

岛叶癫痫的研究进展

张洪伟, 张童, 金瑞峰, 高在芬, 刘勇

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院) 癫痫中心(济南 250022)



【摘要】 随着立体定向脑电图(Stereoelectroencephalography, SEEG)技术的广泛使用, 岛叶癫痫逐渐被认识, 其症状学也逐渐被描述清楚。在岛叶癫痫的研究中, 主观症状(如上腹部感觉、听觉和躯体感觉等)对于识别岛叶癫痫至关重要, 客观的运动成分也比较突出。岛叶癫痫症状学的多样性与其特殊的皮层构筑特点、广泛的功能连接和致病网络有关。由于岛叶特殊的位置关系, 切除手术有一定的风险, SEEG 引导下立体定向脑电图引导下射频热凝毁(Radio frequency thermocoagulation, RF-TC)、激光间质热疗法(MRI-guided laser interstitial thermal therapy, LITT)具有接近于切除性手术的有效性, 同时具有更高的安全性。这种精准、微创的治疗方法有可能会部分取代传统的切除性外科手术, 使更多的癫痫患者获益, 但目前来说该技术仍然只是一种尝试。

【关键词】 岛叶癫痫; 立体定向脑电图; 症状学; 治疗

岛叶癫痫的概念被 Guillaume 和 Mazars 教授在 20 世纪 40 年代首先提出, 紧接着 Penfield 和 Jasper 教授也注意到了岛叶癫痫, 他们认为岛叶癫痫可以模仿颞叶癫痫, 两种类型发作的混淆可以部分解释颞叶癫痫手术失败的原因。证据主要来自于皮层脑电图监测(Electrocorticography, ECoG), 约有一半的患者可以监测到岛叶皮层频繁的发作间期放电, 直接电刺激岛叶皮层可以诱发出这些病人的惯常发作。然而由于 Penfield 等从未成功记录到岛叶皮层自发的发作, 也没有颞叶癫痫手术失败后切除岛叶皮层改善预后的证据, 因此岛叶癫痫研究被搁置, 仅有少量的个案报道^[1]。随着立体定向脑电图(Stereoelectroencephalography, SEEG)技术的发展, 人们对于岛叶癫痫有了新的认识, 而且由于岛叶位置的特殊性, 由 SEEG 衍生的微创治疗技术也逐渐应用到药物难治性岛叶癫痫的治疗中, 取得了一定的效果。

1 岛叶解剖与功能连接

岛叶是大脑皮层的一部分, 大脑发育过程中因周围皮层发育过快, 岛叶受到内卷力影响, 被埋在大脑深部, 遮盖岛叶部分称为岛盖, 包含额盖、顶盖与颞盖。岛叶呈现倒立的三角形, 借助周围的上环岛沟、前环岛沟和下环岛沟与岛盖进行分界。岛叶被岛中央沟分割为岛前小叶和岛后小叶; 分别

由前、中、后短岛回和前、后长岛回组成, 最前方是岛横回和岛副回; 三个岛短回形成汇聚隆起称为岛顶^[2]。根据神经元的组织、形状、数量和类型, 岛叶皮层从后上向前下呈渐变分布, 从颗粒细胞层到乏颗粒细胞层, 再到无颗粒细胞层^[3-5]。Morel 等^[6]将岛叶皮层分为七个细胞构筑亚区, 分别为超颗粒皮层(hyper-Granular field, G)、颗粒皮层(granular Insula, Ig)、乏颗粒皮层(dysgranular Insula, Id) 1-3、无颗粒皮层(agranular Insula, Ia) 1-2, 具有超颗粒细胞到无颗粒细胞变化的后背侧到前腹侧的梯度。所有细胞构造和连接性数据均反映了岛叶的功能和结构梯度从前腹侧到后背侧变化, 这是目前普遍认可的一个分区方法。2016 年中科院绘制了脑网络组图谱(Brainnetome atlas, BNA), 在此图谱中, 岛叶皮层被细分为 6 个亚区, 这些亚区与以前的岛叶皮层功能和组织学图谱紧密相关。岛叶属于旁边缘皮层的一部分, 在其中起着中心作用^[7]。旁边缘皮层是一个与边缘结构直接相连的细胞结构独立的系统, 也被称为中间皮层, 由 3~6 层结构组成, 它提供了从初级边缘区到高级新皮层区域的逐渐过渡。

岛叶跟其它大脑区域的联系非常密切, 岛叶跟额叶(眶额回和前额叶、扣带回和辅助运动区)、顶叶(初级和次级躯体感觉皮层)和颞叶(颞极、听觉、前嗅和内嗅皮质)有广泛的纤维联系, 与皮层下结构如丘脑、海马体、杏仁核、壳核、尾状核、伏隔核、苍白球等也有清晰联系, 与楔叶和舌回之间的联系较小。弥散加权成像显示岛叶结构连接的前后差异与猕猴的相似, 岛叶前部主要与前扣带



回、额叶、眶额叶和前颞叶相连接，而岛叶后部主要与后颞叶、顶叶和感觉运动区相连接。弥散研究也发现了岛叶中部“过渡区”，显示了与前和后岛叶皮层相似的结构连接^[8-9]。

岛叶在各种功能中发挥作用，包括感觉运动整合、嗅觉、听觉、语言、内脏感觉处理、动机、渴望、成瘾，以及情绪，如疼痛、厌恶、共情、快乐和焦虑。皮层电刺激是研究岛叶功能的重要方法，Jobst等^[10]总结222例SEEG手术患者的岛叶皮层电刺激结果，躯体感觉最常见，位于岛叶后部，包括非疼痛感觉、非热感觉、热感觉和疼痛感觉，其次为内脏感觉，多位于岛叶前部，包括收缩感、内脏自主神经表现和恐惧相关的内脏沉重感，最少见的前庭感觉、听觉、言语障碍、嗅觉。后(颗粒状皮层)岛叶接收来自疼痛、温度、内脏、前庭和其他感觉通路的输入；这种多模态的感觉表征在岛叶中部(乏颗粒状皮层)中被进一步阐述，然后传递到前(无颗粒状皮层)岛叶，它进一步处理这些信息，并与涉及认知和情绪控制的区域相互作用。基于功能神经成像研究的荟萃分析结果，Kurth等将这些功能分为四种不同的组：感觉运动、嗅觉、社会情绪和认知功能^[4-5, 11-14]。综上，岛叶并不是一个孤立的“岛”，而是一个完整的大脑中枢，连接着感觉、情感、动机和认知处理背后的不同功能系统。在岛叶皮层内，来自感觉、边缘、自主神经和额叶大脑区域的传入神经汇聚并融合，为跨模态和跨功能关联以及可能的结合奠定了基础。

2 岛叶癫痫症状学

过去的几十年里，岛叶癫痫仅有少量的个案报道，SEEG的发展使人们开始认识岛叶癫痫。2000年Isnard等^[15]通过SEEG发现大约10%的颞叶癫痫患者实际为岛叶起始，这些患者的颞叶癫痫症状可以通过岛叶放电向周围颞叶结构的二次传播来解释。2004年Isnard等^[1]又报道了6例发作起始于岛叶的癫痫患者，对症状进行了系统分析，发现岛叶癫痫特点包括意识清醒；咽喉部紧缩感，伴有窒息或呼吸困难；躯体感觉先兆多见为局限于口周或范围很大的不愉快的电流感和热灼感；还有构音障碍以及躯体运动症状。由此开始越来越多的岛叶癫痫被发现，人们对于岛叶癫痫的认识更加深刻，然而单纯的岛叶癫痫比较少见，往往与岛盖同时做为致痫区出现，Wang等^[16]对22例岛叶-岛盖癫痫的患者研究发现，16例早期出现面部和/或颈部的局灶性强直发作，是最常见的早期客

观体征，根据EI分析，岛叶-岛盖癫痫可分为岛叶-岛盖癫痫(50%)、岛盖癫痫(41%)和岛叶皮层癫痫(9%)。岛叶的不同区域产生的癫痫症状学也不相同，Peltola等^[17]总结了岛前小叶和岛后小叶起始的发作症状学，最常见的症状包括非疼痛性躯体感觉、植物神经症状、言语相关症状，还有同侧眨眼症状，过度运动、言语障碍、内脏感觉症状常见于岛前小叶；疼痛、双侧不对称强直、局灶性痉挛、强直症状常见于岛后小叶。岛叶的症状学复杂多样，聚类分析的方法可以将岛叶癫痫的症状学跟脑区联系起来，Singh等^[18]分析9例发作起始局限于岛叶和3例发作起始岛叶仅累及最深侧岛盖部的癫痫病例，发现发作局限于岛叶的时候，临床仅表现为先兆和自主神经症状，先兆对于鉴别岛叶癫痫发作起始至关重要，并与岛叶功能细化有关，但岛叶外和对侧扩散很早就发生。聚类分析发现有前、中、后岛叶发作组，主成分分析发现了是可以区分前后岛叶的症状学，前岛叶的特征是早期过度运动、早期恢复和无先兆，后岛叶为早期肌张力障碍、早期强直症状和感觉运动先兆。Wang等^[19]基于中科院的BNA对目前报道的最大的一组37例岛叶或岛叶癫痫发作患者，应用症状分级聚类，描述了4种癫痫发作模式：分别为前腹侧、后腹侧、岛叶中间部分和后背侧。2021年Ryvlin等^[20]在此基础上对已报道的岛叶癫痫的病例进行了总结，将岛叶癫痫分成5种模式，增加了一个前背侧组，具体分组为：①前背侧(前+中短回)：主要有缺乏先兆或认知先兆/恐惧、早期过度运动；②背侧中(后+中短回)，表现为具有明显的额盖受累表型，包括喉部感觉、流涎、基本口面运动和其他内脏感觉征象等；③后背侧(前长回)，其特征是明显的体感体征、疼痛、味觉、反射成分和强直/肌张力障碍姿势，也可出现过度运动；④前腹侧(长回)，其特征是上腹感觉和情绪听觉，对应之前的颞岛/颞加模式相对应；⑤后腹侧(后长回)，其特征是听觉体征和明显的强直/肌张力异常姿势。

通过目前SEEG的发现，岛叶癫痫的特征有夜间发作，大部分每日均有发作，发作开始时有意识。岛叶癫痫大部分患者有明显的主观症状，最常见的是非疼痛的躯体感觉和喉部感觉，其次为上腹部感觉、听觉、味觉、情绪(恐惧、焦虑)和痛觉，这些主观症状有利于识别岛叶癫痫。一小部分病例中观察到反射成分，可以由声音、进食或体感刺激触发，很少有局灶性进展为双侧强直阵挛性癫痫发作^[19-20]。对于岛叶癫痫患儿，因为年龄小，对于先兆

等主观症状,通常表述不清。Dylgieri 等^[21]研究 10 例岛叶癫痫患儿发现,癫痫首发年龄多在生后 1 年内,以微小癫痫发作如痉挛、肌阵挛发作为特征,而后以自主神经症状、不对称强直和过度运动发作 (Hypermotor seizures, HMS) 为特征。目前的文献报道对于儿童岛叶癫痫的症状学描述为客观症状,运动性成分突出,且缺少系统的研究。

3 岛叶癫痫脑电图特点及致病网络

目前岛叶癫痫的脑电图特点报道较少,有限的报道提供了其偏侧化和前后岛叶的区别。Wang 等^[16]报道发作间期和发作期头皮脑电图的癫痫放电主要表现为同侧外侧裂周围分布,发作期脑电图常见低波幅快活动、脑电图变化不明显或运动伪迹。Proserpio 等^[22]发现脑电图提供了大多数岛叶癫痫患者的偏侧化信息。SEEG 显示癫痫放电同时涉及岛叶皮层和岛盖区域,发作期放电表现为向额叶 (扣带回、额上回和辅助运动区) 和 (或) 向内侧和新皮层颞叶结构扩散。Levy 等^[23]分析前后岛叶头皮脑电图与颅内脑电图 (硬膜下电极) 的区别,发现发作间期头皮脑电图同样呈偏侧性,前岛叶为额、颞分布,后岛叶主要分布在颞叶; 颅内脑电图显示出大量的放电,局限于岛叶盖区或涉及额颞叶 (前岛叶) 和颞顶叶 (后岛叶) 的远隔区域,发作期开始时脑电局限于岛叶或同时涉及眶额皮层 (前岛叶) 和额顶盖 (后岛叶),前岛叶向额颞叶、后岛叶向颞顶叶传播。岛叶癫痫症状学的多样化和脑电图扩散模式与其不同的致癫痫网络有关。Hagiwara 等^[24]通过非线性回归分析两例仅表现为岛叶症状学的患者显示了岛叶和扣带回之间的耦合,而 3 例表现为额叶症状学的岛叶癫痫患者与额叶内侧和扣带回表现出强烈的耦合,包括内侧眶额皮层、前辅助运动区 (Supplementary motor area, SMA) 和前到后扣带。Wang 等^[25]总结顶盖癫痫发作的症状学特点: 特异性躯体感觉为先兆,随后出现频繁的夜晚性的过度运动或致痫灶对侧的局灶性运动性发作,其症状学特点取决于顶盖癫痫的致病网络,一种为顶盖-额中央内侧面网络; 一种为顶盖-侧裂网络。除了皮层结构,岛叶癫痫的致病网络往往也涉及皮层下结构,如基底节、脑干等,通过正电子发射型计算机断层显像 (Positron emission computed tomography, PET) 定量分析的结果显示,岛叶-岛盖癫痫患者左侧岛叶皮层、中央额盖皮层、双侧尾状核头、双侧壳核和内侧额叶皮层 (中扣带回和 SMA) 均有明显的低代谢^[16]。因此,岛叶是一个伟

大的模仿者,其癫痫传播范围广泛,症状复杂多样,可表现出类似于顶叶发作相关的躯体感觉症状,类似于颞叶发作相关的内脏感觉或内脏运动症状,以及类似于额叶发作引起的过度运动症状,其症状学这取决于致病网络和癫痫发作的扩散的模式: 额叶模式; 围外侧裂模式; 颞叶模式和皮层下模式^[10]。

4 岛叶癫痫的治疗

岛叶深藏在大脑深部,其表面有众多血管网络,岛叶盖部皮层属于高表达皮层,内侧又毗邻基底节、内囊等重要的神经纤维传导束,之间缺乏明显界限,因此岛叶癫痫一直以来都是癫痫外科最具挑战的领域之一,其手术难度和风险很大,直接切除手术治疗可能导致永久的功能损伤,如偏瘫、语言障碍等^[26-27]。Kerezoudis 等^[28]对岛叶癫痫切除术后结果进行了荟萃分析,至最后一次随访时,60% 的患儿和 69% 的成人患者无癫痫发作,43% 的病例出现神经功能障碍 (其中 10% 为永久性),最常见的功能障碍为肢体轻瘫,其次是面瘫,左侧手术患者语言障碍更为常见。

因为岛叶手术的高风险,近几年已经尝试了替代切除手术的微创手术选择,包括 MRI 成像引导的激光间质热疗法 (MRI-guided laser interstitial thermal therapy, LITT)、立体定向脑电图引导下射频热凝毁 (Radio frequency thermocoagulation, RF-TC) 等。总的来说,与开放式手术相比,微创手术后癫痫无发作率相对略低,但神经功能缺损的发生率低,而且绝大部分是一过性的。SEEG 引导的 RF-TC 是一种微创技术,通过植入深部电极在每一个处理过的电极接触处形成直径 5 ~ 7mm 的毁损灶,在切除手术不可行的情况下可精确地制造脑损伤并破坏致痫灶,其最早于 2001 年用于药物难治性癫痫的外科治疗,并取得了好的效果^[29-30]。最大的一组对 19 例经过 RF-TC 治疗的岛叶癫痫患者的研究显示^[31],术后有 53% 达到了 Engel I 级,总体有效率为 89%,42% 患者观察到短暂的术后缺陷 (轻度偏瘫、构音障碍、感觉减退、味觉障碍),仅 1 例有持续的轻度构音障碍,神经功能缺损与较多的 RF-TC 手术次数和体积有关。国内有学者利用改良的 SEEG 引导下立体交叉射频热凝毁损治疗药物难治性岛叶癫痫,同样取得了较高的无发作率^[32]。

LITT 于 1983 年首次提出,其原理是将红外激光通过光纤到达散射探头并均匀地散射和加热脑组织,从而实现消融的目的。LITT 于 1990 年首次

用于治疗神经外科病变,但由于无法有效控制其对周围脑组织的热损伤,该技术的应用受到限制,直至2012年才首次应用于癫痫的治疗中^[33]。2014年Hawasli等^[34]报道了第1例经LITT治疗药物难治性岛叶癫痫,术后患者没有癫痫发作,但有轻微的语言和记忆缺陷。最大的一组病例^[35]对20例LITT治疗的岛叶癫痫患儿进行了随访,术后10例(50%)为Engel I级,7例出现了功能损伤(6例轻度偏瘫,6个月后完全恢复或有最小残留功能障碍,1例术后出现语言障碍,3个月后恢复)。

还有其它的一些微创治疗技术如反应性神经电刺激(Responsive neurostimulator system, RNS)、伽玛刀手术(Gamma knife surgery, GKS)等,例数较少,尚需要进一步的观察^[20]。对于药物难治性岛叶癫痫,微创的手术技术有可能会取代传统的岛叶岛盖切除性手术,使更多的癫痫患者获益,但目前缺乏系统性的研究。

综上,由于SEEG技术、影像学技术、外科微创手术的发展,在岛叶癫痫的识别和手术治疗方面取得了非常大的进展。对岛叶症状学和致病网络的理解有助于优化颅内电极的方案。目前微创手术已逐渐应用于岛叶性癫痫患者的手术治疗,取得了一定效果,未来的研究将需要确定这些方法的影响因素,获得更高的受益风险比。

利益冲突说明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Isnard J, Guénot M, Sindou M, *et al.* Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1079-1090.
- 2 Varnavas GG, Grand W. The insular cortex: morphological and vascular anatomic characteristics. *Neurosurgery*, 1999, 44(1): 127-138.
- 3 Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol*, 1982, 212(1): 1-22.
- 4 Benarroch EE. Insular cortex: Functional complexity and clinical correlations. *Neurology*, 2019, 93(21): 932-938.
- 5 Gogolla N. The insular cortex. *Curr Biol*, 2017, 27(12): R580-R586.
- 6 Morel A, Gallay MN, Baechler A, *et al.* The human insula: architectonic organization and postmortem MRI registration. *Neuroscience*, 2013, 236: 117-135.
- 7 Fan L, Li H, Zhuo J, *et al.* The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectional architecture. *Cereb Cortex*, 2016, 26(8): 3508-3526.
- 8 Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, *et al.* The Corticocortical structural connectivity of the human insula. *Cereb Cortex*, 2017, 27(2): 1216-1228.
- 9 Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, *et al.* Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8596.
- 10 Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, *et al.* The insula and its epilepsies. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(1): 11-21.
- 11 Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, *et al.* Structure and function of the human insula. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(4): 300-306.
- 12 Shelley BP, Trimble MR. The insular lobe of Reil—its anatomic-functional, behavioural and neuropsychiatric attributes in humans—a review. *World J Biol Psychiatry*, 2004, 5(4): 176-200.
- 13 Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review. *Prog Brain Res*, 2012, 195: 123-163.
- 14 Kurth F, Zilles K, Fox PT, *et al.* A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5-6): 519-534.
- 15 Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, *et al.* The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2000, 48(4): 614-623.
- 16 Wang X, Hu W, McGonigal A, *et al.* Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(7): 1165-1177.
- 17 Peltola ME, Trébuchon A, Lagarde S, *et al.* Anatomoelectroclinical features of SEEG-confirmed pure insular-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 105: 106964.
- 18 Singh R, Principe A, Tadel F, *et al.* Mapping the insula with stereo-electroencephalography: the emergence of semiology in insula lobe seizures. *Ann Neurol*, 2020, 88(3): 477-488.
- 19 Wang H, McGonigal A, Zhang K, *et al.* Semiologic subgroups of insulo-opercular seizures based on connectional architecture atlas. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 984-994.
- 20 Rylvlin P, Nguyen DK. Insular seizures and epilepsies: ictal semiology and minimal invasive surgery. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 153-165.
- 21 Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, *et al.* Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study. *Seizure*, 2014, 23(4): 300-308.
- 22 Proserpio P, Cossu M, Francione S, *et al.* Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1781-1791.
- 23 Levy A, Yen Tran TP, Boucher O, *et al.* Operculo-insular epilepsy: scalp and intracranial electroencephalographic findings. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(5): 438-447.
- 24 Hagiwara K, Jung J, Bouet R, *et al.* How can we explain the frontal presentation of insular lobe epilepsy? The impact of non-linear analysis of insular seizures. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(5): 780-791.
- 25 Wang H, David O, Zhou W, *et al.* Distinctive epileptogenic networks for parietal operculum seizures. *Epilepsy Behav*, 2019, 91: 59-67.
- 26 [Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, *et al.* Operculoinular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: is it effective? . *J Neurosurg*, 2019, Sep 20: 1-10.
- 27 Ikegaya N, Iwasaki M, Kaneko Y, *et al.* Cognitive and developmental outcomes after pediatric insular epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg Pediatr*, 2020, 26(5): 543-551.
- 28 Kerezoudis P, Singh R, Goyal A, *et al.* Insular epilepsy surgery: lessons learned from institutional review and patient-level meta-analysis. *J Neurosurg*, 2021: 1-13.
- 29 中国医师协会神经外科分会功能神经外科学组, 中国抗癫痫协

会, 国家神经外科手术机器人应用示范项目专家指导委员会. 立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗药物难治性癫痫的中国专家共识. 中华医学杂志, 2021, 101(29): 2276-2282.

30 邓劼, 方铁, 解自行, 等. 立体脑电图引导的射频热凝术治疗儿童药物难治性癫痫的疗效 (附71例报告). 中华神经外科杂志, 2020, 36(4): 342-347.

31 Mullatti N, Landre E, Mellerio C, *et al.* Stereotactic thermocoagulation for insular epilepsy: lessons from successes and failures. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1565-1579.

32 戴阳, 王逸鹤, 安阳, 等. 立体定向脑电图引导下立体交叉射频热凝毁损治疗药物难治性岛叶癫痫的安全性及有效性观察. 中华医学杂志, 2021, 101(41): 3386-3392.

33 胡文瀚, 莫嘉杰, 刘畅, 等. 磁共振引导激光间质热疗治疗药物难治性癫痫的手术策略及疗效. 中华神经外科杂志, 2021, 37(8): 764-770.

34 Hawasli AH, Bandt SK, Hogan RE, *et al.* Laser ablation as treatment strategy for medically refractory dominant insular epilepsy: therapeutic and functional considerations. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2014, 92(6): 397-404.

35 Perry MS, Donahue DJ, Malik SI, *et al.* Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy as treatment for intractable insular epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 20(6): 575-582.

