

Insulaire epilepsie: casuïstiek en klinische semiologie

Insulaire epilepsie wordt vaak gezien als imitator van andere focale epilepsieën zoals temporaalkwab-, pariëtaalkwab- of frontaalkwabepilepsie. Bepaalde klinische verschijnselen, vooral in het begin van een aanval, zoals een stik-gevoel, parethesieën in het gelaat, smaak hallucinaties of pijn kunnen aanwijzingen zijn voor een insulair focus van de epilepsie. Met uitgebreidere kennis op het gebied van klinische semiologie, functionele anatomie en connectiviteit kunnen patiënten met een insulaire epilepsie in een eerder stadium de juiste zorg (vaak epilepsiechirurgie) krijgen.

Zoals beschreven in de richtlijn epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/epilepsie) kunnen patiënten met een medicatiereistente focale epilepsie in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. De meest voorkomende epilepsiechirurgische ingreep is een resectie van een gedeelte van de temporaalkwab. Aanvalsvrijheid wordt bereikt bij ongeveer 70% van de patiënten met temporaalkwabepilepsie. Het falen van de behandeling bij de overige 30% kan worden veroorzaakt door een focus van de epilepsie buiten de temporaalkwab, zoals de insula (Barba et al., 2017; Blauwblomme et al., 2013). Maar insulaire epilepsie kan ook aan epilepsie vanuit de frontaalkwab of pariëtaalkwab doen denken.

Deze bijdrage¹ is onderdeel van een tweeluik over insulaire epilepsie. Aan de hand van een tweetal casussen wordt de anatomie en klinische semiologie van insulaire epilepsie besproken. In een tweede bijdrage zal ingegaan worden op de prechirurgische diagnostiek en de verschillende vormen van epilepsiechirurgie die toegepast worden bij insulaire foci.

Casus 1

Een 38-jarige vrouw met een licht verstandelijke beperking (TIQ 63) is bij het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE, Kempenhaeghe/MUMC+) onder behandeling vanwege een medicatiereistente epilepsie, zich uitend in focale aanvallen met verminderde gewaarwording. Ze heeft vijf tot tien aanvallen per maand. Twee verschillende typen aanvallen worden door patiënte beschreven. Type 1: een rokerig/benauwd gevoel, alsof de keel wordt dichtgeknepen. Deze aanvallen gaan gepaard met veel angst, waarbij patiënte in het begin nog adequaat reageert. Type 2:

een heet gevoel van de linkerzijde van het lichaam, vooral het been. De epilepsie debuteerde op de leeftijd van vijf jaar. In 1996 is zij al eerder operatief behandeld vanwege haar epilepsie middels een rechtszijdige anterieure temporaalkwabresectie inclusief amygdala en hippocampus. Hierna is patiënte drie weken aanvalsvrij geweest, waarna de aanvallen weer terugkeerden in dezelfde vorm én frequentie van voor de operatie. Ondanks meerdere anti-epileptica in verschillende doseringen en verschillende combinaties is patiënte niet meer aanvalsvrij geworden.

Casus 2

Een achttienjarige vrouw werd verwezen naar ACE, Kempenhaeghe/MUMC+ voor nadere diagnostiek in het kader van epilepsiechirurgie. Zij is sinds de leeftijd van negen jaar bekend met vooral hyperkinetische aanvallen vanuit de slaap. In het begin betroffen het aanvallen met body-rocking. Later kwamen er aanvallen bij met draai-bewegingen van de romp om de horizontale as. De nachtelijke aanvallen hadden een frequentie van één- tot tweemaal maal per week, ondanks verschillende soorten medicatie. Weer wat later traden, veel minder frequent, ook aanvallen vanuit waak op waarbij patiënte een soort leeg gevoel in haar hoofd bemerkte, maar waarbij ze wel in staat was om te reageren.

Anatomie en connecties van de insula

De insula is gelokaliseerd diep in fissura Sylvii, overdekt door het operculum van de frontaal-, pariëtaal-, en temporaalkwab. De insula zelf kan worden onderscheiden in een anterieur en posterieur deel. De anterieure insula heeft drie korte verticaalgerichte gyri (en soms een rudimentaire kleine gyrus anterieur van de voorste gyrus) en

¹ Deze bijdrage is een bewerking van een bijdrage die eerder verscheen in het Tijdschrift voor Artsen Verstandelijk Gehandicapten (Huisman J, Wagner L (2021) Insulaire epilepsie bij een volwassene met een licht verstandelijke beperking. Tijdschr AVG. 39(2):73-7).

de posterieure insula heeft twee lange meer horizontaal gerichte gyri (figuur 1).

Verder wordt de insula verdeeld in het dorsale (bovenste) en het ventrale (onderste) gedeelte, wat vooral van belang is voor de verbindingen met andere corticale regio's. De ventrale insula heeft vooral verbindingen met de (mesiale) temporaalkwab. De dorsale posterieure insula heeft met name verbindingen met de sensorische schors en is medeverantwoordelijk voor pijnperceptie. De dorsale anterieure insula is voornamelijk verbonden met de frontaalkwab, zowel lateraal als dorsaal met de cingulaire cortex (Ghaziri et al., 2022). De dorsale anterieure insula is verantwoordelijk voor het verwerken van viscerale sensorische en visceromotorische informatie.

Elektrostimulatie van de insula

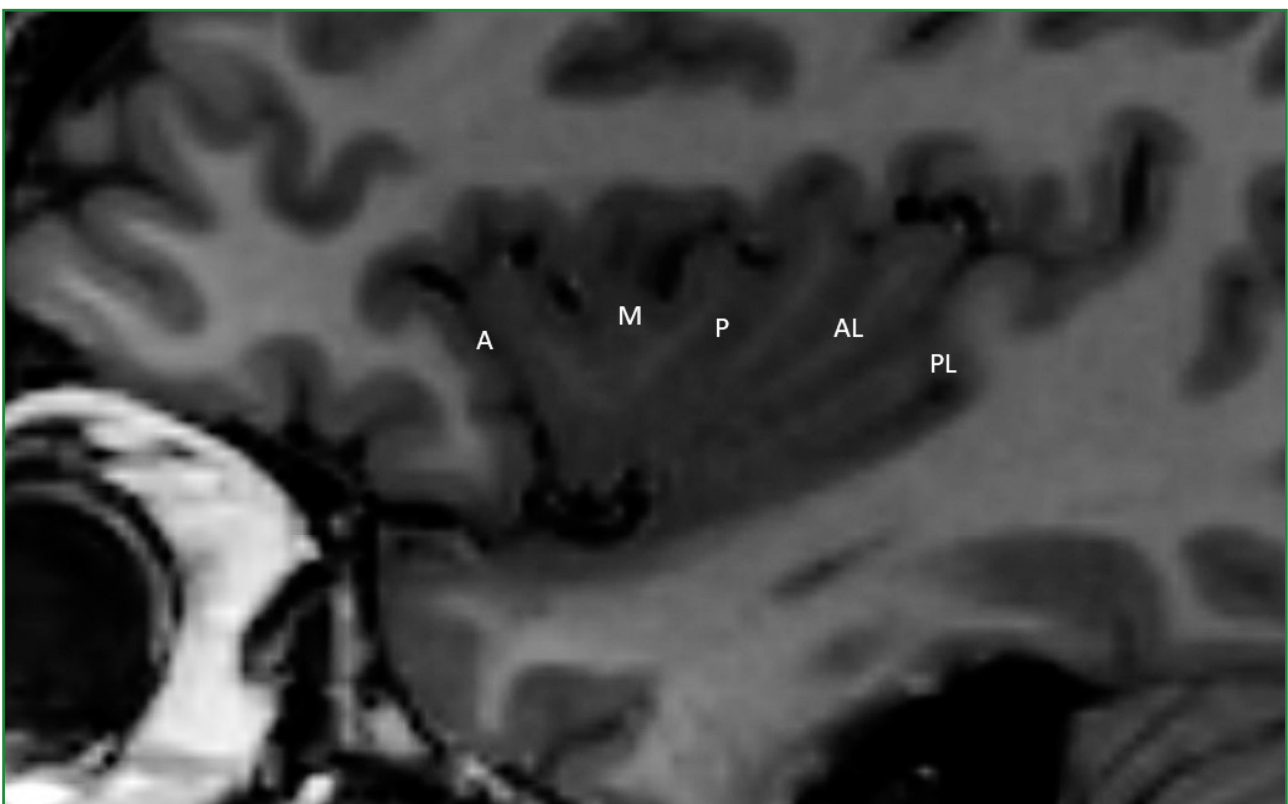
Door middel van stereo-EEG is er een aardig overzicht verkregen van de functies binnen de insula (Colon et al., 2012; Isnard et al., 2004). Door middel van elektrostimulatie in verschillende gebieden van de insula is gekeken welke symptomen er opgewekt kunnen worden (Afif et al., 2010; Mazzola et al., 2017; Mazzola et al., 2019). Zo krijgen we ook een idee over de lokalisatie van de klinische semiologie van insulaire aanvallen. Echter niet alle aanvalsverschijnselen zijn met elektrostimulatie op te wekken; zo zien we zelden motorische verschijnselen bij elektrostimulatie van de insula. Somatosensibele, pijn-, en viscerale

symptomen zijn het vaakst op te wekken bij elektrostimulatie. Andere verschijnselen die minder frequent worden opgewekt zijn smaak-, reuk-, vestibulaire-, en auditieve verschijnselen en heel soms verandering qua spraak (tabel 1). Niet elke elektrostimulatie zorgt voor het opwekken van klinische responses. Klinische responses bij een voldoende hoge stimulatierempel treden bij 55-89% van alle insulaire stimulaties op. De in tabel 1 vermelde frequentie is het percentage ten opzichte van alle opgewekte klinische verschijnselen. Bovendien zijn de genoemde opgewekte verschijnselen veelal niet specifiek voor insulaire gebieden. Pijn komt ook voor bij stimulatie van de primair sensibele cortex, en spraakveranderingen bijvoorbeeld bij stimulatie van het gebied van Broca.

Klinische semiologie van insulaire aanvallen

De insula staat bekend als de grote imitator van aanvallen. Omdat de insula zoveel verbindingen heeft, kunnen aanvallen met een oorsprong in de insula snel spreiden naar andere hersengebieden (Ghaziri et al., 2022). Een insulaire epilepsie kan zich dus zowel klinisch, als op het oppervlakte EEG, voordoen als een temporaal-, pariëtaal-, of frontaalkwabepilepsie (figuur 2). Tevens zien we bij een insulair focus vaak geen duidelijk ictaal patroon in het oppervlakte EEG.

In de praktijk zien we bij insulaire aanvallen het meest frequent paresthesieën of andere somatosensore



Figuur 1. MRI afbeelding (sagittale T1-gewogen opname) met in het midden de insula. A, M, en P zijn de drie korte gyri van de anterieure insula; AL en PL de twee lange gyri van de posterieure insula.

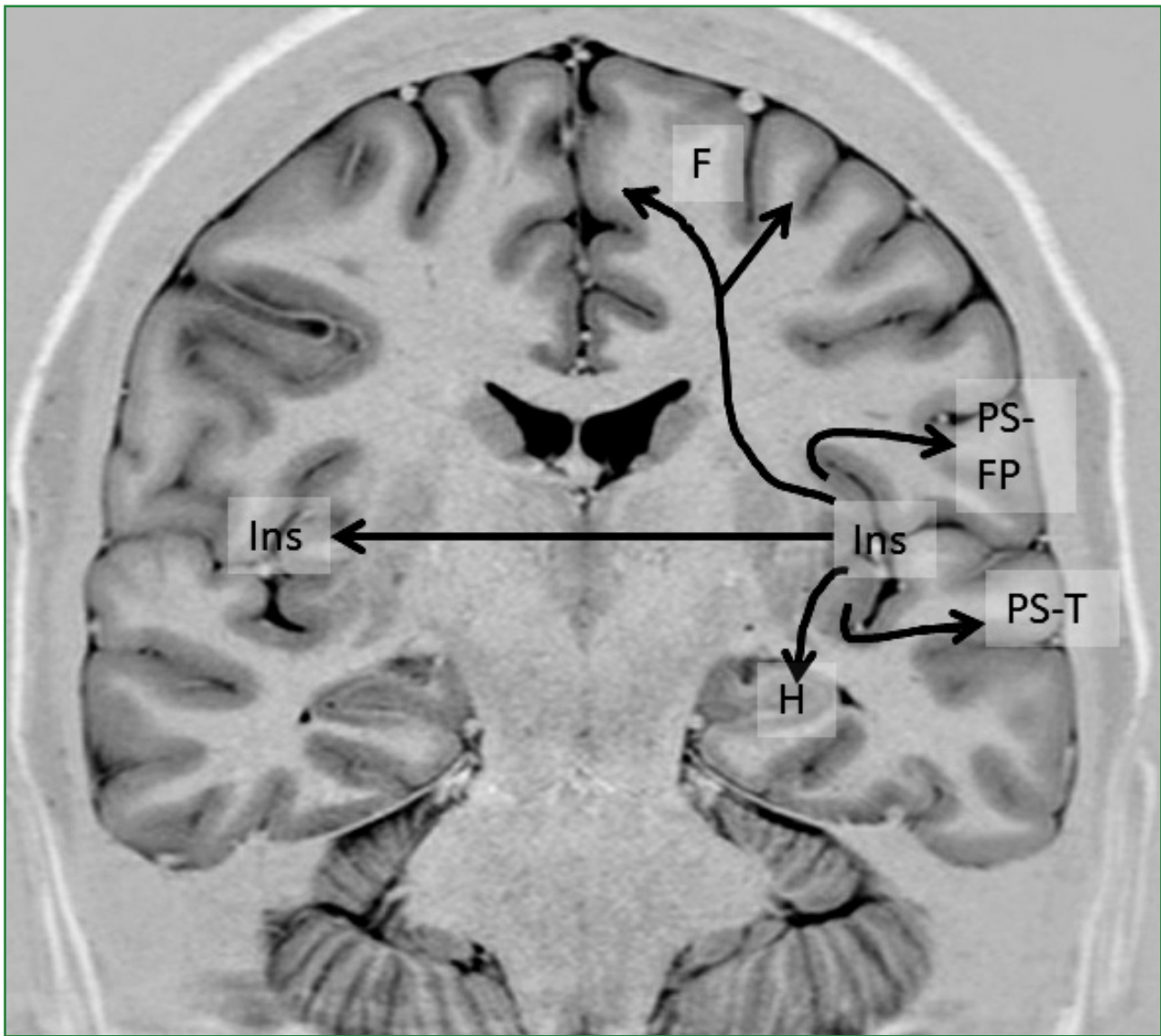
verschijnselen, zoals pijn, meestal met een uitgebreide verdeling (Isnard et al., 2019; Peltola et al., 2020). Het verschil met aanvallen vanuit de primair sensibele cortex (S1) is verder dat aanvallen vanuit S1 altijd contralateraal verschijnselen geeft terwijl bij insulaire aanvallen deze verschijnselen ook bilateraal kunnen zijn (Ryvlin et al., 2006). Tevens kunnen aanvallen vanuit S1 'migreren' (de zogenaamde Jacksonian March); dit zien we bij insulaire foci niet. Een andere wat specifiekere symptoom van insu-

laire epilepsie is het gevoel 'dat de keel wordt dichtgeknepen' of 'dat men stikt'. Casus 1 had zowel aanvallen met het gevoel van dichtknijpen van de keel als een veranderd temperatuursgevoel in de linker lichaamshelft. Andere symptomen die vaak worden gerapporteerd zijn: hypersalivatie, viscerale symptomen zoals misselijkheid en overgeven. De meeste insulaire aanvallen monden uiteindelijk uit in motore verschijnselen. Ook nachtelijke hyperkinetische aanvallen kunnen optreden bij een insulair focus.

Klinische verschijnselen / overzicht	Klinische verschijnselen / gespecificeerd	Beschrijving verschijnselen door patiënt	Gemiddelde frequentie van opgewekte klinische verschijnselen*
Somato-sensitieve symptomen	Sensorisch	Paresthesieën, elektrisch gevoel, 'pins and needles' (zowel zeer lokaal als uitgebreid over het lichaam)	40%
	Pijn	Brandende pijn, elektrische pijn, pijnlijke tintelingen (vooral craniofaciaal)	10%
	Temperatuur	Warmtesensaties	10%
Viscerale symptomen	Oropharyngeaal	Gevoel te stikken, gevoel dat de keel dicht wordt geknepen	15%
	Viscero-vegetatief	Misselijkheid, salivatie, dyspnoe, roodheid van het gelaat	
	Viscero-psychisch	Gevoel van (hevige) angst	
Olfactogustatoir	Smaak	Is vaak moeilijk door patiënt te omschrijven; o.a. een metaal-, zure of zoute smaak	5%
	Geur	Is vaak moeilijk te omschrijven; o.a. chloor-, metaal-, ethergeur	
Vestibulair		Gevoel te zweven, gevoel te vallen, draaiduizeligheid	7%
Auditief		Tinnitus, zoemend geluid	8%
Spraak		Spraakarrest, verminderde intensiteit van de stem	5%
Motorisch		Myocloniën, tremor, onwillekeurige bewegingen	1%

Tabel 1. Symptomen die opgewekt worden tijdens elektrostimulatie van de insula.

* Percentage van de klinische verschijnselen die tijdens elektrostimulatie van de insula worden opgewekt. [NB Er zijn bij elektrostimulatie van de insula niet altijd klinische verschijnselen zichtbaar, slechts bij 55-89% van de stimulaties].



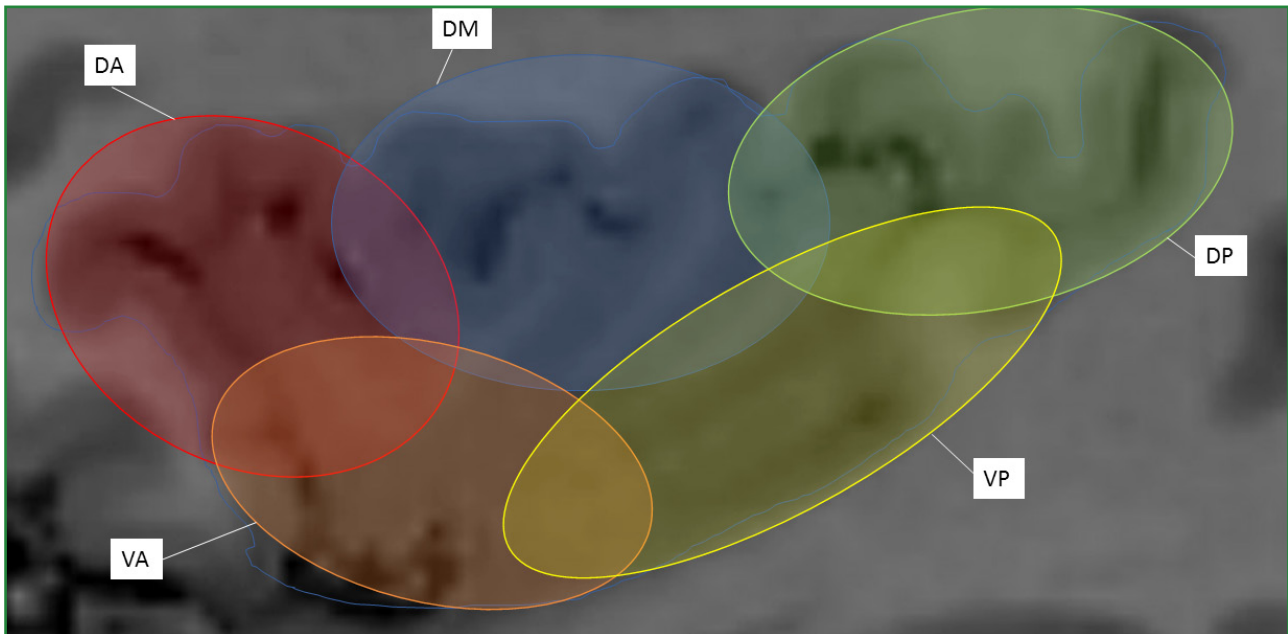
Figuur 2. Coronale MRI (IR-opname), met schematisch verschillende spreidingspatronen van insulaire aanvallen (Uit: Ghaziri et al., 2022) [F: frontaal; H: hippocampus; Ins: insula; PS-FP: perisylvisch-frontoparietaal; PS-T: perisylvisch-temporaal].

Rheims et al. (2008) hebben hyperkinetische aanvallen onderverdeeld in 2 typen: type 1 gaat gepaard met heftigere motoriek, zoals slaan, schoppen en body-rocking, en vaak met angst; de hyperkinetische motoriek in type 2 verloopt milder met geregeld een dystonie van de contralaterale hand en ook met roterende bewegingen van het lichaam. Type 1 zien we vooral bij anterior gelokaliseerde frontale foci en type 2 meer naar posterieur gelegen (frontaal of parietaal) gebieden. Bij een combinatie van type 1 en type 2 (wat bijvoorbeeld bij casus 2 het geval is) moeten we wat vaker denken aan een begin in de insulaire cortex (Rheims et al., 2008). Bij insulaire epilepsie is in het begin van de aanval de gewaarwording vaak nog intact, later in de aanval kan er toch verminderde gewaarwording optreden. Postictale klachten (uitval van bepaalde functies) kunnen optreden, maar zijn meestal niet aanwezig.

Als we de klinische semiologie van insulaire aanvallen proberen te lokaliseren, komen we globaal op vijf patronen

uit (figuur 3):

- 1 Vanuit de dorsale anterieure insula (DA) zien we aanvallen met hyperkinetische verschijnselen, vaak zonder voorafgaand aura (of een minder specifieke aura).
- 2 Vanuit de dorsale mid-antérieur insula (DM) zien we de meer typische laryngeale symptomen (stikgevoel) en verder operculaire verschijnselen zoals hyper-salivatie en orofaciale motoriek.
- 3 Bij aanvallen vanuit de dorsale posterieure insula (DP) zien we vooral somatosensore verschijnselen, inclusief pijn, al dan niet gevolgd door motorische verschijnselen: type 2 hyperkinetische aanvallen volgens Rheims et al. (2008).
- 4 Aanvallen vanuit de ventrale posterieure insula (VP) kunnen eveneens gepaard gaan met somatosensore verschijnselen, maar wat vaker met vestibulaire (duizeligheid) en auditieve verschijnselen. Als gevolg van spreiding naar de temporaalkwab kunnen we een verminderde gewaarwording zien met een dystonie of



Figuur 3. Lokalisatie verschijnselen verdeeld in vijf patronen [DA: dorsaal anterior; DM: dorsaal mid-anterior; DP: dorsaal posterior; VP: ventraal posterior; VA: ventraal anterior].

tonische verkramping van de handen (contralateraal of bilateraal).

- 5 Aanvallen vanuit de ventrale anterieure insula (VA) geven geregeld aura's die we kennen vanuit de mesiale temporaalkwab, zoals angst en een epigastrisch opstijgend gevoel, maar ook viscerale en gustatoire symptomen. Als gevolg van spreiding naar de anterieure en mesiale temporaalkwab is er een verminderde gewaarwording met manuele en/of orofaciale automatismen (Ryvlin & Nguyen, 2021).

Conclusie

De insula als focus van epileptische aanvallen is lange tijd een moeilijk te begrijpen regio geweest. Als gevolg van de ontwikkelingen vooral op gebied van stereo-EEG krijgen we steeds meer duidelijkheid over de functionele anatomie en connecties van de insula (Colon et al., 2012). Aan de hand van twee casussen is getracht wat meer helderheid te geven in de klinische semiologie van insulaire epilepsie. Ondanks dat insulaire epilepsie vaak gezien wordt als imitator van andere focale epilepsieën, kunnen we op basis van initiële symptomen en het verloop van aanvallen een beter idee krijgen over het wel of niet aanwezig zijn van insulaire betrokkenheid. Hier kan dan de prechirurgische diagnostiek op afgestemd worden. Dat gedeelte en welke operatieve behandelingen mogelijk zijn, zal in een volgend nummer van 'Epilepsie' aan bod komen.

Referenties

Afif A, Minotti L, Kahane P, et al. (2010) Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia*. 51(11):2305-15.

- Barba C, Minotti L, Job AS, et al. (2017) The Insula in Temporal Plus Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 34(4):324-7.
- Blauwblomme T, David O, Minotti L, et al. (2013) Prognostic value of insular lobe involvement in temporal lobe epilepsy: a stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia*. 54(9):1658-67.
- Colon A, Wagner L, Hofman P, et al. (2012) De insula is geen terra incognita meer in de epilepsiechirurgie. *Epilepsie, Periodiek voor professionals*. 10(3):5-9.
- Ghaziri J, Fei P, Petit L, et al. (2022) Structural Connectivity of the Insula. Chapter 4 in *Insular Epilepsies*. Cambridge Univ Press; 31-9.
- Isnard J, Hagiwara K, Montavont A, et al. (2019) Semiology of insular lobe seizures. *Rev Neurol (Paris)*. 175:144-149.
- Mazzola L, Manguiere F, Isnard J (2017) Electrical Stimulations of the Human Insula: Their Contribution to the Ictal Semiology of Insular Seizures. *J Clin Neurophysiol*.;34(4):307-14.
- Mazzola L, Manguiere F, Isnard J (2019) Functional mapping of the human insula: Data from electrical stimulations. *Rev Neurol*.175(3):150-6.
- Peltola ME, Trebuchon A, Lagarde S, et al. (2020) Anatomoelectroclinical features of SEEG-confirmed pure insular-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 105:106964.
- Rheims S, Ryvlin P, Scherer C, et al. (2008) Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia*. 49(12):2030-40.
- Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, et al. (2006) Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*. 47(4):755-65.
- Ryvlin P, Nguyen DK (2021) Insular seizures and epilepsies: Ictal semiology and minimal invasive surgery. *Curr Opin Neurol*. 34(2):153-165.