti M, Vainio P, Pitkanen A. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1490-1501.
- Alvim MKM, Coan AC, Campos BM, Yasuda CL, Oliveira MC, Morita ME, Cendes F. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57(4): 621-629.
- Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 17;24(6):5736. doi: 10.3390/ijms24065736. PMID: 36982807; PMCID: PMC10056254.
- Fathy YY, Hoogers SE, Berendse HW, van der Werf YD, Visser PJ, de Jong FJ, van de Berg WDJ. Differential insular cortex sub-regional atrophy in neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *Brain Imaging Behav*. 2020 Dec;14(6):2799-2816. doi: 10.1007/s11682-019-00099-3. PMID: 31011951; PMCID: PMC7648006