

Université de Montréal

**Apport de l'IRM structurelle multimodale dans la chirurgie d'épilepsie :
le cas de l'épilepsie insulaire**

Par
Sami Obaïd

Département de neurosciences
Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor en neurosciences

Mars 2023

© Sami Obaïd, 2023

Cette thèse intitulée

**Apport de l'IRM structurelle multimodale dans la chirurgie d'épilepsie :
le cas de l'épilepsie insulaire**

Présentée par

Sami Obaïd

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Julien Cohen-Adad
Président-rapporteur

Dang Khoa Nguyen
Directeur de recherche

Thien Thanh Dang-Vu
Membre du jury

Gavin Winston
Examineur externe

Résumé

L'épilepsie insulaire (ÉI) est une forme rare d'épilepsie focale qui, en raison des défis liés à son diagnostic, est difficilement cernable. De plus, la prise en charge des patients avec ÉI s'avère complexifiée par le fait que cette pathologie est fréquemment résistante aux médicaments anti-crisés. Pour ces cas médico-réfractaires, la chirurgie insulaire est une option viable. Cela dit, les patients subissant une telle intervention développent fréquemment des déficits neurologiques postopératoires; heureusement, la grande majorité de ceux-ci récupèrent complètement et rapidement. Or, le mécanisme sous-tendant ce singulier rétablissement fonctionnel demeure à ce jour mal compris.

Deux modalités modernes d'IRM structurelle, soit l'analyse d'épaisseur corticale et la tractographie, ont permis, dans les dernières années, de décrire les altérations architecturales caractéristiques et potentiellement diagnostiques de divers types d'épilepsie ainsi que de caractériser les remodelages plastiques qui suivent la chirurgie de l'épilepsie extra-insulaire. Cependant, à ce jour, aucune étude ne s'est encore penchée sur le cas de l'ÉI. De ce fait, les études qui constituent cette thèse exploitent l'IRM structurelle afin, d'une part, de dépeindre les altérations d'épaisseur du cortex et de connectivité de matière blanche associées à l'ÉI et, d'autre part, de définir les réarrangements de connectivité subséquents à la chirurgie insulaire pour contrôle épileptique.

Les deux premières études de cette thèse ont révélé que l'ÉI était associée à un pattern majoritairement ipsilatéral d'atrophie corticale et d'hyperconnectivité impliquant principalement des sous-régions insulaires et des régions connectées à l'insula. De manière intéressante, la topologie de ces changements correspondait, au moins en partie, à celle du réseau épileptique de

l'ÉI. Ensuite, la troisième étude visait à décrire, par le biais d'une méta-analyse, l'histoire naturelle postopératoire des patients subissant une chirurgie pour ÉI. Cette analyse a, entre autres, confirmé que cette chirurgie était efficace (66.7% de disparition des crises) et qu'elle était fréquemment accompagnée de complications neurologiques (42.5%) qui, dans la plupart des cas, étaient transitoires (78.7% des complications) et récupéraient entièrement dans les trois mois postopératoires (91.6% des complications transitoires). Finalement, la quatrième étude a révélé que la chirurgie pour ÉI était suivie d'altérations de connectivité diffuses et bilatérales. Notamment, les connexions présentant une augmentation de connectivité concernaient particulièrement des régions localisées soit près de la cavité chirurgicale ou dans l'hémisphère controlatéral à l'intervention. De plus, la majorité de ces renforcements structurels se sont produits dans les six premiers mois suivant la chirurgie, un délai comparable à celui durant lequel la majeure partie de la récupération fonctionnelle postopératoire a été observée dans notre méta-analyse.

En somme, nos résultats suggèrent que les altérations morphologiques en lien avec l'ÉI peuvent correspondre à son réseau épileptique sous-jacent. La topologie de ces changements pourrait constituer un biomarqueur structurel diagnostique qui aiderait à la reconnaissance de l'ÉI et, concomitamment, favoriserait possiblement un traitement chirurgical plus adapté et plus efficace. De plus, les augmentations de connectivité postopératoires pourraient correspondre à des réponses neuroplastiques permettant de prendre en charge les fonctions altérées par la chirurgie. Nos constats ont ainsi contribué à la caractérisation des mécanismes étayant la singulière récupération fonctionnelle accompagnant la chirurgie pour ÉI. À plus grande échelle, nos travaux offrent un aperçu du potentiel de l'IRM structurelle à assister au diagnostic de

l'épilepsie focale ainsi qu'à participer à la description des changements plastiques subséquents à une résection neurochirurgicale.

Mots-clés : insula, épilepsie, chirurgie d'épilepsie, issue clinique, imagerie par résonance magnétique structurelle, épaisseur corticale, tractographie, connectome, biomarqueur, plasticité.

Abstract

Insular epilepsy (IE) is a rare type of focal epilepsy that is difficult to diagnose. In addition to the challenging nature of IE detection, management of patients with this condition is complicated by the tendency of insular seizures to be resistant to anti-seizure medications. For such medically refractory cases, insular surgery constitutes a viable and long-lasting therapeutic option. That said, patients who undergo an insular resection for seizure control frequently develop postoperative neurological deficits; fortunately, most of these impairments recover fully and rapidly. While this favorable postoperative course contributes to improving the outcome of IE surgery, the mechanism underlying the functional recovery remains unknown.

Two contemporary structural MRI modalities, namely cortical thickness analysis and tractography, have recently been used to describe characteristic structural alterations of focal epilepsies and to elucidate the postoperative plastic remodeling associated with surgery for extra-insular epilepsy. While these analyses added to our understanding of several localization-related epilepsies, none specifically studied IE. In this thesis, we exploit structural MRI techniques to, first, depict the alterations of cortical thickness and white matter connectivity in IE and, second, define the progressive rearrangements that follow insular surgery for epilepsy.

The first two studies of the current thesis showed that IE is associated with a primarily ipsilateral pattern of cortical thinning and hyperconnectivity that mainly involves insular subregions and insula-connected regions. Interestingly, the topology of these changes corresponded, at least in part, to the epileptic network of IE. Furthermore, the third study aimed to describe, via a meta-analysis, the postoperative outcome of patients undergoing surgery for IE. Among other findings, the analysis revealed that insular surgery was effective (66.7% seizure

freedom rate) but was associated with a significant risk of neurological complications (42.5%) which, in most cases, were transient (78.7% of all complications) and recovered fully within three months (91.6% of transient complications). Finally, the fourth study showed that surgery for IE was followed by a diffuse pattern of bilateral structural connectivity changes. Notably, connections exhibiting an increase in connectivity were specifically located near the surgical cavity and in the contralateral healthy hemisphere. In addition, the majority of the structural strengthening occurred in the first six months following surgery, a time course that is consistent with the short delay during which most of the postoperative functional recovery was observed in our meta-analysis.

Our results suggest that the morphological alterations in IE may reflect its underlying epileptic network. The topology of these changes may constitute a structural biomarker that could help diagnose IE more readily and, concomitantly, potentially enable a more targeted and more effective surgical treatment. Moreover, the postoperative increases in connectivity may be compatible with compensatory neuroplastic responses, a process that arose to recoup the functions of the injured insular cortex. Our findings have therefore contributed to the characterization of the driving process that supports the striking functional recovery seen following surgery for IE. On a larger scale, our work provides insights into the potential of structural MRI to assist in the diagnosis of focal epilepsy and to describe plastic changes following neurosurgical resections.

Keywords: insula, epilepsy, epilepsy surgery, clinical outcome, structural magnetic resonance imaging, cortical thickness, tractography, connectome, biomarker, plasticity.

Table des matières

Résumé	3
Abstract	6
Table des matières	8
Liste des tableaux	14
Liste des figures	16
Liste des sigles et abréviations	18
Remerciements	22
CHAPITRE I – INTRODUCTION.....	25
Introduction générale.....	26
1. Anatomie, connectivité et fonctions de l’insula	29
1.1 Anatomie	29
1.1.1 Localisation	29
1.1.2 Anatomie macroscopique.....	29
1.1.2.1 Anatomie corticale	29
1.1.2.2 Anatomie vasculaire.....	31
1.1.3 Anatomie histologique	31
1.2 Connectivité insulaire.....	32
1.2.1 Connectivité structurelle	33
1.2.2 Connectivité fonctionnelle	35
1.3 Fonctions de l’insula	37
1.3.1 Fonctions sensori-motrices.....	39
1.3.1.1 Régulation viscéro-sensorielle et viscéro-motrice	39
1.3.1.2 Intéroception.....	39
1.3.1.3 Contrôle autonome	40
1.3.1.4 Contrôle somatomoteur	40
1.3.1.5 Traitement somatosensoriel.....	41
1.3.1.6 Traitement auditif et vestibulaire	43
1.3.2 Traitement gustato-olfactif.....	44
1.3.3 Traitement socio-affectif.....	45
1.3.3.1 Expérience émotionnelle et prise de décision	45

1.3.3.2 Empathie.....	46
1.3.4 Fonctions cognitives.....	46
1.3.4.1 Traitement attentionnel	47
1.3.4.2 Langage et parole	47
2. Épilepsie insulaire	50
2.1 Définition et perspective historique	50
2.2 Sémiologie.....	51
2.2.1 Auras somatosensorielles	52
2.2.2 Symptômes viscéraux.....	53
2.2.3 Manifestations motrices	53
2.2.4 Autres manifestations	54
2.2.5 Symptômes plus spécifiques	54
2.2.6 Revue synthèse.....	54
2.3 Investigations non invasives.....	55
2.3.1 EEG de surface.....	55
2.3.2 Imagerie par résonance magnétique	56
2.3.3 Imagerie nucléaire	57
2.3.4 Magnétoencéphalographie	57
2.4 Investigations invasives.....	58
2.5 Chirurgie pour épilepsie insulaire	62
2.5.1 Évolution historique	62
2.5.2 Techniques chirurgicales.....	63
2.5.3 Issue de la chirurgie.....	63
2.5.4 Complications neurologiques et mécanismes de récupération.....	64
3. IRM structurelle pour l'évaluation de l'épilepsie	68
3.1 Épilepsie et réseau neuronal	68
3.2 Analyse d'épaisseur corticale : principes et méthodes.....	69
3.3 Altérations d'épaisseur corticale en épilepsie focale	73
3.4 IRM de diffusion et tractographie : principes et méthodes	74
3.5 Connectomique structurelle.....	79
3.6 Théorie des graphes appliquée au connectome structurel	81
3.7 Altérations de la structure de matière blanche en épilepsie focale	81

3.8 Remodelage structurel de la matière blanche suite à la chirurgie pour épilepsie.....	83
4. Proposition de recherche	86
4.1 Énoncé du problème.....	86
4.2 Objectifs et hypothèses.....	87
CHAPITRE II- ALTÉRATIONS STRUCTURELLES EN ÉPILEPSIE INSULAIRE	90
ARTICLE I.....	91
Abstract	92
Introduction	93
Materials and methods	95
Participants	95
MRI and Statistical Analysis.....	96
Results	97
Patient population.....	97
Group comparison between OIE and healthy controls.....	98
Group comparison between OIE and TLE.....	101
Discussion	103
Conclusion.....	110
Acknowledgements	110
Funding.....	111
Disclosure.....	111
References	112
ARTICLE II	123
Abstract	124
Introduction	125
Materials and Methods	126
Participants	126
Standard protocol approvals and patient consents	128
Image acquisition	128
Image processing and connectivity matrix construction	128
Group comparisons of COMMIT-weighted matrices	132
Group comparisons of graph theoretic measures	133
Visualization.....	134

Results	134
Patient population.....	134
Group comparisons of COMMIT-weighted matrices	135
<i>Comparison of the whole-brain network</i>	135
<i>Comparison of subnetworks</i>	143
Group comparisons of graph theoretic measures	147
<i>Regional graphical properties</i>	147
<i>Global graphical properties</i>	153
Discussion	153
Conclusion.....	161
Author Contributions.....	162
Funding.....	162
Institutional Review Board Statement.....	163
Informed Consent Statement.....	163
Data Availability Statement	163
Acknowledgments	163
Conflicts of Interest.....	163
References	164
CHAPITRE III – ISSUE CLINIQUE ET REMODELAGE STRUCTUREL SUBSÉQUENTS À LA CHIRURGIE POUR ÉPILEPSIE INSULAIRE	175
ARTICLE III	176
Abstract	178
Introduction	180
Eligibility Criteria	195
Data Extraction.....	195
Data Classification	197
Outcomes.....	202
Evidence Grading.....	202
Statistical Analysis	205
Results	206
Study Selection and Risk of Bias	206
Cohort Characteristics.....	212
Predictors of Efficacy	214

Predictors of Neurological Complications	218
Tradeoff between Likelihood of Seizure Freedom and Risk of Neurological Deficits	220
Discussion	220
Efficacy of Insular Epilepsy Surgery	222
Safety of Insular Epilepsy Surgery.....	225
Strengths and Limitations.....	229
Conclusion.....	230
Conflict of Interest	231
Ethical approval.....	231
References	232
ARTICLE IV	245
Abstract	246
Introduction	248
Materials and methods	250
Participants	250
MRI acquisition.....	254
Image processing and construction of connectivity matrices.....	254
Longitudinal analysis of connectivity strength and graph theoretic measures.....	260
Visualization.....	263
Results	263
Longitudinal changes in connectivity strength.....	263
Longitudinal changes in network topology.....	272
Discussion	277
Postoperative reductions in connectivity.....	278
Postoperative increases in connectivity.....	280
Study design and methodological considerations	283
Conclusion.....	287
Acknowledgments.....	287
Funding.....	287
Disclosures	288
References	289
CHAPITRE IV - DISCUSSION GÉNÉRALE	301

Discussion des articles	302
1. Rappel de la problématique et de l'objectif global	302
2. Altérations structurelles en épilepsie insulaire : articles I et II	303
2.1 Rappel de l'objectif et des hypothèses générales	303
2.2 Résumé des trouvailles.....	304
2.3 Discussion des articles I et II.....	306
2.3.1 L'épilepsie focale: une maladie sous-tendue par des réseaux.....	306
2.3.2 Le pattern de changements structurels en épilepsie insulaire	307
2.3.3 Le réseau d'épilepsie insulaire dépeint par les changements structurels	309
2.3.4 Considérations méthodologiques	311
3. Issue clinique et remodelage de connectivité structurelle suite à la chirurgie pour épilepsie insulaire : articles III et IV	313
3.1 Rappel de l'objectif et des hypothèses générales	313
3.2 Résumé des trouvailles.....	314
3.3 Discussion des articles III et IV	317
3.3.1 Issue clinique de la chirurgie pour épilepsie insulaire	317
3.3.2 Remodelage structurel suite à la chirurgie pour épilepsie insulaire.....	321
3.3.3 Considérations méthodologiques	324
4. La taille de l'échantillon : limitation principale de nos études	325
5. Retombées cliniques et perspectives futures	327
CHAPITRE V - CONCLUSION GÉNÉRALE	332
Conclusion.....	333
Références bibliographiques	335
Annexes.....	376
ARTICLE CONNEXE.....	376

Liste des tableaux

CHAPITRE II – ALTÉRATIONS STRUCTURELLES EN ÉPILEPSIE INSULAIRE

Article I

Tableau 1 - Demographic and clinical information.....	98
---	----

Article II

Tableau 1 - Demographic and clinical information.....	134
---	-----

Tableau S-1 - Links showing changes in COMMIT weights in OIE patients compared to HCs.....	140
--	-----

Tableau S-2 - Links showing changes in COMMIT weights when comparing OIE to TLE patients.....	142
---	-----

Tableau S-3 - Changes in nodal degrees when comparing OIE to TLE patients.....	149
--	-----

Tableau S-4 - Changes in the nodal betweenness centrality when comparing OIE to TLE patients.....	150
---	-----

Tableau S-5 - Changes in regional clustering coefficients when comparing OIE to TLE patients.....	151
---	-----

Tableau S-6 - Changes in the regional local efficiency when comparing OIE to TLE patients.....	152
--	-----

CHAPITRE III - ISSUE CLINIQUE ET REMODELAGE STRUCTUREL SUBSÉQUENTS À LA CHIRURGIE POUR L'ÉPILEPSIE INSULAIRE

Article III

Tableau 1 - Clinical characteristics of study population.....	199
---	-----

Tableau 2 - Operative characteristics and post-operative outcomes of study population.....	200
--	-----

Tableau 3 - Complication profile of the study population.....	201
---	-----

Tableau S-1 - Quality and Risk of Bias Ratings.....	203
---	-----

Tableau S-2 - Characteristics of Included Studies.....	209
--	-----

Tableau 4 - Mixed-effects Cox regression with stepwise variable selection and MICE for predictors of shorter time to seizure recurrence for the entire study cohort and pure insulectomy patients.....215

Tableau 5 - Mixed-effects logistic regression with stepwise variable selection and MICE for predictors of seizure recurrence for the entire study cohort and pure insulectomy patients with at least 1 year of follow-up..... 217

Tableau 6 - Mixed-effects logistic regression with stepwise variable selection and MICE for predictors of postoperative neurological complications, motor deficits, hemiparesis and dysphasia in the entire study population.....219

Tableau 7 - Evaluation of the tradeoff between likelihood of seizure freedom and risk of permanent neurological deficits after insular epilepsy surgery.....220

Article IV

Tableau 1 - Demographic and clinical information of included patients..... 253

Tableau S-1 - Definitions of the graph theoretic metrics investigated in this study.....262

Tableau S-2 - Links showing postoperative changes in COMMIT weights.....266

Tableau S-3- Nodes showing postoperative changes in regional graph theoretic measures..... 276

Liste des figures

CHAPITRE I - INTRODUCTION

Figure 1 - Anatomie corticale macroscopique de l'insula.....	30
Figure 2 - Classification anatomo-fonctionnelle de l'insula proposée par Kurth et al.....	38
Figure 3 - Différentes approches invasives d'échantillonnage EEG de l'insula.....	61

CHAPITRE II – ALTÉRATIONS STRUCTURELLES EN ÉPILEPSIE INSULAIRE

Article I

Figure 1 - Group comparison of cortical thickness between OIE participants and healthy controls.....	100
Figure 2 - Group comparison of cortical thickness between OIE and TLE participants.....	102

Article II

Figure 1 - Processing flowchart. Raw images were processed using Tractoflow.....	131
Figure S-1 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix in the OIE group.....	136
Figure S-2 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix in the TLE group.....	137
Figure S-3 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix in the HC group..	138
Figure 2 - Illustration of a group comparison of whole-brain COMMIT weights between HCs and OIE patients.....	139
Figure 3 - Illustration of a group comparison of whole-brain COMMIT weights between OIE and TLE patients.....	141
Figure 4 - Average COMMIT-weighted connectivity matrices of the insular subnetwork in OIE, TLE and HC participants.....	144
Figure S-4 - Average COMMIT-weighted connectome rings of the insular subnetwork in OIE, TLE and HC participants.....	145
Figure 5 - Illustration of a group comparison of COMMIT weights between OIE and TLE patients when analyzing the insular subnetwork.....	146

Figure 6 - Illustration of a group analysis of regional graph theoretical measures when comparing OIE to TLE patients.....	148
---	-----

**CHAPITRE III – ISSUE CLINIQUE ET REMODELAGE STRUCTUREL
SUSSEQUENTS À LA CHIRURGIE POUR L'ÉPILEPSIE INSULAIRE**

Article III

Figure S-1 - PRISMA IPD Flow Diagram.....	208
--	-----

Figure 1 - Kaplan-Meier curve of the seizure freedom function following insular epilepsy surgery.....	213
--	-----

Figure 2 - Kaplan-Meier curve of the seizure freedom function following insular epilepsy surgery with patients stratified by: Age at surgery, Intracranial Monitoring, MRgLA-RFA.....	216
--	-----

Article IV

Figure 1 - Manually drawn surgical cavities registered to the MNI-152 space.....	256
---	-----

Figure 2 - Processing pipeline.....	259
--	-----

Figure 3 - Illustration of the links showing postoperative changes in COMMIT weights.....	264
--	-----

Figure S-1 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix before surgery (t0).....	267
--	-----

Figure S-2 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix 6 months following surgery (t1).....	268
--	-----

Figure S-3 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix 6 months following surgery (t1).....	269
--	-----

Figure 4 - Raincloud plot of the absolute differences in COMMIT weights for ipsilateral (blue), contralateral (green) and commissural (pink) connections in the early (t0-t1) and late (t1-t2) postoperative intervals (averaged across all participants).....	271
---	-----

Figure 5 - Nodes showing postoperative changes in regional graph theoretic measures.....	275
---	-----

Liste des sigles et abréviations

Abréviations en français

ACM : Artère cérébrale moyenne

AR : Ablation par radiofréquence

AVC : Accident vasculaire cérébral

EEG : Électroencéphalographie

EEGi : Étude par électroencéphalographie intracrânienne

ÉI : Épilepsie insulaire

ÉLT : Épilepsie du lobe temporal

ÉOI : Épilepsie operculo-insulaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LAM : Longue artère médullaire

LCR : Liquide céphalorachidien

MEG : Magnétoencéphalographie

M1 : Premier segment de l'artère cérébrale moyenne

M2 : Deuxième segment de l'artère cérébrale moyenne

PI : Perforante insulaire

SEEG : Stéréo-électroencéphalographie

TEP : Tomographie par émission de positrons

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TIL : Thérapie interstitielle au laser

Abréviations en anglais

AIC : Akaike information criterion

ANTs : Advanced Normalization Tools

BOLD : Blood Oxygen Level-Dependent

COMMIT : Convex Optimization Modeling for Micro-structure Informed Tractography

CS : Connectivity strength

CT : Cortical thickness

DiRECT : Diffeomorphic Registration-based Cortical Thickness

DRE : Drug-resistant epilepsy

DTI : Diffusion tensor imaging

DWI : Diffusion-weighted imaging

ETE : Extra-temporal epilepsy

EZ : Epileptogenic zone

FDR : False discovery rate

FLAIR : Fluid-attenuated inversion recovery

fMRI : Functional magnetic resonance imaging

fODF : Fiber orientation distribution function

GAT : Graph Analysis Toolbox

HS : Hippocampal sclerosis

icEEG : Intracranial electroencephalography

IE : Insular epilepsy

IPDMA : Individual participant data meta-analysis

LIA : Long insular artery

LMA : Long medullary artery

MCA : Middle cerebral artery

MEG : Magnetoencephalography

MRgLA : Magnetic resonance-guided laser thermal ablation

MRI : Magnetic resonance imaging

OASIS : Open Access Series of Imaging Studies

OIE : Operculo-insular epilepsy

PET : Positron emission tomography

PFT : Particle filtering tractography

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

PVE : Probabilistic volume estimation

RFA : Radiofrequency ablation

RNS : Responsive neurostimulation

SEEG : Stereotactic electroencephalography

sEEG : Scalp electroencephalography

SET : Surface-enhanced tractography

SPECT : Single-photon emission computerized tomography

SPM : Statistical Parametric Mapping

TLE : Temporal lobe epilepsy

VBM : Voxel-based morphometry

À mon père qui nous a récemment quittés le 7 janvier 2022

Remerciements

Je tiens avant tout à remercier mon directeur de doctorat Dr Dang Khoa Nguyen pour sa supervision hors pair. Dr Nguyen est non seulement une sommité mondiale dans le domaine de l'épilepsie insulaire, mais est aussi un directeur et un mentor exceptionnel qui est toujours disponible et qui fournit un encadrement exemplaire. Dr Nguyen offre régulièrement des suivis afin de s'assurer de la progression de mes projets et n'hésite jamais à donner des conseils judicieux. De plus, il est à l'affût des opportunités de financement et, tout au long de mon doctorat, m'a conseillé d'appliquer à plusieurs bourses et demandes de fonds. Je n'aurais pas pu imaginer un meilleur superviseur. Ma reconnaissance va aussi au Professeur Maxime Descoteaux, expert en neuroimagerie structurelle. Pr Descoteaux m'a fourni un mentorat remarquable en m'enseignant différentes méthodes sophistiquées d'imagerie structurelle, notamment l'analyse d'épaisseur corticale et la tractographie. Pr Descoteaux est également très disponible et engagé avec ses étudiants. Sans lui, cette thèse n'aurait pas pu être complétée. Dr Nguyen et Pr Descoteaux ont significativement contribué à ma progression professionnelle en tant que chercheur. C'était un honneur pour moi d'être encadré par ces deux experts reconnus internationalement. Ils n'ont pas seulement été importants pour mon développement académique, mais, de par leurs qualités humaines, ont aussi été de précieux conseillers de vie et des modèles à suivre.

J'aimerais également remercier les Drs Bouthillier et Bojanowski, soit deux membres de mon comité de parrainage. Ces deux neurochirurgiens ont non seulement participé à l'avancement de cette thèse en me guidant judicieusement, mais, de par leurs statuts de neurochirurgiens surspécialisés de renommée mondiale, ont considérablement contribué à ma formation clinique de neurochirurgien d'épilepsie. Ensuite, j'aimerais remercier le Dr Shedid, chef du service de

neurochirurgie du CHUM, qui a fortement appuyé ma formation de recherche tout au long de ma résidence en neurochirurgie. Finalement, le neurochirurgien-chercheur Alexander G Weil, un grand ami et mentor, a été d'un support inestimable sur le plan académique et personnel. Sa passion contagieuse pour les neurosciences a encore plus renforcé mon envie de consacrer une portion significative de ma carrière à la recherche. Ces quatre mentors de grande qualité m'ont également aidé à développer un équilibre entre mon implication clinico-académique et ma vie personnelle. Mes remerciements vont également à deux de mes anciens co-résidents de neurochirurgie, les Drs Harrison Westwick et Pierre-Olivier Champagne. Ces deux collègues et bons amis m'ont fortement poussé à me surpasser sur le plan neurochirurgical. De plus, leur intérêt débordant pour le cerveau a nourri ma curiosité pour les neurosciences et m'a incité à mettre l'effort pour tenter d'atteindre mes objectifs de recherche.

Je tiens ensuite à présenter ma gratitude à certains collègues clés au sein du laboratoire de Dr Nguyen (centre de recherche du CHUM) et de celui du Pr Descoteaux (Sherbrooke Connectivity Imaging Lab), à savoir Jimmy Ghaziri, Alan Tucholka, Olivier Boucher, Manon Robert, Élie Bou Assi, François Rhéault, Guido I. Guberman, Étienne St-Onge, Manon Edde et Guillaume Théaud. Leur expertise respective et leur soutien m'ont été d'un grand apport. Plus encore, les multiples discussions enrichissantes que j'ai pu avoir avec plusieurs de ces confrères a su alimenter mes réflexions et faire ainsi progresser mes projets.

Pour finir, j'ai une reconnaissance infinie pour le soutien émotionnel et moral que m'a offert ma famille. Tout au long de mon cheminement, ma sœur et surtout ma mère ont été le pilier sur lequel j'ai pu m'appuyer dans les moments difficiles. Elles m'ont accompagné de près tout au long de cette longue route en me fournissant un amour et une présence inconditionnels. Je tiens aussi à offrir ma plus grande gratitude à ma conjointe Emanuelle. Cette partenaire exceptionnelle est le

fondement de mes succès et, sans elle, cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour. Je tiens à la remercier profondément pour sa compréhension, sa patience, son écoute et son soutien inestimables. Finalement, je voudrais dédier cette thèse à mon père qui nous a malheureusement quittés en janvier 2022. De par sa profession de professeur universitaire en informatique, mon père a su me donner la piqûre pour la science et m'a toujours encouragé dans mes divers projets sportifs et académiques, et ce depuis mon jeune âge. En plus d'être un parent attentionné et bienveillant, il a été un modèle professionnel pour moi et, bien que son récent décès ait été bouleversant pour toute notre famille, je suis convaincu que son aura veille présentement sur moi.

CHAPITRE I – INTRODUCTION

Introduction générale

L'épilepsie est une pathologie courante (~1%) (1) pouvant limiter considérablement la qualité de vie des patients atteints (2). Malheureusement, environ 30% des patients épileptiques sont résistants aux médicaments anti-crisés (1) et, par conséquent, nécessitent des investigations supplémentaires pour mieux identifier le type d'épilepsie dont ils sont atteints et adapter leur traitement plus optimalement. L'épilepsie insulaire (ÉI) est une rare forme d'épilepsie (3–6), souvent réfractaire au traitement médicamenteux (4,5), provenant d'une région mystérieuse du cerveau appelée insula (6). Considérée comme le cinquième lobe du cerveau (7,8), l'insula, ou île de Reil (*Island of Reil*), est une région corticale profonde qui est située dans la vallée sylvienne et est recouverte par les opercules frontal, pariétal et temporal. Le cortex insulaire est vastement connecté aux quatre autres lobes du cerveau par le biais d'un réseau étendu de faisceaux de matière blanche (9). Cet ample pattern de connectivité lui permet d'agir en tant que carrefour d'intégration multimodale et ainsi d'être impliquée dans une vaste gamme de fonctions neurologiques (7,10). Le large spectre fonctionnel assumé par l'insula ainsi que son réseau étendu de connections expliquent d'ailleurs pourquoi les manifestations cliniques des crises insulaires peuvent être très variées (3–6). Comme plusieurs de ces manifestations ictales peuvent être rencontrées dans d'autres formes d'épilepsie (ex. frontale, temporale ou pariétale), l'insula est considérée par certains comme un grand imitateur ou un caméléon (4–6,11). Par ailleurs, les tests diagnostiques non invasifs typiquement utilisés en épilepsie sont souvent incapables d'identifier avec précision l'origine insulaire des crises (4,6). Pour toutes ces raisons, l'ÉI est difficile à diagnostiquer et vraisemblablement sous-estimé (4,6,11), résultant en un traitement souvent suboptimal.

L'identification d'une origine ictale insulaire est néanmoins possible dans certains cas, notamment pour le clinicien affûté et grâce à l'apport de nouvelles techniques de localisation telles

que la magnétoencéphalographie (MEG). Une option viable pour les patients avec une épilepsie insulaire pharmaco-résistante est la chirurgie, car elle permet un contrôle des crises chez environ 70% des patients (12–14). Or, les patients subissant une résection insulaire à des fins de contrôle épileptique présentent fréquemment des déficits neurologiques (12,13,15). Étonnamment, ceux-ci sont typiquement transitoires et récupèrent, dans la plupart des cas, en totalité (12,13,15). Ce phénomène particulier et unique en soi, qui semble propre à l'insula, reflète possiblement un mécanisme de plasticité cérébrale qui demeure à ce jour inconnu.

L'analyse d'épaisseur corticale et la tractographie sont deux modalités d'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle qui permettent d'identifier certains changements morphologiques corticaux et sous-corticaux (16–20), et ce de manière entièrement non invasive. Puisque l'épilepsie focale est une condition caractérisée par un réseau pathologique composé de régions corticales anormales connectées par des faisceaux anormaux de matière blanche (21–25), l'IRM structurelle peut s'avérer utile pour dépeindre le réseau épileptique insulaire. Le pattern de ces altérations structurelles pourrait permettre de mieux caractériser le circuit sous-tendant l'ÉI et ainsi aider à sa reconnaissance. L'identification de ce circuit pourrait, entre autres, résulter en un traitement chirurgical mieux ciblé et ainsi potentiellement favoriser un meilleur contrôle postopératoire des crises. Ensuite, l'amélioration neurologique observée suite à une résection insulaire pour contrôle épileptique est probablement tributaire d'une réorganisation morphologique. À cet égard, l'imagerie structurelle pourrait permettre de caractériser ce remodelage et ainsi d'identifier les structures impliquées dans la singulière récupération fonctionnelle observée suite à une chirurgie insulaire.

Tout au long de cette thèse, les termes 'épilepsie insulaire', 'crise insulaire' et 'chirurgie insulaire' seront utilisés. Or, les termes 'épilepsie operculo-insulaire', 'crise operculo-insulaire' et

‘chirurgie operculo-insulaire’ sont probablement plus adéquats puisque, considérant la proximité anatomique entre l’insula et les opercules frontal, pariétal et temporal sus-jacents, l’épilepsie purement insulaire est relativement rare et la chirurgie de l’insula incorpore souvent une résection (ou ablation) complémentaire d’un ou des opercules.

1. Anatomie, connectivité et fonctions de l'insula

1.1 Anatomie

1.1.1 Localisation

L'insula est une structure paralimbique profonde qui représente 2% de la surface corticale (26). Elle est entièrement recouverte par les opercules frontal, pariétal et temporal latéralement et est bordée médialement par la capsule extrême et, plus profondément, par le claustrum (27). L'exposition de l'insula nécessite l'ouverture d'une citerne arachnoïdienne sus-jacente liant les trois opercules, soit la vallée sylvienne (8,27).

1.1.2 Anatomie macroscopique

1.1.2.1 Anatomie corticale

Macroscopiquement, l'insula assume une forme pyramidale asymétrique. L'apex de cette pyramide pointe latéralement et est situé dans la portion antérieure de l'insula. La surface insulaire est encerclée par les sillons péri-insulaires antérieur, supérieur, et inférieur, séparant l'insula des opercules frontal, pariétal et temporal sus-jacents. Le lobe insulaire est classiquement divisé en une portion antérieure et une portion postérieure par le sillon insulaire central. L'insula antérieure assume la majeure partie de la surface insulaire et consiste en trois gyri courts (gyri courts antérieur, moyen et postérieur) et un gyrus transverse. Bien qu'inconstamment présent, un gyrus accessoire localisé plus antérieurement peut parfois également être identifié. Deux sillons sont interposés entre les trois gyri courts, soit le sillon insulaire court (entre le gyrus court antérieur et le gyrus court moyen) et le sillon insulaire précentral (entre le gyrus court moyen et le gyrus court postérieur). Les trois gyri courts ainsi que leurs sillons intercalés émergent de la région de l'apex insulaire et s'étendent postéro-supérieurement sous forme d'un motif radial. La portion se retrouvant immédiatement sous l'apex insulaire constitue la bordure antéro-inférieure de l'insula

et est désignée limen (« limite ») insulae. Le gyrus transverse relie l'insula antérieure au gyrus orbitofrontal postérieur alors que le gyrus accessoire, lorsque présent, relie le gyrus transverse au gyrus suborbitaire. L'insula postérieure est, pour sa part, constituée de deux gyri longs (les gyri longs antérieur et postérieur) séparés par le sillon postcentral. Ces deux gyri émanent du limen insulae et assument une trajectoire oblique (8,27).

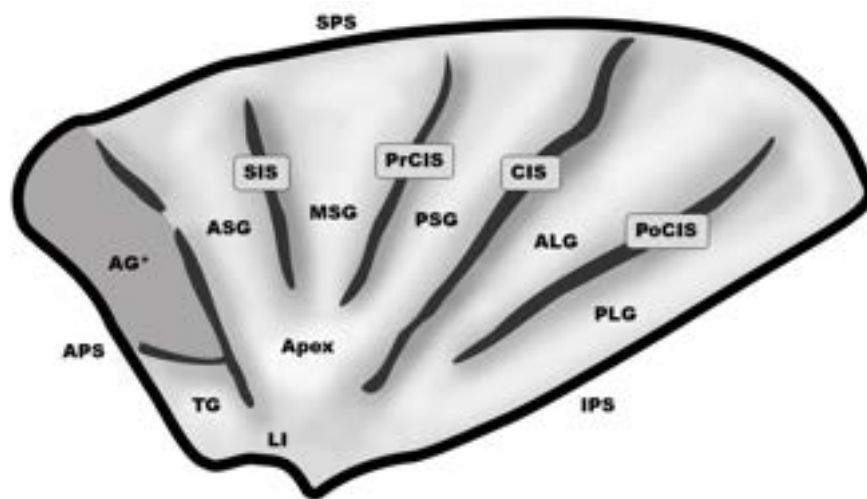


Figure 1 - Anatomie corticale macroscopique de l'insula. L'insula gauche est illustrée. APS : sillon péri-insulaire antérieur; SPS : sillon péri-insulaire supérieur; IPS : sillon péri-insulaire inférieur; AG : gyrus accessoire; TG : gyrus transverse; ASG : gyrus court antérieur; MSG : gyrus court moyen; PSG : gyrus court postérieur; ALG; gyrus long antérieur; PLG : gyrus long postérieur; LI : limen insulae; SIS : sillon insulaire court; PrCIS : sillon insulaire précentral; CIS : sillon insulaire central; PoCIS : sillon insulaire postcentral.

1.1.2.2 Anatomie vasculaire

Le cortex insulaire est vascularisé par des branches de l'artère cérébrale moyenne (ACM). Alors que le limen insulae est principalement nourri par le premier segment de l'ACM (segment M1), la majorité de la vascularisation insulaire provient du deuxième segment de l'ACM (segment M2). Plus précisément, la vascularisation du cortex insulaire et des structures sous-jacentes est fournie par des perforantes provenant des branches du segment M2 nommées perforantes insulaires (PI). Les PI **courtes** sont responsables de l'irrigation du cortex insulaire et de la capsule extrême. Les PI **moyennes** vascularisent, pour leur part, le claustrum et la capsule externe. Les PI **longues**, quant à elles, approvisionnent la corona radiata (27,28). Ces dernières sont particulièrement importantes puisqu'elles nourrissent, entre autres, les fibres de matière blanche qui ont pour origine le cortex moteur primaire (28,29). Un dommage à ces perforantes pourrait, selon certains auteurs, mener à un déficit moteur controlatéral se manifestant principalement par une hémiparésie ou hémiplégie (4,12,30).

Le drainage veineux de l'insula se fait par le biais des veines insulaires se déversant principalement dans la veine cérébrale moyenne profonde ou, moins fréquemment, dans la veine cérébrale moyenne superficielle. Les veines insulaires antérieures et précentrales drainent essentiellement l'insula antérieure alors que les veines insulaires centrales et postérieures drainent l'insula postérieure et le limen insulae (27).

1.1.3 Anatomie histologique

L'insula est structurellement organisée en plusieurs zones possédant des profils histologiques distincts (types de neurones, densité cellulaire et organisation laminaire). Le nombre de zones distinctes caractérisant l'insula demeure débattu dans la littérature, variant de 2 à 31 selon différentes études (26,31–34). La plupart de ces études catégorisent ces différentes aires selon

l'état d'agencement laminaire et la densité de cellules granulaires des couches corticales granulaires externe (couche II) et interne (couche IV). Malgré l'absence de consensus, un pattern histologique commun ressort dans la littérature. En effet, la cyto-architecture insulaire semble suivre un arrangement concentrique composé d'anneaux centrés autour du cortex piriforme et du limen insulae (26,31,34–36). Cette organisation concentrique suit un gradient oblique rostroventral à caudodorsal qui présente une augmentation graduelle de la densité des cellules granulaires des couches II et IV (26,31,34–36). Plus précisément, les zones antéro-inférieures, catégorisées allocorticales, sont principalement composées de cortex agranulaire caractérisé par l'absence de cellules granulaires et une dyslamination des couches II et IV (26,31,34–36). Le cortex agranulaire contient également une forte agglomération de larges neurones bipolaires au sein de la couche V appelés neurones von Economo (31,37). Les neurones von Economo jouent vraisemblablement un rôle important chez l'humain puisqu'ils sont presque exclusivement retrouvés chez ce dernier et semblent impliqués dans diverses fonctions d'ordre supérieur incluant la conscience de soi et la cognition sociale (26,37,38). Les zones centrales intermédiaires, classifiées mésocorticales, sont constituées de cortex dysgranulaire caractérisé par des couches II et IV incorporant une faible densité de cellules granulaires et une différenciation laminaire incomplète (26,31,34–36). Finalement, les zones postéro-supérieures, quant à elles isocorticales, sont constituées de cortex granulaire composé de couches II et IV bien différenciées contenant des lames distinctes à forte densité de cellules granulaires (26,31,34–36).

1.2 Connectivité insulaire

Le réseau de connectivité de l'insula est incontestablement vaste (9,39,48,49,40–47). À cet égard, de multiples études de connectivité structurelle et fonctionnelle ont révélé que le lobe insulaire était amplement connecté aux quatre autres lobes du cerveau ainsi qu'à plusieurs

structures sous-corticales (9,39,48,49,40–47). L'étendue de sa connectivité est telle que l'insula est vue comme un pivot (*hub*) structurel et fonctionnel permettant l'intégration de multiples processus neurologiques (7,50).

1.2.1 Connectivité structurelle

La connectivité structurelle d'une région corticale ou sous-corticale peut être représentée *in vivo* chez l'humain par le biais d'une méthode non invasive dérivée de l'IRM de diffusion, soit la tractographie (18–20). La tractographie est un outil de neuroimagerie novateur qui permet de dépeindre la structure et la trajectoire des faisceaux de matière blanche connectant différentes régions du cerveau (18–20). Brièvement, les algorithmes de tractographie mesurent la diffusion (« mouvement ») des particules d'eau estimée grâce à des séquences d'IRM de diffusion (18). La direction préférentielle du mouvement des molécules d'eau est ensuite utilisée pour estimer l'orientation des fibres de matière blanche d'intérêt (18) (voir la section 3.4 pour plus de détails).

Des travaux d'envergure ont permis d'élucider, par le biais de la tractographie, les connexions structurelles de l'insula chez l'humain (9,40,45–49). Bien que l'arrangement précis du réseau de connectivité insulaire demeure quelque peu débattu, un schéma commun semble émerger des différentes études (9,40,45–49). À cet égard, la connectivité de l'insula semble être organisée selon un gradient antéro-postérieur rappelant l'arrangement cyto-architectural (45). Ce gradient est caractérisé par une connectivité préférentielle des différentes sous-régions insulaires selon laquelle les parties antérieure et postérieure de l'insula sont respectivement connectées aux régions extra-insulaires rostrales et caudales (45). Plus précisément, l'insula antérieure est principalement liée à l'opercule frontal, aux gyri frontaux supérieur, moyen et inférieur, au gyrus cingulaire antérieur, au cortex orbitofrontal, au pôle temporal et aux gyri temporaux supérieur et inférieur. L'insula moyenne constitue une zone transitionnelle et est majoritairement connectée aux gyri

frontaux supérieur et inférieur, aux cortex moteur et somatosensoriel primaires, au gyrus supramarginal et aux gyri temporaux supérieur et inférieur. Finalement, les connexions principales du cortex insulaire postérieur le relie à la portion caudale des gyri temporaux supérieur et inférieur, aux gyri parahippocampique et fusiforme, aux cortex moteur et somatosensoriel primaires, au gyrus cingulaire postérieur, au précunéus, à l'opercule pariétal, au lobule pariétal inférieur (gyri angulaire et supramarginal) et au lobe occipital médial et latéral (7,9,45–49). En plus des connexions interrégionales cortico-corticales, l'insula arbore un réseau de connectivité avec des régions sous-corticales incluant le thalamus, l'hippocampe, l'amygdale, le putamen, le noyau accumbens, le noyau caudé et le globus pallidus ainsi qu'un réseau local interconnectant des sous-régions insulaires (7,40). Malgré que ces connexions présentent certaines variations interhémisphériques, la majorité des faisceaux reliant l'insula aux cortex extra-insulaires et aux régions sous-corticales sont présents bilatéralement (9,40,45–49).

Le pattern de connectivité de l'insula a également été supplémenté par des études animales de traçage neuronal (26,33,51–55). Le traçage neuronal consiste en une technique invasive qui implique l'injection d'un traceur visualisable au sein du parenchyme cérébral à être caractérisé (56). Le traceur injecté est absorbé localement et transporté de manière antérograde ou rétrograde le long de l'axone neuronal jusqu'à l'origine (soma) ou la terminaison des fibres (boutons terminaux et fente synaptique) (56). De ce fait, les neurones peuvent être dépeints individuellement, permettant ainsi de représenter le schéma de connectivité à l'échelle microscopique (56). Un des avantages du traçage neuronal par rapport à la tractographie est qu'il permet de distinguer les fibres afférentes des fibres efférentes, offrant par conséquent de l'information sur la direction et le trajet des liens structurels (56). En utilisant cette méthode, plusieurs travaux animaux, la plupart réalisés chez le primate, ont permis une caractérisation

détaillée et raffinée des connexions de l'insula. Tout comme le pattern révélé par tractographie, celui dépeint par traçage neuronal semble arborer une somatotopie rostro-caudale. En effet, les neurones liés à l'insula antérieure sont principalement connectés aux régions corticales et sous-corticales antérieures incluant le gyrus cingulaire antérieur, les cortex orbitofrontal et prémoteur, l'amygdale, le striatum ventral et le thalamus rostro-ventral, alors que ceux liés à l'insula postérieure sont principalement connectés aux cortex somatosensoriel primaire et associatif ainsi qu'au thalamus caudo-ventral (26,33,51–55). Plus encore, plusieurs liens locaux ont été décelés entre les différents gyri insulaires (26,33,51–55).

1.2.2 Connectivité fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle (IRMf) au repos permet d'investiguer l'architecture fonctionnelle du cerveau en mesurant les fluctuations à basse fréquence de signal *Blood Oxygen Level-Dependent* (BOLD) (57–60). Le signal BOLD reflète essentiellement le niveau d'activité neuronale. L'analyse des fluctuations de ce signal peut ainsi être utilisée pour évaluer les régions du cerveau activées simultanément (57). Le niveau de corrélation temporelle du signal BOLD entre différentes régions permet ainsi de déterminer si celles-ci sont fonctionnellement connectées (57). Il convient cependant de mentionner que la présence d'une connexion fonctionnelle entre deux régions telle que mesurée par IRMf ne sous-tend pas forcément la présence d'un faisceau structurel les liant directement entre elles (61). Dans certains cas, ce lien fonctionnel peut plutôt impliquer un ou plusieurs relais intermédiaires (61). Cette nuance explique en partie les divergences parfois observées entre les études de connectivité structurelle et celles de connectivité fonctionnelle.

L'IRMf au repos a permis de caractériser le vaste réseau de connectivité fonctionnelle de l'insula (39,41–44). L'application d'une division bipartite de l'insula a permis de déceler, dans certaines études, un pattern de connectivité antéro-postérieur qui est à l'image de l'organisation

structurelle et cyto-architecturale (39,42). Ces études ont révélé que l'insula antérieure est majoritairement connectée à certaines aires impliquées dans le traitement cognitivo-affectif incluant les lobes frontal, temporal et pariétal, le gyrus cingulaire, le thalamus et les noyaux gris centraux alors que l'insula postérieure corrèle principalement avec les aires sensorimotrices dont les opercules frontal, temporal et pariétal, les cortex moteur et somatosensoriel primaires, le lobe occipital et le thalamus (39,42). Certains travaux ont plutôt révélé un schéma de connectivité insulaire tripartite justifiant la division de l'insula en trois zones distinctes (41,43,44). L'insula antéro-dorsale, impliquée dans le traitement cognitif, présente des connexions avec le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire et le lobe pariétal. L'insula antéro-ventrale est pour sa part connectée aux portions supérieures du lobe temporal, au cortex orbitofrontal et à l'amygdale, lui permettant de participer au traitement d'information affective. L'insula moyenne-postérieure, quant à elle impliquée dans des processus sensorimoteurs, arbore des connexions avec le cortex prémoteur, le gyrus cingulaire et les cortex somatosensoriels primaire et secondaire (41,43,44).

Certains patients épileptiques réfractaires au traitement médicamenteux nécessitent l'insertion d'électrodes intracrâniennes afin de déterminer l'origine des crises (62). Ces électrodes peuvent, entre autres, être utilisées pour stimuler le cortex afin d'analyser le pattern de connectivité fonctionnelle de certaines régions corticales, dont l'insula (63). À cet égard, l'analyse des potentiels évoqués cortico-corticaux est une technique qui consiste en l'enregistrement de la réponse électrique induite à une région corticale par la stimulation d'une autre région corticale (63). En utilisant cette approche, Almashaikhi et al. (64) ont caractérisé le schéma de connectivité fonctionnelle intra-insulaire. Dans cette étude, des connexions réciproques ont été observées entre tous les gyri insulaires, à l'exception des gyri courts antérieur et postérieur (64). Dans une étude subséquente, le même groupe a démontré que l'insula présentait des connexions efférentes avec le

cortex périsylvien avoisinant, le cortex péricentral, le néocortex temporal, le lobe pariétal latéral, le cortex orbitofrontal, le pôle temporal et le lobe temporal médial (65).

1.3 Fonctions de l'insula

La localisation profonde de l'insula et le vaste réseau vasculaire qui la recouvre rendent son enregistrement électrophysiologique intracrânien et sa résection chirurgicale difficiles à réaliser (7,8,69,13–15,28,30,66–68). De plus, l'insula présente rarement des lésions structurales circonscrites (7). Il n'est ainsi pas surprenant que l'insula demeure à ce jour une des régions du cerveau les moins bien cernées. Une des premières descriptions du rôle de l'insula provient des travaux séminaux de stimulation corticale intra-opératoire réalisés par Wilder Penfield il y a plus de six décennies (70). Suite à la résection du lobe temporal antérieur chez des patients avec épilepsie réfractaire, la stimulation du cortex insulaire sous anesthésie locale a engendré une vaste gamme de manifestations cliniques incluant principalement des symptômes viscéraux et somatosensoriels (70). Ces travaux menèrent Penfield à qualifier le cortex insulaire de singulièrement polymodal (70). Diverses études contemporaines ont ensuite confirmé la nature multifonctionnelle de l'insula à l'aide de neuroimagerie fonctionnelle et de stimulation corticale extra-opératoire (10,71). Plusieurs classifications anatomo-fonctionnelles ont d'ailleurs été proposées afin de regrouper les diverses fonctions insulaires en classes distinctes. Une d'entre elles, soit la catégorisation proposée par Kurth et al. (10), est basée sur une méta-analyse de 1768 études d'IRM fonctionnelle et est ainsi particulièrement reconnue dans la littérature. Cette catégorisation divise l'insula en quatre secteurs fonctionnellement distincts. La portion médio-postérieure serait responsable du traitement sensori-moteur, la région intermédiaire centrale prendrait en charge l'intégration de stimuli chimio-sensoriels, la zone antéro-ventrale serait impliquée dans des processus socio-affectifs et, finalement, la portion antéro-dorsale supporterait

des fonctions cognitives. Considérant son implication dans une vaste gamme de fonctions, l'insula devrait certainement être vue comme une région corticale assumant un rôle de pivot (*hub*) important (68).

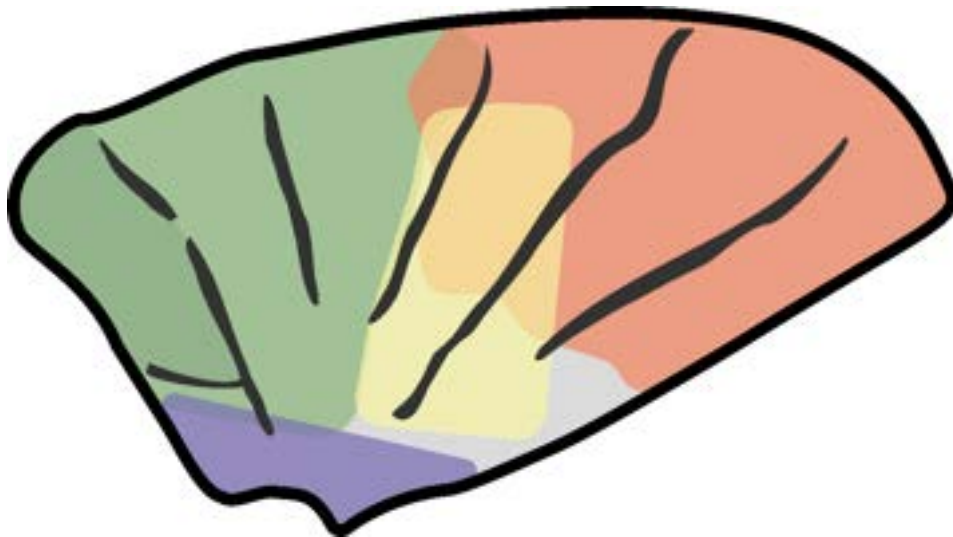


Figure 2 - Classification anatomo-fonctionnelle de l'insula proposée par Kurth et al. Cette catégorisation divise l'insula en quatre régions fonctionnellement distinctes. Vert = fonctions cognitives; Rouge = fonctions sensori-motrices; Jaune = fonctions chimio-sensorielles; Mauve = fonctions socio-affectives.

Les sous-sections suivantes présentent un survol des différentes fonctions insulaires organisées selon les quatre secteurs définis par Kurth et al. (10). Puisqu'une revue exhaustive du rôle de l'insula dépasse la portée de ce rapport, l'emphasis sera mise sur une description abrégée des fonctions principales.

1.3.1 Fonctions sensori-motrices

L'insula semble impliquée dans une multitude de fonctions sensori-motrices incluant la régulation viscéro-sensorielle et viscéro-motrice, l'intéroception, le contrôle moteur autonome et somatique ainsi que le traitement somatosensoriel, auditif et vestibulaire (7).

1.3.1.1 Régulation viscéro-sensorielle et viscéro-motrice

Les stimulations éveillées réalisées par Penfield avaient, à l'époque, évoqué des symptômes viscéro-sensoriels gastriques et abdominaux parfois rapportés comme sensations de nausée (70). Des études plus récentes ont corroboré ces trouvailles en démontrant que la stimulation autour du sillon insulaire central pouvait provoquer des sensations de constriction abdominale en plus d'induire un inconfort rétrosternal ou pharyngolaryngé parfois qualifié de serrement laryngé ou d'une impression de suffocation (4,72–75). Des réponses viscéro-motrices, incluant des borborygmes et des épisodes de vomissement, ont également été évoquées par la stimulation insulaire centrale (70,76).

1.3.1.2 Intéroception

Considérant son implication dans la perception de sensations viscérales, il n'est pas surprenant que l'insula soit engagée dans l'intéroception, soit la perception des sensations internes et de la condition physiologique du corps (7). En neuroimagerie fonctionnelle, l'insula est activée par des tâches durant lesquelles les sujets sont informés de certains paramètres indicateurs de leur état physiologique interne (77,78). Plus encore, des lésions de l'insula non dominante ont été associées au développement d'anosognosie (79), un déficit relatant d'une dysfonction intéroceptive caractérisé par l'incapacité d'un patient à reconnaître la présence d'un déficit ou d'une condition dont il est atteint (80). De manière intéressante, il semblerait que l'information intéroceptive viscérale soit intégrée dans l'insula selon un patron hiérarchique caractérisé par un

traitement initial des afférences périphériques dans la partie postérieure et une transmission subséquente de l'information dans la portion antérieure (78).

1.3.1.3 Contrôle autonome

Des lésions focales de l'insula, surtout lorsque celles-ci sont latéralisées à droite, ont été associées à des variations de tension artérielle et de rythme cardiaque (81,82). Ces variations autonomiques sont d'ailleurs appuyées par des études de stimulation dans lesquelles l'activation de la portion centrale ou antérieure de l'insula a induit des phénomènes viscéro-végétatifs dont des dysrythmies, de la salivation, des bouffées du visage, de la dyspnée et même des arrêts respiratoires (71,81).

1.3.1.4 Contrôle somatomoteur

La méta-analyse de données de neuroimagerie fonctionnelle rapportée par Mutschler et al. (83) a révélé une activation de l'insula antérieure durant des tâches motrices, alors que celle réalisée par Kurth et al. (10) a plutôt dévoilé une activation de la portion postérieure. Ces trouvailles sont appuyées par des études de lésions révélant qu'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique du cortex insulaire peut être associé au développement d'un déficit moteur controlatéral (84). Alors que ces études suggèrent que l'insula participe au contrôle moteur somatique, d'autres travaux ont plutôt contredit cette idée. À cet égard, la plupart des déficits moteurs observés suite à une résection insulaire ont été, dans quelques études, attribués à l'ischémie des fibres motrices de la corona radiata ou à une insulte de l'opercule frontal sus-jacent plutôt qu'à une dysfonction insulaire (4,30). De plus, tandis que certaines séries ont démontré que la stimulation électrocorticale de l'insula moyenne ou postérieure puisse induire des myoclonies, tremblements et mouvements involontaires (11,74,85), plusieurs autres études n'ont rapporté aucune réponse motrice (72,73,75). Ces raisons, combinées au fait que la plupart des déficits

moteurs causés par des lésions insulaires sont temporaires et récupèrent rapidement (14,84), font en sorte que l'implication de l'insula dans le contrôle somatomoteur primaire demeure à ce jour incertain. Il est possible que l'insula joue plutôt un rôle intégrateur permettant de coordonner et de moduler les différentes informations somatomotrices découlant des différents constituants du système moteur.

1.3.1.5 Traitement somatosensoriel

Le traitement somatosensoriel représente une des fonctions insulaires les plus acceptées dans la littérature (7). En effet, la majeure partie des réponses évoquées par la stimulation corticale insulaire correspondent à des manifestations somatosensorielles incluant des engourdissements, des chocs électriques, des frissonnements et des sensations de froid ou de chaleur (71). Ces réponses sont principalement induites par la stimulation de l'insula centrale ou postérieure et impliquent des champs récepteurs cutanés particulièrement larges (73). Lorsque les sensations engagent les régions appendiculaires (membres supérieurs ou inférieurs), celles-ci sont principalement ressenties aux membres controlatéraux ou, rarement, aux membres ipsilatéraux ou bilatéraux (73,86). Les réponses concernant la région du tronc ou du visage sont quant à elles majoritairement perçues bilatéralement ou, moins fréquemment, ipsi ou controlatéralement (73,86). Des études de neuroimagerie fonctionnelle ont également dénoté une activation insulaire durant l'application de stimuli tactiles non douloureux (87,88). En tomographie par émission de positrons (TEP), les stimuli thermiques semblent spécifiquement recruter la sous-région postéro-dorsale de l'insula (88). Enfin, des études de lésions ont confirmé l'importance de l'insula caudale dans le traitement thermosensoriel en démontrant qu'un dommage ischémique de cette sous-région peut affecter la perception de température évaluée à l'aide de tests quantitatifs sensoriels (89).

En plus de contribuer à la perception de stimuli somatosensoriels non douloureux, l'insula est fortement impliquée dans l'expérience de la douleur nociceptive et neuropathique (90). L'insula est d'ailleurs une des régions les plus activées en douleur à travers les différentes études de neuroimagerie fonctionnelle (91,92). Dans une étude d'IRMf impliquant 114 participants, Wager et al. (93) ont suggéré que le réseau de douleur, désigné « matrice de douleur », était, entre autres, composé de l'insula antérieure et postéro-dorsale. Alors que la portion antérieure de l'insula semble être impliquée dans la modulation affective de la douleur, l'insula postérieure joue plutôt un rôle de perception douloureuse somato-discriminative (94-96). Certaines études contradictoires ont cependant révélé que l'insula postérieure contribue presque uniquement à la perception de la composante affective de la douleur (95,96). En effet, une lésion de l'insula postérieure a été associée au développement d'asymbolie, une condition résultant de la perte de la composante affective de la douleur se traduisant par une persistance de la reconnaissance du caractère somato-discriminatif de la douleur, mais se dissociant de l'aspect dérangent de celle-ci (indifférence à la douleur) (95,96). Quelle que ce soit la nature exacte de sa modulation, il semble indéniable que l'insula postérieure soit impliquée dans la sensation de douleur et cela se traduit par son activation régulièrement observée en IRMf lors de stimuli douloureux thermiques ou mécaniques (97-99). Cette nociception semble médiée par une augmentation de glutamate à l'insula postérieure et corrèle avec le degré d'activation en IRMf chez des patients avec douleur chronique telle que la fibromyalgie (100). Ensuite, la stimulation de l'insula a évoqué des sensations douloureuses, et ce surtout lorsque la portion postéro-supérieure était spécifiquement ciblée (101,102). De manière intéressante, l'insula est une des deux seules régions corticales pouvant évoquer de la douleur lorsque stimulée, la seconde étant l'opercule pariétal (99). Finalement, une lésion ischémique impliquant l'insula postérieure et l'opercule pariétal sus-jacent

peut mener à un syndrome douloureux caractérisé par une douleur neuropathique centrale accompagnée d'une diminution de sensation thermo-algésique controlatérale (90,103).

1.3.1.6 Traitement auditif et vestibulaire

La participation de l'insula dans les processus auditifs et vestibulaires est moins bien établie. Une activation de l'insula a été observée durant des tâches impliquant une détection sonore spatiotemporelle (104–106). Par ailleurs, des méta-analyses d'études de neuroimagerie ont révélé que l'opercule pariétal, la région rétro-insulaire ainsi que l'insula postérieure constituent des éléments-clés au traitement vestibulaire (107). De manière concordante, la stimulation corticale de l'insula postérieure a évoqué, dans plusieurs travaux, des réponses auditives élémentaires (bourdonnement ou sifflement) et complexes (sensations de vibration, de pression ou de paresthésies aux oreilles) (11,72,74) ainsi que des réponses vestibulaires telles qu'une sensation d'instabilité ou une impression de motion du corps ou de l'environnement visuel (71,108). Ensuite, des travaux en études de lésions ont documenté une vaste gamme de plaintes auditives suite à une atteinte insulaire (109–114). Une étude de huit patients a démontré qu'une lésion insulaire unilatérale peut mener à une dysfonction du traitement sonore temporel (109). Une autre étude a documenté trois cas d'hyperacousie, plus prononcée ipsilatéralement, suite à une lésion unilatérale (AVC ou résection chirurgicale) de l'insula (111). Finalement, une revue de littérature portant sur le rôle de l'insula dans le traitement auditif a mis en lumière qu'une atteinte insulaire bilatérale pouvait être associée à une agnosie auditive (110). En ce qui a trait au traitement vestibulaire, une étude de cas a décrit des symptômes de vertige et de déséquilibre suite à un dommage insulaire isolé (115). Étonnamment, la lésion atteignait la portion antérieure de l'insula suggérant que, contrairement aux résultats des études de neuroimagerie et de stimulation corticale, cette sous-région insulaire joue également un rôle dans l'intégration vestibulaire (115).

1.3.2 Traitement gustato-olfactif

L'aire gustative primaire chez les primates non humains inclut la portion antérieure de l'insula et l'opercule frontal adjacent (116). La contribution de la neuroimagerie fonctionnelle a permis d'élucider que la localisation de cette aire chez l'humain se situe probablement légèrement plus postérieurement, soit au niveau de la portion centrale de l'insula (116). Selon des études en IRMf, l'insula médio-antérieure semble participer au traitement de la discrimination, de l'intensité et de la qualité du goût en plus de contribuer à sa composante affective (7,116–119). Ensuite, la stimulation électrique de la portion dorsale de l'insula moyenne a induit des réponses gustatives déplaisantes incluant des goûts métalliques, acides et salés (11,75,85,120). Ces observations sont appuyées par des données cliniques révélant qu'une lésion insulaire unilatérale peut mener à des déficits de reconnaissance du goût et de l'intensité gustative ou à une sensation de goût déplaisant (121–124).

Même si la contribution de l'insula aux processus olfactifs est moins reconnue, cette région semble être fréquemment activée en IRMf par des stimuli odorants (125). Elle est d'ailleurs considérée par certains comme un des constituants du réseau fonctionnel du traitement olfactif (126). Dans le même sens, l'activation de la portion ventrale de l'insula centrale, à proximité du sillon central, a induit, dans quelques travaux de stimulation corticale, des odeurs désagréables de métal, d'éther ou de chlore (71). Finalement, des études de cas ont corroboré ces trouvailles en révélant que des lésions insulaires unilatérales peuvent induire des perturbations olfactives incluant une hypersensibilité aux odeurs surtout déplaisantes, une diminution de la perception olfactive, de la phantosmie ou de la parosmie (127).

1.3.3 Traitement socio-affectif

Une multitude de fonctions socio-affectives concernent le cortex insulaire (7). En effet, l'insula participe à l'intégration de l'expérience émotionnelle et à la prise de décision en plus de jouer un rôle dans le traitement de l'émotion d'empathie (7). La stimulation corticale de la région socio-affective de l'insula, soit la portion antéro-ventrale, n'induit typiquement pas de réponse clinique lorsque les paradigmes communément employés, trop élémentaires pour évaluer les fonctions d'ordre supérieur, sont utilisés (71). Ainsi, l'évidence appuyant le rôle socio-affectif de l'insula provient principalement d'études lésionnelles et de travaux en neuroimagerie fonctionnelle.

1.3.3.1 Expérience émotionnelle et prise de décision

L'intéroception et le traitement d'information viscérale sont primordiaux à l'expérience de sentiments subjectifs (128,129). Il n'est ainsi pas surprenant que l'insula, particulièrement dans sa portion antérieure, contribue à l'expérience d'une émotion (130). À cet égard, des études en IRMf ont révélé un recrutement insulaire durant la présentation de stimuli à caractère émotionnel et ont documenté que l'activation de l'insula antérieure droite corrélait avec la sensibilité aux signaux intéroceptifs ainsi qu'avec l'expérience émotionnelle négative (128). Ces données sont d'ailleurs appuyées par des études cliniques décrivant une association entre une lésion de l'insula et une altération d'expérience émotionnelle subjective pouvant se manifester par une diminution de l'intensité des émotions ressenties ou, dans des cas extrêmes, par de l'apathie (131,132).

La prise de position et l'adoption d'un choix dans un contexte d'incertitude sont largement influencées par l'état émotionnel (133). Il semble ainsi logique que l'insula soit également impliquée dans la prise de décision, surtout lorsque celle-ci est associée à un risque. En ce sens, une activation ferme de l'insula a été observée lorsque différentes options sont présentées et qu'un

choix risqué doit être effectué (134,135). Plus encore, l'étude clinique de Von Siebenthal et al. (136) a révélé qu'une résection chirurgicale de l'insula peut être associée à une atteinte de la prise de décision caractérisée par une altération de la sensibilité à la valeur attendue (*expected value*) dans une condition de perte.

1.3.3.2 Empathie

L'émotion d'empathie relève des processus intéroceptifs, de la cognition sociale et de la conscience de soi (7). De manière intéressante, toutes ces fonctions sont en lien avec l'insula (7). Des données provenant de travaux en neuroimagerie fonctionnelle suggèrent que l'émotion d'empathie semble également relever de l'insula, plus particulièrement de sa portion antérieure. À cet égard, Singer et al. (137) ont révélé que l'application de stimuli douloureux chez l'un des deux membres d'un couple amoureux évoque un sentiment d'empathie et une activation concomitante de l'insula antérieure chez l'autre membre du couple. Ensuite, une récente étude lésionnelle de Boucher et al. (138) supporte le rôle de l'insula dans l'expérience de l'empathie en démontrant que les patients subissant une insulectomie pour contrôle épileptique développent des déficits de reconnaissance d'émotions de peur, de surprise et de bonheur. Finalement, dans la série de Papagno et al. (139), la stimulation intra-opératoire de l'insula gauche réalisée durant une chirurgie éveillée a également affecté la capacité à reconnaître des expressions faciales évocatrices d'émotions.

1.3.4 Fonctions cognitives

De nombreuses fonctions cognitives semblent impliquer le cortex insulaire (7,10,146–154,71,84,140–145). Notamment, l'insula contribue à plusieurs processus attentionnels et au traitement du langage et de la parole (71,84,148–154,140–147). Tout comme pour les fonctions socio-affectives, la stimulation de la portion cognitive de l'insula, soit la zone antéro-dorsale,

induit rarement des réponses objectivables (71). Ceci ne s'applique cependant pas aux fonctions relatives au langage et à la parole pour lesquelles leurs caractérisations ont été fortement complémentées par les données de stimulation corticale.

1.3.4.1 Traitement attentionnel

Le traitement attentionnel consiste en un mécanisme complexe impliquant une régulation *top-down* responsable de la sphère intentionnelle et volontaire de l'attention ainsi qu'une intégration *bottom-up* permettant l'analyse d'information sensorielle saillante (140). Ces processus incorporent un triage des signaux de telle sorte que les stimuli jugés distrayants ou non pertinents sont inhibés et ainsi ignorés (140–142). De manière intéressante, l'insula antérieure est impliquée dans la détection de changements saillants dans l'environnement et participe ainsi au contrôle attentionnel *bottom-up* (143). En ce sens, l'insula antérieure complète le réseau de saillance incorporant le gyrus cingulaire antérieur dorsal, l'amygdale, le diencephale, le striatum ventral et certains noyaux du tronc cérébral (144). L'inclusion de l'insula antérieure à ce réseau semble logique puisque la fonction de ce dernier, qui est de détecter et de filtrer les stimuli les plus pertinents d'un point de vue comportemental, relève de l'apport insulaire dans le contrôle attentionnel (144). Finalement, plusieurs études s'entendent sur la participation prépondérante de l'insula antérieure dorsale dans l'intervertissement attentionnel entre le réseau du mode par défaut, principalement actif au repos et régissant des processus reliés au soi, à la pensée sociale et à l'errance de la pensée (*mind-wandering*), et le réseau exécutif central, pour sa part impliqué dans l'attention soutenue, la résolution de problème et la prise de décision (145–148).

1.3.4.2 Langage et parole

La contribution de l'insula au traitement du langage et de la parole est appuyée par plusieurs études d'envergure (71,84,149–154). De manière intéressante, l'insula semble participer

à un large éventail de processus langagiers (71,84,149–154). Une méta-analyse de 42 études a révélé une activation bilatérale de l'insula antérieure ainsi qu'une activation préférentielle de l'insula moyenne gauche durant la réalisation de tâches relevant non seulement du langage, mais également de la parole (149). Dronkers et al. (150) ont observé que les 25 patients victimes d'AVC présentant une apraxie de la parole arboraient une lésion ischémique au gyrus insulaire précentral gauche. Baier et al. (151) ont, pour leur part, observé une association entre une atteinte ischémique unilatérale de l'insula postérieure (gauche ou droite) et l'apparition de dysarthrie, les menant ainsi à suggérer que le cortex insulaire peut contribuer à la composante motrice de la parole. De manière congruente, la stimulation de plusieurs sous-régions de l'insula a induit de la dysarthrie, une diminution d'intensité de la voix ou un arrêt de la parole, et ce peu importe le côté testé (71). Alors que l'apraxie semble bel et bien pouvoir être causée par une atteinte insulaire gauche ou droite, le développement d'aphasie est principalement observé chez les patients présentant des dommages à l'insula gauche (152). Boucher et al. (154) ont dénoté une diminution significative de vitesse oro-motrice suite à la résection insulaire gauche ou droite, suggérant l'implication bilatérale de l'insula dans le contrôle moteur de la parole. Cependant, cette même étude a rapporté l'apparition d'une aphasie d'expression transitoire chez trois des cinq patients ayant subi une résection insulaire gauche pour contrôle épileptique, alors qu'aucun des 13 patients opérés du côté droit n'a développé ce déficit langagier (154). Récemment, Karetepe et al. (153) ont révisé 13 insulectomies (\pm résection de l'opercule) réalisées sur le côté dominant et ont évalué, en période postopératoire, diverses fonctions relatives au langage et à la parole. Trois de ces résections étaient « risquées » puisqu'elles incorporaient une région de l'insula qui, selon les données de stimulation corticale, était impliquée dans le langage ou la parole. Remarquablement, seulement six des 13 résections, incluant une seule des trois chirurgies « risquées », ont induit une aphasie postopératoire. Plus

encore, tous ces déficits étaient temporaires, ayant pour la plupart récupéré en moins de deux mois, et l'évaluation neuropsychologique de la parole et du langage réalisée plus de six mois après la chirurgie n'a révélé aucune détérioration significative (153). Ces trouvailles sont d'ailleurs appuyées par des séries de lésions ischémiques (84). Dans leur étude évaluant des AVC insulaires du côté dominant, Lemieux et al. (84) ont démontré que tous les patients atteints de trouble du langage ou de la parole ont récupéré en moins de cinq mois. En somme, les études de neuroimagerie fonctionnelle et de stimulation corticale suggèrent que l'insula contribue au traitement du langage et à la production de la parole. Cependant, considérant la récupération rapide souvent observée suite à une lésion insulaire, l'essentialité de l'apport de l'insula à ces fonctions demeure incertaine.

2. Épilepsie insulaire

2.1 Définition et perspective historique

L'épilepsie est une pathologie chronique caractérisée par des crises récurrentes engendrées par des décharges neuronales anormales (155). Les décharges qui génèrent les crises épileptiques résultent d'une activation hypersynchrone de neurones hyperexcitables (156). Lorsque les crises épileptiques découlent de décharges dont l'origine implique simultanément les deux hémisphères cérébraux, celles-ci sont qualifiées de **généralisées** (155). En revanche, lorsque les décharges proviennent d'une région limitée à une partie d'un hémisphère, les crises sont qualifiées de **focales** (155). L'épilepsie focale a été longtemps considérée comme une condition provenant d'un **foyer** cortical localisé. Il est maintenant clair que ce type d'épilepsie implique plutôt un **réseau** pathologique composé de régions corticales anormales reliées par des faisceaux de matière blanche aberrants (22,24,157,158). La présence d'un réseau n'empêche pas que celui-ci puisse être restreint à une sous-région de l'hémisphère, d'où l'utilisation du qualificatif **focal**. La reconnaissance de l'épilepsie focale ainsi que de la localisation anatomique spécifique d'où les crises proviennent sont primordiales afin de parfaire le traitement. En l'absence de traitement efficace, ce type d'épilepsie peut engendrer des répercussions significatives sur le fonctionnement cognitif et la qualité de vie des patients atteints (2).

L'ÉI est une rare forme d'épilepsie focale, représentant moins de 3% des cas investigués en centres d'épilepsie tertiaires (159). Le concept d'ÉI a été introduit au milieu du 20^e siècle (70,160–162). À l'époque, Penfield suggéra que l'insula pouvait générer des crises et que celles-ci étaient caractérisées par des symptômes principalement viscéraux ressemblant aux manifestations cliniques de l'épilepsie du lobe temporal (ÉLT) (70). Il nota également que des décharges insulaires locales pouvaient produire une vaste gamme de patterns cliniques de crises

(70). Ces observations étaient, jadis, basées sur des enregistrements électrocorticographiques intra-opératoires du cortex insulaire ainsi que sur la similitude entre les symptômes observés durant les crises épileptiques et ceux évoqués durant la stimulation de l'insula sous anesthésie locale (70). Cet intérêt pour l'ÉI a été cependant abandonné pendant près d'un demi-siècle suite au rapport de Silfvenius et al. (163) qui démontra que la résection de l'insula suite à une lobectomie temporale ne menait pas à une amélioration importante du contrôle des crises, suscitant ainsi le doute en ce qui a trait à la participation de l'insula dans la genèse de crises épileptiques. Ce n'est qu'au début des années 2000 que l'ÉI fût plus amplement caractérisée, tant en ce qui a trait à la sémiologie et aux investigations paracliniques menant à son identification qu'à son traitement médical et chirurgical (72,164). Il est maintenant indéniable que l'ÉI constitue une entité indépendante souvent résistante aux médicaments anti-crisés. Or, de par sa nature difficilement diagnosticable cliniquement, électrophysiologiquement et radiologiquement, l'ÉI est souvent non repérée (4,6). Sa reconnaissance est cependant nécessaire pour optimiser son traitement qui peut impliquer, pour les cas réfractaires, la résection chirurgicale de l'insula.

La section suivante portera, d'une part, sur la sémiologie détaillée des crises insulaires ainsi que les investigations utilisées pour les diagnostiquer et, d'autre part, sur le traitement chirurgical de l'ÉI.

2.2 Sémiologie

Considérant le réseau étendu de connexions qu'arbore l'insula ainsi que la multitude de réponses évoquées par sa stimulation (9,40,71), il n'est pas surprenant que les manifestations cliniques des crises insulaires soient très variées (6). La première description détaillée de la sémiologie des crises insulaires nous provient de Isnard et al. en 2004 (72,164) qui décrivent une séquence ictale spécifique débutant par une sensation de constriction laryngée et des paresthésies

affectant un large territoire cutané et se terminant par de la dysarthrie et des convulsions motrices focales. Il est maintenant clair que les manifestations cliniques associées aux crises insulaires sont beaucoup plus diverses et ne coïncident que rarement parfaitement avec la séquence décrite par Isnard et al. (72,164). L'insula peut générer une multitude de symptômes viscéro-sensoriels, somatosensoriels et moteurs complexes imitant les crises provenant respectivement des lobes temporal, pariétal et frontal (6,11). Cette hétérogénéité sémiologique signifie qu'une connaissance approfondie des différentes manifestations ictales est nécessaire pour suspecter une origine insulaire.

2.2.1 Auras somatosensorielles

Les auras les plus fréquemment observées lors de crises insulaires sont des manifestations somatosensorielles (11,72). Ces manifestations sont plus souvent de nature non douloureuse, mais peuvent parfois s'exprimer par des sensations de douleur (165). Les auras non douloureuses correspondent à des paresthésies décrites comme des picotements ou des sensations de tension, de chaleur, de froid ou de courant électrique qui sont ressenties sur un large territoire cutané ou, moins fréquemment, sur un territoire plus restreint (6,165). Les régions cutanées affectées peuvent être appendiculaires (les membres supérieurs et inférieurs) ou axiales (la poitrine, le dos ou la région périorale) (6,165). Les sensations sont plus souvent décrites sur le côté controlatéral à la zone de début des crises, mais peuvent parfois impliquer des régions bilatérales ou, rarement, des régions ipsilatérales (6,11,72,165). Les symptômes douloureux, pour leur part, peuvent affecter différentes parties de l'hémicorps ou la région abdominale et sont parfois accompagnés d'expressions faciales de douleur ou de cris (6,165).

2.2.2 Symptômes viscéraux

Les symptômes viscéraux sont également communément associés aux crises insulaires (6). Les manifestations viscéro-sensorielles peuvent consister en des sensations de nausée, de pression thoracique ou de constriction de la gorge (pharynx, larynx) alors que les symptômes viscéro-moteurs incluent des éructations, des borborygmes, des bâillonnements ou des vomissements (4,6). Dans certains cas, des symptômes viscéraux-psychiques, incluant des épisodes ponctuels d'anxiété, de panique ou de peur et des symptômes viscéraux-végétatifs, incluant de la dyspnée ou de l'essoufflement, peuvent également être perçus (4,6,165).

2.2.3 Manifestations motrices

Des signes moteurs ictaux sont observés chez la majorité des patients présentant des crises insulaires (165). Ces signes consistent en des mouvements oro-faciaux élémentaires, des postures dystoniques, des comportements moteurs complexes (mouvements répétitifs bipédaux ou bimanuels, coups de pied, balancements ou saccages pelviens) ou des clignements de yeux (6,165). Alors que les mouvements oro-faciaux élémentaires sont probablement causés par des décharges affectant l'opercule frontal, plusieurs autres manifestations motrices sont attribuées à la propagation des crises vers des aires extra-operculo-insulaires corticales ou sous-corticales incluant les régions frontales (régions fronto-mésiale et prémotrice), temporales (régions mésiale et latérale) et/ou centrales (4,6,165). En ce sens, Proserpio et al. (166) ont démontré, chez des patients avec des crises provenant de la région operculo-insulaire, que les manifestations hyperkinétiques n'apparaissent que lorsque les décharges avaient atteint le lobe frontal. Ainsi, un délai de quelques secondes entre le début électrique d'une crise et l'apparition de comportements hypermoteurs peut suggérer la présence d'une origine ictale insulaire (6,166,167).

2.2.4 Autres manifestations

La sémiologie des crises insulaires peut également inclure des manifestations auditives, olfactives ou gustatives (6). De plus, certaines crises, qualifiées de crises réflexes, sont déclenchées par des stimuli somatosensoriels, auditifs ou gustatifs (4,6,165). Ensuite, des auras d'extase et des comportements gélastiques ont été observés durant quelques cas de crises provenant de l'insula (4,6,165). Finalement, des crises insulaires peuvent, dans de rares cas, engendrer des dérangements autonomiques potentiellement fatals incluant des bradycardies, des blocs auriculoventriculaires ou même des asystolies (6).

2.2.5 Symptômes plus spécifiques

Bien qu'il soit clair que la sémiologie est très variable et souvent trompeuse, il semblerait que certaines manifestations cliniques soient plus spécifiques aux crises insulaires. Ces manifestations incluent des sensations de suffocation, d'essoufflement ou de constriction de la gorge, des auras gustatifs, des sensations douloureuses ainsi que des paresthésies impliquant un territoire cutané large et/ou bilatéral (4,6).

2.2.6 Revue synthèse

Nguyen et Ryvlin (165) ont récemment révisé 29 articles portant sur les crises insulaires ou operculo-insulaires, pour un total de 146 patients analysés. Dans cette revue, une aura était rapportée chez 77% des cas. Les auras les plus fréquentes étaient les manifestations somatosensorielles non douloureuses (présentes chez 38% des patients), les sensations laryngées (20%), les symptômes viscéro-psychiques (10%) et les sensations douloureuses (9%). Les symptômes épigastriques, auditifs, gustatifs étaient pour leur part rapportés chez 5-10% des cas. En ce qui a trait aux signes ictaux moteurs, ceux-ci étaient observés chez 92% des patients. Cette revue confirme la forte prévalence des signes moteurs et des symptômes somatosensoriels et

viscéraux en plus d'illustrer davantage la diversité des manifestations associées à l'ÉI (165). Bien que cette analyse puisse s'avérer utile à la reconnaissance clinique des crises insulaires, il en demeure que plusieurs des signes et symptômes décrits peuvent être observés lors de crises frontales, temporales ou pariétales (6,11), justifiant ainsi l'emploi d'investigations supplémentaires pour identifier l'origine insulaire des crises.

2.3 Investigations non invasives

Tel que mentionné ci-dessus, la sémiologie des crises insulaires est très diverse et la plupart des manifestations ictales ne semblent pas exclusives à l'insula (6). De plus, même si certains symptômes plus spécifiques, tels que décrits plus haut, semblent indiquer une implication de l'insula, ceux-ci peuvent simplement refléter une propagation des décharges vers l'insula plutôt qu'une origine ictale insulaire (6). Ainsi, même si ceux-ci sont imparfaits, des tests diagnostiques non invasifs incluant l'électroencéphalographie (EEG) de surface, l'IRM, la TEP, la tomographie par émission monophotonique (TEMP) et la MEG sont nécessaires pour caractériser davantage la zone de début des crises.

2.3.1 EEG de surface

L'EEG de surface permet l'analyse de la topographie des décharges corticales épileptiformes par le biais d'électrodes positionnées sur le cuir chevelu (168). Les patients atteints d'épilepsie d'origine insulaire présentent fréquemment des décharges épileptiformes interictales et ictales localisées aux électrodes échantillonnant les régions frontale, temporale ou pariétale (4,6,169). Dans certains cas, les décharges peuvent même s'avérer être diffuses ou multifocales (4,6,169). Ainsi, l'EEG de surface ne permet pas de localiser précisément l'origine insulaire des crises. En revanche, il permet, dans la majorité des cas, de latéraliser la zone de début des crises (4,6,169). Cela dit, en raison de la localisation profonde de l'insula et de l'insensibilité de l'EEG

de surface, il n'est pas inhabituel qu'aucune décharge ictale ou interictale ne soit objectivée, rendant ainsi l'enregistrement non contributif (3,11,167,170–173). À cet égard, dans l'étude de Levy et al., 11% et 33% des patients avec épilepsie operculo-insulaire n'ont présenté aucune activité interictale et ictale, respectivement (169). Certains auteurs évoquent même qu'une propagation aux structures extra-insulaires plus superficielles, particulièrement aux régions péri-sylviennes, est généralement nécessaire pour détecter des décharges épileptiformes à l'EEG de surface (3).

2.3.2 Imagerie par résonance magnétique

La présence d'une lésion insulaire à l'IRM chez un patient épileptique pointe fortement vers le diagnostic de l'ÉI (6). Dans une étude de Chevrier et al. (174) évaluant des patients avec épilepsie insulaire ou péri-sylvienne suivis en clinique d'épilepsie, 90% des cas inclus présentaient des lésions à l'insula. Les lésions les plus fréquemment observées dans cette série étaient les néoplasies et les malformations de développement cortical (174). Le haut taux d'épilepsies lésionnelles observé dans ce rapport était dû aux critères diagnostics imposés par les auteurs de l'étude, soit une épilepsie focale combinée à la présence d'une lésion insulaire (majorité des cas) ou à la démonstration de crises insulaires par le biais d'électrodes EEG profondes insérées dans l'insula (minorité de cas). De plus récentes études se concentrant sur des cas d'épilepsie focale traités chirurgicalement ont plutôt démontré que l'ÉI était souvent non lésionnelle, suggérant ainsi que la contribution de l'IRM à son diagnostic est modeste (165,175). À cet égard, la revue de séries chirurgicales de Nguyen et Ryvlin (165) a décelé que 53% des patients avec épilepsie insulaire ou operculo-insulaire ne présentaient aucune lésion à l'insula. De façon similaire, une méta-analyse de cas d'épilepsie operculo-insulaire (ÉOI) médico-réfractaire traités chirurgicalement a démontré que 57% des patients n'arboraient aucune lésion dans la région de l'opercule ou de l'insula (175).

2.3.3 Imagerie nucléaire

La TEP interictale permet d'identifier les zones hypométaboliques résultant d'une dysfonction cellulaire causée par des crises épileptiques récurrentes (176) alors que la TEMP ictale permet de visualiser les régions hyperperfusées durant une crise (176). Ces deux méthodes d'imagerie nucléaire contribuent ainsi à la localisation de l'origine des crises focales, particulièrement les crises d'origine temporale (177). Leur apport au diagnostic de l'ÉI est toutefois moins reconnu. Dans une étude de 18 patients avec ÉI ou ÉOI, la TEP interictale et la TEMP ictale ont permis d'identifier adéquatement l'origine insulaire/operculo-insulaire chez 47% et 65% des cas, respectivement (177). Il semble ainsi raisonnable de conclure que la valeur ajoutée de la TEP interictale est débattable alors que, même si elle est imparfaite, la TEMP ictale constitue, pour sa part, un outil diagnostique utile à l'identification de l'ÉI (177).

2.3.4 Magnétoencéphalographie

La MEG est une technique basée sur l'analyse des champs magnétiques créés par des pointes épileptiformes interictales (178). La MEG reflète l'activité neuronale (représentée par un modèle de dipôles) dans une région particulière du cerveau et peut donc être utilisée pour inférer la source des décharges épileptiformes (178). Malgré les bienfaits indéniables de cette méthode, il convient de mentionner que, tout comme l'EEG de surface, la MEG peut être insensible aux régions épileptiques situées en profondeur (178). De plus, la MEG mesure préférentiellement les dipôles orientés tangentiellement, soit ceux perpendiculaires au cortex au sein d'un sillon, mais est par contre relativement inefficace pour percevoir ceux orientés radialement, soit ceux perpendiculaires au sommet d'un gyrus (178). Cela dit, cet outil s'est révélé très utile pour détecter l'origine ictale de divers types d'épilepsie focale, et ce même lorsque les investigations non invasives traditionnelles telles que l'EEG, l'IRM, la TEP et la TEMP s'avèrent peu concluantes

(179). La MEG est d'ailleurs un des tests les plus utiles pour identifier l'origine des crises insulaires (4). Mohammed et al. (66) ont analysé les résultats de la MEG chez 14 patients présentant des crises insulaires médico-réfractaires. Treize des 14 patients arboraient des groupes de dipôles magnétoencéphalographiques au sein de la région operculo-insulaire. De manière intéressante, tous les neuf patients ayant subi une résection operculo-insulaire ont présenté, en période postopératoire, un bon contrôle des crises épileptiques. Plus encore, quant aux cinq patients ayant subi une résection complète du groupe de dipôles, tous ont présenté une disparition complète des crises (*seizure freedom*) suite à la chirurgie (66).

2.4 Investigations invasives

Bien qu'ils soient utiles, les tests non invasifs sont souvent insuffisants pour confirmer avec certitude un foyer épileptique au sein de l'insula (6,67). Une investigation invasive par le biais d'électrodes EEG intracrâniennes est ainsi souvent prônée afin d'identifier avec précision l'origine insulaire ou operculo-insulaire des crises, et ce surtout lorsqu'une chirurgie pour contrôle épileptique (résection ou ablation) est envisagée (4,67,72,164). Ceci est particulièrement vrai lorsqu'aucune lésion n'est visible à l'IRM (épilepsie non lésionnelle) (67). Une étude par EEG intracrânienne (EEGi) nécessite l'insertion chirurgicale d'électrodes à la surface ou à l'intérieur du cortex insulaire par le biais d'une craniotomie ou d'une implantation stéréotaxique (67,180). L'EEGi fournit un enregistrement des potentiels de champs locaux engendrés par les décharges neuronales dans le but d'évaluer l'origine des crises (181). Grâce à son échantillonnage direct de l'activité neuronale, l'EEGi procure une excellente résolution spatiale et temporelle, offrant ainsi une identification anatomiquement juste de la zone de début des crises lorsque le positionnement des électrodes, qui est guidé par la sémiologie des crises et les résultats des investigations non invasives, est optimal (181).

Isnard et al. (164) rapportèrent, en 2000, le premier enregistrement d'une crise insulaire par le biais d'électrodes intracrâniennes chez deux patients supposément atteints d'ÉLT mais qualifiée d'atypique. Depuis la parution de ce rapport, de nombreuses études ont répliqué cette réalisation en utilisant différents types d'électrodes et différentes trajectoires d'implantation (72,164,180,182). Le développement des diverses approches d'implantation de l'insula a fortement contribué à la reconnaissance de l'ÉI et a ainsi amélioré notre compréhension de cette entité. Les résultats des enregistrements intracrâniens suggèrent que les crises insulaires peuvent être initialement confinées à une région très focale de l'insula avant de se propager, parfois rapidement, aux régions extra-insulaires connectées structurellement à l'insula dont, notamment, l'opercule sus-jacent (4,5,11,67,72). En revanche, il est également fréquent d'observer des crises provenant d'un réseau impliquant à la fois l'insula et l'opercule ou, plus rarement, provenant exclusivement de l'opercule (4,5,11,67,72). Ainsi, afin de différencier une origine operculo-insulaire d'une origine purement insulaire ou operculaire, plusieurs auteurs recommandent d'échantillonner vastement l'insula et la région péri-sylvienne par le biais de multiples électrodes (4,67).

Différentes approches chirurgicales d'implantation d'électrodes ont été proposées pour cibler l'insula (3,5,13,180,182). Une de celles-ci, soit la technique ouverte, implique une microdissection de la vallée sylvienne, l'insertion orthogonale d'électrodes profondes dans le cortex insulaire et l'apposition de grilles sous-durales sur l'opercule sus-jacent (13,180). Cette technique procure un échantillonnage à haute résolution de la portion visible des opercules et permet, par le biais d'une stimulation corticale, de cartographier les structures éloquentes operculaires (3,180). En revanche, elle requiert une large craniotomie et est associée à un risque non négligeable de dommage aux segments M2 et M3 de l'ACM, d'infection, d'hémorragie extra-

axiale, d'œdème et de déficit neurologique (180,183–185). Plus encore, considérant la trajectoire orthogonale des électrodes profondes, l'échantillonnage du cortex insulaire est limité longitudinalement (3). Finalement, cette chirurgie est généralement réalisée d'un seul côté et ne permet donc pas d'enregistrer la région operculo-insulaire bilatéralement (3). La stéréo-électroencéphalographie (SEEG), pour sa part, consiste en une approche chirurgicale minimalement invasive considérée par plusieurs comme l'étalon d'or pour échantillonner l'insula (3). Cette méthode implique l'insertion stéréotaxique d'électrodes profondes au sein de l'insula et de l'opercule par le biais d'incisions cutanées millimétriques (3,182). En plus d'être très peu invasive et donc moins morbide que la chirurgie ouverte, la SEEG procure un échantillonnage dense de l'insula lorsqu'une trajectoire oblique, soit le long de l'axe du cortex insulaire, est choisie (3,182). De plus, la SEEG est une approche sécuritaire pour laquelle les risques d'hémorragie et d'infection sont estimés à moins de 2% et 1%, respectivement (186,187). Finalement, elle permet de réaliser une couverture bilatérale de la région operculo-insulaire (3,180). Cependant, la couverture de l'opercule sus-jacent offerte par les électrodes SEEG est moins dense que celle permise par les électrodes sous-durales, résultant ainsi en un enregistrement operculaire moins étendu et en une cartographie moins précise des régions éloquentes (3,180). En somme, le choix de technique d'implantation peut influencer le risque chirurgical ainsi que la précision de la localisation de l'origine des crises et des régions fonctionnelles. Cela dit, quelle que soit l'approche favorisée, le succès de l'EEGi relève principalement de la pertinence des régions échantillonnées. Or, le choix des régions à cibler est fortement influencé par l'interprétation de la sémiologie des crises ainsi que la validité intrinsèque des investigations non invasives qui, tel que précédemment mentionné, est imparfaite.

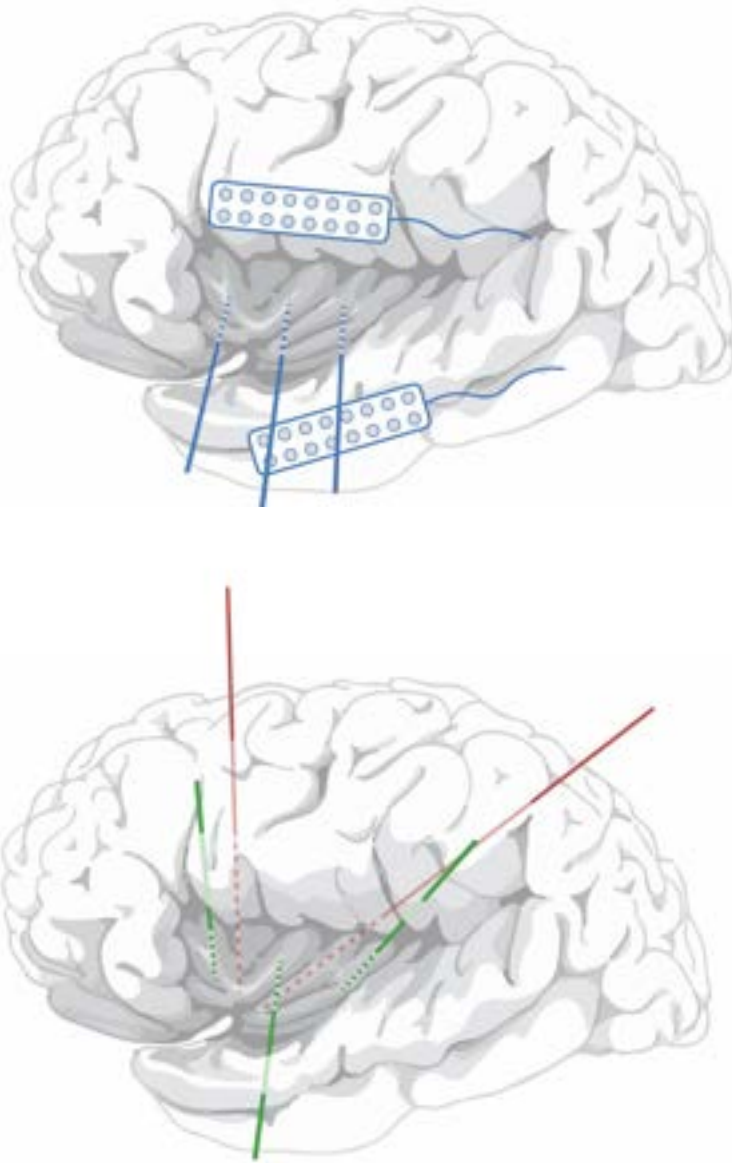


Figure 3 - Différentes approches invasives d'échantillonnage EEG de l'insula. L'illustration du haut décrit la technique ouverte alors que celle du bas décrit la technique stéréo-électroencéphalographique (SEEG). La technique ouverte consiste en l'apposition de grilles sous-durales sur les opercules, la dissection de la vallée sylvienne jusqu'à l'atteinte du cortex insulaire, et l'insertion orthogonale d'électrodes profondes dans l'insula. La technique SEEG consiste en l'insertion stéréotaxique d'électrodes profondes au sein de l'insula par le biais d'une approche transcorticale oblique le long de l'axe insulaire (électrodes rouges) ou d'une approche transoperculaire (électrodes vertes).

2.5 Chirurgie pour épilepsie insulaire

2.5.1 Évolution historique

La localisation enfouie de l'insula et sa contiguïté avec le cortex operculaire éloquent rendent l'ÉI non seulement difficile à diagnostiquer, mais également complexe à traiter chirurgicalement (8,11,30). La chirurgie de l'insula est davantage compliquée par la riche vascularisation qui la recouvre et par la proximité de structures sous-corticales cruciales qui l'avoisinent (8,27,28). Les premières descriptions du traitement chirurgical de l'ÉI nous proviennent de rapports publiés par les groupes de Guillaume et de Penfield au milieu du 20^e siècle (70,160–162). À l'époque, la décision de réséquer l'insula était basée sur les données électrocorticographiques peropératoires obtenues suite à une lobectomie temporale. Lorsque des pointes interictales épileptiformes étaient détectées sur l'insula, celle-ci était réséquée. Cette approche fut ultérieurement délaissée suite à l'analyse de Silfvenius et al. (163) qui révéla que compléter la lobectomie temporale par une insulectomie augmentait significativement le taux de complications chirurgicales et n'avait aucun effet bénéfique sur le contrôle des crises. Depuis, l'introduction de nouveaux tests non invasifs, l'adoption répandue de la SEEG, la meilleure compréhension de l'anatomie fonctionnelle péri-sylvienne ainsi que le développement de techniques microchirurgicales contemporaines ont permis d'améliorer la chirurgie pour ÉI, la rendant significativement plus efficace et nettement moins risquée (4,6,11–15,67). Considérant son issue maintenant favorable, la chirurgie devrait, de nos jours, être considérée pour tous les cas d'ÉI médico-réfractaire (4). Plus encore, la non-considération de l'insula dans la genèse des crises est maintenant reconnue comme une cause importante d'échec de la chirurgie d'épilepsie chez des patients subissant une résection du lobe frontal, temporal ou pariétal (30,188). Ainsi, un traitement

chirurgical de l'insula devrait également être envisagé chez les patients pour lesquels une chirurgie extra-insulaire s'est avérée inefficace.

2.5.2 Techniques chirurgicales

Plusieurs techniques chirurgicales peuvent être employées pour traiter l'épilepsie d'origine insulaire (12,13,165). Brièvement, l'approche ouverte consiste en une craniotomie large et la résection du cortex insulaire par le biais d'un abord trans-sylvien ou trans-operculaire (13). L'abord trans-sylvien requiert une dissection de la vallée sylvienne et l'aspiration du cortex insulaire via multiples corridors créés entre les branches du segment M2 de l'ACM (13). L'abord trans-operculaire, pour sa part, n'implique pas d'ouverture de la vallée sylvienne. Il comporte plutôt la résection de l'opercule frontal, pariétal et/ou temporal et l'aspiration du cortex insulaire en suivant intimement la surface interne de la pie-mère (13). L'abord trans-sylvien est préféré pour les cas d'épilepsie purement insulaire puisque cette technique ne cible que le cortex insulaire (13). L'abord trans-operculaire incorpore la résection combinée de l'insula et de l'opercule et est ainsi favorisé lorsque la zone de début des crises inclut ces deux régions (ÉOI) (13). Ensuite, des techniques minimalement invasives émergentes, incluant la thérapie interstitielle au laser (TIL) et l'ablation par radiofréquence (AR), ont récemment été utilisées pour traiter l'ÉI (12,165). Ces deux méthodes permettent l'ablation de foyers corticaux concis par le biais d'incisions cutanées millimétriques. Elles se sont montrées très peu morbides et particulièrement efficaces pour traiter des zones insulaires épileptiques de petite taille (5,12,189,190).

2.5.3 Issue de la chirurgie

De nombreux centres d'épilepsie ont rapporté leur expérience sur le traitement chirurgical de l'ÉI (12). Bien que de récents rapports prônent l'utilisation de techniques minimalement invasives, l'approche ouverte semble être la méthode la plus souvent utilisée (12). Globalement,

le taux de disparition postopératoire des crises rapporté dans la littérature tourne autour de 70 % tandis que le taux de complications chirurgicales avoisine les 40% (4,5,12,68). Une méta-analyse portant sur la chirurgie d'ÉI a récemment été réalisée par Kerezoudis et al. (12). Leur revue de 19 articles incluait 204 patients ayant subi une résection ou une ablation de l'insula qui, dans certains cas, pouvait être complétée par une chirurgie extra-insulaire. Cette analyse a révélé une disparition de crises au dernier suivi (durée médiane du suivi de 29 mois) chez 64.3% des patients et le développement de complications neurologiques, incluant principalement des déficits moteurs, sensoriels ou langagiers, chez 44% des cas. De manière intéressante, une minorité des complications, soit seulement 22% de celles-ci, étaient permanentes. Bien que le délai de récupération n'ait pas été formellement évalué, il semblerait que, dans les études incluses dans cette méta-analyse, la majorité des déficits se soient rétablis en moins d'un an (12).

2.5.4 Complications neurologiques et mécanismes de récupération

L'issue favorable rapportée par cette méta-analyse ainsi que plusieurs autres études suggère que la chirurgie pour ÉI est efficace (12,175). Son taux de succès se compare d'ailleurs à celui d'une chirurgie fortement acceptée et pratiquée, soit la chirurgie pour ÉLT (191,192). Plus encore, la résection ou l'ablation de l'insula pour contrôle épileptique semble sécuritaire. En raison des risques de dommage, entre autres, aux opercules, aux noyaux gris centraux, aux artères lenticulostrées, aux branches des segments M2 et M3 de l'ACM ainsi qu'aux longues perforantes vascularisant les fibres profondes de matière blanche, la chirurgie de l'insula a longtemps été considérée comme étant risquée (5,12–15,163). Or, bien qu'il soit vrai que le taux de complications est élevé, il est frappant de constater que la grande majorité des déficits récupèrent complètement en quelques mois (12,175). D'ailleurs, cette récupération est indéniablement plus marquée que celle observée suite à la chirurgie pour épilepsie extra-insulaire. En effet, les chirurgies pour

épilepsies du lobe temporal, rolandique et occipital sont associés à des taux de déficits permanents (déficits mnésiques pour l'ÉLT, sensorimoteurs pour l'épilepsie rolandique et visuels pour l'épilepsie occipitale) avoisinant respectivement 50%, 35% et 45% (193–198). Le regain de fonctions suivant la chirurgie pour épilepsie extra-insulaire est de ce fait considérablement limité, renforçant davantage la singularité de la remarquable récupération fonctionnelle associée à la résection insulaire pour contrôle épileptique.

La nature transitoire ou permanente des déficits subséquents à la chirurgie pour ÉI semble dépendre de l'étiologie du handicap. Certains auteurs suggèrent que les complications permanentes résultent de la résection du cortex operculaire, d'une atteinte des artères lenticulostrées alimentant la capsule interne ou, bien que cette théorie soit débattue, d'une lésion ischémique sous-corticale engendrée par un dommage aux PI longues du segment M2 de l'ACM (4,12–14,29,175,199–202). Ces PI longues traversent principalement la partie caudale de l'insula et vascularisent la portion motrice de la corona radiata (28,29). Ainsi, afin d'éviter un déficit moteur potentiellement permanent, certains chirurgiens préconisent d'épargner une sous-portion de l'insula postérieure lors de la résection insulaire (199). En revanche, les déficits transitoires semblent plutôt être expliqués par la rétraction de l'opercule ou, de manière intéressante, par la résection du cortex insulaire (13,14,29). À ce sujet, il semblerait que les complications liées à un dommage limité au cortex insulaire sont presque exclusivement temporaires (13,14,29,175). Cette inférence est d'ailleurs appuyée par la série de Bouthillier et al. (14) dans laquelle aucune des complications attribuées à la perte du cortex insulaire n'était permanente.

Plusieurs dysfonctions postopératoires temporaires, incluant l'altération de sensation thermique ou nociceptive, l'hyposmie, la dysgueusie et l'hyperacousie, semblent attribuables à une atteinte du cortex insulaire en soi (13). Les résultats de la série chirurgicale de Bouthillier et

al. (14,153) suggèrent même que certains déficits moteurs et langagiers transitoires peuvent résulter d'un dommage isolé à l'insula. On pourrait faire valoir que les déficits temporaires attribués à une défaillance insulaire résultent plutôt de la manipulation inévitable du cortex operculaire sus-jacent durant la résection ouverte de l'insula. Or, les résultats de certaines études lésionnelles ont révélé qu'un AVC isolé à l'insula peut engendrer des atteintes neurologiques similaires à celles observées suite à la chirurgie insulaire, tant en ce qui a trait à la nature des déficits qu'à leur réversibilité (84). Plus encore, des lésions purement insulaires réalisées par un abord n'impliquant pas de manipulation operculaire, soit l'AR, ont entraîné, dans l'étude de Mullatti et al. (189), des déficits neurologiques correspondant à une dysfonction insulaire dont de l'hypoesthésie et de la dysgueusie. Même si l'insula seule était touchée dans cette série, le taux global de déficits postopératoires rapporté était encore une fois élevé, soit de 42%, mais seulement une des neuf complications observées était permanente (189). Dans leur ensemble, de nombreuses études semblent suggérer qu'un dommage à l'insula engendre fréquemment des déficits neurologiques et que ces derniers récupèrent dans la grande majorité des cas.

La singulière récupération fonctionnelle observée suite à une offense insulaire demeure à ce jour encore incomprise. Il est possible que la nature transitoire des déficits soit due à une dysfonction corticale réversible engendrée par la manipulation de l'insula durant la chirurgie ou par un œdème postopératoire (153). Ces facteurs sont probablement responsables de la nature éphémère des déficits lorsque ceux-ci sont de très courte durée (quelques jours). Or, le fait que la chirurgie insulaire implique typiquement une destruction irréversible de la région ciblée (résection ou ablation du cortex insulaire) et que la récupération fonctionnelle requiert souvent plusieurs mois (13) suggère que d'autres facteurs sont impliqués. Considérant le vaste réseau de connectivité structurelle de l'insula (9,40), il est fort plausible que des mécanismes de plasticité cérébrale

impliquant une réorganisation structurelle aux régions avoisinantes ou distantes contribuent à la compensation fonctionnelle observée.

3. IRM structurelle pour l'évaluation de l'épilepsie

3.1 Épilepsie et réseau neuronal

Une accumulation de données provenant d'études de modèles animaux et de travaux cliniques chez l'humain indique que des circuits neuronaux pathologiques jouent un rôle fondamental dans la genèse des crises épileptiques et le développement d'épilepsie focale chronique (25). À cet égard, les données électrophysiologiques suggèrent que l'origine et la propagation des crises épileptiques impliquent fréquemment de multiples régions corticales interconnectées (25,203). De plus, les changements histopathologiques engendrés par l'épilepsie focale semblent non seulement affecter la zone présumément responsable du début des crises, mais également des régions corticales plus distantes (25,203). Il n'est donc pas surprenant que, tel que précédemment mentionné, la vision de l'épilepsie ait subi un changement de paradigme majeur dans les dernières années. Alors qu'elle était précédemment définie par une défaillance corticale isolée (désignée foyer épileptique), l'épilepsie focale est maintenant vue comme une condition dont le substrat est un réseau pathologique engageant des régions corticales anormalement excitables (ou « nœuds ») structurellement connectées par des faisceaux de matière blanche aberrants (24,157). Un ou plusieurs de ces nœuds peuvent générer de l'activité épileptique et, par le biais de connexions excitatrices de matière blanche, recruter d'autres nœuds (locaux ou plus distants) au sein du réseau. Lorsque les crises sont récurrentes, les décharges peuvent engendrer des changements structuraux au sein du cortex et des connexions de matière blanche (22,25,211–216,203–210).

Le concept moderne de réseau neuronal s'applique également à des processus neurophysiologiques sains tels que la récupération fonctionnelle subséquente à insulte cérébrale traumatique, ischémique ou chirurgicale (84,217–221). Cette récupération symptomatique, entre

autres observée suite à la chirurgie pour épilepsie, est en partie attribuée à une réorganisation structurelle de circuits neuronaux impliquant des changements morphologiques corticaux et sous-corticaux (217–220).

Certaines modalités d'IRM structurelle permettent de caractériser les structures corticales et sous-corticales composant ces divers réseaux neuronaux (pathologiques ou non pathologiques), et ce de manière entièrement non invasive (17–20,25,203,211,222–224). Deux de ces modalités sont l'analyse d'épaisseur corticale et la tractographie dérivée de l'IRM de diffusion. L'analyse d'épaisseur corticale estime les variations morphologiques du cortex (17,25,203,222,223). La tractographie permet, pour sa part, de dépeindre la structure et la trajectoire des faisceaux de matière blanche ainsi que leur pattern de connectivité (18–20). Ces outils offrent donc une perspective unique pour évaluer, de manière *in vivo*, les altérations associées au réseau pathologique de l'épilepsie focale ainsi que les changements plastiques contribuant à la récupération fonctionnelle postopératoire.

3.2 Analyse d'épaisseur corticale : principes et méthodes

Les premières mesures de l'épaisseur du cortex chez l'humain nous proviennent d'études de coupes histologiques de cerveaux réalisées au tout début du 20^e siècle (32). La caractérisation de la structure du cortex s'est ensuite affinée suite à la description détaillée de la cyto-architecture du cortex deux décennies plus tard (38). Ces travaux ont, entre autres, permis d'établir que l'épaisseur du cortex sain varie entre 1 et 4.5 mm chez l'humain (32,38). Bien que ces trouvailles aient été essentielles à notre compréhension de l'organisation corticale, les techniques employées dans ces études étaient *ex vivo* et ne permettaient donc pas d'étudier les changements morphologiques d'un sujet vivant (32,38). Les avancées en neuroimagerie ont permis, dans les dernières années, le développement d'outils non invasifs de caractérisation du cortex (16,225). À

cet égard, l'analyse d'épaisseur corticale par IRM est une technique qui s'est révélée particulièrement utile à l'évaluation des modifications corticales engendrées par divers processus développementaux, adaptatifs et pathologiques (17,25,224,226–228).

L'analyse d'épaisseur corticale par IRM est un outil puissant permettant d'obtenir des mesures submillimétriques de l'épaisseur du ruban cortical (17,229). Une IRM pondérée en T1 est typiquement suffisante pour calculer l'épaisseur corticale (230). Idéalement, l'acquisition des images T1 est réalisée à haute résolution, incorporant de préférence des voxels isotropes de 0.8 mm ou 1 mm (222). Suite à l'acquisition des images, celles-ci sont traitées. Bien que certaines spécificités du traitement varient selon l'algorithme utilisé, la plupart des méthodes d'analyse d'épaisseur corticale incorporent quatre grandes étapes, soit 1) l'isolation du cerveau suite à l'application d'un masque binaire, 2) la segmentation du tissu en matière blanche, matière grise et liquide céphalorachidien (LCR), 3) l'estimation de l'épaisseur corticale et 4) la normalisation sur un espace standard ou autre gabarit (*template*) spécifié (16,17,225). Cette dernière étape assure que les données d'épaisseur corticale des différents sujets sont alignées permettant ainsi d'effectuer des comparaisons d'aires correspondantes (17,224).

Les méthodes computationnelles d'analyse d'épaisseur corticale peuvent être catégorisées en deux grandes classes : les méthodes surfaciques et les méthodes voxeliques (17,222,223). Les algorithmes surfaciques consistent généralement en la création d'une surface à l'interface matière blanche/matière grise ainsi que d'une surface à l'interface matière grise/LCR, celle-ci étant désignée surface piale (16,231,232). L'épaisseur est ensuite calculée entre les points correspondants de chacune des deux surfaces. Ainsi, une seule valeur d'épaisseur est calculée à chaque point de la surface piale (222,223). Afin de comparer l'épaisseur corticale entre différents sujets, la méthode surfacique requiert un alignement précis des surfaces corticales afin d'apparier

les patterns de plis du cortex et ainsi faire concorder les régions anatomiques correspondantes (233). Bien que communément utilisés, les pipelines surfaciques peuvent être imprécis pour mesurer l'épaisseur corticale en profondeur d'un sillon (222,223). De plus, les surfaces corticales en soi ne permettent pas d'évaluer les structures sous-corticales (222,223). Les algorithmes voxeliques, pour leur part, ne comportent pas l'élaboration de surface (222,223,231,234). Ils impliquent plutôt l'identification des jonctions de matière blanche/matière grise et matière grise/LCR en se basant sur le niveau d'intensité du signal T1 des voxels (222,223,231,234). L'épaisseur corticale est, par la suite, estimée par la longueur de la trajectoire d'une jonction à l'autre (222,223). Contrairement aux méthodes surfaciques, chacun des voxels intersectés par une trajectoire aura une valeur d'épaisseur corticale (les voxels touchés par la même trajectoire auront des valeurs similaires) (222,231). Ainsi, tous les voxels composant le ruban cortical se voient attribuer une mesure d'épaisseur (222,231). Les méthodes voxeliques offrent plusieurs autres avantages méthodologiques. Premièrement, l'assignation d'une valeur d'épaisseur corticale à chaque voxel permet de réaliser des comparaisons inter-sujets à chacune des positions du cortex (comparaisons par voxel) (222,223). Deuxièmement, bien qu'un recalage entre les images des différents sujets soit souvent nécessaire, aucune étape ne nécessite d'aligner et de faire correspondre les points de surface corticale (222,223). Troisièmement, l'incorporation des données voxeliques permet d'extraire des mesures plus appropriées à l'analyse de la matière grise sous-corticale (souvent réalisée par le biais d'une morphométrie voxelique – *voxel-based morphometry*) (222,223). Finalement, l'épaisseur corticale en profondeur d'un sillon est en général plus aisément calculée (222,223). Il convient cependant de mentionner que les comparaisons voxeliques peuvent être biaisées par le fait que les régions corticales plus épaisses contiennent un plus grand nombre de voxels assignés à une valeur donnée d'épaisseur corticale (222,223).

Le pipeline d'analyse d'épaisseur corticale *Advanced Normalization Tools* (ANTs) est un des algorithmes voxeliques les plus fiables et robustes (17,235,236). Cet outil moderne et sophistiqué s'est révélé précis pour mesurer l'épaisseur corticale de cerveaux sains et pathologiques (17,224,226,227). Brièvement, les étapes de ANTs incluent 1) une correction du biais d'intensité d'image, 2) une isolation élaborée du cerveau, 3) une segmentation probabiliste basée sur des *a priori*, 4) une estimation d'épaisseur corticale diffeomorphique ainsi que deux étapes optionnelles, soit 5) une normalisation sur un gabarit spécifié et 6) une parcellisation corticale multi-atlas (17,229). La méthode d'estimation d'épaisseur corticale employée par ANTs, soit la *Diffeomorphic Registration-based Cortical Thickness* (DiReCT), consiste en un modèle sophistiqué incorporant une expansion continue (dite diffeomorphique) des voxels de matière grise profonde (ceux localisés le long l'interface matière blanche/matière grise) vers la jonction matière grise/LCR (229). Une carte probabiliste de niveau d'intensité du signal T1 permet de déterminer le début de l'expansion (voxels de matière grise profonde) et la fin de l'expansion (voxels à la jonction matière grise/LCR) (229). Pour chacun des voxels, une valeur submillimétrique d'épaisseur corticale est ensuite estimée le long d'une trajectoire en fonction de l'expansion (229). Cette estimation est d'ailleurs informée par des données d'épaisseur corticale provenant d'*a priori* (229). Ces mesures d'épaisseur corticale peuvent ensuite être normalisées sur un gabarit et parcellisées par un atlas cortical à des fins de comparaisons inter-sujets ou inter-groupes (229). Le pipeline de ANTs est indéniablement raffiné. Il offre une bonne correspondance spatiale entre les sujets, permet des comparaisons par voxel et propose une estimation d'épaisseur corticale sub-voxellique fiable et répliquable, et ce même dans les régions localisées en profondeur des sillons (17,229,235,236). Il n'est donc pas surprenant que ce pipeline soit considéré comme un outil à la fine pointe de la technologie. Sa capacité à identifier les variations morphologiques corticales

associées à diverses conditions (224,226,227) suggère que le pipeline d'épaisseur corticale de ANTs pourrait permettre de caractériser les changements structurels associés à l'épilepsie focale.

3.3 Altérations d'épaisseur corticale en épilepsie focale

Considérant l'impact connu de l'épilepsie sur le cortex, l'analyse d'épaisseur corticale a été largement utilisée afin de caractériser les variations morphologiques corticales engendrées par des crises récidivantes (203–210). Dans plusieurs études, la distribution des altérations corticales associées à diverses formes d'épilepsie focale s'est révélée étendue (203–210). Dans une large étude multicentrique évaluant les anomalies structurelles à l'IRM chez 2149 patients épileptiques, Whelan et al. (203) ont identifié les patterns d'altérations structurelles de matière grise corticale et sous-corticale de différents types d'épilepsie. Les résultats de cette analyse ont, entre autres, démontré que les patients atteints d'épilepsie focale présentaient un ample pattern d'atrophie corticale et sous-corticale atteignant autant les régions avoisinant la zone du début des crises que des régions éloignées (203). Bien que la distribution des variations morphologiques variât selon l'origine des crises (chaque distribution semblait propre à une origine ictale), le patron d'atrophie de matière grise était vaste pour tous les types d'épilepsie focale inclus, soit les épilepsies des lobes temporal, frontal, pariétal et occipital (203). Plusieurs autres études d'analyse d'épaisseur corticale par IRM ont confirmé l'ampleur des changements corticaux associés à l'épilepsie focale de diverses origines (204,205). À titre d'exemple, l'ÉLT a été associée à un amincissement cortical de la région mésiotemporale, soit la zone d'où les crises proviennent, et à une atrophie de structures plus distantes incluant certaines sous-régions limbiques et fronto-centrales (206–210). Malgré le fait que la pathophysiologie de cette atrophie distante demeure à ce jour débattue, il semblerait qu'elle découle d'altérations cellulaires causées par des décharges pathologiques répétées circulant au sein d'un circuit épileptique donné (206–210). La caractérisation des patterns d'amincissement

du cortex par le biais d'IRM structurelle a ainsi fortement contribué à l'identification du réseau pathologique de diverses formes d'épilepsie focale (203–210).

En somme, les données probantes cumulatives provenant d'une panoplie d'études d'analyse d'épaisseur corticale suggèrent que l'épilepsie focale présente des anomalies corticales diffuses qui s'étendent au-delà de la zone de début des crises, supportant la notion que ce type d'épilepsie est associé à un réseau pathologique. Plus encore, les distributions des perturbations morphologiques observées semblent être relativement distinctes entre les différents types d'épilepsie (203). Ainsi, chaque pattern pourrait potentiellement constituer une signature structurelle propre à un type d'épilepsie.

3.4 IRM de diffusion et tractographie : principes et méthodes

Les dissections *post-mortem* de cerveaux réalisées par Andreas Vesalius ainsi que Arcangelo Piccolomini au 16^e siècle ont offert les premières descriptions de la matière blanche cérébrale chez l'humain (237). Notre compréhension de l'organisation anatomique des faisceaux de matière blanche s'est ensuite peaufinée à travers les années, mais les méthodes d'observations ont quant à elles peu évolué. Il a fallu attendre l'émergence de l'IRM de diffusion en 1985 pour observer un changement de paradigme (238). Cette percée significative en neuroimagerie a permis, pour la première fois, de retracer les faisceaux de matière blanche de manière purement non invasive. Depuis, la caractérisation des connexions de matière blanche s'est nettement affinée, ouvrant la voie vers la description de réseaux cérébraux régissant diverses fonctions neurologiques (239).

L'IRM de diffusion exploite le principe de diffusion des molécules d'eau afin de représenter les fibres de matière blanche (18,240). La diffusion est un processus physique qui est sensible au microenvironnement. Dans un milieu non restreint (sans obstacles), les particules

peuvent diffuser de manière aléatoire. En d'autres termes, les molécules peuvent se déplacer de manière non préférentielle dans toutes les directions. Cette diffusion est dite isotrope. Dans un environnement plus restreint, les particules assument plutôt une diffusion inhomogène dictée par les obstacles environnants. Cette diffusion est pour sa part qualifiée d'*anisotrope*. En IRM de diffusion, la diffusion des molécules d'eau est estimée en mesurant l'atténuation du signal de telle sorte qu'une plus large atténuation corresponde à une plus grande diffusion des particules. La perte de signal est ainsi plus importante (diffusion plus grande) dans l'axe parallèle aux axones de la matière blanche et plus limitée (diffusion plus restreinte) dans l'axe perpendiculaire aux fibres. Le processus de diffusion se rapportant à la matière blanche est ainsi anisotrope. Ultiment, l'information provenant de la diffusion des molécules d'eau peut être utilisée afin d'estimer la géométrie de la structure des axones et ainsi cartographier l'organisation des faisceaux de matière blanche (18,240).

Une bonne acquisition des images de diffusion (*diffusion-weighted images*) est primordiale à la modélisation du signal (18). Une image de diffusion unique ne permet de caractériser qu'une seule direction du processus de diffusion (18). Or, le processus de diffusion est un phénomène tridimensionnel (18). Ainsi, afin de modéliser l'orientation précise du mouvement des molécules d'eau, l'acquisition doit obligatoirement inclure des images obtenues sur plusieurs angles (ou directions) (18). Le nombre de directions d'acquisition aura, entre autres, un impact sur la qualité du modèle d'estimation de diffusion pouvant être généré. À cet égard, suite à l'acquisition des images et le traitement de celles-ci, le signal de diffusion est modélisé. La méthode la plus commune, soit la *diffusion tensor imaging* (DTI), modélise la diffusion des molécules d'eau par le biais d'un tenseur de forme ellipsoïdale pouvant être calculé à partir d'un faible nombre de directions d'acquisition d'images (six axes suffisent) (18,240–242). L'orientation du plus long axe

du tenseur détermine la direction principale du mouvement des molécules et définit ainsi le trajet emprunté par les fibres de matière blanche reconstruites (18,240–242). Bien que la DTI et son modèle de tenseur soient très populaires, ils présentent des limitations majeures. Le modèle de tenseur assume que chaque voxel ne contient qu'une seule orientation de diffusion définie par son plus long axe (18,243,244). Ainsi, une seule orientation de fibres (et donc une seule population de fibres) peut être modélisée pour chaque voxel (18,243,244). Toutefois, de récentes études ont montré que plus de 90% des voxels de matière blanche contiennent de multiples populations de fibres assumant des orientations divergentes (243). Le tenseur ne permet donc pas de prendre en compte les différentes configurations de fibres contenues dans un voxel, incluant les arrangements très courbés et croisés (18,243). Il n'est donc pas surprenant que les faisceaux présentant un grand degré de courbure et/ou incorporant une grande proportion de fibres croisées, incluant le corps calleux et les « fibres en U », soient fréquemment sous-représentés par la DTI (245).

Dans les dernières années, de nouveaux modèles sophistiqués ont été développés afin de contrer les limitations du modèle du tenseur (18,246,247). Bien qu'elles nécessitent classiquement une acquisition à haute résolution angulaire (typiquement ≥ 45 directions d'acquisition), ces techniques modernes de reconstruction permettent de mieux décrire le signal de diffusion en tenant compte de l'hétérogénéité de l'organisation structurelle des fibres contenues dans un voxel (18,246,247). Une de ces approches est la *constrained spherical deconvolution*, soit une technique de modélisation qui permet de créer le *fiber orientation distribution function* (fODF) (18,246,247). Le fODF consiste une fonction de probabilité de distribution, soit une représentation graphique de la probabilité que des fibres se retrouvent dans chacun des axes de l'espace tridimensionnel (18,246,247). Contrairement au tenseur, le fODF permet de distinguer multiples populations de fibres d'orientations distinctes au sein d'un voxel, incluant celles présentant des configurations

croisées et courbées, et ce même si les angles entre ces populations sont aigus (18,246,247). Par conséquent, les fibres reconstruites par le fODF présentent une résolution angulaire supérieure permettant de mieux représenter la courbure et le *fanning* naturels des faisceaux (18,245).

La **tractographie**, ou *fiber tracking*, réfère au processus de faire « croître » itérativement des fibres de matière blanche en assemblant les modèles locaux contenus dans des voxels adjacents (tenseur, fODF ou tout autre modèle estimant l'orientation des fibres) (20,248). La résolution de l'imagerie de diffusion ne permet pas de dépeindre chaque axone individuellement (249). Plutôt, chaque fibre de matière blanche générée par la tractographie, désignée *streamline*, correspond à un amas de plusieurs milliers d'axones assumant une orientation présumément similaire (249). Même s'ils ne sont pas en mesure de distinguer les fibres afférentes des fibres efférentes, la tractographie et ses dérivés peuvent informer sur multiples propriétés morphologiques des faisceaux de matière blanche incluant l'arrangement microarchitectural. Les résultats générés par la tractographie ont d'ailleurs été contre-validés par des études de dissection chez l'humain et ont démontré une bonne correspondance avec la littérature de *tract-tracing* chez les primates (250–253).

De nombreux algorithmes de tractographie se sont révélés utiles et efficaces à la génération de suffisamment de *streamlines* valides pour dépeindre les principaux faisceaux de matière blanche (20,254–256). Or, il semblerait que la reconstruction des *streamlines* générées par les pipelines standards peut être biaisée par plusieurs facteurs incluant la stratégie d'initiation du *tracking*, les critères d'arrêt des fibres ainsi que le masque du cerveau employé (255). À titre d'exemple, des critères d'arrêt stricts basés sur des masques binaires de matière blanche/matière grise peuvent mener à un arrêt prématuré des *streamlines* en raison de la présence d'un effet de

volume partiel, résultant en des *streamlines* se terminant à tort dans le LCR ou la matière blanche (257).

Un algorithme de tractographie élaboré a récemment été développé afin de s'affranchir de certains de ces biais. Le *particle filtering tractography* (PFT) est une approche qui incorpore des contraintes anatomiques afin de s'assurer que les *streamlines* connectent bel et bien deux régions de matière grise (255). Cet algorithme exploite des cartes probabilistes d'intensité de signal T1 afin de contrer l'effet de volume partiel et intègre un mécanisme de *backtracking and re-tracking* lorsqu'une *streamline* atteint erronément le LCR. Il permet ainsi à certaines *streamlines* de passer au voisinage des noyaux gris centraux sans être stoppées prématurément et d'éviter une terminaison précoce des fibres dans le LCR. Ultimement, le PFT permet d'optimiser la densité des faisceaux, procure une meilleure représentation des connexions à trajet complexe (faisceaux très courbés) et offre une reconstruction anatomiquement plus précise des faisceaux connus (255). Plus encore, le PFT peut être bonifié davantage lorsqu'il est combiné à un algorithme complémentaire, soit le *surface-enhanced tractography* (SET) (258). Brièvement, SET est un algorithme novateur qui implique la création d'une surface à l'intérieur de la matière blanche d'un gyrus de laquelle le *tracking* des *streamlines* s'initie et se termine. Lorsque la portion terminale des *streamlines* atteint cette surface, la projection des fibres est modélisée à l'intérieur d'un gyrus. Cette modélisation permet d'orienter les *streamlines* selon un trajet anatomiquement plus précis qui incorpore, entre autres, la représentation du *fanning* des fibres juxtacorticales. Alors que le *tracking* des algorithmes de tractographie standards est souvent biaisé par le fait que les *streamlines* se terminent préférentiellement au sommet du gyrus (« biais du gyrus »), SET s'assure que les fibres puissent atteindre plus uniformément toutes les parois du gyrus, incluant les parois latérales. De ce fait,

SET offre un ciblage cortical plus étendu et recrée des populations de fibres morphologiquement plus justes (258).

3.5 Connectomique structurelle

Le cerveau est un système complexe incorporant un vaste circuit de régions corticales interconnectées (259). Comprendre les patterns de connectivité est ainsi essentiel à la caractérisation des fonctions et dysfonctions cérébrales. À cet égard, les techniques de neuroimagerie modernes ont permis de générer des cartes détaillées de la connectivité du cerveau, également appelées **connectomes** (259,260), et ainsi de donner un aperçu de l'organisation cérébrale à l'échelle macroscopique (261). Puisque la tractographie est le seul outil non invasif permettant de dépeindre les faisceaux de matière blanche de manière *in vivo* (18), il va de soi qu'elle constitue une technique idéale pour détailler la connectivité structurelle du cerveau. Les cartes dérivées de la tractographie se sont d'ailleurs révélées utiles pour décrire les circuits de cerveaux tant sains que pathologiques (19).

Suite à l'incorporation d'un atlas segmentant la matière grise, les *streamlines* recréées par la tractographie peuvent être organisées en faisceaux (ou connexions) distincts interconnectant chacun deux parcelles corticales. La distribution de ces connexions est fréquemment illustrée sous forme d'une **matrice de connectivité** (soit une représentation du connectome structurel). Chacune de ces matrices correspond à « l'empreinte digitale » structurelle d'un sujet et peut ainsi être comparée à celle d'autres individus. Il convient de mentionner que la robustesse et la fiabilité de la création d'une matrice de connectivité dépend fortement de la qualité et de la représentativité des faisceaux reconstruits par la tractographie (19,254,262), d'où l'intérêt d'incorporer des modèles fiables, comme le fODF, et des algorithmes élaborés comme le PFT et SET.

Une des métriques souvent incorporées dans les matrices de connectivité est le nombre de *streamlines* (*streamline count*) reliant deux parcelles (212,215,244,263,264). Cette métrique est typiquement employée afin d'évaluer la « force d'une connexion » et permet ainsi d'inférer l'intensité du lien structurel entre deux régions (212,215,244,263,264). Or, il a été démontré que le nombre de *streamlines* reconstruites est influencé par la longueur, la courbure, le degré d'embranchement (244) ainsi que la largeur des faisceaux de matière blanche (255), et ce même lorsque des algorithmes de tractographie robustes sont employés. Pour ces raisons, le nombre de *streamlines* reliant deux régions ne reflète pas justement la « force d'une connexion » (244). À cet égard, la méthode novatrice *Convex Optimization Modeling for Micro-structure Informed Tractography* (COMMIT) est une approche qui exploite l'information de la microstructure axonale afin d'offrir un marqueur de « force d'une connexion » qui est moins biaisé et biologiquement plus juste, soit le « poids COMMIT » (265). Brièvement, COMMIT consiste en une méthode de pondération qui attribue un poids à chaque *streamline* composant une connexion. Le poids COMMIT d'une *streamline* est une mesure qui quantifie la contribution de chaque *streamline* au signal brut de diffusion de l'IRM (265). En comparant les *streamlines* reconstruites au signal brut de diffusion, COMMIT leur assigne à chacune un poids individuel (265). Le poids COMMIT d'une connexion entre deux régions correspond pour sa part à la somme des poids de chaque *streamline* connectant deux parcelles d'une matrice. Grâce à sa méthode de pondération élaborée, COMMIT a la capacité d'augmenter le poids des *streamlines* composant les minces faisceaux sous-représentés et de diminuer le poids de celles au sein des larges faisceaux souvent surestimés. Cette approche permet, entre autres, de s'affranchir du biais en lien avec la largeur des faisceaux et d'obtenir la contribution réelle de chaque connexion (265). Ainsi, le poids COMMIT

constitue une métrique de « force d'une connexion » qui est précise, représentative et biologiquement interprétable (265).

3.6 Théorie des graphes appliquée au connectome structurel

Les connectomes structurels résultant de la tractographie peuvent être décrits par le biais de la théorie des graphes (19,266,267). La théorie des graphes se veut être un outil mathématique qui modélise les réseaux complexes, comme ceux régissant le cerveau (22). Cette approche a gagné en popularité en neurosciences parce qu'elle procure un formalisme puissant pour décrire l'architecture cérébrale (19,266,267). Elle implique une analyse quantitative permettant de caractériser les propriétés topologiques des réseaux qui, dans ce modèle théorique, sont simplement représentés par une série d'arêtes (connexions de matière blanche) interconnectant des nœuds (régions de matière grise) (19,25,266,267). Plutôt que d'analyser chaque connexion du réseau isolément, les différentes mesures de la théorie des graphes examinent les arêtes et les nœuds en fonction de leur relation avec les autres constituants du réseau. Elles offrent ainsi une vision intégrale de l'arrangement du système (19,266,267). De ce fait, la théorie des graphes permet d'évaluer l'organisation structurelle des réseaux sous-tendant divers processus sains ou pathologiques (19), incluant l'épilepsie focale (22,25,158).

3.7 Altérations de la structure de matière blanche en épilepsie focale

De nombreuses études de neuroimagerie indiquent que des crises récurrentes peuvent engendrer des altérations micro et macrostructurelles des fibres de matière blanche (22,25,211–216,263). À cet égard, les propriétés des faisceaux ont été examinées pour des épilepsies provenant de diverses zones, révélant des changements morphologiques affectant des connexions comprises dans la zone de début des crises ainsi que des régions plus éloignées (22,25,211–216,263). Ces

anomalies semblent aussi bien affecter la microarchitecture de la matière blanche que le pattern macro-organisationnel de connectivité (22,25,211–216,263). Dans une large étude de DTI évaluant les altérations de matière blanche associées à différents syndromes épileptiques, Hatton et al. (211) ont détecté des changements microstructurels s'étendant souvent au-delà de la zone de début des crises. Bien que la nature du substrat de ces anomalies soit incertaine, les propriétés de diffusion mesurées dans cette étude suggèrent que ces altérations pathologiques résultent probablement d'une disruption de myéline et/ou d'une perte axonale liées aux crises épileptiques (211,268,269). Ensuite, les études de tractographie en épilepsie focale ont révélé des patterns d'*hyperconnectivité* impliquant les faisceaux composant le réseau épileptique (212,215,270). À cet égard, bien que les résultats varient entre les études, plusieurs travaux suggèrent que les patients avec ÉLT présentent une augmentation de « force de connectivité » au sein des connexions contenues dans la région temporo-limbique (212,215,270). Ces trouvailles sont d'ailleurs appuyées par les analyses locales de théorie des graphes dans lesquelles une augmentation de la connectivité focale (hausse du *local efficiency*, du *clustering* et/ou du *degree*) a été observée au sein du réseau épileptique des patients avec ÉLT (216,271). Ensuite, des anomalies de connectivité plus distantes peuvent également être observées (215). En effet, comme démontré en ÉLT, les connexions éloignées du réseau focal peuvent présenter une réduction de « force de connectivité » (215,272). Finalement, l'analyse du réseau cérébral dans son ensemble, tel qu'évalué par des mesures globales de la théorie des graphes, a révélé que l'épilepsie focale peut également être associée à des variations affectant la topologie générale du système (213,214,216). Ces altérations incluent une hausse du *characteristic path length* et du *average clustering coefficient* (213,214,216) ainsi qu'une diminution du *global efficiency* et du *small-worldness* (213,273). Elles reflètent essentiellement une désorganisation structurelle impliquant un réseau trop ségrégué et

insuffisamment intégratif, soit un système déséquilibré et concomitamment moins efficace (22,214,274).

Tout comme l'analyse d'épaisseur corticale, la tractographie a grandement participé à la caractérisation des réseaux impliqués dans divers types d'épilepsie focale. Les connectomes structurels dépeints par la tractographie supportent le concept que l'épilepsie focale implique un circuit dysfonctionnel caractérisé par des connexions interrégionales anormalement remodelées. Par ailleurs, le pattern topologique des altérations de connectivité se rapportant à un type d'épilepsie focale pourrait correspondre à un biomarqueur structurel *in vivo* pointant vers l'identification de la zone de début des crises (158).

3.8 Remodelage structurel de la matière blanche suite à la chirurgie pour épilepsie

La chirurgie pour épilepsie peut engendrer des déficits fonctionnels de diverses natures (12,14,192). Cependant, dans certains cas, ces déficits peuvent éventuellement connaître une amélioration (12,14,169,218–220). Ceci est particulièrement vrai pour les dysfonctions se rapportant au langage, à la mémoire et à la reconnaissance d'émotions (275–280). Bien que cette récupération soit généralement partielle, les données provenant de diverses études d'IRMf ont révélé qu'elle est étayée par le recrutement de nouveaux réseaux fonctionnels précédemment inactifs (276–280). Sans surprise, ces réorganisations fonctionnelles semblent sous-tendues par un remodelage structurel. À cet égard, l'IRM de diffusion a permis de révéler que ces patterns de plasticité morphologique impliquent souvent un vaste réseau compensatoire s'étendant parfois aux régions controlatérales à la résection chirurgicale (218–220,281,282). À ce sujet, des études longitudinales de DTI en ÉLT ont dévoilé, en période postopératoire, des remodelages microstructurels qui corrôlaient avec une amélioration de tests neuropsychologiques évaluant le

langage (281,282). Ces changements adaptatifs, pouvant être observés autant aux environs de la région réséquée qu'à distance de celle-ci (218,281,282), traduisent probablement une remyélinisation et/ou une régénérescence axonale des connexions non ciblées par la chirurgie (218,281,282). En outre, l'analyse du connectome structurel dépeint par tractographie a également démontré une corrélation entre l'augmentation de « force de connectivité » au sein de faisceaux préservés par la chirurgie et la récupération fonctionnelle (220). Dans une étude de 35 enfants atteints de divers types d'épilepsie focale extra-insulaire, la résection de la zone de début des crises s'est traduite, plusieurs mois plus tard, par une augmentation du nombre de *streamlines* au sein de connexions controlatérales (faisceaux intrafrontaux et fronto-insulaires) qui corrélait avec une amélioration des fonctions de planification et de mémoire visuelle (220). Selon les auteurs de cette étude, ce renforcement de connectivité est possiblement attribuable à une hausse de densité axonale des faisceaux controlatéraux, processus qui aurait pour but de compenser la perte neuronale causée par la résection chirurgicale (220).

Ces différentes études longitudinales d'IRM de diffusion révèlent que les patterns d'altérations morphologiques observés suite à la chirurgie varient selon le type d'épilepsie focale (218–220,281,282). Or, la distribution temporelle de ces variations est étonnamment comparable entre les études. La majorité des changements plastiques de matière blanche semblent survenir dans les premiers mois suivant la résection de la zone épileptique (218–220,282). Les variations observées paraissent progressivement moins prononcées avec le temps et atteignent parfois même un plateau avant la fin de l'année suivant la chirurgie (218,219). De manière intéressante, ces changements précoces semblent, du moins en partie, correspondre temporellement à l'amélioration fonctionnelle qui, bien que souvent incomplète en chirurgie extra-insulaire, demeure non négligeable (220,282). Pour ces raisons, le pattern de réarrangements subséquents à la chirurgie

pour épilepsie, tel que dépeint par l'IRM de diffusion et ses dérivés, incluant la tractographie, constitue un marqueur prometteur ayant le potentiel d'identifier la plasticité structurelle pertinente sur le plan fonctionnel.

4. Proposition de recherche

4.1 Énoncé du problème

La reconnaissance de l'ÉI est essentielle afin d'adapter le traitement de façon optimale. L'identification juste de la zone de début des crises favorise, entre autres, un meilleur ciblage chirurgical et une amélioration concomitante du contrôle épileptique postopératoire. Les sections précédentes ont mis en évidence que la sémiologie et les investigations non invasives sont souvent insuffisantes pour identifier adéquatement l'origine des crises provenant de l'insula. De plus, bien que l'EEGi soit l'outil diagnostique le plus utile en ÉI, sa contribution dépend grandement de la justesse de l'échantillonnage déterminé par les résultats des tests non invasifs malheureusement souvent approximatifs. Pour ces raisons, l'intégration de nouveaux outils de neuroimagerie améliorant l'identification de l'ÉI constituerait une valeur ajoutée appréciable aux outils diagnostiques traditionnels. À cet égard, tel que précédemment détaillé, l'analyse d'épaisseur corticale et la tractographie se sont révélées, dans plusieurs études, utiles pour distinguer les changements structurels caractérisant les réseaux de diverses formes d'épilepsie focale extra-insulaire. De manière intéressante, ces études ont démontré que les différents types d'épilepsie présentaient des patterns d'altérations structurelles relativement distincts, suggérant ainsi que la distribution d'anomalies morphologiques pourrait constituer une signature structurelle propre à un type d'épilepsie. Cela dit, aucune étude d'IRM structurelle n'a analysé l'architecture corticale ou sous-corticale associée à l'ÉI.

Ensuite, les patients subissant une chirurgie insulaire à des fins de contrôle épileptique présentent fréquemment un déficit neurologique postopératoire. Étonnamment, ces déficits récupèrent, pour la plupart, rapidement et en totalité. L'étendue de cette récupération singulière, qui apparaît plus prononcée que celle observée suite aux chirurgies extra-insulaires, semble

spécifique à la région de l'insula. Or, le mécanisme de compensation expliquant ce phénomène intrigant demeure à ce jour inconnu. À ce sujet, la tractographie a permis de dévoiler la réorganisation structurelle sous-tendant l'amélioration de certains déficits causés par la chirurgie pour épilepsie extra-insulaire, et ce aussi tôt que dans les premiers mois suivant l'intervention. Cependant, aucune étude n'a élucidé les remodelages de connectivité structurelle supportant la récupération fonctionnelle caractéristique de la chirurgie pour ÉI.

4.2 Objectifs et hypothèses

L'objectif global de cette thèse est d'exploiter l'IRM structurelle multimodale afin de décrire les changements morphologiques potentiellement caractéristiques de l'ÉI et d'évaluer le remaniement structurel qui succède à la chirurgie pour ÉI.

Le premier objectif vise à documenter, par le biais d'une analyse d'épaisseur du cortex et de la tractographie, les changements de configuration corticale et de connectivité structurelle associés à l'ÉI. Étant donné les anomalies morphologiques observées en épilepsie extra-insulaire et tenant compte du vaste pattern de connectivité de l'insula, nous émettons les hypothèses suivantes : 1) un pattern d'amincissement du cortex et d'altérations bidirectionnelles (augmentation et diminution) de connectivité des faisceaux de matière blanche serait observé; 2) l'étendue de la distribution des variations structurelles serait à l'image du vaste réseau de l'ÉI. La caractérisation des altérations pourrait permettre de dépeindre le circuit structurel sous-tendant l'ÉI et le pattern spécifique de ces anomalies pourrait constituer une signature pointant vers le diagnostic de cette pathologie difficilement cernable. Ultiment, cet outil diagnostique pourrait potentiellement aider à la reconnaissance de l'origine insulaire des crises et ainsi guider le ciblage chirurgical afin d'optimiser le contrôle épileptique.

Article 1

Obaïd S, Tucholka A, Ghaziri J, et al. **Cortical thickness analysis in operculo-insular epilepsy.**

NeuroImage Clin. Elsevier; 2018;19:727–733.

Lien vers la publication: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.033>

Article 2

Obaïd S, Rheault F, Edde M, et al. **Structural connectivity alterations in operculo-insular epilepsy.** Brain Sci. 2021;11(8):1041.

Lien vers la publication: <https://doi.org/10.3390/brainsci11081041>

Le second objectif vise à utiliser la tractographie en période postopératoire afin de décrire les réarrangements longitudinaux de connectivité structurelle rattachés à la chirurgie pour ÉI. Parallèlement, un objectif secondaire connexe consiste à réaliser une méta-analyse afin de caractériser davantage l'issue clinique postopératoire de cette chirurgie, incluant le profil de complications neurologiques et la temporalité de leurs récupérations. Alors que cette méta-analyse permettrait, entre autres, de confirmer que la chirurgie pour ÉI est effectivement accompagnée d'un rétablissement postopératoire particulièrement favorable, la présence de remodelage architectural dépeinte par tractographie permettrait, pour sa part, de valider le concept de plasticité neuronale suite à une résection de la région insulaire pour épilepsie et de topographier cette réorganisation. En raison de la rapidité et de l'importance de la récupération fonctionnelle observée chez les patients initialement affectés par un déficit résultant d'une chirurgie pour ÉI, nous avançons les hypothèses suivantes : 1) des modifications postopératoires du pattern de connectivité seraient notées au sein de connexions adjacentes et/ou distantes à la résection chirurgicale; 2) l'analyse longitudinale démontrerait que la majeure partie du remodelage structurel aurait lieu précocement, soit dans les premiers mois suivant la chirurgie. Ultiment, la topologie de la

réorganisation postopératoire pourrait contribuer à la caractérisation des structures compensatrices impliquées dans cette singulière récupération fonctionnelle.

Article 3

Obaid S, Chen JS, Ibrahim GM, et al. **Predictors of outcomes after surgery for medically intractable insular epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis.** *Epilepsia Open*. Epub 2022:1–20.

Article 4

Obaid S, Guberman GI, St-Onge E, et al. **Progressive remodeling of structural networks following surgery for operculo-insular epilepsy.**

Article soumis à NeuroImage: Clinical

**CHAPITRE II- ALTÉRATIONS STRUCTURELLES EN
ÉPILEPSIE INSULAIRE**

ARTICLE I

CORTICAL THICKNESS ANALYSIS IN OPERCULO-INSULAR EPILEPSY

Sami Obaïd^{1,2,3}, Alan Tucholka⁴, Jimmy Ghaziri^{2,5}, Pierre-Marc Jodoin⁶, Félix Morency⁶,
Maxime Descoteaux⁶, Alain Bouthillier³, Dang K. Nguyen^{1,2,7}

¹Département de Neurosciences, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁴Barcelona Beta Brain Research Center, Foundation Pasqual Maragall, Barcelona, Spain

⁵Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁶Sherbrooke Connectivity Imaging Lab (SCIL), Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

⁷Service de Neurologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Référence :

Obaïd S, Tucholka A, Ghaziri J, et al. Cortical thickness analysis in operculo-insular epilepsy.

NeuroImage Clin. Elsevier; 2018;19:727–733.

Lien vers la publication: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.033>

Abstract

Background: In temporal lobe epilepsy (TLE), advanced neuroimaging techniques reveal anomalies extending beyond the temporal lobe such as thinning of fronto-central cortices. Operculo-insular epilepsy (OIE) is an under-recognized and poorly characterized condition with the potential of mimicking TLE. In this work, we investigated insular and extra-insular cortical thickness (CT) changes in OIE.

Methods: All participants (14 patients with refractory OIE, 9 age- and sex-matched patients with refractory TLE and 26 healthy controls) underwent a T1-weighted acquisition on a 3T MRI. Anatomical images were processed with Advanced Normalization Tools. Between-group analysis of CT was performed using a two-sided *t*-test (threshold of $p \leq 0.05$ after correction for multiple comparisons; cut-off threshold of 250 voxels) between (i) patients with OIE vs TLE, and (ii) patients with OIE vs healthy controls.

Results: Significant widespread thinning was observed in OIE patients as compared with healthy controls mainly in the ipsilateral insula, peri-rolandic region, orbito-frontal area, mesiotemporal structures and lateral temporal neocortex. Contralateral cortical shrinkage followed a similar albeit milder and less diffuse pattern.

The CT of OIE patients was equal or reduced relative to the TLE group for every cortical region analyzed. Thinning was observed diffusely in OIE patients, predominantly in both insulae and the ipsilateral occipito-temporal area.

Conclusion: Our results reveal structural anomalies extending beyond the operculo-insular area in OIE.

Keywords: Epilepsy; Insula; Operculum; Cortical thickness

Introduction

The insular cortex is a complex integrative structure involved in a variety of functions including autonomic, sensorimotor, viscerosensitive, cognitive and emotional functions (Nieuwenhuys, 2012; Uddin et al., 2017). Recent studies using resting-state or active tasks functional magnetic resonance imaging (fMRI) have unraveled the wide array of somatotopically organized functional circuitry of the human insula, which includes connections with temporolimbic regions, prefrontal, orbitofrontal and premotor cortices, supplementary motor area, primary and secondary somatosensory cortices, cingulate cortex, precuneus and occipital lobe (Cauda et al., 2014, 2011; Deen et al., 2011). Such findings were further corroborated in cortico-cortical evoked potential studies (Almashaikhi et al., 2014) and diffusion tractography studies revealing extensive multilobar connections with the insula (Cerliani et al., 2012; Cloutman et al., 2012; Ghaziri et al., 2017; Jakab et al., 2012).

The wide spectrum of insular connectivity-related functions accounts for the diverse ictal manifestations observed in operculo-insular epilepsy (OIE). Insular seizures may present with various seizure manifestations including visceral, affective, autonomic and sensory auras, motor and non-motor seizure types that can mimic parietal, frontal or temporal lobe seizures and render the clinical recognition of OIE arduous (Nguyen et al., 2009; Obaïd et al., 2017). Moreover, non-invasive electrophysiological and imaging investigations including scalp electroencephalography (sEEG), ictal single-photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) often fail to reveal the precise epileptic origin, eventually requiring invasive EEG monitoring to confirm the location of the epileptic focus (Gras-Combe et al., 2016; Isnard et al., 2000; Mohamed et al., 2013; Ostrowsky et al., 2000; Ryvlin et al., 2006; Weil et al., 2016). For those reasons, OIE remains a diagnostic challenge and probably under-recognized condition. In patients with drug-resistant OIE epilepsy, accurate identification may lead to successful epilepsy

surgery while failure to recognize it may lead to resection of the wrong area and poor post-operative seizure outcome (Nguyen et al., 2009; Obaïd et al., 2017; Surbeck et al., 2010, Alomar et al., 2017; Bouthillier and Nguyen, 2017; Freri et al., 2017; Malak et al., 2009).

Structural MRI analysis enables in vivo evaluation of the human cortex (Bernhardt et al., 2008; Mechelli et al., 2005). Voxel-based morphometry (VBM) is a frequently used quantitative method which allows measurement of gray matter volume or density (Bonilha et al., 2010b; Li et al., 2012). However, VBM has the drawback of neglecting the curvature of the sulco-gyral distribution even when nonlinear registration is performed (Ashburner and Friston, 2000; Lin et al., 2007), ultimately leading to a reduced sensitivity for detecting differences in cortical anatomy. Submillimetric estimation of cortical thickness (CT) is a more anatomically adapted and sensitive technique that allows measurements across the non-linear pattern of the cortical surface by computing the cortical mantle according to its three-dimensional folding (Lin et al., 2007; Thompson et al., 2004; Tustison et al., 2014).

Previous studies evaluating the CT in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) have revealed distant extra-temporal cortical atrophy of temporo-limbic and fronto-central areas, attributed to seizure propagation through the limited connections of mesiotemporal structures (Bernhardt et al., 2010, 2009, 2008; Lin et al., 2007; McDonald et al., 2008). To our knowledge however, no studies have looked at the estimation of CT in patients with OIE. Herein, we sought to assess insular and diffuse extra-insular variations of CT in patients with OIE.

Materials and methods

Participants

We studied 14 patients with long-standing refractory OIE (9 females; 33 ± 7 years; 19 - 46 years; eight right OIEs and six left OIEs) investigated at the University of Montreal Health Center. Of those 14 patients, nine had an epileptic focus involving only a subregion of the insula (six patients with an anterior insular focus and three with a posterior insular focus) and five patients had a more extensive focus involving both the anterior and posterior insulae. The epileptic focus involved one of the adjacent (frontal, temporal or parietal) operculum in all patients.

These patients were compared to two age- and sex-matched control groups composed of 26 healthy individuals with no neurological or psychiatric disorders (13 females; 28 ± 5 years; 23-40 years) and nine patients with medically intractable TLE (5 females; 27 ± 6 years; 18-36 years; four left TLEs and five right TLEs). As per standardised protocol, every epileptic participant underwent a comprehensive evaluation including a detailed history, neurological examination, review of medical records, prolonged scalp EEG-video recordings and a neuropsychological evaluation. Non-invasive imaging investigations were performed in all epileptic patients and included seizure protocol T1, T2 and Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) brain MRI sequences and an ictal SPECT. In addition, magnetoencephalography (MEG) was performed in 12 OIE and three TLE patients to further characterize seizure origin. Confirmation of seizure focus required intracranial EEG recordings in 13 OIE subjects and one TLE participant. Patients with tumoral lesions or vascular anomalies were excluded in both the OIE and TLE groups. All healthy controls (HC) were scanned using the same MRI sequences as the epileptic patients.

MRI and Statistical Analysis

All participants underwent a T1-weighted acquisition on a 3T Achieva X MRI (Philips, the Netherlands) with the following parameters: TR = 8.1 ms; TE = 3.8ms; flip angle = 8°; slices = 176; voxel size = 1×1×1 mm, FOV = 230 × 230 mm with an 8-channels head coil.

As performed in previous studies with TLE (Coan et al., 2014; Yasuda et al., 2010), all images of patients with right-sided OIE or TLE were side-flipped prior to pre-processing which allowed the analysis to be performed uniformly and therefore increase the sample size and the sensitivity of detecting alterations in CT.

Anatomical images were processed with Advanced Normalization Tools - ANTs (Avants et al., 2011; Tustison et al., 2014), which briefly consists in a bias correction of the T1 image, brain extraction, prior-based 6-tissue probabilistic segmentation, cortical thickness estimation and normalisation on the custom template from Open Access Series of Imaging Studies (OASIS-30_Atopos - <http://www.mindboggle.info/data.html>). Resulting from this tool, a cortical thickness volumetric image, in the normalized space, was produced for each subject.

We then used the Statistical Parametric Mapping (SPM) software version 12 (from the Wellcome Trust Centre for Neuroimaging; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) to smooth cortical thickness maps (full width at half maximum of 4 mm) and to perform the second-level analysis in the VBM method (Ashburner and Friston, 2000). We calculated statistical t-maps of the following contrasts: OIE vs. TLE and OIE vs. healthy controls (HC). In the design matrix, we added age and gender as covariates for the OIE vs. HC comparison whereas age, gender, the age at onset of epilepsy, and the duration of epilepsy were included as covariates in the OIE vs TLE analysis. Resulting maps (t-values) were exported to the xjview software (<http://www.alivelearn.net/xjview>) to perform the correction for multiple comparisons (false discovery rate; FDR) and automatically extract

significant regions. We thresholded statistical maps at $p \leq 0.05$ (FDR corrected). A cut-off threshold of 250 voxels was applied in order to include large enough regions with anatomical significance.

We segmented the template obtained from ANTs with Freesurfer 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) to create a 3D representation of the brain for visualisation purpose (Dale et al., 1999). We created a mid-surface, a new surface between the pial and white surface for a better volume-to-surface projection. All results obtained with SPM were projected to the mid-surface.

Student's *t*-test and Pearson's chi-squared test were used to compare continuous and categorical clinical variables respectively among the three groups. We used SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 21.0, Armonk, NY) for statistical analysis of clinical variables.

Results

Patient population

Except for three patients with cortical dysplasia, all OIE patients had non-lesional epilepsies (11 patients) and therefore diagnosis and inclusion of OIE relied mainly on intracranial EEG monitoring findings. None of these patients exhibited sclerosis of the mesiotemporal region. All OIE participants underwent a partial or radical insular resection with or without an operculectomy (Bouthillier and Nguyen, 2017; Malak et al., 2009) with a favourable seizure outcome (Engel class I for 11 patients and II for 3; mean follow-up time 3.9 ± 2.8 years). In all cases, the resection was limited to the epileptic focus: six and three patients underwent an anterior and posterior operculo-insulectomy respectively, whereas five patients had a radical insulectomy with an operculectomy. In the active control group, all TLE patients had hippocampal sclerosis

(HS) and medial temporal lobe epilepsy based on diagnostic investigations. The OIE group was statistically similar to both control groups with respect to age and gender (Table 1). In addition, OIE and TLE participants did not reveal differences regarding the age at seizure onset or duration of epilepsy (Table 1). Informed written consent was obtained from all participants and the study was approved by the University of Montreal Health Center ethics board.

	Age at MRI	Women	Onset	Duration
OIE (n=14)	33 ± 7 (19-46)	9	17 ± 12	16 ± 12
TLE (n=9)	27 ± 6 (18-36)	5	19 ± 9	8 ± 7
Healthy controls (n=26)	28 ± 5 (23-40)	13	NA	NA

Tableau 1 - Demographic and clinical information. Age at MRI, age of onset and duration of epilepsy are presented in years ± SD (age range). No between-group statistically significant differences were observed in any variable.

Group comparison between OIE and healthy controls.

Areas of significant cortical thinning in OIE as compared to HCs are shown in Figure 1. At corrected thresholds, the CT of OIE subjects was equal or reduced relative to HCs. Relative to HCs, patients with OIE showed evidence of widespread cortical thinning. With regards to the temporal area, bilateral reduction in CT was observed in the parahippocampal and fusiform gyri, the temporal pole and the lateral temporal neocortex mainly involving but not limited to the superior temporal gyrus. Within the frontal lobe, bilateral atrophy was noted in the orbitofrontal area (orbitofrontal gyrus, rectus gyrus and olfactory cortex), the mesio-frontal area (superior frontal gyrus, supplementary motor areas and all three parts of the cingulate gyrus) and the lateral

frontal cortices (including all three frontal gyri but mainly the inferior frontal gyrus). The perirolandic (precentral, postcentral and paracentral cortices), temporo-occipital (fusiform, lingual and all three occipital gyri as well as the cuneus and the pericalcarine cortex) and medial parietal regions (precuneus) were also bilaterally atrophied. Within the cerebellum, atrophy was observed on both sides, mainly in the vermis. Additional cortical thinning was detected in the ipsilateral insula and the central operculum while small and scattered clusters were observed in the contralateral supramarginal gyrus. Interestingly, the most prominent cortical atrophy seemed to be located in the perirolandic region, the orbitofrontal area and the mesiotemporal structures for both hemispheres, the superior temporal gyrus mainly ipsilateral to seizure focus and to a lesser extent the ipsilateral inferior frontal gyrus. No region of cortical hypertrophy was observed (Figures 1 and 2).

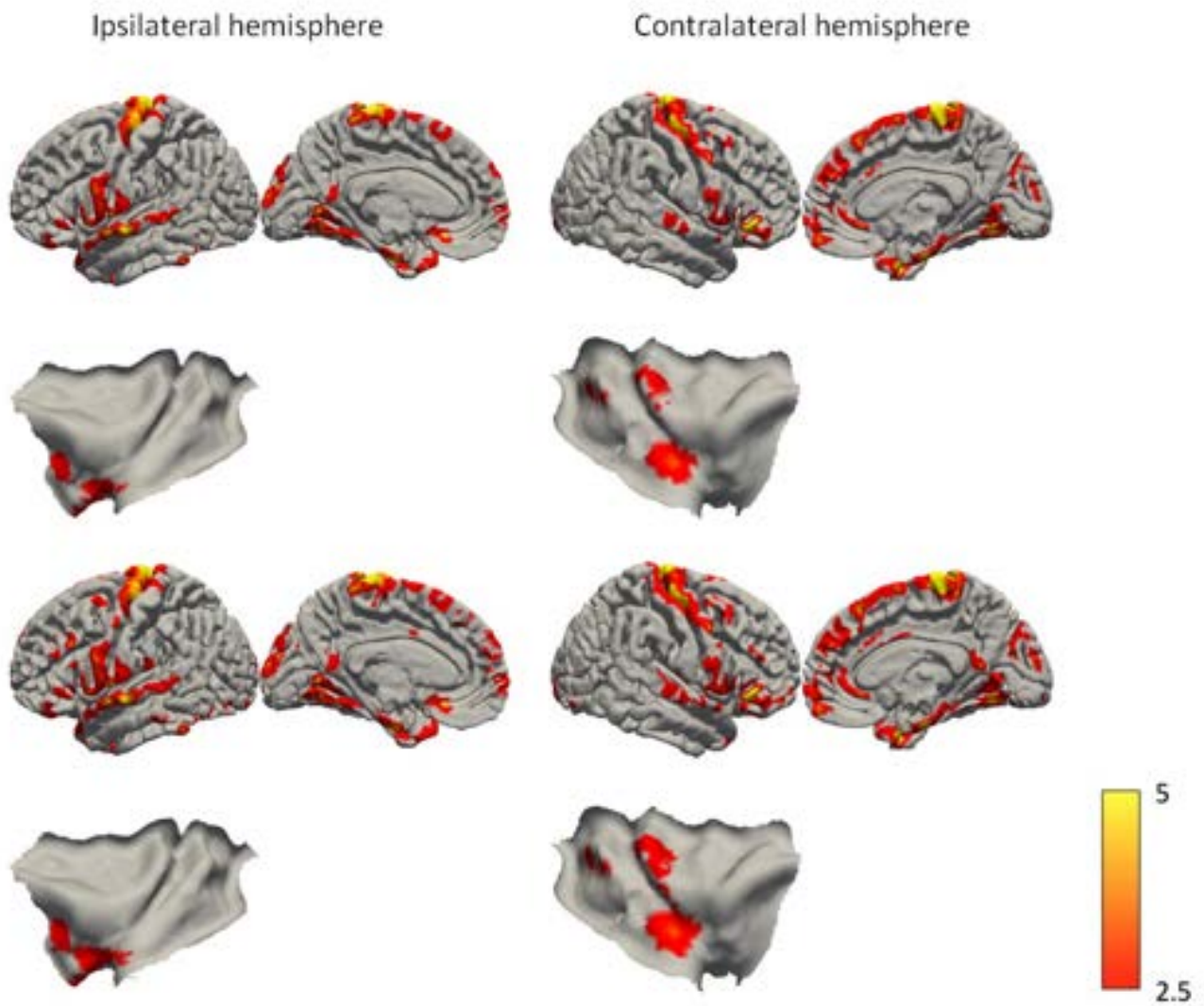


Figure 1 - Group comparison of cortical thickness between OIE participants and healthy controls. Yellow-orange regions indicate reduction of cortical thickness in OIE patients relative to healthy participants. The colour bar corresponds to the t values: higher t values represent more significant atrophy. Analysis was performed with correction for multiple comparisons using False discovery rate. Significance was thresholded at $p \leq 0.05$. Only clusters with a minimum of 250 voxels were included.

Group comparison between OIE and TLE.

Areas of significant cortical thinning in OIE as compared to TLE are shown in Figure 3. Compared to TLE controls, analysis at corrected thresholds revealed diffuse decrease in CT for OIE patients bilaterally. Within the temporo-insular area, bilateral thinning was observed in the insula, mesiotemporal structures as well as the temporal pole and the inferior, middle and superior temporal gyri. Regarding the frontal lobe, bilateral reduction in CT was noted in mesiofrontal (anterior cingulate gyrus, middle cingulate gyrus, supplementary motor area and the superior frontal gyrus) and lateral frontal structures (superior, middle and inferior frontal gyri) as well as in the orbitofrontal area. In addition, the occipito-temporal region (occipital gyri, pericalcarine cortex, lingual gyrus, cuneus and fusiform gyrus), the ventral and dorsal perirolandic region and the cerebellum were also thinner bilaterally. Within the parietal lobe, the precuneus and both superior and inferior parietal lobules were significantly thinner in OIE than in TLE subjects on both sides. Cortical atrophy was also observed in Heschl's gyrus contralateral to seizure focus. There was no region revealing a thinner cortex in patients with TLE.

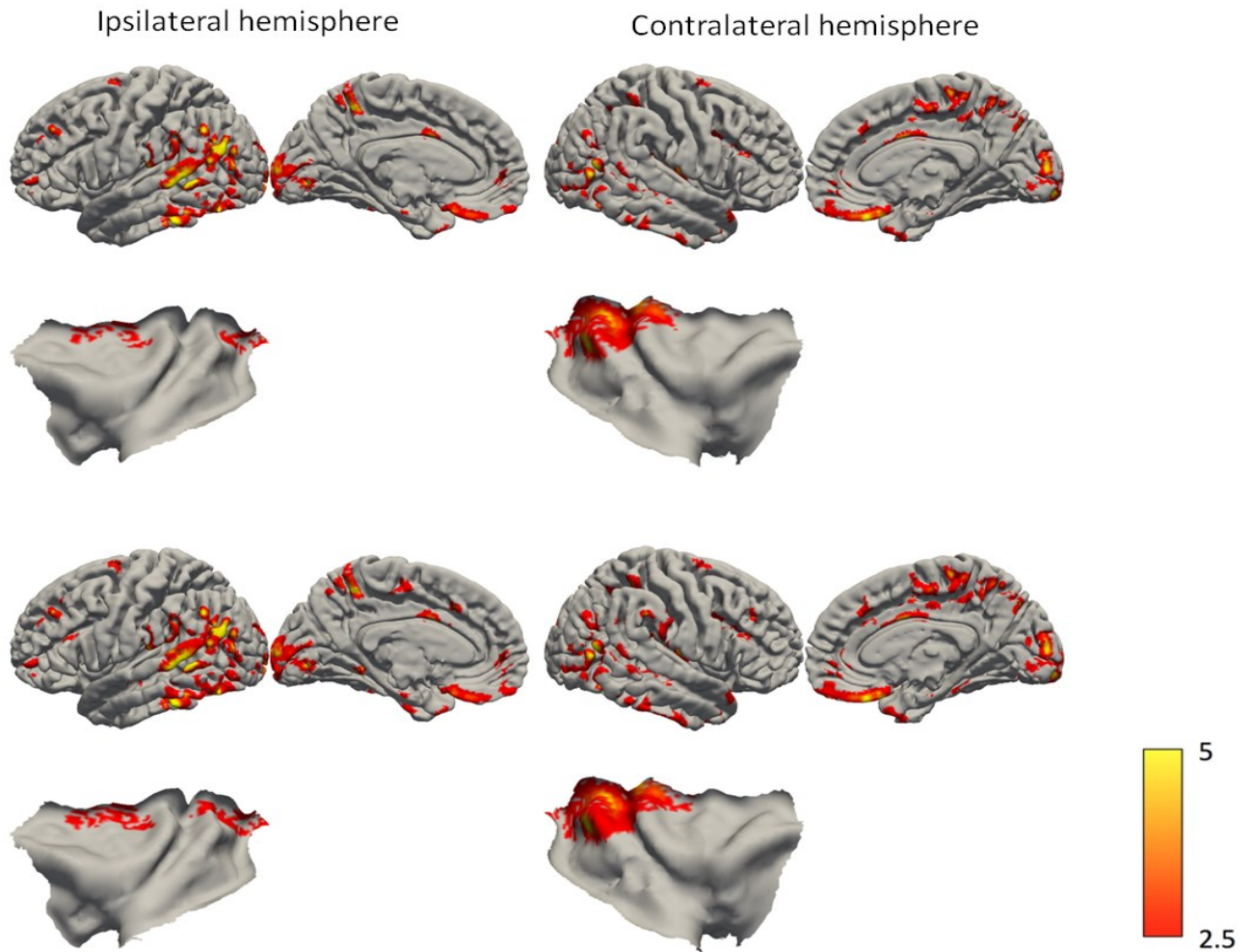


Figure 2 - Group comparison of cortical thickness between OIE and TLE participants. Yellow-orange regions indicate reduction of cortical thickness in OIE patients relative to TLE participants. The colour bar corresponds to the t values: higher t values represent more significant atrophy. Analysis was performed with correction for multiple comparisons using FDR. Significance was thresholded at $p \leq 0.05$. Only clusters with a minimum of 250 voxels were included.

Discussion

We investigated the CT in a group of patients with long-standing OIE. Comparing OIE patients with HCs revealed widespread bilateral cortical thinning mainly in the insula, perirolandic region, orbito-frontal area, lateral temporal neocortex and mesiotemporal structures. In addition, comparing OIE and TLE patients revealed more significant atrophy in OIE predominantly in bilateral insulae and the occipito-temporal cortex.

Patients with OIE revealed widespread atrophy involving insular, temporal and extratemporal areas. Previous functional MRI investigations linked the insula to various cortical areas including mainly temporo-limbic regions and perirolandic areas, and to a lesser extent the prefrontal, parietal and visual cortices (Cauda et al., 2011; Deen et al., 2011). Further evidence of insular connectivity came from intracerebral cortical stimulation using cortico-cortical evoked potentials, which revealed insular connections with adjacent perisylvian and distant neocortical regions involving all four lobes (Almashaikhi et al., 2014). In these studies, the observed functional connectivity was likely related to the white matter circuitry adjoining the insula to the extra-insular cortex (Almashaikhi et al., 2014; Cauda et al., 2011; Deen et al., 2011). Indeed, tract-tracing of the insula in nonhuman primates and human tractography studies revealed concordant widespread cortical connections originating from the insula (Ghaziri et al., 2017; Mesulam and Mufson, 1982; Mufson and Mesulam, 1982). In a recent report using tractography, Ghaziri et al. (2017) identified fibers connecting the insula to the medial and lateral frontal, parietal, temporal and occipital lobes. If one assumes that the propagation of epileptic discharges is directly responsible for cortical thinning, it should come as no surprise that OIE leads to the observed diffuse multilobar cortical atrophy. Whelan et al. (2018) recently reported the largest neuroimaging analysis of cortical thickness for epilepsy which included patients from 24 centers with either idiopathic

generalized epilepsy, focal mesiotemporal epilepsy, focal extratemporal epilepsy or other unclassified syndromes. Although patients with OIE were not included in their study, combining the results of CT in patients with temporal and extratemporal epilepsy (frontal, parietal, occipital, other focal epilepsies not otherwise specified and other unclassified syndromes) revealed widespread atrophy involving the prefrontal area, the perirolandic cortex and the medial and lateral occipital, parietal and temporal cortices. Interestingly, we observed a similar pattern of cortical thinning in patients with OIE, albeit slightly more diffuse, revealing additional atrophy in the insula, orbitofrontal and cingulate gyri. The distribution of atrophy seems to mimic the combined pattern of focal extrainsular epilepsies, further supporting the widespread multilobar connectivity of the operculo-insular area.

We also observed thinner cortical regions in patients with OIE as compared to TLE. Interestingly, we could not identify any region more atrophied in TLE patients compared to OIE patients. The observed findings may potentially be explained by a similar distribution of atrophy for both epilepsies, albeit the degree of atrophy being more severe in OIE. However, although CT analysis comparing TLE patients to HCs was not performed in our study, multiple reports have previously shown a more limited pattern of cortical thinning in TLE, predominantly involving fronto-central and temporo-limbic regions (Bernhardt et al., 2010, 2009, 2008; Lin et al., 2007; McDonald et al., 2008; Whelan et al., 2018). Alternatively, it may be possible that the differential pattern of connectivity of both regions (mesiotemporal area and operculo-insular region) is responsible for the pattern of cortical thinning. Whereas mesiotemporal structures are ‘limitedly’ connected, the insula exhibits a vast array of connections involving the same regions but also the lateral frontal and the medial and lateral parietal and occipital cortices (Bernhardt et al., 2010, 2009, 2008; Lin et al., 2007; McDonald et al., 2008). Such wide connectivity likely reflects the

wider functional spectrum of the insula, a highly integrative region.

We evaluated the CT using the latest-state-of-the-art method of cortical surface analysis, namely ANTs. Coregistration and normalization methods play a critical part in VBM studies, and poorly registered images may lead to irrational findings (Bookstein, 2001). We chose to use the ANTs software because of the symmetric diffeomorphic image registration (Avants et al., 2008) that has been indicated to be one of the best inter-individual co-registrations amongst 14 other methods (Klein et al., 2009). Moreover, this tool produces cortical thickness maps, measured in millimeters, while tools like SPM typically create grey matter volume maps. We believe CT offers a higher inter-individual cortex-to-cortex accuracy. The diffeomorphic registration based cortical thickness (DiReCT) measure derived from ANTs is robust and well established in the literature (Tustison et al., 2014). It keeps a strong correspondence between maps even in the presence of different noise levels, has a good ability to recover buried sulci and deep curvatures, uses a volumetric diffeomorphic correspondence model, incorporates a natural geometric definition of thickness, and encodes thickness measures within the volumic domain, enabling voxel-wise statistics (Das et al., 2009).

The pathophysiology of extra-insular gray matter atrophy observed with CT analysis in epileptic patients remains uncertain. Previous electrophysiological studies in patients with TLE demonstrated that the pattern of atrophy reflects the route of seizure spreading within the temporo- limbic network (Wennberg et al., 2002). Seizure spreading has been shown to result in glutamatergic excitotoxicity within the regions involved in the epileptic network, eventually resulting in neuronal death and dysfunction of inhibitory GABA-ergic interneurons (Bernhardt et al., 2009; Sanabria et al., 2002; Zilles et al., 1999). Ultimately, dysfunctional GABA-ergic activity may contribute to the maintenance of epileptic activity within areas of seizure spreading

(Ragozzino et al., 2005), likely potentiating distant excitotoxicity and concomitant neuronal death. Another possible explanation for the distant cortical atrophy may come from the loss of input from the region of the epileptic focus, resulting in deafferentation and neuronal loss (Bonilha et al., 2010a). Even though these hypotheses originate from studies in TLE, the rationale stems from a dysfunctional epileptic network involving white matter tracts connecting various cortical areas and can therefore also be applied to extra-temporal epilepsies. It is reasonable to believe that the observed atrophy in patients with OIE may result from the same pathological processes affecting a widespread cortical network structurally connected to the insula and its operculae.

Comparing patients with OIE and HCs revealed a widespread pattern of cortical thinning involving all four lobes. Whether these changes have a clinical correlate is unclear but, interestingly, recent studies have identified various neuropsychological deficits in patients with long-standing OIE or patients assessed several months/years after limited damage (in appearance at least) to the operculo-insular area from an ischemic stroke or surgical resection (Baier et al., 2013; Bamiou et al., 2006; Clark et al., 2014; Dronkers, 1996; Mak et al., 2005; Von Siebenthal et al., 2016). For instance, insular damage resulting from focal brain lesions or surgical resection have been associated with various cognitive biases affecting decision-making and impairments in sensitivity to expected value when choosing between risky or safe decisions (Clark et al., 2014; Von Siebenthal et al., 2016). In our study, CT of subregions of the orbito-frontal area, a key region in reward/decision-making circuitry that is functionally and structurally connected to the anterior insula (Canessa et al., 2013; Deen et al., 2011; Ghaziri et al., 2017), was remarkably decreased in patients with OIE. Deficits in temperature perception have also been reported following unilateral damage to the posterior insula (Baier et al., 2014). It is conceivable that the significant perirolandic atrophy found in our study might partially contribute to this deficit in sensorimotor processing.

Our group also previously reported the neuropsychological performance in 18 patients with OIE before and after partial or complete insulectomy (Boucher et al., 2015a). In this study, preoperative neuropsychological assessment revealed that verbal fluency, picture naming and verbal memory encoding were consistently altered in patients with left OIE whereas visuospatial memory encoding was impaired in patients with right OIEs (Boucher et al., 2015a). Interestingly, our study revealed notable cortical atrophy in mesiotemporal and lateral temporal regions mainly ipsilateral but also contralateral to the seizure focus. Finally, impairment in recognition of facial expressions was observed in patients with insular penetrating brain injuries (Boucher et al., 2015b; Dal Monte et al., 2013). Mild occipital atrophy was detected in patients with OIE, potentially contributing to the deficits in visual processing. Whether these neuropsychological deficits are in part explained by subtle damage to areas connected to the insula is purely speculative at this time. Nevertheless, the multimodal functions of the insula and its extensive multilobar structural connections combined with the consistent recruitment of diffuse cortical regions during insular-activating tasks in fMRI studies suggest that extra-insular dysfunction could possibly contribute to the neuropsychological deficits observed in patients with insular damage from various causes including OIE.

The pattern of cortical atrophy in OIE as compared with TLE seems to correspond with the more widespread connections of the insula to adjacent lobes. Patients with TLE were included on the basis of the presence of hippocampal sclerosis and concordant semiology and non-invasive investigations. We would therefore expect to observe more significant atrophy of the mesiotemporal structures in patients with TLE. However, we unexpectedly noted more cortical thinning within this region in patients with OIE than TLE. A possible explanation for this conflicting finding may be related to the difficulty in precisely identifying pure operculo-insular

foci. Patients with suspected insular epileptic foci may in fact exhibit a larger epileptogenic zone that may also involve the mesiotemporal structures (i.e. temporo-insular epilepsy) (Barba et al., 2017, 2007). In our study, invasive monitoring was performed in most patients (13/14) and seizure control was observed in all OIE participants (Engel I/II), suggesting that the epileptic focus may rightfully originate from the insula or its operculae. Furthermore, the duration of epilepsy was similar in both groups and therefore the severity of epilepsy in OIE patients is an improbable explanation for these findings. Alternatively, we believe that the limited resolution of MRI may have resulted in overlapping voxels between the insular cortex and the mesiotemporal structures, two areas only separated by a few millimeters, therefore falsely attributing subregions to the wrong area on the template during normalization.

The present study provides unique information regarding the pattern of cortical atrophy observed in patients with OIE. It is however limited by the number of subjects, which is at least in part attributed to the rarity of OIE. To overcome this limitation, patients with both lesional and non-lesional OIE were combined in the analysis. In this regard, the three patients with insular cortical dysplasia could potentially have increased the CT focally and influence the between-group analysis. However, we observed atrophy within the insula, and excluding those patients who typically exhibit local increase in CT in areas of cortical dysplasia would likely have reinforced our findings. In addition, the anterior and posterior insulae seem to present a differential pattern of connectivity. Various functional and structural connectivity studies have shown that the anterior insula is highly linked to the anterior cingulate gyrus, the orbitofrontal cortex and the prefrontal area whereas the posterior insula is more connected to the perirolandic, parietal and temporoparietal cortices (Almashaikhi et al., 2014; Cauda et al., 2012; Cerliani et al., 2012; Deen et al., 2011; Ghaziri et al., 2017; Zerouali et al., 2016). In our study, the epileptogenic focus

involved either the anterior, posterior, or the whole extent of the insula. It is therefore conceivable that foci within different subregions of the insula might have resulted in distinctive connectivity-related distributions of atrophy.

Despite these drawbacks, the rarity of pure OIEs drove the inclusion and clustering of all patients into a unique group with the aim of optimizing the statistical comparison. Furthermore, patients with right-sided OIE or TLE were side-flipped, allowing the analysis to be performed uniformly. Side-flipping in patients with a unilateral epileptic focus is a frequently performed step in quantitative MRI studies (Keller et al., 2015; Yasuda et al., 2010). Such data pooling enables to improve statistical power and facilitates detection of atrophic regions (Yasuda et al., 2010). A potential limitation lies in the asymmetrical brain atrophy sometimes observed in TLE, revealing a more widespread atrophy in dominant hemisphere TLE (Kemmons et al., 2011; Liu et al., 2016). While this issue is justified in TLE subjects, the inter-hemispheric difference is less marked in OIE subjects for which both structural and functional MRI studies revealed a more similar, albeit not identical, insular connectivity pattern (Cerliani et al., 2012; Deen et al., 2011; Ghaziri et al., 2017). It is therefore conceivable that cortico-cortical insular connections would lead to homologous distribution of cortical atrophy regardless of the side of seizure onset.

Like any neuroimaging tools, ANTs uses the best information it can acquire from the data it is analyzing. Hence, the main limitations are the resolution of the maps, restraining the ability to appropriately map the sulco-gyral anatomy of the regions, as well as the accurate classification of cortical tissues such as white and grey matter in areas heavily myelinated. Other limitations include the smoothness of the images, which reduces the spatial resolution, the different image acquisition protocols and the diverse data processing (Han et al., 2006). In addition, subjective differences such as subjective plasticity or heredity may also play a role (He et al., 2007).

Furthermore, we used a linear model to assess differences between groups, while the brain appears to be changing in a non-linear way, and differently between regions (Sowell et al., 2003). However, with the current number of participants, it would be difficult to run a non-linear analysis, and it is recommended to first assess linear changes and explore non-linear components later with more participants. Another limitation is performing the analysis in the volume and then projecting it to a 3D representation of the surface of the brain. Indeed, because of smoothing and co-registration approximations, part of a significant region may be projected on the wrong gyri and create a spurious cluster (Das et al., 2009). However, we reported the significant regions automatically with xjview on volumic data and 3D representations serve only a visualisation purpose.

Conclusion

Our results reveal, for the first time, insular and diffuse extra-insular atrophy in patients with OIE. The pattern of atrophy in OIE included the insula and adjacent operculae, the orbitofrontal, mesiotemporal and lateral temporal cortices as well as the perirolandic region. In addition, contrasting the CT in patients with OIE and TLE revealed a more significant atrophy in the former. Obviously, these preliminary observations will need to be reproduced in larger studies. Future studies should also attempt to establish if these morphological changes are related to epileptic activity and propagation patterns.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of the Neuroimaging Unit at the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) for their technical assistance.

Funding

This work was supported by the Quebec Bio-Imaging Network (5886), the Canadian Institute of Health Research(CIHR; MOP-BSC-343410-97930-DLGNH) and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada(RGPIN-2016-05216).

Disclosure

Authors report no conflicts of interest.

References

- Almashaikhi, T., Rheims, S., Jung, J., Ostrowsky-Coste, K., Montavont, A., De Bellescize, J., Arzimanoglou, A., Keo Kosal, P., Guénot, M., Bertrand, O., Ryvlin, P., 2014. Functional connectivity of insular efferences. *Hum. Brain Mapp.* 5294, 5279–5294. <https://doi.org/10.1002/hbm.22549>.
- Alomar, S., Mullin, J.P., Smithason, S., Gonzalez-Martinez, J., 2017. Indications, technique, and safety profile of insular stereoelectroencephalography electrode implantation in medically intractable epilepsy. *J. Neurosurg.* 35, 1–11. <https://doi.org/10.3171/2017.1.JNS161070>.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11, 805–21. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>.
- Avants, B.B., Epstein, C.L., Grossman, M., Gee, J.C., 2008. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med. Image Anal.* 12, 26–41. <https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>.
- Avants, B.B., Tustison, N.J., Song, G., Cook, P. a., Klein, A., Gee, J.C., 2011. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage* 54, 2033–2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>.
- Baier, B., Conrad, J., Zu Eulenburg, P., Best, C., Müller-Forell, W., Birklein, F., Dieterich, M., 2013. Insular strokes cause no vestibular deficits. *Stroke* 44, 2604–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001816>.
- Baier, B., zu Eulenburg, P., Geber, C., Rohde, F., Rolke, R., Maihöfner, C., Birklein, F., Dieterich, M., 2014. Insula and sensory insular cortex and somatosensory control in patients with insular stroke. *Eur. J. Pain* 18, 1385–93. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2014.501>.
- Bamiou, D.-E., Musiek, F.E., Stow, I., Stevens, J., Cipolotti, L., Brown, M.M., Luxon, L.M., 2006.

- Auditory temporal processing deficits in patients with insular stroke. *Neurology* 67,614–9.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230197.40410>.
- Barba, C., Barbati, G., Minotti, L., Hoffmann, D., Kahane, P., 2007. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal “plus” epilepsies. *Brain* 130,1957–1967.
<https://doi.org/10.1093/brain/awm108>.
- Barba, C., Minotti, L., Job, A.-S., Kahane, P., 2017. The Insula in Temporal Plus Epilepsy. *J.Clin. Neurophysiol.* 34, 324–327. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000389>.
- Bernhardt, B.C., Bernasconi, N., Concha, L., Bernasconi, A., 2010. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology* 74, 1776–84.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e0f80a>.
- Bernhardt, B.C., Worsley, K.J., Besson, P., Concha, L., Lerch, J.P., Evans, A.C., Bernasconi, N., 2008. Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: Insights on the relation between mesiotemporal connectivity and cortical atrophy. *Neuroimage* 42, 515–524. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.261>.
- Bernhardt, B.C., Worsley, K.J., Kim, H., Evans, A.C., Bernasconi, A., Bernasconi, N., 2009. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Neurology* 72, 1747–54. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345969.57574.f5>.
- Bonilha, L., Edwards, J.C., Kinsman, S.L., Morgan, P.S., Fridriksson, J., Rorden, C., Rumboldt, Z., Roberts, D.R., Eckert, M.A., Halford, J.J., 2010a. Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 51, 519–28.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02506>.

- Bonilha, L., Elm, J.J., Edwards, J.C., Morgan, P.S., Hicks, C., Lozar, C., Rumboldt, Z., Roberts, D.R., Rorden, C., Eckert, M.A., 2010b. How common is brain atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 51, 1774–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02576>.
- Bookstein, F.L., 2001. “Voxel-Based Morphometry” Should Not Be Used with Imperfectly Registered Images. *Neuroimage* 14, 1454–1462. <https://doi.org/10.1006/NIMG.2001.0770>.
- Boucher, O., Rouleau, I., Escudier, F., Malenfant, A., Denault, C., Charbonneau, S., Finet, P., Lassonde, M., Lepore, F., Bouthillier, A., Nguyen, D.K., 2015a. Neuropsychological performance before and after partial or complete insulectomy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 43, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.016>.
- Boucher, O., Rouleau, I., Lassonde, M., Lepore, F., Bouthillier, A., Nguyen, D.K., 2015b. Social information processing following resection of the insular cortex. *Neuropsychologia* 71, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.03.008>.
- Bouthillier, A., Nguyen, D.K., 2017. Epilepsy Surgeries Requiring an Operculoinsular Cortectomy: Operative Technique and Results. *Neurosurgery* 81, 602–612. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx080>.
- Canessa, N., Crespi, C., Motterlini, M., Baud-Bovy, G., Chierchia, G., Pantaleo, G., Tettamanti, M., Cappa, S.F., 2013. The functional and structural neural basis of individual differences in loss aversion. *J. Neurosci.* 33, 14307–17. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0497-13.2013>.
- Cauda, F., Agata, F.D., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., Vercelli, A., D’Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., Vercelli, A., 2011. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage* 55, 8–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.049>.
- Cauda, F., Costa, T., Torta, D.M.E., Sacco, K., D’Agata, F., Duca, S., Geminiani, G., Fox, P.T., Vercelli, A., 2012. Meta-analytic clustering of the insular cortex. Characterizing the meta-analytic

- connectivity of the insula when involved in active tasks. *Neuroimage* 62, 343–355.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.012>.
- Cauda, F., Geminiani, G.C., Vercelli, A., 2014. Evolutionary appearance of von Economo's neurons in the mammalian cerebral cortex. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 104.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00104>.
- Cerliani, L., Thomas, R.M., Jbabdi, S., Siero, J.C.W., Nanetti, L., Crippa, A., Gazzola, V., D'Arceuil, H., Keysers, C., 2012. Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2005–2034.
<https://doi.org/10.1002/hbm.21338>.
- Clark, L., Studer, B., Bruss, J., Tranel, D., Bechara, A., 2014. Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 6098–103.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1322295111>.
- Cloutman, L.L., Binney, R.J., Drakesmith, M., Parker, G.J.M., Lambon Ralph, M. a., 2012. The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural connectivity: Evidence from in vivo probabilistic tractography. *Neuroimage* 59, 3514–3521.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.016>.
- Coan, A.C., Campos, B.M., Yasuda, C.L., Kubota, B.Y., Bergo, F.P., Guerreiro, C.A., Cendes, F., 2014. Frequent seizures are associated with a network of gray matter atrophy in temporal lobe epilepsy with or without hippocampal sclerosis. *PLoS One* 9, e85843.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085843>.
- Dal Monte, O., Krueger, F., Solomon, J.M., Schintu, S., Knutson, K.M., Strenziok, M., Pardini, M., Leopold, A., Raymond, V., Grafman, J., 2013. A voxel-based lesion study on facial emotion recognition after penetrating brain injury. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 8, 632–9.

<https://doi.org/10.1093/scan/nss041>.

- Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9, 179–194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>.
- Das, S.R., Avants, B.B., Grossman, M., Gee, J.C., 2009. Registration based cortical thickness measurement. *Neuroimage* 45, 867–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.016>.
- Deen, B., Pitskel, N.B., Pelphrey, K. a., 2011. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cereb. Cortex* 21, 1498–1506. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq186>.
- Dronkers, N.F., 1996. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 384, 159–61. <https://doi.org/10.1038/384159a0>.
- Freri, E., Matricardi, S., Gozzo, F., Cossu, M., Granata, T., Tassi, L., 2017. Perisylvian, including insular, childhood epilepsy: Presurgical workup and surgical outcome. *Epilepsia* 58, 1360–1369. <https://doi.org/10.1111/epi.13816>.
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Houde, J.-C., Boucher, O., Gilbert, G., Descoteaux, M., Lippé, S., Rainville, P., Nguyen, D.K., 2017. The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cereb. Cortex* 27, 1216–1228. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv308>.
- Gras-Combe, G., Minotti, L., Hoffmann, D., Krainik, A., Kahane, P., Chabardes, S., 2016. Surgery for Nontumoral Insular Epilepsy Explored by Stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 79, 578–88. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001257>.
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., Busa, E., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R., Maguire, P., Rosas, D., Makris, N., Dale, A., Dickerson, B., Fischl, B., 2006. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 32, 180–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.051>.

- He, Y., Chen, Z.J., Evans, A.C., 2007. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb. Cortex* 17, 2407–19. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl149>
- Isnard, J., Guénot, M., Ostrowsky, K., Sindou, M., Mauguière, F., 2000. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 48, 614–623.
- Jakab, A., Molnár, P.P., Bogner, P., Béres, M., Berényi, E.L., 2012. Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain Topogr.* 25, 264–271. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0205-y>.
- Keller, S.S., Richardson, M.P., O’Muircheartaigh, J., Schoene-Bake, J.-C., Elger, C., Weber, B., 2015. Morphometric MRI alterations and postoperative seizure control in refractory temporal lobe epilepsy. *Hum. Brain Mapp.* 36, 1637–47. <https://doi.org/10.1002/hbm.22722>.
- Kemmotsu, N., Girard, H.M., Bernhardt, B.C., Bonilha, L., Lin, J.J., Tecoma, E.S., Iragui, V.J., Hagler, D.J., Halgren, E., McDonald, C.R., 2011. MRI analysis in temporal lobe epilepsy: cortical thinning and white matter disruptions are related to side of seizure onset. *Epilepsia* 52, 2257–66. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03278>.
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B. a., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M.C., Christensen, G.E., Collins, D.L., Gee, J., Hellier, P., Song, J.H., Jenkinson, M., Lepage, C., Rueckert, D., Thompson, P., Vercauteren, T., Woods, R.P., Mann, J.J., Parsey, R. V., 2009. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 46, 786–802. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.037>.
- Li, J., Zhang, Z., Shang, H., 2012. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on unilateral refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 98, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.10.002>.
- Lin, J.J., Salamon, N., Lee, A.D., Dutton, R.A., Geaga, J.A., Hayashi, K.M., Luders, E., Toga, A.W.,

- Engel, J., Thompson, P.M., 2007. Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb. Cortex* 17, 2007–18. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl109>.
- Liu, M., Bernhardt, B.C., Bernasconi, A., Bernasconi, N., 2016. Gray matter structural compromise is equally distributed in left and right temporal lobe epilepsy. *Hum. Brain Mapp.* 37, 515–24. <https://doi.org/10.1002/hbm.23046>.
- Mak, Y.E., Simmons, K.B., Gitelman, D.R., Small, D.M., 2005. Taste and olfactory intensity perception changes following left insular stroke. *Behav. Neurosci.* 119, 1693–1700. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.6.1693>.
- Malak, R., Bouthillier, A., Carmant, L., Cossette, P., Giard, N., Saint-Hilaire, J.-M., Nguyen, D.K.D.B.D.K.D.B., Nguyen, D.K.D.B.D.K.D.B., Hospitalier, C., Hospital, N., Object, C., 2009. Microsurgery of epileptic foci in the insular region. *J. Neurosurg.* 110, 1153–1163. <https://doi.org/10.3171/2009.1.JNS08807>.
- McDonald, C.R., Hagler, D.J., Ahmadi, M.E., Tecoma, E., Iragui, V., Gharapetian, L., Dale, A.M., Halgren, E., 2008. Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 49, 794–803. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01539>.
- Mechelli, A., Price, C., Friston, K., Ashburner, J., 2005. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Curr. Med. Imaging Rev.* 1, 105–113. <https://doi.org/10.2174/1573405054038726>.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., 1982. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J. Comp. Neurol.* 212, 38–52. <https://doi.org/10.1002/cne.902120104>.
- Mohamed, I.S., Gibbs, S.A., Robert, M., Bouthillier, A., Leroux, J.M., Nguyen, D.K., 2013. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia*

- 54, 1950–1959. <https://doi.org/10.1111/epi.12376>.
- Mufson, E.J., Mesulam, M.M., 1982. Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J. Comp. Neurol.* 212, 23–37. <https://doi.org/10.1002/cne.902120103>.
- Nguyen, D.K., Nguyen, D.B., Malak, R., Leroux, J.M., Carmant, L., Saint-Hilaire, J.M., Giard, N., Cossette, P., Bouthillier, A., 2009. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 50, 510–520. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01758>.
- Nieuwenhuys, R., 2012. The insular cortex: a review. *Prog. Brain Res.* 195, 123–63. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6>.
- Obaid, S., Zerouali, Y., Nguyen, D.K., 2017. Insular epilepsy: semiology and noninvasive investigations. *J Clin Neurophysiol* 34, 315–323. <https://doi.org/10.1111/epi.13682>.
- Ostrowsky, K., Isnard, J., Ryvlin, P., Guénot, M., Fischer, C., Mauguière, F., 2000. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41, 681–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00228>.
- Ragozzino, D., Palma, E., Di Angelantonio, S., Amici, M., Mascia, A., Arcella, A., Giangaspero, F., Cantore, G., Di Gennaro, G., Manfredi, M., Esposito, V., Quarato, P.P., Miledi, R., Eusebi, F., 2005. Dysfunction of GABA type A receptors is a dysfunction associated with human drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 15219–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507339102>.
- Ryvlin, P., Minotti, L., Demarquay, G., Hirsch, E., Arzimanoglou, A., Hoffman, D., Guénot, M., Picard, F., Rheims, S., Kahane, P., 2006. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia* 47, 755–765. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00510>.
- Sanabria, E.R.G., Silva, A.V. da, Spreafico, R., Cavalheiro, E.A., 2002. Damage, reorganization, and

abnormal neocortical hyperexcitability in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 43 Suppl 5, 96–106.

Sowell, E.R., Peterson, B.S., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L., Toga, A.W., 2003. Mapping cortical change across the human life span. *Nat. Neurosci.* 6, 309–15. <https://doi.org/10.1038/nm1008>.

Surbeck, W., Bouthillier, A., Nguyen, D.K., 2010. Refractory insular cortex epilepsy: clinical features, investigation and treatment. *Future Neurol.* 5, 491–499. <https://doi.org/10.2217/fnl.10.36>.

Thompson, P.M., Hayashi, K.M., Simon, S.L., Geaga, J.A., Hong, M.S., Sui, Y., Lee, J.Y., Toga, A.W., Ling, W., London, E.D., 2004. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J. Neurosci.* 24, 6028–36. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0713-04.2004>.

Tustison, N.J., Cook, P.A., Klein, A., Song, G., Das, S.R., Duda, J.T., Kandel, B.M., van Strien, N., Stone, J.R., Gee, J.C., Avants, B.B., 2014. Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *Neuroimage* 99, 166–179. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.05.044>.

Uddin, L.Q.L.Q.L.Q., Nomi, J.S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., Boucher, O., 2017. Structure and Function of the Human Insula. *J. Clin. Neurophysiol.* 34, 300–306. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>.

Von Siebenthal, Z., Boucher, O., Rouleau, I., Lassonde, M., Lepore, F., Nguyen, D.K., 2016. Decision-making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 12, nsw152. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw152>.

Weil, A.G., Fallah, A., Lewis, E.C., Bhatia, S., 2016. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 1: invasive monitoring using the parasagittal transinsular apex depth electrode. *J. Neurosurg. Pediatr.* 18, 511–522. <https://doi.org/10.3171/2016.4.PEDS15636>.

- Wennberg, R., Arruda, F., Quesney, L.F., Olivier, A., 2002. Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia* 43, 716–26.
- Whelan, C.D., Altmann, A., Botía, J.A., Jahanshad, N., Hibar, D.P., Absil, J., Alhusaini, S., Alvim, M.K.M., Auvinen, P., Bartolini, E., Bergo, F.P.G., Bernardes, T., Blackmon, K., Braga, B., Caligiuri, M.E., Calvo, A., Carr, S.J., Chen, J., Chen, S., Cherubini, A., David, P., Domin, M., Foley, S., França, W., Haaker, G., Isaev, D., Keller, S.S., Kotikalapudi, R., Kowalczyk, M.A., Kuzniecky, R., Langner, S., Lenge, M., Leyden, K.M., Liu, M., Loi, R.Q., Martin, P., Mascalchi, M., Morita, M.E., Pariente, J.C., Rodríguez-Cruces, R., Rummel, C., Saavalainen, T., Semmelroch, M.K., Severino, M., Thomas, R.H., Tondelli, M., Tortora, D., Vaudano, A.E., Vivash, L., von Podewils, F., Wagner, J., Weber, B., Yao, Y., Yasuda, C.L., Zhang, G., Bargalló, N., Bender, B., Bernasconi, N., Bernasconi, A., Bernhardt, B.C., Blümcke, I., Carlson, C., Cavalleri, G.L., Cendes, F., Concha, L., Delanty, N., Depondt, C., Devinsky, O., Doherty, C.P., Focke, N.K., Gambardella, A., Guerrini, R., Hamandi, K., Jackson, G.D., Kälviäinen, R., Kochunov, P., Kwan, P., Labate, A., McDonald, C.R., Meletti, S., O’Brien, T.J., Ourselin, S., Richardson, M.P., Striano, P., Thesen, T., Wiest, R., Zhang, J., Vezzani, A., Ryten, M., Thompson, P.M., Sisodiya, S.M., 2018. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain* 141, 391–408. <https://doi.org/10.1093/brain/awx341>.
- Yasuda, C.L., Betting, L.E., Cendes, F., 2010. Voxel-based morphometry and epilepsy. *Expert Rev. Neurother.* 10, 975–984. <https://doi.org/10.1586/ern.10.63>.
- Zerouali, Y., Pouliot, P., Robert, M., Mohamed, I., Bouthillier, A., Lesage, F., Nguyen, D.K., 2016. Magnetoencephalographic signatures of insular epileptic spikes based on functional connectivity. *Hum. Brain Mapp.* 0. <https://doi.org/10.1002/hbm.23238>.

Zilles, K., Qü, M.S., Köhling, R., Speckmann, E.J., 1999. Ionotropic glutamate and GABA receptors in human epileptic neocortical tissue: quantitative in vitro receptor autoradiography. *Neuroscience* 94, 1051–61.

ARTICLE II

STRUCTURAL CONNECTIVITY ALTERATIONS IN OPERCULO-INSULAR EPILEPSY

Sami Obaïd^{1,2,3,4*}, François Rheault⁴, Manon Edde⁴, Guido I. Guberman^{4,5}, Etienne St-Onge⁴,
Jasmeen Sidhu⁴, Alain Bouthillier³ Alessandro Daducci⁶, Jimmy Ghaziri², Michel W.
Bojanowski³, Dang K. Nguyen^{1,2,7†}, Maxime Descoteaux^{4†}

¹Department of Neurosciences, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7

²Centre de Recherche du CHUM (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada, H2X 0A9

³Division of Neurosurgery, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, Quebec, Canada, H2X 3E4

⁴Sherbrooke Connectivity Imaging Lab (SCIL), Sherbrooke University, Sherbrooke, Quebec, Canada, J1K 0A5

⁵Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, H3A 2B4

⁶Department of Computer Science, University of Verona, Verona, Italy

⁷Division of Neurology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, Quebec, Canada, H2X 3E4

[†]co-senior authors

Référence:

Obaïd S, Rheault F, Edde M, et al. **Structural connectivity alterations in operculo-insular epilepsy**. Brain Sci. 2021;11(8):1041.

Lien vers la publication: <https://doi.org/10.3390/brainsci11081041>

Abstract

Operculo-insular epilepsy (OIE) is an under-recognized condition that can mimic temporal and extratemporal epilepsies. Previous studies revealed structural connectivity changes in the epileptic network of focal epilepsy. However, most reports use the debated streamline-count to quantify ‘connectivity strength’ and rely on standard tracking algorithms. We propose a sophisticated cutting-edge method that is robust to crossing fibers, optimizes cortical coverage, and assigns an accurate microstructure-reflecting quantitative connectivity marker, namely the COMMIT (Convex Optimization Modeling for Microstructure Informed Tractography)-weight. Using our pipeline, we report the connectivity alterations in OIE. COMMIT-weighted matrices were created in all participants (9 patients with OIE, 8 patients with temporal lobe epilepsy -TLE- and 22 healthy controls -HC). In the OIE group, widespread increases in ‘connectivity strength’ were observed bilaterally. In OIE patients, ‘hyperconnections’ were observed between the insula and the pregenual cingulate gyrus (OIE group vs HC group) and between insular subregions (OIE vs TLE). Graph theoretic analyses revealed higher connectivity within insular subregions of OIE patients (OIE vs TLE). We reveal, for the first time, the structural connectivity distribution in OIE. The observed pattern of connectivity in OIE likely reflects a diffuse epileptic network incorporating insular-connected regions and may represent a structural signature and diagnostic biomarker.

Keywords: Epilepsy, insula, operculum, connectome, diffusion magnetic resonance imaging, tractography

Introduction

The insula is a multimodal area involved in sensorimotor, autonomic, cognitive and socio-emotional functions [1]. Previous functional and structural imaging studies have elucidated the extensive circuitry linking the insula to surrounding frontal, temporal and parietal lobes as well as subcortical structures [2–8]. The various roles of the insula and the ample distribution of the insular connectome may explain the diverse seizure manifestations observed in patients with operculo-insular epilepsy (OIE) that can include symptoms and signs reminiscent of frontal, parietal or temporal lobe seizures [1,9]. Because clinical identification of OIE is challenging, non-invasive electrophysiological and imaging investigations including scalp electroencephalography (EEG) monitoring, magnetic resonance imaging (MRI), single-photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography, and magnetoencephalography (MEG) [10–17] are typically warranted to support the diagnosis of insular epilepsy. However, such diagnostic tools are often limited in their ability to precisely localize the insula as the zone of seizure onset, ultimately requiring an intracranial electroencephalography (icEEG) study to accurately identify the epileptogenic zone [18]. It is likely that OIE remains an under-recognized condition and additional non-invasive methods that would improve its recognition would be a welcome addition to the current diagnostic tools. In this regard, we previously showed that cortical thickness analysis may potentially help as patients with OIE exhibited widespread thinning of the ipsilateral insula and specific extra-insular areas connected to the insula [19].

Recent studies have shown that diffusion-weighted imaging (DWI)-derived tractography may be useful in the study of focal epilepsy notably by preventing complications of epilepsy surgery, assessing the long-term consequences of chronic seizures, and even help distinguish between different types of focal epilepsies [20–27]. Indeed, studies have shown differential

structural brain connectivity patterns in epileptic patients when compared to nonepileptic controls and also between patients with temporal and extratemporal epilepsies [21–27]. Focal epilepsy shows variations in ‘connectivity strength’ (CS) within the epileptic focus and in regions involved in early spread of seizures [21–25,27,28].

Herein, we sought to assess, for the first time, the tractography-derived connectivity pattern in patients with OIE and evaluate if such changes reveal a characteristic and potentially specific distribution of CS alterations within the insular epileptic network. While most structural studies employ standard probabilistic/deterministic or DTI tracking and quantify the CS using the debated streamline-count [22–24,27], we instead implemented a cutting-edge pipeline using surface-enhanced tractography (SET) [29] and Convex Optimization Modeling for Micro-structure Informed Tractography (COMMIT) [30,31] to address some critical limitations of tractography and compute quantitative microstructure-reflecting measures of connectivity. Our method is robust to crossing fibers due to the use of fiber orientation distribution functions (fODF)[32,33], optimizes coverage of the cortex and hard-to-track regions due to SET[29], and allows assigning a quantitative weight per connection thanks to COMMIT[30]. The COMMIT weight represents the intra-axonal cross-sectional area of the actual axonal fibers linking two anatomical areas [30] and therefore provides a more biological marker of CS.

Materials and Methods

Participants

We studied nine patients with long-standing refractory OIE (seven females; 30 ± 8 years; 18-44 years; five right OIEs and four left OIEs) treated at the University of Montreal Health Center. The epileptic focus involved a portion or the whole insula in all patients as well as the adjacent operculum (frontal, temporal or parietal) in eight patients. We also studied two age- and

sex-matched control groups composed of 22 healthy individuals with no neurological or psychiatric disorders (10 females: 29 ± 5 years; 24-40 years) and eight patients with medically intractable TLE (four females; 27 ± 4 years; 20-34 years). Every epileptic patient underwent a standardized comprehensive evaluation including a detailed neurological history and examination, review of medical records, scalp-EEG video recordings of ictal seizures and a complete neuropsychological evaluation. Imaging investigations were performed in every epileptic patient and included seizure protocol T1, T2 and Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) brain MRI sequences as well as an ictal SPECT. In addition, MEG was performed in six OIE patients and three TLE patients to better delineate the seizure focus. Furthermore, an icEEG recording was performed in eight OIE and one TLE participants. In order to specifically study OIE, we only selected patients who had a favourable outcome following a partial or radical insular resection with or without an operculectomy [34,35] (Engel class I for seven patients and II for two patients; mean follow-up time 4.2 ± 1.3 years). Similarly, to ensure confident focus localization, all patients in the TLE group had to have unilateral hippocampal sclerosis and good outcome after anterior temporal lobectomy (Engel class I at last follow-up; mean follow-up time 3.1 ± 1.6 years). A favourable post-operative seizure outcome allowed us to be certain about the localization of the seizure focus for all patients included in this study. All investigations, including both noninvasive tests and icEEG studies, were performed less than a year prior to surgical resection of the epileptogenic zone. Patients with tumoral lesions or vascular anomalies were excluded from the study. All healthy controls (HC) were scanned using the same MRI sequences as the epileptic patients.

Standard protocol approvals and patient consents

The study was approved by the University of Montreal Health Center ethics board and conformed to the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

Image acquisition

All participants underwent the same acquisition protocol consisting of T1-weighted and DWI-weighted sequences on a 3T Achieva X MRI (Philips, the Netherlands). T1-weighted MRI data was acquired with the following parameters: TR = 8.1 ms; TE = 3.8 ms; flip angle = 8°; voxel size = 1 x 1 x 1 mm; FOV = 230 x 230 mm. Diffusion-weighted images (DWIs) consisted of one pure T2-weighted image at $b=0$ sec/mm² image and 60 images with noncollinear diffusion gradients at a $b=1500$ sec/mm².

Image processing and connectivity matrix construction

Following DICOM-to-NifTI conversion of all acquired images [36], we launched Tractoflow version 2.2.0 (Supplementary materials: the code is available online at <https://github.com/scilus/tractoflow/tree/2.2.0>) [37], a recently published robust and efficient fully automatic tractography processing pipeline. Tracking maps obtained using Tractoflow consist of inclusion and exclusion probabilistic volume estimation (PVE) maps defining anatomically-constrained stopping criteria based on the T1 intensity of individual voxels [37,38]. The output of Tractoflow was then further processed through advanced steps to create the structural connectomes using the SCILPY library version 1.0.0 (Supplementary materials: the library is available online at <https://github.com/scilus/scilpy/tree/1.0.0>). Probabilistic streamline tracking was launched using the surface-enhanced particle filtering tractography algorithm version 1.1 (Supplementary materials: the code is available online at <https://github.com/StongeEtienne/set-nf/tree/v1.1.a>) [29,38] computed from constrained spherical deconvolution-derived fODFs [32,33] and the

CIVET surface [39]. SET recreates, within the gyri' white matter, a surface from which the tracking was initiated and terminated. The depth (surface flow) of the recreated surface from the gray/white matter interface is related to the number of iterations chosen, with a larger number of iterations leading to a deeper surface. Ten million streamlines were seeded at a surface flow of 100 iterations. Streamlines were excluded from the tractogram if their length was not within the 5-200 mm range, or if they exhibited significant looping ($>330^\circ$). SET was chosen due to its ability to improve cortical coverage and improve the robustness of connectome building [29].

COMMIT was then used to filter the raw tractogram and compute COMMIT weights of individual streamlines [30]. The Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, RRID:SCR_001847) output computed from native T1 images was used to generate 246 cortical/subcortical regions of interest according to the Brainnetome anatomical atlas [40], to which three additional parcels were added (brainstem -247-, left cerebellum -248-, right cerebellum-249-). The COMMIT-weighted tractogram and Brainnetome parcellations were used to derive COMMIT-weighted structural connectivity matrices. Briefly, the COMMIT weight of a streamline is a measure that quantifies the actual contribution to the diffusion MRI signal of each individual streamline, and is proportional to the cross-sectional area of the biological fibers along their path [30]. The COMMIT weight of a connection corresponds to the sum of the individual weights assigned by COMMIT to each streamline connecting two parcels of the matrix, and was used as a marker of CS in our study. Through its ability to take into account the tracking bias related to variations in bundle width, the COMMIT weight constitutes a more biological proxy than the frequently used, but debated, streamline count [41,42]. Matrices of patients with right-sided OIE or TLE were side-flipped which allowed the analysis to be performed uniformly. Corresponding bundles (connections) that were anatomically dissimilar (high shape variability)

between HCs were excluded from final matrices. To evaluate bundle similarity between HCs, we used a metric computed from bundles binary masks registered in the MNI space. The metric calculates, for every HC, the minimal distance between each non-zero voxel contributing to a specific bundle in a specific HC from the nearest non-zero voxel of the average bundle of HCs. In each HC, the value is obtained by computing the average of the minimal distances for that specific bundle [43]. All bundles with an average minimal distance of more than 4 mm in over 10% of HCs were excluded (masked) in all matrices of the HC, OIE and TLE groups. This criterion allowed the inclusion of anatomically reliable and replicable bundles (Figure 1).

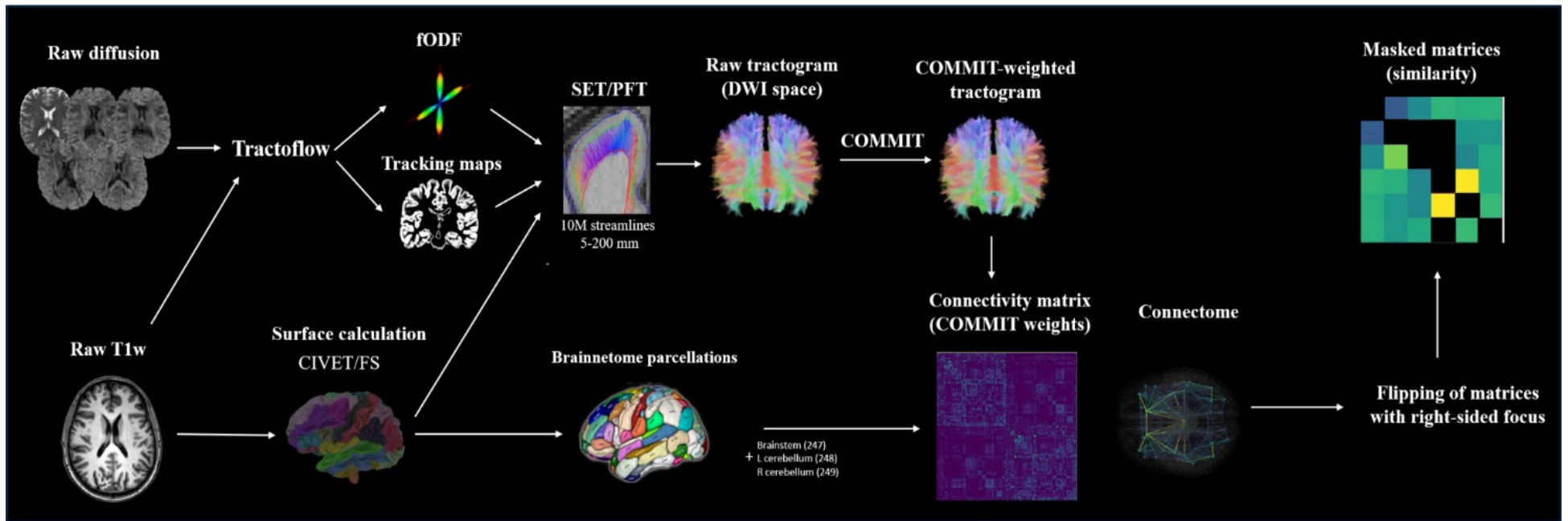


Figure 1 - Processing flowchart. Raw images were processed using Tractoflow. The output of Tractoflow and CIVET-calculated surfaces were used to build the tractogram using SET, which was then processed with COMMIT. In parallel, the Freesurfer-calculated surfaces and segmentation were used to generate Brainnetome parcels. The COMMIT-weighted tractogram and Brainnetome parcellations were used to derive structural connectivity matrices. Matrices of patients with right-sided OIE or TLE were then side-flipped and bundles that were anatomically dissimilar between HCs were excluded in all matrices.

Group comparisons of COMMIT-weighted matrices

COMMIT-weighted 249 x 249 whole-brain matrices were computed. In addition, subnetworks consisting of (i) 6 x 243 matrices linking the six subinsular regions to all 243 extra-insular regions (insula-extrainsula subnetwork matrices) and (ii) 6 x 6 matrices linking the six subinsular regions to each other (insular subnetwork matrices) were built. The similarity mask was created for the 249 x 249 whole-brain network and then recalculated based on (i) the 6 x 243 insula-extrainsula subnetwork and (ii) the 6 x 6 insular subnetwork. COMMIT-weighted matrices and submatrices were then compared in a group analysis using general linear models between (a) patients with OIEs and HCs, and (b) patients with OIE and patients with TLE. Age and gender were added as covariates for the OIE vs. HC comparison whereas age, gender, the age at onset of epilepsy, the duration of epilepsy and the side of epileptic focus were included as covariates in the OIE vs TLE analysis. Limited evidence suggests a vast but poorly characterized epileptic network in OIE [14]. Hence, given a lack of strong hypotheses at the level of the whole-brain network, we performed exploratory analyses for the 249 x 249 matrices. Analyses of subnetworks were then performed using a confirmatory approach. Between-groups difference maps of COMMIT weights were created using a threshold of $p \leq 0.001$ for exploratory analyses of whole-brain matrices and a threshold of false discovery rate (FDR)-corrected $p \leq 0.05$ for confirmatory analyses of both 6 x 243 insula-extrainsula and 6 x 6 insular subnetwork matrices. All group comparisons were implemented using FSL's *randomise* algorithm (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>, RRID:SCR_002823)[44], which used 1000 permutations to build null distributions of group differences for each connection.

Group comparisons of graph theoretic measures

Structural networks can be characterized using graph theory measures, which allow a quantitative analysis of network topological properties that can be used to compare the structural organization of various pathologies, including focal epilepsy [23,25,28,45–49]. Graph measures of each individual whole-brain matrix from all three groups were computed using the Graph Analysis Toolbox (GAT) version 1.5 [50] on MATLAB, version 18.0 (<http://www.mathworks.com/products/matlab/>, RRID:SCR_001622). Using GAT, we built undirected binary adjacency matrices in which any connection with a non-zero COMMIT weight was included in the network. We analyzed regional network measures, calculated for each node, including 1) degree (number of connections to the node), 2) betweenness centrality (number of shortest paths that pass through a node) 3) clustering (fraction of connected triangles around a node) and 4) local efficiency (average of the inverse shortest path length in the neighbourhood a node; correlates with clustering). We also assessed the following global network measures: 1) average degree, 2) average betweenness centrality, 3) average clustering coefficient, 4) characteristic path length (average of the shortest path length across all nodes), 5) global efficiency (average inverse shortest path length) and 6) small-worldness (ratio of average clustering coefficient to characteristic path length) [23,45–47]. The covariates added in connectivity matrices analyses were regressed out from graph theoretic measures. Adjusted measures of whole-brain networks were then compared using two-sample *t*-tests in GAT, and null distributions of group differences were created using 2000 permutations. Between-group comparisons were performed using a threshold of FDR-corrected $p \leq 0.05$ for regional measures and an uncorrected threshold of $p \leq 0.05$ for global measures.

Visualization

Three dimensional projections of structural connections and nodes were visualized using BrainNet Viewer (<https://www.nitrc.org/projects/bnv/>, RRID:SCR_009446) [51] for both comparisons of COMMIT weight matrices and graph theory analyses. The left side of the illustrated brains corresponds to the side of seizure focus.

Results

Patient population

Out of the nine patients with OIE, only three patients exhibited a small focal cortical dysplasia within the operculo-insular region on MRI. For that reason, the location of the epileptic focus relied on icEEG monitoring in all patients. Mesiotemporal sclerosis was absent in all OIE participants but present in all TLE participants. Demographic and clinical data were similar between the OIE, TLE and HC groups (Table 1). Analyses of COMMIT-weighted matrices and graph theoretic measures were therefore undertaken using comparable matched groups.

	Age at MRI	Women	Age of onset	Left-sided epilepsy	Duration
OIE (n=9)	30 ± 8 (18-44)	7	16 ± 10	4	16 ± 12
TLE (n=8)	27 ± 5 (20-34)	4	16.5 ± 10	5	11 ± 10
Healthy controls (n=22)	29 ± 5 (24-40)	10	NA	NA	NA

Tableau 1 - Demographic and clinical information. Age at MRI, age of onset and duration of epilepsy are shown in years ± SD (age range). The Mann-Whitney U test was performed for comparison of continuous variables (age at MRI, age of onset and duration of epilepsy) while the chi-square test was used for categorical variables (gender and side of epilepsy). None of the between-group comparisons revealed statistically significant differences.

Group comparisons of COMMIT-weighted matrices

Comparison of the whole-brain network

The average matrices of COMMIT weights for the OIE, TLE and HC groups are illustrated in Supplementary Material, Figures S1, S2 and S3 respectively. Statistical comparisons revealed significant increases in COMMIT weights bilaterally in multiple bundles of OIE patients as compared to HCs. A pattern of decreased COMMIT weights was also observed but was more limited (Figure 2; Supplementary Material, Table S-1). Similarly, a wider pattern of increased connectivity was detected in OIE patients as compared to TLE patients, both ipsilateral and contralateral to the seizure focus (Figure 3; Supplementary Material, Table S-2).

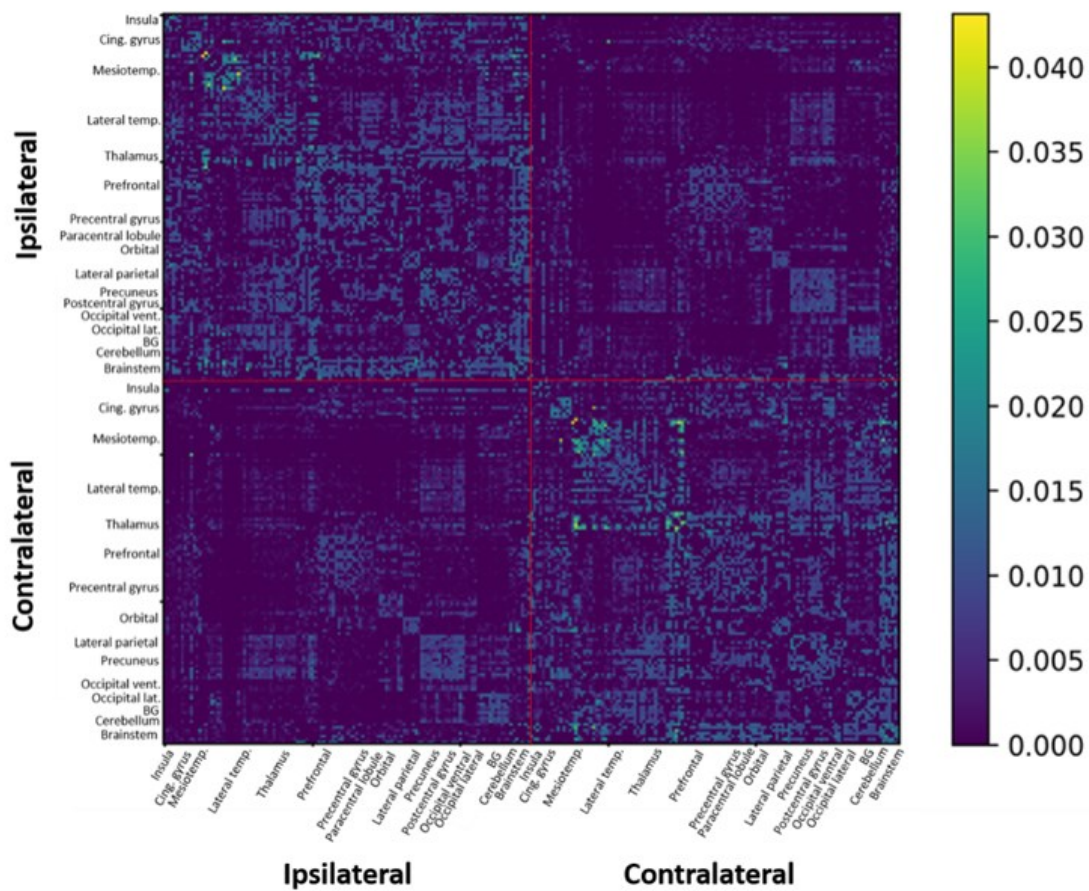


Figure S-1 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix in the OIE group. The matrix was masked based on a similarity threshold calculated in HCs. The colour bar corresponds to the measured COMMIT weight.

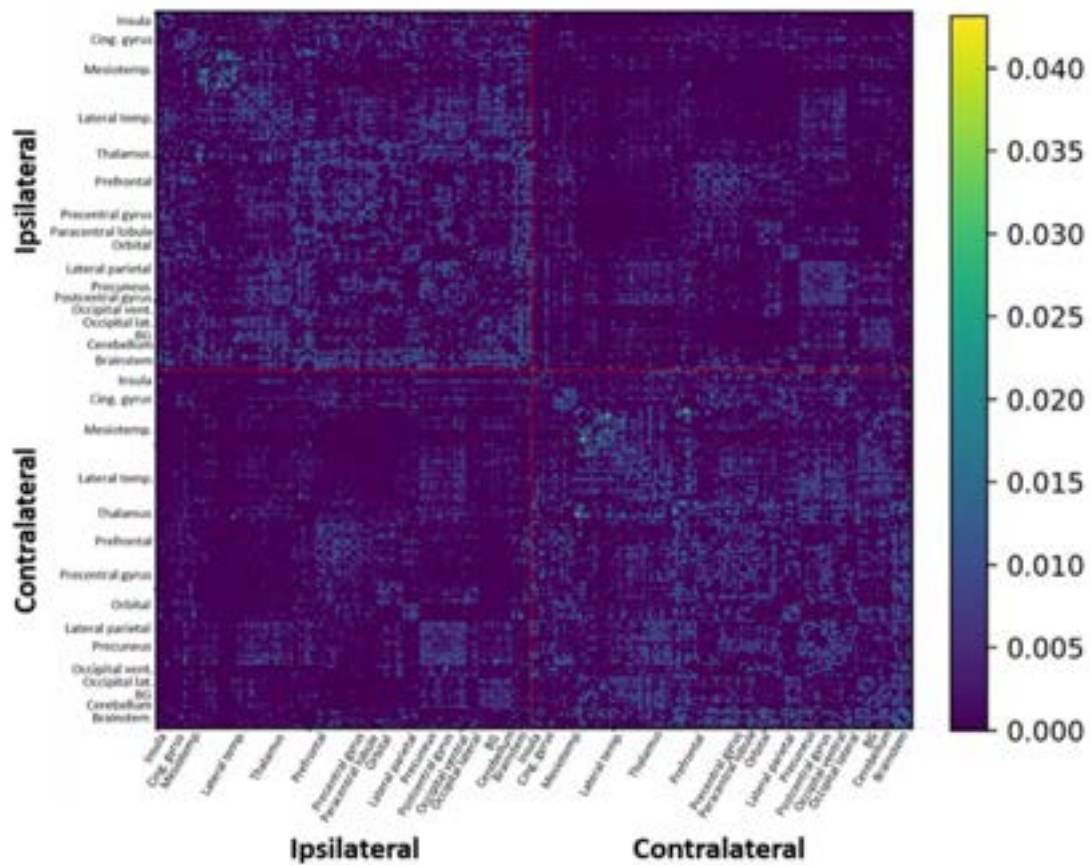


Figure S-2 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix in the TLE group. The matrix was masked based on a similarity threshold calculated in HCs. The colour bar corresponds to the measured COMMIT weight.

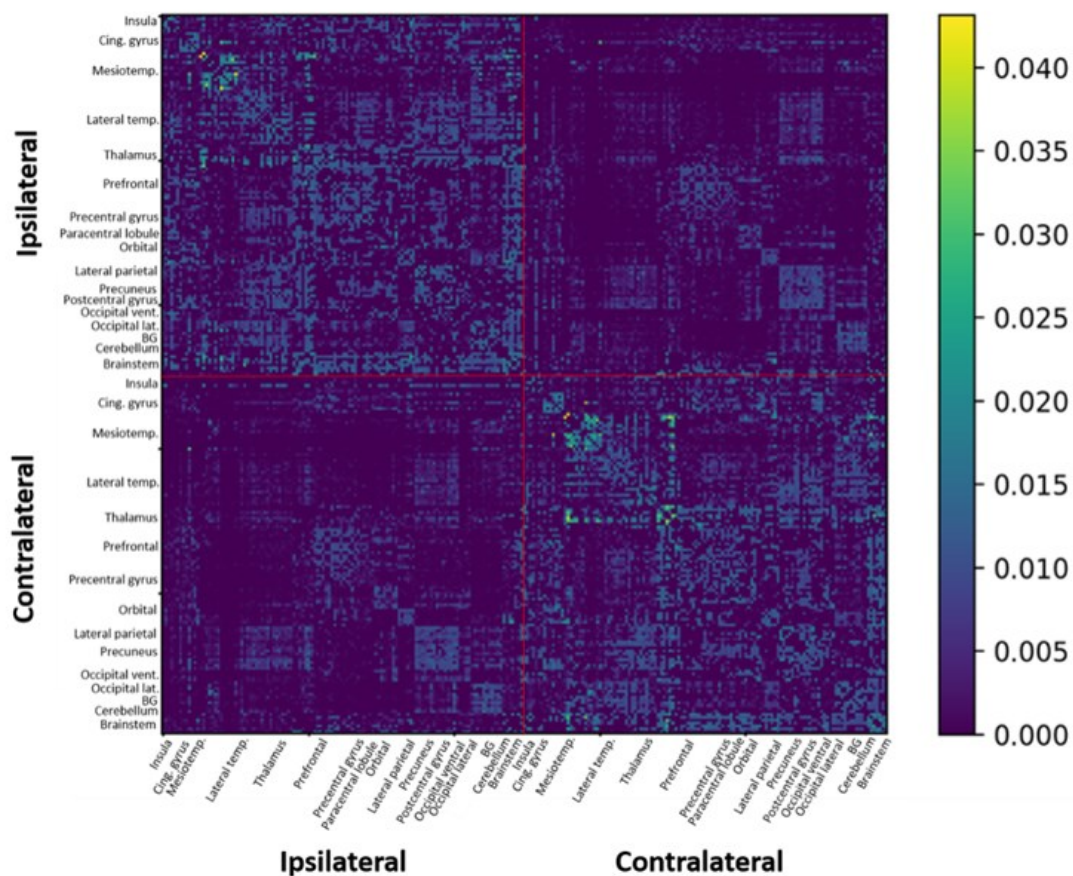


Figure S-3 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix in the HC group. The matrix was masked based on a similarity threshold calculated in HCs. The colour bar corresponds to the measured COMMIT weight.

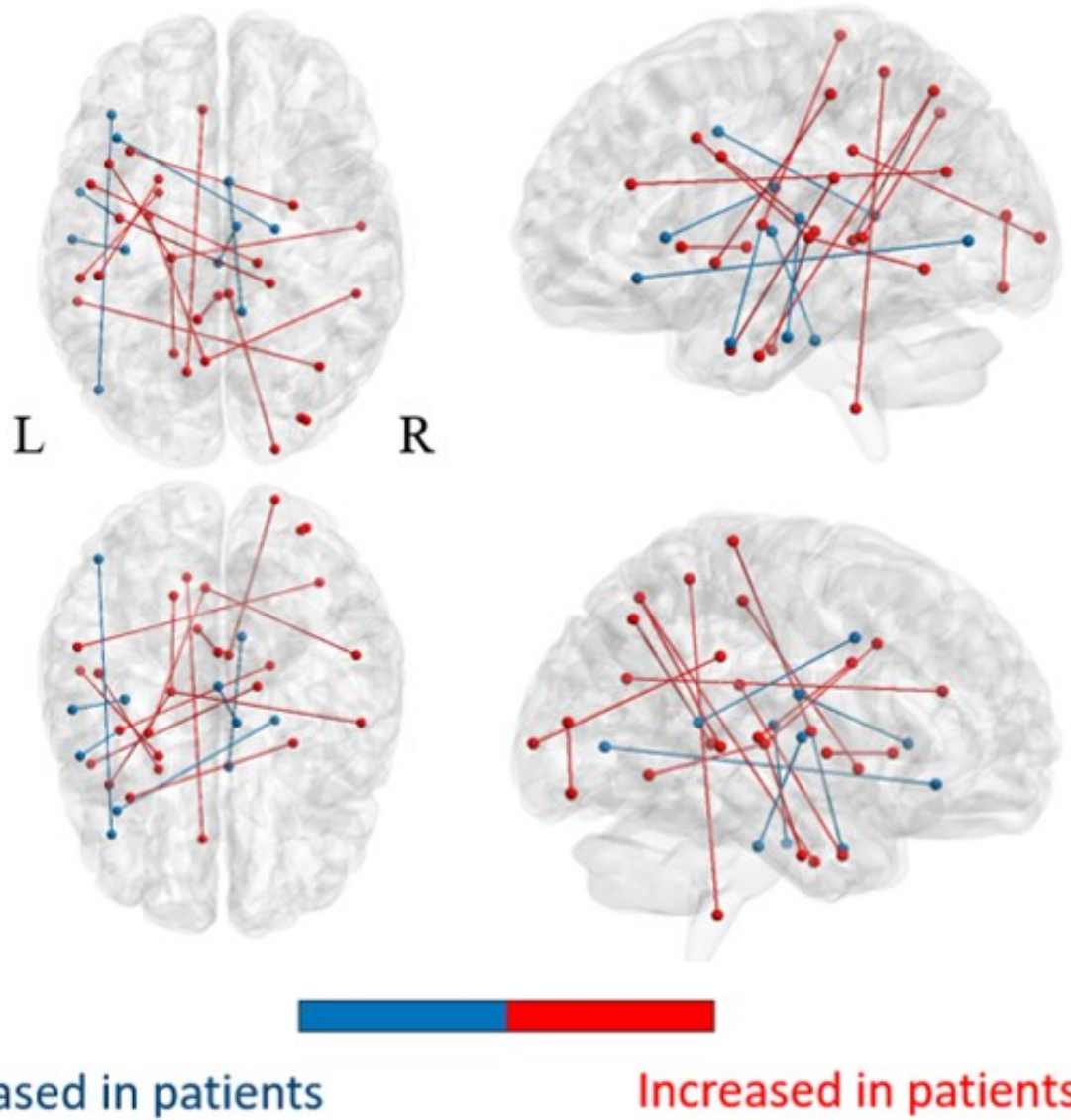


Figure 2 - Illustration of a group comparison of whole-brain COMMIT weights between HCs and OIE patients. Significance was thresholded at $p \leq 0.001$ uncorrected. Matrices in both HCs and OIE patients were masked based on the similarity threshold calculated in HCs.

Reduced connectivity in patients with OIE		
Ipsilateral orbital gyrus	-	Ipsilateral lateral occipital cortex (V5_MT)
Ipsilateral rostral MTG	-	Ipsilateral dorsal granular insula
Ipsilateral ITG (intermediate)	-	Ipsilateral globus pallidus
Ipsilateral frontal operculum	-	Ipsilateral rostral hippocampus
Contralateral caudodorsal cingulate gyrus	-	Contralateral ventral cingulate gyrus
Contralateral medial prefrontal thalamus	-	Brainstem
Increased connectivity in patients with OIE		
Ipsilateral rostradorsal IPL	-	Ipsilateral lateral posterior PHG
Ipsilateral precuneus (medial area 7)	-	Ipsilateral rostral PHG
Ipsilateral precuneus (medial area 5)	-	Brainstem
Ipsilateral dorsomedial parieto-occipital sulcus	-	Ipsilateral pregenual cingulate gyrus
Ipsilateral postcentral (area2)	-	Ipsilateral ventromedial putamen
Ipsilateral dorsal granular insula	-	Ipsilateral pregenual cingulate gyrus
Ipsilateral lateral prefrontal thalamus	-	Ipsilateral MFG (inferior frontal junction)
Ipsilateral lateral prefrontal thalamus	-	Ipsilateral rostral lingual gyrus
Ipsilateral ventrolateral caudal precentral gyrus	-	Contralateral posterior parietal thalamus
Ipsilateral rostoposterior superior temporal sulcus	-	Contralateral rostroventral IPL
Ipsilateral precuneus (medial area 7)	-	Contralateral rostoposterior superior temporal sulcus
Ipsilateral dorsal agranular insula	-	Contralateral dorsolateral putamen
Ipsilateral sensory thalamus	-	Contralateral ITG (intermediate lateral area)
Contralateral lateral occipital cortex (polar cortex)	-	Contralateral postcentral gyrus (trunk region)
Contralateral lateral occipital cortex (polar cortex)	-	Contralateral dorsal cingulate gyrus
Contralateral lateral occipital (inferior occipital cortex)	-	Contralateral lateral occipital cortex (middle occipital gyrus)

Tableau S-1 - Links showing changes in COMMIT weights in OIE patients compared to HCs. Comparisons were performed using general linear models. Significance was thresholded at $p \leq 0.001$ uncorrected. MTG = middle temporal gyrus; ITG=inferior temporal gyrus; IPL = inferior parietal lobule; PHG= parahippocampal gyrus.

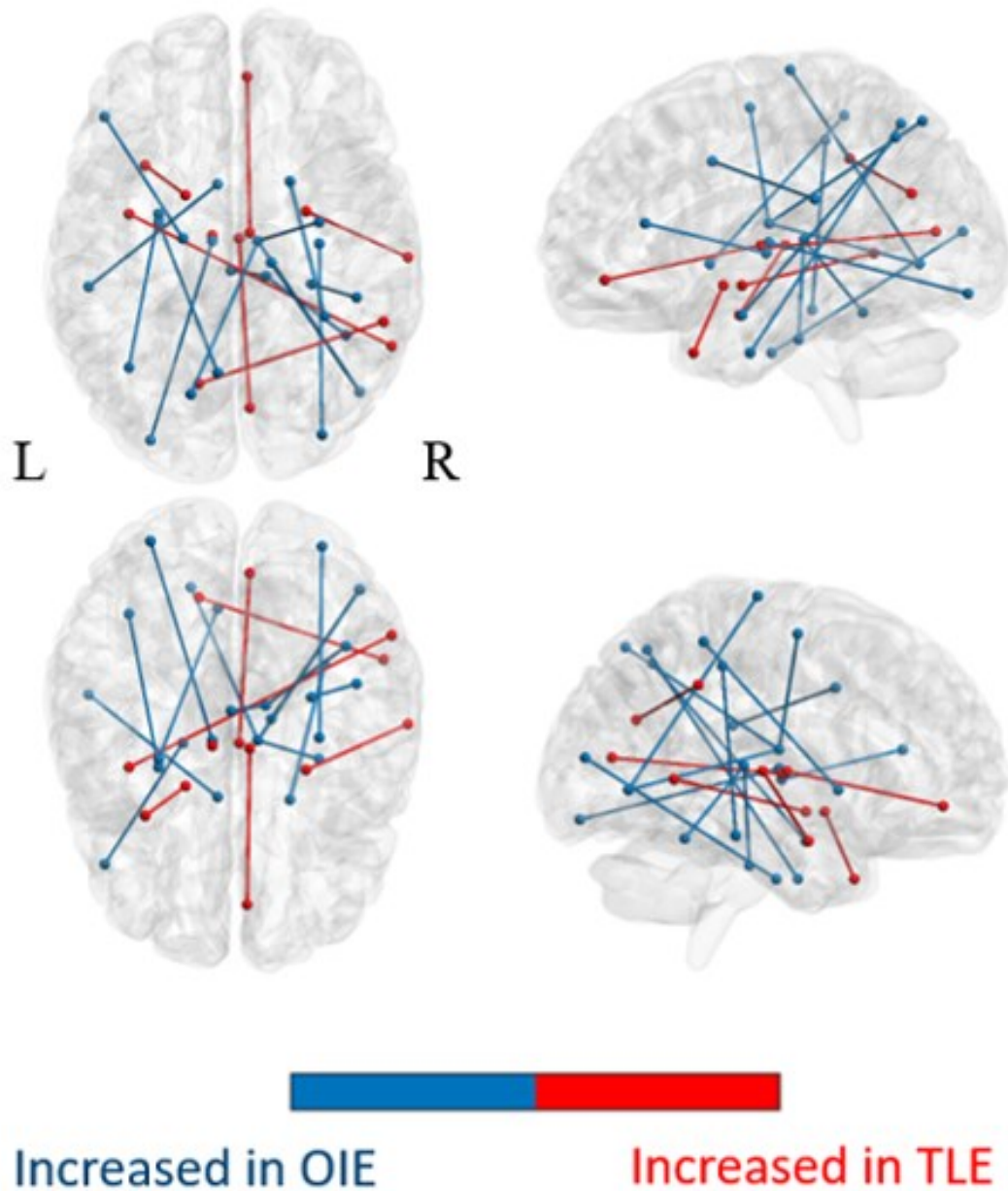


Figure 3 - Illustration of a group comparison of whole-brain COMMIT weights between OIE and TLE patients. Significance was thresholded at $p \leq 0.001$ uncorrected. Matrices in both groups were masked based on the similarity threshold calculated in HCs.

Increased connectivity in patients with OIE		
Ipsilateral rostral PHG	-	Ipsilateral precuneus (medial area 7)
Ipsilateral rostrocaudal IPL	-	Ipsilateral caudodorsal cingulate gyrus
Ipsilateral lateral amygdala	-	Ipsilateral rostradorsal IPL
Ipsilateral premotor thalamus	-	Ipsilateral inferior frontal sulcus
Ipsilateral rostral temporal thalamus	-	Ipsilateral lateral occipital cortex (inferior occipital cortex)
Ipsilateral caudal SPL	-	Contralateral caudal temporal thalamus
Brainstem	-	Contralateral occipital thalamus
Contralateral precentral gyrus (caudal dorsolateral)	-	Contralateral caudal temporal thalamus
Contralateral rostroventral fusiform gyrus	-	Contralateral lateral occipital cortex (middle occipital gyrus)
Contralateral lateral posterior PHG	-	Contralateral rostradorsal IPL
Contralateral lateral occipital cortex (V5_MT)	-	Contralateral precentral gyrus (tongue and larynx regions)
Contralateral ventromedial putamen	-	Contralateral lateral SPL
Contralateral occipital thalamus	-	Contralateral lateroventral fusiform gyrus
Contralateral temporal thalamus	-	Contralateral lateral occipital cortex (V5_MT)
Increased connectivity in patients with TLE		
Ipsilateral medial prefrontal thalamus	-	Ipsilateral caudal medioventral occipital cortex
Ipsilateral rostral temporal thalamus	-	Ipsilateral rostral hippocampus
Ipsilateral medial STG	-	Contralateral rostral hippocampus
Ipsilateral precuneus (dorsomedial p-o sulcus)	-	Contralateral rostoposterior superior temporal sulcus
Ipsilateral medial prefrontal thalamus	-	Contralateral medial orbital
Contralateral caudal STG	-	Contralateral lateral occipital cortex (lateral superior occipital gyrus)
Contralateral dorsolateral MTG	-	Contralateral ventral agranular insula

Tableau S-2 - Links showing changes in COMMIT weights when comparing OIE to TLE patients. Comparisons were performed using general linear models. Significance was thresholded at $p \leq 0.001$ uncorrected. PHG = parahippocampal gyrus; IPL= inferior parietal lobule; SPL = superior parietal lobule; p-o = parieto-occipital; STG = superior temporal gyrus; p-o = parieto-occipital; MTG = middle temporal gyrus.

Comparison of subnetworks

When isolating the insula-extrainsula subnetwork, significant increases in COMMIT weight were noted on the side of seizure focus between the dorsal granular insula and the pregenual cingulate gyrus in patients with OIE as compared to HCs ($p_{\text{FDR}} < 0.05$). However, no variations were observed when comparing the insula-extrainsula subnetwork of patients with OIE to the same network of patients with TLE.

The average insular subnetwork matrices and connectome rings for all three groups are illustrated in Figure 4 and Supplementary Material, Figure S4. Group comparisons revealed a statistically significant increase in COMMIT weight between the dorsal agranular and dorsal granular insula ipsilateral to seizure focus when comparing OIE to TLE patients ($p_{\text{FDR}} < 0.05$; Figure 5). Yet, no differences were noted when contrasting the insular subnetworks of HCs and OIE patients.

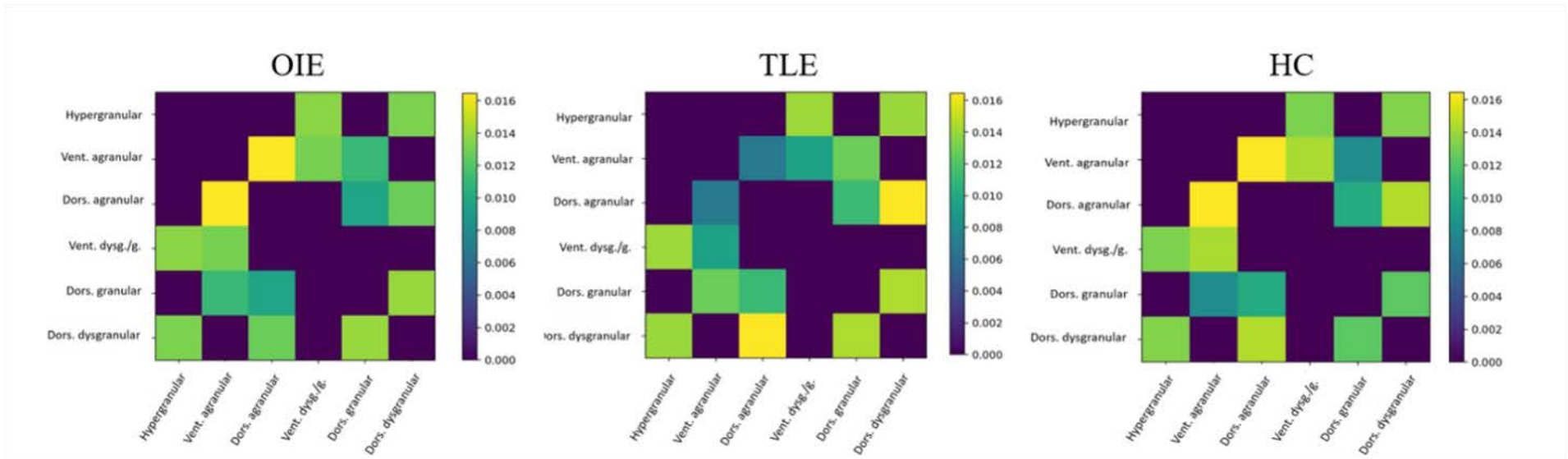


Figure 4 - Average COMMIT-weighted connectivity matrices of the insular subnetwork in OIE, TLE and HC participants. The submatrix was masked based on a similarity threshold calculated from the insular submatrices of HCs. The colour bar represents the measured COMMIT weight. Vent.= ventral; Dors.= dorsal; dysg./g. = dysgranular/granular

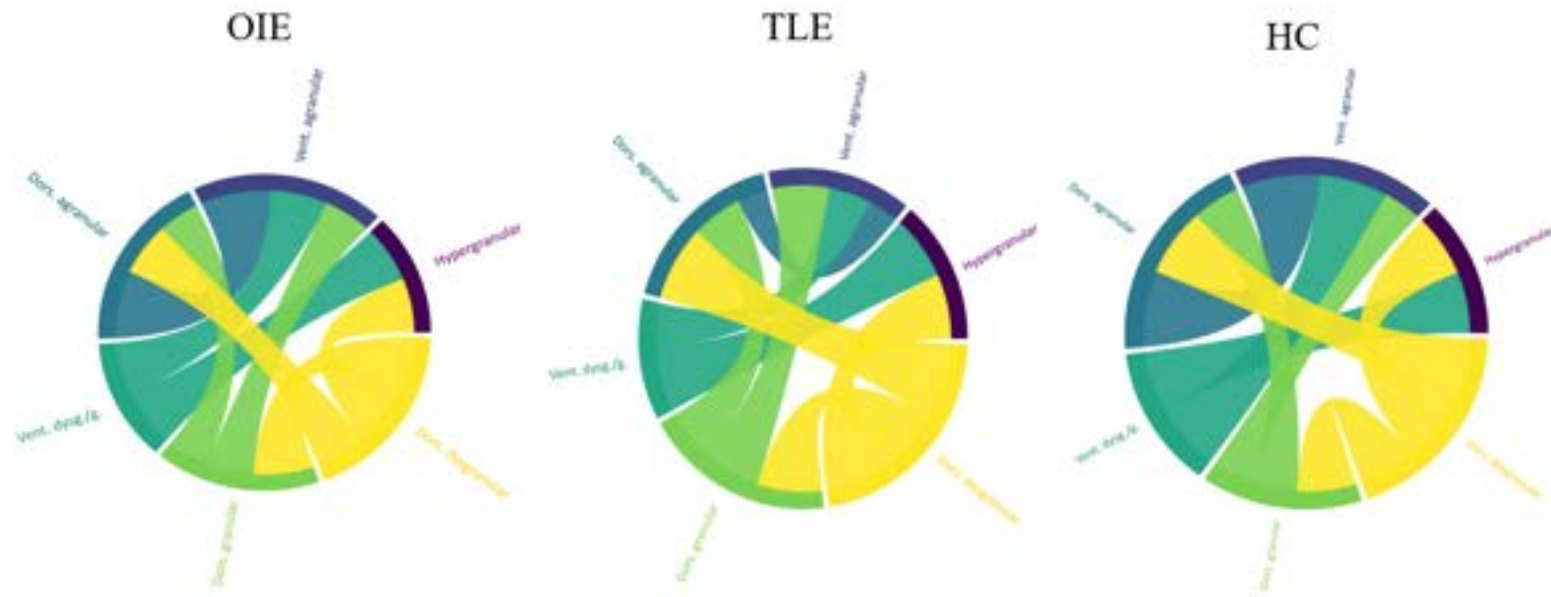


Figure S-4 - Average COMMIT-weighted connectome rings of the insular subnetwork in OIE, TLE and HC participants. The submatrix was masked based on a similarity threshold calculated from the insular submatrices of HCs. The width of the colored connections is proportional to the COMMIT weight of the connection. Vent.= ventral; Dors.= dorsal; dysg./g. = dysgranular/granular.

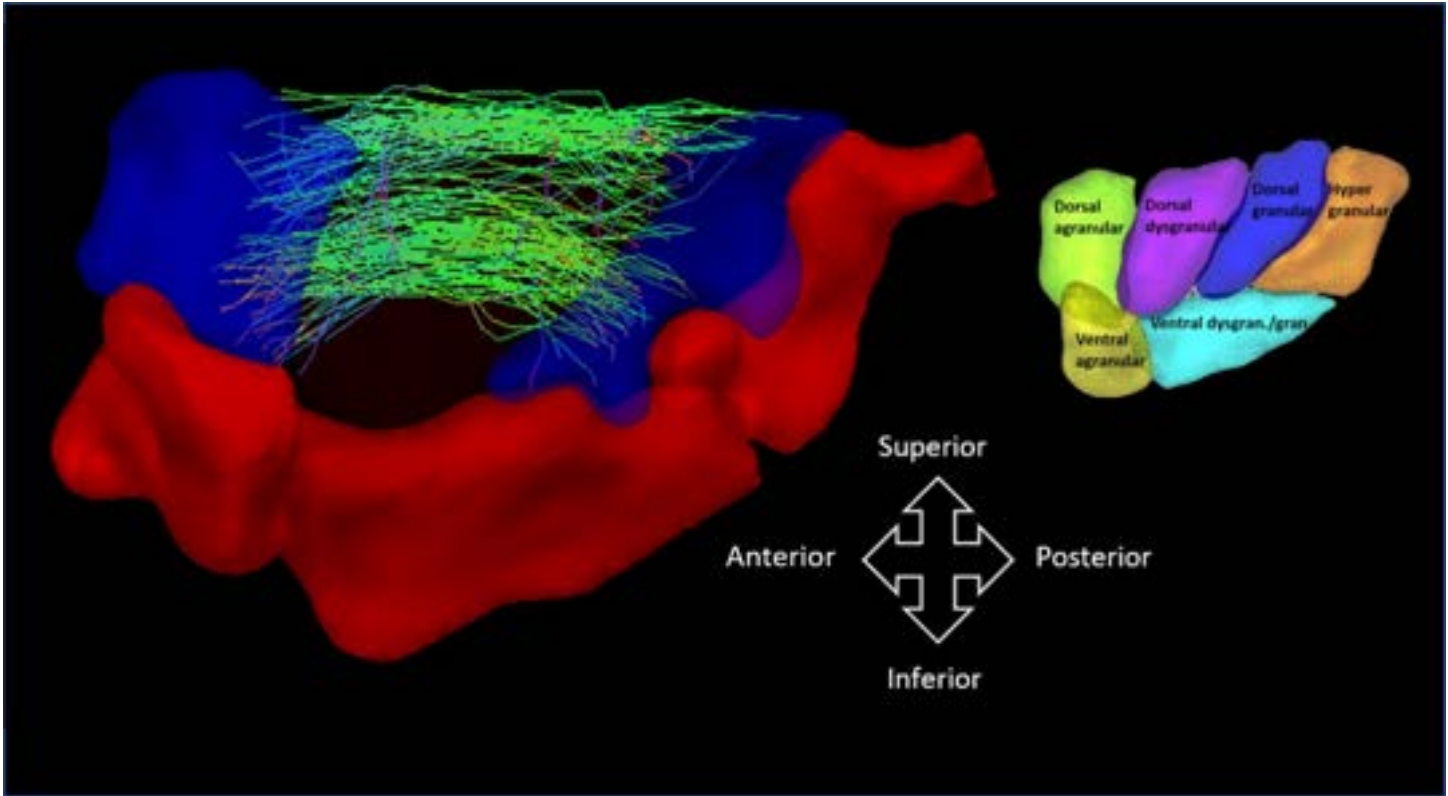


Figure 5 - Illustration of a group comparison of COMMIT weights between OIE and TLE patients when analyzing the insular subnetwork. An increase in CS was observed between the ipsilateral dorsal agranular (anterior blue region) and the dorsal granular insular subregion (posterior blue region). To better visualize the white matter bundle, the dorsal dysgranular subregion was voluntarily removed. The six Brainnetome atlas subregions of the left insula are illustrated on the right. Comparisons were performed using general linear models. Significance was thresholded at an FDR-corrected $p \leq 0.05$. Matrices in both groups were masked based on a similarity threshold calculated in HCs. gran. = granular; dysgran.= dysgranular.

Group comparisons of graph theoretic measures

Regional graphical properties

Statistically significant regional differences in graph theoretic measures were observed when comparing patients with OIE to patients with TLE (uncorrected threshold of $p \leq 0.05$; Figure 6). A pattern of significantly increased degree and betweenness centrality was observed bilaterally in the OIE group and was more diffuse than in the TLE group. Interestingly, we observed higher values for both metrics within insular subregions of OIE patients ipsilateral to seizure focus. On the opposite, the clustering coefficient and local efficiency was significantly elevated within the ipsilateral mesiotemporal subregions of patients with TLE. These findings, which are summarized in Supplementary Material (Tables S-3 to S-6), did not survive FDR correction for multiple comparisons. Surprisingly, no significant differences were observed when comparing the OIE group to HCs.

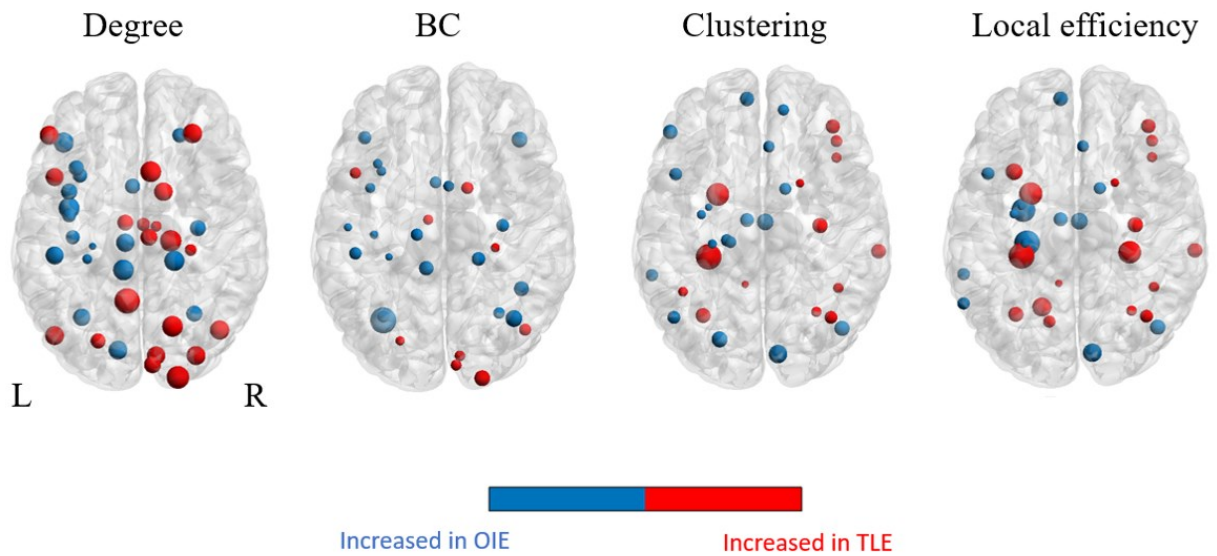


Figure 6 - Illustration of a group analysis of regional graph theoretical measures when comparing OIE to TLE patients. The size of the colored nodes is related to the value of the metric; larger nodes correspond to higher values. Comparisons were performed using two-tailed t-tests. Significance was thresholded at $p \leq 0.05$ uncorrected. BC= betweenness centrality.

Increased degree in patients with OIE	Increased degree in patients with TLE
Ipsilateral lateral orbital gyrus	Ipsilateral dorsal IFG
Ipsilateral paracentral lobule	Ipsilateral rostral IFG
Ipsilateral medioventral fusiform gyrus	Ipsilateral precuneus (area 3)
Ipsilateral caudal PHG	Ipsilateral lateral occipital cortex (V5_MT)
Ipsilateral posterior PHG	Ipsilateral lateral superior occipital gyrus
Ipsilateral postcentral gyrus (area 2)	Ipsilateral medial prefrontal thalamus
Ipsilateral hypergranular insula	Contralateral medial SFG
Ipsilateral ventral agranular insula	Contralateral dorsal MFG
Ipsilateral dorsal agranular insula	Contralateral caudal SPL
Ipsilateral ventral dysgranular/granular insula	Contralateral caudal IPL
Ipsilateral dorsal granular insula	Contralateral caudal cingulate gyrus
Ipsilateral dorsal dysgranular insula	Contralateral caudal lingual gyrus
Ipsilateral rostroventral cingulate gyrus	Contralateral caudal cuneus
Ipsilateral caudal cingulate gyrus	Contralateral occipital polar cortex
Ipsilateral caudal lingual gyrus	Contralateral inferior occipital cortex
Ipsilateral rostral lingual gyrus	Contralateral caudal hippocampus
Ipsilateral occipital polar cortex	Contralateral dorsal caudate nucleus
Ipsilateral caudal hippocampus	Contralateral sensory thalamus
Ipsilateral sensory thalamus	Contralateral rostral temporal thalamus
Contralateral lateral orbital gyrus	Contralateral caudal temporal thalamus
Contralateral rostroventral fusiform	
Contralateral medioventral fusiform	
Contralateral postcentral gyrus (trunk region)	
Contralateral caudal cuneus	
Contralateral lateral occipital cortex (V5_MT)	
Contralateral inferior occipital cortex	
Contralateral lateral superior occipital gyrus	
Contralateral dorsal caudate nucleus	
Contralateral medial prefrontal thalamus	
Contralateral sensory thalamus	
Contralateral rostral temporal thalamus	
Contralateral caudal temporal thalamus	

Tableau S-3 - Changes in nodal degrees when comparing OIE to TLE patients. Comparisons were performed using two-tailed t-tests. Significance was thresholded at $p \leq 0.05$ uncorrected. PHG = parahippocampal gyrus; IFG = inferior frontal gyrus; SFG = superior frontal gyrus; MFG = middle frontal gyrus; SPL = superior parietal lobule; IPL = inferior parietal lobule.

Increased betweenness centrality in patients with OIE	Increased betweenness centrality in patients with TLE
Ipsilateral lateral orbital gyrus	Ipsilateral lateral superior occipital gyrus
Ipsilateral precentral gyrus (trunk region)	Ipsilateral medial prefrontal thalamus
Ipsilateral paracentral lobule	Ipsilateral dorsal IFG
Ipsilateral lateral posterior PHG	Contralateral caudal lingual gyrus
Ipsilateral postcentral gyrus (upper limb, head and face regions)	Contralateral caudal cuneus
Ipsilateral postcentral gyrus (area 2)	Contralateral occipital polar cortex
Ipsilateral hypergranular insula	Contralateral caudal hippocampus
Ipsilateral ventral agranular insula	Contralateral dorsal caudate nucleus
Ipsilateral dorsal agranular insula	Contralateral caudal IPL
Ipsilateral dorsal dysgranular insula	
Ipsilateral rostroventral cingulate gyrus	
Ipsilateral cerebellum	
Contralateral lateral orbital gyrus	
Contralateral rostroventral fusiform gyrus	
Contralateral medioventral fusiform gyrus	
Contralateral lateroventral fusiform gyrus	
Contralateral rostrorodorsal IPL	
Contralateral postcentral gyrus (trunk region)	
Contralateral caudodorsal cingulate gyrus	

Tableau S-4 - Changes in the nodal betweenness centrality when comparing OIE to TLE patients. Comparisons were performed using two-tailed t-tests. Significance was thresholded at $p \leq 0.05$ uncorrected. PHG = parahippocampal gyrus; IPL = inferior parietal lobule; IFG = inferior frontal gyrus.

Increased clustering in patients with OIE	Increased clustering in patients with TLE
Ipsilateral dorsal IFG	Ipsilateral medioventral fusiform gyrus
Ipsilateral rostral IFG	Ipsilateral lateroventral fusiform gyrus
Ipsilateral medial orbital gyrus	Ipsilateral lateral posterior PHG
Ipsilateral caudal dorsolateral precentral gyrus	Ipsilateral rostradorsal IPL
Ipsilateral precentral gyrus (upper limb region)	Ipsilateral ventral cingulate gyrus
Ipsilateral caudolateral ITG	Contralateral orbital area of the orbital gyrus
Ipsilateral rostroventral IPL	Contralateral lateral orbital gyrus
Ipsilateral lateral superior occipital gyrus	Contralateral caudal MTG
Ipsilateral dorsolateral putamen	Contralateral rostroventral fusiform gyrus
Ipsilateral medial prefrontal thalamus	Contralateral medioventral fusiform gyrus
Ipsilateral sensory thalamus	Contralateral lateroventral fusiform gyrus
Ipsilateral posterior parietal thalamus	Contralateral rostradorsal IPL
Contralateral lateral SFG	Contralateral ventromedial putamen
Contralateral frontal operculum	
Contralateral caudal IPL	
Contralateral pregenual cingulate gyrus	
Contralateral caudal lingual gyrus	
Contralateral dorsal caudate nucleus	
Contralateral rostral temporal thalamus	

Tableau S-5 - Changes in regional clustering coefficients when comparing OIE to TLE patients. Comparisons were performed using two-tailed t-tests. Significance was thresholded at $p \leq 0.05$ uncorrected. IFG = inferior frontal gyrus; ITG = inferior temporal gyrus; IPL= inferior parietal lobule; SFG = superior frontal gyrus; PHG = para-hippocampal gyrus; MTG = middle temporal gyrus.

Increased local efficiency in patients with OIE	Increased local efficiency in patients with TLE
Ipsilateral dorsal IFG	Ipsilateral dorsolateral MTG
Ipsilateral medial orbital gyrus	Ipsilateral medioventral fusiform gyrus
Ipsilateral caudal dorsolateral precentral gyrus	Ipsilateral lateral posterior PHG
Ipsilateral precentral gyrus (upper limb region)	Ipsilateral rostradorsal IPL
Ipsilateral caudolateral ITG	Ipsilateral ventral cingulate gyrus
Ipsilateral dorsolateral putamen	Contralateral frontal operculum
Ipsilateral medial prefrontal thalamus	Contralateral orbital area of the orbital gyrus
Contralateral caudal IPL	Contralateral lateral orbital gyrus
Contralateral caudal lingual gyrus	Contralateral caudal MTG
Contralateral ventromedial putamen	Contralateral rostroventral fusiform gyrus
Contralateral dorsal caudate nucleus	Contralateral medioventral fusiform gyrus
Contralateral rostral temporal thalamus	Contralateral lateroventral fusiform gyrus
	Contralateral lateral posterior PHG
	Contralateral pregenual cingulate gyrus

Tableau S-6 - Changes in the regional local efficiency when comparing OIE to TLE patients. Comparisons were performed using two-tailed t-tests. Significance was thresholded at $p \leq 0.05$ uncorrected. IFG = inferior frontal gyrus; ITG = inferior temporal gyrus; IPL = inferior parietal lobule; MTG = middle temporal gyrus; PHG = parahippocampal gyrus.

Global graphical properties

There were significant differences in global measures between patients with OIE and TLE ($p \leq 0.05$). Patients with OIE exhibited an overall higher average degree and global efficiency but a lower average clustering coefficient and characteristic path length than patients with TLE. There was no between-group difference in average betweenness centrality or small-worldness. When comparing the OIE and HC groups, no differences in whole-network properties were found.

Discussion

Network neuroscience has gained significant popularity in the past two decades, particularly in the field of epilepsy [23,25,28,52]. The shift in our understanding of focal epilepsy from a focal disease to a localized circuitry [28,53] justifies the study of pathological networks rather than circumscribed foci. We therefore sought to evaluate, using refined methodological tools computing DWI tractography-derived networks, the pattern of structural connectivity alterations in patients with medically refractory OIE. We observed a wider pattern of hyperconnected regions in patients with OIE as compared to patients with TLE or HCs. Subnetwork analyses revealed ‘hyperconnections’ between insular-connected regions in patients with OIE. In addition, when comparing the OIE to the TLE group, OIE patients exhibited an overall more efficient network on global graph theory assessment and disclosed various nodal alterations.

An ample distribution of hyperconnected areas was observed on whole-brain analysis in patients with OIE, both ipsilaterally and contralaterally. A vast pattern of bilateral increased CS was detected involving the frontal, parietal, occipital, temporal and insular cortices, the ipsilateral putamen, the ipsilateral thalamus and the brainstem while a more limited pattern of decreased CS was found. Interestingly, these changes seem to reflect the diffuse cortical and subcortical

connectivity of the insula [2–8] and are consistent with the vast operculo-insular epileptic network described in functional studies [14]. Moreover, a wider pattern of hyperconnectivity was observed in patients with OIE when compared to patients with TLE. In this regard, previous structural connectivity studies have revealed the pattern of white matter bundle alterations in TLE [22,24,27,54,55]. Although the results varied between studies, a pattern of increased connectivity involving the ipsilateral mesiotemporal region and associated limbic structures was commonly observed [22,24,54]. The limited connections of the mesiotemporal structures mainly incorporating, but not restricted to, the frontocentral and temporolimbic areas [19,56,57] likely constrain a more confined epileptic network in patients with TLE [22,24,54,55,58]. It is therefore not surprising that we observed a more extensive pattern of increased CS in patients with OIE. Furthermore, the FDR-corrected analysis of the insula-connected subnetworks revealed, in OIE patients, an ipsilateral increase in CS between the dorsal granular insula and the pregenual (anterior) cingulate gyrus. Comparing patients with OIE and TLE also disclosed an FDR-corrected increase in CS between the ipsilateral dorsal granular and agranular subregions. In this sense, the epileptic network of OIE was previously shown to involve subregions of the insula and regions heavily connected to the insula, such as the mid to anterior cingulate gyrus [14,59,60]. It could be argued that propagation of epileptic discharges originating from the mesiotemporal structures may include insular subregions and result in connectivity alterations within the insular network of patients with TLE. However, as shown in our study, cases of pure OIE would be expected to result in more severe insular connectivity changes than patients with TLE.

The analysis of graph theoretical measures was also used to compare whole-brain networks of patients with OIE, patients with TLE and HCs. Graph theory analysis is a mathematical tool that allows the quantitative assessment of various types of networks [47] and has direct applications in

the diagnosis and management of focal epilepsy [23,25,28,46,49,52]. When contrasting OIE to TLE patients, we observed that patients with OIE exhibited significantly higher values of degree and betweenness centrality within ipsilateral insular subregions while TLE patients disclosed increased clustering and local efficiency within ipsilateral mesiotemporal regions. In regional graph theory analysis, the large number of regions of interests, edges and graphical measures may lead to restrictive thresholds and an exaggeration of type II statistical error following correction for multiple comparisons [23]. Hence, despite the lack of survival following FDR correction, the observed pattern of statistically significant regional alterations in the insular area of OIE patients and in the medial temporal area of TLE patients may suggest an increase in connectivity within these pathological regions. Similarly, studies evaluating the tractography-computed structural connectome of patients with TLE revealed ipsilateral hyperconnectivity within the ipsilateral epileptic network as shown by either increased local efficiency or increased clustering and degree [23,61]. It is therefore reasonable to believe that the observed intransular and mesiotemporal hyperconnectivity may be linked to the operculo-insular and temporal lobe epileptic network, respectively. Analysis of global measures between OIE and TLE patients unveiled, in the current study, an overall more globally efficient network (lower characteristic path length), a higher average degree and a decreased average clustering coefficient in patients with OIE. Global efficiency is a measure of integration that characterizes the ease of information flow between regions, while the average degree and average clustering are related to the overall extent of connectivity and segregation within a network [23,45–47,62]. A previous meta-analysis incorporating both structural and connectivity studies revealed that patients with focal epilepsy typically display higher characteristic path lengths (lower global efficiency) and average clustering coefficients, which denotes an increase in segregation at the expense of a decrease in integration [25]. In other words,

focal epilepsy leads to a more regular network organization, and such regularization seems to become more evident during the ictal phase of seizures [63,64]. As patients in both OIE and TLE groups exhibited focal epilepsy, the higher global efficiency in the OIE group may be explained by a less efficient TLE network resulting from disruptions of more key regional hubs and concomitant increased path length. Alternatively, as hyperconnected hubs may play a role in the pathophysiology of focal epilepsy [23], it is conceivable that patients with OIE disclosed more highly connected regions. This is further supported by the higher average degree observed in that population. On the other hand, the somewhat paradoxical lower average clustering coefficient observed in patients with OIE may be related to a reduction in connectivity [55]. In this regard, structural ‘hypoconnections’ have been linked to a decrease in average clustering in patients with focal epilepsy [55] and, although the pattern of increased connectivity was more widespread, the distribution of decreased CS observed on whole-brain analysis in patients with OIE was relatively vast (Figure 1).

Surprisingly, both regional and global graph properties were not different between patients with OIE and HCs. These findings were rather unexpected, especially considering the differential pattern of CS observed on whole-brain analysis. Two main factors could have potentially contributed to the absence of contrast between both groups. First, the threshold applied for the creation of binary adjacency matrix was such that any connection with a non-zero COMMIT weight was included. As such, matrices of HCs and OIE patients might have exhibited a similar binarized distribution. This suggests that the difference in the distribution of CS between both groups was likely due to a different weight of non-null connections rather than a differential pattern characterized by the presence of connections in one group and the absence of corresponding connections in the other group (i.e. binarization thresholded at a COMMIT weight of zero). The observed distinctive pattern between OIE and TLE patients likely reflects stronger differences

between both groups that involve variations not only in the strength of non-null connections but also in the distribution of binarized connections. Binarizing the adjacency matrix using a threshold of density [23,50] or simply using a higher COMMIT weight inclusion threshold may have selected connections with higher CS and led to distinctive graph theory patterns. Second, we applied the same similarity mask to both HC and OIE matrices. Although filtering is useful to preserve only anatomically reliable connections, it may have hidden the differential pattern between OIEs and HCs.

The pathophysiology of CS alterations in patients with focal epilepsy remains debated. Network and subnetworks analyses of CS revealed a pattern of increased connectivity in regions believed to be part of the operculo-insular epileptic network. We also found some regions of decreased connectivity on the whole-brain assessment. Besson et al. have previously shown, in patients with focal epilepsy, a distribution of decreased DWI-derived bundle density in connections linking epileptogenic zones to non-epileptogenic zones and linking non-epileptogenic zones to each other [52]. Interestingly, regions of preserved connectivity were also observed between epileptogenic zones and between epileptogenic and propagation zones. They suggested that the maintained structural links were probably related to pathological hyperconnected regions at the expense of decreased distant connectivity within non-epileptogenic regions [52]. The increased connectivity may sustain seizure organization and propagation while the distant decreased connectivity may result from abnormal plastic changes beyond the impact of seizures [52] or may be related to deafferentation of connections originating from the epileptogenic zone [65]. In an earlier report by Bonilha et al., a decrease in connectivity in limbic regions of patients with TLE was associated with a paradoxical increase in clustering, local efficiency, degree and betweenness centrality [23]. Such modifications may be due to a sequence characterized by seizure-induced

axonal loss, development of aberrant clustered connections and reorganisation of limbic networks [53]. Ultimately, this may lead to self-reinforcing excitation and facilitation of epileptogenicity [23]. While the exact pathomechanism of hyperconnectivity within epileptogenic zones is still unknown, previous studies in focal epilepsy have suggested that it may be related to increased adaptive axonal sprouting [66,67] or even neurogenesis [68]. These abnormal networks may in turn generate abnormal synchronous epileptic bursts [69]. Even though these hypotheses originate from studies in extra-insular epilepsy, the rationale stems from dysfunctional circuitry in focal epilepsy and can therefore be applied to OIE. It is reasonable to believe that the observed connectivity changes in patients with OIE may result from similar pathological processes affecting a particularly vast insular network. Furthermore, we previously described the pattern of cortical thinning in patients with OIE [19]. Interestingly, the ample distribution of cortical thinning in OIE seems to mirror the extensive pattern of connectivity alterations [19]. Cortical atrophy in patients with OIE probably reflects a pathological process related to the operculo-insular epileptic network resulting in glutamatergic excitotoxicity and concomitant neuronal death within a vastly hyperconnected network or, alternatively, deafferentation of connections constituting the more limited network of decreased connectivity [19].

Just like other types of focal epilepsies, OIE constitutes a disease characterized by altered connections within a network. The use of *quantitative* structural connectivity measures is therefore essential to accurately define the epileptic network. To do so, cutting-edge quantitative connectivity tools using novel technologies are of paramount importance. In our study, the use of state-of-the-art methods allowed us to ascertain the building of reliable connectivity matrices and to compute trustworthy measures of CS. Using our elaborate pipeline, we were able to evaluate the pattern of structural connectivity in patients with OIE. SET is a newly developed tracking algorithm that

optimizes targeting of the cortical surface in difficult-to-track regions and has the ability to counter the known gyral bias of standard tractography algorithms, leading to connectivity matrices with denser and more reproducible populations of fibers [29]. The use of probabilistic tractography also enabled a better depiction of fiber curvatures and fanning, therefore mitigating network scattering by providing a comprehensive view of connections [24]. We also used COMMIT weights as a measure of CS. Most studies of structural connectivity alterations in focal epilepsy use the debated streamline-count to quantify the intensity of connections [22,24,58,70]. However, it was previously shown that, even using the most sophisticated tracking algorithms, the number of reconstructed streamlines is influenced by the length, curvature, degree of branching [41] and width of white matter tracts [38] and that streamline-count cannot be used as a quantitative diffusion MRI marker. Even with the addition of the fODF model to characterize crossing fibers, accurate differentiation between intersecting, kissing and branching patterns is impossible [41,71]. Counting streamlines may therefore not constitute an adequate measurement of CS [41]. While we recognize that COMMIT cannot overcome all the limitations related to the morphology of white matter tracts, bundle width can be addressed [30]. By comparing the estimated streamlines to the initial diffusion MRI signal measured both locally and globally, COMMIT assigns a quantitative normalized weight to individual streamlines [30]. It has the ability to increase the weight of streamlines within the commonly under-represented small bundles and decrease the weight of streamlines making up the typically over-displayed large tracts. By doing so, the effective contribution of each tract is recovered. For those reasons, the weight assigned by COMMIT to a connection may represent a more accurate and biologically interpretable metric of CS. In addition, COMMIT allows the removal of unexplainable streamlines(Daducci et al., 2015), leading to a reduction in the rate of false positive connections [30,42] and concomitant improvement in the calculation of graph theory

measures [72]. Furthermore, we calculated a mask of similarity in our HCs and applied it to all three groups. We chose to compute the mask based on the tractogram of HCs in order to exclude bundles that were morphologically dissimilar between members of a normal healthy population, therefore only selecting anatomically replicable and likely existing tracts. Similarity filtering attempted to remove false-positive tracts inherent to bundle tracking [42] and favored the building of reliable connectomes. Moreover, our connectivity matrices were built using an atlas with precise fine-grained parcellations [40] including subdivisions of the insula. This allowed us to study connectivity variations within insular subregions and more precisely characterize the epileptic network. Finally, our pipeline computed the connectivity matrices in the subjects' native space, enabling accurate cortical mapping, and obviating the need for nonlinear deformations to a common space that may result in mismatching of tracks [62].

The present study provides unique information regarding the structural connectivity pattern in patients with OIE. It is nevertheless limited by a relatively small sample size, which is due to the rarity of OIE and the difficulty to establish its diagnosis. To address this limitation, patients with both lesional and non-lesional OIE were grouped together. Cortical dysplasia within the operculo-insular region was observed in three patients with OIE, which could have influenced seeding or targeting of insular-connected streamlines by blurring the white matter-gray matter interface. In addition, patients with OIE originating from the anterior insula tend to have a different epileptic network than patients with posterior OIE [14,34]. In our study, the epileptogenic zone may have involved different subregions of the insula. Analyzing subgroups independently could have potentially led to distinctive patterns of connectivity alterations. Furthermore, patients with right-sided OIE or TLE were side-flipped. Combining patients with both right and left-sided epilepsies has been commonly performed in previous structural connectivity studies of patients with TLE

[24,62,70] and constitutes an important step that allows the analysis to be performed uniformly. While it could be argued that patients with focal epilepsy can exhibit inter-hemispheric differences in connectivity alterations [22], the distribution of insular connectivity seems rather symmetrical [3,4,6,7] and it is therefore conceivable that homologous connections may exhibit similar ipsilateral changes in CS regardless of the side of seizure onset. Despite these constraints, the rarity of OIE drove the pooling of all patients with the goal of improving statistical power and optimizing between-group comparisons.

In our analysis, we only included patients who became seizure-free following surgery of the operculo-insular region to make sure they really had OIE. Eventually, it would be interesting to accumulate enough patients with clear OIE and poor surgical outcome to assess if tractography-derived structural connectivity can be used to predict seizure outcome.

Conclusion

To our knowledge, our results reveal, for the first time, the alterations of structural connectivity in patients with OIE. To do so, we implemented a reliable pipeline based on robust tools that allowed to quantitatively describe morphological connectivity changes in focal epilepsy. The wider pattern of increased CS observed in patients with OIE could suggest a more diffuse epileptic network than TLE. In addition, the ipsilateral increase in connectivity within insular subregions as well as between the insula and insular-connected regions likely reflects a densely connected insular epileptic network. Clearly, more work is necessary before we can consider the observed distribution of connectivity as a structural signature that could be used as a diagnostic biomarker of OIE. Given the small sample size and the difficult-to-prevent methodological limitations, these results must be considered preliminary and warrant further investigation through larger studies which would include other types of focal epilepsies.

Author Contributions

Conceptualization, Sami Obaïd, François Rheault, Manon Edde, Guido I. Guberman, Etienne St-Onge, Jasmeen Sidhu, Alessandro Daducci, Jimmy Ghaziri, Dang K. Nguyen and Maxime Descoteaux; methodology, Sami Obaïd, François Rheault, Manon Edde, Guido I. Guberman, Etienne St-Onge, Alessandro Daducci, Jimmy Ghaziri, Dang K. Nguyen and Maxime Descoteaux; software, Sami Obaïd, François Rheault, Etienne St-Onge, Maxime Descoteaux; validation, Sami Obaïd, François Rheault and Maxime Descoteaux; formal analysis, Sami Obaïd, François Rheault, Manon Edde, Etienne St-Onge and Maxime Descoteaux; investigation, Sami Obaïd, François Rheault, Manon Edde and Maxime Descoteaux; resources, Alain Bouthillier, Alessandro Daducci, Dang K. Nguyen and Maxime Descoteaux; data curation, Sami Obaïd, François Rheault, Etienne St-Onge, Alessandro Daducci and Maxime Descoteaux; writing—original draft preparation, Sami Obaïd; writing—review and editing, Sami Obaïd, François Rheault, Manon Edde, Guido I. Guberman, Etienne St-Onge, Jasmeen Sidhu, Alain Bouthillier, Alessandro Daducci, Jimmy Ghaziri, Michel W. Bojanowski, Dang K. Nguyen and Maxime Descoteaux; visualization, Sami Obaïd, François Rheault, Manon Edde and Maxime Descoteaux; supervision, Michel W. Bojanowski, Alessandro Daducci, Dang K. Nguyen and Maxime Descoteaux; project administration, Sami Obaïd; funding acquisition, Sami Obaïd, Dang K. Nguyen and Maxime Descoteaux. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research was funded by the Quebec Bio-Imaging Network (5886), the Canadian Institute of Health Research (MOP-BSC343410-97930-DLGNH), the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (RGPIN-2016-05216N) and the Université de Sherbrooke Institutional

Chair in Neuroinformatics. The main author was awarded the Savoy Foundation studentship and scholarships from the Fonds de Recherche du Québec - Santé (277581).

Institutional Review Board Statement

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the University of Montreal Health Center ethics board (project 11.222; approved July 28, 2015).

Informed Consent Statement

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement

The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restrictions.

Acknowledgments

The authors would like to thank the staff of the Neuroimaging Unit at the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) for their technical assistance.

Conflicts of Interest

M. Descoteaux is co-owner and chief scientific officer at Imeka Solutions Inc. (www.imeka.ca).

None of the content of this work is subject to any conflict of interest from any of the authors.

References

1. Obaïd S.; Zerouali Y.; Nguyen D.K. Insular Epilepsy: Semiology and Noninvasive Investigations. *J. Clin. Neurophysiol* 2017, 34, 315-323, doi:10.1097/WNP.0000000000000396
2. Cauda, F.; D'Agata, F.; Sacco, K.; Duca, S.; Geminiani, G.; Vercelli, A. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage* 2011, 55, 8–23, doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.049.
3. Deen, B.; Pitskel, N.B.; Pelphrey, K.A. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cereb. Cortex* 2011, 21, 1498–1506, doi:10.1093/cercor/bhq186.
4. Cerliani, L.; Thomas, R.M.; Jbabdi, S.; Siero, J.C.W.; Nanetti, L.; Crippa, A.; Gazzola, V.; D'Arceuil, H.; Keysers, C. Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex. *Hum. Brain Mapp.* 2012, 33, 2005–2034, doi:10.1002/hbm.21338.
5. Cloutman, L.L.; Binney, R.J.; Drakesmith, M.; Parker, G.J.M.; Lambon Ralph, M.A. The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural connectivity: Evidence from in vivo probabilistic tractography. *Neuroimage* 2012, 59, 3514–3521, doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.016.
6. Ghaziri, J.; Tucholka, A.; Girard, G.; Boucher, O.; Houde, J.C.; Descoteaux, M.; Obaïd, S.; Gilbert, G.; Rouleau, I.; Nguyen, D.K. Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci. Rep.* 2018, 8, 1–12, doi:10.1038/s41598-018-26995-0.

7. Ghaziri, J.; Tucholka, A.; Girard, G.; Houde, J.C.; Boucher, O.; Gilbert, G.; Descoteaux, M.; Lippé, S.; Rainville, P.; Nguyen, D.K. The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cereb. Cortex* 2017, 27, 1216–1228, doi:10.1093/cercor/bhv308.
8. Almashaikhi, T.; Rheims, S.; Ostrowsky-Coste, K.; Montavont, A.; Jung, J.; De Bellecize, J.; Arzimanoglou, A.; Keo Kosal, P.; Guénot, M.; Bertrand, O.; et al. Intra-insular functional connectivity in human. *Hum. Brain Mapp.* 2014, 35, 2779–2788, doi:10.1002/hbm.22366.
9. Nguyen, D.K.; Nguyen, D.B.; Malak, R.; Leroux, J.M.; Carmant, L.; Saint-Hilaire, J.M.; Giard, N.; Cossette, P.; Bouthillier, A. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009, 50, 510–520, doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01758.x.
10. Gras-Combe, G.; Minotti, L.; Hoffmann, D.; Krainik, A.; Kahane, P.; Chabardes, S. Surgery for Nontumoral Insular Epilepsy Explored by Stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016, 79, 578–588, doi:10.1227/NEU.0000000000001257.
11. Isnard, J.; Guénot, M.; Sindou, M.; Mauguière, F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: A stereo- electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004, 45, 1079–1090, doi:10.1111/j.0013-9580.2004.68903.x.
12. Mohamed, I.S.; Gibbs, S.A.; Robert, M.; Bouthillier, A.; Leroux, J.M.; Nguyen, D.K. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia* 2013, 54, 1950–1959, doi:10.1111/epi.12376.
13. Ryvlin, P.; Minotti, L.; Demarquay, G.; Hirsch, E.; Arzimanoglou, A.; Hoffman, D.; Guénot, M.; Picard, F.; Rheims, S.; Kahane, P. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal

lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia* 2006, 47, 755–765, doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00510.x.

14. Zerouali, Y.; Pouliot, P.; Robert, M.; Mohamed, I.; Bouthillier, A.; Lesage, F.; Nguyen, D.K. Magnetoencephalographic signatures of insular epileptic spikes based on functional connectivity. *Hum. Brain Mapp.* 2016, 37, 3250–3261, doi:10.1002/hbm.23238.

15. Sala-Padro, J.; Fong, M.; Rahman, Z.; Bartley, M.; Gill, D.; Dexter, M.; Bleasel, A.; Wong, C. A study of perfusion changes with Insula Epilepsy using SPECT. *Seizure* 2019, 69, 44–50, doi:10.1016/j.seizure.2019.03.021.

16. Yu, T.; Ni, D.; Zhang, X.; Wang, X.; Qiao, L.; Zhou, X.; Wang, Y.; Li, Y.; Zhang, G. The role of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of patients with MRI-negative operculo-insular epilepsy. *Seizure* 2018, 61, 104–110, doi:10.1016/j.seizure.2018.07.005.

17. Yin, C.; Zhang, X.; Chen, Z.; Li, X.; Wu, S.; Lv, P.; Wang, Y. Detection and localization of interictal ripples with magnetoencephalography in the presurgical evaluation of drug-resistant insular epilepsy. *Brain Res.* 2019, 1706, 147–156, doi:10.1016/j.brainres.2018.11.006.

18. Bou Assi, E.; Rihana, S.; Nguyen, D.K.; Sawan, M. Effective connectivity analysis of iEEG and accurate localization of the epileptogenic focus at the onset of operculo-insular seizures. *Epilepsy Res.* 2019, 152, 42–51, doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.02.006.

19. Obaïd, S.; Tucholka, A.; Ghaziri, J.; Jodoin, P.M.; Morency, F.; Descoteaux, M.; Bouthillier, A.; Nguyen, D.K. Cortical thickness analysis in operculo-insular epilepsy. *NeuroImage Clin.* 2018, 19, 727–733, doi:10.1016/j.nicl.2018.05.033.

20. James, J.S.; Radhakrishnan, A.; Thomas, B.; Madhusoodanan, M.; Kesavadas, C.; Abraham, M.; Menon, R.; Rathore, C.; Vilanilam, G. Diffusion tensor imaging tractography of Meyer's loop in planning resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015, 110, 95–104, doi:10.1016/j.epilepsyres.2014.11.020.
21. Englot, D.J.; Konrad, P.E.; Morgan, V.L. Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia* 2016, 57, 1546–1557, doi:10.1111/epi.13510.
22. Dinkelacker, V.; Valabregue, R.; Thivard, L.; Lehericy, S.; Baulac, M.; Samson, S.; Dupont, S. Hippocampal-thalamic wiring in medial temporal lobe epilepsy: Enhanced connectivity per hippocampal voxel. *Epilepsia* 2015, 56, 1217–1226, doi:10.1111/epi.13051.
23. Bonilha, L.; Nesland, T.; Martz, G.U.; Joseph, J.E.; Spampinato, M. V.; Edwards, J.C.; Tabesh, A. Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012, 83, 903–909, doi:10.1136/jnnp-2012-302476.
24. Bonilha, L.; Helpert, J.A.; Sainju, R.; Nesland, T.; Edwards, J.C.; Glazier, S.S.; Tabesh, A. Presurgical connectome and postsurgical seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2013, 81, 1704–1710, doi:10.1212/01.wnl.0000435306.95271.5f.
25. Van Diessen, E.; Zweiphenning, W.J.E.M.; Jansen, F.E.; Stam, C.J.; Braun, K.P.J.; Otte, W.M. Brain network organization in focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9, 1–21, doi:10.1371/journal.pone.0114606.

26. Tavakol, S.; Royer, J.; Lowe, A.J.; Bonilha, L.; Tracy, J.I.; Jackson, G.D.; Duncan, J.S.; Bernasconi, A.; Bernasconi, N.; Bernhardt, B.C. Neuroimaging and connectomics of drug-resistant epilepsy at multiple scales: From focal lesions to macroscale networks. *Epilepsia* 2019, **60**, 593–604, doi:10.1111/epi.14688.
27. Bonilha, L.; Jensen, J.H.; Baker, N.; Breedlove, J.; Nesland, T.; Lin, J.J.; Drane, D.L.; Saindane, A.M.; Binder, J.R.; Kuzniecky, R.I. The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. *Neurology* 2015, **84**, 1846–1853, doi:10.1212/WNL.0000000000001548.
28. Bernhardt, B.C.; Bonilha, L.; Gross, D.W. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015, **50**, 162–170, doi:10.1016/j.yebeh.2015.06.005.
29. St-Onge, E.; Daducci, A.; Girard, G.; Descoteaux, M. Surface-enhanced tractography (SET). *Neuroimage* 2018, **169**, 524–539, doi:10.1016/j.neuroimage.2017.12.036.
30. Daducci, A.; Dal Palù, A.; Lemkaddem, A.; Thiran, J.P. COMMIT: Convex optimization modeling for microstructure informed tractography. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2015, **34**, 246–257, doi:10.1109/TMI.2014.2352414.
31. Daducci, A.; Dal Palu, A.; Lemkaddem, A.; Thiran, J.P. A convex optimization framework for global tractography. In *Proceedings of the Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*; 2013.

32. Descoteaux, M.; Deriche, R.; Knösche, T.R.; Anwander, A. Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2009, 28, 269–286, doi:10.1109/TMI.2008.2004424.
33. Tournier, J.D.; Calamante, F.; Connelly, A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage* 2007, 35, 1459–1472, doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.016.
34. Levy, A.; Yen Tran, T.P.; Boucher, O.; Bouthillier, A.; Nguyen, D.K. Operculo-Insular Epilepsy: Scalp and Intracranial Electroencephalographic Findings. *J. Clin. Neurophysiol.* 2017, 34, 438–447, doi:10.1097/WNP.0000000000000391.
35. Bouthillier, A.; Weil, A.G.; Martineau, L.; Létourneau-Guillon, L.; Nguyen, D.K. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *J. Neurosurg.* 2020, 133, 950–959, doi:10.3171/2019.4.JNS1912.
36. Li, X.; Morgan, P.S.; Ashburner, J.; Smith, J.; Rorden, C. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *J. Neurosci. Methods* 2016, 264, 47–56, doi:10.1016/j.jneumeth.2016.03.001.
37. Theaud, G.; Houde, J.C.; Boré, A.; Rheault, F.; Morency, F.; Descoteaux, M. TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *Neuroimage* 2020, 218, doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116889.
38. Girard, G.; Whittingstall, K.; Deriche, R.; Descoteaux, M. Towards quantitative connectivity analysis: Reducing tractography biases. *Neuroimage* 2014, 98, 266–278, doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.074.

39. June, S.K.; Singh, V.; Jun, K.L.; Lerch, J.; Ad-Dab'bagh, Y.; MacDonald, D.; Jong, M.L.; Kim, S.I.; Evans, A.C. Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage* 2005, 27, 210–221, doi:10.1016/j.neuroimage.2005.03.036.
40. Fan, L.; Li, H.; Zhuo, J.; Zhang, Y.; Wang, J.; Chen, L.; Yang, Z.; Chu, C.; Xie, S.; Laird, A.R.; et al. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb. Cortex* 2016, 26, 3508–3526, doi:10.1093/cercor/bhw157.
41. Jones, D.K.; Knösche, T.R.; Turner, R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage* 2013, 73, 239–254, doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.081.
42. Maier-Hein, K.H.; Neher, P.F.; Houde, J.C.; Côté, M.A.; Garyfallidis, E.; Zhong, J.; Chamberland, M.; Yeh, F.C.; Lin, Y.C.; Ji, Q.; et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat. Commun.* 2017, 8, doi:10.1038/s41467-017-01285-x.
43. Rheault, F.; De Benedictis, A.; Daducci, A.; Maffei, C.; Tax, C.M.W.; Romascano, D.; Caverzasi, E.; Morency, F.C.; Corrivetti, F.; Pestilli, F.; et al. Tractostorm: The what, why, and how of tractography dissection reproducibility. *Hum. Brain Mapp.* 2020, 41, 1859–1874, doi:10.1002/hbm.24917.
44. Winkler, A.M.; Ridgway, G.R.; Webster, M.A.; Smith, S.M.; Nichols, T.E. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* 2014, 92, 381–397, doi:10.1016/j.neuroimage.2014.01.060.

45. Bassett, D.S.; Bullmore, E. Small-world brain networks. *Neuroscientist* 2006, 12, 512–523, doi:10.1177/1073858406293182.
46. Bullmore, E.; Sporns, O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009, 10, 186–198, doi:10.1038/nrn2575.
47. Sporns, O. Graph theory methods: Applications in brain networks. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018, 20, **111–120**, doi:10.31887/DCNS.2018.20.2/OSPORNS.
48. Rubinov, M.; Sporns, O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage* 2010, 52, 1059–1069, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
49. Gleichgerrcht, E.; Kocher, M.; Bonilha, L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia* 2015, 56, 1660–1668, doi:10.1111/epi.13133.
50. Hosseini, S.M.H.; Hoeft, F.; Kesler, S.R. Gat: A graph-theoretical analysis toolbox for analyzing between-group differences in large-scale structural and functional brain networks. *PLoS One* 2012, 7, doi:10.1371/journal.pone.0040709.
51. Xia, M.; Wang, J.; He, Y. BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. *PLoS One* 2013, 8, doi:10.1371/journal.pone.0068910.
52. Besson, P.; Bandt, S.K.; Proix, T.; Lagarde, S.; Jirsa, V.K.; Ranjeva, J.P.; Bartolomei, F.; Guye, M. Anatomic consistencies across epilepsies: A stereotactic-EEG informed high-resolution structural connectivity study. *Brain* 2017, 140, 2639–2652, doi:10.1093/brain/awx181.

53. Spencer, S.S. Neural networks in human epilepsy: Evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002, 43, 219–227, doi:10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x.
54. Taylor, P.N.; Han, C.E.; Schoene-Bake, J.C.; Weber, B.; Kaiser, M. Structural connectivity changes in temporal lobe epilepsy: Spatial features contribute more than topological measures. *NeuroImage Clin.* 2015, 8, 322–328, doi:10.1016/j.nicl.2015.02.004.
55. Bernhardt, B.C.; Fadaie, F.; Liu, M.; Caldairou, B.; Gu, S.; Jefferies, E.; Smallwood, J.; Bassett, D.S.; Bernasconi, A.; Bernasconi, N. Temporal lobe epilepsy: Hippocampal pathology modulates connectome topology and controllability. *Neurology* 2019, 92, E2209–E2220, doi:10.1212/WNL.0000000000007447.
56. Bernhardt, B.C.; Worsley, K.J.; Besson, P.; Concha, L.; Lerch, J.P.; Evans, A.C.; Bernasconi, N. Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: Insights on the relation between mesiotemporal connectivity and cortical atrophy. *Neuroimage* 2008, 42, 515–524, doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.261.
57. Lin, J.J.; Salamon, N.; Lee, A.D.; Dutton, R.A.; Geaga, J.A.; Hayashi, K.M.; Luders, E.; Toga, A.W.; Engel, J.; Thompson, P.M. Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb. Cortex* 2007, 17, 2007–2018, doi:10.1093/cercor/bhl109.
58. Baker, N.L.; Nesland, T.; Drane, D.L.; Bonilha, L.; Breedlove, J.; Lin, J.J.; Drane, D.L. The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. *Neurology* 2015, 1–8.

59. Zerouali, Y.; Ghaziri, J.; Nguyen, D.K. Multimodal investigation of epileptic networks: The case of insular cortex epilepsy; 1st ed.; Elsevier B.V., 2016; Vol. 226;.
60. Wang, X.; Hu, W.; McGonigal, A.; Zhang, C.; Sang, L.; Zhao, B.; Sun, T.; Wang, F.; Zhang, J. guo; Shao, X.; et al. Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019, 6, **1165–1177**, doi:10.1002/acn3.789.
61. DeSalvo, M.N.; Douw, L.; Tanaka, N.; Reinsberger, C.; Stufflebeam, S.M. Altered structural connectome in temporal lobe epilepsy. *Radiology* 2014, 270, 842–848, doi:10.1148/radiol.13131044.
62. Taylor, P.N.; Sinha, N.; Wang, Y.; Vos, S.B.; de Tisi, J.; Misserocchi, A.; McEvoy, A.W.; Winston, G.P.; Duncan, J.S. The impact of epilepsy surgery on the structural connectome and its relation to outcome. *NeuroImage Clin.* 2018, 18, 202–214, doi:10.1016/j.nicl.2018.01.028.
63. Ponten, S.C.; Bartolomei, F.; Stam, C.J. Small-world networks and epilepsy: Graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin. Neurophysiol.* 2007, 118, 918–927, doi:10.1016/j.clinph.2006.12.002.
64. Schindler, K.A.; Bialonski, S.; Horstmann, M.T.; Elger, C.E.; Lehnertz, K. Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. *Chaos* 2008, 18, doi:10.1063/1.2966112.
65. Concha, L.; Beaulieu, C.; Gross, D.W. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 2005, 57, 188–196, doi:10.1002/ana.20334.

66. Otte, W.M.; Dijkhuizen, R.M.; van Meer, M.P.A.; van der Hel, W.S.; Verlinde, S.A.M.W.; van Nieuwenhuizen, O.; Viergever, M.A.; Stam, C.J.; Braun, K.P.J. Characterization of functional and structural integrity in experimental focal epilepsy: Reduced network efficiency coincides with white matter changes. *PLoS One* 2012, 7, doi:10.1371/journal.pone.0039078.
67. Dyhrfeld-Johnsen, J.; Santhakumar, V.; Morgan, R.J.; Huerta, R.; Tsimring, L.; Soltesz, I. Topological determinants of epileptogenesis in large-scale structural and functional models of the dentate gyrus derived from experimental data. *J. Neurophysiol.* 2007, 97, 1566–1587, doi:10.1152/jn.00950.2006.
68. Chang, B.S.; Lowenstein, D.H. Mechanisms of disease: Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, doi:10.1056/NEJMra022308.
69. Bernhardt, B.C.; Bernasconi, N.; Hong, S.J.; Dery, S.; Bernasconi, A. Subregional mesiotemporal network topology is altered in temporal lobe epilepsy. *Cereb. Cortex* 2016, 26, 3237–3248, doi:10.1093/cercor/bhv166.
70. Ji, G.J.; Zhang, Z.; Xu, Q.; Wei, W.; Wang, J.; Wang, Z.; Yang, F.; Sun, K.; Jiao, Q.; Liao, W.; et al. Connectome reorganization associated with surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Med. (United States)* 2015, 94, 1–9, doi:10.1097/MD.0000000000001737.
71. Webster, J.G.; Descoteaux, M. High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI). *Wiley Encycl. Electr. Electron. Eng.* 2015, 1–25, doi:10.1002/047134608x.w8258.
72. Zalesky, A.; Fornito, A.; Cocchi, L.; Gollo, L.L.; van den Heuvel, M.P.; Breakspear, M. Connectome sensitivity or specificity: which is more important? *Neuroimage* 2016, 142, 407–420, doi:10.1016/j.neuroimage.2016.06.035.

**CHAPITRE III – ISSUE CLINIQUE ET REMODELAGE
STRUCTUREL SUBSÉQUENTS À LA
CHIRURGIE POUR ÉPILEPSIE INSULAIRE**

ARTICLE III

PREDICTORS OF OUTCOMES AFTER SURGERY FOR MEDICALLY INTRACTABLE INSULAR EPILEPSY: A SYSTEMATIC REVIEW AND INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA META-ANALYSIS

Sami Obaïd^{1,2}, Jia-Shu Chen³, George M. Ibrahim⁴, Alain Bouthillier², Evan Dimentberg^{1,5},
Werner Surbeck⁶, Elena Guadagno⁷, Tristan Brunette-Clément^{1,2}, Nathan A. Shlobin⁸, Aidan
Shulkin¹, Andrew T Hale⁹, Luke D Tomycz¹⁰, Marec Von Lehe¹¹, M Scott Perry¹², Francine
Chassoux¹³, Viviane Bouillere¹⁴, Delphine Taussig^{14,15}, Martine Fohlen¹⁵, Georg Dorfmueller¹⁵,
Koichi Hagiwara¹⁶, Jean Isnard¹⁷, Chima O Oluigbo¹⁸, Naoki Ikegaya¹⁹, Dang K. Nguyen²⁰, Aria
Fallah²¹, Alexander G. Weil^{1,2,22}

¹Division of Pediatric Neurosurgery, Department of Surgery, Sainte Justine Hospital, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

²Division of Neurosurgery, University of Montreal Hospital Center, Montreal, QC, Canada

³The Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA

⁴Division of Neurosurgery, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

⁵Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec City, QC, Canada

⁶ Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Psychiatric Hospital of the University of Zurich, Zurich, Switzerland

⁷Harvey E. Beardmore Division of Pediatric Surgery, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

⁸Department of Neurological Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

⁹Department of Neurosurgery, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

¹⁰The Epilepsy Institute of New Jersey, Jersey City, NJ, USA

¹¹Department of Neurosurgery, Brandenburg Medical School, Neuruppin, Germany

¹²Comprehensive Epilepsy Program, Jane and John Justin Neuroscience Center, Cook Children's Medical Center, Fort Worth, TX, USA

¹³Service de neurochirurgie, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Université Paris-Descartes Paris, France

¹⁴Université Paris Saclay-APHP, Unité de Neurophysiologie Clinique et d'Épileptologie(UNCE), Le Kremlin Bicêtre, France

¹⁵Pediatric Neurosurgery Department, Rothschild Foundation Hospital, Paris, France.

¹⁶Epilepsy and Sleep Center, Fukuoka Sanno Hospital, Fukuoka, Japan

¹⁷Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon, Hospital for Neurology and Neurosurgery, Lyon, France

¹⁸Department of Neurosurgery, Children's National Medical Center, The George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, District of Columbia, USA.

¹⁹Departments of Neurosurgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan.

²⁰Division of Neurology, University of Montreal Hospital Center, Montreal, QC, Canada

²¹Department of Neurosurgery and Pediatrics, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

²²Department of Neuroscience, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

Référence:

Obaid S, Chen JS, Ibrahim GM, et al. **Predictors of outcomes after surgery for medically intractable insular epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis.** *Epilepsia Open*. Epub 2022:1–20.

Lien vers la publication: <https://doi.org/10.1002/epi4.12663>

Abstract

Insular epilepsy (IE) is an increasingly recognized cause of drug-resistant epilepsy amenable to surgery. However, concerns of suboptimal seizure control and permanent neurological morbidity hamper widespread adoption of surgery for IE. We performed a systematic review and individual participant data meta-analysis to determine the efficacy and safety profile of surgery for IE and identify predictors of outcomes. Of 2,483 unique citations, 24 retrospective studies reporting on 312 participants were eligible for inclusion. The median follow-up duration was 2.58 years (range, 0-17 years), and 206 (66.7%) patients were seizure free at last follow-up. Younger age at surgery (≤ 18 years) (HR=1.70, 95% CI=1.09-2.66, $p=0.022$) and invasive EEG monitoring (HR=1.97, 95% CI=1.04-3.74, $p=0.039$) were significantly associated with shorter time to seizure recurrence. Performing MR-guided laser ablation or radiofrequency ablation instead of open resection (OR=2.05, 95% CI=1.08-3.89, $p=0.028$) was independently associated with suboptimal or poor seizure outcome (Engel II-IV) at last follow-up. Postoperative neurological complications occurred in 42.5% of patients, most commonly motor deficits (29.9%). Permanent neurological complications occurred in 7.8% of surgeries, including a 5% and 1.4% rate of permanent motor deficits and dysphasia respectively. Resection of the frontal operculum was independently associated with greater odds of motor deficits (OR=2.75, 95% CI=1.46-5.15, $p=0.002$). Dominant-hemisphere resections were independently associated with dysphasia (OR=13.09, 95% CI=2.22-77.14, $p=0.005$) albeit none of the observed language deficits were permanent. Surgery for IE is associated with a good efficacy/safety profile. Most patients experience seizure freedom, and neurological deficits are predominantly transient. Pediatric patients and those requiring invasive monitoring or undergoing stereotactic ablation procedures experience lower rates of seizure freedom. Transgression of the frontal operculum should be avoided if it is not deemed part of the

epileptogenic zone. Well-selected candidates undergoing dominant-hemisphere resection are more likely to exhibit transient language deficits; however, the risk of permanent deficit is very low.

Running Title: Meta-analysis on Insular epilepsy surgery

Key Words: insula; epilepsy; insular epilepsy; epilepsy surgery; insulectomy; surgical outcome

Introduction

Insular epilepsy (IE) is a rare form of drug-resistant epilepsy (DRE), comprising under 3% of cases investigated at tertiary epilepsy centers.¹ However, recognition of IE as a significant cause of DRE has increased since its contemporary definition in 2004.^{2,3,4} Increased safety of both open⁵⁻⁸ and stereotactic electroencephalography (SEEG) electrode placement in the insula and peri-Sylvian region^{2,7,9-20} has led to increased detection of IE in many centers around the world.^{2,6,11,16,21-32} Over the last 15 years, several institutions have reported their experience with resective surgery for IE.^{6,16,21-27,29-33} These studies have shown IE surgery to be feasible, albeit with variable seizure freedom rates and a non-negligible neurological morbidity profile. Consequently, widespread adoption of IE surgery has been hampered, primarily due to concerns of its efficacy¹⁶ and safety³⁴ profile and perceived ‘unfavorable risk-to-benefit ratio’.³⁴⁻³⁶

Safety concerns for IE surgery are related to the complex and eloquent cortical anatomy of the insular-peri-Sylvian region. The insula harbors diverse functions and is draped by functional opercular cortices and Sylvian arteries,³³ making resections in the operculoinsular region both technically challenging and associated with non-negligible neurological risks. Motor and language deficits may arise directly from microsurgical resection, transgression or retraction of functional peri-Sylvian cortical regions or indirectly from cortical or subcortical middle cerebral artery (MCA)-territory ischemic stroke.^{37,38,39} While major technological advances have made microsurgical resection for IE safer, permanent neurological impairment (e.g. hemiplegia) rates exceed 20% in some contemporary series.^{32,40}

Characterizing the rate of transient and permanent deficits and their predictors may address concerns for the safety of surgery for IE and facilitate patient counseling. The identification of patient or operative variables associated with postoperative neurological deficits has the potential

to refine surgical indications or modify the surgical technique, respectively. Due to the perceived unfavorable risk-to-benefit ratio³⁴, in particular concerns for language complications in dominant-hemisphere IE³⁶, some centers have advocated for safer palliative neuromodulation approaches such as responsive neurostimulation (RNS) instead of resective surgery in some patients with IE deemed ‘unresectable’.^{34-36, 41, 42} Whether potentially curative resective surgery should be replaced by safer but less effective neuromodulation procedures remains disputable.

While there is relatively good evidence that IE surgery has good efficacy compared to extra-temporal epilepsy (ETE),^{16, 43, 44} the success rate is highly variable. Perceived poor efficacy, in particular for some specific groups such as those with non-lesional IE, has led some groups to perform resective surgeries of the insular area for circumscribed structural lesions exclusively.^{30, 34} Finally, the landscape of ‘resective’ epilepsy surgery has changed over the last decade, with the application of minimally invasive approaches, such as MR-guided laser thermal ablation (MRgLA)^{25, 45, 46} and radiofrequency ablation (RFA).⁴⁷ These techniques lend themselves favorably to a ‘minimally invasive paradigm’ for IE surgery, especially when combined with SEEG.⁴⁸ While these stereotactic ablation procedures are indeed less invasive, their outcome profile compared to open resective surgery for IE has yet to be systematically studied.

Due to the rarity of IE, the current available evidence regarding seizure outcome and safety arises mainly from single-center retrospective studies with a small number of patients and heterogeneous patient populations – limiting the ability to draw firm conclusions and identify predictors of outcome. Herein, we present an individual participant data (IPD) meta-analysis (IPDMA) of post-operative outcomes in patients undergoing IE surgery.

The objectives of our study were twofold: (1) to describe the efficacy of the surgical treatment of IE and identify predictors of seizure recurrence and (2) to quantify the incidence of

neurological complications associated with the surgical treatment of IE and identify factors that predict these complications.

Methods

Search Strategy

To select eligible articles, we conducted a systematic review of the literature in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines.⁴⁹ The search strategy was developed a priori but was not published and used permutations of the following search terms and their variations: “epilepsy” and “insulectomy”. To identify potentially eligible studies, we conducted an electronic literature search using 11 databases: Africa-Wide Information [Ebsco], AMED [Ovid] (Allied and Complementary Medicine Database), BIOSIS [Ovid], CINAHL [Ebsco] (Nursing and Allied Health Literature), Cochrane [Wiley], Embase [Ovid], Global Health [Ovid], LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences), Medline [Ovid], PubMed [NLM] and Web of Science [Thomson Reuters] for relevant articles from database inception to January 19th, 2020, (performed by a librarian, E.G.). The search was restricted to humans but with no language limitations. The results were entered into Endnote X7 (Thomson Reuters, Philadelphia, PA) for systematic and manual removal of duplicates. Following the selection of eligible studies, two reviewers (S.O., W.S.) manually searched the bibliographic references of our included studies for additional relevant articles. The complete search strategy and results are available in the **supplementary materials**.

Supplementary Methods: Search Strategies

Africa-Wide Information [EBSCO] Search Strategy:

S1	TI ((epilep* or seizur* or siezur* or seisur* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling N2 sickness*))) OR AB ((epilep* or seizur* or siezur* or seisur* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling N2 sickness*))) OR KW ((epilep* or seizur* or siezur* or seisur* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling N2 sickness*))))
S2	TI ((insula* OR insulo* OR insulect* OR "island of reil" OR front*insula* OR front*-insula* OR front*insulo* OR front*-insulo* OR tempor*insula* OR tempor*-insula* OR tempor*insulo* OR tempor*-insulo* OR opercul*insula* OR opercul*-insula* OR opercul*insulo* OR opercul*-insulo* OR orbit*insula* OR orbit*-insula* OR orbit*insulo* OR orbit*-insulo* OR pariet*insula* OR pariet*-insula* OR pariet*insulo* OR pariet*-insulo* OR occipit*insula* OR occipit*-insula* OR occipit*insulo* OR occipit*-insulo* OR anter*insula* OR anter*-insula* OR anter*insulo* OR anter*-insulo* OR posteri*insula* OR posteri*-insula* OR posteri*insulo* OR posteri*-insulo*)) OR AB ((insula* OR insulo* OR insulect* OR "island of reil" OR front*insula* OR front*-insula* OR front*insulo* OR front*-insulo* OR tempor*insula* OR tempor*-insula* OR tempor*insulo* OR tempor*-insulo* OR opercul*insula* OR opercul*-insula* OR opercul*insulo* OR opercul*-insulo* OR orbit*insula* OR orbit*-insula* OR orbit*insulo* OR orbit*-insulo* OR pariet*insula* OR pariet*-insula* OR pariet*insulo* OR pariet*-insulo* OR occipit*insula* OR occipit*-insula* OR occipit*insulo* OR occipit*-insulo* OR anter*insula* OR anter*-insula* OR anter*insulo* OR anter*-insulo* OR posteri*insula* OR posteri*-insula* OR posteri*insulo* OR posteri*-insulo*)) OR KW ((insula* OR insulo* OR insulect* OR "island of reil" OR front*insula* OR front*-insula* OR front*insulo* OR front*-insulo* OR tempor*insula* OR tempor*-insula* OR tempor*insulo* OR tempor*-insulo* OR opercul*insula* OR opercul*-insula* OR opercul*insulo* OR opercul*-insulo* OR orbit*insula* OR orbit*-insula* OR orbit*insulo* OR orbit*-insulo* OR pariet*insula* OR pariet*-insula* OR pariet*insulo* OR pariet*-insulo* OR occipit*insula* OR occipit*-insula* OR occipit*insulo* OR occipit*-insulo* OR anter*insula* OR anter*-insula* OR anter*insulo* OR anter*-insulo* OR posteri*insula* OR posteri*-insula* OR posteri*insulo* OR posteri*-insulo*))
S3	S1 AND S2

AMED Allied and Complementary Medicine [Ovid] Search Strategy:

1	epilepsy/
2	(epilep* or seizur* or siezur* or seisur* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling adj2 sickness*)).af.
3	1 or 2
4	(insula* or insulo* or insulect* or "island of reil").af.

5	(front*insula* or front*-insula* or front*insulo* or front*-insulo*).af.
6	(tempor*insula* or tempor*-insula* or tempor*insulo* or tempor*-insulo*).af.
7	(opercul*insula* or opercul*-insula* or opercul*insulo* or opercul*-insulo*).af.
8	(orbit*insula* or orbit*-insula* or orbit*insulo* or orbit*-insulo*).af.
9	(pariet*insula* or pariet*-insula* or pariet*insulo* or pariet*-insulo*).af.
10	(occipit*insula* or occipit*-insula* or occipit*insulo* or occipit*-insulo*).af.
11	(anter*insula* or anter*-insula* or anter*insulo* or anter*-insulo*).af.
12	(posteri*insula* or posteri*-insula* or posteri*insulo* or posteri*-insulo*).af.
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14	3 and 13
15	Animals/ not (Animals/ and Humans/)
16	14 not 15

Biosis [Clarivate Analytics] Search Strategy:

1	TS=(epilep* or seizur* or siezur* or seipur* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling NEAR/2 sickness*))
2	TS=(insula* or insulo* or insulect* or "island of reil")
3	TS=(front*insula* or front*-insula* or front*insulo* or front*-insulo*)
4	TS=(tempor*insula* or tempor*-insula* or tempor*insulo* or tempor*-insulo*)
5	TS=(opercul*insula* or opercul*-insula* or opercul*insulo* or opercul*-insulo*)
6	TS=(orbit*insula* or orbit*-insula* or orbit*insulo* or orbit*-insulo*)
7	TS=(pariet*insula* or pariet*-insula* or pariet*insulo* or pariet*-insulo*)
8	TS=(occipit*insula* or occipit*-insula* or occipit*insulo* or occipit*-insulo*)
9	TS=(anter*insula* or anter*-insula* or anter*insulo* or anter*-insulo*)
10	TS=(posteri*insula* or posteri*-insula* or posteri*insulo* or posteri*-insulo*)
11	#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2
12	#11 AND #1
13	TI=(animals or animal or mice or mus or mouse or murine or woodmouse or rats or rat or murinae or muridae or cottonrat or cottonrats or hamster or hamsters or cricetinae or rodentia or rodent or rodents or pigs or pig or porcine or swine or swines or piglets or piglet or boar or boars or "sus scrofa" or ferrets or ferret or polecat or polecats or "mustela putorius" or "guinea pigs" or "guinea pig" or cavia or callithrix or marmoset or marmosets or cebuella or hapale or octodon or chinchilla or chinchillas or gerbillinae or gerbil or gerbils or jird or jirds or merione or meriones or rabbits or rabbit or hares or hare or diptera or flies or fly or dipteral or drosophila or drosophilidae or cats or cat or carus or felis or nematoda or nematode or nematoda or nematode or nematodes or sipunculida or dogs or dog or canine or canines or canis or sheep or sheeps or lamb or lambs or mouflon or mouflons or ovis or goats or goat or capra or capras or rupicapra or chamois or haplorhini or monkey or monkeys or macaque or macaques or primate or primates or anthropoidea or anthropoids or saguinus or tamarin or tamarins or

	leontopithecus or hominidae or ape or apes or pan or paniscus or "pan paniscus" or bonobo or bonobos or troglodytes or "pan troglodytes" or gibbon or gibbons or siamang or siamangs or nomascus or symphalangus or chimpanzee or chimpanzees or prosimians or "bush baby" or prosimian or "bush babies" or galagos or galago or pongidae or gorilla or gorillas or pongo or pygmaeus or "pongo pygmaeus" or orangutans or pygmaeus or lemur or lemurs or lemuridae or horse or horses or pongo or equus or cow or cows or calf or bull or chicken or chickens or gallus or quail or bird or birds or quails or poultry or poultries or fowl or fowls or reptile or reptilia or reptiles or snakes or snake or lizard or lizards or alligator or alligators or crocodile or crocodiles or turtle or turtles or amphibian or amphibians or amphibia or frog or frogs or bombina or salientia or toad or toads or "epidalea calamita" or salamander or salamanders or eel or eels or fish or fishes or pisces or catfish or catfishes or siluriformes or arius or heteropneustes or sheatfish or perch or perches or percidae or perca or trout or trouts or char or chars or salvelinus or "fathead minnow" or minnow or cyprinidae or carps or carp or zebrafish or zebrafishes or goldfish or goldfishes or guppy or guppies or chub or chubs or tinca or barbels or barbuis or pimphales or promelas or "poecilia reticulata" or mullet or mullets or seahorse or seahorses or "mugil curema" or "atlantic cod" or shark or sharks or catshark or anguilla or salmonid or salmonids or whitefish or whitefishes or salmon or salmons or sole or solea or "sea lamprey" or lamprey or lampreys or pumpkinseed or sunfish or sunfishes or tilapia or tilapias or turbot or turbot or flatfish or flatfishes or sciuridae or squirrel or squirrels or chipmunk or chipmunks or suslik or susliks or vole or voles or lemming or lemmings or muskrat or muskrats or lemmus or otter or otters or marten or martens or martes or weasel or badger or badgers or ermine or mink or minks or sable or sables or gulo or gulos or wolverine or wolverines or minks or mustela or llama or llamas or alpaca or alpacas or camelid or camelids or guanaco or guanacos or chiroptera or chiropteras or bat or bats or fox or foxes or iguana or iguanas or "xenopus laevis" or parakeet or parakeets or parrot or parrots or donkey or donkeys or mule or mules or zebra or zebras or shrew or shrews or bison or bisons or buffalo or buffaloes or deer or deers or bear or bears or panda or pandas or "wild hog" or "wild boar" or fitchew or fitch or beaver or beavers or jerboa or jerboas or capybara or capybaras or ovine or ewe* or chick* or slug or slugs or pigeon or pigeons or dalmation* or feline* or bovine)
14	#12 not #13

CINAHL [Ebsco] Search Strategy:

S1	TI ((epilep* or seizur* or siezur* or seisor* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling N2 sickness*))) OR AB ((epilep* or seizur* or siezur* or seisor* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling N2 sickness*))))
S2	TI ((insula* OR insulo* OR insulect* OR "island of reil" OR front*insula* OR front*-insula* OR front*insulo* OR front*-insulo* OR tempor*insula* OR tempor*-insula* OR tempor*insulo* OR tempor*-insulo* OR opercul*insula* OR opercul*-insula* OR opercul*insulo* OR opercul*-insulo* OR orbit*insula* OR orbit*-insula* OR orbit*insulo* OR orbit*-insulo* OR pariet*insula* OR pariet*-insula* OR

	<p>pariet*insulo* OR pariet*-insulo* OR occipit*insula* OR occipit*-insula* OR occipit*insulo* OR occipit*-insulo* OR anter*insula* OR anter*-insula* OR anter*insulo* OR anter*-insulo* OR posteri*insula* OR posteri*-insula* OR posteri*insulo* OR posteri*-insulo*)) OR AB ((insula* OR insulo* OR insulect* OR "island of reil" OR front*insula* OR front*-insula* OR front*insulo* OR front*-insulo* OR tempor*insula* OR tempor*-insula* OR tempor*insulo* OR tempor*-insulo* OR opercul*insula* OR opercul*-insula* OR opercul*insulo* OR opercul*-insulo* OR orbit*insula* OR orbit*-insula* OR orbit*insulo* OR orbit*-insulo* OR pariet*insula* OR pariet*-insula* OR pariet*insulo* OR pariet*-insulo* OR occipit*insula* OR occipit*-insula* OR occipit*insulo* OR occipit*-insulo* OR anter*insula* OR anter*-insula* OR anter*insulo* OR anter*-insulo* OR posteri*insula* OR posteri*-insula* OR posteri*insulo* OR posteri*-insulo*)) OR KW ((insula* OR insulo* OR insulect* OR "island of reil" OR front*insula* OR front*-insula* OR front*insulo* OR front*-insulo* OR tempor*insula* OR tempor*-insula* OR tempor*insulo* OR tempor*-insulo* OR opercul*insula* OR opercul*-insula* OR opercul*insulo* OR opercul*-insulo* OR orbit*insula* OR orbit*-insula* OR orbit*insulo* OR orbit*-insulo* OR pariet*insula* OR pariet*-insula* OR pariet*insulo* OR pariet*-insulo* OR occipit*insula* OR occipit*-insula* OR occipit*insulo* OR occipit*-insulo* OR anter*insula* OR anter*-insula* OR anter*insulo* OR anter*-insulo* OR posteri*insula* OR posteri*-insula* OR posteri*insulo* OR posteri*-insulo*))</p>
S3	S1 AND S2

Cochrane [Wiley] Search Strategy:

1	(epilep* or seizur* or siezur* or seisur* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling near/2 sickness*)):ti,ab,kw
2	(insula* or insulo* or insulect* or "island of reil"):ti,ab,kw
3	(front*insula* or front*-insula* or front*insulo* or front*-insulo*):ti,ab,kw
4	(tempor*insula* or tempor*-insula* or tempor*insulo* or tempor*-insulo*):ti,ab,kw
5	(opercul*insula* or opercul*-insula* or opercul*insulo* or opercul*-insulo*):ti,ab,kw
6	(orbit*insula* or orbit*-insula* or orbit*insulo* or orbit*-insulo*):ti,ab,kw
7	(pariet*insula* or pariet*-insula* or pariet*insulo* or pariet*-insulo*):ti,ab,kw
8	(occipit*insula* or occipit*-insula* or occipit*insulo* or occipit*-insulo*):ti,ab,kw
9	(anter*insula* or anter*-insula* or anter*insulo* or anter*-insulo*):ti,ab,kw
10	(posteri*insula* or posteri*-insula* or posteri*insulo* or posteri*-insulo*):ti,ab,kw
11	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
12	#1 and #11
13	(animals or animal or mice or mus or mouse or murine or woodmouse or rats or rat or murinae or muridae or cottonrat or cottonrats or hamster or hamsters or cricetinae or rodentia or rodent or rodents or pigs or pig or porcine or swine or swines or piglets or piglet or boar or boars or "sus scrofa" or ferrets or ferret or polecat or polecats or "mustela putorius" or "guinea pigs" or "guinea pig" or cavia or callithrix or marmoset or

	<p>marmosets or cebuella or hapale or octodon or chinchilla or chinchillas or gerbillinae or gerbil or gerbils or jird or jirds or merione or meriones or rabbits or rabbit or hares or hare or diptera or flies or fly or dipteral or drosophila or drosophilidae or cats or cat or carus or felis or nematoda or nematode or nematoda or nematode or nematodes or sipunculida or dogs or dog or canine or canines or canis or sheep or sheeps or lamb or lambs or mouflon or mouflons or ovis or goats or goat or capra or capras or rupicapra or chamois or haplorhini or monkey or monkeys or macaque or macaques or primate or primates or anthropoidea or anthropoids or saguinus or tamarin or tamarins or leontopithecus or hominidae or ape or apes or pan or paniscus or "pan paniscus" or bonobo or bonobos or troglodytes or "pan troglodytes" or gibbon or gibbons or siamang or siamangs or nomascus or symphalangus or chimpanzee or chimpanzees or prosimians or "bush baby" or prosimian or "bush babies" or galagos or galago or pongidae or gorilla or gorillas or pongo or pygmaeus or "pongo pygmaeus" or orangutans or pygmaeus or lemur or lemurs or lemuridae or horse or horses or pongo or equus or cow or cows or calf or bull or chicken or chickens or gallus or quail or bird or birds or quails or poultry or poultries or fowl or fowls or reptile or reptilia or reptiles or snakes or snake or lizard or lizards or alligator or alligators or crocodile or crocodiles or turtle or turtles or amphibian or amphibians or amphibia or frog or frogs or bombina or salientia or toad or toads or "epidalea calamita" or salamander or salamanders or eel or eels or fish or fishes or pisces or catfish or catfishes or siluriformes or arius or heteropneustes or sheatfish or perch or perches or percidae or perca or trout or trouts or char or chars or salvelinus or "fathead minnow" or minnow or cyprinidae or carps or carp or zebrafish or zebrafishes or goldfish or goldfishes or guppy or guppies or chub or chubs or tinca or barbels or barbus or pimephales or promelas or "poecilia reticulata" or mullet or mullets or seahorse or seahorses or "mugil curema" or "atlantic cod" or shark or sharks or catshark or anguilla or salmonid or salmonids or whitefish or whitefishes or salmon or salmons or sole or solea or "sea lamprey" or lamprey or lampreys or pumpkinseed or sunfish or sunfishes or tilapia or tilapias or turbot or turbots or flatfish or flatfishes or sciuridae or squirrel or squirrels or chipmunk or chipmunks or suslik or susliks or vole or voles or lemming or lemmings or muskrat or muskrats or lemmus or otter or otters or marten or martens or martes or weasel or badger or badgers or ermine or mink or minks or sable or sables or gulo or gulos or wolverine or wolverines or minks or mustela or llama or llamas or alpaca or alpacas or camelid or camelids or guanaco or guanacos or chiroptera or chiropteras or bat or bats or fox or foxes or iguana or iguanas or "xenopus laevis" or parakeet or parakeets or parrot or parrots or donkey or donkeys or mule or mules or zebra or zebras or shrew or shrews or bison or bisons or buffalo or buffaloes or deer or deers or bear or bears or panda or pandas or "wild hog" or "wild boar" or fitchew or fitch or beaver or beavers or jerboa or jerboas or capybara or capybaras or ovine or ewe* or chick* or slug or slugs or pigeon or pigeons or dalmation* or feline* or bovine):ti</p>
14	#12 not #13

Embase [Ovid] Search Strategy:

1	exp epilepsy/
2	(epilep* or seizur* or siezur* or seipur* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling adj2 sickness*)).tw,kw.
3	1 or 2
4	exp insula/
5	(insula* or insulo* or insulect* or "island of reil").tw,kw.
6	(front*insula* or front*-insula* or front*insulo* or front*-insulo*).tw,kw.
7	(tempor*insula* or tempor*-insula* or tempor*insulo* or tempor*-insulo*).tw,kw.
8	(opercul*insula* or opercul*-insula* or opercul*insulo* or opercul*-insulo*).tw,kw.
9	(orbit*insula* or orbit*-insula* or orbit*insulo* or orbit*-insulo*).tw,kw.
10	(pariet*insula* or pariet*-insula* or pariet*insulo* or pariet*-insulo*).tw,kw.
11	(occipit*insula* or occipit*-insula* or occipit*insulo* or occipit*-insulo*).tw,kw.
12	(anter*insula* or anter*-insula* or anter*insulo* or anter*-insulo*).tw,kw.
13	(posteri*insula* or posteri*-insula* or posteri*insulo* or posteri*-insulo*).tw,kw.
14	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
15	3 and 14

Global Health [Ovid] Search Strategy:

1	epilepsy/
2	(epilep* or seizur* or siezur* or seipur* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling adj2 sickness*)).tw,id.
3	1 or 2
4	(insula* or insulo* or insulect* or "island of reil").tw,id.
5	(front*insula* or front*-insula* or front*insulo* or front*-insulo*).tw,id.
6	(tempor*insula* or tempor*-insula* or tempor*insulo* or tempor*-insulo*).tw,id.
7	(opercul*insula* or opercul*-insula* or opercul*insulo* or opercul*-insulo*).tw,id.
8	(orbit*insula* or orbit*-insula* or orbit*insulo* or orbit*-insulo*).tw,id.
9	(pariet*insula* or pariet*-insula* or pariet*insulo* or pariet*-insulo*).tw,id.
10	(occipit*insula* or occipit*-insula* or occipit*insulo* or occipit*-insulo*).tw,id.
11	(anter*insula* or anter*-insula* or anter*insulo* or anter*-insulo*).tw,id.
12	(posteri*insula* or posteri*-insula* or posteri*insulo* or posteri*-insulo*).tw,id.
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14	3 and 13
15	Animals/ not (Animals/ and Humans/)
16	14 not 15
17	remove duplicates from 16

LILACS Search Strategy:

1	(tw:((epilep* OR seizur* OR siezur* OR seisor* OR comitial* OR convuls* OR aura OR auras OR “falling sickness”))) AND (tw:((insula* OR insulo* OR insulect* OR "island of reil" OR front*insula* OR front*-insula* OR front*insulo* OR front*-insulo* OR tempor*insula* OR tempor*-insula* OR tempor*insulo* OR tempor*-insulo* OR opercul*insula* OR opercul*-insula* OR opercul*insulo* OR opercul*-insulo* OR orbit*insula* OR orbit*-insula* OR orbit*insulo* OR orbit*-insulo* OR pariet*insula* OR pariet*-insula* OR pariet*insulo* OR pariet*-insulo* OR occipit*insula* OR occipit*-insula* OR occipit*insulo* OR occipit*-insulo* OR anter*insula* OR anter*-insula* OR anter*insulo* OR anter*-insulo* OR poster*insula* OR poster*-insula* OR poster*insulo* OR poster*-insulo*))) AND (instance:"regional")
2	(tw:((epilep* OR seizur* OR siezur* OR seisor* OR comitial* OR convuls* OR aura OR auras OR “falling sickness”))) AND (tw:((insula* OR insulo* OR insulect* OR "island of reil" OR front*insula* OR front*-insula* OR front*insulo* OR front*-insulo* OR tempor*insula* OR tempor*-insula* OR tempor*insulo* OR tempor*-insulo* OR opercul*insula* OR opercul*-insula* OR opercul*insulo* OR opercul*-insulo* OR orbit*insula* OR orbit*-insula* OR orbit*insulo* OR orbit*-insulo* OR pariet*insula* OR pariet*-insula* OR pariet*insulo* OR pariet*-insulo* OR occipit*insula* OR occipit*-insula* OR occipit*insulo* OR occipit*-insulo* OR anter*insula* OR anter*-insula* OR anter*insulo* OR anter*-insulo* OR poster*insula* OR poster*-insula* OR poster*insulo* OR poster*-insulo*))) AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND (db:(“LILACS” OR “IBECs” OR “BINACIS”))

Medline Search Strategy:

1	exp Epilepsy/
2	(epilep* or seizur* or siezur* or seisor* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling adj2 sickness*)).tw,kf.
3	1 or 2
4	(insula* or insulo* or insulect* or "island of reil").tw,kf.
5	(front*insula* or front*-insula* or front*insulo* or front*-insulo*).tw,kf.
6	(tempor*insula* or tempor*-insula* or tempor*insulo* or tempor*-insulo*).tw,kf.
7	(opercul*insula* or opercul*-insula* or opercul*insulo* or opercul*-insulo*).tw,kf.
8	(orbit*insula* or orbit*-insula* or orbit*insulo* or orbit*-insulo*).tw,kf.
9	(pariet*insula* or pariet*-insula* or pariet*insulo* or pariet*-insulo*).tw,kf.
10	(occipit*insula* or occipit*-insula* or occipit*insulo* or occipit*-insulo*).tw,kf.
11	(anter*insula* or anter*-insula* or anter*insulo* or anter*-insulo*).tw,kf.
12	(poster*insula* or poster*-insula* or poster*insulo* or poster*-insulo*).tw,kf.
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14	3 and 13

15	Animals/ not (Animals/ and Humans/)
16	14 not 15
17	remove duplicates from 16

PubMed Search Strategy:

#1	(((((epilep*[Title/Abstract]) OR seizur*[Title/Abstract]) OR siezur*[Title/Abstract]) OR seisur*[Title/Abstract]) OR comitial*[Title/Abstract]) OR convuls*[Title/Abstract]) OR aura[Title/Abstract]) OR auras[Title/Abstract]) OR falling sickness*[Title/Abstract]
#2	(((((epilep*[Other Term]) OR seizur*[Other Term]) OR siezur*[Other Term]) OR seisur*[Other Term]) OR comitial*[Other Term]) OR convuls*[Other Term]) OR aura[Other Term]) OR auras[Other Term]) OR falling sickness*[Other Term]
#3	#1 or #2
#4	((insula*[Title/Abstract]) OR insulo*[Title/Abstract]) OR insulect*[Title/Abstract]) OR island of reil[Title/Abstract]
#5	((insula*[Other Term]) OR insulo*[Other Term]) OR insulect*[Other Term]) OR island of reil[Other Term]
#6	(((((frontoinsula*[Title/Abstract]) OR fronto-insula*[Title/Abstract]) OR frontal-insula*[Title/Abstract]) OR frontotemporoinsul*[Title/Abstract]) OR fronto-insular-temporo-parietal[Title/Abstract]) OR frontoinsular-temporal*[Title/Abstract]) OR fronto-insular temporal[Title/Abstract]) OR fronto-insular-striatal*[Title/Abstract]) OR frontoinsular-cingular[Title/Abstract]
#7	(((((frontoinsula*[Title/Abstract]) OR fronto-insula*[Title/Abstract]) OR frontal-insula*[Title/Abstract]) OR frontotemporoinsul*[Title/Abstract]) OR fronto-insular-temporo-parietal[Title/Abstract]) OR frontoinsular-temporal*[Title/Abstract]) OR fronto-insular temporal[Title/Abstract]) OR fronto-insular-striatal*[Title/Abstract]) OR frontoinsular-cingular[Title/Abstract]
#8	((temporo-insula*[Title/Abstract]) OR temporal-insula*[Title/Abstract]) OR temporoinsula*[Title/Abstract]) OR temporo-insulo*[Title/Abstract]) OR temporoinsulo*[Title/Abstract]
#9	((temporo-insula*[Other Term]) OR temporal-insula*[Other Term]) OR temporoinsula*[Other Term]) OR temporo-insulo*[Other Term]) OR temporoinsulo*[Other Term]
#10	(temporoinsuloparieto*[Title/Abstract]) OR temporo-insulo-parietal*[Title/Abstract]
#11	(temporoinsulopariet*[Other Term]) OR temporo-insulo-pariet*[Other Term]
#12	(operculoinsul*[Title/Abstract]) OR operculo-insul*[Title/Abstract]
#13	(operculoinsul*[Other Term]) OR operculo-insul*[Other Term]
#14	(orbital-insul*[Title/Abstract]) OR orbitofrontal-insul*[Title/Abstract]) AND orbitofront*[Title/Abstract]
#15	(orbital-insul*[Other Term]) OR orbitofrontal-insul*[Other Term]) AND orbitofront*[Other Term]

#16	((parietoinsul*[Title/Abstract]) OR parieto-insul*[Title/Abstract]) OR parietalinsul*[Title/Abstract]) OR parietal-insul*[Title/Abstract]
#17	((parietoinsul*[Other Term]) OR parieto-insul*[Other Term]) OR parietalinsul*[Other Term]) OR parietal-insul*[Other Term]
#18	(anterior insul*[Title/Abstract]) AND anterior-insul*[Title/Abstract]
#19	(anterior insul*[Other Term]) AND anterior-insul*[Other Term]
#20	((posteri*insul*[Title/Abstract]) OR or posteri*-insul*[Title/Abstract]) OR posterior insul*[Title/Abstract]) OR posterior-insul*[Title/Abstract]
#21	((posteri*insul*[Other Term]) OR or posteri*-insul*[Other Term]) OR posterior insul*[Other Term]) OR posterior-insul*[Other Term]
#22	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 OR #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
#23	3 and #22
#24	(animals[Title] OR animal[Title] OR mice[Title] OR mus[Title] OR mouse[Title] OR murine[Title] OR woodmouse[Title] OR rats[Title] OR rat[Title] OR murinae[Title] OR muridae[Title] OR cottonrat[Title] OR cottonrats[Title] OR hamster[Title] OR hamsters[Title] OR cricetinae[Title] OR rodentia[Title] OR rodent[Title] OR rodents[Title] OR pigs[Title] OR pig[Title] OR porcine[Title] OR swine[Title] OR swines[Title] OR piglets[Title] OR piglet[Title] OR boar[Title] OR boars[Title] OR "sus scrofa"[Title] OR ferrets[Title] OR ferret[Title] OR polecat[Title] OR polecats[Title] OR "mustela putorius"[Title] OR "guinea pigs"[Title] OR "guinea pig"[Title] OR cavia[Title] OR callithrix[Title] OR marmoset[Title] OR marmosets[Title] OR cebuella[Title] OR hapale[Title] OR octodon[Title] OR chinchilla[Title] OR chinchillas[Title] OR gerbillinae[Title] OR gerbil[Title] OR gerbils[Title] OR jird[Title] OR jirds[Title] OR merione[Title] OR meriones[Title] OR rabbits[Title] OR rabbit[Title] OR hares[Title] OR hare[Title] OR diptera[Title] OR flies[Title] OR fly[Title] OR dipteral[Title] OR drosophila[Title] OR drosophilidae[Title] OR cats[Title] OR cat[Title] OR carus[Title] OR felis[Title] OR nematoda[Title] OR nematode[Title] OR nematoda[Title] OR nematode[Title] OR nematodes[Title] OR sipunculida[Title] OR dogs[Title] OR dog[Title] OR canine[Title] OR canines[Title] OR canis[Title] OR sheep[Title] OR sheeps[Title] OR lamb[Title] OR lambs[Title] OR mouflon[Title] OR mouflons[Title] OR ovis[Title] OR goats[Title] OR goat[Title] OR capra[Title] OR capras[Title] OR rupicapra[Title] OR chamois[Title] OR haplorhini[Title] OR monkey[Title] OR monkeys[Title] OR macaque[Title] OR macaques[Title] OR primate[Title] OR primates[Title] OR anthropoidea[Title] OR anthropoids[Title] OR saguinus[Title] OR tamarin[Title] OR tamarins[Title] OR leontopithecus[Title] OR hominidae[Title] OR ape[Title] OR apes[Title] OR pan[Title] OR paniscus[Title] OR "pan paniscus"[Title] OR bonobo[Title] OR bonobos[Title] OR troglodytes[Title] OR "pan troglodytes"[Title] OR gibbon[Title] OR gibbons[Title] OR siamang[Title] OR siamangs[Title] OR nomascus[Title] OR symphalangus[Title] OR chimpanzee[Title] OR chimpanzees[Title] OR prosimians[Title] OR "bush baby"[Title] OR prosimian[Title] OR "bush babies"[Title] OR galagos[Title] OR galago[Title] OR pongidae[Title] OR gorilla[Title] OR gorillas[Title] OR pongo[Title] OR

pygmaeus[Title] OR "pongo pygmaeus"[Title] OR orangutans[Title] OR pygmaeus[Title] OR lemur[Title] OR lemurs[Title] OR lemuridae[Title] OR horse[Title] OR horses[Title] OR pongo[Title] OR equus[Title] OR cow[Title] OR cows[Title] OR calf[Title] OR bull[Title] OR chicken[Title] OR chickens[Title] OR gallus[Title] OR quail[Title] OR bird[Title] OR birds[Title] OR quails[Title] OR poultry[Title] OR poultries[Title] OR fowl[Title] OR fowls[Title] OR reptile[Title] OR reptilia[Title] OR reptiles[Title] OR snakes[Title] OR snake[Title] OR lizard[Title] OR lizards[Title] OR alligator[Title] OR alligators[Title] OR crocodile[Title] OR crocodiles[Title] OR turtle[Title] OR turtles[Title] OR amphibian[Title] OR amphibians[Title] OR amphibia[Title] OR frog[Title] OR frogs[Title] OR bombina[Title] OR salientia[Title] OR toad[Title] OR toads[Title] OR "epidalea calamita"[Title] OR salamander[Title] OR salamanders[Title] OR eel[Title] OR eels[Title] OR fish[Title] OR fishes[Title] OR pisces[Title] OR catfish[Title] OR catfishes[Title] OR siluriformes[Title] OR arius[Title] OR heteropneustes[Title] OR sheatfish[Title] OR perch[Title] OR perches[Title] OR percidae[Title] OR perca[Title] OR trout[Title] OR trouts[Title] OR char[Title] OR chars[Title] OR salvelinus[Title] OR "fathead minnow"[Title] OR minnow[Title] OR cyprinidae[Title] OR carps[Title] OR carp[Title] OR zebrafish[Title] OR zebrafishes[Title] OR goldfish[Title] OR goldfishes[Title] OR guppy[Title] OR guppies[Title] OR chub[Title] OR chubs[Title] OR tinca[Title] OR barbels[Title] OR barbus[Title] OR pimephales[Title] OR promelas[Title] OR "poecilia reticulata"[Title] OR mullet[Title] OR mullets[Title] OR seahorse[Title] OR seahorses[Title] OR "mugil curema"[Title] OR "atlantic cod"[Title] OR shark[Title] OR sharks[Title] OR catshark[Title] OR anguilla[Title] OR salmonid[Title] OR salmonids[Title] OR whitefish[Title] OR whitefishes[Title] OR salmon[Title] OR salmons[Title] OR sole[Title] OR solea[Title] OR "sea lamprey"[Title] OR lamprey[Title] OR lampreys[Title] OR pumpkinseed[Title] OR sunfish[Title] OR sunfishes[Title] OR tilapia[Title] OR tilapias[Title] OR turbot[Title] OR turbots[Title] OR flatfish[Title] OR flatfishes[Title] OR sciuridae[Title] OR squirrel[Title] OR squirrels[Title] OR chipmunk[Title] OR chipmunks[Title] OR suslik[Title] OR susliks[Title] OR vole[Title] OR voles[Title] OR lemming[Title] OR lemmings[Title] OR muskrat[Title] OR muskrats[Title] OR lemmus[Title] OR otter[Title] OR otters[Title] OR marten[Title] OR martens[Title] OR martes[Title] OR weasel[Title] OR badger[Title] OR badgers[Title] OR ermine[Title] OR mink[Title] OR minks[Title] OR sable[Title] OR sables[Title] OR gulo[Title] OR gulos[Title] OR wolverine[Title] OR wolverines[Title] OR minks[Title] OR mustela[Title] OR llama[Title] OR llamas[Title] OR alpaca[Title] OR alpacas[Title] OR camelid[Title] OR camelids[Title] OR guanaco[Title] OR guanacos[Title] OR chiroptera[Title] OR chiropteras[Title] OR bat[Title] OR bats[Title] OR fox[Title] OR foxes[Title] OR iguana[Title] OR iguanas[Title] OR "xenopus laevis"[Title] OR parakeet[Title] OR parakeets[Title] OR parrot[Title] OR parrots[Title] OR donkey[Title] OR donkeys[Title] OR mule[Title] OR mules[Title] OR zebra[Title] OR zebras[Title] OR shrew[Title] OR shrews[Title] OR bison[Title] OR bisons[Title] OR buffalo[Title] OR buffaloes[Title] OR deer[Title] OR deers[Title] OR bear[Title] OR bears[Title] OR panda[Title] OR

	pandas[Title] OR "wild hog"[Title] OR "wild boar"[Title] OR fitchew[Title] OR fitch[Title] OR beaver[Title] OR beavers[Title] OR jerboa[Title] OR jerboas[Title] OR capybara[Title] OR capybaras[Title] OR ovine[Title] OR ewe*[Title] OR chick*[Title] OR slug[Title] OR slugs[Title] OR pigeon[Title] OR pigeons[Title] OR dalmation*[Title] OR feline*[Title] OR bovine[Title])
#25	#23 not #24
#26	Publisher[sb] NOT pmcbook
#27	#25 and #26

Web of Science [Clarivate Analytics] Search Strategy:

1	TS=(epilep* or seizur* or siezur* or seisor* or comitial* or convuls* or aura or auras or (falling NEAR/2 sickness*))
2	TS=(insula* or insulo* or insulect* or "island of reil")
3	TS=(front*insula* or front*-insula* or front*insulo* or front*-insulo*)
4	TS=(tempor*insula* or tempor*-insula* or tempor*insulo* or tempor*-insulo*)
5	TS=(opercul*insula* or opercul*-insula* or opercul*insulo* or opercul*-insulo*)
6	TS=(orbit*insula* or orbit*-insula* or orbit*insulo* or orbit*-insulo*)
7	TS=(pariet*insula* or pariet*-insula* or pariet*insulo* or pariet*-insulo*)
8	TS=(occipit*insula* or occipit*-insula* or occipit*insulo* or occipit*-insulo*)
9	TS=(anter*insula* or anter*-insula* or anter*insulo* or anter*-insulo*)
10	TS=(posteri*insula* or posteri*-insula* or posteri*insulo* or posteri*-insulo*)
11	#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2
12	#11 AND #1
13	TI=(animals or animal or mice or mus or mouse or murine or woodmouse or rats or rat or murinae or muridae or cottonrat or cottonrats or hamster or hamsters or cricetinae or rodentia or rodent or rodents or pigs or pig or porcine or swine or swines or piglets or piglet or boar or boars or "sus scrofa" or ferrets or ferret or polecat or polecats or "mustela putorius" or "guinea pigs" or "guinea pig" or cavia or callithrix or marmoset or marmosets or cebuella or hapale or octodon or chinchilla or chinchillas or gerbillinae or gerbil or gerbils or jird or jirds or merione or meriones or rabbits or rabbit or hares or hare or diptera or flies or fly or dipteral or drosophila or drosophilidae or cats or cat or carus or felis or nematoda or nematode or nematoda or nematode or nematodes or sipunculida or dogs or dog or canine or canines or canis or sheep or sheeps or lamb or lambs or mouflon or mouflons or ovis or goats or goat or capra or capras or rupicapra or chamois or haplorhini or monkey or monkeys or macaque or macaques or primate or primates or anthropoidea or anthropoids or saguinus or tamarin or tamarins or leontopithecus or hominidae or ape or apes or pan or paniscus or "pan paniscus" or bonobo or bonobos or troglodytes or "pan troglodytes" or gibbon or gibbons or siamang or siamangs or nomascus or symphalangus or chimpanzee or chimpanzees or prosimians or "bush baby" or prosimian or "bush babies" or galagos or galago or pongidae or gorilla or gorillas or pongo or pygmaeus or "pongo pygmaeus" or orangutans or pygmaeus or

	<p>lemur or lemurs or lemuridae or horse or horses or pongo or equus or cow or cows or calf or bull or chicken or chickens or gallus or quail or bird or birds or quails or poultry or poultries or fowl or fowls or reptile or reptilia or reptiles or snakes or snake or lizard or lizards or alligator or alligators or crocodile or crocodiles or turtle or turtles or amphibian or amphibians or amphibia or frog or frogs or bombina or salientia or toad or toads or "epidalea calamita" or salamander or salamanders or eel or eels or fish or fishes or pisces or catfish or catfishes or siluriformes or arius or heteropneustes or sheatfish or perch or perches or percidae or perca or trout or trouts or char or chars or salvelinus or "fathead minnow" or minnow or cyprinidae or carps or carp or zebrafish or zebrafishes or goldfish or goldfishes or guppy or guppies or chub or chubs or tinca or barbels or barbus or pimephales or promelas or "poecilia reticulata" or mullet or mullets or seahorse or seahorses or "mugil curema" or "atlantic cod" or shark or sharks or catshark or anguilla or salmonid or salmonids or whitefish or whitefishes or salmon or salmons or sole or solea or "sea lamprey" or lamprey or lampreys or pumpkinseed or sunfish or sunfishes or tilapia or tilapias or turbot or turbots or flatfish or flatfishes or sciuridae or squirrel or squirrels or chipmunk or chipmunks or suslik or susliks or vole or voles or lemming or lemmings or muskrat or muskrats or lemmus or otter or otters or marten or martens or martes or weasel or badger or badgers or ermine or mink or minks or sable or sables or gulo or gulos or wolverine or wolverines or minks or mustela or llama or llamas or alpaca or alpacas or camelid or camelids or guanaco or guanacos or chiroptera or chiropteras or bat or bats or fox or foxes or iguana or iguanas or "xenopus laevis" or parakeet or parakeets or parrot or parrots or donkey or donkeys or mule or mules or zebra or zebras or shrew or shrews or bison or bisons or buffalo or buffaloes or deer or deers or bear or bears or panda or pandas or "wild hog" or "wild boar" or fitchew or fitch or beaver or beavers or jerboa or jerboas or capybara or capybaras or ovine or ewe* or chick* or slug or slugs or pigeon or pigeons or dalmation* or feline* or bovine)</p>
14	#12 not #13

Eligibility Criteria

In order to be included in this IPDMA, studies were required to meet the following inclusion criteria: [1] case-control, cohort, or randomized controlled trial methodology, [2] consecutive participants (IPD series with a minimum of two participants), [3] at least 80% of patients underwent an insulectomy (\pm extrainsular corticectomy) for epilepsy due to non-neoplastic lesions or grade 1 neoplasms, and [4] seizure outcome was reported for individual participants. Exclusion criteria for the studies were the following: [1] single case reports, [2] reviews, [3] participants undergoing insular surgery for Grade II (e.g. low grade gliomas), III and IV neoplasms, [4] participants for whom the insula was not at least partly resected (e.g. pure operculectomy were excluded), [5] participants undergoing neuromodulation (e.g. RNS, deep brain stimulation, vagus nerve stimulation), [6] participants undergoing invasive investigation (e.g. SEEG or open sampling) without resection, [7] IPD not available, and [8] non-human subjects.

Data Extraction

For individual participants in studies that met the inclusion criteria, we extracted the following information: sex, age at epilepsy onset, age at surgery, epilepsy duration, epilepsy etiology (dysplastic lesion or other), history of previous epilepsy surgery, preoperative seizure frequency (daily, weekly, or monthly), seizure semiology, preoperative imaging findings and concordance, scalp EEG findings, use of intracranial electrodes or intraoperative electrocorticography for invasive EEG monitoring, use of MRgLA or RFA, side of handedness and hemispheric dominance, side of surgery (left, right and whether performed on the dominant side), type of operculoinsular surgery, extent of insular, opercular, and extraopercular resection, Engel class outcome, seizure freedom, seizure recurrence, and time to first recurrent seizure and/or last follow-up. For the etiology of epilepsy, both focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis

were combined and included into ‘dysplastic lesions’. Other etiologies included cavernomas, gliosis, hippocampal sclerosis, Rasmussen’s encephalitis, and tumors.

Postoperative neurological deficits were also recorded and classified as transient or permanent. Complications were categorized as permanent if deficits were still present at last follow-up. Deficits consisted of a variety of motor and sensory deficits, dysarthria, dysphagia, and dysphasia. Motor complications included facial or upper extremity motor dysfunction and hemiparesis while sensory complications included auditory dysfunction, neglect syndrome, olfactogustatory dysfunction, general somatosensory changes, and visual field deficits.

The incidence of auras (e. pain or laryngeal constriction during seizure), side of hemispheric dominance, and postoperative dysphasia were reported both for the entire cohort and excluding preschool age children (<6 years) as this subgroup are inherently different and are generally unable to report subjective manifestations^{32, 50, 51}, have higher likelihood of atypical language representation (e.g. right-side or bilateral), and harbor neuroplasticity with greater potential for postoperative language recovery, respectively⁵²⁻⁵⁵.

Title and abstract screening were performed by two independent screeners with content expertise (S.O., W.S) and full-text review of screened studies was performed independently. A list of all articles screened was compiled. Relevant studies were included in our final analysis if they respected our eligibility criteria.

One reviewer (S.O.) performed data abstraction, verified by a second reviewer (A.W.). Authors removed duplicate participants. In cases of identical cohorts described in many articles, we considered only the most recent article. Corresponding authors of all included studies were systematically contacted and additional data was used when supplied by the authors.

Data Classification

We performed data collection and categorization into specific variables (**Tables 1, 2 and 3**) according to predefined definitions. Although most variables are self-descriptive and encompass easily categorizable data, some required the elaboration of specific definitions/inclusion criteria to standardize data classification across studies.

In clinical characteristics (**Table 1**), ‘early/initial motor semiology’ was defined as motor signs exhibited at onset of seizures or immediately following auras. We defined ‘ \geq two concordant studies’ as two or more noninvasive imaging studies (MRI, PET, SPECT and/or MEG) that overlapped with the epileptogenic zone (EZ) or the resection cavity.

In operative characteristics and post-operative outcomes (**Table 2**), the side of dominance was recorded if 1) it was clearly stated in the article, 2) the result of an fMRI or a WADA test was available or 3) a patient was right-handed (in which case dominance was set as left-sided). The variable ‘entire epileptogenic zone removed’ was defined as any surgery that incorporated the intracranial EEG-proven EZ or the MRI-evident epileptogenic lesion entirely. ‘Pure insulectomy’ was defined as an open resective or ablative procedure (i.e. MRgLA or RFA) that was restricted to the insula, ‘pure operculoinsulectomy’ involved ablation or resection of the insula and any portion of the operculum, while ‘operculoinsulectomy plus’ was defined as surgery that included but extended beyond the operculo-insular region. Within the ‘extent of opercular resection’ category, an orbitofrontal surgery was not considered a frontal operculum surgery unless it was evident that the fronto-opercular region was included or the surgery involved removal of a lesion extending from the insula to the frontal lobe. In addition, we did not consider a temporal, frontal and/or parietal lobectomy to include the operculum unless it was clearly stated or illustrated. An operation was categorized as ‘operculoinsulectomy plus’ if 1) it was clearly stated that the surgery

included but extended beyond the operculum, 2) a lesionectomy was performed and included a lesion that encompassed but extended beyond the operculo-insular region or 3) a frontal lobectomy, temporal lobectomy or an orbitofrontal resection was carried out in addition to an operculo-insular region resection. All cases of orbitofrontal resections that were not considered frontal opercular resections were included in the ‘operculoinsulectomy plus’ group.

With respect to postoperative complications (**Table 3**), we defined ‘hemiparesis’ as a contralateral motor deficit of the upper extremity and lower extremity (required the impairment of both extremities) with or without facial weakness. ‘Isolated facial and/or upper extremity motor dysfunction’ was defined as lower extremity-sparing weakness involving the contralateral upper extremity and/or face. ‘Somatosensory changes’ encompassed paresthesias, pain and/or total or partial loss of sensation.

Ambiguous cases had no data collected, and we deemed the information unavailable. We assumed that a specific test (e.g. noninvasive imaging and electrophysiological investigations) was *not* performed only if it was clearly mentioned. Otherwise, we judged the information unavailable. Therefore, we only considered an investigation *normal* if the article explicitly stated that the test was conducted and the results revealed no abnormal findings.

Tableau 1 - Clinical characteristics of study population

Variable	Value	No. of patients*
Total No. of Patients	312	
General		
Sex (Female)	133 (50.0%)	266
Age at Epilepsy Onset (yrs.)	8.8 ± 8.7 (0-48)	261
Age at Epilepsy Onset (≤ 18 yrs.)	227 (87.0%)	261
Age at Surgery (yrs.)	20.8 ± 12.8 (0.5-59)	306
Age at Surgery (≤ 18 yrs.)	177 (57.8%)	306
Age at Surgery (≤ 6 yrs.)	31 (10.1%)	306
Epilepsy Duration (yrs.)	12.0 ± 9.9 (0-55)	256
Epilepsy Etiology (Dysplastic Lesion)	149 (73.4%)	203
Previous Stereotactic Ablative or Resective Surgery	74 (28.5%)	260
Epilepsy characteristics		
Preoperative Seizure Frequency (Daily)	93 (68.9%)	135
Generalized Seizures	32 (13.1%)	245
Early/Initial Motor Semiology	147 (60.0%)	245
Laryngeal Constriction During Seizure	23 (14.4%)	160
Laryngeal Constriction During Seizure (Excluding Preschool Children)	18 (13.0%)	138
Pain During Seizure	19 (11.9%)	159
Pain During Seizure excluding (Excluding Preschool Children)	18 (13.1%)	137
Scalp EEG		
Ictal Lateralizing Ictal Discharges	175 (72.6%)	241
Interictal Lateralizing Interictal Discharges	115 (74.7%)	154
Preoperative Imaging		
MRI Lesion	155 (52.4%)	296
MRI Insular/Opercular Lesion	117 (42.9%)	273
MEG Insular Spike Cluster	94 (60.6%)	155
MEG Concordant to the SEEG EZ or Resection cavity	116 (73.4%)	158
PET Insular Hypometabolism	78 (44.8%)	174
PET Concordant to the SEEG EZ or Resection cavity	100 (52.4%)	191
Ictal SPECT Insular Activation	60 (52.6%)	114
SPECT Concordant to the SEEG EZ or Resection cavity	69 (61.1%)	113
≥ 2 Concordant Imaging Studies	107 (42.8%)	250

*Number of patients for whom the information was available

Values are presented as number of surgeries (%), mean ± SD (range).

EEG = Electroencephalogram; EZ = Epileptogenic Zone; MEG = Magnetoencephalography; MRI = Magnetic Resonance Imaging; PET = Positron Emission Tomography; SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography

Tableau 2 - Operative characteristics and post-operative outcomes of study population

Variable	Value	No. of patients*
Total No. of Patients	312	
Surgery		
Side (Right)	176 (58.9%)	299
Dominant Side (Yes)	53 (38.4%)	138
MRgLA or RFA	70 (22.4%)	312
Entire Epileptogenic Zone Removed	160 (76.6%)	209
Invasive EEG Monitoring		
Intracranial Electrodes	264 (84.6%)	312
Intraoperative ECoG	29 (13.7%)	212
Type of Operculoinsular Surgery (Resection or Ablation)		
Pure Insulectomy	73 (27.1%)	269
Pure Operculoinsulectomy	95 (36.1%)	263
Operculoinsulectomy Plus	95 (36.1%)	263
Extent of Insular Surgery (Resection or Ablation)		
Complete Insulectomy	67 (30.7%)	218
Posterior Insulectomy	135 (64.9%)	208
Extent of Opercular Surgery (Resection or Ablation)		
Frontal	110 (43.3%)	254
Parietal	59 (23.0%)	257
Temporal	46 (19.2%)	240
Extent of Operculoinsular Plus Surgery (Resection or Ablation)		
Frontal lobectomy	58 (22.1%)	263
Temporal Lobectomy or SAH	47 (17.9%)	263
Orbitofrontal corticectomy	20 (7.9%)	252
Duration of Follow-Up (yrs.)	3.3 ± 2.5 (0.1-17)	308
Postoperative Seizure Control Outcome		
Seizure Recurrence	116 (37.5%)	309
Time to Seizure Recurrence (yrs.)	1.3 ± 1.3 (0-7)	307
Engel Class I	206 (66.7%)	309
Engel Class IA	81 (75.0%)	108
Engel Class IB	17 (15.7%)	108
Engel Class IC	8 (7.4%)	108
Engel Class ID	2 (1.9%)	108

*Number of patients for whom the information was available

Values are presented as number of surgeries (%), mean ± SD (range)

ECoG = Electrocorticography; MRgLA = MR-guided Laser Ablation; RFA = Radiofrequency Ablation; SAH = Selective Amygdalohippocampectomy.

Tableau 3 - Complication profile of the study population

Neurological Complication	Value	No. of patients*
Total No. of Patients with Complication Profile	221	
No. of Patients with Postoperative Complications	94 (42.5%)	221
Transient	74 (33.9%)	218
Permanent	17 (7.8%)	218
Transient Duration < 1 Week	5 (2.5%)	204
Transient Duration 1 week to 3 Months	46 (22.5%)	204
Transient Duration > 3 Months	9 (4.4%)	204
Motor Complications	68 (30.8%)	221
Transient	57 (26.1%)	218
Permanent	11 (5.0%)	218
Hemiparesis	46 (20.8%)	221
Isolated Facial and/or UE Motor Dysfunction	22 (10.0%)	221
Sensory Complications	23 (10.4%)	221
Somatosensory Changes	9 (4.1%)	221
Visual Field Deficits	8 (3.6%)	221
Olfactogustatory Changes	5 (2.3%)	221
Auditory Dysfunction	2 (0.9%)	221
Neglect	1 (0.5%)	221
Dysphasia	17 (7.7%)	221
Transient	14 (6.4%)	218
Permanent	3 (1.4%)	218
Dysphasia (Excluding Preschool Children)	16 (8.3%)	192
Transient	13 (6.9%)	189
Permanent	3 (1.6%)	189
Dysphasia in Dominant-Hemisphere Surgeries	8 (16.3%)	49
Transient	8 (16.3%)	49
Permanent	0 (0%)	49
Dysphasia in Dominant-Hemisphere Surgeries (Excluding Preschool Children)	8 (17.4%)	46
Transient	8 (17.4%)	46
Permanent	0 (0%)	46
Dysarthria	6 (2.7%)	221
Dysphagia	1 (0.5%)	221

*Number of patients for whom the information was available

Values are presented as number of surgeries (%).

UE = Upper Extremity

Outcomes

The two outcomes of interest for each participant were (1) seizure outcome and (2) postoperative neurological deficits. Seizure outcome was assessed using the Engel classification at last follow-up and by measuring the time to seizure recurrence. Seizure outcome at last follow-up was categorized as good (Engel I) or suboptimal/poor (Engel II-IV). We defined seizure recurrence as the occurrence of any seizure excluding auras during the follow-up period (i.e. Engel IB were not classified as recurrences). Time to first recurrent seizure for patients with seizure recurrence and time to last follow-up for patients who did not experience recurrence were also recorded to perform a time-to-event analysis. We estimated time to first recurrent seizure to be half of the entire follow-up duration if not explicitly mentioned in the included article.⁵⁶

Evidence Grading

Two reviewers (N.A.S, A.S.) critically appraised included studies for quality and risk of bias, and disagreements were reconciled via discussion. The quality of studies was assessed using the GRADE framework (**Table S-1**).⁵⁷ The ROBINS-I tool was used to denote the risk of bias for each included study (**Table S-1**).⁵⁸ The risk of bias for this meta-analysis was determined upon consideration of the risk of bias of all included studies in aggregate.

Tableau S-1 - Quality and Risk of Bias Ratings

Study	Quality †	Risk of Bias‡							
		Confounding	Selection of Participants	Classification of Interventions	Deviations from Intended Interventions	Missing Data	Measurement of Outcomes	Selection of Reported Results	Overall
Ahmed et al., 2018	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Alexander et al., 2019	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	High
Alomar et al., 2018	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Blustajn et al., 2019	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Bouthillier et al., 2017	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Ding et al., 2018	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Dylgjeri et al., 2014	Low	High	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	High
Freri et al., 2017	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Gras-Combe et al., 2016	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Hagiwara et al., 2017	Low	High	High	Low	Low	Low	Low	Low	High
Hale et al., 2019	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Heers et al., 2012	Low	High	Moderate	Low	Low	High	Low	High	High
Ikegaya et al., 2018	Low	High	High	Low	Low	Low	Low	Low	High
Mullatti et al., 2019	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Park et al., 2009	Low	High	Moderate	Low	Low	Low	Low	High	High

Perry et al., 2017	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Proserpio et al., 2011	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Sala-Padro et al., 2019	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Von Lehe et al., 2009	Low	High	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low	High
Wang et al., 2019 ¶	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Wang et al., 2019 ¥	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	High
Weil et al., 2016	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Yin et al., 2020	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Yu et al., 2018	Low	High	Moderate	Low	Low	Low	Low	High	High

†The quality of studies was assessed using the GRADE framework

‡The ROBINS-I tool was used to denote the risk of bias for each included study

¶ Wang X, Hu W, McGonigal A, Zhang C, Sang L, Zhao B, et al. Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Jul;6:1165-1177.

¥ Wang S, Tang Y, Aung T, Chen C, Katagiri M, Jones SE, et al. Multimodal noninvasive evaluation in MRI-negative operculoinsular epilepsy *J Neurosurg.* 2019 Apr 12;132:1334-134

Statistical Analysis

We calculated Cohen's Kappa score to evaluate the strength of agreement for full-text review using a computer software with the following thresholds for interpretation: <0.20 as slight, 0.21–0.40 as fair, 0.41–0.60 as moderate, 0.61–0.80 as substantial, and .0.81 as almost perfect agreement.⁵⁹

Demographic, perioperative, and outcome characteristics of the included patients were summarized using descriptive statistics. Continuous variables were reported using mean, standard deviation, and total range. Categorical variables were reported using frequency and proportion. Age at epilepsy onset and surgery were dichotomized into two categories (“≤18 yrs.”, “>18 yrs.”) and reported accordingly. Missing data was handled by the multiple imputation by chained equations method.⁶⁰ Only variables with less than 40% of the data missing were included in the imputation.⁶¹ Ten complete datasets were imputed for each regression analysis, and parameters and standard errors from the analysis were pooled according to Rubin's rules.⁶²

To account for the variability in follow-up among included patients and heterogeneity between studies, a mixed-effects Cox proportional hazards model was constructed, with the study that the patient originated from acting as the random-effects variable, to perform a time-to-event analysis of seizure recurrence. Time-to-event analyses are advantageous for the evaluation of seizure outcomes because it accounts for both the dynamic nature of postoperative seizures and variability in follow-up across patients by placing an increasingly positive value on a longer delay to seizure recurrence or follow-up duration that is entirely seizure free, and vice versa. This allows for all patients to be included in time-to-event analyses regardless of follow-up duration; thus, all patients were included in the Cox regression analysis of time-to-seizure recurrence.⁶³ Mixed-effects logistic regression modeling, with the same random-effects variable, was also performed

to identify independent predictors of seizure freedom at last follow-up and postoperative complications. Only patients who had at least 1-year of follow-up were included in the logistic regression analysis of seizure freedom. Cox and logistic regression of time-to-seizure recurrence and seizure freedom were performed for two patient cohorts: 1) the entire cohort, and 2) the cohort of patients who underwent surgery confined to the insula.

For both mixed-effects Cox and logistic regression analysis, univariate regression analysis was first performed to identify putative predictors of the outcome. Covariates with p -value <0.20 were included in a subsequent multivariate regression analysis to identify independent predictors. During multivariate analysis, backwards stepwise selection of variables using Akaike information criterion (AIC) followed by inclusion of variables that were selected in a majority of the 10 imputed models was done in order to create the most optimal model with the strongest predictors.⁶⁴ Hazard ratios (HR), odds ratios (OR), p -values, and 95% confidence intervals (CI) were computed and reported for putative and independent predictors. Kaplan-Meier curves with the entire cohort of patients stratified by independent predictors identified in the time-to-event analysis were also generated to validate the difference in time-to-seizure recurrence. A two-sided p -value <0.05 was used as the threshold for statistical significance. All statistical analyses were performed in RStudio (RStudio Inc., Version 1.2.1335).

Results

Study Selection and Risk of Bias

Using the search strategy detailed above, 4,567 citations were initially identified. After exclusion of duplicates, 2,483 citations remained, of which 191 were reviewed in full text following title and abstract screening (unweighted kappa=0.746). Twenty-four articles reporting IPD on 293 patients were included at first (**Figure S-1**).^{6, 11, 21-32, 45, 47, 65-72}. Contacting the

corresponding authors lead to complementary data in 145 of the 293 participants and supplied 19 additional patients.^{16, 37} Ultimately, 312 participants were included in the final analysis. Twenty-two articles were retrospective case series, while two were retrospective case-control studies. The evaluation of quality and risk of bias of all included studies are detailed in **Table S-1**. **Table S-2** provides characteristics of all included studies.

Figure S-1 - PRISMA IPD Flow Diagram

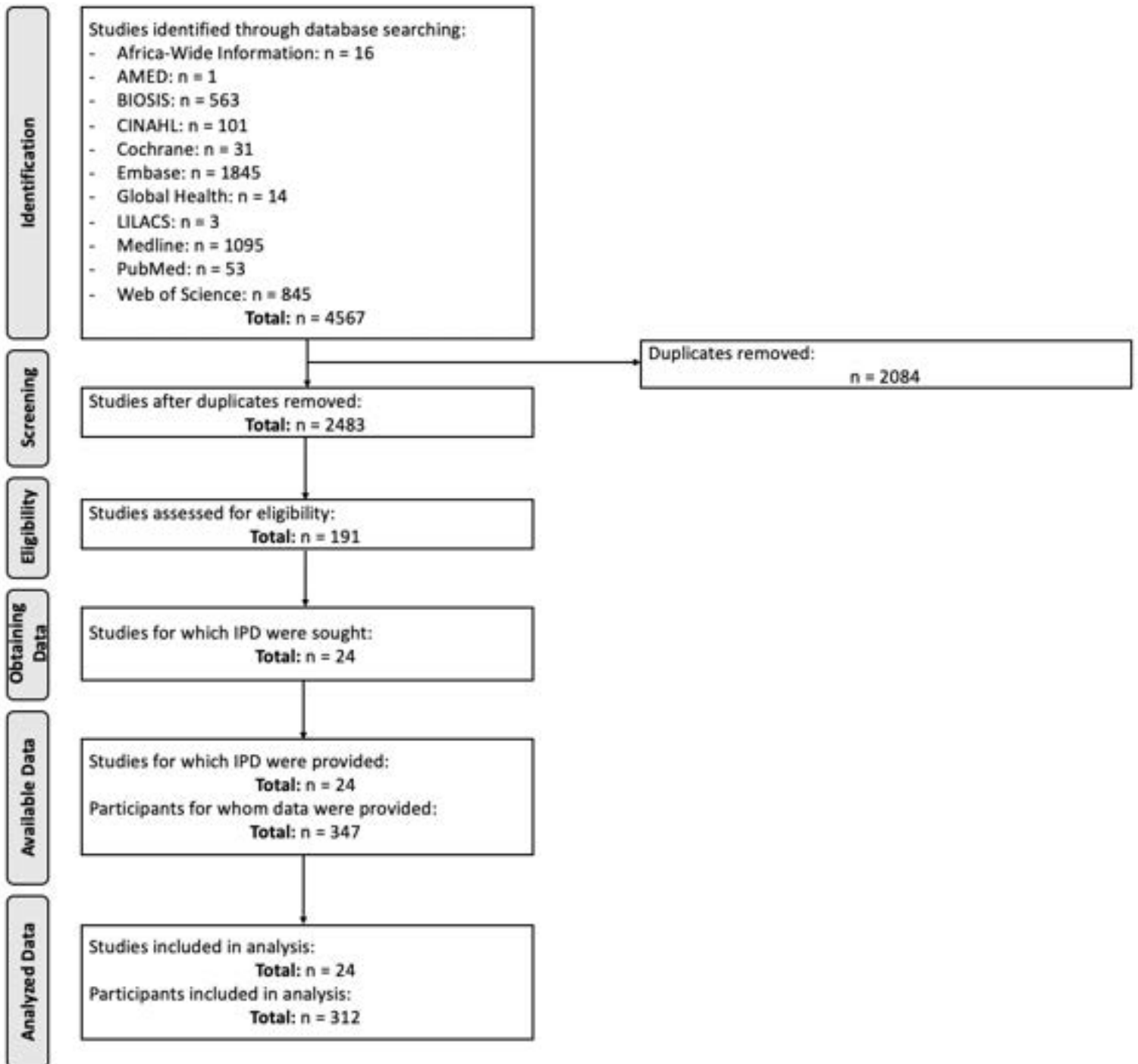


Tableau S-2 - Characteristics of Included Studies

Study	Country	Total No. of patients with IPD	No. of patients included in IPDMA	Age at surgery (years), Range of included patients	Surgery	Study Design	Seizure Freedom*	Overall Permanent Neurologic Deficit	Predictors of Seizure Outcome	Follow-up (months), Mean (range)
Ahmed et al., 2018	Canada	6	6	5.0-17.0	Resection	Case series	3 (50%)	0 (0%)	NR	30.4 (9-82)
Alexander et al., 2019 †	USA	4	3	11.0-18.0	MRgLA	Case series	3 (75%)	NR	NR	13.3 (12-14)
Alomar et al., 2018	USA	23	17	3.0-58.0	Resection, MRgLA	Case series	5/16 (29.4%)	3 (17.6%)	NR	32.8 (5.3-66)
Blustajn et al., 2019 †	France	7	6	3.0-14.7	Resection	Case series	4 (57.1%)	1 (14.3%)	NR	30.3 (11-51)
Bouthillier et al., 2017 †‡	Canada	25 ‡	25 ‡	9.0-51.0	Resection	Case series	33 (75%)	6 (13.6%)	NR	51.3 (3.6-204)
Ding et al., 2018	China	20	20	4.0-37.0	Resection/ insular bipolar electro-coagulation	Case series	16 (80%)	1 (5.0%)	NR	29.6 (24-39)
Dylgeri et al., 2014 †	France	10	10	1.7-13.9	Resection	Case series	7 (70.0%)	2 (20.0%)	NR	17.6 (8-47)
Freri et al., 2017	Italy	16	15	6.0-17.0	Resection	Case series	9 (56.3%)	1 (6.3%)	NR	47.7 (24-110)
Gras-Combe et al., 2016	France	6	6	21.0-41.0	Resection	Case series	5 (83.3%)	0 (0%)	NR	39.2 (24-68)
Hagiwara et al., 2017 †	France	5	5	17.0-49.0	Resection, RFA	Case series	3 (60%)	0 (0%)	NR	16.5 (9-24)
Hale et al., 2019 †	USA	26	23	3.7-17.3	Resection, MRgLA	Case-control	12 (46.1%)	0 (0%)	NR	28.5 (12-52)
Heers et al., 2012	Germany	3	3	16.0-44.0	Resection	Case series	3 (100%)	2 (66.7%)	NR	24.0 (12-36)
Ikegaya et al., 2018 †	Japan	3	2	1.6-3.3	Resection	Case series	2 (66.7%)	0 (0%)	NR	18 (12-24)

Mullatti et al., 2019 †	France	19	19	7.0-44.0	RFA	Case series	10 (52.6%)	1 (5.3%)	FCD pattern, localized EZ, low RFA volume, low number of RFA procedures, and low RFA volume/number ratio	65.1 (12-144)
Park et al., 2009	Republic of Korea	6	6	2.0-7.0	Resection	Case series	5 (83.3%)	NR	NR	17.8 (6-33)
Perry et al., 2017 †	USA	20	20	6.1-18.6	MRgLA	Case series	10 (50%)	0 (0%)	NR	20.4 (7-39)
Proserpio et al., 2011	Italy	8	6	NR	Resection	Case series	3/4 (75%)	0 (0%)	NR	29.8 (1-68) #
Sala-Padro et al., 2019	Australia	5	5	13.0-41.0	Resection	Case series	5 (100%)	NR	NR	36.6 (21-50)
Von Lehe et al., 2009 †	Germany	24	19	1.0-48.0	Resection	Case series	15 (78.9%)	2 (10.5%)	None	65.3 (12-168)
Wang et al., 2019 ¶	China	22	17	3.5-32.0	Resection	Case series	17 (89.4%)	2/22 (9.1%) §	NR	30.4 (18-48)
Wang et al., 2019 ¥	China, USA	22	13	12.0-59.0	Resection	Case series	6 (46.2%)	NR	NR	22.2 (12-24)
Weil et al., 2016 †	USA	13	13	0.5-16.0	Resection	Case series	9 (69.2%)	0 (0%)	NR	35.3 (6-60)
Yin et al., 2020	China	22	21	12.0-47.0	Resection	Case-control	15 (71.4%)	NR	NR	55.8 (32-94)
Yu et al., 2018	China	13	13	13.0-50.0	Resection	Case series	9 (69.2%)	NR	NR	41.5 (18-60)

*Seizure freedom defined as Engel I

#Follow-up for the entire cohort of 6 patients

†Complementary data was supplied after having contacted the corresponding author

‡Author supplied IPD for an additional 19 patients

§Data only available for the entire cohort

¶ Wang X, Hu W, McGonigal A, Zhang C, Sang L, Zhao B, et al. Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Jul;6:1165-1177.

¥ Wang S, Tang Y, Aung T, Chen C, Katagiri M, Jones SE, et al. Multimodal noninvasive evaluation in MRI-negative operculoinsular epilepsy *J Neurosurg.* 2019 Apr 12;132:1334-1344

Abbreviations: MRgLA, MR-guided laser thermal ablation; NR, not reported; RFA, radiofrequency ablation

Cohort Characteristics

Baseline and clinical characteristics of the entire participant cohort are displayed in **Table**

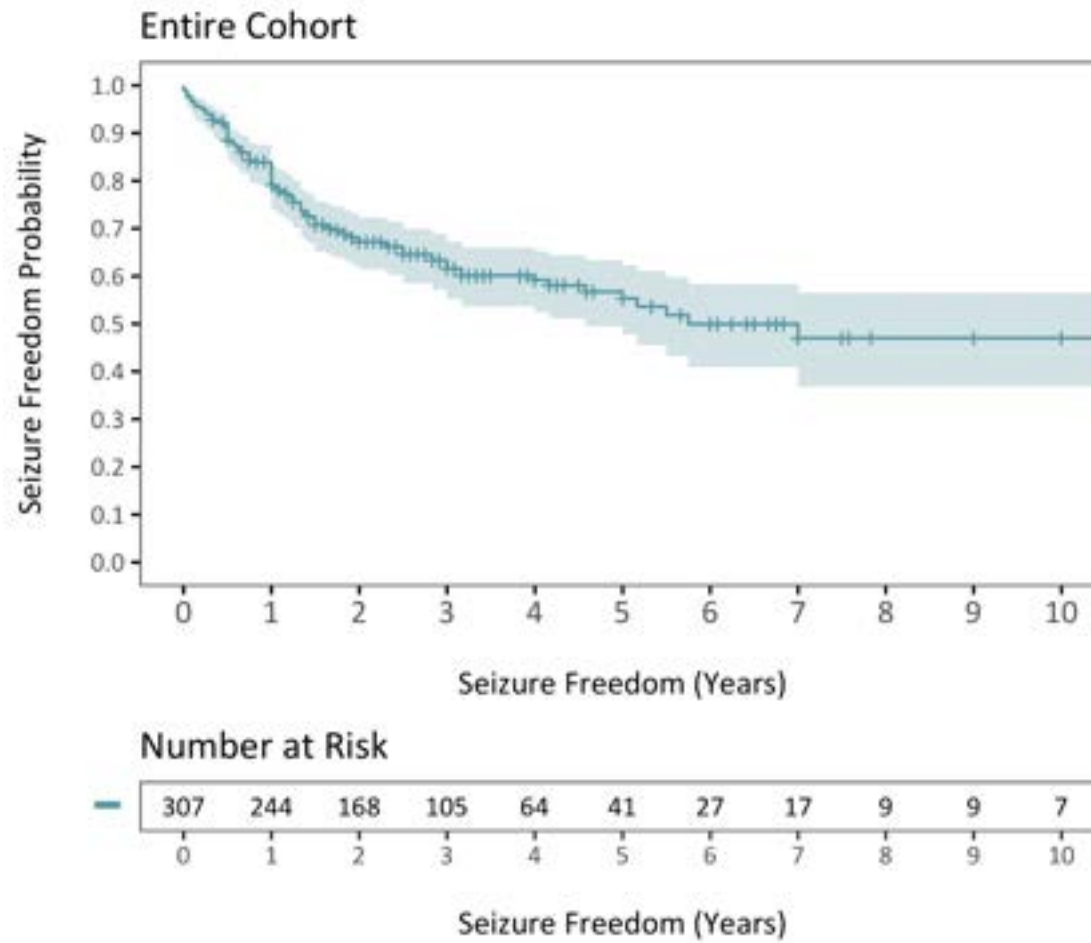
1. Over half of the patients were 18 years or younger at time of surgery (57.8%) and exhibited a lesion on MRI (52.4%). A dysplastic lesion was found on histopathological analysis in most patients (73.4%).

Operative characteristics and seizure outcomes of all participants are summarized in **Table**

2. About one third of patients (38.4%) underwent surgery of the dominant hemisphere. An intracranial study was performed in most cases (84.6%). While surgical technique involved open microsurgical resection in most patients, several (22.4%) underwent stereotactic ablation procedures (e.g. MRgLA or RFA). Despite the commonly reported risk of motor deficits when operating within that region^{24, 37}, the posterior insula was targeted in almost two third of patients (64.9%).

Participants were followed for 3.3 ± 2.5 years on average. During the follow-up period, 116 (37.5%) patients experienced seizure recurrence. The average time to seizure recurrence was 1.3 ± 1.3 years, and a Kaplan-Meier curve depicting the seizure freedom function of the cohort is displayed in **Figure 1**. Overall, the probability of seizure freedom after surgery for IE at 1-, 5-, and 10-year follow-up was 79.1% (95% CI=74.0-83.3%), 55.3% (95% CI=47.7-62.3%), and 47% (95% CI=36.8-56.6%). At last follow-up, 206 (66.7%) patients exhibited an Engel I seizure outcome.

Figure 1 - Kaplan-Meier curve of the seizure freedom function following insular epilepsy surgery



Postoperative neurological complications of the entire cohort are detailed in **Table 3**. Overall, ninety-four patients (42.5%) experienced a postoperative neurological complication. The majority of complications were transient (78.7% of complications) and resolved within 3 months of follow-up (68.9% of complications). Sixty-eight patients (30.8%) experienced motor complications making up the majority of the postoperative adverse events, with the most common motor deficit being hemiparesis (61.7% of motor complications). A permanent motor deficit was observed in 5% of surgeries. Patients for whom a posterior insulectomy, frontal operculectomy or parietal operculectomy was included in the surgery exhibited a similar rate of permanent motor deficits (7.3%, 7.4% and 7.1%, respectively). In addition, of all the patients who underwent a pure insulectomy exclusively, only one patient (1.6%) developed a permanent hemiparesis. Furthermore, 1.4% of patients developed a permanent postoperative dysphasia. Interestingly, only eight of the 49 patients (16.3%) who underwent surgery on the dominant side developed dysphasia, of which none were permanent.

Predictors of Efficacy

Results of the univariate and multivariate mixed-effects Cox regression analysis are reported in **Table 4**. For the entire cohort, younger age at surgery, specifically 18 years or younger, (HR=1.70, 95% CI=1.09-2.66, $p=0.022$) and invasive EEG monitoring with intracranial electrodes (HR=1.97, 95% CI=1.04-3.74, $p=0.039$) were significantly and independently associated with earlier seizure recurrence. In the subgroup that only underwent a pure insulectomy, the use of MRgLA or RFA instead of open resection (HR=3.45, 95% CI=1.18-10.06, $p=0.033$) was independently associated with shorter duration of seizure freedom. Kaplan-Meier curves with patients stratified by these variables are presented in **Figure 2**.

Tableau 4 - Mixed-effects Cox regression with stepwise variable selection and MICE for predictors of shorter time to seizure recurrence for the entire study cohort and pure insulectomy patients

Covariate	HR	95% CI	<i>p</i> -value
Univariate Cox Regression for the Entire Cohort			
Age at Surgery (≤ 18 yrs.)	1.72	1.09-2.72	0.021*
No insular or opercular lesion on MRI	1.42	0.89-2.25	0.143
Previous Stereotactic Ablative or Resective Surgery	1.39	0.90-2.15	0.140
Intracranial EEG Electrodes	1.98	1.04-3.77	0.039*
MRgLA or RFA	1.69	0.95-2.99	0.077
Multivariate Cox Regression for the Entire Cohort			
Age at Surgery (≤ 18 yrs.)	1.70	1.09-2.66	0.022*
Intracranial EEG Electrodes	1.97	1.04-3.74	0.039*
< 2 Concordant Imaging Studies	2.13	0.74-6.09	0.175
Previous Stereotactic Ablative or Resective Surgery	1.98	0.90-4.37	0.102
MRgLA or RFA	3.10	1.07-8.98	0.047*
Posterior Insula Not Resected	2.07	0.78-5.49	0.160
Multivariate Cox Regression for Patients with Pure Insulectomy			
MRgLA or RFA	3.45	1.18-10.06	0.033*

EEG = Electroencephalogram; HR = Hazard Ratio; MRgLA = MR-guided Laser Ablation; MICE = Multiple Imputation by Chained Equations; MRI = Magnetic Resonance Imaging; RFA = Radiofrequency Ablation

†HR > 1 indicates a shorter time to seizure recurrence.

* $p \leq 0.05$

Figure 2- Kaplan-Meier curve of the seizure freedom function following insular epilepsy surgery with patients stratified by: Age at surgery, Intracranial Monitoring, MRgLA-RFA

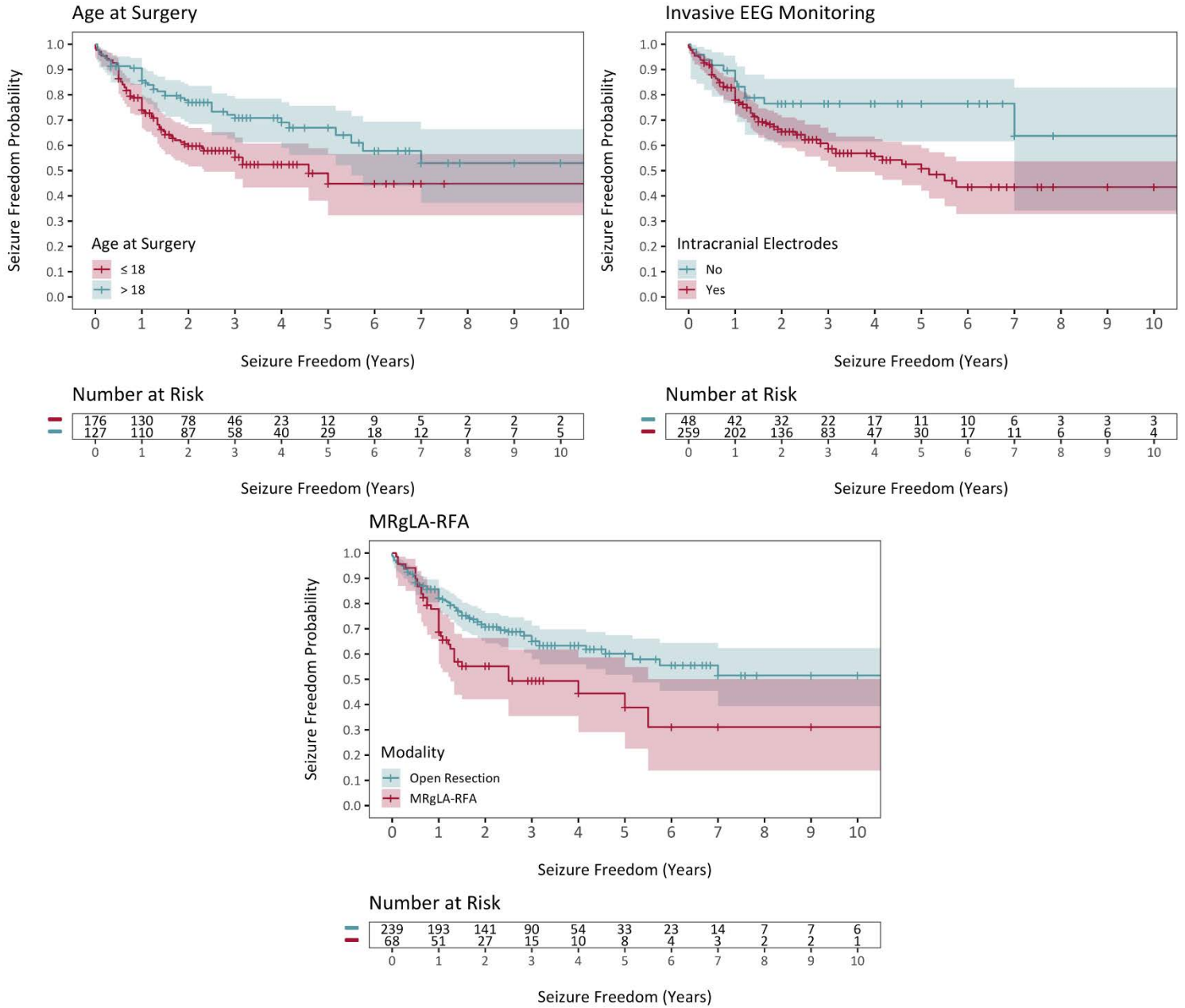


Table 5 Reports the results of the mixed-effects logistic regression analysis of seizure freedom at last follow-up. Performing MRgLA or RFA instead of an open resection was the only independent predictor of suboptimal/poor seizure outcome (Engel II-IV) at last follow-up for both the entire cohort (OR=2.05, 95% CI=1.08-3.89, $p=0.028$) and the subgroup that underwent a pure insulectomy (OR=4.40, 95% CI=1.24-15.54, $p=0.025$).

Tableau 5 - Mixed-effects logistic regression with stepwise variable selection and MICE for predictors of seizure recurrence for the entire study cohort and pure insulectomy patients with at least 1 year of follow-up

Covariate	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Univariate Logistic Regression for the Entire Cohort with at least 1-Year Follow-Up			
Age at Surgery (≤ 18 yrs.)	1.49	0.83-2.69	0.184
Previous Stereotactic Ablative or Resective Surgery	1.54	0.84-2.81	0.165
MRgLA or RFA	2.12	1.07-4.21	0.031*
Multivariate Logistic Regression for the Entire Cohort with at least 1-Year Follow-Up			
MRgLA or RFA	2.05	1.08-3.89	0.028*
Univariate Logistic Regression for Patients with Pure Insulectomy and at least 1-Year Follow-Up			
Previous Stereotactic Ablative or Resective Surgery	3.14	0.82-12.04	0.099
Intraoperative ECoG Not Utilized	3.77	0.74-19.12	0.119
MRgLA or RFA	4.16	1.22-14.18	0.026*
Posterior Insula Not Resected	2.46	0.74-8.25	0.149
Multivariate Logistic Regression for Patients with Pure Insulectomy and at least 1-Year Follow-Up			
MRgLA or RFA	4.40	1.24-15.54	0.025*

ECoG = Electrocorticography; EEG = Electroencephalogram; MRgLA = MR-guided Laser Ablation; MICE = Multiple Imputation by Chained Equations; MRI = Magnetic Resonance Imaging; OR = Odds Ratio; RFA = Radiofrequency Ablation

†OR > 1 indicates greater odds of suboptimal/poor seizure outcome (Engel II, III, IV) at last follow-up.

* $p \leq 0.05$

Predictors of Neurological Complications

Findings from the mixed-effects logistic regression analysis of postoperative neurological complications are shown in **Table 6**. While resection of the posterior insula was associated with higher incidence of postoperative neurological complications on univariate analysis, no independent predictors were identified following multivariate analysis. However, when examining only postoperative motor complications, resection of the frontal operculum (OR=2.75, 95% CI=1.46-5.15, $p=0.002$) was a significant and independent predictor associated with increased odds. Furthermore, resection of the posterior insula trended towards an association with hemiparesis on univariate analysis but did not reach significance. The only independent predictor of hemiparesis identified was resection of the frontal operculum (OR=2.41, 95% CI=1.18-4.90, $p=0.016$). Finally, surgery on the patient's dominant hemisphere was the only variable significantly associated with dysphasia on multivariate analysis (OR=13.09, 95% CI=2.22-77.14, $p=0.005$) while open resection and temporal operculum resections were only trending towards significance on univariate analysis.

Tableau 6 - Mixed-effects logistic regression with stepwise variable selection and MICE for predictors of postoperative neurological complications, motor deficits, hemiparesis and dysphasia in the entire study population

Covariate	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Univariate Logistic Regression of risk factors for Neurological Complication			
Any Region of the Operculum Resected	1.87	0.87-4.03	0.112
Posterior Insula Resected	2.09	1.03-4.22	0.042*
Multivariate Logistic Regression of predictors for Neurological Complication			
No Independent Predictors			
Univariate Logistic Regression of risk factors for Motor Deficits			
Frontal Operculum Resected	2.09	1.04-4.22	0.001*
Parietal Operculum Resected	1.76	0.83-3.71	0.140
Multivariate Logistic Regression of predictors for Motor Deficits			
Frontal Operculum Resected	2.75	1.46-5.15	0.002*
Univariate Logistic Regression of risk factors for Hemiparesis			
Frontal Operculum Resected	2.25	1.114-5.6	0.026*
Posterior Insula Resected	1.82	0.83-3.97	0.134
Multivariate Logistic Regression of predictors for Hemiparesis			
Frontal Operculum Resected	2.41	1.18-4.90	0.016*
Univariate Logistic Regression of risk factors for Dysphasia			
Surgery on Dominant Side	10.03	1.86-54.03	0.008*
Open Resection	5.88	0.62-55.46	0.123
Temporal Operculum Resected	2.22	0.71-6.92	0.172
Multivariate Logistic Regression of predictors for Dysphasia			
Surgery on Dominant Side	13.09	2.22-77.14	0.005*

MICE = Multiple Imputation by Chained Equations; OR = Odds Ratio

†OR > 1 indicates greater odds of experiencing neurological complications, motor deficits, hemiparesis or dysphasia.

* $p \leq 0.05$

Tradeoff between Likelihood of Seizure Freedom and Risk of Neurological Deficits

A two-by-two contingency table comparing the prevalence of seizure freedom and permanent postoperative deficit outcomes is shown in **Table 7**. Of the patients with both seizure outcome and neurological complication data available, the majority (58.6%) experienced seizure freedom at last follow-up and had no permanent neurological deficits. Patients who continued to experience seizures and had permanent postoperative neurological deficits following IE surgery (i.e. the poorest outcome) were in the minority and least represented, constituting 0.9% of the cohort.

Tableau 7 - Evaluation of the tradeoff between likelihood of seizure freedom and risk of permanent neurological deficits after insular epilepsy surgery

	Seizure freedom	Seizure Recurrence	Total
No Permanent Deficits	126 (58.6%)	72 (33.5%)	198 (92.1%)
Permanent Deficits	15 (7.0%)	2 (0.9%)	17 (7.9%)
Total	141 (65.6%)	74 (34.4%)	215

Values are presented as number of surgeries (% of total surgeries with available data)

Discussion

We performed a systematic review of the literature and meta-analysis with IPD on the surgical treatment of drug-resistant IE. This review included 312 participants from 24 studies. Compared to the surgical treatment of temporal and other ETE, which have been carried out in epilepsy centers worldwide for over half a century, widespread surgery for IE is relatively new, and data regarding its safety and efficacy is limited. While many meta-analyses have systematically studied the clinical outcomes and predictors in temporal lobe epilepsy (TLE) and other forms of ETE (e.g. frontal, parietal and occipital lobe epilepsies), only one such study exists

for IE.⁷³⁻⁸⁰ In this regard, Kerezoudis et al. performed a recent meta-analysis of patients undergoing surgery for insular epilepsy that revealed rates of overall seizure freedom (64.3%) and postoperative neurological deficits (43.2%, most of which were transient) comparable to our study. While their assessment is valuable, the overall findings are limited by the fact that the heterogeneity between studies was not accounted for, multivariate analyses were not performed, missing data were not imputed and predictors of postoperative neurological complications were not evaluated.⁸⁰ In addition, no independent predictors of seizure freedom were identified.⁸⁰

There are several main findings in the current study: (1) The surgical treatment of drug-resistant IE results in very good seizure freedom rates that are comparable to those obtained with surgery for ETE^{43, 44, 73, 78, 79, 81}; similar seizure recurrence patterns are also seen, including 79% and 55% postoperative seizure freedom rates at 1 and 5 years respectively; (2) the efficacy-to-permanent deficit profile is favorable, with <1% of patients harboring poor outcome (seizure recurrence and permanent deficit) (3) independent patient-related predictors of seizure recurrence include younger (pediatric) age and cases requiring invasive EEG monitoring; (4) the seizure-free rate following stereotactic ablation procedures (MRgLA or RFA) was significantly lower than following open resective surgery; (5) surgical treatment of IE is associated with a significant rate of neurological complications in just under half of cases (42.5%) – however, the vast majority are transient and less than 8% of all surgically treated patients exhibit permanent neurological deficits; (6) the most common neurological complication was motor deficit (30.8%); (7) there was no independent predictor of overall neurological deficits, although posterior insulectomy and opercular resection trended towards significance; (8) frontal operculectomy was independently associated with postoperative motor impairment and hemiparesis, and (9) although dominant-hemisphere surgery was independently associated with a higher likelihood of postoperative

language impairment, none of the patients who underwent surgery on the dominant side exhibited permanent dysphasia.

Efficacy of Insular Epilepsy Surgery

This study demonstrates that IE surgery is effective in the majority of patients and comparable in efficacy to other forms of ETE.^{43, 44, 73, 78, 79, 81} While 1-year outcome shows very high proportion of seizure freedom, the rate declines over time to 47% at 10-year follow-up, which compares favorably to the long-term outcome for resective epilepsy surgery.^{73, 82-84}

In our study, we observed a higher rate of seizure recurrence following stereotactic ablation procedures. Although we acknowledge that stereotactic interventions may have been performed for noncurative purposes in some patients, which may render the comparison of open vs minimally approaches partly biased, the use of MRgLA or RFA was the strongest predictor of seizure recurrence (pure insulectomy cohort) and suboptimal/poor seizure outcome (whole cohort and pure insulectomy cohort). Over the last decade, minimally invasive stereotactic ablation treatments have gained in popularity.⁴⁶⁻⁴⁸ The widespread adoption of SEEG for investigation of refractory epilepsy, in particular of insular or peri-sylvian origin, has made these minimally invasive ablation treatment alternates appealing.²⁵ Radiofrequency ablation, in which electrodes are used to ablate epileptic foci, has been used for half a century for several types of focal epilepsy⁴⁸ and, more recently, MRgLA has emerged as another minimally invasive alternative for DRE.⁴⁶ In the last few years, both these technologies have been increasingly utilized to treat IE.^{25, 45, 47} In our study, the limited number of patients fitting our inclusion criteria prompted the pooling of MRgLA and RFA procedures (both SEEG-guided and volume-based thermocoagulation) into one category. While we recognize that these stereotactic procedures are not equivalent and may exhibit dissimilar efficacies, combining minimally invasive approaches together allowed us to perform a sufficiently

powered analysis. Despite these drawbacks, our findings suggest that, although very useful in well-selected cases, these treatment modalities may be less effective than open microsurgical resection. IE is rarely limited to the insula and usually involves an extensive epileptogenic network encompassing peri-sylvian regions and/or more distant cortical area. This is supported by a recent study revealing structural abnormalities (e.g. reduced cortical thickness) extending far beyond the operculo-insular region.^{85, 86} However, MRgLA and RFA can only target small volumes of brain and are limited by the vector direction of the probe.^{46, 87} This may result in incomplete ablation of the EZ and explain seizure recurrence or persistence. Furthermore, our analysis revealed that, even in cases of more limited EZs for which an operculum-sparing pure insular resection was performed, stereotactic procedures were less likely to control seizures, suggesting that the extent of the EZ may not be the sole contributor to the higher rate of seizure recurrence. Two recent studies, both included in our analysis, are consistent with our findings. In a report of 26 pediatric patients undergoing IE surgery, those who underwent MRgLA had 43% seizure freedom compared to 50% seizure freedom in the open resection cohort.⁴⁵ A more recent study reporting on 19 patients showed that RFA is associated with seizure freedom in 53% of cases.⁴⁷ It is interesting to note that despite the minimally invasive nature of these approaches, the latter study reported a significant proportion of patients with transient neurological deficits (42%) following RFA.⁴⁷ Further confirming this finding, open surgery was not associated with greater likelihood of neurological morbidity compared to stereotactic ablation procedures in our study. While MRgLA and RFA allow for smaller incision, avoidance of ICU stay, less postoperative pain and reduced narcotic use, and shorter hospitalization, they do not necessarily reduce neurological morbidity, which is most often transient even for open surgical resections.^{27, 46} These procedures can be associated with significant peri-ablation edema, which may explain the similar rate of postoperative deficits

compared to open procedures.⁸⁸ Although stereotactic ablation procedures have an overall lower likelihood of seizure freedom without clearly reducing the risk of neurological impairment, many patients become seizure free, and both MRgLA and RFA will therefore likely have a significant role in the surgical treatment of IE going forward. These procedures remain an excellent option in cases with higher likelihood of success (e.g. small lesional epileptogenic foci), when conventional surgery is contraindicated or risky, or when patients prefer a minimally invasive alternative⁴⁸. In addition, they can be used to predict the outcome of a subsequent open resective surgery, may be employed for palliative purposes and can often be repeated safely.^{25, 48}

Pediatric patients exhibited earlier seizure recurrence than their adult counterparts in our study, which contrasts several studies regarding resective epilepsy surgery in which younger age at surgery was either not significantly associated with seizure outcome⁸⁹⁻⁹¹ or predicted better seizure control.^{92,93} It is well established that incomplete resection of the EZ is one of strongest predictors of seizure recurrence.^{89, 94, 95} The fact that children often harbor challenging DRE with a higher proportion of malformations of cortical development and extensive multi-lobar EZs that are difficult to localize, map and completely resect could explain the poorer seizure control observed in our study.^{89, 94, 95} In addition, the description of auras may often be imprecise in younger children^{50, 51}, which may render the identification of the EZ more challenging and result in suboptimal postoperative seizure control,

Finally, we found that the use of intracranial monitoring predicted shorter time to seizure recurrence. This observation, which is concordant with prior studies on IE,¹⁶ is likely related to the challenging nature of these invasively monitored patients who typically exhibit non-lesional epilepsy and/or discordant preoperative imaging.^{16, 43, 44, 73} Moreover, invasive localization of the operculo-insular EZ constitutes a challenging task for which accurate targeting and dense

monitoring of the peri-Sylvian region (including both the insula and all three opercula) is often required.^{11,67} It is therefore conceivable that, in some of the included cases, sparse sampling of the operculo-insular area or anatomical misplacement of electrodes may have resulted in suboptimal identification of the EZ, ultimately contributing to imprecise surgical targeting and unsatisfactory seizure control.

Safety of Insular Epilepsy Surgery

The current study provides the landscape of neurological risks associated with the surgical treatment of IE. Despite historical high morbidity rates associated with surgery for IE,³⁹ modern reports demonstrate that IE surgery can be carried out with moderate permanent morbidity.^{16, 27} Overall, 42% of patients undergoing surgery for IE experienced neurological deficits in our study, but only a reasonably small fraction of these complications were permanent (7.8% of all surgically treated patients). Additionally, the vast majority of patients who exhibited transient deficits recovered rapidly (68.9% within 3 months). The risk profile seems to be specific to the neuroanatomical structures in the insular peri-sylvian region, including a predominance of motor impairment (30.8%), followed by language (7.7%, or 16.3% of dominant hemisphere operations), somatosensory changes (4.1%), and visual field deficits (3.6%).

Even though the rate of neurological impairment following surgery for IE is acceptable, it remains non-negligible. The identification of underlying patient risk factors or modifiable surgical techniques to reduce the postoperative morbidity is therefore essential. Our study pinpointed independent predictors of postoperative motor deficits which occurred in almost one-third of the cohort. While previous stimulation and lesional studies have linked the insula to motor control,^{96, 97} our study included only patients who underwent an insulectomy (no control group) and was therefore not designed to examine whether motor impairment can result from insular cortex

resection itself. Rather, we found that resection of the frontal operculum independently predicted both motor deficits (a category encompassing upper extremity, lower extremity and/or facial weakness) as well as hemiparesis specifically. In addition, parietal operculum and posterior insular resections trended towards an association with postoperative motor impairment and hemiparesis, respectively. In this regard, the vascularization pattern overlying the frontoparietal operculum and the posterior insula may explain motor deficits following surgery within the operculo-insular region.^{33, 98-100} Penetrating vessels arising from posterior M2 and M3 MCA branches supply portions of the corticospinal tract.^{33, 98-100} More specifically, long insular arteries (LIA) arising from M2 branches over the posterior-superior insula^{33, 98-100} and the long medullary arteries (LMA) originating from M3 branches covering the frontal and parietal opercula supply the corona radiata.^{33, 98-100} These branches (LIA, LMA) do not harbor anastomoses and their sacrifice during insular or opercular resection can result in subcortical ischemia.¹⁰¹ Moreover, injury to LIAs arising from M2 branches overlying the posterior insula specifically has been identified as a risk factor for corona radiata strokes and postoperative motor deficits in epilepsy^{37, 38} and glioma surgery.¹⁰⁰ Resections sparing this region have been shown to avoid motor deficits, albeit at the expense of incomplete EZ removal and reduced seizure freedom.²⁴ It is therefore conceivable that the high incidence of motor deficits observed in our study may be related to ischemic lesions to the corona radiata, and this is further supported by a recent study revealing a 60% rate of corona radiata strokes following insular surgeries for refractory epilepsy.^{37, 38} The strongest predictor of motor deficit identified in our study was resection of the frontal operculum, which is consistent with the largest series of surgery for IE.³⁷ The fact that extensive resections of opercular gliomas and removal of insular gliomas in the vicinity of the frontal operculum (Sanai-Berger zone I) have been correlated with permanent motor deficits further supports our findings.^{100, 102-105} While

cumulative evidence suggests that postoperative motor dysfunction following frontal opercular resection can indeed result from subcortical strokes,⁹⁰ direct injury to the opercular portion of the primary motor cortex may also cause motor impairment but typically results in more isolated deficits consisting of transient facial weakness.¹⁰²⁻¹⁰⁵ Considering the significant association observed in our study between frontal operculum resection and hemiparesis (involving both upper and lower extremity), vascular injury of the LMAs supplying the densely packed corona radiata is a plausible major etiology for postoperative weakness. In addition, direct insult to the primary motor cortex may have contributed to the brachiofacial weakness observed in some patients. Some authors have recommended transopercular transgression during insulectomy for IE, even in cases in which the opercula are non-epileptogenic.²⁹ The findings from our study suggest that this approach could result in a higher rate of neurological impairment, especially when the frontal operculum is incorporated in the resection. Although most of these motor complications were transient, 5% of patients undergoing surgery for IE have permanent motor impairment. For that reason, we advocate an operculum-sparing approach in cases of pure IE. Furthermore, it is worth mentioning that although the frontal operculum is at increased motor risk and should be approached cautiously, the risk of permanent weakness is relatively low (~7%). When involved in the EZ, surgery of the frontal operculum may be considered in well-selected cases if the benefit-to-risk ratio is favorable. Finally, despite the commonly reported risk of ischemia-related hemiparesis and the trend observed in our analysis,^{24, 37, 38} surgery within the parietal opercular or posterior insular regions were not identified as independent predictors of motor deficits. For that reason, although surgery within these regions should be carried out carefully, our study suggests that it should not be necessarily prohibited.

Language impairment is a major concern when considering surgery for dominant-hemisphere IE.³⁴ In this IPDMA, dominant side surgeries was associated with the occurrence of dysphasia on multivariate analysis. Responsive neurostimulation (RNS) has been advocated as an alternative to microsurgical resection, particularly to avoid the language complications in dominant-hemisphere IE.^{34,36} While data is limited, a single center study showed similar seizure reduction following IE surgery to large-scale, multi-center trials of RNS for eloquent neocortical epilepsy.^{34-36, 42} This alternative may be an option in patients with higher risk of deficits (e.g. nonlesional language-dominant hemisphere IE involving frontal and temporal opercula) and lower likelihood of seizure freedom following resective surgery.^{34, 36} In our study, the overall rate of transient and permanent dysphasia were 6.4% and 1.4% respectively, most likely resulting from surgeries on the language-dominant hemisphere (not always specified in the included studies). Furthermore, when analyzing only dominant-side surgeries, the rate of dysphasia was surprisingly low (16.3%) and, interestingly, none of these patients (0/49) were permanently impaired. We also performed an analysis in a subpopulation in which preschool children were excluded. Young children have an increase likelihood of epilepsy-driven relocalization of language regions, may display a bilateral distribution of language areas prior to surgery, and can exhibit a greater postoperative functional recovery,^{53, 55, 106} all of which may predispose to a lower rate of transient and/or permanent dysphasia. This low risk of language deficit was corroborated by our study in which only one preschool child (1/31) exhibited a transient dysphasia and none were permanently disabled. Excluding preschool children from the analysis led to a comparable low rate of transient (6.4%) and permanent dysphasia (1.6%), further reinforcing the safety of insular surgery for IE in older children and adults. The low incidence observed in our study may be related to the fact that patients operated on the dominant insula often undergo invasive functional mapping at first and

only patients in whom at least a portion of the EZ does not exhibit language function are typically considered for subsequent surgery. In these cases, surgical removal may be typically restricted to the non-functional portion of the EZ or the whole extent of a language-sparing EZ. Nevertheless, our findings suggest that properly investigated and well-selected patients can likely undergo resection of the dominant insula without significant risks for permanent language deficits.

Strengths and Limitations

Strengths of this review include: 1) We performed a comprehensive search; 2) We did not exclude studies based on language of publication; 3) We obtained IPD to perform our meta-analysis and 4) Corresponding authors of all included studies were contacted for additional data. This is a very robust and rigorous method for conducting meta-analyses especially given that the majority of studies are small with a fair amount of heterogeneity; 5) We accounted for heterogeneity in clinical practices and patient populations across institutions through mixed-effects modeling; and 6) We adjusted for the length of follow-up which eliminated biases that would have resulted if putative predictive variables were associated with length of follow-up.

The review also has limitations: 1) Although an exhaustive search strategy was utilized, it is possible that some studies were not identified due to inappropriate indexing or errors in screening; 2) Non-standardized reporting affects the validity of data abstraction and assessment of risk of bias; 3) There is a lack of recognized criteria for assessment of bias in prognostic cohort studies. This required us to develop and utilize our own methodology, which has not been validated; 4) Neuropsychological and quality of life outcomes following surgery for IE are other important outcome measures but were not evaluated; 5) Surgical experience (years of experience) was not investigated but may influence the safety of surgery for IE.³⁷ The favorable results of the current study should not preclude the necessity of sufficient surgical experience prior to

performing surgery within the operculo-insular region; and 6) The rarity of IE led to the inclusion of studies with a high risk of bias. Given the nature of surgery for IE, selection bias is likely since patients who underwent this procedure were inherently thought to be good candidates from the standpoint of achieving seizure freedom with acceptable neurological risks. While this study is not able to account for the factors that went into determining surgical candidacy, these findings are from the largest cohort of IE patients to date, which provides a robust sample size to increase confidence and generalizability.

Conclusion

We performed the largest meta-analysis studying predictors of outcome and first assessing predictors of neurological complications following surgery for IE. Through this IPDMA, the surgical treatment of IE was recognized as an effective and safe therapeutic option in experienced centers. Our analysis revealed that most patients experience postoperative seizure freedom and only a minority develop permanent neurological deficits. We were also able to identify specific predictors of both seizure outcome and neurological complications. Pediatric patients and those requiring invasive EEG monitoring exhibited a lower rate of seizure freedom. Patients undergoing stereotactic ablation procedures were more likely to have seizure recurrence than those undergoing open microsurgical resection. Resection of the frontal operculum was a strong predictor of the most observed complication, namely motor impairment. Finally, although postoperative dysphasia following dominant-side insular surgeries is not uncommon even in well-selected patients, it is very frequently transient.

Despite the inherent biases of IPDMA, results of the current study suggest that (1) since the minimally invasive benefits of stereotactic procedures may be offset by a reduced seizure freedom rate, their role should be further refined towards patients most likely to benefit from this

approach for various reasons (e.g. diagnostic, curative and palliative purposes), (2) transgression of the frontal operculum should be avoided if it is not deemed part of the EZ, and (3) dominant-hemisphere IE should not be considered a contraindication for insular surgery. Further research involving standardized multicenter studies with prospective follow-ups are necessary to provide external validation of efficacy and safety of insular surgery for IE, identify the optimal surgical candidates and guide the choice of surgical approach.

Conflict of Interest

A.G.W. is a consultant for Monteris Medical inc. None of the other authors has any conflict of interest to disclose for the current study.

Ethical approval

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

References

1. Singh R, Principe A, Tadel F, Hoffmann D, Chabardes S, Minotti L, et al. Mapping the Insula with Stereo-Electroencephalography: The Emergence of Semiology in Insula Lobe Seizures *Ann Neurol*. 2020 Sep;88:477-488.
2. Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study *Epilepsia*. 2004 Sep;45:1079-1090.
3. Obaïd S, Zerouali Y, Nguyen DK. Insular Epilepsy: Semiology and Noninvasive Investigations *J Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;34:315-323.
4. Zerouali Y, Ghaziri J, Nguyen DK. Multimodal investigation of epileptic networks: The case of insular cortex epilepsy *Prog Brain Res*. 2016;226:1-33.
5. Weil AG, Fallah A, Lewis EC, Bhatia S. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 1: invasive monitoring using the parasagittal transinsular apex depth electrode *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Nov;18:511-522.
6. Park YS, Lee YH, Shim KW, Lee YJ, Kim HD, Lee JS, et al. Insular epilepsy surgery under neuronavigation guidance using depth electrode *Child Nerv Syst*. 2009 May;25:591-597.
7. Surbeck W, Bouthillier A, Weil AG, Crevier L, Carmant L, Lortie A, et al. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy *Epilepsia*. 2011 Mar;52:458-466.
8. Bouthillier A, Surbeck W, Weil AG, Tayah T, Nguyen DK. The hybrid operculo-insular electrode: a new electrode for intracranial investigation of perisylvian/insular refractory epilepsy *Neurosurgery*. 2012 Jun;70:1574-1580; discussion 1580.

9. Robles SG, Gelisse P, El Fertit H, Tancu C, Duffau H, Crespel A, et al. Parasagittal transinsular electrodes for stereo-EEG in temporal and insular lobe epilepsies *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009;87:368-378.
10. Afif A, Chabardes S, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Safety and usefulness of insular depth electrodes implanted via an oblique approach in patients with epilepsy *Neurosurgery.* 2008 May;62:ONS471-479; discussion 479-480.
11. Alomar S, Mullin JP, Smithason S, Gonzalez-Martinez J. Indications, technique, and safety profile of insular stereoelectroencephalography electrode implantation in medically intractable epilepsy *J Neurosurg.* 2018 Apr;128:1147-1157.
12. Cardinale F, Rizzi M, Vignati E, Cossu M, Castana L, d'Orio P, et al. Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre *Brain.* 2019 Sep 1;142:2688-2704.
13. Bourdillon P, Châtillon CE, Moles A, Rheims S, Catenoix H, Montavont A, et al. Effective accuracy of stereoelectroencephalography: robotic 3D versus Talairach orthogonal approaches *J Neurosurg.* 2018 Dec 7;131:1938-1946.
14. Chassoux F, Navarro V, Catenoix H, Valton L, Vignal JP. Planning and management of SEEG *Neurophysiol Clin.* 2018 Feb;48:25-37.
15. Ryvlin P, Kahane P. The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol.* England2005. p. 125-127.
16. Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, Letourneau-Guillon L, Nguyen DK. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *J Neurosurg.* 2019 Sep 20:1-10.

17. Tomycz LD, Hale AT, Haider AS, Clarke DF, Lee MR. Invasive Insular Sampling in Pediatric Epilepsy: A Single-Institution Experience Oper Neurosurg (Hagerstown). 2018 Sep 1;15:310-317.
18. Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenoux H, Chassoux F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG) Neurophysiol Clin. 2018 Feb;48:5-13.
19. Tandon N, Tong BA, Friedman ER, Johnson JA, Von Allmen G, Thomas MS, et al. Analysis of Morbidity and Outcomes Associated With Use of Subdural Grids vs Stereoelectroencephalography in Patients With Intractable Epilepsy JAMA Neurol. 2019 Jun 1;76:672-681.
20. Yan H, Katz JS, Anderson M, Mansouri A, Remick M, Ibrahim GM, et al. Method of invasive monitoring in epilepsy surgery and seizure freedom and morbidity: A systematic review Epilepsia. 2019 Sep;60:1960-1972.
21. Ding H, Zhou J, Guan Y, Zhai F, Wang M, Wang J, et al. Bipolar electro-coagulation with cortextomy in the treatment of insular and insulo-opercular epilepsy explored by stereoelectroencephalography Epilepsy Res. 2018 Sep;145:18-26.
22. Ahmed R, Otsubo H, Snead C, 3rd, Donner E, Widjaja E, Ochi A, et al. Diagnostic evaluation and surgical management of pediatric insular epilepsy utilizing magnetoencephalography and invasive EEG monitoring Epilepsy Res. 2018 Feb;140:72-81.
23. Hagiwara K, Jung J, Bouet R, Abdallah C, Guenot M, Garcia-Larrea L, 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 May;128:780-791.

24. Ikegaya N, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Iwasaki M, Kawahara N, et al. Surgical strategy to avoid ischemic complications of the pyramidal tract in resective epilepsy surgery of the insula: technical case report *Journal of Neurosurgery*. 2018 Apr;128:1173-1177.
25. Perry MS, Donahue DJ, Malik SI, Keator CG, Hernandez A, Reddy RK, et al. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy as treatment for intractable insular epilepsy in children *J Neurosurg-Pediatr*. 2017 Dec;20:575-582.
26. Freri E, Matricardi S, Gozzo F, Cossu M, Granata T, Tassi L. Perisylvian, including insular, childhood epilepsy: Presurgical workup and surgical outcome *Epilepsia*. 2017 Aug;58:1360-1369.
27. Weil AG, Le NMD, Jayakar P, Resnick T, Miller I, Fallah A, et al. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 2: outcome following resective surgery *J Neurosurg-Pediatr*. 2016 Nov;18:523-535.
28. Proserpio P, Cossu M, Francione S, Tassi L, Mai R, Didato G, et al. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: A stereo-EEG study *Epilepsia*. 2011 Oct;52:1781-1791.
29. Gras-Combe G, Minotti L, Hoffmann D, Krainik A, Kahane P, Chabardes S. Surgery for Nontumoral Insular Epilepsy Explored by Stereoelectroencephalography *Neurosurgery*. 2016 Oct;79:578-588.
30. von Lehe M, Wellmer J, Urbach H, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome *Brain*. 2009 Apr;132:1048-1056.
31. Heers M, Rampp S, Stefan H, Urbach H, Elger CE, von Lehe M, et al. MEG-based identification of the epileptogenic zone in occult peri-insular epilepsy *Seizure-Eur J Epilep*. 2012 Mar;21:128-133.

32. Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, Lebas A, Fohlen M, Bulteau C, et al. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: An SEEG study *Seizure-Eur J Epilep.* 2014 Apr;23:300-308.
33. Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O, Yaşargil DC. Arteries of the insula *J Neurosurg.* 2000 Apr;92:676-687.
34. Chen H, Dugan P, Chong DJ, Liu A, Doyle W, Friedman D. Application of RNS in refractory epilepsy: Targeting insula *Epilepsia Open.* 2017 Sep;2:345-349.
35. Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, Kahane P, Lacuey N, Lahtoo SD, et al. The Insula and Its Epilepsies *Epilepsy Curr.* 2019 Jan;19:11-21.
36. Smith JR, Fountas KN, Murro AM, Park YD, Jenkins PD, Morrell M, et al. Closed-loop stimulation in the control of focal epilepsy of insular origin *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88:281-287.
37. Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, Letourneau-Guillon L, Nguyen DK. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 2: Is it safe? *J Neurosurg.* 2019 Sep 20:1-11.
38. Finet P, Nguyen DK, Bouthillier A. Vascular consequences of operculoinsular corticectomy for refractory epilepsy *J Neurosurg.* 2015 Jun;122:1293-1298.
39. Silfvenius H, Gloor P, Rasmussen T. EVALUATION OF INSULAR ABLATION IN SURGICAL TREATMENT OF TEMPORAL LOBE EPILEPSY *Epilepsia.* 1964 Dec;5:307-320.
40. Ikegaya N, Iwasaki M, Kaneko Y, Kaido T, Kimura Y, Yamamoto T, et al. Cognitive and developmental outcomes after pediatric insular epilepsy surgery for focal cortical dysplasia *J Neurosurg Pediatr.* 2020 Aug 7:1-9.
41. Nair DR, Laxer KD, Weber PB, Murro AM, Park YD, Barkley GL, et al. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy *Neurology.* 2020 Sep 1;95:e1244-e1256.

42. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, Nair DR, Jobst BC, Barkley GL, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial *Epilepsia*. 2014 Mar;55:432-441.
43. Ansari SF, Maher CO, Tubbs RS, Terry CL, Cohen-Gadol AA. Surgery for extratemporal nonlesional epilepsy in children: a meta-analysis *Childs Nerv Syst*. 2010 Jul;26:945-951.
44. Ansari SF, Tubbs RS, Terry CL, Cohen-Gadol AA. Surgery for extratemporal nonlesional epilepsy in adults: an outcome meta-analysis *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Aug;152:1299-1305.
45. Hale AT, Sen S, Haider AS, Perkins FF, Clarke DF, Lee MR, et al. Open Resection versus Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Pediatric Insular Epilepsy *Neurosurgery*. 2019 Oct 1;85:E730-E736.
46. Lewis EC, Weil AG, Duchowny M, Bhatia S, Ragheb J, Miller I. MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy *Epilepsia*. 2015 Oct;56:1590-1598.
47. Mullatti N, Landre E, Mellerio C, Oliveira AJ, Laurent A, Turak B, et al. Stereotactic thermocoagulation for insular epilepsy: Lessons from successes and failures *Epilepsia*. 2019 Aug;60:1565-1579.
48. Catenoux H, Bourdillon P, Guénot M, Isnard J. The combination of stereo-EEG and radiofrequency ablation *Epilepsy Res*. 2018 May;142:117-120.
49. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151:W65-W94.

50. Fohlen M, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, Chipaux M, Dorfmueller G. Clinical semiology of temporal lobe seizures in preschool children: contribution of invasive recording to anatomical classification *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23:590-610.
51. Park JT, Fernandez-Baca Vaca G. Epileptic seizure semiology in infants and children *Seizure.* 2020 Apr;77:3-6.
52. Weiss-Croft LJ, Baldeweg T. Maturation of language networks in children: A systematic review of 22years of functional MRI Neuroimage. 2015 Dec;123:269-281.
53. Karami M, Nilipour R, Barekatin M, Gaillard WD. Language representation and presurgical language mapping in pediatric epilepsy: A narrative review *Iran J Child Neurol.* 2020 Summer;14:7-18.
54. Gaillard WD, Berl MM, Moore EN, Ritzl EK, Rosenberger LR, Weinstein SL, et al. Atypical language in lesional and nonlesional complex partial epilepsy *Neurology.* 2007 Oct 30;69:1761-1771.
55. Barba C, Montanaro D, Grisotto L, Frijia F, Pellacani S, Cavalli A, et al. Patterns and predictors of language representation and the influence of epilepsy surgery on language reorganization in children and young adults with focal lesional epilepsy *PLoS One.* 2020;15:e0238389.
56. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence *Brain.* 2004 Sep;127:2018-2030.
57. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ.* 2008 Apr 26;336:924-926.

58. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919.
59. Cyr L, Francis K. Measures of clinical agreement for nominal and categorical data: the kappa coefficient *Comput Biol Med*. 1992 Jul;22:239-246.
60. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R *J Stat Softw*. 2011 Dec;45:1-67.
61. Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, Winkel P. When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials - a practical guide with flowcharts *Bmc Med Res Methodol*. 2017 Dec 6;17.
62. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York ;; Wiley; 1987.
63. Fallah A. Time to rethink how to measure postoperative seizure outcomes for potentially curative resective Epilepsy *Behav*. 2014 Dec;41:53-54.
64. Brand JPL. Development, implementation, and evaluation of multiple imputation strategies for the statistical analysis of incomplete data sets. Erasmus University, Rotterdam. 1999.
65. Yin C, Zhang X, Xiang J, Chen Z, Li X, Wu S, et al. Altered effective connectivity network in patients with insular epilepsy: A high-frequency oscillations magnetoencephalography study *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131:377-384.
66. Yu T, Ni D, Zhang X, Wang X, Qiao L, Zhou X, et al. The role of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of patients with MRI-negative operculo-insular epilepsy *Seizure*. 2018 Oct;61:104-110.

67. Wang X, Hu W, McGonigal A, Zhang C, Sang L, Zhao B, et al. Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Jul;6:1165-1177.
68. Wang S, Tang Y, Aung T, Chen C, Katagiri M, Jones SE, et al. Multimodal noninvasive evaluation in MRI-negative operculoinsular epilepsy *J Neurosurg*. 2019 Apr 12;132:1334-1344.
69. Alexander H, Cobourn K, Fayed I, Depositario-Cabacar D, Keating RF, Gaillard WD, et al. Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy for the treatment of non-lesional insular epilepsy in pediatric patients: thermal dynamic and volumetric factors influencing seizure outcomes *Childs Nerv Syst*. 2019 Mar;35:453-461.
70. Blustajn J, Krystal S, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, Dorfmueller G, Fohlen M. Optimizing the Detection of Subtle Insular Lesions on MRI When Insular Epilepsy Is Suspected *Am J Neuroradiol*. 2019 Sep;40:1581-1585.
71. Sala-Padro J, Fong M, Rahman Z, Bartley M, Gill D, Dexter M, et al. A study of perfusion changes with Insula Epilepsy using SPECT *Seizure-Eur J Epilep*. 2019 Jul;69:44-50.
72. Bouthillier A, Nguyen DK. Epilepsy Surgeries Requiring an Operculoinsular Cortectomy: Operative Technique and Results *Neurosurgery*. 2017 Oct 1;81:602-612.
73. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis *Brain*. 2005 May;128:1188-1198.
74. Kuang Y, Yang T, Gu J, Kong B, Cheng L. Comparison of therapeutic effects between selective amygdalohippocampectomy and anterior temporal lobectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: a meta-analysis *Br J Neurosurg*. 2014 Jun;28:374-377.

75. Jain P, Tomlinson G, Snead C, Sander B, Widjaja E. Systematic review and network meta-analysis of resective surgery for mesial temporal lobe epilepsy J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Nov;89:1138-1144.
76. Lee AT, Burke JF, Chunduru P, Molinaro AM, Knowlton R, Chang EF. A historical cohort of temporal lobe surgery for medically refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis to guide future nonrandomized controlled trial studies J Neurosurg. 2019 Jun 28:1-8.
77. Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, Liu X, Sadler RM, Jette N, et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery Neurology. 2013 Apr 30;80:1669-1676.
78. Harward SC, Chen WC, Rolston JD, Haglund MM, Englot DJ. Seizure Outcomes in Occipital Lobe and Posterior Quadrant Epilepsy Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis Neurosurgery. 2018 Mar 1;82:350-358.
79. Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, Shih TT, Chang EF. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis J Neurosurg. 2012 May;116:1042-1048.
80. Kerezoudis P, Singh R, Goyal A, Worrell GA, Marsh WR, Van Gompel JJ, et al. Insular epilepsy surgery: lessons learned from institutional review and patient-level meta-analysis J Neurosurg. 2021 Aug 27:1-13.
81. Englot DJ, Breshears JD, Sun PP, Chang EF, Auguste KI. Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients J Neurosurg Pediatr. 2013 Aug;12:126-133.
82. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, Sapra S, Gulati S, Kalaivani M, et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children N Engl J Med. 2017 Oct 26;377:1639-1647.

83. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345:311-318.
84. Mohan M, Keller S, Nicolson A, Biswas S, Smith D, Osman Farah J, et al. The long-term outcomes of epilepsy surgery *PLoS One*. 2018;13:e0196274.
85. Obaid S, Tucholka A, Ghaziri J, Jodoin PM, Morency F, Descoteaux M, et al. Cortical thickness analysis in operculo-insular epilepsy *Neuroimage Clin*. 2018;19:727-733.
86. Obaid S, Rheault F, Edde M, Guberman GI, St-Onge E, Sidhu J, et al. Structural Connectivity Alterations in Operculo-Insular Epilepsy *Brain Sci*. 2021 Aug 5;11.
87. Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ, Wilfong AA. MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children *Epilepsy Behav*. 2012 Aug;24:408-414.
88. Tandon V, Lang M, Chandra PS, Sharan A, Garg A, Tripathi M. Is Edema a Matter of Concern After Laser Ablation of Epileptogenic Focus? *World Neurosurg*. 2018 May;113:366-372.e363.
89. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, Sughrue ME, Barbaro NM, Chang EF. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia *J Neurosurg*. 2012 May;116:1035-1041.
90. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience *Epilepsia*. 2009 Jun;50:1310-1335.
91. Zhang J, Liu W, Chen H, Xia H, Zhou Z, Mei S, et al. Identification of common predictors of surgical outcomes for epilepsy surgery *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1673-1682.
92. Fountas KN, King DW, Meador KJ, Lee GP, Smith JR. Epilepsy in cortical dysplasia: factors affecting surgical outcome *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;82:26-30.

93. Barba C, Cossu M, Guerrini R, Di Gennaro G, Villani F, De Palma L, et al. Temporal lobe epilepsy surgery in children and adults: A multicenter study *Epilepsia*. 2021 Jan;62:128-142.
94. Englot DJ, Han SJ, Rolston JD, Ivan ME, Kuperman RA, Chang EF, et al. Epilepsy surgery failure in children: a quantitative and qualitative analysis *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Oct;14:386-395.
95. Oluigbo CO, Wang J, Whitehead MT, Magge S, Myseros JS, Yaun A, et al. The influence of lesion volume, perilesion resection volume, and completeness of resection on seizure outcome after resective epilepsy surgery for cortical dysplasia in children *J Neurosurg Pediatr*. 2015 Jun;15:644-650.
96. Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients *Epilepsia*. 2010 Nov;51:2305-2315.
97. Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux JM, Carmant L, Saint-Hilaire JM, et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy *Epilepsia*. 2009 Mar;50:510-520.
98. Tanriover N, Rhoton AL, Jr., Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure *J Neurosurg*. 2004 May;100:891-922.
99. Shibahara I, Sato S, Hide T, Saito R, Kanamori M, Sonoda Y, et al. Postcentral gyrus resection of opercular gliomas is a risk factor for motor deficits caused by damaging the radiologically invisible arteries supplying the descending motor pathway *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 May;163:1269-1278.
100. Kumabe T, Higano S, Takahashi S, Tominaga T. Ischemic complications associated with resection of opercular glioma *J Neurosurg*. 2007 Feb;106:263-269.

101. Phan TG, Donnan GA, Wright PM, Reutens DC. A digital map of middle cerebral artery infarcts associated with middle cerebral artery trunk and branch occlusion *Stroke*. 2005 May;36:986-991.
102. Sanai N, Polley MY, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression *J Neurosurg*. 2010 Jan;112:1-9.
103. Hervey-Jumper SL, Li J, Osorio JA, Lau D, Molinaro AM, Benet A, et al. Surgical assessment of the insula. Part 2: validation of the Berger-Sanai zone classification system for predicting extent of glioma resection *J Neurosurg*. 2016 Feb;124:482-488.
104. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Insular glioma surgery: an evolution of thought and practice *J Neurosurg*. 2019 Jan 1;130:9-16.
105. Magill ST, Han SJ, Li J, Berger MS. Resection of primary motor cortex tumors: feasibility and surgical outcomes *J Neurosurg*. 2018 Oct;129:961-972.
106. Chou N, Serafini S, Muh CR. Cortical Language Areas and Plasticity in Pediatric Patients With Epilepsy: A Review *Pediatr Neurol*. 2018 Jan;78:3-12.

ARTICLE IV

PROGRESSIVE REMODELING OF STRUCTURAL NETWORKS FOLLOWING SURGERY FOR OPERCULO-INSULAR EPILEPSY

Sami Obaïd^{1,2,3,4*}, Guido I. Guberman⁵, Etienne St-Onge⁶, Emma Campbell⁷, Manon Edde⁴, Layton Lamsam⁸, Alain Bouthillier³, Alexander G. Weil^{1,9}, Alessandro Daducci¹⁰, François Rheault¹¹, Dang K. Nguyen^{1,2,11[†]}, Maxime Descoteaux^{4[†]}

¹Department of Neurosciences, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

²University of Montreal Hospital Research Center (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada

³Division of Neurosurgery, University of Montreal Hospital Center (CHUM), Montreal, Quebec, Canada

⁴Sherbrooke Connectivity Imaging Lab (SCIL), Sherbrooke University, Sherbrooke, Quebec, Canada

⁵Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁶ Neuroimaging and Surgical Technologies Laboratory (NIST), Montreal Neurological Institute (MNI), Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

⁷Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁸Department of Neurosurgery, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, Connecticut, USA

⁹Division of Pediatric Neurosurgery, Department of Surgery, Sainte Justine Hospital, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

¹⁰Department of Computer Science, University of Verona, Verona, Italy

¹¹ Medical Imaging and Neuroimaging (MINi) Lab, Sherbrooke University, Sherbrooke, Quebec, Canada

¹²Division of Neurology, University of Montreal Hospital Center (CHUM), Montreal, Quebec, Canada

[†]co-senior authors

Article soumis à NeuroImage: Clinical

Abstract

Background: Operculo-insular epilepsy (OIE) is a rare but increasingly recognized condition that is amenable to surgery in well-selected drug-resistant cases. Interestingly, despite the high rate of neurological complications associated with OIE surgery, most postoperative deficits recover fully and rapidly. In this study, we provide insights into this peculiar pattern of functional recovery by investigating the longitudinal reorganization of structural networks after surgery for OIE.

Methods: We studied 10 participants with long-standing OIE, all of which underwent an operculo-insular resection. Structural T1 and diffusion-weighted MRIs were performed before surgery (t_0) and at 6 months (t_1) and 12 months (t_2) postoperatively. These images were processed with an original, comprehensive pipeline that represents crossing fibers, compels a more homogeneous coverage of the cortex, makes use of an informative quantitative marker of connectivity strength (the Convex Optimization Modelling for Microstructure Informed Tractography -COMMIT-weight), and accounts for heterogeneity in the size and location of surgical resections. Using our method, we performed comparisons between the t_0 and t_1 timepoints and between the t_1 and t_2 timepoints to characterize the progressive changes in structural connectivity.

Results: We found a widespread pattern of postoperative changes primarily in the surgical hemisphere, most of which consisted of reductions in connectivity strength (CS) and local connectivity-reflecting regional graph theoretic measures (rGTM). We also observed increases in CS and rGTMs predominantly in regions located near the resection cavity and in the contralateral healthy hemisphere. Finally, most structural changes found in our study arose in the first six months following surgery (i.e., between t_0 and t_1).

Conclusion: To our knowledge, this study provides the first description of postoperative structural connectivity changes following surgery for OIE. The ipsilateral reductions in connectivity unveiled by our analysis may result from the reversal of seizure-related structural alterations following postoperative seizure control. Moreover, the strengthening of connections in peri-resection areas and in the contralateral hemisphere may be compatible with compensatory structural plasticity, a process that could contribute to the recovery of functions seen following operculo-insular resections for focal epilepsy.

Keywords: insula; epilepsy; epilepsy surgery; plasticity; tractography; connectome

Introduction

Operculo-insular epilepsy (OIE) is a rare form of focal epilepsy that can mimic frontal, temporal or parietal lobe epilepsy (Jobst et al., 2019; Obaïd et al., 2017). Despite the difficulty in establishing its diagnosis (Isnard et al., 2004; Jobst et al., 2019; Obaïd et al., 2021, 2018, 2017), detection of OIE has considerably increased in the past 20 years (Isnard et al., 2004; Obaïd et al., 2017; Passos et al., 2022; Ryvlin and Picard, 2017; Zerouali et al., 2016). This heightened awareness has now brought OIE to recognition as a significant cause of drug-resistant epilepsy (DRE) (Isnard et al., 2004; Nguyen et al., 2009; Obaïd et al., 2017; Zerouali et al., 2016) for which surgical treatment is contemplated in well-selected cases (Bouthillier et al., 2020a, 2020b; Bouthillier and Nguyen, 2017; Laoprasert et al., 2017; Lehe and Parpaley, 2017; Obaïd et al., 2022). Thanks to improvements in imaging investigations, the widespread adoption of stereotactic encephalography (SEEG) and advancements in microsurgical techniques, resective surgery has become effective in controlling seizures originating from the operculo-insular region, with seizure freedom rates ranging from 60% to 80% (Bouthillier and Nguyen, 2017; Ding et al., 2018; Dylgjeri et al., 2014; Gras-Combe et al., 2016; Hagiwara et al., 2017; Heers et al., 2012; Ikegaya et al., 2018; Kerezoudis et al., 2022; Obaïd et al., 2022; Proserpio et al., 2011; Von Lehe et al., 2009; Wang et al., 2019; Weil et al., 2016; Yu et al., 2018). However, despite its proven efficacy, surgery for OIE is associated with a risk of postoperative neurological complications surpassing 40% (Kerezoudis et al., 2022; Obaïd et al., 2022). Yet, these safety concerns are offset by the transient course of most deficits in which the majority of patients recover fully and rapidly (Kerezoudis et al., 2022; Obaïd et al., 2022). While this peculiar pattern of recovery contributes to the favorable outcome following surgery for OIE, the driving process behind the functional improvement remains unknown.

In recent years, diffusion MRI (dMRI) and tractography have been useful in assessing cross-sectional changes of white matter architecture in various types of focal epilepsy, including OIE (Bernhardt et al., 2019; Bonilha et al., 2015, 2013, 2012; Dinkelacker et al., 2015; Obaïd et al., 2021; Van Diessen et al., 2014). These noninvasive approaches also lend themselves favorably to the longitudinal evaluation of white matter tracts. They have been used to investigate the progressive remodeling of specific bundles following surgery for temporal and extra-temporal epilepsies (da Silva et al., 2020; Jeong et al., 2016; Pustina et al., 2014; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010) and, in some series, to evaluate the correlation between these postoperative plastic changes and functional recovery (Jeong et al., 2016; Pustina et al., 2014; Yogarajah et al., 2010). Some studies have specifically assessed the pattern of tractography-derived structural connectivity reorganization following focal epilepsy surgery, revealing postoperative compensatory increases in connectivity strength (CS) within unresected healthy brain regions, both ipsilateral and contralateral to the side of resection (Jeong et al., 2016; Ji et al., 2015). While these analyses added to our understanding of postoperative recovery in extra-insular epilepsies, no studies have looked at the longitudinal changes in white matter structure following surgery for OIE.

The aim of the study was to exploit tractography to investigate the longitudinal changes of structural connectivity at two predefined timepoints following surgery for OIE. To do so, we used a comprehensive pipeline that incorporates state-of-the-art tractography algorithms to derive structural connectivity networks. Our approach optimizes the reconstruction of anatomically reliable streamlines and generates valid structural connectomes. We built whole-brain tractograms using surface-enhanced tractography (SET) (St-Onge et al., 2018), a tracking algorithm that represents crossing fibers within voxels (Descoteaux et al., 2009; Girard et al., 2014; Tournier et

al., 2007) and favors better cortical coverage (St-Onge et al., 2021, 2018). Moreover, we employed Convex Optimization Modeling for Micro-structure Informed Tractography (COMMIT) to derive the COMMIT weight (CW) (Daducci et al., 2015, 2013; Schiavi et al., 2020), a quantitative marker of CS (Daducci et al., 2015, 2013; Schiavi et al., 2020); this metric characterizes the microstructure of underlying white matter fibers more accurately than the commonly used but contested streamline-count (Daducci et al., 2015, 2013; Rheault et al., 2020; Schiavi et al., 2020). Using our approach, we explore progressive structural changes that may provide insights into the striking functional recovery commonly seen following surgery for OIE.

Materials and methods

Participants

We studied 10 patients with long-standing OIE (eight females; 32 ± 8 years; 18-48 years; right-sided epileptic focus in six patients) treated at the University of Montreal Hospital Center. All patients underwent a comprehensive assessment including a neurological history and examination, a neuropsychological evaluation, prolonged scalp-EEG video recordings and epilepsy protocol structural MRI scans at 3T (T1, T2 and Fluid-attenuated inversion recovery sequences). The epileptic focus included the insula and the frontal, temporal and/or parietal operculum in nine subjects and was confined to the insula in one subject. Only three patients exhibited a small focal cortical dysplasia within the operculo-insular region on MRI. To better define the seizure origin, magnetoencephalography and intracranial EEG recordings were performed in seven and nine patients, respectively. Patients with tumoral or vascular lesions were excluded.

In addition to standard MRI sequences, high-resolution diffusion and T1-weighted (T1w) images were acquired before surgery and at two timepoints following surgery. All patients

underwent a partial or subtotal insulectomy with or without an operculectomy (Bouthillier et al., 2020a, 2020b; Bouthillier and Nguyen, 2017) carried out by a single surgeon. A trans-opercular subpial approach was performed when the operculum was involved in the epileptic focus (nine patients) while an operculum-sparing trans-sylvian approach was performed when the onset was restricted to the insula (one patient) (Bouthillier et al., 2020a, 2020b; Bouthillier and Nguyen, 2017). Surgery resulted in a favorable seizure outcome in all cases (Engel class I in eight patients and class II in two patients at last follow-up; mean follow-up time 39.6 ± 11.4 months), which confirmed that the epileptic focus was localized within the operculo-insular region. Five patients developed a postoperative neurological deficit, all of which recovered within six months. Demographics and clinical data of all included patients are listed in Table 1.

Patient no.	Gender	Age at surgery	Age of onset of epilepsy	Duration of epilepsy	Resection	Side of surgery	MRI: operculo-insular region	Baseline scan to surgery (months)	Surgery to first postoperative scan (months)	Surgery to second postoperative scan (months)	Follow-up duration (months)	Seizure outcome (Engel)	Postoperative deficit	Delay to recovery (months)
1	M	35	30	5	Insula (subtotal) + Fop	L	FCD	0.5	5.3	13.4	36	IIB	Aphasia	1
2	M	37	27	10	Anterior insula + Fop	R	N	6.9	6.1	12.5	60	IA	None	NA
3	F	27	9	18	Anterior insula + Fop	R	N	2.4	7	13.2	36	IA	None	NA
4	F	38	5	33	Anterior insula + FPop	L	N	3	6.2	11.8	48	IA	Contralateral hemiparesis	6
5	F	35	22	13	Posterior insula + TPop	R	N	2.7	4.97	12.9	36	IIA	Contralateral hemihyesthesia	3
6	F	33	4	29	Superior insula + FPop	L	FCD	12	7	13.8	48	IA	Aphasia	4
7	F	35	21	14	Anterior insula + Fop	R	N	1.7	8.1	14.7	36	IA	None	NA
8	F	48	12	36	Superior insula + FPop	R	FCD	7.6	6.5	12.7	48	IA	None	NA

9	F	18	10	8	Anterior insula	L	N	10.2	5.7	11.7	24	IA	None	NA
10	F	22	10	12	Insula (subtotal) + FPop	R	N	6.8	5.4	10.4	24	IA	Contralateral hemiparesis	1

Tableau 1 - Demographic and clinical information of included patients. M = male; F = female; Fop = frontal operculum; FPop = frontoparietal operculum; TPop = temporoparietal operculum; L = left; R = right; FCD = focal cortical dysplasia; N = normal; NA = not applicable.

The study was approved by the University of Montreal Hospital Center ethics board and conformed to the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients.

MRI acquisition

For each patient, a high-resolution structural MRI was performed at three timepoints for a total of 30 scans: within a year prior to surgery (t_0) and at 6 months (t_1) and 12 months postoperatively (t_2). Scans were acquired using a protocol consisting of T1w images (TR = 8.1 ms; TE = 3.8 ms; flip angle = 8° ; voxel size = 1 x 1 x 1 mm; FOV = 230 x 230 mm) and diffusion-weighted imaging (DWI) sequences at a high angular resolution (60 noncollinear diffusion directions, $b=1500$ sec/mm², and one $b=0$ sec/mm² image) on a 3T Achieva X MRI (Philips, the Netherlands).

Image processing and construction of connectivity matrices

We used Tractoflow version 2.3.0 (Theaud et al., 2020), a novel fully automated tractography pipeline, to process all preoperative (t_0), 6-month postoperative (t_1) and 12-month postoperative (t_2) raw T1 and diffusion-weighted images. Rather than using the default tractogram generated from Tractoflow, intermediate outputs were processed with a cutting-edge surface-informed anatomically-constrained probabilistic tracking algorithm computed from fiber orientation distribution functions (fODFs), namely SET version 1.1 (St-Onge et al., 2018). The resulting whole-brain tractograms have been shown to be more anatomically plausible and robust to the gyral bias of conventional tractography techniques (St-Onge et al., 2018). More details regarding the method we employed to generate tractograms and the benefits of SET are available in Obaïd et al. (2021).

The Freesurfer-generated surface (Dale et al., 1999) of preoperative (t_0) native T1w images was used to segment the cortex and the subcortical gray matter into 249 parcels (246 Brainnetome atlas-defined regions (Fan et al., 2016), brainstem -247-, left cerebellum -248- and right cerebellum -249-). Since Freesurfer erroneously creates an artifactual surface at the edge of a surgical cavity, resulting in anomalous labels located in the white matter, we opted to compute the postoperative parcellations using preoperative data. In this regard, preoperative parcellations were registered to native T1w images at t_1 and t_2 using ANTs diffeomorphic registration (Avants et al., 2011, 2008). Visual assessment registration accuracy was conducted for all images.

For every patient, a mask of the resection cavity was manually drawn on native T1w images at both postoperative timepoints (t_1 and t_2) using MI-Brain visualization tool (Rheault et al., 2016). To account for the progressive remodeling of the shape and size of the resection cavity over time, both masks were nonlinearly registered to the MNI-152 space and then merged. The merged resection mask pertaining to a patient was then independently registered to its native t_0 , t_1 and t_2 T1w images, and, following verification of registration quality, the portions of the labels overlapping with the registered merged mask were excluded. Hence, despite being in distinct native spaces, the included labels at all three timepoints were identical within a subject (subject-wise timepoint-invariant parcellation). On the other hand, because each patient underwent a different surgical resection, the resulting masks and included labels differed between subjects. Rather than creating a group mask, we treated every resection mask independently to allow analysis of the potentially plastic peri-resection areas (Saur et al., 2006; Yogarajah et al., 2010) in patients who underwent smaller corticectomies (these areas would have been discarded in a group resection mask). Figure 1 illustrates the overlap of all merged resection cavities in the MNI-152 space.

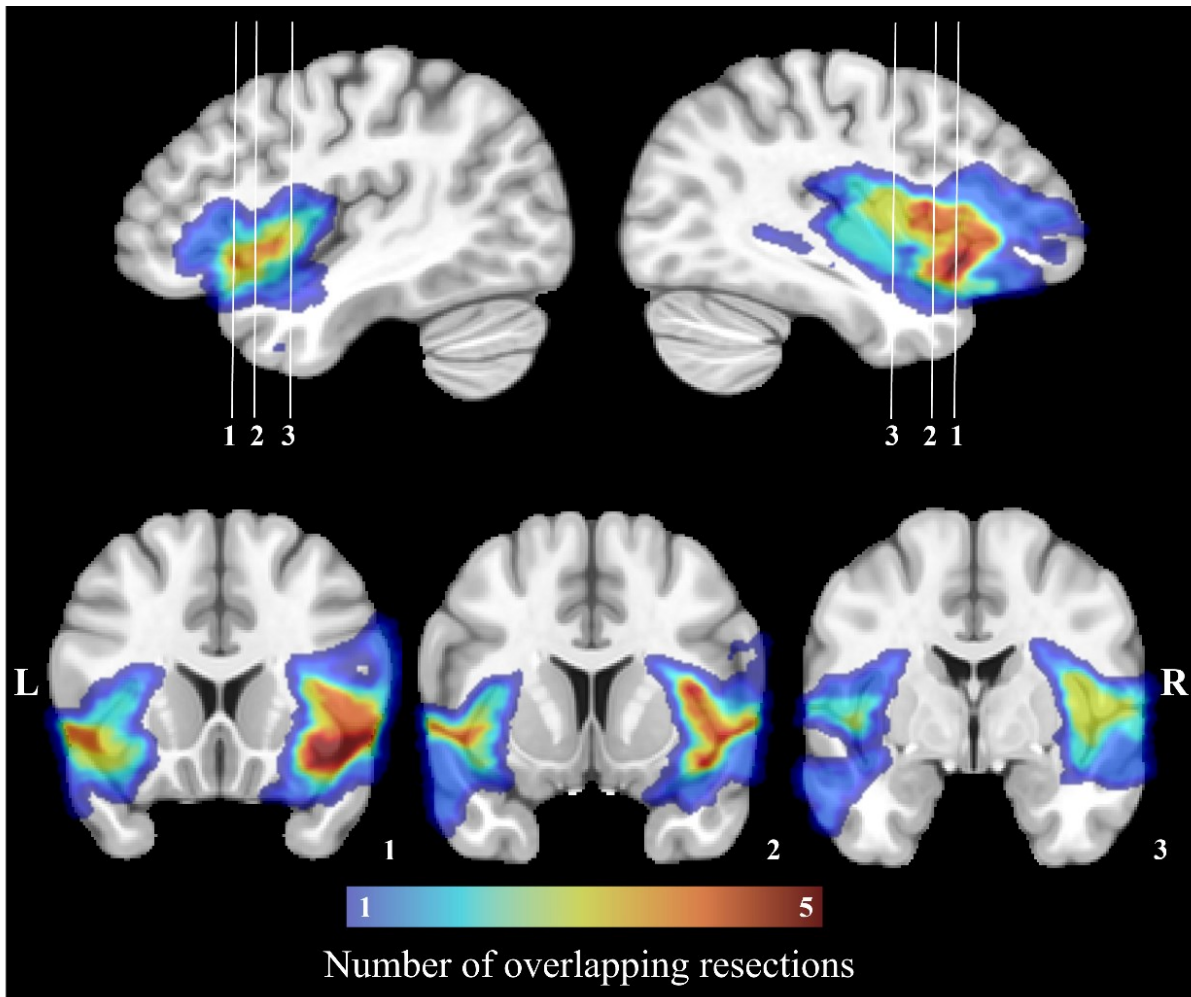


Figure 1 - Manually drawn surgical cavities registered to the MNI-152 space. The color bar corresponds to the number of overlapping resections at each voxel. The region with the most overlapping resections is located on the right insula.

The tractograms built from SET and the surgical mask-filtered labels were combined and processed in Connectoflow version 1.1.1 (Rheault et al., 2021), a comprehensive structural connectivity pipeline. As part of Connectoflow processing, COMMIT was used to filter the SET-derived tractogram and generate the COMMIT weight (CW) of individual streamlines. In short, COMMIT allowed to compute the contribution of each streamline to the raw diffusion signal (Daducci et al., 2015, 2013). The COMMIT-derived contribution of each streamline was then multiplied by its length and divided by the average length of the bundle in which the streamline travels to generate the CW of individual streamlines (Schiavi et al., 2020). The CWs of all streamlines connecting two cortical/subcortical labels were then summed in Connectoflow to compute the CW of each white matter connection, the metric of CS in our study. Compared to the commonly used streamline count, the CW of a connection is a more accurate and more representative estimate of CS that better reflects the underlying microarchitecture of fibers (Daducci et al., 2015, 2013; Schiavi et al., 2020). The final step of Connectoflow was the creation of structural connectivity matrices from CW values. Figure 2 summarizes the processing flowchart used to generate the structural connectivity matrices.

To improve statistical power, matrices of patients exhibiting a left-sided epileptic focus (four patients) were sided-flipped. A threshold based on preoperative data was applied such that connections with a CW of zero in 10% or more of patients at t_0 were removed from the t_0, t_1 and t_2 matrices. This filtering step allowed us to study anatomically plausible connections by removing spurious connections and inappropriately under-reconstructed bundles in difficult-to-track regions.

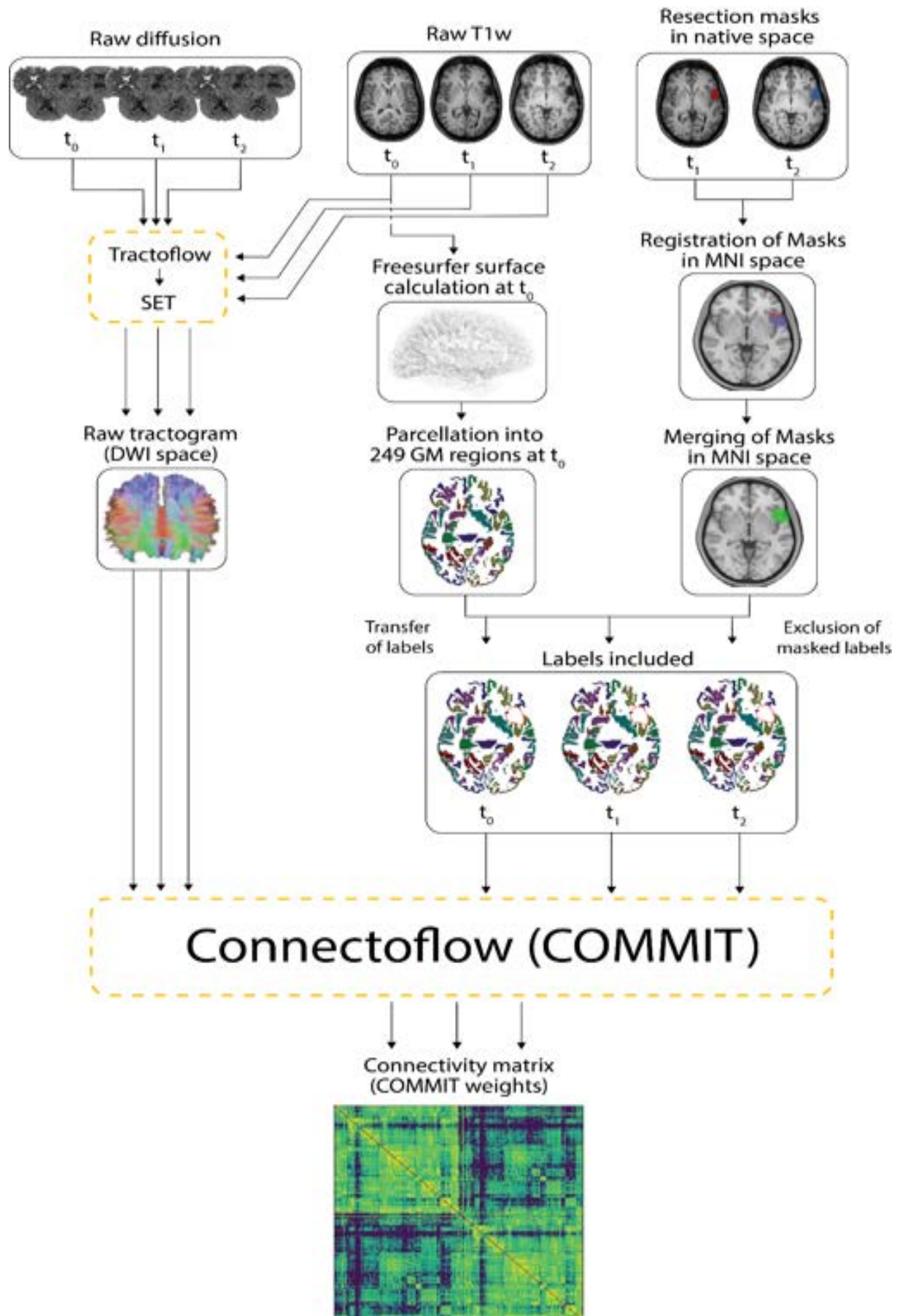


Figure 2 - Processing pipeline. Raw T1 and diffusion-weighted images were processed using Tractoflow and SET to generate raw tractograms. The Freesurfer surfaces calculated on native T1w images at t_0 were segmented into 249 cortical/subcortical regions. Resection masks delineated on native T1w images at t_1 and t_2 were registered in the MNI space and merged. The 249 labelled regions computed at t_0 were individually registered to t_1 and t_2 native T1w images while the merged masks in MNI space were registered to t_0 , t_1 and t_2 native T1w images (transfer of labels). The labels and merged masks registered to the same T1 space were combined to exclude portions of labels falling within the resection cavity (exclusion of masked labels) and retain unresected and hence included labels. The included labels and the raw tractograms were used by Connectoflow to derive COMMIT-weighted structural connectivity matrices. GM = gray matter.

Longitudinal analysis of connectivity strength and graph theoretic measures

We computed 249 x 249 whole-brain COMMIT-weighted matrices for all patients at all three timepoints. We also built submatrices connecting i) the 124 ipsilateral regions (ipsilateral hemisphere subnetwork), ii) the 124 contralateral regions (contralateral hemisphere subnetwork) and iii) the six contralateral insular subregions (contralateral insular subnetwork). In addition to edge-based comparisons of CS, graph theory analyses were performed to quantitatively characterize the changes in network topological properties following surgery (Yeh et al., 2016). Comparisons of CS were carried out on whole-brain matrices while analyses of graph theoretic measures were performed using both whole-brain networks and subnetworks. The graph theory analysis of subnetworks was performed to evaluate the independent reorganization of different brain areas and has been previously shown to provide valuable information regarding the architecture of regional networks in focal epilepsy (Bonilha et al., 2013).

Using scripts from the Brain Connectivity Toolbox (Rubinov et al., 2009; Rubinov and Sporns, 2010), we computed undirected COMMIT-weighted adjacency matrices and derived various regional (betweenness centrality, clustering coefficient, local efficiency, and nodal strength) and global graph theoretic measures (characteristic path length, global efficiency, small-worldness, average betweenness centrality, average clustering coefficient, and average nodal strength). The definitions of the graph theoretic metrics are summarized in Table S-1. To assess postoperative changes in connectivity over time, we performed longitudinal analyses by comparing matrices of CS and graph theoretic measures between a) t_0 and t_1 (early postoperative changes) and b) t_1 and t_2 timepoints (late postoperative changes). To simplify interpretation, these results are indexed to the earlier timepoint in the comparison (i.e., a reported increase in a metric indicates that the later timepoint was increased as compared to the earlier timepoint). Moreover, to assess

when most of the postoperative structural remodeling occurred, we compared the magnitudes of the absolute differences in CS between the early (t_0 - t_1) and late (t_1 - t_2) postoperative intervals using the following formula:

$$\text{Differences of Absolute Differences} = |CWt_{2ij} - CWt_{1ij}| - |CWt_{1ij} - CWt_{0ij}|$$

where CW represents the COMMIT weight at times t_0 , t_1 , and t_2 , averaged across all participants for a given connection defined by the labels i and j . Given that the matrix of all connections was symmetrical, the condition $i < j$ was imposed, such that only the lower triangular matrix, excluding the main diagonal, was considered. All hypothesis tests were performed using paired sample t -tests with permutation testing, using 1000 iterations. Paired sample t -tests compare pairs of observations from the same participants (o_1 and o_2). For each iteration, a random number of subjects had their o_1 and o_2 values switched, and the paired sample t -test was repeated. The original t statistic stemming from the non-permuted data was then compared against the null distribution of t statistics created from all permutations to obtain the p value. This non-parametric approach was selected to avoid issues with non-normality of the data. For CS, CS absolute difference, and regional graph theory comparisons, thresholds of $p \leq 0.001$ and $q \leq 0.05$ were used for uncorrected and false discovery rate (FDR)-corrected analyses, respectively. For comparisons of global measures, an uncorrected threshold of $p \leq 0.05$ was applied.

Graph theoretic measures	Definition
Nodal measures	
Betweenness centrality	Number of shortest paths that pass through a node. Reflects the level of integration of a node.
Clustering coefficient	Fraction of connected triangles around a node. Reflects the degree of cliquishness of a node.
Local efficiency	Average of the inverse shortest path length in the neighbourhood a node. Correlates with clustering coefficient and reflects the degree cliquishness of a node.
Nodal Strength	Sum of the weights of links connected to the node. Reflects the extent to which a node is relevant to the graph.
Global measures	
Characteristic path length	Average of the shortest path length across all nodes. Inversely related to the ease of information flow.
Global efficiency	Inverse of the characteristic path length. Related to the ease of information flow.
Small-worldness	Ratio of average clustering coefficient to characteristic path length. Reflects the balance between segregation and integration.
Average betweenness centrality	Betweenness centrality averaged across all nodes
Average clustering coefficient	Clustering coefficient averaged across all nodes
Average nodal strength	Nodal strength averaged across all nodes

Tableau S-1 - Definitions of the graph theoretic metrics investigated in this study. References: Bassett and Bullmore, 2006; Bonilha et al., 2012; Bullmore and Sporns, 2009; da Silva et al., 2020; Ji et al., 2015; Obaïd et al., 2021; Sporns, 2018

Visualization

Three dimensional projections of structural connections and regional nodes were illustrated using Visualization Toolkit version 9.1 (Schroeder et al., 2006) for analyses of COMMIT-weighted matrices and graph theoretic measures. The right side of the 3D reconstructed brain corresponds to side of seizure onset/surgical resection.

Results

Longitudinal changes in connectivity strength

Comparing t_0 to t_1 revealed widespread, primarily ipsilateral, early decreases in CW following surgery. The pattern of increases in CW was, in contrast, limited to three bundles (Figure 3; Table S-2). Notably, two of these three connections were located in regions adjacent to the resection, one of which being the link between the dorsal insula and the superior portion of the precentral gyrus. Moreover, comparing t_1 to t_2 revealed a more restricted distribution of late structural connectivity changes (Table S-2). None of these comparisons survived FDR correction, and therefore the results reported were obtained using an uncorrected threshold of $p \leq 0.001$. The average COMMIT-weighted connectivity matrices at t_0 , t_1 and t_2 are illustrated in Supplementary Figures S-1, S-2 and S-3.

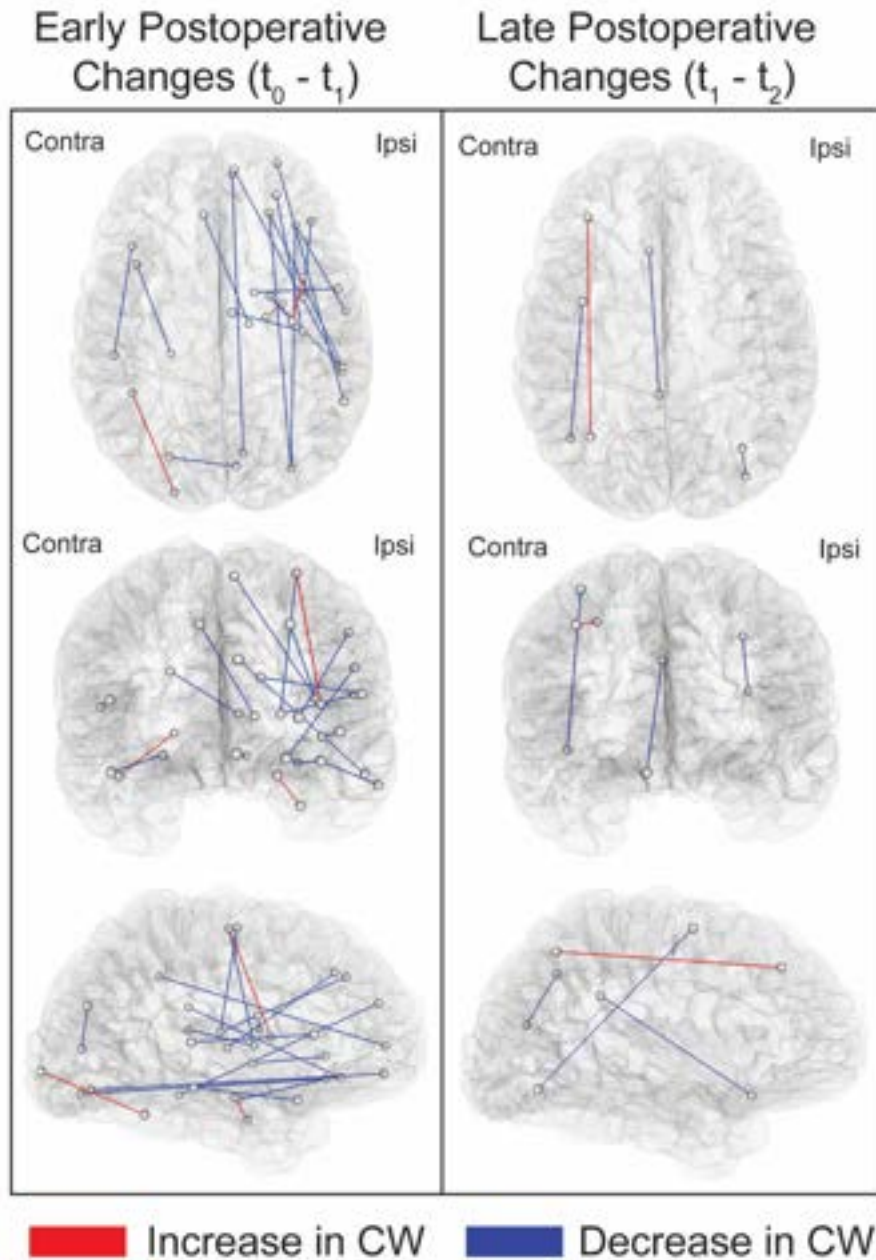


Figure 3 - Illustration of the links showing postoperative changes in COMMIT weights. Connections exhibiting significant changes between t_0 and t_1 (early postoperative changes) and between t_1 and t_2 (late postoperative changes) are depicted. Comparisons were performed using paired sample t-tests at a threshold of $p \leq 0.001$ uncorrected. The significant connections shown in this figure are listed in Table S-2. Ipsi = ipsilateral ; Contra = contralateral.

	Early postoperative changes (t ₀ vs t ₁)		Late postoperative changes (t ₁ vs t ₂)			
Postoperative increase in connectivity strength	Ipsilateral hippocampus (rostral portion)	-	Ipsilateral PHG	Contralateral MFG (dorsal portion)	Contralateral SPL (intraparietal portion)	
	Ipsilateral precentral gyrus (caudal dorsolateral portion)	-	Ipsilateral dorsal dysgranular insula			
	Contralateral fusiform gyrus	-	Contralateral occipital pole			
Postoperative reduction in connectivity strength	Ipsilateral medial SFG	-	Ipsilateral ITG (caudolateral portion)	Ipsilateral IPL (caudal portion)	-	Ipsilateral IPL (rostrocaudal portion)
	Ipsilateral OF cortex (orbital portion)	-	Ipsilateral inferior occipital gyrus	Contralateral MFG (ventrolateral portion)	-	Contralateral lateral occipital cortex (V5_MT)
	Ipsilateral OF cortex (orbital portion)	-	Ipsilateral ITG (intermediate lateral portion)	Contralateral medial OF gyrus (area 13)	-	Contralateral cingulate gyrus (dorsal portion)
	Ipsilateral OF cortex (lateral portion)	-	Ipsilateral IPL			
	Ipsilateral OF cortex (lateral portion)	-	Ipsilateral inferior occipital gyrus			
	Ipsilateral OF cortex (medial portion)	-	Ipsilateral lingual gyrus (caudal portion)			
	Ipsilateral OF cortex (lateral portion)	-	Ipsilateral ventral dysgranular and granular insula			
	Ipsilateral precentral gyrus (caudal dorsolateral portion)	-	Ipsilateral globus pallidus			
	Ipsilateral precentral gyrus (region of the tongue and larynx)	-	Ipsilateral caudate nucleus (dorsal portion)			
	Ipsilateral STG (area 41-42)	-	Ipsilateral globus pallidus			
	Ipsilateral medial SFG	-	Ipsilateral hypergranular insula			
	Ipsilateral IPL (caudal portion)	-	Ipsilateral lateral MFG			
	Ipsilateral dorsal MFG	-	Contralateral hypergranular insula			
	Ipsilateral thalamus (lateral prefrontal portion)	-	Contralateral medial SFG			
	Ipsilateral cuneus (rostral portion)	-	Contralateral superior occipital gyrus (lateral portion)			
	Contralateral lateral STG	-	Contralateral caudal hippocampus			
	Contralateral frontal operculum	-	Contralateral STG (area 41-42)			

Tableau S-2 - Links showing postoperative changes in COMMIT weights. Results of comparisons between t_0 and t_1 matrices (early postoperative changes) as well as between t_1 and t_2 matrices (late postoperative changes) are shown. Comparisons were performed using paired sample t-tests. Significance was thresholded at $p \leq 0.001$ uncorrected. PHG = parahippocampal gyrus; MFG = middle frontal gyrus; OF = orbitofrontal; SPL= superior parietal lobule; SFG = superior frontal gyrus; ITG = inferior temporal gyrus; IPL = inferior parietal lobule; MFG = middle frontal gyrus; STG = superior temporal gyrus.

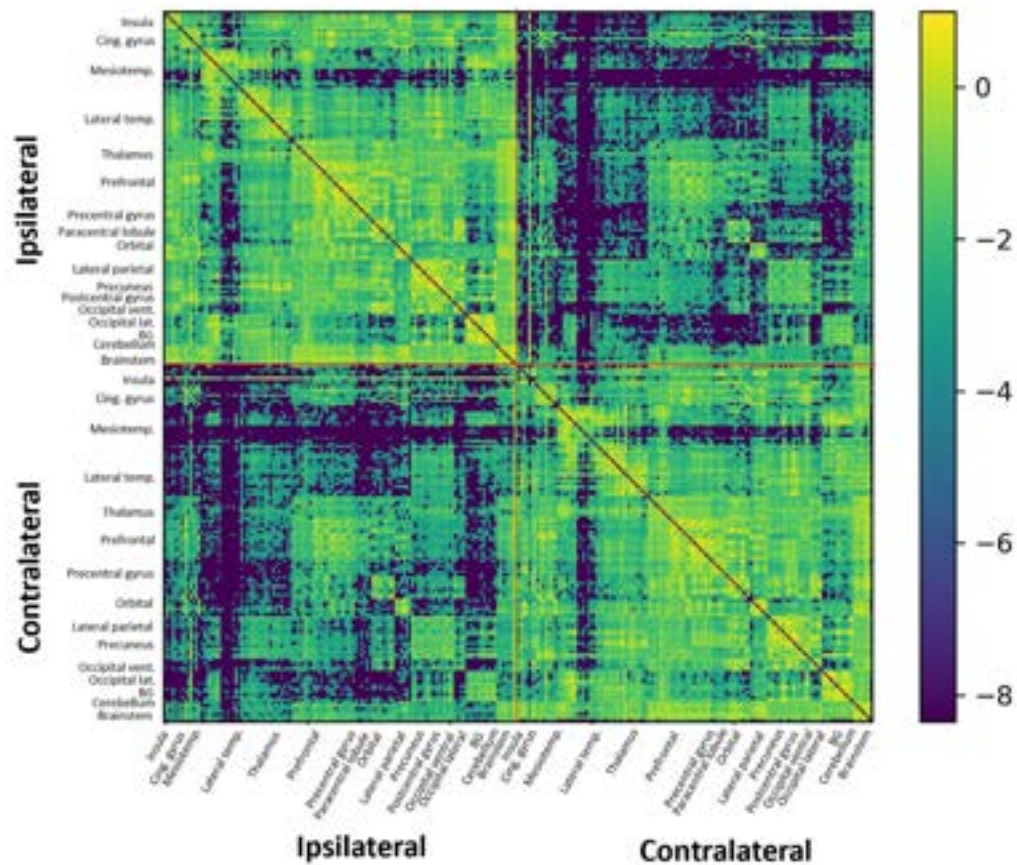


Figure S-1 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix before surgery (t₀). The average matrix was calculated from the preoperative matrices of all patients. For illustrative purposes, the log of the COMMIT weight was used. The colour bar corresponds to the log of the measured COMMIT weight.

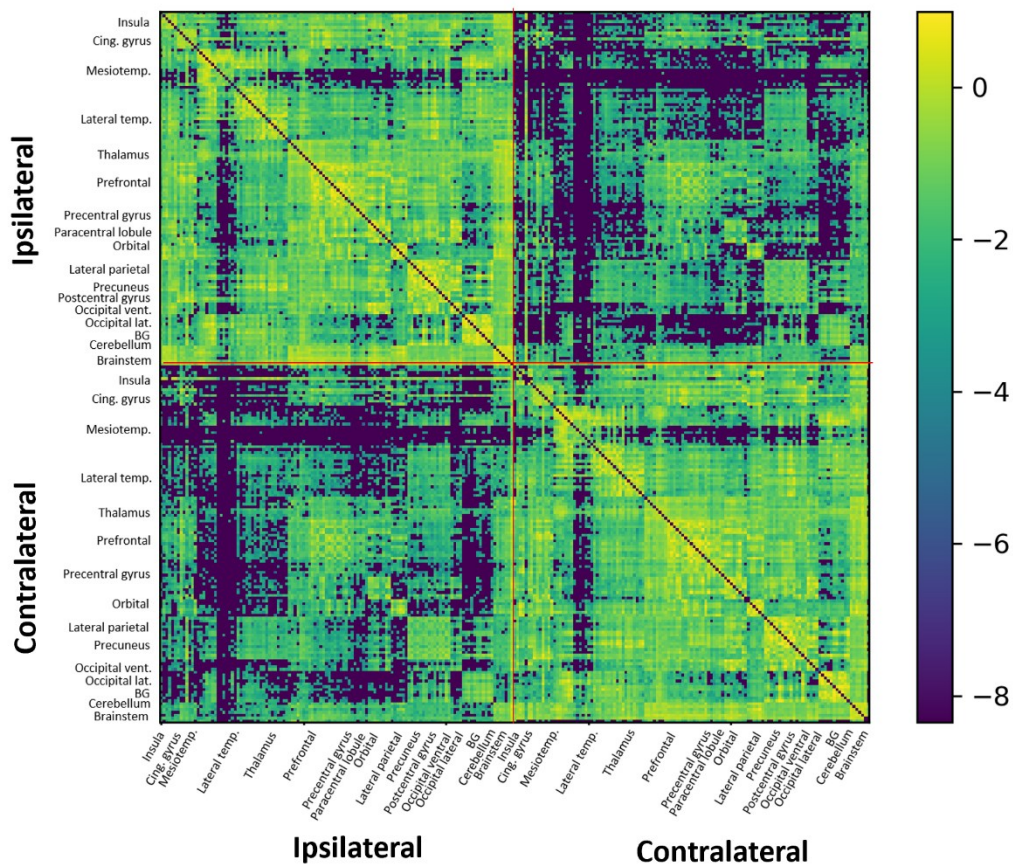


Figure S-2 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix 6 months following surgery (t1). The average matrix was calculated from the 6-month postoperative matrices of all patients. For illustrative purposes, the log of the COMMIT weight was used. The colour bar corresponds to the log of the measured COMMIT weight.

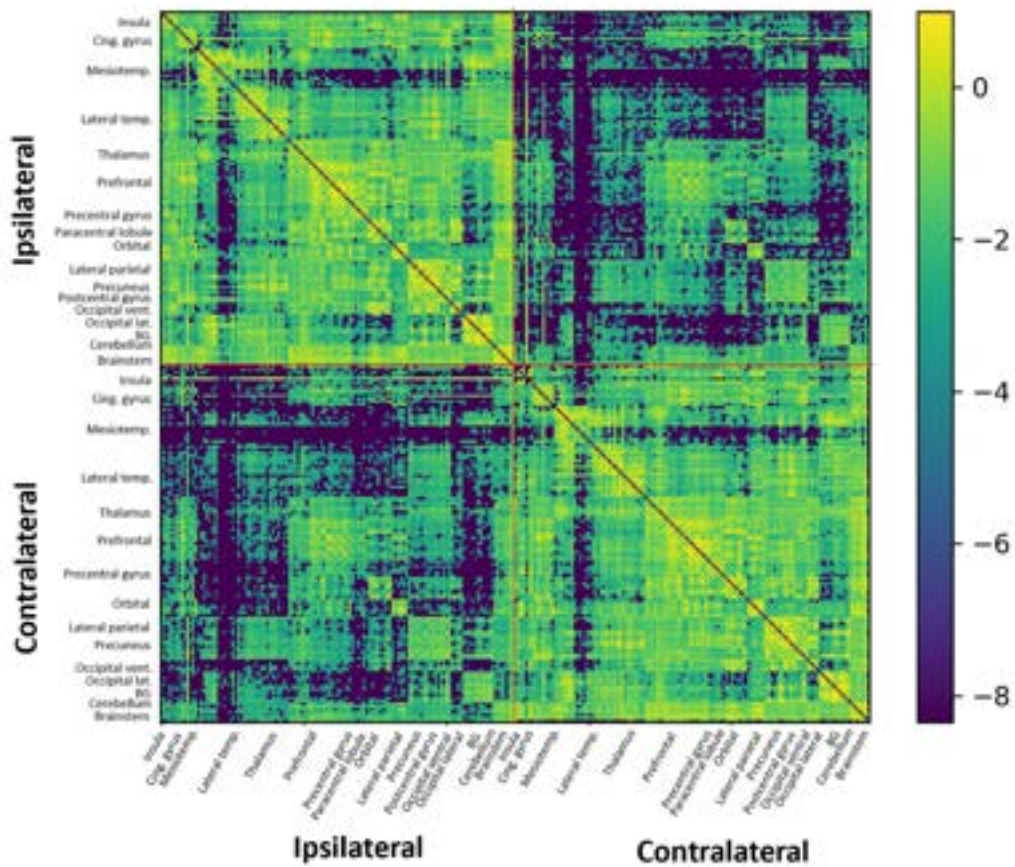


Figure S-3 - Average whole-brain COMMIT-weighted connectivity matrix 6 months following surgery (t1). The average matrix was calculated from the 12-month postoperative matrices of all patients. For illustrative purposes, the log of the COMMIT weight was used. The colour bar corresponds to the log of the measured COMMIT weight.

Since most of the statistically significant changes were in the early postoperative phase, we also sought to assess whether the magnitudes of absolute differences in CW were greater for the t_0-t_1 than for the t_1-t_2 interval. Out of the 14 connections for which the absolute differences between those two time intervals differed ($p \leq 0.001$ uncorrected), 13 (93%) revealed a greater change in the t_0-t_1 interval. Despite the lack of survival following FDR correction, this analysis suggests that most changes occur in the first six months following surgery for OIE. Figure 4 shows connections with differences that are significant under a more permissive, uncorrected threshold of $p \leq 0.005$, which was chosen in order to include more connections and therefore better illustrate the overall trend.

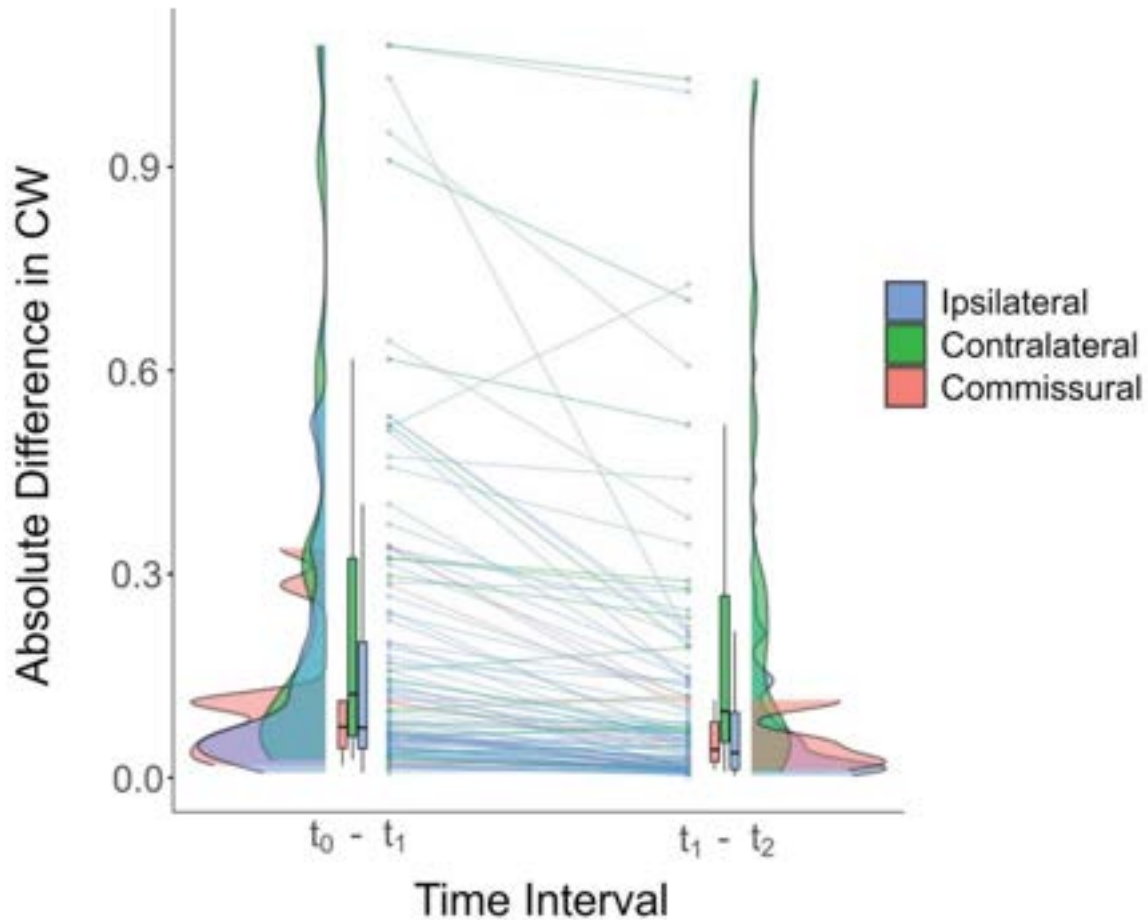


Figure 4 - Raincloud plot of the absolute differences in COMMIT weights for ipsilateral (blue), contralateral (green) and commissural (pink) connections in the early (t_0-t_1) and late (t_1-t_2) postoperative intervals (averaged across all participants). Each line connects the averaged differences of the two time intervals for the same connection. For most connections, the magnitude of the difference was greater in the t_0-t_1 interval, suggesting that changes in connectivity strength tend to occur early following surgery. Connections exhibiting a statistically significant between-interval difference in absolute differences of COMMIT weights are shown (for illustrative purposes, an uncorrected threshold of $p \leq 0.005$ was used). Horizontal black lines in the box plots correspond to the medians, the edges of the boxes illustrate the 75th and 25th percentiles, and vertical lines depict ranges, excluding outliers. The distribution densities of the absolute differences for the connections included in the plot are shown beside the boxes. CW = COMMIT weight.

To determine if the pattern of increased connectivity was preferentially lateralized, chi-square tests were used to evaluate the early postoperative changes in CS in ipsilateral and contralateral connections. Interestingly, 49% of connections in the contralateral hemisphere exhibited a postoperative increase in CW compared to 38 % on the ipsilateral side (chi-square test of independence; $\chi^2 = 80.59$; $p < 2.2e^{-16}$). Moreover, out of all the intrahemispheric connections that displayed an increase in CW, 56% were located on the contralateral side (chi-square goodness of fit test; $\chi^2 = 45.17$; $p < 1.8e^{-11}$).

Longitudinal changes in network topology

Graph-theory analyses of whole-brain networks and subnetworks identified early and late postoperative changes in various regional measures (uncorrected threshold of $p \leq 0.001$; Figure 5; Table S-3). When comparing t_0 to t_1 , statistically significant differences were observed for the ipsilateral, contralateral and whole-brain networks. On whole-brain analyses, the ipsilateral medial frontal area showed a decrease in betweenness centrality whereas the contralateral postcentral gyrus showed an increase; within the same network, the ipsilateral inferior temporal area and posterior thalamus exhibited a decrease in nodal strength. Within the ipsilateral hemisphere subnetwork, an increase in clustering coefficient was found in the medial frontal area and a reduction in nodal strength was observed in the frontal opercular region and posterior thalamus. Finally, analysis of the contralateral hemisphere subnetwork revealed increased betweenness centrality and nodal strength in the orbitofrontal and anterior cingulate areas, respectively, and reduced clustering coefficient and local efficiency in the mesiotemporal region.

Contrasting t_1 and t_2 networks also showed significant changes. Comparisons of whole-brain networks revealed an increase in clustering coefficient and local efficiency in the contralateral

orbitofrontal area while analyses of subnetworks revealed higher betweenness centrality in the ipsilateral medial parietal lobe (ipsilateral hemisphere subnetwork) and lower betweenness centrality in the contralateral inferior temporal and medial occipital areas (contralateral hemisphere subnetwork).

None of the early or late postoperative changes survived FDR correction for multiple comparisons, and analysis of the contralateral insular subnetwork revealed no statistically significant changes.

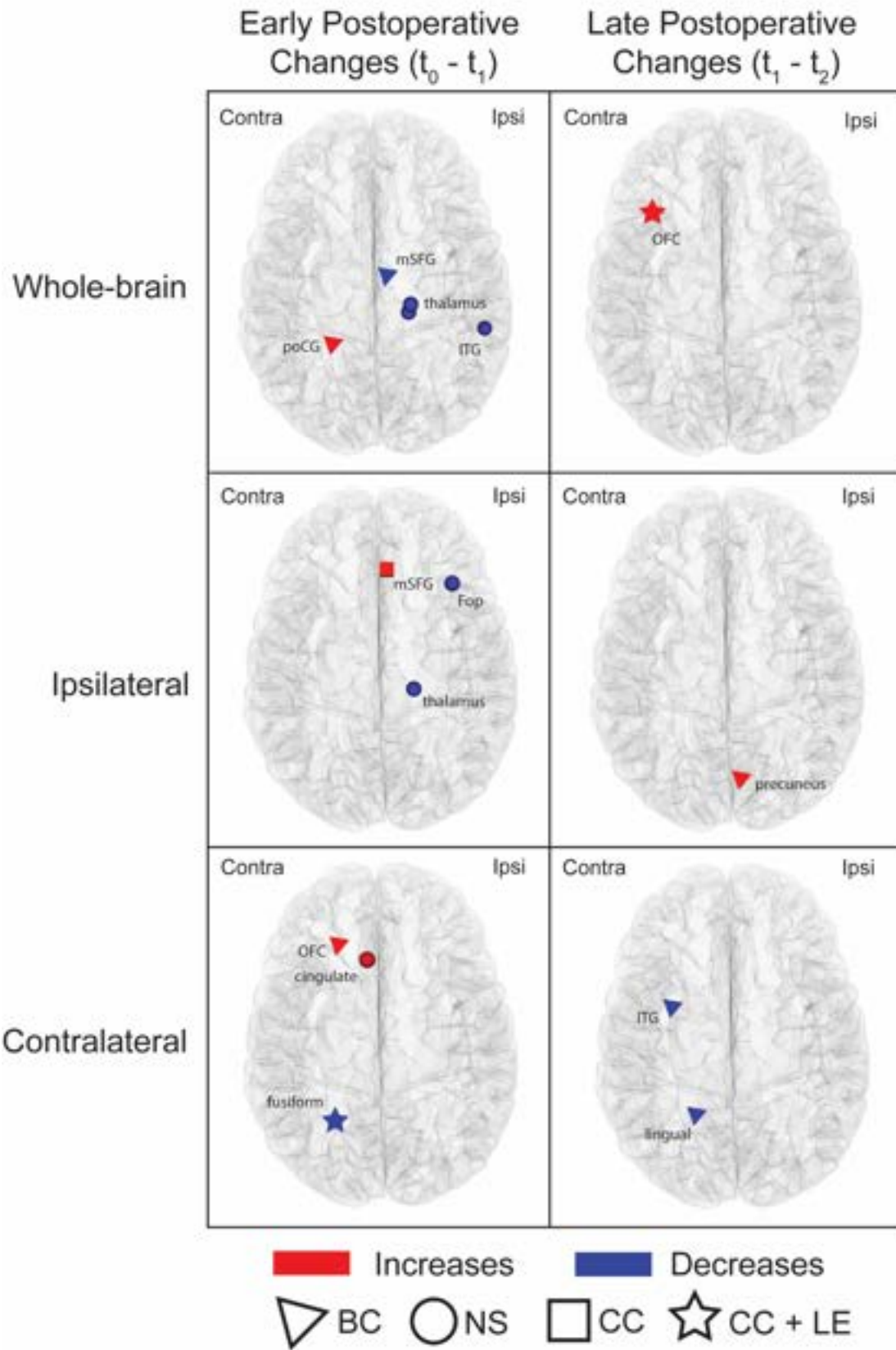


Figure 5 - Nodes showing postoperative changes in regional graph theoretic measures. Nodes exhibiting significant changes between t_0 and t_1 (early postoperative changes) and between t_1 and t_2 (late postoperative changes) are shown. The symbols highlight areas that exhibited changes in graph theoretic metrics (triangle = betweenness centrality; square = clustering coefficient; circle = nodal strength; star = regions with changes in both clustering coefficient and local efficiency). Comparisons were performed using paired sample t-tests at a threshold of $p \leq 0.001$ uncorrected. The nodes highlighted in this figure are detailed in Table S-3. BC = betweenness centrality; NS = nodal strength; CC = clustering coefficient; LE = local efficiency; poCG = postcentral gyrus; mSFG = medial superior frontal gyrus; ITG = inferior temporal gyrus; OFC = orbitofrontal cortex; Fop = frontal operculum. Ipsi = ipsilateral ; Contra = contralateral.

	Early postoperative changes (t ₀ vs t ₁)				Late postoperative changes (t ₁ vs t ₂)			
	BC	CC	LE	NS	BC	CC	LE	NS
Whole-brain network	Increase in the contralateral postcentral gyrus (trunk area) Decrease in the ipsilateral medial SFG	ND	ND	Decrease in the ipsilateral ITG (caudodorsal portion) and thalamus (posterior parietal and occipital portions)	ND	Increase in the contralateral OF cortex (lateral portion)	Increase in the contralateral OF cortex (lateral portion)	ND
Ipsilateral hemisphere subnetwork	ND	Increase in the medial SFG	ND	Decrease in the frontal operculum and thalamus (occipital portion)	Increase in the medial precuneus	ND	ND	ND
Contralateral hemisphere subnetwork	Increase in the OF cortex (lateral portion)	Decrease in the fusiform gyrus (mediodorsal portion)	Decrease in the fusiform gyrus (mediodorsal portion)	Increase in the cingulate gyrus (pregenual portion)	Decrease in the ITG (rostral portion) and lingual gyrus (rostral portion)	ND	ND	ND
Contralateral insular subnetwork	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tableau S-3- Nodes showing postoperative changes in regional graph theoretic measures. Analyses were performed on whole-brain networks and on sub-networks consisting of square matrices linking 1) ipsilateral regions to each other (ipsilateral hemisphere subnetwork), ii) contralateral regions to each other (contralateral hemisphere subnetwork) and iii) contralateral insular regions to each other (contralateral insular subnetwork). Results of network comparisons between t₀ and t₁ (early postoperative changes) as well as between t₁ and t₂ (late postoperative changes) are shown. Comparisons were performed using paired sample t-tests. Significance was thresholded at $p \leq 0.001$ uncorrected. BC = betweenness centrality; CC = clustering coefficient; LE = local efficiency; NS = nodal strength; SFG = superior frontal gyrus; OF = orbitofrontal; ITG = inferior temporal gyrus.

ND = none of the nodal comparisons revealed statistically significant differences.

We also found significant differences in global measures (uncorrected threshold of $p \leq 0.05$). Interestingly, all the changes were observed early following surgery (t_0 vs t_1). At 6 months, the characteristic path length was higher while the small-worldness and global efficiency were lower in both whole-brain network and ipsilateral subnetwork analyses. There were no significant changes in average betweenness centrality, average clustering coefficient or average nodal strength.

Discussion

Over the past fifteen years, longitudinal white matter dMRI analyses have elucidated the architectural remodeling underlying functional recovery following surgery for various types of focal epilepsy (Concha et al., 2007; da Silva et al., 2020; Faber et al., 2013; Jeong et al., 2016; McDonald et al., 2010; Pustina et al., 2014; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010). Cumulative work in TLE has shown that improvements of cognitive functions after temporal lobe resections are underpinned by manifest morphological white matter remodeling (Pustina et al., 2014; Yogarajah et al., 2010). These findings in extra-insular epilepsy, combined with the notable recovery of postoperative neurological deficits frequently seen following OIE surgery (Kerezoudis et al., 2022; Obaïd et al., 2022), provide a reason to expect that comparable adaptive changes may emerge after operculo-insular resections for focal epilepsy. In this study, we implemented a comprehensive pipeline incorporating novel tractography tools and advanced connectome-building approaches to assess the longitudinal pattern of structural connectivity changes in patients undergoing resective surgery for OIE. Towards this goal, tractography-derived structural connectomes of patients with long-standing OIE were computed preoperatively and at two postoperative timepoints. We observed a widespread bilateral pattern of bidirectional changes, most of which were reductions in connectivity and involved the ipsilateral hemisphere. Moreover,

the majority of increases in connectivity were in the contralateral hemisphere and in regions near the resection cavity. Finally, most of the changes, whether increases or decreases, occurred in the first six months following surgery.

Postoperative reductions in connectivity

Analyses of whole-brain networks following surgery showed an extensive pattern of reductions in CS involving frontal, parietal, temporal, occipital and insular areas, the thalamus, the globus pallidus and the caudate nucleus. Most of these variations occurred early following surgery and involved the surgical hemisphere. Moreover, regional graph theory analysis revealed concordant postoperative alterations in network topology. We found predominantly ipsilateral multifocal decreases in local connectivity-reflecting graph theoretic measures, most of which appeared in the first six months following surgery. Early changes in regional topology included ipsilateral decreases in betweenness centrality and nodal strength within several frontal, temporal and thalamic areas. On the contralateral side, early reductions in clustering coefficient and local efficiency were observed in the medial temporal lobe, and late decreases in betweenness centrality were noted in the temporo-occipital region despite the overall pattern of late changes across the network being more constrained. Interestingly, the preferentially ipsilateral pattern of reduced postoperative connectivity highlighted by our analyses of CS and regional network topology seems to reflect the longitudinal changes in the white matter microstructure (da Silva et al., 2020; Faber et al., 2013; Pustina et al., 2014; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010) and the progressive reorganization of structural networks (da Silva et al., 2020; Ji et al., 2015) seen following surgery for TLE (da Silva et al., 2020; Faber et al., 2013; Ji et al., 2015; McDonald et al., 2010; Pustina et al., 2014; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010). Indeed, although the quantitative measures of postoperative changes varied between studies, with some using fractional anisotropy (FA) or

related metrics (da Silva et al., 2020; Faber et al., 2013; McDonald et al., 2010; Pustina et al., 2014; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010) and others exploiting the inter-regional streamline count (Ji et al., 2015), a common pattern of predominantly ipsilateral reductions in FA, CS or nodal strength emerges.

While the exact pathophysiology of such white matter alterations in the surgical hemisphere remains uncertain, studies in TLE have shown that many of the altered tracts tend to be in the proximity of or connected to surgically resected brain (da Silva et al., 2020; Faber et al., 2013; McDonald et al., 2010; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010), suggesting that Wallerian degeneration might play a significant role (da Silva et al., 2020; Faber et al., 2013; McDonald et al., 2010; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010). In our study, the same surgical mask was applied to postoperative and preoperative images, and tracts connected to the masked cortical labels were excluded from the analysis at all three timepoints. It is therefore unlikely that the observed ipsilateral connectivity reductions were due to distal degeneration of connections severed during surgery. Yet, previous work has revealed that Wallerian degeneration can occur along bundles indirectly connected to the surgical resection (McDonald et al., 2010), raising the possibility that this second degree process may in part explain our findings. Another possible explanation may come from the potential for white matter abnormalities to revert following postoperative improvement in seizure control (Winston et al., 2014). There is cumulative evidence in focal epilepsy that repetitive seizures may be associated with the potentiation of adaptive axonal sprouting and neurogenesis, ultimately leading to white matter alterations within the epileptic network (Bonilha et al., 2013; Dinkelacker et al., 2015; Obaïd et al., 2021; Taylor et al., 2015). In this regard, our group has recently revealed a pattern of ‘hyperconnected’ bundles within the epileptic network of OIE (Obaïd et al., 2021). Interestingly, the distribution of ‘hyperconnections’

observed in that previous study was not restricted to insula-connected tracts but rather involved a pattern that, just like the distribution of postoperative reductions observed in the current investigation, was extensive and primarily ipsilateral (Obaid et al., 2021). Based on these findings, it is conceivable that the decrease in connectivity observed in our population of patients with a favorable postoperative seizure control (eight of which were seizure free) may be related to the reversal of pathologically ‘hyperconnected’ regions pertaining to the ipsilateral OIE network. This idea of postoperative structural normalization is further supported by recent reports revealing an association between a reduction in CS, nodal strength or quantitative anisotropy (a measure correlated with FA) in ipsilateral tracts and seizure freedom following surgery for TLE (da Silva et al., 2020; Ji et al., 2015).

Postoperative increases in connectivity

A more restricted distribution of postoperative increases in CS and nodal graph theoretic measures was observed. Most of these changes appeared early following surgery and, in contrast to the pattern of decreased connectivity, on the contralateral side. Early nodal changes included contralateral rises in betweenness centrality and nodal strength in the lateral frontoparietal and medial frontal regions, respectively; later nodal changes included increases in betweenness centrality of the ipsilateral medial occipital lobe and in clustering coefficient and local efficiency of the contralateral orbitofrontal cortex. In addition, two of the four connections exhibiting an increase in CS were located on the nonsurgical hemisphere. This propensity for the contralateral side to show strengthening of structural connections was further emphasized by our analysis of the lateralized distribution of connectivity changes. The analysis revealed that, as compared to the ipsilateral side, the unaffected healthy hemisphere was more likely to show increases in CS (49% of contralateral changes compared to 38% of ipsilateral changes) and contained the majority of

such changes (56% of all increases). Moreover, the results of global graph theory analyses showed an early decrease in global efficiency (increase in characteristic path length) and small-worldness within ipsilateral and whole-brain networks. Global efficiency is a measure of integration that reflects the efficacy of information flow in a circuit, while the small-worldness describes the network's ability to balance both segregation and integration (Bassett and Bullmore, 2006; Bonilha et al., 2012; Bullmore and Sporns, 2009; Sporns, 2018). The pattern of decreases in global efficiency and small-worldness affecting exclusively whole-brain and ipsilateral networks may therefore indicate an overall less integrative network driven by ipsilateral but not contralateral alterations, changes that are consistent with the predominantly ipsilateral widespread pattern of decreased connectivity. These findings, combined with the lack of decreases in average clustering coefficient on whole-brain analyses and the preferentially contralateral distribution of connectivity increases suggest preserved segregation conferred by structural remodeling of the nonsurgical hemisphere. In this sense, previous studies in focal epilepsy have shown postoperative increases in structural CS (Jeong et al., 2016) and FA (Pustina et al., 2014) in contralateral bundles, a subset of which were correlated with improvements in cognitive function following surgery (Jeong et al., 2016; Pustina et al., 2014). While these adaptive structural changes in the uninjured hemisphere are also supported by functional MRI and neuropsychological investigations (Backes et al., 2005; Jeong et al., 2016; Skirrow et al., 2015), other reports stand in contrast by unveiling a more important role of white matter tracts on the surgically treated side (Yogarajah et al., 2010). In this regard, many studies on focal epilepsy revealed primarily ipsilateral postoperative increases in FA (Faber et al., 2013; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010), some of which were related to functional improvement (Yogarajah et al., 2010). Moreover, large analyses of patients with ischemic lesions also support the idea that remodeling in ipsilateral networks is more important than in contralateral networks and further highlight that most of the remodeling occurs in

connections located near the injury (Saur et al., 2006). In the current investigation, an increase in CS was also observed in two ipsilateral bundles (dorsal insula-precentral gyrus and rostral hippocampus-parahippocampal gyrus) and, remarkably, both connections were located in the vicinity of the resected operculo-insular area. Taken together, these results imply that following surgery for OIE, increases in connectivity may develop and seem to predominantly occur in regions located close to the surgical cavity or on the contralateral side.

The exact mechanism underlying the increase in CS following surgery for focal epilepsy is incompletely understood. However, there is reason to suspect that the observed rearrangements constitute functionally adaptive responses (Faber et al., 2013; Jeong et al., 2016; Pustina et al., 2014; Winston et al., 2014; Yogarajah et al., 2010). Jeong et al. (2016) proposed that the contralateral increase in CS following resective surgery for focal epilepsy reflects an increase in axonal density and that such remodeling may mediate the release of a reserve, previously suppressed by ongoing seizures, that becomes capable of overcoming surgically induced memory impairments. Along the same lines, analyses of white matter microstructure in TLE have suggested that improvements in FA following surgery may be due to behaviorally adaptive increases in myelination, fiber density or axonal regeneration (da Silva et al., 2020; Winston et al., 2014). With respect to OIE surgery, there is evidence from multicentric data that despite a significant proportion of patients developing postoperative deficits (primarily in motor, sensory and language functions), most recover fully and rapidly (Bouthillier et al., 2020b; Bouthillier and Nguyen, 2017; Kerezoudis et al., 2022; Obaïd et al., 2022). For instance, our group has demonstrated in a recent meta-analysis that while 42% of patients experience neurological impairments following resective surgery for OIE, 78% of deficits are transient, of which 69% resolve completely within three months (Obaïd et al., 2022). This unusual pattern of recovery was also found in the current study - all five patients

who developed postoperative deficits fully recovered within six months. Interestingly, this short delay to recovery is remarkably consistent with the longitudinal pattern of absolute differences in CW which revealed a strong predilection for early (93%) rather than late (7%) significant changes. Based on these findings, it is reasonable to believe that the observed pattern of increased structural connectivity may constitute a responsive mechanism that arose to supplant the functions of the injured operculo-insular area.

Study design and methodological considerations

The current study was designed to provide valuable and trustworthy data regarding structural connectivity remodeling following surgery for OIE. We recruited 10 patients with OIE, all of which were longitudinally analyzed at three predefined timepoints. As opposed to many studies of focal epilepsy which use a single postoperative timepoint (Concha et al., 2007; Jeong et al., 2016; Ji et al., 2015; Nguyen et al., 2011; Taylor et al., 2018; Yogarajah et al., 2010), we gathered data at two postoperative timepoints in order to assess the gradual progression of structural changes. With respect to the imaging timescale, the delays between surgery and postoperative scans were chosen to allow enough time to capture the majority of structural remodeling. In this regard, previous series on TLE have shown that most of white matter plasticity occurs in the first three to six months following surgery and subsequent remodeling is often negligible or limited (da Silva et al., 2020; McDonald et al., 2010; Winston et al., 2014). Interestingly, these findings are consistent with our results that remodeling arises predominantly in the first six postoperative months. Moreover, all 10 patients included in our study adhered to the pre-established imaging protocol, allowing the analysis of the full cohort at all timepoints.

From a methodological standpoint, we opted for specific approaches and tools that reliably evaluate structural networks and address challenges associated with the presence of a surgical

lesion and the longitudinal aspect of our analysis. We used an elaborate pipeline that integrates state-of-the-art quantitative structural connectivity methods to generate anatomically plausible connectomes and relevant measures of CS. The use of SET and its built-in fODF-based anatomically-constrained probabilistic tracking algorithm favored the reconstruction of fiber intersections (Descoteaux et al., 2009), curvatures (Girard et al., 2014) and juxtacortical fanning (St-Onge et al., 2018), resulting in coherent streamlines that are compelled to terminate in the gray matter and cover the cortex more homogeneously (Descoteaux et al., 2009; Girard et al., 2014; St-Onge et al., 2018). As compared to standard tracking algorithms, SET provides a more accurate representation of streamlines and enables the generation of denser and more representative connectomes (St-Onge et al., 2018). We also used COMMIT to filter the SET-derived tractograms and compute the CWs (Daducci et al., 2015, 2013). Briefly, COMMIT assumes that the microstructural fiber properties are constant along the length of a tract and, by comparing the reconstructed streamlines to the initial diffusion signal, decomposes the intrinsic signal contribution of each streamline in the tractogram (Daducci et al., 2015, 2013; Schiavi et al., 2020). By doing so, one normalized value (weight) is estimated per streamline (rather than one value per voxel) (Daducci et al., 2015, 2013; Schiavi et al., 2020) and the individual weights of all streamlines connecting two gray matter parcels can be summed to obtain the CW of a connection. In contrast to the traditionally used streamline count, the CW is a more precise and informative quantitative metric of CS (Rheault et al., 2020; Schiavi et al., 2020). The CW is not only less influenced by variations in the morphology of bundles and by the selection of tracking criteria (Girard et al., 2014; Jones et al., 2013; Rheault et al., 2020), but also better reflects the underlying axonal microarchitecture (Daducci et al., 2015, 2013). Moreover, we removed aberrant connections from connectivity matrices using a two-step method. We first exploited COMMIT to compel the exclusion of inappropriately reconstructed streamlines (Daducci et al., 2015, 2013). We then

thresholded matrices such that a connection was only retained and analyzed at all three timepoints if its CW before surgery was above zero across 90% of participants (Guberman et al., 2022, 2020), thereby discarding erroneously unreconstructed bundles and spurious tracts. This sequential approach was used to limit the number of false positive and false negative connections, and therefore favored the selection of reliable bundles and the computation of valid graph theoretic measures (Zalesky et al., 2016). Finally, we applied a manually delineated resection mask at all three timepoints. Instead of considering only one postoperative image, masks were fused across both postoperative timepoints, allowing to account for the gradual remodeling of the surgical cavity. We also treated every mask independently (each patient had a unique mask) rather than using a group mask created from the union of all resections (da Silva et al., 2020; Ji et al., 2015; Winston et al., 2014). Group masks have been used in previous studies in TLE and have the benefit of simplifying longitudinal comparisons of structural networks (da Silva et al., 2020; Ji et al., 2015; Winston et al., 2014). When studying standardized surgeries such as the temporal lobectomy, the use of group masks may be justified because they deviate minimally from individual masks. Our investigation focused on surgery for OIE, a rather heterogeneous procedure for which the exact location and the extent of resections may vary between patients (Bouthillier et al., 2020a, 2020b; Bouthillier and Nguyen, 2017; Kerezoudis et al., 2022; Obaïd et al., 2022), and we therefore handled every mask independently. Considering every mask separately allowed the analysis of all non-resected areas including regions with great potential for plasticity such as the peri-resection zones (Yogarajah et al., 2010), some of which may have been inappropriately hidden by group masks in patients undergoing smaller resections.

While our study has uncovered informative results, it has some limitations that should be mentioned. First, our sample size was relatively small. To maximize the number of participants,

we combined patients regardless of the underlying etiology of OIE, the specific sublocation of the operculo-insular seizure onset, and the subregions that were resected. In accordance with similar studies in TLE (Ji et al., 2015; Nguyen et al., 2011; Taylor et al., 2018), we side-flipped patients with a left-sided resection, which allowed us to assess the whole cohort uniformly. While we recognize that evaluating subgroups separately would have avoided potential biases related to tracking and could have revealed differential distributions of postoperative structural changes, the rarity of OIE surgeries necessitated the use of an inclusive approach. Even so, the fact that all 10 patients underwent three scans for a total of 30 observations compares favorably to the sample size of longitudinal white matter analyses in surgery for TLE (Concha et al., 2007; McDonald et al., 2010). Second, the limited number of postoperative impairments (five cases) and the heterogeneity of these deficits prevented the assessment of the relationship between structural remodeling and functional improvement. Third, we did not evaluate neuropsychological performances, which are known to be affected following surgery for OIE (Boucher et al., 2015). Fourth, despite our efforts in optimizing the registration of gray matter labels and resection masks, misalignments may have occurred. Finally, none of our statistically significant results survived FDR correction. In this regard, the numerous nodes and edges increase the number of comparisons, which can result in a prohibitive corrected threshold and a high rate of type II errors (Bonilha et al., 2012; Jeong et al., 2016). The high-resolution parcellation used in our study favored a more detailed assessment of structural variations, but also led to a highly restrictive corrected threshold that likely masked existent changes. Moreover, the low statistical power of our analysis likely contributed to the lack of survival of small but informative differences following FDR correction. Those reasons, combined with the exploratory nature of our analysis and our intention to be sensitive to subtle rearrangements, justified the use of an uncorrected but strict threshold ($p \leq 0.001$) to report our findings (Pustina et al., 2014).

Conclusion

We unveiled the longitudinal changes in structural connectivity following surgery for OIE. Using an elaborate pipeline that incorporates reliable tracking algorithms and quantitative connectomic tools, we revealed a widespread bilateral pattern of postoperative changes. The pattern included extensive, primarily ipsilateral reductions in connectivity along with connectivity increases distributed predominantly around the resection cavity and in the contralateral healthy hemisphere. Interestingly, most structural changes occurred within the first six postoperative months, a timeframe that is consistent with the rapid improvement of deficits engendered by operculo-insular resections for focal epilepsy. These preliminary findings provide unique information regarding the structural plasticity following OIE surgery that may contribute to our understanding of its peculiar course of recovery. Future studies with a larger sample size are needed to further characterize these morphological changes and validate if they are in fact related to the atypical functional recovery associated with surgery for OIE.

Acknowledgments

The authors would like to thank the staff of the Neuroimaging Unit at the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) for their technical assistance.

Funding

This research was funded by the Quebec Bio-Imaging Network (5886), the Canadian Institute of Health Research (MOP-BSC343410-97930-DLGNH), the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (RGPIN-2016-05216N) and the Université de Sherbrooke Institutional Chair in Neuroinformatics. The main author was awarded the Savoy Foundation

studentship, the Quebec Bio-Imaging Network postdoctoral scholarship and various Fonds de Recherche du Québec - Santé scholarships (277581 and 313244) and grants (325293)

Disclosures

M. Descoteaux is co-owner and chief scientific officer at Imeka Solutions Inc. (www.imeka.ca).

None of the content of this work is subject to any conflict of interest from any of the authors.

References

- Avants, B.B., Epstein, C.L., Grossman, M., Gee, J.C., 2008. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med. Image Anal.* 12. <https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>
- Avants, B.B., Tustison, N.J., Wu, J., Cook, P.A., Gee, J.C., 2011. An open source multivariate framework for N-tissue segmentation with evaluation on public data. *Neuroinformatics* 9. <https://doi.org/10.1007/s12021-011-9109-y>
- Backes, W.H., Deblaere, K., Vonck, K., Kessels, A.G., Boon, P., Hofman, P., Wilmink, J.T., Vingerhoets, G., Boon, P.A., Achten, R., Vermeulen, J., Aldenkamp, A.P., 2005. Language activation distributions revealed by fMRI in post-operative epilepsy patients: Differences between left- and right-sided resections. *Epilepsy Res.* <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.06.007>
- Bassett, D.S., Bullmore, E., 2006. Small-world brain networks. *Neuroscientist* 12, 512–523. <https://doi.org/10.1177/1073858406293182>
- Bernhardt, B.C., Fadaie, F., Liu, M., Caldairou, B., Gu, S., Jefferies, E., Smallwood, J., Bassett, D.S., Bernasconi, A., Bernasconi, N., 2019. Temporal lobe epilepsy: Hippocampal pathology modulates connectome topology and controllability. *Neurology* 92, E2209–E2220. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007447>
- Bonilha, L., Helpern, J.A., Sainju, R., Nesland, T., Edwards, J.C., Glazier, S.S., Tabesh, A., 2013. Presurgical connectome and postsurgical seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 81, 1704–1710. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435306.95271.5f>
- Bonilha, L., Jensen, J.H., Baker, N., Breedlove, J., Nesland, T., Lin, J.J., Drane, D.L., Saindane,

- A.M., Binder, J.R., Kuzniecky, R.I., 2015. The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. *Neurology* 84, 1846–1853. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001548>
- Bonilha, L., Nesland, T., Martz, G.U., Joseph, J.E., Spampinato, M. V., Edwards, J.C., Tabesh, A., 2012. Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 903–909. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302476>
- Boucher, O., Rouleau, I., Escudier, F., Malenfant, A., Denault, C., Charbonneau, S., Finet, P., Lassonde, M., Lepore, F., Bouthillier, A., Nguyen, D.K., 2015. Neuropsychological performance before and after partial or complete insulectomy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 43. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.016>
- Bouthillier, A., Nguyen, D.K., 2017. Epilepsy surgeries requiring an operculoinsular cortectomy: Operative technique and results. *Clin. Neurosurg.* 81, 602–611. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx080>
- Bouthillier, A., Weil, A.G., Martineau, L., Létourneau-Guillon, L., Nguyen, D.K., 2020a. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *J. Neurosurg.* 133, 950–959. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS1912>
- Bouthillier, A., Weil, A.G., Martineau, L., Létourneau-Guillon, L., Nguyen, D.K., 2020b. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 2: Is it safe? *J. Neurosurg.* 133. <https://doi.org/10.3171/2019.6.JNS191126>
- Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>

- Concha, L., Beaulieu, C., Wheatley, B.M., Gross, D.W., 2007. Bilateral white matter diffusion changes persist after epilepsy surgery. *Epilepsia* 48. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01006.x>
- da Silva, N.M., Forsyth, R., McEvoy, A., Miserocchi, A., de Tisi, J., Vos, S.B., Winston, G.P., Duncan, J., Wang, Y., Taylor, P.N., 2020. Network reorganisation following anterior temporal lobe resection and relation with post-surgery seizure relapse: A longitudinal study. *NeuroImage Clin.* 27. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102320>
- Daducci, A., Dal Palu, A., Lemkaddem, A., Thiran, J.P., 2013. A convex optimization framework for global tractography, in: *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2013.6556527>
- Daducci, A., Dal Palù, A., Lemkaddem, A., Thiran, J.P., 2015. COMMIT: Convex optimization modeling for microstructure informed tractography. *IEEE Trans. Med. Imaging* 34, 246–257. <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2352414>
- Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Descoteaux, M., Deriche, R., Knösche, T.R., Anwander, A., 2009. Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Trans. Med. Imaging* 28, 269–286. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2004424>
- Ding, H., Zhou, J., Guan, Y., Zhai, F., Wang, M., Wang, J., Luang, G., 2018. Bipolar electrocoagulation with cortextomy in the treatment of insular and insulo-opercular epilepsy explored by stereoelectro-encephalography. *Epilepsy Res.* 145. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.05.007>

- Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Lehericy, S., Baulac, M., Samson, S., Dupont, S., 2015. Hippocampal-thalamic wiring in medial temporal lobe epilepsy: Enhanced connectivity per hippocampal voxel. *Epilepsia* 56, 1217–1226. <https://doi.org/10.1111/epi.13051>
- Dylgjeri, S., Taussig, D., Chipaux, M., Lebas, A., Fohlen, M., Bulteau, C., Ternier, J., Ferrand-Sorbets, S., Delalande, O., Isnard, J., Dorfmueller, G., 2014. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: An SEEG study. *Seizure* 23. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.01.008>
- Faber, J., Schoene-Bake, J.C., Trautner, P., Von Lehe, M., Elger, C.E., Weber, B., 2013. Progressive fiber tract affections after temporal lobe surgery. *Epilepsia* 54. <https://doi.org/10.1111/epi.12077>
- Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., Yang, Z., Chu, C., Xie, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Eickhoff, S.B., Yu, C., Jiang, T., 2016. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb. Cortex* 26, 3508–3526. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw157>
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M., 2014. Towards quantitative connectivity analysis: Reducing tractography biases. *Neuroimage* 98, 266–278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.074>
- Gras-Combe, G., Minotti, L., Hoffmann, D., Krainik, A., Kahane, P., Chabardes, S., 2016. Surgery for Nontumoral Insular Epilepsy Explored by Stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 79, 578–588. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001257>

- Guberman, G.I., Houde, J.C., Ptito, A., Gagnon, I., Descoteaux, M., 2020. Structural abnormalities in thalamo-prefrontal tracks revealed by high angular resolution diffusion imaging predict working memory scores in concussed children. *Brain Struct. Funct.* 225. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-02002-8>
- Guberman, G.I., Stojanovski, S., Nishat, E., Ptito, A., Bzdok, D., Wheeler, A.L., Descoteaux, M., 2022. Multi-tract multi-symptom relationships in pediatric concussion. *Elife* 11. <https://doi.org/10.7554/eLife.70450>
- Hagiwara, K., Jung, J., Bouet, R., Abdallah, C., Guénot, M., Garcia-Larrea, L., Mauguière, F., Rheims, S., Isnard, J., 2017. How can we explain the frontal presentation of insular lobe epilepsy? The impact of non-linear analysis of insular seizures. *Clin. Neurophysiol.* 128. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.022>
- Heers, M., Rampp, S., Stefan, H., Urbach, H., Elger, C.E., Von Lehe, M., Wellmer, J., 2012. MEG-based identification of the epileptogenic zone in occult peri-insular epilepsy. *Seizure* 21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.10.005>
- Ikegaya, N., Takahashi, A., Kaido, T., Kaneko, Y., Iwasaki, M., Kawahara, N., Otsuki, T., 2018. Surgical strategy to avoid ischemic complications of the pyramidal tract in resective epilepsy surgery of the insula: Technical case report. *J. Neurosurg.* 128. <https://doi.org/10.3171/2017.1.JNS161278>
- Isnard, J., Guénot, M., Sindou, M., Mauguière, F., 2004. Clinical manifestations of insular lobe seizures: A stereo- electroencephalographic study. *Epilepsia* 45, 1079–1090. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.68903.x>

- Jeong, J.W., Asano, E., Juhász, C., Behen, M.E., Chugani, H.T., 2016. Postoperative axonal changes in the contralateral hemisphere in children with medically refractory epilepsy: A longitudinal diffusion tensor imaging connectome analysis. *Hum. Brain Mapp.* 37. <https://doi.org/10.1002/hbm.23287>
- Ji, G.J., Zhang, Z., Xu, Q., Wei, W., Wang, J., Wang, Z., Yang, F., Sun, K., Jiao, Q., Liao, W., Lu, G., 2015. Connectome reorganization associated with surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Med. (United States)* 94, 1–9. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001737>
- Jobst, B.C., Gonzalez-Martinez, J., Isnard, J., Kahane, P., Lacombe, N., Lahtoo, S.D., Nguyen, D.K., Wu, C., Lado, F., 2019. The Insula and Its Epilepsies. *Epilepsy Curr.* 19, 11–21. <https://doi.org/10.1177/1535759718822847>
- Jones, D.K., Knösche, T.R., Turner, R., 2013. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage* 73, 239–254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081>
- Kerezoudis, P., Singh, R., Goyal, A., Worrell, G.A., Marsh, W.R., Van Gompel, J.J., Miller, K.J., 2022. Insular epilepsy surgery: lessons learned from institutional review and patient-level meta-analysis. *J. Neurosurg.* 136, 523–535. <https://doi.org/10.3171/2021.1.JNS203104>
- Laoprasert, P., Ojemann, J.G., Handler, M.H., 2017. Insular epilepsy surgery. *Epilepsia* 58, 35–45. <https://doi.org/10.1111/epi.13682>
- Lehe, M. Von, Parpaley, Y., 2017. Insular Cortex Surgery for the Treatment of Refractory Epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000393>

- McDonald, C.R., Hagler, D.J., Girard, H.M., Pung, C., Ahmadi, M.E., Holland, D., Patel, R.H., Barba, D., Tecoma, E.S., Iragui, V.J., Halgren, E., Dale, A.M., 2010. Changes in fiber tract integrity and visual fields after anterior temporal lobectomy. *Neurology* 75. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fb44db>
- Nguyen, D., Vargas, M.I., Khaw, N., Seeck, M., Delavelle, J., Lovblad, K.O., Haller, S., 2011. Diffusion tensor imaging analysis with tract-based spatial statistics of the white matter abnormalities after epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 94. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.02.001>
- Nguyen, D.K., Nguyen, D.B., Malak, R., Leroux, J.M., Carmant, L., Saint-Hilaire, J.M., Giard, N., Cossette, P., Bouthillier, A., 2009. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 50, 510–520. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01758.x>
- Obaid, S., Chen, J.S., Ibrahim, G.M., Bouthillier, A., Dimentberg, E., Surbeck, W., Guadagno, E., Brunette-Clément, T., Shlobin, N.A., Shulkin, A., Hale, A.T., Tomycz, L.D., Von Lehe, M., Perry, M.S., Chassoux, F., Bouilleret, V., Taussig, D., Fohlen, M., Dorfmueller, G., Hagiwara, K., Isnard, J., Oluigbo, C.O., Ikegaya, N., Nguyen, D.K., Fallah, A., Weil, A.G., 2022. Predictors of outcomes after surgery for medically intractable insular epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Epilepsia Open* 1–20. <https://doi.org/10.1002/epi4.12663>
- Obaid, S., Rheault, F., Edde, M., Guberman, G.I., St-Onge, E., Sidhu, J., Bouthillier, A., Daducci, A., Ghaziri, J., Bojanowski, M.W., Nguyen, D.K., Descoteaux, M., 2021. Structural connectivity alterations in operculo-insular epilepsy. *Brain Sci.* 11. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081041>

- Obaïd, S., Tucholka, A., Ghaziri, J., Jodoin, P.M., Morency, F., Descoteaux, M., Bouthillier, A., Nguyen, D.K., 2018. Cortical thickness analysis in operculo-insular epilepsy. *NeuroImage Clin.* 19, 727–733. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.033>
- Obaïd, S., Zerouali, Y., Nguyen, D.K., 2017. Insular Epilepsy: Semiology and Noninvasive Investigations. *J. Clin. Neurophysiol.* 34, 315–323. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000396>
- Passos, G.A.R., Silvado, C.E.S., Borba, L.A.B., 2022. Drug resistant epilepsy of the insular lobe: A review and update article. *Surg. Neurol. Int.* 13, 1–12. https://doi.org/10.25259/SNI_58_2022
- Proserpio, P., Cossu, M., Francione, S., Gozzo, F., Lo Russo, G., Mai, R., Moscato, A., Schiariti, M., Sartori, I., Tassi, L., Nobili, L., 2011. Epileptic motor behaviors during sleep: Anatomoelectro-clinical features. *Sleep Med.* 12. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.018>
- Pustina, D., Doucet, G., Evans, J., Sharan, A., Sperling, M., Skidmore, C., Tracy, J., 2014. Distinct types of white matter changes are observed after anterior temporal lobectomy in epilepsy. *PLoS One* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104211>
- Rheault, F., Houde, J.C., Goyette, N., Morency, F., Descoteaux, M., 2016. MI-Brain, a software to handle tractograms and perform interactive virtual dissection, in: ISMRM Diffusion Study Group Workshop. Lisbon.
- Rheault, F., Houde, J.C., Sidhu, J., Obaïd, S., Guberman, G.I., A., D., Descoteaux, M., 2021. Connectoflow: A cutting-edge Nextflow pipeline for structural connectomics, in: ISMRM Annual Meeting & Exhibition.

- Rheault, F., Poulin, P., Valcourt Caron, A., St-Onge, E., Descoteaux, M., 2020. Common misconceptions, hidden biases and modern challenges of dMRI tractography, in: *Journal of Neural Engineering*. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab6aad>
- Rubinov, M., Kötter, R., Hagmann, P., Sporns, O., 2009. Brain connectivity toolbox: a collection of complex network measurements and brain connectivity datasets. *Neuroimage* 47. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(09\)71822-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(09)71822-1)
- Rubinov, M., Sporns, O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage* 52, 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Ryvlin, P., Picard, F., 2017. Invasive Investigation of Insular Cortex Epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000395>
- Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M., Weiller, C., 2006. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 129. <https://doi.org/10.1093/brain/awl090>
- Schiavi, S., Petracca, M., Battocchio, M., El Mendili, M.M., Paduri, S., Fleysheer, L., Inglese, M., Daducci, A., 2020. Sensory-motor network topology in multiple sclerosis: Structural connectivity analysis accounting for intrinsic density discrepancy. *Hum. Brain Mapp.* 41. <https://doi.org/10.1002/hbm.24989>
- Schroeder, W., Martin, K., Lorensen, B., 2006. *The Visualization Toolkit*, 4th ed.

- Skirrow, C., Cross, J.H., Harrison, S., Cormack, F., Harkness, W., Coleman, R., Meierotto, E., Gaiottino, J., Vargha-Khadem, F., Baldeweg, T., 2015. Temporal lobe surgery in childhood and neuroanatomical predictors of long-term declarative memory outcome. *Brain* 138. <https://doi.org/10.1093/brain/awu313>
- Sporns, O., 2018. Graph theory methods: Applications in brain networks. *Dialogues Clin. Neurosci.* 20, 111–120. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/OSPORN>
- St-Onge, E., Al-Sharif, N., Girard, G., Theaud, G., Descoteaux, M., 2021. Cortical Surfaces Integration with Tractography for Structural Connectivity Analysis. *Brain Connect.* <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0930>
- St-Onge, E., Daducci, A., Girard, G., Descoteaux, M., 2018. Surface-enhanced tractography (SET). *Neuroimage* 169, 524–539. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.036>
- Taylor, P.N., Han, C.E., Schoene-Bake, J.C., Weber, B., Kaiser, M., 2015. Structural connectivity changes in temporal lobe epilepsy: Spatial features contribute more than topological measures. *NeuroImage Clin.* 8, 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.004>
- Taylor, P.N., Sinha, N., Wang, Y., Vos, S.B., de Tisi, J., Miserocchi, A., McEvoy, A.W., Winston, G.P., Duncan, J.S., 2018. The impact of epilepsy surgery on the structural connectome and its relation to outcome. *NeuroImage Clin.* 18, 202–214. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.028>
- Theaud, G., Houde, J.C., Boré, A., Rheault, F., Morency, F., Descoteaux, M., 2020. TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *Neuroimage* 218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116889>

- Tournier, J.D., Calamante, F., Connelly, A., 2007. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage* 35, 1459–1472. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>
- Van Diessen, E., Zweiphenning, W.J.E.M., Jansen, F.E., Stam, C.J., Braun, K.P.J., Otte, W.M., 2014. Brain network organization in focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9, 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114606>
- Von Lehe, M., Wellmer, J., Urbach, H., Schramm, J., Elger, C.E., Clusmann, H., 2009. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: Management and outcome. *Brain* 132. <https://doi.org/10.1093/brain/awp047>
- Wang, X., Hu, W., McGonigal, A., Zhang, C., Sang, L., Zhao, B., Sun, T., Wang, F., Zhang, J., guo, Shao, X., Zhang, K., 2019. Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 6, 1165–1177. <https://doi.org/10.1002/acn3.789>
- Weil, A.G., Le, N.M.D., Jayakar, P., Resnick, T., Miller, I., Fallah, A., Duchowny, M., Bhatia, S., 2016. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 2: Outcome following resective surgery. *J. Neurosurg. Pediatr.* 18, 523–535. <https://doi.org/10.3171/2016.4.PEDS15618>
- Winston, G.P., Stretton, J., Sidhu, M.K., Symms, M.R., Duncan, J.S., 2014. Progressive white matter changes following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *NeuroImage Clin.* 4. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.004>

- Yeh, F.C., Badre, D., Verstynen, T., 2016. Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *Neuroimage* 125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.053>
- Yogarajah, M., Focke, N.K., Bonelli, S.B., Thompson, P., Vollmar, C., McEvoy, A.W., Alexander, D.C., Symms, M.R., Koepp, M.J., Duncan, J.S., 2010. The structural plasticity of white matter networks following anterior temporal lobe resection. *Brain* 133. <https://doi.org/10.1093/brain/awq175>
- Yu, T., Ni, D., Zhang, X., Wang, X., Qiao, L., Zhou, X., Wang, Y., Li, Y., Zhang, G., 2018. The role of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of patients with MRI-negative operculo-insular epilepsy. *Seizure* 61, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.07.005>
- Zalesky, A., Fornito, A., Cocchi, L., Gollo, L.L., van den Heuvel, M.P., Breakspear, M., 2016. Connectome sensitivity or specificity: which is more important? *Neuroimage* 142, 407–420. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.035>
- Zerouali, Y., Ghaziri, J., Nguyen, D.K., 2016. Multimodal investigation of epileptic networks: The case of insular cortex epilepsy, 1st ed, *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.04.004>

CHAPITRE IV - DISCUSSION GÉNÉRALE

Discussion des articles

1. Rappel de la problématique et de l'objectif global

L'identification appropriée de l'ÉI est cruciale afin d'optimiser son traitement d'abord médical, mais surtout chirurgical. En effet, la délimitation précise de la zone insulaire de début de crises permet une chirurgie plus juste et potentiellement plus efficace pour contrôler les crises épileptiques. Cela dit, l'hétérogénéité des manifestations cliniques associée aux crises insulaires et l'inexactitude des tests non invasifs rendent la reconnaissance de l'ÉI ardue (3–6,11). Ainsi, l'avènement de nouveaux attirails diagnostiques permettant de mieux cerner l'ÉI serait certainement opportun. À cet égard, deux méthodes de neuroimagerie structurale, soit l'analyse d'épaisseur corticale et la tractographie, se sont avérées particulièrement pertinentes à la caractérisation des altérations morphologiques de divers types d'épilepsie (22,25,211–216,263,203–210). Dans plusieurs travaux portant sur l'ÉLT, le pattern de ces changements pathologiques concordait avec la topologie du réseau épileptique (203,206–210,212,215,270), suggérant ainsi que la distribution des réarrangements architecturaux dépeinte par l'IRM structurale pourrait constituer un biomarqueur diagnostique permettant de distinguer l'origine temporelle des crises. Cependant, aucune analyse d'IRM structurale ne s'est encore penchée sur le pattern d'altérations en lien avec l'ÉI.

Par ailleurs, une accumulation de données provenant de différentes séries chirurgicales indiquent que la plupart des déficits neurologiques résultant de la chirurgie pour ÉI récupèrent complètement et rapidement (12–14). Malgré ces constats, cette atypique récupération fonctionnelle, qui semble propre à l'insula, demeure largement incomprise. Elle relève probablement d'un remodelage plastique au sein de structures épargnées par la résection

chirurgicale. En ce sens, l'IRM de diffusion et la tractographie ont permis de décrire les changements adaptatifs micro et macroarchitecturaux potentiellement responsables de l'amélioration du statut fonctionnel des patients subissant des résections pour épilepsies temporale et extra-temporale (218,219,281–285). Or, à ce jour, aucun rapport n'a élucidé les réarrangements structurels étayant la singulière récupération observée suite à la chirurgie pour ÉI.

Considérant les bienfaits de l'IRM structurelle en épilepsie focale, l'objectif global de cette thèse était d'utiliser l'analyse d'épaisseur corticale et la tractographie afin de caractériser les changements architecturaux associés à l'ÉI ainsi que de décrire la restructuration subséquente à la chirurgie pour ÉI.

2. Altérations structurelles en épilepsie insulaire : articles I et II

2.1 Rappel de l'objectif et des hypothèses générales

Le premier objectif de cette thèse tend à évaluer les changements de morphologie corticale et les altérations de connectivité des faisceaux de matière blanche en lien avec l'ÉI. Pour ce faire, l'IRM structurelle a été exploitée pour réaliser une analyse d'épaisseur corticale et une évaluation du pattern tractographique de connectivité structurelle. En premier lieu, nous anticipions observer un pattern d'atrophie corticale ainsi que des altérations bidirectionnelles de connectivité des faisceaux de matière blanche. En second lieu, nous prévoyions que le pattern de changements structurels refléterait l'ample réseau de l'ÉI et serait donc étendu. La répartition de ces anomalies pourrait permettre de caractériser le réseau épileptique insulaire. Plus encore, la distribution de ces altérations pourrait correspondre à une signature diagnostique favorisant l'identification et, par conséquent, le traitement de l'ÉI.

2.2 Résumé des trouvailles

Notre première étude a pour but d'évaluer le pattern de variations d'épaisseur corticale en ÉI. Pour ce faire, 14 patients atteints d'une épilepsie médico-réfractaire dont l'origine ictale incluait l'insula (ainsi que l'opercule) ont été recrutés et comparés à deux groupes contrôles appariés pour l'âge et le sexe composés de 26 participants sains et neuf patients avec ÉLT. Le diagnostic d'ÉI (plus exactement de l'ÉOI) a nécessité une étude intracrânienne chez 13 des 14 sujets et a été confirmé, chez tous les patients, par l'objectivation d'un bon contrôle épileptique postopératoire. Le diagnostic d'ÉLT était basé sur la présence de stigmates radiologiques de sclérose de l'hippocampe ainsi que sur une sémiologie et des tests non invasifs pointant vers la région mésiotemporale. Tous les participants de l'étude ont subi une IRM qui incluait des séquences T1 à haute résolution (voxels isotropes de 1 mm). Les images T1 ont ensuite été traitées avec ANTs afin d'estimer l'épaisseur du ruban cortical de tout le cerveau et des comparaisons par région ont été réalisées entre les patients avec ÉOI et les participants sains ainsi qu'entre les patients avec ÉOI et ceux avec ÉLT. L'**hypothèse spécifique** de cette étude était que le pattern d'amincissement cortical en ÉOI serait diffus et qu'il serait plus prononcé que celui de l'ÉLT.

Les résultats de cette analyse ont révélé que, comparativement au groupe contrôle, les patients avec ÉOI présentaient une atrophie corticale multilobaire et diffuse impliquant principalement l'insula, la région péri-rolandique, le cortex orbitofrontal ainsi que le cortex temporal médial et latéral. Bien que ces anomalies touchassent les deux hémisphères, les changements étaient plus marqués ipsilatéralement. Plus encore, pour toutes les régions analysées, l'épaisseur corticale des patients avec ÉOI était égale ou inférieure à celle des patients avec ÉLT, suggérant ainsi un pattern d'atrophie plus étendu et/ou plus prononcé pour l'ÉOI. La comparaison de ces deux groupes épileptiques a démontré, chez les patients avec ÉOI, une atrophie impliquant

surtout l'insula bilatérale et le cortex occipito-temporal ipsilatéral. En somme, les résultats de cet article suggèrent que l'ÉOI est associée à un ample patron d'atrophie corticale qui, à l'image du vaste réseau de connectivité de l'insula, s'étend bien au-delà de la région operculo-insulaire.

Notre seconde étude vise à caractériser, par le biais de la tractographie et des métriques quantitatives qui en sont dérivées, les altérations de connectivité structurelle associées à l'ÉI. La sélection des participants était similaire à celle de la première étude. Neuf patients avec ÉI ou ÉOI (à des fins de simplicité, seul le terme ÉOI sera utilisé) ont été enrôlés et comparés à deux groupes contrôles appariés pour l'âge et le sexe, soit un groupe de 22 sujets sains et un autre de huit patients avec ÉLT. Les mêmes critères d'inclusion que ceux employés dans le premier article ont été appliqués, soit un bon contrôle épileptique postopératoire pour les patients avec ÉOI et la combinaison d'une sémiologie caractéristique, d'anomalies radiologiques suggestives de sclérose hippocampique et de résultats d'investigations non invasives évoquant une dysfonction mésiotemporale pour l'ÉLT. Une IRM volumétrique incluant des séquences T1 incorporant des voxels isotropes de 1 mm et des images de diffusion à haute résolution angulaire (une image à $b = 0$ sec/mm² et 60 images à $b = 1500$ sec/mm² acquises selon des directions de gradients non colinéaires; voxels isotropes de 1.8 mm) a été réalisée pour tous les participants. Suite au traitement des images par un pipeline exhaustif incorporant des méthodes de tractographie robustes, soit PFT et SET, et une mesure quantitative de connectivité fiable et représentative, soit le poids COMMIT, les matrices de connectivité des patients avec ÉOI ont été comparées à celles des patients avec ÉLT ainsi qu'à celles des sujets sains. Notre **hypothèse spécifique** était que les patients avec ÉOI présenteraient un pattern d'altérations de connectivité étendu qui inclurait, entre autres, des liens hyperconnectés à la région operculo-insulaire. De plus, nous projetions que la distribution des changements morphologiques de l'ÉOI serait plus vaste que celle des patients avec ÉLT.

Les résultats de cette seconde étude ont démontré, chez les patients avec ÉOI, une augmentation diffuse et bilatérale de « force de connectivité » (poids COMMIT) et un pattern plus restreint de réduction de « force de connectivité ». Entre autres, les patients avec ÉOI ont présenté un fort lien ipsilatéral à l'origine des crises entre l'insula granulaire dorsal et le gyrus cingulaire antérieur. De plus, la comparaison entre les deux groupes de patients épileptiques a révélé une distribution d'hyperconnectivité plus vaste en ÉOI qui incluait, notamment, une forte connexion entre deux sous-régions insulaires ipsilatérales. Ensuite, l'analyse régionale par théorie des graphes contrastant ces deux mêmes groupes a révélé que les sujets atteints d'ÉOI présentaient des valeurs plus élevées de *degree* et de *betweenness centrality* (reflétant toutes deux la connectivité locale) au sein de sous-régions insulaires ipsilatérales alors que ceux atteints d'ÉLT arboraient des plus grandes valeurs de *clustering coefficient* et de *local efficiency* (reflétant également la connectivité locale) dans l'aire mésiotemporale ipsilatérale. Dans leur ensemble, les résultats de cet article ont montré que l'ÉOI était associée à des altérations de connectivité structurelle affectant un vaste réseau bilatéral en plus de souligner un pattern ipsilatéral d'hyperconnectivité entre différentes sous-régions insulaires ainsi qu'entre l'insula et des régions structurellement liées à l'insula.

2.3 Discussion des articles I et II

2.3.1 L'épilepsie focale: une maladie sous-tendue par des réseaux

Tel que discuté dans l'introduction de cette thèse, l'épilepsie focale a subi, dans les 20 dernières années, un changement de paradigme déterminant (24,157). Alors qu'elle était considérée comme une condition régie par un dérangement cortical focal, il est maintenant clair que l'épilepsie focale est sous-tendue par un réseau pathologique qui implique plusieurs régions corticales anormales liées par des faisceaux de matière blanche aberrants (24,157). Pour ces raisons, l'IRM structurelle semble être particulièrement adaptée pour décrire l'atteinte morphologique des

structures corticales et sous-corticales impliquées dans le réseau épileptique de diverses formes d'épilepsie focale. L'analyse d'épaisseur corticale et la tractographie ont le potentiel de caractériser le circuit de l'ÉI qui, tel que démontré par des études de neuroimagerie fonctionnelle, semble particulièrement vaste (286,287).

2.3.2 Le pattern de changements structurels en épilepsie insulaire

Les deux premières études ont mis en lumière un vaste pattern d'altérations morphologiques en ÉI. Tout d'abord, l'analyse d'épaisseur corticale a révélé que tous les changements observés correspondaient à un amincissement du cortex (aucune région ne présentait d'hypertrophie corticale). De plus, la distribution multilobaire de ces altérations s'étendait bien au-delà de la région operculo-insulaire. Ensuite, l'évaluation de la connectivité structurelle a également démontré un pattern étendu de variations morphologiques caractérisé, entre autres, par un vaste réseau d'« hyperconnexions » ipsilatérales (impliquant des régions intra-insulaires et des régions structurellement liées à l'insula) et par un réseau plus restreint d'« hypoconnexions ». De manière intéressante, la portée des altérations d'épaisseur corticale et de connectivité structurelle reflète le vaste connectome de l'insula qui, tel que démontré en études d'imagerie structurelle et fonctionnelle, implique des liens avec les portions médiales et latérales des lobes frontal, pariétal, temporal et occipital (7,9,48,49,39,41–47).

Le processus pathophysiologique sous-jacent aux changements morphologiques vus en épilepsie focale, incluant ceux observés dans notre évaluation de l'ÉI, demeure à ce jour incertain. Cela dit, plusieurs études d'IRM structurelle ont révélé, en épilepsie extra-insulaire, des altérations similaires qui, tout comme dans notre analyse, impliquaient multiples régions à distance de la zone présumée de début de crises (22,25,211–216,263,203–210). À cet égard, un pattern d'augmentation de connectivité structurelle affectant non seulement la région mésiotemporale, mais également des

aires limbiques plus éloignées, a été observé dans des études de tractographie en ÉLT (212,215,270). Dans une étude d'IRM de diffusion en épilepsie focale, Besson et al. (288) ont démontré que les connexions liant les zones épileptogènes entre elles présentaient une préservation de densité de faisceaux qui découlerait d'une hyperconnectivité aberrante, alors que les connexions plus distantes, elles, arboraient une baisse de densité qui résulterait probablement d'une réduction de connectivité. Bien que débattu dans la littérature, le mécanisme sous-tendant l'augmentation de connectivité a été attribué à un processus mésadapté impliquant une agglomération de connexions anormales engendrée par un bourgeonnement axonal anormal et/ou une neurogenèse réactive (289–291). Ce réarrangement pathologique pourrait soutenir l'organisation de décharges anormalement hypersynchrones et, concomitamment, faciliter l'épileptogenèse (292). Par ailleurs, la diminution de connectivité plus distante pourrait refléter une désafférentation de connexions structurellement lésées par des crises répétées (293,294).

De manière intéressante, la topologie du vaste pattern d'altérations de connectivité était cohérente avec celle de l'ample distribution d'atrophie corticale. En accord avec les études sur l'ÉLT (206–210), notre analyse a révélé des amincissements reculés de la zone présumément épileptogène. Tout comme pour les altérations de connectivité, le processus responsable de l'atrophie corticale en épilepsie focale demeure mal cerné. Les travaux en épilepsie focale extra-insulaire évoquent que la propagation de crises épileptiques peut générer une excitotoxicité glutamatergique des régions impliquées dans le réseau épileptique (207,295,296). Cette excitotoxicité pourrait entraîner une mort neuronale directe ou enclencher une séquence caractérisée par une dysfonction de neurones GABAergiques inhibiteurs, une amplification concomitante de l'hyperstimulation glutamatergique et une mort cellulaire subséquente (207,295–297). Le concept d'hyperactivation de neurones excitateurs semble d'ailleurs concorder avec la

présence d'« hyperconnexions » observée dans notre étude de connectivité structurelle en ÉI. Il est possible qu'une agglomération de neurones glutamatergiques fortement liés provoque une hyperexcitation pathologique au sein d'un réseau épileptique et une atrophie corticale secondaire. Alternativement, l'atrophie corticale distante pourrait découler d'une perte d'afférences neuronales engendrée par des décharges épileptiques récurrentes (293,294). Là encore, cette idée de désafférentation va dans le sens des trouvailles de notre étude de connectivité structurelle dans laquelle plusieurs connexions ont présenté une baisse de « force de connectivité ». Quel que soit le mécanisme exact de l'amincissement observé, le fait que notre analyse ait révélé un pattern exclusivement atrophique (aucune région n'arborait d'hypertrophie) suggère que l'épilepsie focale engendre ultimement une perte de densité cellulaire au sein du ruban cortical.

2.3.3 Le réseau d'épilepsie insulaire dépeint par les changements structurels

Une panoplie d'études sur l'ÉLT ont révélé un pattern d'hyperconnectivité au sein de la région mésiotemporale et d'aires limbiques associatives (212,215,270). De manière intéressante, les travaux d'analyse d'épaisseur corticale ont démontré que la topologie de la distribution d'amincissement du cortex correspondait, dans une large mesure, au pattern d'altérations de connectivité structurelle. En effet, l'ÉLT est associée à une atrophie corticale qui cible principalement les régions temporo-limbiques et, dans certains cas, les aires fronto-centrales (206–210). Le fait que les changements de connectivité et d'épaisseur corticale soient concordants indique que la distribution des altérations résulte de changements pathologiques au sein d'un même circuit mésadapté. À cet égard, il a été démontré que le réseau d'ÉLT implique les structures identifiées par les études d'IRM structurelle, soit les structures temporo-limbiques ipsilatérales (25,298–301). Cela suggère que le circuit mésadapté défini par les variations morphologiques dérivées d'analyses d'IRM structurelle peut correspondre au réseau épileptique. Le réseau de

l'épilepsie focale serait ainsi représenté par des régions atrophiques interconnectées par des liens présentant une augmentation de « force de connectivité ».

Les résultats des deux premières études ont révélé un pattern étendu d'hyperconnectivité et d'atrophie corticale impliquant principalement des régions insulaires ainsi que des régions liées à l'insula, et ce surtout ipsilatéralement à la zone du début des crises. De manière intéressante, des données provenant d'analyses électrophysiologiques et d'études de neuroimagerie fonctionnelle indiquent que le réseau de l'ÉI est, à l'image du pattern de connectivité de l'insula, vaste et multilobaire (286,287,302). Ce réseau, principalement ipsilatéral à l'origine ictale, implique non seulement des sous-régions operculo-insulaires, mais également des régions plus distantes fortement connectées au cortex insulaire. Ces travaux ont notamment identifié, au sein du réseau épileptique, le gyrus cingulaire antérieur ipsilatéral (286,287,302), soit une structure qui a été soulignée par notre analyse de connectivité comme étant hyperconnectée à l'insula. Il semble ainsi raisonnable d'inférer que les variations structurelles dépeintes par nos deux études peuvent, au moins en partie, correspondre à l'ample circuit de l'ÉI. Cette idée est davantage supportée par nos comparaisons entre patients avec ÉLT et ÉOI. À cet égard, le plus vaste pattern de variations morphologiques observé en ÉOI est en accord avec le concept que le réseau épileptique insulaire est plus étendu que celui de l'ÉLT (25,286,287,298–302). De plus, l'analyse régionale par théorie des graphes a révélé une hyperconnectivité locale au sein de la région insulaire des patients avec ÉOI et au sein de la région mésiotemporale des patients avec ÉLT. La distribution respective de ces variations a ainsi permis d'affermir la notion que l'emplacement du renforcement de connectivité coïncide avec la localisation d'un réseau épileptique focal.

Bien que de futures investigations soient nécessaires pour confirmer nos trouvailles, les résultats de ces deux premières études suggèrent que le pattern d'atrophie corticale et d'

hyperconnectivité reflète le réseau pathologique sous-tendant l'ÉI. Ultimement, ce patron d'altérations morphologiques identifiées par l'analyse d'IRM structurelle, qui semble unique à l'ÉI, pourrait constituer une signature pointant vers le diagnostic cette rare forme d'épilepsie. Par ailleurs, alors qu'il est bien reconnu que l'ÉLT et l'ÉI peuvent arborer des sémiologies et des résultats d'investigations non invasives très similaires (6,11,177), les rendant difficilement discernables, nos deux études ont révélé que ces deux épilepsies présentaient des distributions différentielles de variations structurelles. Ainsi, l'IRM structurelle pourrait également contribuer à différencier ces deux types d'épilepsies focales fortement apparentées.

2.3.4 Considérations méthodologiques

Afin de caractériser les changements structurels de façon fiable et précise, des outils méthodologiques à la fine pointe de la technologie ont été employés. Dans notre première étude, l'évaluation de l'épaisseur corticale a été effectuée à l'aide d'un pipeline sophistiqué et robuste, soit ANTs (17,235,236). Tel que détaillé dans l'introduction de cette thèse, ANTs permet d'obtenir des valeurs submillimétriques d'épaisseur du ruban cortical en se basant sur des informations provenant d'*a priori* anatomiques validés (17,229). Grâce à sa méthode d'estimation raffinée, soit DiReCT, ANTs offre des mesures en profondeur des sillons plus sûres que celles calculées à partir d'algorithmes surfaciques et procure une correspondance anatomique inter-sujets précise (17,229,235,236). Plus encore, puisque chacun des voxels le long d'une trajectoire entre la jonction matière blanche/matière grise et la jonction matière grise/LCR a une valeur d'épaisseur qui lui est assignée, des comparaisons peuvent être effectuées à chacune des positions du cortex (229). Malgré tous les bénéfices mentionnés ci-haut, certaines limitations de ANTs doivent être mentionnées. Une résolution suboptimale des images acquises peut restreindre la définition de l'anatomie sulco-gyrale (294), résultant en une segmentation approximative des tissus et en des valeurs d'épaisseur

inexactes. De plus, l'alignement des images sur un gabarit commun peut être imparfait (17), engendrant ainsi des mesures imprécises et/ou des comparaisons de régions non homologues.

Pour notre seconde étude, des méthodes quantitatives avant-gardistes de connectomique structurelle ont été utilisées afin de décrire justement le réseau de l'ÉI. Tout d'abord, l'emploi du modèle de fODF a favorisé la reconstruction de courbures, de croisements et du *fanning* naturels des fibres composant les multiples faisceaux analysés (246,247). Ensuite, l'utilisation d'un algorithme de tractographie qui combine PFT et SET a permis une représentation des faisceaux plus précise que celle offerte par les outils de tractographie standards (255,258,303). Grâce à cet algorithme, les *streamlines* sont contraintes à se terminer dans la matière grise, le ciblage du cortex est plus uniforme et les faisceaux à trajets complexes sont mieux reconstruits (255,258,303). Ultimement, le portrait des faisceaux offert par notre pipeline incorporant le fODF, PFT et SET est anatomiquement plus fiable (255,258,303), favorisant ainsi la création de matrices de connectivité plus plausibles. De plus, la méthode de pondération COMMIT propose une mesure quantitative de « force de connectivité » crédible, soit le poids COMMIT (265,304,305). Comparativement au nombre de *streamlines*, le poids COMMIT est moins sensible aux variations morphologiques des faisceaux et, de par sa capacité à refléter la microstructure axonale sous-jacente, est plus informatif (265,304,305). Plus encore, COMMIT a permis d'exclure les connexions invraisemblables, soit celles ne correspondant pas au signal de diffusion brut (265,304). Finalement, l'application d'un masque de similarité calculé à partir de la distribution des faisceaux de sujets sains a permis d'ignorer l'analyse de connexions anatomiquement peu plausibles. Le filtrage résultant de COMMIT et du masque de similarité a ainsi donné lieu à une réduction du nombre de fausses connexions (faux positifs) et a, de ce fait, contribué à la construction de connectomes fiables ainsi qu'à l'optimisation de l'analyse par théorie des graphes (306). Il convient cependant de noter qu'en

dépit des avantages cités, les matrices de connectivité découlant de notre pipeline peuvent être imparfaites. En effet, l'inaptitude du fODF à différencier les patterns d'intersections de fibres des patterns d'embranchements (*branching*) ou d'embrassade (*kissing*) (18) ainsi que la tendance exagérée du tracking probabiliste de PFT et SET à recréer multiples trajectoires de fibres peuvent engendrer la reconstruction de faux positifs (20,254). Plus encore, bien qu'elle permette d'extraire la contribution réelle des *streamlines* et ainsi de dériver un marqueur de connectivité plus représentatif, COMMIT peut malencontreusement être affectée par la qualité d'acquisition des images et par la microarchitecture intra et extra-axonale des fibres contenues dans les faisceaux investigués (265,304).

3. Issue clinique et remodelage de connectivité structurelle suite à la chirurgie pour épilepsie insulaire : articles III et IV

3.1 Rappel de l'objectif et des hypothèses générales

Tel que précédemment mentionné, plusieurs études rétrospectives ont démontré que les patients subissant une chirurgie pour ÉI ont tendance à développer des déficits neurologiques postopératoires, mais qu'étonnamment, la plupart de ces handicaps récupèrent rapidement et en totalité (12–14). Ainsi, le second objectif de cette thèse vise à caractériser les mécanismes structurels soutenant cette singulière récupération fonctionnelle postopératoire. Tout d'abord, une méta-analyse sur données individuelles (*individual participant data meta-analysis*) portant sur l'issue clinique de la chirurgie pour ÉI a été effectuée afin, entre autres, de valider le concept que cette procédure chirurgicale est effectivement suivie d'une récupération particulièrement favorable. Par la suite, une analyse longitudinale de connectivité structurelle dérivée de la tractographie a été réalisée dans le but de décrire le remodelage postopératoire des faisceaux de

matière blanche. Notre première hypothèse de recherche était que la chirurgie pour ÉI entraînerait une réorganisation de connectivité au sein de régions voisines ou éloignées de la cavité chirurgicale. Notre seconde conjecture était que la majorité des réarrangements structurels se produiraient assez tôt, soit dans les premiers mois suivant la chirurgie.

3.2 Résumé des trouvailles

Notre troisième étude a pour but de caractériser davantage l'histoire naturelle postopératoire des patients subissant une chirurgie pour ÉI, y compris le profil de complications neurologiques, et d'identifier, par le fait même, les prédicteurs de l'issue clinique. Pour cela, une méta-analyse sur données individuelles qui incorporait 312 patients provenant de 24 études rétrospectives a été réalisée. Tous les patients inclus avaient subi une chirurgie d'ablation ou de résection de l'insula (\pm régions extra-insulaires) à des fins de contrôle épileptique. Les chirurgies de neuromodulation étaient exclues notre analyse. Les cas éligibles comprenaient les épilepsies non lésionnelles et celles résultant de lésions non tumorales (lésions dysplasiques, glioses, scléroses de l'hippocampe, cavernomes et encéphalites de Rasmussen) ou de néoplasies de grade I. L'**hypothèse spécifique** de cette étude était que la majorité des patients subissant une chirurgie pour ÉI arboreraient un bon contrôle épileptique postopératoire, mais qu'une grande proportion des cas développeraient des complications neurologiques qui, dans la plupart des cas, récupéreraient complètement et rapidement.

Les résultats de cette troisième étude ont démontré que la chirurgie de résection ou d'ablation pour ÉI était associée à une disparition complète des crises (*seizure freedom*) au dernier suivi postopératoire chez 66.7% des cas (durée médiane du suivi de 31.2 mois). De plus, l'analyse du temps avant événement (*time-to-event analysis*) a révélé que les proportions de patients sans récurrence de crises étaient de 79.1%, 55.3% et 47% à 1 an, 5 ans et 10 ans respectivement.

L'évaluation de prédicteurs d'efficacité a, quant à elle, montré que les patients pédiatriques et ceux nécessitant une EEGi présentaient des récurrences de crises plus précoces, alors que l'utilisation de la TIL ou de l'AR était associée à un plus haut taux de contrôle épileptique suboptimal/mauvais (classes II à IV selon la classification d'Engel) au dernier suivi. En ce qui a trait aux complications neurologiques, celles-ci ont été observées chez 42.5% des patients. Les déficits les plus souvent constatés incluaient les déficits moteurs (30.8% des patients), les atteintes sensorielles (10.4%) et les troubles du langage (7.7%). Alors que le choix d'approche chirurgicale (TIL/AR versus chirurgie de résection ouverte) n'avait pas d'influence sur le développement de handicaps neurologiques postopératoires, l'exérèse ou l'ablation de l'opercule frontal et la chirurgie du côté dominant pour le langage prédisaient respectivement un plus haut taux de déficits moteurs et de dysphasie. De manière intéressante, 78.7% des complications observées dans notre revue étaient transitoires et la grande majorité de celles-ci ont récupéré en totalité dans les trois mois suivant l'intervention (91.6% des complications transitoires, correspondant à 68.9% de toutes les complications). Plus précisément, une sous-analyse a révélé que 76.6% des récupérations avaient lieu entre une semaine et trois mois après la chirurgie.

Notre quatrième étude vise à décrire le remodelage progressif de connectivité structurelle subséquent à la chirurgie pour ÉI. Au total, dix patients ayant subi une chirurgie insulaire (\pm operculaire) pour ÉI ou ÉOI (ici encore, seul le terme ÉOI sera employé) ont été étudiés. Les critères diagnostiques d'ÉOI étaient identiques à ceux des deux premières études de cette thèse. La chirurgie réalisée consistait en une résection ouverte chez tous les patients. En période postopératoire, cinq patients ont développé des déficits neurologiques qui, de manière intéressante, ont tous récupéré entièrement dans les six mois suivant la chirurgie. Des IRMs structurelles effectuées selon le même protocole que celui de la deuxième étude de cette thèse (images T1 à

haute résolution incluant des voxels isotropes de 1 mm; images de diffusion à $b = 1500 \text{ sec/mm}^2$ avec une haute résolution angulaire, soit 60 directions d'acquisition, incorporant des voxels isotropes de 1.8 mm) ont été réalisées, chez tous les patients, avant la chirurgie (t_0) ainsi que six mois (t_1) et 12 mois après la chirurgie (t_2). Ces images ont ensuite été traitées par un pipeline exhaustif de connectomique structurelle qui incluait non seulement les outils robustes de tractographie de la deuxième étude (PFT, SET et COMMIT), mais incorporait également des méthodes qui permettent de prendre en compte les particularités imposées par les variations intersujets de la localisation des résections chirurgicales et par l'aspect longitudinal de l'analyse. Entre autres, des masques de résection ont été individuellement dessinés à chacun des deux temps postopératoires avant d'être traités séparément pour chaque sujet. Ces masques d'exclusion ont été appliqués à t_0 , t_1 et t_2 et ont ainsi permis de ne pas prendre en compte les connexions se retrouvant à l'intérieur de la résection, et ce pour les trois temps évalués. En d'autres termes, une connexion réséquée serait non seulement ignorée de l'analyse postopératoire, mais également de l'analyse préopératoire. En utilisant notre pipeline élaboré, des comparaisons entre t_0 et t_1 ainsi qu'entre t_1 et t_2 ont été réalisées afin de caractériser les changements longitudinaux de connectivité structurelle. Notre **hypothèse spécifique** était que la majeure partie de la restructuration de connectivité aurait lieu entre t_0 et t_1 . De plus, nous projetions qu'afin de soutenir la singulière récupération fonctionnelle observée suite à la chirurgie pour ÉI, la plupart des changements structurels consisteraient en une augmentation plutôt qu'en une diminution de connectivité.

Les résultats de cette quatrième étude ont révélé des altérations de connectivité diffuses et bilatérales suite à la chirurgie pour ÉOI. En contradiction à notre hypothèse spécifique, la majorité de ces changements correspondaient à une réduction de « force de connectivité » (poids COMMIT) et de mesures régionales de théorie des graphes reflétant la connectivité locale (*betweenness*

centrality, nodal strength, clustering coefficient et local efficiency). Cette baisse de connectivité avait, en outre, une prédilection pour l'hémisphère ipsilatéral à la résection chirurgicale. Par ailleurs, un pattern plus restreint d'augmentation de connectivité, tel qu'illustré par une hausse de « force de connectivité » et des mesures régionales de théorie des graphes, a également été observé. De manière intéressante, la plupart de ces renforcements structurels étaient localisés à proximité de la cavité chirurgicale ainsi que, contrairement au pattern de baisse de connectivité, dans l'hémisphère controlatéral à la chirurgie. D'ailleurs, une analyse de la latéralisation des altérations structurelles a démontré que, comparativement au côté ipsilatéral, l'hémisphère non opéré était non seulement plus susceptible de démontrer des augmentations de « force de connectivité » (49% des changements controlatéraux étaient des augmentations de « force de connectivité » versus 38% des changements ipsilatéraux), mais contenait aussi la majorité de ces changements (56% de toutes les augmentations de « force de connectivité »). Finalement, notre analyse longitudinale des différences absolues de la magnitude de poids COMMIT a révélé que la grande majorité de la restructuration (93%), qu'il s'agisse d'une augmentation ou d'une diminution de connectivité, s'est produite dans les six premiers mois postopératoires. Le remodelage subséquent, soit entre six mois et 12 mois suivant la chirurgie, était pour sa part nettement moins marqué.

3.3 Discussion des articles III et IV

3.3.1 Issue clinique de la chirurgie pour épilepsie insulaire

Une récente méta-analyse portant sur l'issue clinique de la chirurgie pour ÉI a démontré des taux de disparition de crises (64.3% au dernier suivi) et de complications neurologiques (43.2%; 78% de celles-ci étant transitoires) (12) similaires à ceux dénotés par notre étude. Bien que ce rapport ait permis de renforcer les bénéfices de cette chirurgie autrefois vue comme risquée (5,12–14,163) et inefficace (163), plusieurs facteurs limitants restreignent l'interprétation des

résultats. En effet, les analyses rapportées étaient univariées, les données n'étaient pas imputées (c.-à-d. les valeurs manquantes n'étaient pas remplacées par des valeurs de substitution) et aucun prédicteur de disparition des crises n'a été identifié (12). Ainsi, notre méta-analyse visait non seulement à combler les carences de cette étude, mais également à caractériser davantage les complications postopératoires par le biais d'une évaluation de prédicteurs de déficits neurologiques et par la description de la temporalité de la récupération fonctionnelle.

Notre troisième étude vient d'abord appuyer l'efficacité de la chirurgie pour ÉI (12,13,15). En effet, le taux de disparition des crises observé se compare favorablement à celui d'une chirurgie reconnue pour son bon contrôle épileptique, soit la chirurgie pour ÉLT (191,192). Ensuite, notre évaluation a démontré qu'un jeune âge et l'insertion d'électrodes EEG intracrâniennes prédisaient une récurrence de crises plus précoce. À cet égard, les patients pédiatriques ont tendance à présenter une épilepsie multifocale (307–309) en plus d'être limités dans leur capacité à décrire leur sémiologie (310,311). Les patients subissant une EEGi sont, pour leur part, souvent portés à arborer une épilepsie qui est soit non lésionnelle ou pour laquelle les tests non invasifs sont discordants (13,15,312–314). Il n'est donc pas surprenant que, pour ces deux groupes de patients, la zone de début des crises soit difficile à localiser et que le ciblage chirurgical représente un défi, entraînant de ce fait un contrôle épileptique postopératoire suboptimal. Finalement, l'utilisation d'approches minimalement invasives était associée à un plus haut taux de contrôle épileptique suboptimal/mauvais au dernier suivi. Cette trouvaille est d'ailleurs corroborée par une récente étude comparative révélant que la chirurgie ouverte était plus efficace que la TIL (315). Bien que la raison expliquant ces résultats demeure débattue, il semblerait que l'inhabileté de la TIL à ablater efficacement de larges volumes de tissus (316,317) puisse contribuer à un traitement insuffisant du vaste réseau de l'ÉI et, par conséquent, à un plus haut taux de récurrence postopératoire de crises.

Notre méta-analyse a également révélé que la chirurgie pour ÉI est sécuritaire. Les résultats de notre étude ont démontré que cette procédure chirurgicale est nettement moins morbide qu'historiquement perçue (5,12–14,163). À cet égard, bien que, dans l'ensemble, le taux de complications neurologiques était significatif (42.5%), la grande majorité des déficits ont présenté une récupération complète (78.7%). Notre analyse a également identifié des prédicteurs indépendants de certains déficits neurologiques. Tout d'abord, la transgression de l'opercule frontal était associée au développement de faiblesse motrice controlatérale. À ce sujet, l'opercule fronto-pariétal est pénétré par de longs vaisseaux perforants provenant du segment M3 de l'ACM nommés longues artères médullaires (LAM) (27,28,202,318). Tout comme les PI longues, les LAMs peuvent vasculariser la portion motrice de la corona radiata et entraîner, lorsqu'endommagées, un AVC sous-cortical et un déficit moteur controlatéral concomitant (27,28,202,318,319). Alternativement, un dommage direct au cortex moteur primaire inférieur, portion de l'opercule frontal, peut également contribuer à expliquer la faiblesse motrice (320–323). Ensuite, notre étude a révélé, à notre surprise, que bien que l'exérèse de l'insula postérieure présentât une tendance vers le développement de déficits moteurs, cette corrélation n'atteignait pas le seuil de signification statistique, indiquant ainsi que la chirurgie du cortex insulaire caudal, longtemps jugée risquée en raison des PI longues qui la traversent (14,28,29,199), ne devrait pas être nécessairement proscrite, mais plutôt pratiquée avec prudence. Par ailleurs, la chirurgie de l'hémisphère dominant prédisait l'apparition d'aphasie postopératoire. Bien que cette trouvaille semble logique, il est frappant de constater que tous les déficits langagiers résultant d'une résection ou ablation de ce côté étaient transitoires, suggérant de ce fait que, contrairement à l'opinion de plusieurs auteurs (153,324,325), la chirurgie de l'insula dominant pour contrôle épileptique est peu morbide. Finalement, notre méta-analyse a souligné que la majeure partie des déficits neurologiques transitoires (toutes complications confondues) ont entièrement récupéré entre une semaine et trois mois suivant la

chirurgie (76.6%), une trouvaille particulièrement pertinente à la description de l'atypique récupération fonctionnelle qui succède à la chirurgie pour ÉI.

Tel que discuté dans l'introduction de cette thèse, l'aspect transitoire des déficits peut être expliqué par plusieurs étiologies. Une panoplie d'études suggèrent qu'un dommage isolé à l'insula, même si celui-ci est irréversible (exérèse chirurgicale ou AVC), engendre des déficits qui sont qu'exclusivement temporaires (14,84,189). Cette hypothèse est d'ailleurs appuyée par notre méta-analyse qui a démontré que seulement deux des 73 patients ayant subi une chirurgie purement insulaire (épargnant l'opercule entièrement) ont développé une complication permanente. En revanche, une atteinte ischémique sous-corticale ou un dommage operculaire direct semblent contribuer au développement de déficits permanents (4,12–14,29,199–202). À cet égard, dans notre méta-analyse, le développement de complications motrices a, entre autres, été attribué à une injure du cortex moteur primaire inférieur ou à un AVC sous-cortical secondaires à la résection de l'opercule frontal et, de manière intéressante, une proportion non négligeable de ces déficits étaient permanents (16%). Bien que notre étude ait été de grande valeur pour évaluer le profil de complications suivant la chirurgie pour ÉI, tous les patients inclus avaient subi une résection ou ablation de l'insula et l'analyse n'était ainsi pas conçue pour différencier les répercussions d'une atteinte insulaire de celles d'un dommage operculaire. Cela dit, notre évaluation a permis d'établir la nature éphémère de la grande majorité des déficits insulaires et ainsi d'avancer qu'un processus réversible (manipulation intra-opératoire ou oedème postopératoire) soit parfois impliqué dans la récupération fonctionnelle postopératoire. Plus encore, le fait que la plupart des patients aient récupéré entre une semaine et 3 mois, soit après la période typiquement attribuable à la manipulation ou à l'oedème, suggère qu'un mécanisme de remodelage plastique joue également un rôle prépondérant dans la restauration du statut fonctionnel.

3.3.2 Remodelage structurel suite à la chirurgie pour épilepsie insulaire

Plusieurs études ont élucidé, par le biais d'analyses d'IRM de diffusion et de tractographie, le pattern de remodelage des faisceaux de matière blanche sous-tendant l'amélioration fonctionnelle observée suite à la chirurgie pour épilepsie extra-insulaire (220,281,282). Compte tenu de la singulière récupération associée la résection pour ÉI, il est plausible que cette chirurgie soit également accompagnée de changements structurels compensatoires. À cet égard, grâce à l'utilisation de méthodes à la fine pointe de la technologie, notre quatrième étude a non seulement décelé que la chirurgie pour ÉI entraînait des altérations progressives de connectivité structurelle, mais a également permis de caractériser le pattern de ces changements adaptatifs.

En période postopératoire, un vaste pattern de réductions de connectivité, touchant principalement l'hémisphère opéré, a été identifié. De manière intéressante, ces trouvailles coïncident avec les changements structurels des faisceaux de matière blanche rapportés suite à la chirurgie pour ÉLT (218,219,264,281–284). En effet, dans plusieurs études, la résection du lobe temporal pour épilepsie était accompagnée d'un remodelage majoritairement ipsilatéral se manifestant soit par des réductions de « force de connectivité » (219,264) ou par des perturbations microstructurelles (218,219,281–284).

Le pathomécanisme sous-jacent à cette réduction de connectivité demeure à ce jour mal compris. Considérant qu'en ÉLT ces affaiblissements structurels affectent souvent les faisceaux adjacents à la cavité chirurgicale ou ceux connectés à celle-ci (218,219,282–284), plusieurs auteurs proposent que la baisse de connectivité résulte d'une dégénérescence wallérienne (218,219,282–284). Cependant, dans notre quatrième étude, le même masque de résection a été appliqué aux images pré et postopératoires, excluant ainsi de notre analyse toutes les connexions liées à la cavité chirurgicale. Il est donc peu probable que ces changements soient en lien avec une dégradation

distale de fibres sectionnées durant la chirurgie. En revanche, il a été suggéré qu'un bon contrôle épileptique postopératoire, résultant en l'élimination d'insultes secondaires aux crises répétées, puisse se traduire par une normalisation structurelle des fibres précédemment hyperconnectées (218,219,264), soit celles composant le réseau épileptique. Cette normalisation serait ainsi reflétée, en période postopératoire, par une baisse relative de connectivité. À cet égard, la majorité des « hyperconnexions » associées à l'ÉOI étaient, dans la deuxième étude de cette thèse, localisées ipsilatéralement et, de surcroît, tous les patients inclus dans la quatrième étude ont présenté un bon contrôle de crises suite à la chirurgie. Il est ainsi raisonnable de spéculer que la baisse de connectivité observée suite à la chirurgie pour ÉI puisse résulter d'un phénomène impliquant une normalisation de la structure des faisceaux pathologiquement hyperconnectés du réseau épileptique.

Un pattern d'augmentation de connectivité postopératoire a également été dénoté dans notre quatrième étude. Contrairement à la distribution de diminution de connectivité, le pattern de renforcements était plus restreint et impliquait principalement les régions controlatérales à la résection chirurgicale. D'ailleurs, notre analyse de latéralisation de changements de connectivité a révélé que, comparativement à l'hémisphère opéré, le côté sain avait non seulement une plus grande tendance à présenter des renforcements structurels, mais contenait aussi la majorité de tels changements. De plus, une augmentation de « force de connectivité » a également été observée au sein de connexions ipsilatérales et, fait intéressant, celles-ci étaient toutes localisées aux alentours de la cavité chirurgicale. En résumé, notre analyse suggère que les renforcements de connectivité qui succèdent à la chirurgie pour ÉI se produisent essentiellement au sein de régions localisées à proximité de la résection chirurgicale ou dans l'hémisphère controlatéral. En ce sens, des études en épilepsie focale extra-insulaire appuient nos trouvailles (218,220,281,282,284). Certaines de ces

analyses ont révélé des augmentations de « force de connectivité » ou d'anisotropie fractionnelle (un marqueur de la microstructure des fibres) pouvant impliquer l'hémisphère ipsilatéral (218,282,284) ou controlatéral (220,281) en plus de démontrer, dans certains cas, une corrélation entre ces renforcements et une amélioration de fonctions cognitives (220,281,282). Plus encore, certains travaux portant sur la plasticité subséquente à des dommages ischémiques viennent corroborer le pattern ipsilatéral de renforcements mis en évidence dans notre étude en évoquant que la majeure partie du remodelage a lieu au sein de régions à proximité de la lésion (326).

Tout comme pour le processus sous-tendant la baisse de connectivité, celui étayant la hausse de « force de connectivité » est mal cerné. Cela dit, la relation entre l'augmentation de connectivité et la récupération postopératoire de diverses fonctions langagières et mnésiques, telle qu'observée dans des études de chirurgie extra-insulaire pour épilepsie (220,281,282), suggère que les renforcements soulignés par notre analyse consistent probablement en des réponses adaptatives contribuant à l'amélioration des déficits engendrés par la chirurgie pour ÉI. À cet égard, certains auteurs proposent que la hausse de connectivité au sein de connexions non réséquées exprimerait un renforcement structurel caractérisé par une augmentation de densité de fibres, de myélinisation ou de régénérescence axonale (218–220), un processus qui émergerait afin de compenser les déficits cognitifs entraînés par la chirurgie pour épilepsie focale (220). En ce qui a trait à la chirurgie pour ÉI, notre méta-analyse suggère que la plupart des déficits postopératoires récupèrent en totalité entre une semaine et trois mois suivant la chirurgie et, de manière concordante, notre quatrième étude a révélé que tous les cinq patients handicapés par la chirurgie ont entièrement recouvré leurs fonctions dans les six mois après l'intervention. De manière intéressante, ce court délai de rétablissement coïncide avec l'apparition préférentiellement précoce (dans les six premiers mois) des changements structurels. De plus, le cours temporel de ce remodelage est fortement

similaire au pattern précoce (trois à six mois) d'une restructuration démontrée comme étant fonctionnellement compensatoire, soit la restructuration accompagnant la chirurgie pour ÉLT (218,219,283). Pour toutes ces raisons, il semble logique de conclure que le pattern d'augmentation de connectivité peut correspondre à un mécanisme plastique permettant de prendre en charge les fonctions altérées par la chirurgie pour ÉI.

3.3.3 Considérations méthodologiques

Les méthodes utilisées dans notre quatrième article ont été choisies afin d'offrir des données longitudinales de connectivité structurelle fiables. Le design de l'étude était tel qu'il permettait d'évaluer la progression graduelle des changements postopératoires à deux moments prédéfinis suivant l'intervention, soit à six mois et 12 mois. De plus, les délais entre la chirurgie et les deux temps postopératoires ont été spécifiquement fixés afin de s'assurer de saisir la majeure partie de remodelage qui, selon les études en ÉLT, se produit principalement dans les premiers trois à six mois suivant la chirurgie (218,219,283).

En plus d'utiliser les outils fiables de la deuxième étude, soit des algorithmes de tractographie modernes (PFT et SET) (255,258,303) basés sur un modèle d'orientation de fibres informatif (fODF) et une méthode de pondération sophistiquée (COMMIT), notre pipeline a intégré des masques de résection individualisés. Alors que plusieurs études en ÉLT usent d'un masque de groupe (union des masques de résection de chaque sujet) (218,219,264) afin d'exclure les mêmes connexions chez tous les patients, une démarche facilitant certes la comparaison longitudinale, mais ignorant indûment certains faisceaux, notre analyse a traité chaque masque séparément. Notre approche a permis, entre autres, d'analyser toutes les régions potentiellement plastiques incluant celles adjacentes à la cavité chirurgicale. Certaines de ces connexions péricavitaires auraient été

inoportunément dissimulées par un masque de groupe chez les patients ayant subi une petite résection.

Il convient cependant de mentionner qu'en raison du nombre limité de déficits postopératoires observé dans notre cohorte (cinq déficits) et de l'hétérogénéité de ces handicaps, aucune analyse évaluant la corrélation entre l'amélioration des déficits fonctionnels et le remodelage structurel n'a été réalisée. Plus encore, le statut neuropsychologique postopératoire des patients, reconnu comme étant altéré par la chirurgie pour ÉI (154), n'a pas été considéré. Finalement, aucun de nos résultats n'a survécu la correction pour comparaisons multiples. Ceci n'est pas surprenant considérant i) la haute résolution de l'atlas utilisé (249 régions), engendrant ainsi une correction exagérément stricte (216,220), ii) le petit échantillon de patients, limitant de ce fait le pouvoir statistique, et iii) la nature longitudinale de notre analyse qui, en raison du fait qu'elle contraste les mêmes patients, a moins tendance à capturer des différences significatives que les comparaisons inter-sujets. Cela dit, les résultats de notre étude ont été présentés en utilisant un seuil certes non corrigé, mais suffisamment restrictif ($p \leq 0.001$) pour tirer des conclusions crédibles et informatives.

4. La taille de l'échantillon : limitation principale de nos études

La limitation principale de la première, deuxième et quatrième étude est le nombre de patients relativement restreint. Cependant, considérant la rareté de l'ÉI (3–6), la difficulté d'établir son diagnostic (4,6,11), nos critères d'inclusion stricts (patients avec ÉOI confirmée par l'aboutissement d'un bon contrôle épileptique postopératoire) et les obstacles inhérents à l'obtention d'images volumétriques à haute résolution (élaboration d'un protocole spécifique, planification, coûts, disponibilité du personnel de radiologie, etc.), l'échantillon total de chacune des études (14, neuf et 10 pour la première, deuxième et quatrième étude respectivement) est

certainement significatif. Ceci est particulièrement vrai pour la quatrième étude dans laquelle chacun des 10 patients a été scanné à trois reprises. Puisque toute la cohorte de cette étude a rigoureusement suivi le protocole d'imagerie prévu, le nombre total d'IRMs structurales était de 30, soit une quantité significative d'observations qui se compare à celle d'études chirurgicales longitudinales évaluant la structure des faisceaux de matière blanche en épilepsie extra-insulaire (283,327).

Afin de maximiser la taille de l'échantillon, tous les patients ont été rassemblés dans un seul groupe, et ce indépendamment de la cause de l'épilepsie (lésionnelle ou non lésionnelle), de la localisation spécifique de la zone de début des crises operculo-insulaire et, pour la quatrième étude, des sous-régions réséquées. Plus encore, certaines images et/ou matrices ont été renversées (*side-flipped*) et notre analyse a été réalisée par rapport au côté de l'origine des crises (ipsilatéral/controlatéral à la zone de début des crises). Le renversement d'images consiste en un procédé fréquemment employé dans des études d'IRM structurale pour épilepsie focale, aussi bien dans celles évaluant les variations morphologiques du cortex (328,329) que dans celles investiguant les altérations de connectivité structurale avant et après l'intervention chirurgicale (215,217,264).

Alors que le regroupement de tous ces cas d'ÉI a été utile pour uniformiser notre analyse, il a néanmoins introduit des biais non négligeables. Tout d'abord, l'étiologie de l'épilepsie, non prise en compte dans notre investigation, peut avoir une influence sur les analyses d'épaisseur corticale et de connectivité structurale. En ce sens, certains des patients inclus présentaient une dysplasie corticale focale (trois patients dans chacune des trois études), une pathologie pouvant résulter en une augmentation d'épaisseur corticale et, en raison du flou qu'elle engendre à l'interface entre la matière blanche et la matière grise, pouvant influencer l'initiation et la terminaison des *streamlines* reconstruites par tractographie. Par ailleurs, de précédentes études ont

souligné que le réseau épileptique d'une ÉI antérieure (provenant de l'insula antérieure) est distinct de celui d'une ÉI postérieure (169,286). Cette disparité aurait ainsi pu entraîner des patterns différentiels de changements morphologiques au sein du cortex (atrophie corticale) ou de la matière blanche (altérations de connectivité) si chacun des sous-groupes avait été évalué séparément. Ensuite, plusieurs travaux en épilepsie focale ont révélé des différences interhémisphériques de la topologie du réseau épileptique (212,330,331), une idée qui conteste notre démarche de regrouper les patients avec ÉI gauche et droite. Or, bien que nous reconnaissons que des différences architecturales en lien avec la latéralisation de l'origine des crises puissent bel et bien exister, la distribution de la connectivité structurelle de l'insula révélée par plusieurs études tractographiques paraît plutôt symétrique (9,40,45), suggérant ainsi que des régions homologues pourraient présenter des altérations morphologiques comparables qui dépendraient de leurs relations anatomiques avec l'origine des crises (ipsilatéral ou controlatéral à l'origine des crises) plutôt que du côté affecté. Ce concept de symétrie interhémisphérique se rapportant à la région insulaire s'applique également à notre analyse de changements postopératoires de connectivité structurelle, justifiant ainsi le design de notre étude longitudinale. Malgré ces limites méthodologiques, la modeste taille de notre échantillon a requis d'opter, dans nos trois études, pour une approche inclusive afin d'optimiser le pouvoir statistique de notre analyse et ainsi de permettre de déceler des résultats nous informant pertinemment sur les changements structurels en lien avec la forme d'épilepsie rare et mésestimée qu'est l'ÉI.

5. Retombées cliniques et perspectives futures

Les résultats des deux premières études de cette thèse ont permis de caractériser, par le biais de l'IRM structurelle multimodale, les changements d'épaisseur corticale et les variations de connectivité des faisceaux de matière blanche en lien avec l'ÉI. De manière intéressante, le pattern

de ces changements correspondait à la topologie du réseau de l'ÉI (286,287,302), suggérant ainsi que la distribution des altérations architecturales corticales et sous-corticales pourrait être utilisée pour dépeindre ce réseau épileptique et ainsi potentiellement aider à l'identification de cette épilepsie difficilement cernable. Il convient cependant de mentionner que les analyses réalisées dans ces deux études concernaient un nombre restreint de patients. De plus, la capacité diagnostique des changements morphologiques observés n'a pas été formellement investiguée. Pour ces raisons, des études additionnelles incorporant un échantillon plus large sont essentielles afin de confirmer nos trouvailles ainsi que d'évaluer si ces altérations structurelles peuvent réellement assister à la reconnaissance de l'ÉI. Si celles-ci s'avéraient fructueuses, elles permettraient de mettre au jour une signature structurelle diagnostique de l'ÉI pouvant significativement influencer la pratique clinique. La reconnaissance plus aisée de l'ÉI et de son réseau épileptique sous-jacent pourrait notamment favoriser un traitement chirurgical potentiellement plus ciblé et plus efficace pour contrôler les crises épileptiques. Plus encore, il serait intéressant de réaliser une analyse qui contrasterait les sous-types d'épilepsie insulaire, soit des épilepsies provenant de différentes sous-régions de l'insula. Cette évaluation permettrait d'aider à l'identification de la localisation spécifique d'une épilepsie émanant de l'insula, et ainsi de donner lieu à un traitement chirurgical beaucoup plus circonscrit. Cette approche pourrait éventuellement permettre de maximiser la préservation du cortex insulaire sain et ainsi de limiter les atteintes fonctionnelles.

Au-delà de l'ÉI, il est raisonnable de concevoir que, dans un futur proche, tous les principaux types d'épilepsie focale soient caractérisés par IRM structurelle. Bien que plusieurs études aient permis de définir les changements structurels en lien avec l'ÉLT (203,206–210,212,215,270), les épilepsies extra-temporales demeurent, quant à elles, pauvrement décrites. L'élaboration future d'une base de données qui inclurait la topologie structurelle spécifique à

chaque type d'épilepsie focale pourrait constituer une ressource inestimable. On peut ainsi envisager que, dans un contexte clinique, chaque patient épileptique subisse une IRM structurelle à haute résolution et que, suite à une analyse morphologique, le pattern d'altérations observé soit directement comparé à ceux provenant d'une base de données d'épilepsies focales. Cette démarche permettrait ainsi de faciliter la reconnaissance de différents types d'épilepsie. Bien que prometteuse, la validité de cette stratégie nécessiterait avant tout d'être démontrée dans le cadre d'études comparatives entre divers types d'épilepsies focales afin de confirmer que l'IRM structurelle multimodale puisse bel et bien être utilisée comme outil de localisation d'origine des crises. Ensuite, au-delà de son potentiel diagnostique, la représentation spécifique du réseau épileptique dépeint par IRM structurelle pourrait ouvrir la voie vers un traitement chirurgical dont le principe consisterait en un ciblage précis des zones pathologiques, une approche qui pourrait éventuellement mener à une thérapie d'épilepsie personnalisée propre à chaque patient.

Il serait également intéressant d'exploiter d'autres méthodes d'IRM afin de compléter l'apport de l'IRM structurelle. En offrant une évaluation des régions simultanément activées, et ce même si celles-ci ne sont pas forcément directement liées, l'IRMf pourrait constituer un outil plus sensible que l'IRM structurelle pour identifier les connexions pertinentes définissant le réseau épileptique (157). La spectroscopie par IRM, de par sa capacité à évaluer les changements métaboliques, pourrait, pour sa part, permettre de définir les modifications pathologiques en lien avec l'épilepsie focale (6). Ces deux méthodes d'IRM se sont d'ailleurs révélées particulièrement utiles à la caractérisation de l'origine des crises dans plusieurs études en ÉLT (6,157). Les données d'IRMf et de spectroscopie par IRM pourraient ainsi être également intégrées à la banque de données d'épilepsies focales afin que celle-ci constitue une ressource diagnostique qui, de par son contenu multimodal, optimiserait la reconnaissance de divers types d'épilepsies focales.

Alors que la troisième étude a contribué à caractériser l'histoire naturelle postopératoire des patients subissant une chirurgie pour ÉI, confirmant que cette intervention était efficace et qu'elle était fréquemment suivie d'une récupération particulièrement manifeste et rapide, la quatrième étude a révélé que ce rétablissement fonctionnel atypique était accompagné d'une restructuration qui incluait un renforcement de connectivité au sein de régions péricavitaires et controlatérales, et ce dans les premiers mois suivant la chirurgie. Bien que ces données aient été grandement utiles à la description des mécanismes sous-tendant la récupération observée suite à la chirurgie pour ÉI, notre étude n'était pas dotée d'un pouvoir statistique suffisamment puissant pour réaliser une analyse de la relation entre les réarrangements structurels et l'amélioration fonctionnelle. Le recrutement d'un plus grand échantillon de patients opérés pour ÉI serait donc pertinent afin non seulement de déterminer si nos résultats sont répliquables, mais également de valider, par le biais d'une évaluation de corrélation structure-fonction, que la réorganisation architecturale étaye effectivement la récupération fonctionnelle associée à cette chirurgie unique. De surcroît, l'incorporation de données neuropsychologiques à ces analyses serait judicieuse afin de discerner des changements neurocomportementaux qui, bien que ceux-ci soient souvent trop subtils pour être détectés par une évaluation neurologique standard, peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients opérés pour épilepsie focale (332), incluant ceux subissant une résection pour ÉI. En plus d'aider à la description des réponses plastiques suivant la chirurgie pour ÉI, ces études futures contribueraient à caractériser davantage l'apport fonctionnel de la région insulaire et à établir si cette structure assume réellement un rôle essentiel. Plus encore, elles permettraient de déceler les structures impliquées dans la prise en charge de fonctions altérées par différents types de dommages insulaires et ainsi de définir le réseau compensatoire de cette région énigmatique. Ultiment, ces trouvailles pourraient permettre d'identifier les régions plastiques

qui, de par leur implication prépondérante dans la compensation fonctionnelle, doivent absolument être préservées durant une résection chirurgicale incorporant la région insulaire.

À plus large échelle, notre quatrième étude appuie le concept qu'une lésion corticale peut engager des mécanismes permettant de contrebalancer les fonctions affectées (333). Notre analyse a particulièrement mis en exergue que la majeure partie des renforcements structurels ont lieu dans la région adjacente à la résection et dans l'hémisphère non opéré, affermissant ainsi la notion débattue que le remodelage succédant à une injure parenchymateuse a tendance à se produire à proximité de la lésion ou au sein de régions controlatérales homologues ou hétérologues (333–337). De ce fait, notre analyse a également participé à la description des processus adaptatifs supportant la plasticité cérébrale post-lésionnelle.

CHAPITRE V - CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion

Les trouvailles qui découlent de cette thèse permettent, en un premier temps, de caractériser, par le biais d'investigations par IRM structurale multimodale, les changements morphologiques associés à l'ÉI. En utilisant des méthodes fiables à la fine pointe de la technologie, des analyses d'épaisseur corticale et de connectivité structurale dérivée de la tractographie ont été réalisées afin de décrire les altérations architecturales en ÉI. Ces investigations, effectuées dans les deux premières études, ont révélé un pattern certes diffus, mais majoritairement ipsilatéral d'atrophie corticale et d'hyperconnectivité impliquant surtout des sous-régions insulaires ainsi que des régions connectées à l'insula. De manière intéressante, l'étendue et la topologie de ce vaste pattern sont à l'image de la distribution du réseau épileptique de l'ÉI, suggérant ainsi que le schéma dépeint par ces altérations pourrait correspondre au circuit définissant cette forme rare d'épilepsie. Bien que nos résultats soient préliminaires et que nos inférences nécessitent d'être investiguées davantage, il est concevable que le pattern de connectivité puisse éventuellement constituer un biomarqueur diagnostique d'ÉI.

En un deuxième temps, l'analyse longitudinale de connectivité structurale postopératoire a révélé, dans la quatrième étude, des changements multilobaires étendus. Alors que ces altérations étaient globalement bidirectionnelles et impliquaient les deux côtés du cerveau, les connexions présentant une augmentation de connectivité étaient spécifiquement localisées près de la cavité chirurgicale et dans l'hémisphère controlatéral. Remarquablement, la majorité de ces renforcements structurels se sont produits dans les six premiers mois suivant la chirurgie, soit un délai comparable à celui durant lequel la majeure partie de la singulière récupération fonctionnelle accompagnant la chirurgie pour ÉI a été observée dans la méta-analyse de cette thèse. Ainsi, ces résultats suggèrent que ces changements peuvent consister en des réponses adaptatives

neuroplastiques permettant de compenser pour les fonctions altérées par la résection insulaire. Cela dit, tout comme pour les deux premières études, les trouvailles de la quatrième étude nécessitent d'être validées par de futurs travaux incorporant un plus grand nombre de patients et des analyses complémentaires.

Sur le plan clinique, l'ensemble des résultats de cette thèse offre un aperçu du potentiel de l'IRM structurelle multimodale à aider à la reconnaissance de l'ÉI, favorisant potentiellement ainsi un traitement chirurgical plus adapté et plus efficace, ainsi qu'à préciser la nature des mécanismes étayant l'atypique cours de rétablissement fonctionnel subséquent à la chirurgie pour ÉI, et ce de manière entièrement non invasive. De façon plus globale, nos travaux créent un précédent au développement d'outils diagnostiques d'IRM structurelle aidant à l'identification de la zone de début des crises et appuient l'utilité de ces méthodes d'imagerie à l'évaluation et à la compréhension de la plasticité postopératoire accompagnant divers types de neurochirurgies, incluant celles effectuées à des fins de contrôle épileptique.

Références bibliographiques

1. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol*. 2021 Jun 22;12(June):1–15.
2. Meneses RF, Pais-Ribeiro JL, da Silva AM, Giovagnoli AR. Neuropsychological predictors of quality of life in focal epilepsy. *Seizure*. 2009 Jun;18(5):313–9.
3. Laoprasert P, Ojemann JG, Handler MH. Insular epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2017 Apr 7;58(S1):35–45.
4. Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, Kahane P, Lacuey N, Lahtoo SD, et al. The Insula and Its Epilepsies. *Epilepsy Curr*. 2019 Jan 31;19(1):11–21.
5. Passos GAR, Silvado CES, Borba LAB. Drug resistant epilepsy of the insular lobe: A review and update article. *Surg Neurol Int*. 2022 May 13;13(197):197.
6. Obaid S, Zerouali Y, Nguyen DK. Insular Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;34(4):315–23.
7. Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. *J Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;34(4):300–6.
8. Türe U, Yaşargil DCH, Al-Mefty O, Yaşargil MG. Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg*. 1999 Apr;90(4):720–33.
9. Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, Houde JC, Boucher O, Gilbert G, et al. The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cereb Cortex*. 2017 Feb;27(2):1216–28.

10. Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun 29;214(5–6):519–34.
11. Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux JM, Carmant L, Saint-Hilaire JM, et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):510–20.
12. Kerezoudis P, Singh R, Goyal A, Worrell GA, Marsh WR, Van Gompel JJ, et al. Insular epilepsy surgery: lessons learned from institutional review and patient-level meta-analysis. *J Neurosurg*. 2022 Feb 1;136(2):523–35.
13. Bouthillier A, Nguyen DK. Epilepsy Surgeries Requiring an Operculoinsular Cortectomy. *Neurosurgery*. 2017 Oct;81(4):602–12.
14. Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, Létourneau-Guillon L, Nguyen DK. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 2: Is it safe? *J Neurosurg*. 2020 Oct;133(4):960–70.
15. Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, Létourneau-Guillon L, Nguyen DK. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *J Neurosurg*. 2020 Oct;133(4):950–9.
16. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci*. 2000 Sep 26;97(20):11050–5.
17. Tustison NJ, Cook PA, Klein A, Song G, Das SR, Duda JT, et al. Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *Neuroimage*. 2014 Oct;99:166–79.
18. Descoteaux M. High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI). In: Wiley

Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015. p. 1–25.

19. Zhang F, Daducci A, He Y, Schiavi S, Seguin C, Smith RE, et al. Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review. *Neuroimage*. 2022 Apr;249(December 2021):118870.
20. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed*. 2019 Apr 25;32(4):1–22.
21. Tavakol S, Royer J, Lowe AJ, Bonilha L, Tracy JJ, Jackson GD, et al. Neuroimaging and connectomics of drug-resistant epilepsy at multiple scales: From focal lesions to macroscale networks. *Epilepsia*. 2019 Apr 19;60(4):593–604.
22. Bernhardt BC, Bonilha L, Gross DW. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015 Sep;50:162–70.
23. Stassenko A, Lin C, Bonilha L, Bernhardt BC, McDonald CR. Neurobehavioral and Clinical Comorbidities in Epilepsy: The Role of White Matter Network Disruption. *Neurosci*. 2022 Feb 22;107385842210761.
24. Spencer SS. Neural Networks in Human Epilepsy: Evidence of and Implications for Treatment. *Epilepsia*. 2002 Mar 20;43(3):219–27.
25. Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(October):1–14.
26. Nieuwenhuys R. The insular cortex. In: *Progress in Brain Research*. 1st ed. Elsevier B.V.;

2012. p. 123–63.

27. Tanriover N, Rhoton AL, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J Neurosurg.* 2004 May;100(5):891–922.
28. Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O, Yaşargil DCH. Arteries of the insula. *J Neurosurg.* 2000 Apr;92(4):676–87.
29. Finet P, Nguyen DK, Bouthillier A. Vascular consequences of operculoinsular corticectomy for refractory epilepsy. *J Neurosurg.* 2015 Jun;122(6):1293–8.
30. Weil AG, Le NMD, Jayakar P, Resnick T, Miller I, Fallah A, et al. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 2: outcome following resective surgery. *J Neurosurg Pediatr.* 2016 Nov;18(5):523–35.
31. Morel A, Gallay MN, Baechler A, Wyss M, Gallay DS. The human insula: Architectonic organization and postmortem MRI registration. *Neuroscience.* 2013 Apr;236:117–35.
32. Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues: Brodmann, K: Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive. *J Nerv Ment Dis.* 1909;44(0).
33. Mesulam MM, Mufson EJ. The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity, and function. *Cereb Cortex.* 1985;4.
34. Bonthius DJ, Solodkin A, Van Hoesen GW. Pathology of the Insular Cortex in Alzheimer Disease Depends on Cortical Architecture. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Oct;64(10):910–22.
35. Rose M. Die Inselrinde des Menschen und der Tiere. *J fuer Psychol und Neurol.*

1925;37:467–624.

36. Brockhaus H. Die Cyto- und Myeloarchitektonik des Cortex claustralis und des Claustrum beim Menschen. *J fuer Psychol und Neurol.* 1940;49:249–348.
37. Menon V, Gallardo G, Pinsk MA, Nguyen VD, Li JR, Cai W, et al. Microstructural organization of human insula is linked to its macrofunctional circuitry and predicts cognitive control. *Elife.* 2020 Jun 4;9:1–27.
38. &NA; &NA; The Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex. *South Med J.* 1929 Nov;22(11):1048.
39. Cauda F, D’Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage.* 2011 Mar;55(1):8–23.
40. Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, Boucher O, Houde JC, Descoteaux M, et al. Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci Rep.* 2018 Jun 5;8(1):8596.
41. Deen B, Pitskel NB, Pelphrey KA. Three Systems of Insular Functional Connectivity Identified with Cluster Analysis. *Cereb Cortex.* 2011 Jul 1;21(7):1498–506.
42. Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp.* 2009 Sep 15;30(9):2731–45.
43. Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the Role of the Insula in Human Cognition: Functional Parcellation and Large-Scale Reverse Inference. *Cereb Cortex.* 2013 Mar 1;23(3):739–49.
44. Uddin LQ, Kinnison J, Pessoa L, Anderson ML. Beyond the Tripartite Cognition–Emotion–Interoception Model of the Human Insular Cortex. *J Cogn Neurosci.* 2014 Jan 1;26(1):16–

- 27.
45. Cerliani L, Thomas RM, Jbabdi S, Siero JCW, Nanetti L, Crippa A, et al. Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex. *Hum Brain Mapp.* 2012 Sep 14;33(9):2005–34.
 46. Jakab A, Molnár PP, Bogner P, Béres M, Berényi EL. Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain Topogr.* 2012 Jul 15;25(3):264–71.
 47. Cloutman LL, Binney RJ, Drakesmith M, Parker GJM, Lambon Ralph MA. The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural connectivity: Evidence from in vivo probabilistic tractography. *Neuroimage.* 2012 Feb;59(4):3514–21.
 48. Nomi JS, Schettini E, Broce I, Dick AS, Uddin LQ. Structural Connections of Functionally Defined Human Insular Subdivisions. *Cereb Cortex.* 2018 Oct 1;28(10):3445–56.
 49. Wiech K, Jbabdi S, Lin CS, Andersson J, Tracey I. Differential structural and resting state connectivity between insular subdivisions and other pain-related brain regions. *Pain.* 2014 Oct;155(10):2047–55.
 50. Gogolla N. The insular cortex. *Curr Biol.* 2017 Jun;27(12):R580–6.
 51. Evrard HC. The organization of the primate insular cortex. Vol. 13, *Frontiers in Neuroanatomy.* 2019.
 52. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. Vol. 22, *Brain Research Reviews.* 1996.
 53. Friedman DP, Murray EA, O’Neill JB, Mishkin M. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: Evidence for a corticolimbic

- pathway for touch. *J Comp Neurol*. 1986;252(3).
54. Mesulam M -Marsel, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol*. 1982;212(1).
 55. Mesulam M -Marsel, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol*. 1982;212(1).
 56. Saleeba C, Dempsey B, Le S, Goodchild A, McMullan S. A student's guide to neural circuit tracing. Vol. 13, *Frontiers in Neuroscience*. 2019.
 57. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *Am J Neuroradiol*. 2013 Oct;34(10):1866–72.
 58. Deco G, Jirsa VK, McIntosh AR. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jan 20;12(1):43–56.
 59. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci*. 2009 Feb 10;106(6):2035–40.
 60. van den Heuvel MP, Mandl RCW, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp*. 2009 Oct;30(10):3127–41.
 61. Tsang A, Lebel CA, Bray SL, Goodyear BG, Hafeez M, Sotero RC, et al. White Matter Structural Connectivity Is Not Correlated to Cortical Resting-State Functional Connectivity over the Healthy Adult Lifespan. *Front Aging Neurosci*. 2017 May 18;9:144.
 62. Vakharia VN, Sparks R, O'Keefe AG, Rodionov R, Miserocchi A, McEvoy A, et al.

- Accuracy of intracranial electrode placement for stereoelectroencephalography: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):921–32.
63. Keller CJ, Honey CJ, Mégevand P, Entz L, Ulbert I, Mehta AD. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2014 Oct 5;369(1653):20130528.
64. Almashaikhi T, Rheims S, Ostrowsky-Coste K, Montavont A, Jung J, De Bellescize J, et al. Intra-insular functional connectivity in human. *Hum Brain Mapp*. 2014 Jun;35(6):2779–88.
65. Almashaikhi T, Rheims S, Jung J, Ostrowsky-Coste K, Montavont A, De Bellescize J, et al. Functional connectivity of insular efferences. *Hum Brain Mapp*. 2014 Oct 19;35(10):5279–94.
66. Mohamed IS, Gibbs SA, Robert M, Bouthillier A, Leroux JM, Khoa Nguyen D. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Nov;54(11):1950–9.
67. Ryvlin P, Picard F. Invasive Investigation of Insular Cortex Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;34(4):328–32.
68. von Lehe M, Parpaley Y. Insular Cortex Surgery for the Treatment of Refractory Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;34(4):333–9.
69. Weil AG, Fallah A, Lewis EC, Bhatia S. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 1: invasive monitoring using the parasagittal transinsular apex depth electrode. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Nov;18(5):511–22.
70. Penfield W, Fulk ME. The insula. *Brain*. 1955;78(4):445–70.

71. Mazzola L, Mauguière F, Isnard J. Functional mapping of the human insula: Data from electrical stimulations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Mar;175(3):150–6.
72. Isnard J, Guenot M, Sindou M, Mauguiere F. Clinical Manifestations of Insular Lobe Seizures: A Stereo-electroencephalographic Study. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1079–90.
73. Mazzola L, Mauguière F, Isnard J. Electrical Stimulations of the Human Insula. *J Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;34(4):307–14.
74. Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex: A study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia*. 2010 Nov;51(11):2305–15.
75. Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, Koubeissi M, Lüders HO. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct*. 2011 Jun 14;216(2):137–49.
76. Catenoix H, Isnard J, Guénot M, Petit J, Remy C, Mauguière F. The role of the anterior insular cortex in ictal vomiting: A stereotactic electroencephalography study. *Epilepsy Behav*. 2008 Oct;13(3):560–3.
77. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Aug 1;3(8):655–66.
78. (Bud) Craig A. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*. 2003 Aug;13(4):500–5.
79. Karnath HO. Awareness of the Functioning of One’s Own Limbs Mediated by the Insular Cortex? *J Neurosci*. 2005 Aug 3;25(31):7134–8.
80. Cocchini G, Beschin N, Della Sala S. Assessing anosognosia: a critical review. *Off J Polish*

- Neuropsychol Soc. 2012 Dec 14;10(3):419–43.
81. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: Clin Auton Res. 2006 Feb;16(1):6–11.
 82. Tatschl C, Stöllberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, et al. Insular Involvement Is Associated with QT Prolongation: ECG Abnormalities in Patients with Acute Stroke. Cerebrovasc Dis. 2006;21(1–2):47–53.
 83. Mutschler I, Wieckhorst B, Kowalevski S, Derix J, Wentlandt J, Schulze-Bonhage A, et al. Functional organization of the human anterior insular cortex. Neurosci Lett. 2009 Jun;457(2):66–70.
 84. Lemieux F, Lanthier S, Chevrier MC, Gioia L, Rouleau I, Cereda C, et al. Insular Ischemic Stroke: Clinical Presentation and Outcome. Cerebrovasc Dis Extra. 2012 Oct 18;2(1):80–7.
 85. Pugnaghi M, Meletti S, Castana L, Francione S, Nobili L, Mai R, et al. Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. Clin Neurophysiol. 2011 Oct;122(10):2049–58.
 86. Mazzola L, Isnard J, Mauguière F. Somatosensory and Pain Responses to Stimulation of the Second Somatosensory Area (SII) in Humans. A Comparison with SI and Insular Responses. Cereb Cortex. 2006 Jul 1;16(7):960–8.
 87. zu Eulenburg P, Baumgärtner U, Treede RD, Dieterich M. Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: Tactile, nociceptive and vestibular representations. Neuroimage. 2013 Dec;83:75–86.
 88. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. Nat Neurosci. 2000 Feb;3(2):184–90.

89. Baier B, zu Eulenburg P, Geber C, Rohde F, Rolke R, Maihöfner C, et al. Insula and sensory insular cortex and somatosensory control in patients with insular stroke. *Eur J Pain*. 2014 Nov;18(10):1385–93.
90. Starr CJ, Sawaki L, Wittenberg GF, Burdette JH, Oshiro Y, Quevedo AS, et al. Roles of the Insular Cortex in the Modulation of Pain: Insights from Brain Lesions. *J Neurosci*. 2009 Mar 4;29(9):2684–94.
91. Peyron R, Fauchon C. Functional imaging of pain. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan;175(1–2):38–45.
92. Peyron R, Fauchon C. The posterior insular-opercular cortex: An access to the brain networks of thermosensory and nociceptive processes? *Neurosci Lett*. 2019 May;702:34–9.
93. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E. An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1388–97.
94. Bergeron D, Obaid S, Fournier-Gosselin MP, Bouthillier A, Nguyen DK. Deep Brain Stimulation of the Posterior Insula in Chronic Pain: A Theoretical Framework. *Brain Sci*. 2021 May 15;11(5):639.
95. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol*. 1988 Jul;24(1):41–9.
96. Berthier ML, Starkstein SE, Nogues MA, Robinson RG, Leiguarda RC. Bilateral sensory seizures in a patient with pain asymbolia. *Ann Neurol*. 1990 Jan;27(1):109–109.
97. Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, Farrar JT, Tracey I. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci*. 2015 Apr 9;18(4):499–500.

98. Baumgärtner U, Iannetti GD, Zambreanu L, Stoeter P, Treede RD, Tracey I. Multiple Somatotopic Representations of Heat and Mechanical Pain in the Operculo-Insular Cortex: A High-Resolution fMRI Study. *J Neurophysiol.* 2010 Nov;104(5):2863–72.
99. Denis DJ, Marouf R, Rainville P, Bouthillier A, Nguyen DK. Effects of insular stimulation on thermal nociception. *Eur J Pain.* 2016 May;20(5):800–10.
100. Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, Hsu M, Petrou M, Kim SH, et al. Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):903–7.
101. Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Guénot M, Mauguière F. Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain.* 2009 Nov;146(1):99–104.
102. Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Mauguière F. Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield’s observations revisited. *Brain.* 2012 Feb 1;135(2):631–40.
103. Garcia-Larrea L, Perchet C, Creac’h C, Convers P, Peyron R, Laurent B, et al. Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain.* 2010 Sep 1;133(9):2528–39.
104. Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF. Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: An event-related fMRI study. *Psychophysiology.* 2001 Jan;38(1):S0048577201981867.
105. Kosillo P, Smith AT. The role of the human anterior insular cortex in time processing. *Brain Struct Funct.* 2010 Jun 29;214(5–6):623–8.

106. Rao SM, Mayer AR, Harrington DL. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci.* 2001 Mar;4(3):317–23.
107. Lopez C, Blanke O, Mast FW. The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience.* 2012 Jun;212:159–79.
108. Mazzola L, Lopez C, Faillenot I, Chouchou F, Mauguière F, Isnard J. Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Ann Neurol.* 2014 Oct;76(4):609–19.
109. Bamiou DE, Musiek FE, Stow I, Stevens J, Cipolotti L, Brown MM, et al. Auditory temporal processing deficits in patients with insular stroke. *Neurology.* 2006 Aug 22;67(4):614–9.
110. Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. *Brain Res Rev.* 2003 May;42(2):143–54.
111. Boucher O, Turgeon C, Champoux S, Ménard L, Rouleau I, Lassonde M, et al. Hyperacusis following unilateral damage to the insular cortex: A three-case report. *Brain Res.* 2015 May;1606:102–12.
112. Habib M, Daquin G, Milandre L, Royere ML, Rey M, Lanteri A, et al. Mutism and auditory agnosia due to bilateral insular damage—Role of the insula in human communication. *Neuropsychologia.* 1995 Mar;33(3):327–39.
113. Fifer RC. Insular stroke causing unilateral auditory processing disorder: case report. *J Am Acad Audiol.* 1993;4(6).
114. Griffiths TD, Warren JD, Dean JL, Howard D. “When the feeling’s gone”: A selective loss of musical emotion. Vol. 75, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2004; 75(2):344-5.

115. Papathanasiou ES, Papacostas SS, Charalambous M, Eracleous E, Thodi C, Pantzaris M. Vertigo and imbalance caused by a small lesion in the anterior insula. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2006;46(3).
116. Small DM. Taste representation in the human insula. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun 29;214(5–6):551–61.
117. Veldhuizen MG, Albrecht J, Zelano C, Boesveldt S, Breslin P, Lundström JN. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum Brain Mapp*. 2011 Dec;32(12):2256–66.
118. Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, Royet JP, Kareken DA. Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Hum Brain Mapp*. 2007 May;28(5):363–72.
119. Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. Dissociation of Neural Representation of Intensity and Affective Valuation in Human Gustation. *Neuron*. 2003 Aug;39(4):701–11.
120. Mazzola L, Royet JP, Catenoix H, Montavont A, Isnard J, Mauguière F. Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula. *Ann Neurol*. 2017 Sep;82(3):360–70.
121. Pritchard TC, Macaluso DA, Eslinger PJ. Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behav Neurosci*. 1999;113(4):663–71.
122. Hummel C, Frasnelli J, Gerber J, Hummel T. Cerebral processing of gustatory stimuli in patients with taste loss. *Behav Brain Res*. 2007 Dec;185(1):59–64.

123. Kim JE, Song H, Jeong JH, Choi KG, Na DL. Bilateral Ageusia in a Patient with a Left Ventroposteromedial Thalamic Infarct: Cortical Localization of Taste Sensation by Statistical Parametric Mapping Analysis of PET Images. *J Clin Neurol.* 2007;3(3):161.
124. Metin B, Bozluolcay M, Ince B. Unusual Clinical Manifestation of a Cerebral Infarction Restricted to the Insulate Cortex. *Neurocase.* 2007 Jun 18;13(2):94–6.
125. Dalenberg JR, Hoogveen HR, Renken RJ, Langers DRM, ter Horst GJ. Functional specialization of the male insula during taste perception. *Neuroimage.* 2015 Oct;119:210–20.
126. Seubert J, Freiherr J, Djordjevic J, Lundström JN. Statistical localization of human olfactory cortex. *Neuroimage.* 2013 Feb;66:333–42.
127. Roy-Côté F, Zahal R, Frasnelli J, Nguyen DK, Boucher O. Insula and Olfaction: A Literature Review and Case Report. *Brain Sci.* 2021 Feb 5;11(2):198.
128. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Öhman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci.* 2004 Feb 18;7(2):189–95.
129. CG L. The mechanism of emotions. Rand B, ed *Class Psychol Bost Hought Mifflin.* 1885;672–85.
130. (Bud) Craig AD. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jan;10(1):59–70.
131. Borg C, Bedoin N, Peyron R, Bogey S, Laurent B, Thomas-Antérion C. Impaired emotional processing in a patient with a left posterior insula-SII lesion. *Neurocase.* 2013 Dec;19(6):592–603.

132. Knutson KM, Rakowsky ST, Solomon J, Krueger F, Raymond V, Tierney MC, et al. Injured brain regions associated with anxiety in Vietnam veterans. *Neuropsychologia*. 2013 Mar;51(4):686–94.
133. Lerner JS, Li Y, Valdesolo P, Kassam KS. Emotion and Decision Making. *Annu Rev Psychol*. 2015 Jan 3;66(1):799–823.
134. Levin IP, Xue G, Weller JA, Reimann M, Lauriola M, Bechara A. A Neuropsychological Approach to Understanding Risk-Taking for Potential Gains and Losses. *Front Neurosci*. 2012;6.
135. Von Siebenthal Z, Boucher O, Lazzouni L, Taylor V, Martinu K, Roy M, et al. Expected value and sensitivity to punishment modulate insular cortex activity during risky decision making. *Sci Rep*. 2020 Jul 17;10(1):11920.
136. Von Siebenthal Z, Boucher O, Rouleau I, Lassonde M, Lepore F, Nguyen DK. Decision-making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Oct 19;12(1):11920.
137. Singer T, Seymour B, O’Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. *Science* (80-). 2004 Feb 20;303(5661):1157–62.
138. Boucher O, Rouleau I, Lassonde M, Lepore F, Bouthillier A, Nguyen DK. Social information processing following resection of the insular cortex. *Neuropsychologia*. 2015 May;71:1–10.
139. Papagno C, Pisoni A, Mattavelli G, Casarotti A, Comi A, Fumagalli F, et al. Specific disgust processing in the left insula: New evidence from direct electrical stimulation.

- Neuropsychologia. 2016 Apr;84:29–35.
140. Katsuki F, Constantinidis C. Bottom-Up and Top-Down Attention. *Neurosci*. 2014 Oct 20;20(5):509–21.
 141. Gaspelin N, Luck SJ. The Role of Inhibition in Avoiding Distraction by Salient Stimuli. *Trends Cogn Sci*. 2018 Jan;22(1):79–92.
 142. Walker ME, Vibell JF, Dewald AD, Sinnett S. Ageing and selective inhibition of irrelevant information in an attention-demanding rapid serial visual presentation task. *Brain Neurosci Adv*. 2022 Jan 25;6:239821282110734.
 143. Kim H. Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: A meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. 2014 May;35(5):2265–84.
 144. Seeley WW. The Saliency Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. *J Neurosci*. 2019 Dec 11;39(50):9878–82.
 145. Zhou X, Lei X. Wandering Minds with Wandering Brain Networks. *Neurosci Bull*. 2018 Dec 22;34(6):1017–28.
 146. Gordon EM, Laumann TO, Marek S, Raut R V., Gratton C, Newbold DJ, et al. Default-mode network streams for coupling to language and control systems. *Proc Natl Acad Sci*. 2020 Jul 21;117(29):17308–19.
 147. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun 29;214(5–6):655–67.
 148. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci*. 2008

Aug 26;105(34):12569–74.

149. Oh A, Duerden EG, Pang EW. The role of the insula in speech and language processing. *Brain Lang.* 2014 Aug;135:96–103.
150. Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature.* 1996 Nov;384(6605):159–61.
151. Baier B, zu Eulenburg P, Glassl O, Dieterich M. Lesions to the posterior insular cortex cause dysarthria. *Eur J Neurol.* 2011 Dec;18(12):1429–31.
152. Baier B, Conrad J, zu Eulenburg P, Best C, Müller-Forell W, Birklein F, et al. Insular Strokes Cause No Vestibular Deficits. *Stroke.* 2013 Sep;44(9):2604–6.
153. Karatepe HM, Safi D, Martineau L, Boucher O, Nguyen DK, Bouthillier A. Safety of an operculoinsulectomy in the language-dominant hemisphere for refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Dec;211:107014.
154. Boucher O, Rouleau I, Escudier F, Malenfant A, Denault C, Charbonneau S, et al. Neuropsychological performance before and after partial or complete insulectomy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Feb;43:53–60.
155. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jun 1;5(6):a022426–a022426.
156. Stafstrom CE. Epilepsy: A Review of Selected Clinical Syndromes and Advances in Basic Science. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006 Aug 25;26(8):983–1004.
157. Englot DJ, Konrad PE, Morgan VL. Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings.

- Epilepsia. 2016 Oct;57(10):1546–57.
158. Gleichgerrcht E, Kocher M, Bonilha L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1660–8.
 159. Singh R, Principe A, Tadel F, Hoffmann D, Chabardes S, Minotti L, et al. Mapping the Insula with Stereo-Electroencephalography: The Emergence of Semiology in Insula Lobe Seizures. *Ann Neurol*. 2020 Sep 3;88(3):477–88.
 160. Guillaume J, Mazars G, Mazars Y. Les indications chirurgicales dans les epilepsies dites temporales. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1953;88:461-501.
 161. Guillaume M, Mazars G. Cinq cas de foyers épileptogènes insulaires opérés. *Soc Française Neurol*. 1949;7:766-9.
 162. Guillaume M, Mazars G. Technique de résection de l'insula dans les épilepsies insulaires. *Rev Neurol*. 1949;81:900-903.
 163. Silfvenius H, Gloor P, Rasmussen T. Evaluation of Insular Ablation in Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 1964 Dec;5(4):307–20.
 164. Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2000 Oct;48(4):614–23.
 165. Ryvlin P, Nguyen DK. Insular seizures and epilepsies: Ictal semiology and minimal invasive surgery. *Curr Opin Neurol*. 2021 Apr;34(2):153–65.
 166. Proserpio P, Cossu M, Francione S, Gozzo F, Lo Russo G, Mai R, et al. Epileptic motor behaviors during sleep: Anatomico-electro-clinical features. *Sleep Med*. 2011 Dec;12(SUPPL. 2):S33–8.

167. Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, et al. Nocturnal Hypermotor Seizures, Suggesting Frontal Lobe Epilepsy, Can Originate in the Insula. *Epilepsia*. 2006 Apr;47(4):755–65.
168. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun 1;76(suppl_2):ii2–7.
169. Levy A, Yen Tran TP, Boucher O, Bouthillier A, Nguyen DK. Operculo-Insular Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2017 Sep;34(5):438–47.
170. Davis KA, Cantor C, Maus D, Herman ST. A Neurological Cause of Recurrent Choking During Sleep. *J Clin Sleep Med*. 2008 Dec 15;04(06):586–7.
171. Dobesberger J, Ortler M, Unterberger I, Walser G, Falkenstetter T, Bodner T, et al. Successful surgical treatment of insular epilepsy with nocturnal hypermotor seizures. *Epilepsia*. 2008 Jan;49(1):159–62.
172. Tao JX, Ray A, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Intracranial EEG Substrates of Scalp EEG Interictal Spikes. *Epilepsia*. 2005 May;46(5):669–76.
173. Kakisaka Y, Iwasaki M, Alexopoulos A V., Enatsu R, Jin K, Wang ZI, et al. Magnetoencephalography in fronto-parietal opercular epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012 Nov;102(1–2):71–7.
174. Chevrier MC, Bard C, Guilbert F, Nguyen DK. Structural Abnormalities in Patients with Insular/Peri-insular Epilepsy: Spectrum, Frequency, and Pharmacoresistance. *Am J Neuroradiol*. 2013 Nov;34(11):2152–6.
175. Obaid S, Chen J, Ibrahim GM, Bouthillier A, Dimentberg E, Surbeck W, et al. Predictors of

- outcomes after surgery for medically intractable insular epilepsy: A systematic review and individual participant data <scp>meta-analysis</scp>. *Epilepsia Open*. 2022 Nov 3;(April):1–20.
176. la Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009 May;15(1):50–5.
177. Fei P, Soucy JP, Obaid S, Boucher O, Bouthillier A, Nguyen DK. The Value of Regional Cerebral Blood Flow SPECT and FDG PET in Operculoinsular Epilepsy. *Clin Nucl Med*. 2018 Mar;43(3):e67–73.
178. Laohathai C, Ebersole JS, Mosher JC, Bagić AI, Sumida A, Von Allmen G, et al. Practical Fundamentals of Clinical MEG Interpretation in Epilepsy. *Front Neurol*. 2021 Oct 14;12:722986.
179. Stefan H, Rampp S, Knowlton RC. Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb;20(2):172–7.
180. Surbeck W, Bouthillier A, Weil AG, Crevier L, Carmant L, Lortie A, et al. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Mar;52(3):458–66.
181. Lachaux JP, Rudrauf D, Kahane P. Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol*. 2003 Jul;97(4–6):613–28.
182. Afif A, Chabardes S, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Safety and usefulness of insular depth electrodes implanted via an oblique approach in patients with epilepsy. *Oper Neurosurg*. 2008 May;62(5):ONS471–80.

183. Wiggins GC, Elisevich K, Smith BJ. Morbidity and infection in combined subdural grid and strip electrode investigation for intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 1999 Oct;37(1):73–80.
184. Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2013 May;54(5):828–39.
185. Schmidt RF, Wu C, Lang MJ, Soni P, Williams KA, Boorman DW, et al. Complications of subdural and depth electrodes in 269 patients undergoing 317 procedures for invasive monitoring in epilepsy. *Epilepsia.* 2016 Oct;57(10):1697–708.
186. Jehi L, Morita-Sherman M, Love TE, Bartolomei F, Bingaman W, Braun K, et al. Comparative Effectiveness of Stereotactic Electroencephalography Versus Subdural Grids in Epilepsy Surgery. *Ann Neurol.* 2021 Dec 14;90(6):927–39.
187. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia.* 2016 Mar;57(3):386–401.
188. Li J, Reiter-Campeau S, Namiranian D, Toffa DH, Bouthillier A, Dubeau F, et al. Insular Involvement in Cases of Epilepsy Surgery Failure. *Brain Sci.* 2022 Jan 18;12(2):125.
189. Mullatti N, Landre E, Mellerio C, Oliveira AJ, Laurent A, Turak B, et al. Stereotactic thermocoagulation for insular epilepsy: Lessons from successes and failures. *Epilepsia.* 2019 Aug 17;60(8):1565–79.
190. Perry MS, Donahue DJ, Malik SI, Keator CG, Hernandez A, Reddy RK, et al. Magnetic resonance imaging–guided laser interstitial thermal therapy as treatment for intractable insular epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2017 Dec;20(6):575–82.

191. Engel J. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9):922.
192. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):311–8.
193. Delev D, Send K, Wagner J, Von Lehe M, Ormond DR, Schramm J, et al. Epilepsy surgery of the rolandic and immediate perirolandic cortex: Surgical outcome and prognostic factors. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1585-93.
194. Helmstaedter C, Elger CE, Vogt VL. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: Remarkable functional recovery when seizures are controlled. *Seizure*. 2018 Nov;62:116-123.
195. Aznarez PB, Cabeza MP, Quintana ASA, Lara-Almunia M, Sanchez JA. Evolution of patients with surgically treated drug-resistant occipital lobe epilepsy. *Surg Neurol Int*. 2020. Aug 1;11:222.
196. Gleissner U, Sassen R, Schramm J, Elger CE, Helmstaedter C. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain*. 2005 Dec;128(12):2822-9.
197. Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ, Le M, Vickrey BG, Passaro EA. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):951-59.
198. Salvato G, Scarpa P, Francione S, Mai R, Tassi L, Scarano E, et al. Declarative long-term memory and the mesial temporal lobe: Insights from a 5-year postsurgery follow-up study on refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Nov;64:102-109.

199. Ikegaya N, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Iwasaki M, Kawahara N, et al. Surgical strategy to avoid ischemic complications of the pyramidal tract in resective epilepsy surgery of the insula: technical case report. *J Neurosurg.* 2018 Apr;128(4):1173–7.
200. Lang FF, Olansen NE, DeMonte F, Gokaslan ZL, Holland EC, Kalhorn C, et al. Surgical resection of intrinsic insular tumors: complication avoidance. *J Neurosurg.* 2001 Oct;95(4):638–50.
201. Yaşargil MG, von Ammon K, Cavazos E, Doczi T, Reeves JD, Roth P. Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochir (Wien).* 1992 Mar;118(1–2):40–52.
202. Kumabe T, Higano S, Takahashi S, Tominaga T. Ischemic complications associated with resection of opercular glioma. *J Neurosurg.* 2007 Feb;106(2):263–9.
203. Whelan CD, Altmann A, Botía JA, Jahanshad N, Hibar DP, Absil J, et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain.* 2018 Feb 1;141(2):391–408.
204. Kamson DO, Pilli VK, Asano E, Jeong JW, Sood S, Juhász C, et al. Cortical thickness asymmetries and surgical outcome in neocortical epilepsy. *J Neurol Sci.* 2016 Sep;368:97–103.
205. Galovic M, van Dooren VQH, Postma TS, Vos SB, Caciagli L, Borzì G, et al. Progressive Cortical Thinning in Patients With Focal Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2019 Oct 1;76(10):1230.
206. Bernhardt BC, Worsley KJ, Besson P, Concha L, Lerch JP, Evans AC, et al. Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: Insights on the relation between mesiotemporal connectivity and cortical atrophy. *Neuroimage.* 2008 Aug;42(2):515–24.

207. Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, Evans AC, Bernasconi A, Bernasconi N. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2009 May 19;72(20):1747–54.
208. Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: Reproducibility and relation to outcome. *Neurology*. 2010 Jun 1;74(22):1776–84.
209. Lin JJ, Salamon N, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, Hayashi KM, et al. Reduced Neocortical Thickness and Complexity Mapped in Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Cereb Cortex*. 2007 Sep 1;17(9):2007–18.
210. McDonald CR, Hagler DJ, Ahmadi ME, Tecoma E, Iragui V, Gharapetian L, et al. Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2008 May;49(5):794–803.
211. Hatton SN, Huynh KH, Bonilha L, Abela E, Alhusaini S, Altmann A, et al. White matter abnormalities across different epilepsy syndromes in adults: an ENIGMA-Epilepsy study. *Brain*. 2020 Aug 1;143(8):2454–73.
212. Dinkelacker V, Valabregue R, Thivard L, Lehericy S, Baulac M, Samson S, et al. Hippocampal-thalamic wiring in medial temporal lobe epilepsy: Enhanced connectivity per hippocampal voxel. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1217–26.
213. Bernhardt BC, Fadaie F, Liu M, Caldairou B, Gu S, Jefferies E, et al. Temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2019 May 7;92(19):e2209–20.
214. van Diessen E, Zweiphenning WJEM, Jansen FE, Stam CJ, Braun KPJ, Otte WM. Brain Network Organization in Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Doesburg S, editor. *PLoS One*. 2014 Dec 10;9(12):e114606.

215. Bonilha L, Helpert JA, Sainju R, Nesland T, Edwards JC, Glazier SS, et al. Presurgical connectome and postsurgical seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2013 Nov 5;81(19):1704–10.
216. Bonilha L, Nesland T, Martz GU, Joseph JE, Spampinato M V., Edwards JC, et al. Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Sep;83(9):903–9.
217. Taylor PN, Sinha N, Wang Y, Vos SB, de Tisi J, Miserocchi A, et al. The impact of epilepsy surgery on the structural connectome and its relation to outcome. *NeuroImage Clin*. 2018 Jan 31;18:202–14.
218. Winston GP, Stretton J, Sidhu MK, Symms MR, Duncan JS. Progressive white matter changes following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *NeuroImage Clin*. 2014;4:190–200.
219. da Silva NM, Forsyth R, McEvoy A, Miserocchi A, de Tisi J, Vos SB, et al. Network reorganisation following anterior temporal lobe resection and relation with post-surgery seizure relapse: A longitudinal study. *NeuroImage Clin*. 2020;27:102320.
220. Jeong JW, Asano E, Juhász C, Behen ME, Chugani HT. Postoperative axonal changes in the contralateral hemisphere in children with medically refractory epilepsy: A longitudinal diffusion tensor imaging connectome analysis. *Hum Brain Mapp*. 2016 Nov;37(11):3946–56.
221. Dall'Acqua P, Johannes S, Mica L, Simmen HP, Glaab R, Fandino J, et al. Functional and Structural Network Recovery after Mild Traumatic Brain Injury: A 1-Year Longitudinal

- Study. *Front Hum Neurosci*. 2017 May 30;11.
222. Hutton C, De Vita E, Ashburner J, Deichmann R, Turner R. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*. 2008 May;40(4):1701–10.
223. Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*. 2009 Nov;48(2):371–80.
224. Tustison NJ, Holbrook AJ, Avants BB, Roberts JM, Cook PA, Reagh ZM, et al. Longitudinal Mapping of Cortical Thickness Measurements: An Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative-Based Evaluation Study. Seong JK, editor. *J Alzheimer’s Dis*. 2019 Sep 3;71(1):165–83.
225. Gransj oen AM. Cortical thickness analysis – The methods. *Radiogr Open*. 2015 Nov 30;2(1):52–64.
226. Dominguez EN, Stark SM, Ren Y, Corrada MM, Kawas CH, Stark CEL. Regional Cortical Thickness Predicts Top Cognitive Performance in the Elderly. *Front Aging Neurosci*. 2021 Nov 4;13:751375.
227. Savjani RR, Taylor BA, Acion L, Wilde EA, Jorge RE. Accelerated Changes in Cortical Thickness Measurements with Age in Military Service Members with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017 Nov 15;34(22):3107–16.
228. Rogge AK, R oder B, Zech A, H otting K. Exercise-induced neuroplasticity: Balance training increases cortical thickness in visual and vestibular cortical regions. *Neuroimage*. 2018 Oct;179:471–9.

229. Das SR, Avants BB, Grossman M, Gee JC. Registration based cortical thickness measurement. *Neuroimage*. 2009 Apr;45(3):867–79.
230. Tahedl M. Towards individualized cortical thickness assessment for clinical routine. *J Transl Med*. 2020 Dec 3;18(1):151.
231. Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace’s Equation. *Hum Brain Mapp*. 2000 Sep;11(1):12–32.
232. MacDonald D, Kabani N, Avis D, Evans AC. Automated 3-D Extraction of Inner and Outer Surfaces of Cerebral Cortex from MRI. *Neuroimage*. 2000 Sep;12(3):340–56.
233. Fischl B, Sereno MI, Tootell RBH, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(4):272–84.
234. Hutton C, De Vita E, Turner R. Sulcal Segmentation for Cortical Thickness Measurements. In: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2002. p. 443–50.
235. AVANTS B, EPSTEIN C, GROSSMAN M, GEE J. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*. 2008 Feb;12(1):26–41.
236. Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage*. 2009 Jul;46(3):786–802.
237. Schmahmann JD, Pandya DN. Cerebral White Matter — Historical Evolution of Facts and Notions Concerning the Organization of the Fiber Pathways of the Brain. *J Hist Neurosci*.

2007 Jul 10;16(3):237–67.

238. Le Bihan D, Breton É. Imagerie de self-diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire. *Comptes rendus l'Académie des Sci.* 1985;301:1109-12.
239. Blazquez Freches G, Haak K V., Bryant KL, Schurz M, Beckmann CF, Mars RB. Principles of temporal association cortex organisation as revealed by connectivity gradients. *Brain Struct Funct.* 2020 May 10;225(4):1245–60.
240. Mori S, Zhang J. Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron.* 2006 Sep;51(5):527–39.
241. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994 Jan;66(1):259–67.
242. Basser PJ, Mattiello J, Lebihan D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *J Magn Reson Ser B.* 1994 Mar;103(3):247–54.
243. Jeurissen B, Leemans A, Tournier JD, Jones DK, Sijbers J. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 2013 Nov;34(11):2747–66.
244. Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage.* 2013 Jun;73:239–54.
245. Tournier JD, Calamante F, Connelly A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int J Imaging Syst Technol.* 2012 Mar;22(1):53–66.
246. Descoteaux M, Deriche R, Knosche TR, Anwander A. Deterministic and Probabilistic Tractography Based on Complex Fibre Orientation Distributions. *IEEE Trans Med Imaging.*

2009 Feb;28(2):269–86.

247. Tournier JD, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*. 2007 May;35(4):1459–72.
248. Mori S, van Zijl PCM. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*. 2002 Nov;15(7–8):468–80.
249. Olivetti E, Berto G, Gori P, Sharmin N, Avesani P. Comparison of distances for supervised segmentation of white matter tractography. In: 2017 International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging (PRNI). IEEE; 2017. p. 1–4.
250. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, Van Zijl PCM. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999 Feb;45(2):265–9.
251. Parker GJM, Stephan KE, Barker GJ, Rowe JB, MacManus DG, Wheeler-Kingshott CAM, et al. Initial Demonstration of in Vivo Tracing of Axonal Projections in the Macaque Brain and Comparison with the Human Brain Using Diffusion Tensor Imaging and Fast Marching Tractography. *Neuroimage*. 2002 Apr;15(4):797–809.
252. Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield SK, Born R, et al. Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage*. 2007 Aug;37(2):530–8.
253. Sarubbo S, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Struct Funct*. 2013 Jan 27;218(1):21–

- 37.
254. Maier-Hein KH, Neher PF, Houde JC, Côté MA, Garyfallidis E, Zhong J, et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun.* 2017 Nov 7;8(1):1349.
255. Girard G, Whittingstall K, Deriche R, Descoteaux M. Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *Neuroimage.* 2014 Sep;98:266–78.
256. Küpper H, Groeschel S, Alber M, Klose U, Schuhmann M, Wilke M. Comparison of Different Tractography Algorithms and Validation by Intraoperative Stimulation in a Child with a Brain Tumor. *Neuropediatrics.* 2014 Dec 23;46(01):072–5.
257. Côté MA, Girard G, Boré A, Garyfallidis E, Houde JC, Descoteaux M. Tractometer: Towards validation of tractography pipelines. *Med Image Anal.* 2013 Oct;17(7):844–57.
258. St-Onge E, Daducci A, Girard G, Descoteaux M. Surface-enhanced tractography (SET). *Neuroimage.* 2018 Apr;169(September 2017):524–39.
259. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Comput Biol.* 2005;1(4):e42.
260. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, et al. Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. Friston KJ, editor. *PLoS Biol.* 2008 Jul 1;6(7):e159.
261. Craddock RC, Jbabdi S, Yan CG, Vogelstein JT, Castellanos FX, Di Martino A, et al. Imaging human connectomes at the macroscale. *Nat Methods.* 2013 Jun 30;10(6):524–39.
262. Sotiropoulos SN, Zalesky A. Building connectomes using diffusion MRI: why, how and but.

NMR Biomed. 2019 Apr 27;32(4).

263. Bonilha L, Jensen JH, Baker N, Breedlove J, Nesland T, Lin JJ, et al. The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. *Neurology*. 2015 May 5;84(18):1846–53.
264. Ji GJ, Zhang Z, Xu Q, Wei W, Wang J, Wang Z, et al. Connectome Reorganization Associated With Surgical Outcome in Temporal Lobe Epilepsy. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1737.
265. Daducci A, Dal Palu A, Lemkaddem A, Thiran JP. COMMIT: Convex Optimization Modeling for Microstructure Informed Tractography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015 Jan;34(1):246–57.
266. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar 4;10(3):186–98.
267. Sporns O. Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Jun 30;20(2):111–21.
268. Arfanakis K, Hermann BP, Rogers BP, Carew JD, Seidenberg M, Meyerand ME. Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging*. 2002 Sep;20(7):511–9.
269. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *Neuroimage*. 2002 Nov;17(3):1429–36.
270. Taylor PN, Han CE, Schoene-Bake JC, Weber B, Kaiser M. Structural connectivity changes in temporal lobe epilepsy: Spatial features contribute more than topological measures.

NeuroImage Clin. 2015;8:322–8.

271. DeSalvo MN, Douw L, Tanaka N, Reinsberger C, Stufflebeam SM. Altered Structural Connectome in Temporal Lobe Epilepsy. *Radiology*. 2014 Mar;270(3):842–8.
272. Widjaja E, Zamyadi M, Raybaud C, Snead OC, Doesburg SM, Smith ML. Disrupted Global and Regional Structural Networks and Subnetworks in Children with Localization-Related Epilepsy. *Am J Neuroradiol*. 2015 Jul 1;36(7):1362–8.
273. Jiang W, Li J, Chen X, Ye W, Zheng J. Disrupted Structural and Functional Networks and Their Correlation with Alertness in Right Temporal Lobe Epilepsy: A Graph Theory Study. *Front Neurol*. 2017 May 3;8:179.
274. Bassett DS, Bullmore E. Small-World Brain Networks. *Neurosci*. 2006 Dec 29;12(6):512–23.
275. Benuzzi F, Zamboni G, Meletti S, Serafini M, Lui F, Baraldi P, et al. Recovery from Emotion Recognition Impairment after Temporal Lobectomy. *Front Neurol*. 2014 Jun 6;5:92.
276. Billingsley RL. Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2001 Jun 1;124(6):1218–27.
277. Patariaia E, Billingsley-Marshall RL, Castillo EM, Breier JI, Simos PG, Sarkari S, et al. Organization of receptive language-specific cortex before and after left temporal lobectomy. *Neurology*. 2005 Feb 8;64(3):481–7.
278. Backes WH, Deblaere K, Vonck K, Kessels AG, Boon P, Hofman P, et al. Language activation distributions revealed by fMRI in post-operative epilepsy patients: Differences

between left- and right-sided resections. *Epilepsy Res.* 2005 Aug;66(1–3):1–12.

279. Maccotta L, Buckner RL, Gilliam FG, Ojemann JG. Changing frontal contributions to memory before and after medial temporal lobectomy. *Cereb Cortex.* 2007;17(2):443–56.
280. Wong SWH, Jong L, Bandur D, Bihari F, Yen YF, Takahashi AM, et al. Cortical reorganization following anterior temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2009 Aug 18;73(7):518–25.
281. Pustina D, Doucet G, Evans J, Sharan A, Sperling M, Skidmore C, et al. Distinct Types of White Matter Changes Are Observed after Anterior Temporal Lobectomy in Epilepsy. Draganski B, editor. *PLoS One.* 2014 Aug 4;9(8):e104211.
282. Yogarajah M, Focke NK, Bonelli SB, Thompson P, Vollmar C, McEvoy AW, et al. The structural plasticity of white matter networks following anterior temporal lobe resection. *Brain.* 2010 Aug;133(8):2348–64.
283. McDonald CR, Hagler DJ, Girard HM, Pung C, Ahmadi ME, Holland D, et al. Changes in fiber tract integrity and visual fields after anterior temporal lobectomy. *Neurology.* 2010 Nov 2;75(18):1631–8.
284. Faber J, Schoene-Bake JC, Trautner P, von Lehe M, Elger CE, Weber B. Progressive fiber tract affections after temporal lobe surgery. *Epilepsia.* 2013 Apr;54(4):e53–7.
285. Nguyen D, Vargas MI, Khaw N, Seeck M, Delavelle J, Lovblad KO, et al. Diffusion tensor imaging analysis with tract-based spatial statistics of the white matter abnormalities after epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2011 May;94(3):189–97.
286. Zerouali Y, Pouliot P, Robert M, Mohamed I, Bouthillier A, Lesage F, et al.

- Magnetoencephalographic signatures of insular epileptic spikes based on functional connectivity. *Hum Brain Mapp.* 2016 Sep;37(9):3250–61.
287. Zerouali Y, Ghaziri J, Nguyen DK. Multimodal investigation of epileptic networks. In: *Progress in Brain Research*. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. p. 1–33.
288. Besson P, Bandt SK, Proix T, Lagarde S, Jirsa VK, Ranjeva JP, et al. Anatomic consistencies across epilepsies: a stereotactic-EEG informed high-resolution structural connectivity study. *Brain*. 2017 Oct 1;140(10):2639–52.
289. Otte WM, Dijkhuizen RM, van Meer MPA, van der Hel WS, Verlinde SAMW, van Nieuwenhuizen O, et al. Characterization of Functional and Structural Integrity in Experimental Focal Epilepsy: Reduced Network Efficiency Coincides with White Matter Changes. Chang AYW, editor. *PLoS One*. 2012 Jul 12;7(7):e39078.
290. Dyhrfeld-Johnsen J, Santhakumar V, Morgan RJ, Huerta R, Tsimring L, Soltesz I. Topological Determinants of Epileptogenesis in Large-Scale Structural and Functional Models of the Dentate Gyrus Derived From Experimental Data. *J Neurophysiol*. 2007 Feb;97(2):1566–87.
291. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1257–66.
292. Bernhardt BC, Bernasconi N, Hong SJ, Dery S, Bernasconi A. Subregional Mesiotemporal Network Topology Is Altered in Temporal Lobe Epilepsy. *Cereb Cortex*. 2016 Jul;26(7):3237–48.
293. Bonilha L, Edwards JC, Kinsman SL, Morgan PS, Fridriksson J, Rorden C, et al. Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):519–28.

294. Obaid S, Tucholka A, Ghaziri J, Jodoin PM, Morency F, Descoteaux M, et al. Cortical thickness analysis in operculo-insular epilepsy. *NeuroImage Clin.* 2018;19(January):727–33.
295. Zilles K, Qü MS, Köhling R, Speckmann EJ. Ionotropic glutamate and GABA receptors in human epileptic neocortical tissue: quantitative in vitro receptor autoradiography. *Neuroscience.* 1999 Nov;94(4):1051–61.
296. Sanabria ERG, Da Silva A V., Spreafico R, Cavalheiro EA. Damage, Reorganization, and Abnormal Neocortical Hyperexcitability in the Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia.* 2002 Jul 24;43(SUPPL. 5):96–106.
297. Ragozzino D, Palma E, Di Angelantonio S, Amici M, Mascia A, Arcella A, et al. Rundown of GABA type A receptors is a dysfunction associated with human drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Proc Natl Acad Sci.* 2005 Oct 18;102(42):15219–23.
298. Lieb JP, Hoque K, Skomer CE, Song XW. Inter-hemispheric propagation of human mesial temporal lobe seizures: a coherence/phase analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987 Aug;67(2):101–19.
299. Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J, Genton (P, Genton (P. Role of the Frontal Lobes in the Propagation of Mesial Temporal Lobe Seizures. *Epilepsia.* 1991 Dec;32(6):822–37.
300. Cassidy RM, Gale K. Mediodorsal Thalamus Plays a Critical Role in the Development of Limbic Motor Seizures. *J Neurosci.* 1998 Nov 1;18(21):9002–9.
301. Rosenberg DS, Manguiere F, Demarquay G, Ryvlin P, Isnard J, Fischer C, et al. Involvement of Medial Pulvinar Thalamic Nucleus in Human Temporal Lobe Seizures. *Epilepsia.* 2006 Jan;47(1):98–107.

302. Wang X, Hu W, McGonigal A, Zhang C, Sang L, Zhao B, et al. Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an <sc>SEEG</sc> and <sc>PET</sc> study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Jul 11;6(7):1165–77.
303. St-Onge E, Al-Sharif N, Girard G, Theaud G, Descoteaux M. Cortical Surfaces Integration with Tractography for Structural Connectivity Analysis. *Brain Connect.* 2021 Sep 1;11(7):505–17.
304. Daducci A, Dal Palu A, Lemkaddem A, Thiran JP. A convex optimization framework for global tractography. In: 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging. IEEE; 2013. p. 524–7.
305. Schiavi S, Petracca M, Battocchio M, El Mendili MM, Paduri S, Fleysher L, et al. Sensory-motor network topology in multiple sclerosis: Structural connectivity analysis accounting for intrinsic density discrepancy. *Hum Brain Mapp.* 2020 Aug 15;41(11):2951–63.
306. Zalesky A, Fornito A, Cocchi L, Gollo LL, van den Heuvel MP, Breakspear M. Connectome sensitivity or specificity: which is more important? *Neuroimage.* 2016 Nov;142:407–20.
307. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, Sughrue ME, Barbaro NM, Chang EF. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg.* 2012 May;116(5):1035–41.
308. Englot DJ, Han SJ, Rolston JD, Ivan ME, Kuperman RA, Chang EF, et al. Epilepsy surgery failure in children: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Oct;14(4):386–95.
309. Oluigbo CO, Wang J, Whitehead MT, Magge S, Myseros JS, Yaun A, et al. The influence of lesion volume, perilesion resection volume, and completeness of resection on seizure

- outcome after resective epilepsy surgery for cortical dysplasia in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Jun;15(6):644–50.
310. Fohlen M, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, Chipaux M, Dorfmüller G. Clinical semiology of temporal lobe seizures in preschool children: contribution of invasive recording to anatomical classification. *Epileptic Disord.* 2021 Aug;23(4):590–610.
311. Park JT, Fernandez-Baca Vaca G. Epileptic seizure semiology in infants and children. *Seizure.* 2020 Apr;77:3–6.
312. Ansari SF, Tubbs RS, Terry CL, Cohen-Gadol AA. Surgery for extratemporal nonlesional epilepsy in adults: an outcome meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2010 Aug 4;152(8):1299–305.
313. Ansari SF, Maher CO, Tubbs RS, Terry CL, Cohen-Gadol AA. Surgery for extratemporal nonlesional epilepsy in children: a meta-analysis. *Child's Nerv Syst.* 2010 Jul 15;26(7):945–51.
314. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 2005 May 1;128(5):1188–98.
315. Hale AT, Sen S, Haider AS, Perkins FF, Clarke DF, Lee MR, et al. Open Resection versus Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Pediatric Insular Epilepsy. *Neurosurgery.* 2019 Oct;85(4):E730–6.
316. Lewis EC, Weil AG, Duchowny M, Bhatia S, Ragheb J, Miller I. MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia.* 2015 Oct;56(10):1590–8.

317. Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ, Wilfong AA. MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy Behav.* 2012 Aug;24(4):408–14.
318. Shibahara I, Sato S, Hide T, Saito R, Kanamori M, Sonoda Y, et al. Postcentral gyrus resection of opercular gliomas is a risk factor for motor deficits caused by damaging the radiologically invisible arteries supplying the descending motor pathway. *Acta Neurochir (Wien).* 2021 May 3;163(5):1269–78.
319. Phan TG, Donnan GA, Wright PM, Reutens DC. A Digital Map of Middle Cerebral Artery Infarcts Associated With Middle Cerebral Artery Trunk and Branch Occlusion. *Stroke.* 2005 May;36(5):986–91.
320. Sanai N, Polley MY, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg.* 2010 Jan;112(1):1–9.
321. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Insular glioma surgery: an evolution of thought and practice. *J Neurosurg.* 2019 Jan;130(1):9–16.
322. Hervey-Jumper SL, Li J, Osorio JA, Lau D, Molinaro AM, Benet A, et al. Surgical assessment of the insula. Part 2: validation of the Berger-Sanai zone classification system for predicting extent of glioma resection. *J Neurosurg.* 2016 Feb;124(2):482–8.
323. Magill ST, Han SJ, Li J, Berger MS. Resection of primary motor cortex tumors: feasibility and surgical outcomes. *J Neurosurg.* 2018 Oct;129(4):961–72.
324. Chen H, Dugan P, Chong DJ, Liu A, Doyle W, Friedman D. Application of RNS in refractory epilepsy: Targeting insula. *Epilepsia Open.* 2017 Sep;2(3):345–9.
325. Smith JR, Fountas KN, Murro AM, Park YD, Jenkins PD, Morrell M, et al. Closed-Loop

- Stimulation in the Control of Focal Epilepsy of Insular Origin. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(5):281–7.
326. Saur D. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain.* 2006 Apr 13;129(6):1371–84.
327. Concha L, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. Bilateral White Matter Diffusion Changes Persist after Epilepsy Surgery. *Epilepsia.* 2007 May;48(5):931–40.
328. Keller SS, Richardson MP, O’Muircheartaigh J, Schoene-Bake JC, Elger C, Weber B. Morphometric MRI alterations and postoperative seizure control in refractory temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp.* 2015 May;36(5):1637–47.
329. Yasuda CL, Betting LE, Cendes F. Voxel-based morphometry and epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2010 Jun 9;10(6):975–84.
330. Kemmotsu N, Girard HM, Bernhardt BC, Bonilha L, Lin JJ, Tecoma ES, et al. MRI analysis in temporal lobe epilepsy: Cortical thinning and white matter disruptions are related to side of seizure onset. *Epilepsia.* 2011 Dec;52(12):2257–66.
331. Liu M, Bernhardt BC, Bernasconi A, Bernasconi N. Gray matter structural compromise is equally distributed in left and right temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp.* 2016 Feb;37(2):515–24.
332. Janecek JK, Brett BL, Pillay S, Murphy H, Binder JR, Swanson SJ. Cognitive decline and quality of life after resective epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2023 Jan;138:109005.
333. Nudo RJ. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:887.

334. Vassal M, Charroud C, Deverdun J, Le Bars E, Molino F, Bonnetblanc F, et al. Recovery of functional connectivity of the sensorimotor network after surgery for diffuse low-grade gliomas involving the supplementary motor area. *J Neurosurg*. 2017 Apr;126(4):1181–90.
335. Potgieser ARE, de Jong BM, Wagemakers M, Hoving EW, Groen RJM. Insights from the supplementary motor area syndrome in balancing movement initiation and inhibition. *Front Hum Neurosci*. 2014 Nov 28;8:1–11.
336. Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain*. 2002 Aug;125(8):1896–907.
337. Obaid S, Qureshi HM, Aljishi A, Shaikh N, Kundishora AJ, Bronen RA, et al. Child Neurology: Functional Reorganization Mediating Supplementary Motor Area Syndrome Recovery in Agenesis of the Corpus Callosum. *Neurology*. 2022 Jul 26;99(4):161–5.

Annexes

ARTICLE CONNEXE

INSULAR EPILEPSY: SEMIOLOGY AND NONINVASIVE INVESTIGATIONS

Sami Obaïd¹, Younes Zerouali², and Dang Khoa Nguyen³

¹Division of Neurosurgery, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) – Hôpital Notre-Dame, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

²Division of Neurology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) - Hôpital Notre-Dame, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

³Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Référence:

Obaïd S, Zerouali Y, Nguyen DK. **Insular Epilepsy: Semiology and Noninvasive**

Investigations. J Clin Neurophysiol. 2017;34(4):315–23.

Lien vers la publication: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000396>

Insular Epilepsy: Semiology and Noninvasive Investigations

Sami Obaid,* Younes Zerouali,† and Dang Khoa Nguyen‡

Divisions of *Neurosurgery and †Neurology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)—Hôpital Notre-Dame, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; and ‡Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada.

Summary: In this review, authors discuss the semiology and noninvasive investigations of insular epilepsy, an underrecognized type of epilepsy, which may mimic other focal epilepsies. In line with the various functions of the insula and its widespread network of connections, insular epilepsy may feature a variety of early ictal manifestations from somatosensory, visceral, olfactory, gustatory, or vestibular manifestations. Depending on propagation pathways, insular seizures may also include altered consciousness, dystonic posturing, complex motor behaviors, and even autonomic features. Considering the variability in seizure semiology, recognition of insular epilepsy may be challenging and confirmation by noninvasive tests is warranted although few

studies have assessed their value. Detection of an insular lesion on MRI greatly facilitates the diagnosis. Scalp EEG findings in frontocentral and/or temporal derivations will generally allow lateralization of the seizure focus. Ictal single-photon computed tomography has moderate sensitivity, whereas positron emission tomography has lower sensitivity. Among newer techniques, magnetoencephalography is highly beneficial, whereas proton magnetic resonance spectroscopy currently has limited value.

Key Words: Insula, Refractory epilepsy, Clinical symptoms, Neuroimaging, Electrophysiology.

(J Clin Neurophysiol 2017;34: 315–323)

HISTORICAL PERSPECTIVE

In the mid-20th century, Wilder Penfield had already noted in some patients that insular seizures could produce “abdominal sensations and gastro-intestinal movement.”¹ He wrote “the descriptions of the initial phenomenon are remarkably similar from case to case. A sensation begins in the epigastrium and rises to the throat after which consciousness usually disappears. The sensation may be sickening or pressing and may end in a feeling of choking.”² He also reported a patient with “recurring blank spells preceded by a feeling of numbness in hands and lips.”¹ Back then, conclusions regarding localization of the focus were based on preoperative EEG, operative electrocorticography, direct visual inspection of the cortex, intraoperative electrical stimulation of the cortex after craniotomy under local anesthesia, and postoperative observation after focal cortical resection.¹ The advent of MRI has helped to identify more insular epilepsy (IE) cases and provide additional ictal descriptions. For example, Roper et al.³ reported two patients with low-grade insular tumours, one feeling butterflies in his throat before rocking back and forth during seizures, the other reporting a tingling sensation in his left arm and leg followed by hyperventilation, hypersalivation, and complex movements of his tongue, jaw, mouth, arms, and legs with occasional asymmetric tonic posturing. Similarly, the ability to record seizures with continuous video-EEG (using either scalp or intracranial electrodes) has allowed better electro-clinical correlations. Indeed, based on stereo-encephalographic recordings of insular seizures from 5 patients and evoked responses obtained from the stimulation of 144 insular sites, Isnard et al.^{4,5} described a specific ictal sequence

beginning in full consciousness “with a sensation of laryngeal constriction and paresthesiae, often unpleasant, affecting large cutaneous territories, most often at the onset of a complex partial seizure [...] eventually followed by dysarthric speech and focal motor convulsive symptoms.” Over the last decade, a growing number of case reports and small series have improved our understanding of IE, including its clinical presentation, causes, diagnostic methods, and treatment.

This review focuses on the clinical manifestations and non-invasive investigations of IE. Although the terms “insular epilepsy” and “insular seizures” are used throughout this review, the term operculoinsular epilepsy (OIE) seems more appropriate because pure IE is relatively rare. In most case reports or series, patients have an epileptogenic lesion or seizure onset zone that (while centered on the insula) frequently extends to one or more opercula. This is not necessarily surprising because the insula is not an isolated compartment, being continuous with opercular cortex. Finally, epileptic patients with prominent involvement of the temporal lobe but with simultaneous or coexisting insular seizures (*aka* temporal plus epilepsy, temporo-insular epilepsy or temporo-perisylvian epilepsy) will be dealt separately in another segment by Barba et al.

SEMIOLOGY OF INSULAR SEIZURES

Considering the wealth of insular connections to surrounding lobes (see segment by Uddin et al.) and the variety of symptoms it may generate when stimulated (see segment by Mazzola et al.), it should come as no surprise that reported clinical manifestations of insular seizures have been diverse. To quote Penfield, “it is not surprising that the results of stimulation of the insula are confusingly varied since it is surrounded by such a remarkable variety of functional areas; [...] it follows, too, that local epileptic discharges often produce a great variety of seizure patterns.”¹ On one side, the insula can generate viscerosensory symptoms, which may lead us to think we are dealing with

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address correspondence and reprint requests to Dang Khoa Nguyen, MD, PhD, CHUM—Hôpital Notre-Dame, 1560 Sherbrooke East, Montreal, QC H2L 4M1, Canada; e-mail: d.nguyen@umontreal.ca.

Copyright © 2017 by the American Clinical Neurophysiology Society
ISSN: 0736-0258/17/3404-0315

DOI 10.1097/WNP.0000000000000396

temporal lobe seizures. On the other side, it can produce somatosensory symptoms, which may push us toward a possible diagnosis of parietal lobe epilepsy. Finally, many authors have noted that insular seizures may feature complex motor behaviour reminiscent of frontal lobe seizures. Although one may consider the insula as a trap,⁶ a great mimicker⁷ or masquerader,⁸ careful analysis of individual patient's ictal semiology and paraclinical tests will generally allow one to recognize or highly suspect insular involvement.

Somatosensory Auras

Mirroring cortical stimulation findings, the most frequently encountered aura in insular seizures are somatosensory in nature.^{5,7} Paresthesias can either involve the limbs or the midline, including the perioral region (e.g., chin, lips, gums, tongue, throat),⁹ the chest, and the back.¹⁰ They may involve either large cutaneous territories (arm and leg)¹¹ or be restricted to an area (e.g., face, hand, arm, groin, foot).^{7,12} They may or may not spread (e.g., chest paresthesias ascending toward the throat, mouth, left shoulder, and left hemibody) with variable extent from one seizure to another.^{7,11} They are commonly reported as a sensation of tingling, warmth, tension, or electrical current. Although throat (pharynx, larynx) sensations can sometimes be best described as paresthesias (tingling, fluid-like), in other instances they rather have a viscerosensitive feeling (sensation of constriction, suffocation, choking—see below)¹³ Face or limb paresthesias can sometimes be painful, making patients grin, groan, scream, exhibit a facial expression of pain, and grab, raise, or extend the painful limb.¹⁴

In the presence of early ictal paresthesias, the following clues may suggest an onset in (or early involvement of) the insula rather than the primary somatosensory area (S1): (1) paresthesias are also accompanied by early olfactory, gustatory, viscerosensory, and/or auditory symptoms, in line with the multimodal role of the insula^{1,5,7,15–17}; (2) paresthesias involve large cutaneous territories, fitting better with the size of somatosensory receptive fields of the insula than of the S1 area^{5,14}; (3) paresthesias are bilateral^{5,10}; (4) although rarely reported,¹⁸ spread of paresthesias does not generally follow a slow Jacksonian march, from one somatotopic territory to adjacent ones^{14,17,19}; (5) paresthesias are painful^{14,19}; and (6) coexistence of throat constriction.⁵

In terms of lateralization, paresthesias are generally contralateral to the seizure focus,^{5,7} although they may sometimes be bilateral or rarely ipsilateral. In terms of localization within the insula, the presence of paresthesias is suggestive of an ictal discharge in its posterior two thirds^{5,20}; when they are painful, it is highly indicative of an ictal discharge in the posterior insula and/or the SII cortex^{7,14,21} Depending on pathways of propagation, paresthesias may be followed by semiological features that have a temporal or frontal flavor. Indeed, some patients may subsequently present speech impairment, hypersalivation, altered consciousness, oroalimentary and manual automatisms,^{4,19} or involuntary walking, whereas others present grimacing, dystonic posturing, complex hypermotor behaviour (see below). Of note, there are rare instances where patients with only simple partial somatosensory seizures have been initially misdiagnosed with tunnel carpal syndrome,⁷ radicular pain, or even nonepileptic seizures.¹⁴

Viscerosensory Auras and Visceromotor Symptoms

Viscerosensory and gastromotor symptoms are also common early manifestations of insular seizures.^{5,7,12,19} Viscerosensitive symptoms can be felt in the abdomen, esophagus, chest, or throat and are reported as an epigastric sensation (rising or not), abdominal sensation, abdominal pain,²² thoracic heaviness, chest tightness, throat tightness, constriction or choking,¹³ and nausea.^{5,7,23} Visceromotor symptoms include eructations, borborygms, gagging, and vomiting.^{5,24,25} Such symptoms may be accompanied by other vegetative or psychic symptoms, such as dyspnea, breathlessness, anxiety, panic, or fear.^{13,22} In terms of localization within the insula, the presence of early viscerosensory, visceromotor, viscerovegetative, or visceropsychic symptoms are suggestive of an ictal discharge in the anterior insula. On clinical grounds alone, it can be difficult to distinguish mesial temporal seizures that rapidly spread to the insula from those that originate in the anterior insula and spread to the temporal lobe via dense bidirectional interconnections. However, it has been suggested that in the former case, patients' reports of their symptoms are inconsistent and unreliable because their consciousness is affected, whereas in the latter case, patients report such symptoms more clearly as they initially occur in full consciousness.^{5,26,27} Other clues include very early co-occurrence of somatosensory, auditory, gustatory, or vestibular symptoms, autonomic manifestations (piloerection, flushing), face grimacing, early tonic and dystonic posturing, and frequent secondary generalization.^{24,28,29} Recognizing patients with coexisting mesial temporal lobe and insular seizures (temporo-insular epilepsy) is even more arduous, as will be discussed by Barba et al. Of note, in rare instances, the occurrence of mainly simple partial viscerosensitive seizures may prompt tests to rule in vain a gastrointestinal disorder,¹⁶ and predominantly nocturnal recurrent choking spells with no alteration of consciousness can be initially misdiagnosed as obstructive sleep apnea or gastroesophageal reflux.^{22,30}

Hypermotor Behaviors

Hypermotor seizures typically occur during sleep and involve either dystonic movements of the trunk and limbs or complex motor behaviors characterized by pelvic trashing, bimanual/bipedal repetitive movements, kicking, or rocking.^{26,31} Classically, nocturnal hypermotor seizures have mainly been associated with orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, or medial frontal foci.^{26,32–34} It is now well recognized that insular seizures may feature hypermotor behaviors as well, either from the anterior or the posterior insula.^{26,33,35} In their series of 40 patients with intracranial EEG-proven epilepsy with nocturnal complex motor behavior, Proserpio et al.³⁵ documented three cases originating from the operculoinsular region. In all cases, hyperkinetic movements were observed only when discharges reached the frontal lobe. In the presence of hypermotor seizures, several red flags should raise suspicion of a possible onset in the insula. Some patients with predominantly nocturnal hypermotor seizures also have rare or occasional diurnal seizures that are preceded by visceral, somatosensory, gustatory, and/or auditory auras.^{7,19,32–36} Seldom, these auras can also be felt during nocturnal seizures after the ictal arousal and before hypermotor

manifestations. The presence of these auras can help identify the area of the insula involved at ictal onset.^{7,26} In cases that are asymptomatic or paucisymptomatic before hypermotor behaviors, one must beware of a possible anterior–superior insular focus, an area thought to be involved in higher cognitive processing and where cortical stimulation seldom evoke a response (see segments by Uddin et al. and Mazzola et al.). Finally, some latency (8–20 seconds) between the electrical onset (or clinical arousal) and the delayed hypermotor behaviors can suggest an extrafrontal onset.^{26,31,35,37,38}

Other Manifestations

The semiology of insular seizures may also include auditory, olfactory, and gustatory symptoms.^{12,19,34,39,40} Although each may occur in isolation on rare occasions, they are more commonly encountered in variable combinations, along with other insular manifestations described above. Auditory auras are generally simple sound hallucinations (e.g., whistling),³⁶ but rare cases of auditory illusions have been reported.⁴¹ With insular auditory auras, the ictal discharge is frequently found to involve the temporal operculum as well, and occasionally the frontal operculum.⁴¹

Patients with insular seizures may also report reflex seizures. Blauwblomme et al.⁴² described a case with seizures triggered by strawberry syrup intake for which selective resection of the middle short insular gyrus led to seizure freedom. Our group reported three cases of posterior insulo-opercular seizures induced by somatosensory sensory stimuli (prolonged cutaneous stimulation to the hands or lips) in two or auditory stimuli (loud noises) in one.⁴³ An additional case of somatosensory reflex insular seizures was reported by Gras-Combe et al.¹⁹ with excellent surgical outcome (Engel 1b) after limited operculoin-sular resection (precentral operculum, postcentral operculum, posterior short insular gyrus, and anterior long insular gyrus). In each case, the localization of the focus was consistent with the functional segmentation of the insula. Finally, it was proposed that reflex bathing seizures involved activation of a large network that included the temporal, insular, and parietal lobes.⁴⁴ Such reports are not necessarily surprising considering the role of the insula in multimodal sensory integration.

Rare cases of insular seizures manifesting as gelastic seizures have also been reported. Our group recently reviewed all our cases of cortical gelastic seizures⁴⁵ and identified four cases of insular seizures. The epileptogenic zone was located in the anterior insula in all cases, extending to the frontal operculum in three and the posterior orbitofrontal cortex in one. In that same study, our review of the literature had identified no other cases of gelastic seizures with confident localization in the operculoin-sular area, possibly reflecting undersampling of this region in patients with gelastic seizures in favour of temporal and medial frontal areas.⁴⁵ More recently, Gras-Combe et al.¹⁹ reported an additional patient with gelastic seizures because of a focal cortical dysplasia in the anterior insula, also cured by the resection of the pars opercularis, pars triangularis, and the anterior and middle short insular gyri.

Although usually attributed to the temporal lobe, it has recently been proposed that ecstatic auras (feelings of well-being,

intense serenity, bliss, and enhanced self-awareness) are related to a discharge starting or propagating to the anterior–dorsal insular cortex based on a limited number of case studies, electrical brain stimulation observations, and nuclear brain imaging data.^{46–48} Anzelotti et al.⁴⁹ reported a 40-year-old woman with recurrent daily seizures, predominantly nocturnal, characterized by an abrupt exciting but unpleasant genital sensation, an internal ascending feeling of orgasm, clitoral warmth, and tachycardia, often accompanied by genital pain and a sensation of fear. Brain MRI was normal but EEG revealed bilateral fronto-centro-temporal spike complexes followed by bilateral slow activity during an episode. An episode was also recorded during magnetoencephalography (MEG) and dipole fitting on the recorded magnetic field corresponding to the ictal pattern localized a source in the left posterior insular gyrus.

Finally, in rare instances, insular seizures may lead to potentially life-threatening autonomic disturbances, such as ictal atrioventricular block, bradycardia, and asystole.^{24,50–54} One patient had to undergo cardiopulmonary resuscitation.⁵¹ In their series of eight drug-resistant epileptic patients with insular–opercular seizures manifesting with nocturnal complex motor seizures, Proserpio et al.²⁶ mentioned that one died suddenly during his sleep. Although the insula is an area involved in autonomic control, it remains uncertain if insular seizures carry a higher risk of ictal bradycardia and asystole (or sudden unexpected death in epilepsy for that matter). Ictal bradycardia most often occurs when the discharge has already spread ipsilaterally and contralaterally, suggesting such arrhythmias require involvement of a larger network that could include other cortical or subcortical structures.^{24,54,55} This could potentially explain why reported cases harbored either right or left insular epileptogenic lesions despite experimental evidence, suggesting that the right insula plays a more dominant role in the central regulation of the sympathetic nervous system and the left insula for the parasympathetic.^{56,57}

Most of what is known about the semiology of insular seizures is based on electroclinical correlations of adult cases. Two recent series have reported the semiology of children for which parts of the insular cortex were considered to be within the epileptogenic onset zone based on invasive EEG recordings and who underwent surgical resection that included parts of the insular cortex.^{39,58} Comparison with adult cases is limited by several factors. Many were too young to verbally express subjective symptoms. Several patients had neurologic disabilities or neurodevelopmental delay. In addition, extent of the epileptogenic zone and of the resection for many cases not only extended to opercular areas but also the temporal, frontal, and parietal lobes. This being said, Dylgjeri et al.³⁹ ($n = 10$; 2.1–13.5 years) observed that the epilepsy during the first year of life was characterized by subtle seizures as well as spasms and myoclonic seizures and that later on, neurovegetative signs and asymmetric tonic and hypermotor seizures dominated the ictal semiology. Weil et al.⁵⁸ ($n = 13$; 2.5–13.5 years) mentioned that 7 exhibited early seizure manifestations that suggested insular or opercular involvement, such as pharyngeal or laryngeal discomfort, neurovegetative symptoms (tachycardia, mydriasis, facial flushing), emotional auras, and oropharyngeal responses (hypersalivation, gagging). Late semiological features included behavioral arrest,

tonic posturing, clonic movements, spasms, or hypermotor features.

origin in the insula. The ictal discharge may originate in a nearby structure with rapid spread to the insula.^{14,59}

NONINVASIVE INVESTIGATIONS

The apparent heterogeneous and sometimes nonspecific clinical manifestations of insular seizures highlight the need for confirmation with diagnostic tests. In addition, although manifestations described above are strongly suggestive of insular involvement, it does not always mean that the seizure takes

Scalp EEG

Patients with IE or OIE generally exhibit on surface EEG interictal epileptiform discharges over frontal, temporal, and/or central leads (Fig. 1A).^{14,26,31} In most cases, these interictal epileptiform discharges will allow lateralization of the epileptic focus.²⁶ Because scalp EEG spikes require synchronous or temporally overlapping activation of a large area (>6 cm²)⁶⁰

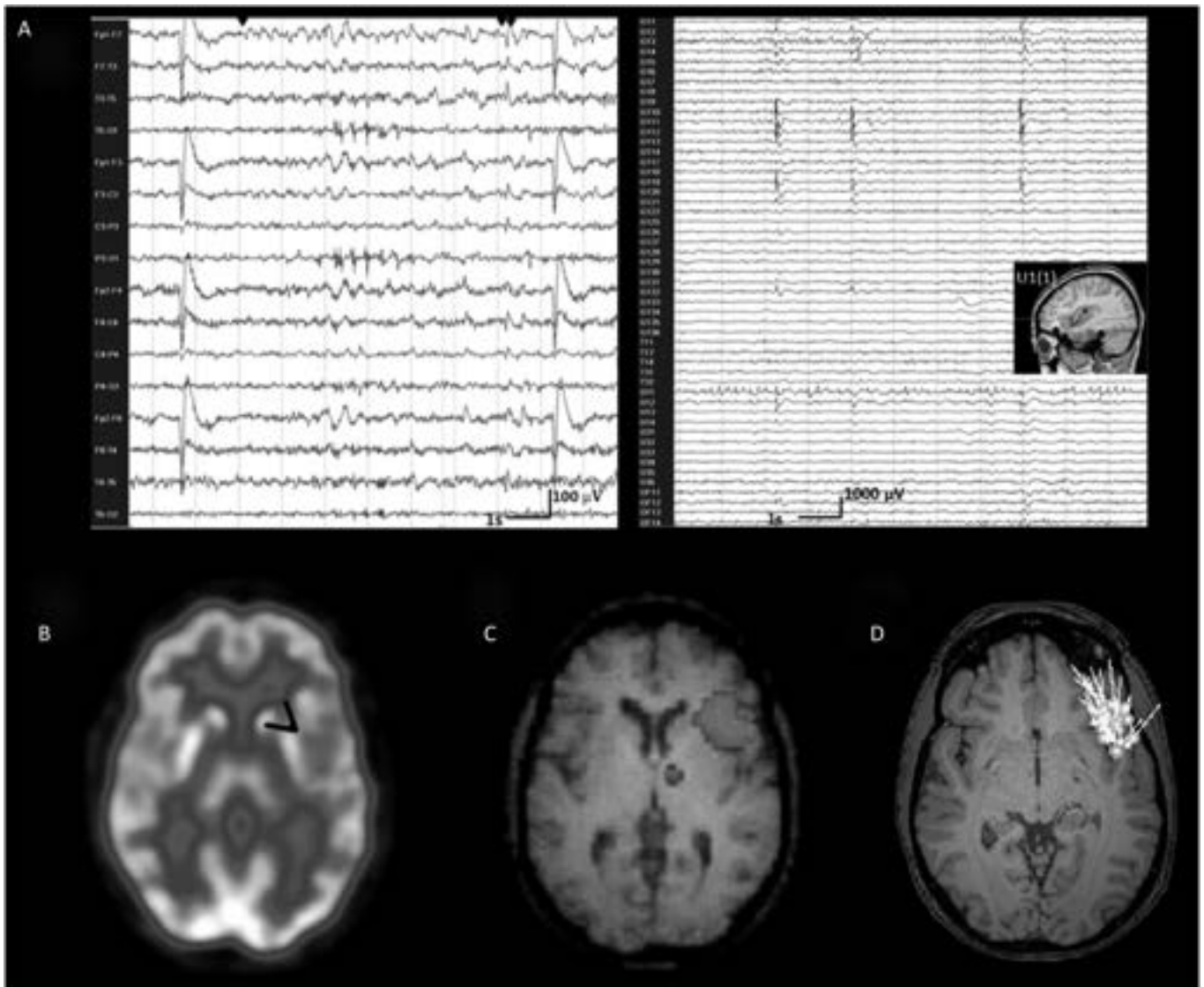


FIG. 1. Multimodal noninvasive functional investigation of epileptogenic activity in a patient with MRI-negative left anterior insular epilepsy. **A**, On scalp EEG recordings (HPF = 1 Hz, LPF = 35 Hz—left), frequent low-to-medium amplitude left frontal spikes (Fp1-F7) (↓) occasionally projecting to centrotemporal and contralateral regions (↓ ↓) were found. Invasive EEG recording (HPF = 1 Hz; LPF = 70 Hz—right) showed continuous low-amplitude spikes over anterior insula [U1(1)—triangulated in the inset] that frequently spread over the inferior, middle, and superior frontal gyri and orbitofrontal cortex. Interictal PET (**B**) and ictal single-photon computed tomography subtraction image (SISCOM) (**C**) reveal hypometabolism and hyperperfusion over the left anterior insula, respectively. **D**, Magnetoencephalography dipole source modeling exhibits a tight cluster of dipoles over the left anterior insula. HPF, high-pass filter; LPF, low-pass filter.

and because the insula is located in the depth of the sylvian fissure, there are instances where no clear interictal epileptiform discharges are identified on routine surface EEG and even long-term surface EEG monitoring.^{7,13,30–32,61}

Surface EEG abnormalities during operculoinsular seizures can be challenging. Lack of obvious epileptiform discharges is not uncommon during simple partial seizures, such as nondyscognitive viscerosensory, gustatory, or somatosensory seizures^{7,16,17,61} and limited choking or breathlessness episodes.³⁰ Muscle artefacts, especially during hypermotor seizures, may obscure recordings.^{23,31,32} Some seizures are associated with diffuse or nonlateralizing changes.^{19,62} In general, however, ictal changes can be recorded maximally over frontal, temporal, and/or central derivations. Earliest ictal changes may take the form of a flattening, low-voltage fast activity or rhythmic slow waves; most often they are clearly lateralized or bilateral with ipsilateral predominance.^{13,14,26,50,63}

We recently reviewed the surface EEG findings of nine patients with operculoinsular seizures proven by intracerebral recordings and good postoperative seizure outcome.³⁷ Spikes were generally lateralizing. Patients with a more anterior insular focus more frequently had spikes over FP1 (FP2) and/or F7 (F8), sometimes C4 (C3) and T3/T5 (T4/T6); patients with a more posterior insular focus had spikes at T3 (T4) with limited ipsilateral regional projection—F7/T5 (F8/T6). No parietal or occipital spikes were found. Ictal discharges were also generally lateralizing but more extent in distribution over temporal, frontal, frontotemporal, or fronto-centro-parietal derivations. Simple somatosensory seizures lacked obvious scalp EEG changes, whereas hypermotor seizures generated too much artifact for adequate ictal interpretation. Although these preliminary observations suggest that spike distribution follows an anterior to posterior pattern (congruent with the differential connectivity pattern described in more detail by Uddin et al. elsewhere in this topical issue), confirmation is required in larger samples with high-density insular stereo-encephalographic sampling and simultaneous surface EEG contacts.

In children, Dylgjeri et al.³⁹ reported focal, regional multifocal, or multifocal interictal epileptic abnormalities in their heterogeneous series of 10 patients with “insular” epilepsy (often extending to larger surrounding areas). Weil et al.⁶⁴ reported a lateralized widespread electrographic field that included the frontal, temporal, and central electrodes.

Magnetic Resonance Imaging

Identification of an insular epileptogenic lesion on MRI greatly supports the diagnosis of IE (Fig. 2). The MRI findings in case series vary according to the focus of the article, the inclusion criteria, and subpopulation studied. For example, there are several surgical series dealing with the removal of insular/perisylvian low-grade gliomas.^{65–71} Although these patients frequently had epilepsy, no other epilepsy workup was necessary and the main objective of surgery was for diagnostic confirmation and oncological control of insular tumours (and hopefully better seizure control). In the setting of an epilepsy clinic, after review of MRIs of 48 (mostly adult) patients with insular/perinsular epilepsy, Chevrier et al.⁷² found neoplastic lesion in 27%,

malformation of cortical development in 21%, vascular malformation in 19%, and atrophy/gliosis from an acquired insult in 17%. Other miscellaneous findings included a case of Rasmussen encephalitis and nonspecific insular millimetric T2 signal abnormalities. Refractoriness to antiepileptic drug treatment was present in 56% (100% for patients with malformations of cortical development, 50% in the presence of atrophy/gliosis from acquired insults, 39% for neoplastic lesions, and 22% for vascular malformations). In nontumoral epilepsy surgery series (in which patients undergo a comprehensive presurgical evaluation and the objective was to gain seizure control), the most frequently identified lesions are focal cortical dysplasia followed by cavernomas and gliosis.^{19,39,63,64,73} In insular (adult more than pediatric) epilepsy surgery series or case reports, patients with normal MRI are not uncommon.^{7,32,34,50,74} In a study by Gras-Combe et al.,¹⁹ 5 of the 6 (86%) operated patients with nontumoral IE explored by stereo-encephalographic had a normal-appearing insula on MRI. Histopathologic analyses of the resected epileptogenic insula in four of these five patients revealed a subtle cortical dysplasia. In a recent appraisal of nontumoral/nonvascular epilepsy surgeries requiring an operculoinsular cortectomy at our institution, MRI of the operculoinsular area was normal or revealed questionable nonspecific findings in 18 (72%) of 25 patients.¹² Although careful inspection of the insula on MRI can identify a slight signal change on T2/fluid attenuated inversion recovery sequences suggestive of a subtle focal cortical dysplasia,^{7,62} it must be noted that insular/subinsular bright spots are common in both healthy participants and refractory noninsular epileptic patients from enlarged perivascular spaces (Virchow–Robin spaces).⁷⁵

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy

Proton magnetic resonance spectroscopy is a noninvasive method previously proven beneficial in the diagnosis of medial temporal lobe epilepsy by revealing a decrease in N-acetylaspartate (NAA) concentrations ([NAA]) within the pathologic hippocampus.^{76,77} In addition to the hippocampus, Capizzano et al.⁷⁸ found in such patients [NAA] reductions in the ipsilateral temporo-opercular, lateral temporal, and insular cortices. We recently assessed the value of proton magnetic resonance spectroscopy in identifying IE on 22 pharmacoresistant epileptic patients: 12 with insular seizures and 10 with extra-insular seizures.⁷⁹ Ipsilateral and contralateral insular [NAA] and NAA/creatinine ratios were found to be similar in both patient groups. No significant differences in [NAA] or NAA to creatinine ratios were found between the insular group, noninsular group, and healthy controls. [NAA] and NAA/creatinine asymmetry indices correctly lateralized the seizure focus in only 16.7% and 0% of patients, respectively. These poor results could possibly be related to the difficulty in measuring metabolites within the insula.

Interictal ¹⁸Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography and Ictal Single-Photon Computed Tomography

Although the value of ictal single-photon computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) has

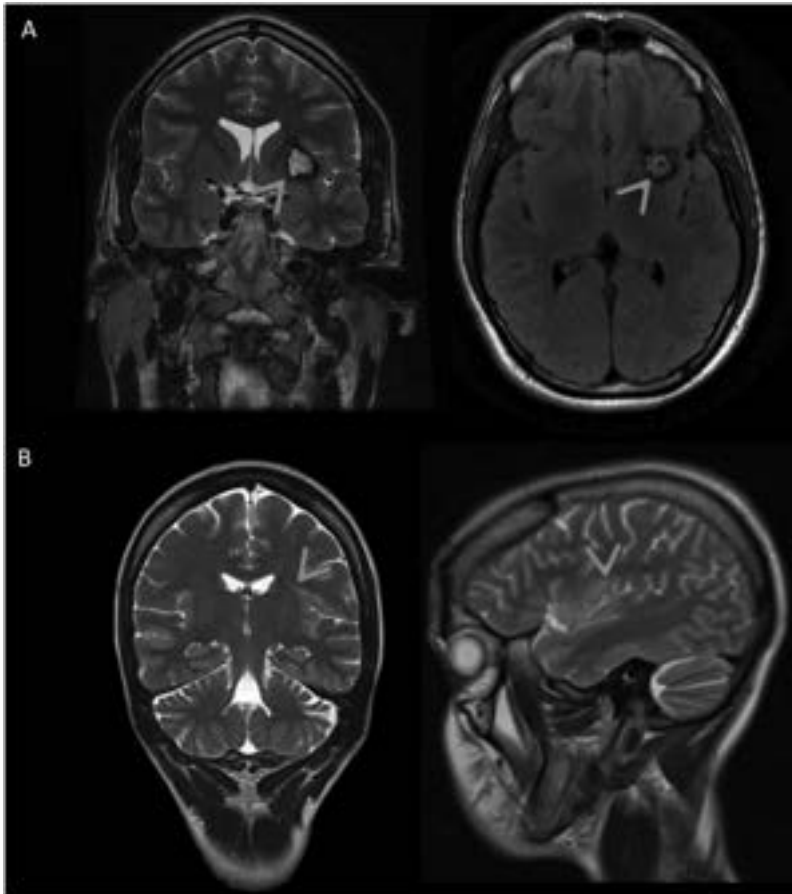


FIG. 2. Magnetic resonance anatomic scans of two patients with insular lesions. **A**, Patient 1 has a cavernoma in the left insula, as visualized on coronal (left) and axial (right) images acquired with T2 and fluid attenuated inversion recovery sequences, respectively. **B**, Patient 2 has a subtle focal cortical dysplasia over the dorsal part of the left insula, as revealed by FLAIR magnetic resonance sequences.

been well established for medial temporal lobe epilepsy, it has not been well studied in IE (Figs. 1B and 1C). In the pediatric series of operculoinsular–perisylvian epilepsy surgeries, Weil et al.⁵⁸ found concordant insular hyperperfusion in 7 (54%) of 13 children on ictal SPECT and concordant insular/perisylvian metabolic changes in 4 (36%) of 11 patients. In a study by Dylgieri et al.,³⁹ PET showed a well-localized hypometabolism concordant with the operculoinsular focus in only one subject, whereas it was more extended or multifocal in the six others. Finally, in a more recent adult surgical series of nontumoral operculoinsular surgeries, Gras-Combe et al.¹⁹ reported concordant hypometabolism in all five subjects who had a PET. Our group recently reviewed PET and SPECT findings in a group of 18 patients with OIE confirmed by the presence of an operculoinsular epileptogenic lesion or were nonlesional but had a good surgical outcome (Engel I) for more than 12 months. We found that ictal SPECT disclosed maximal increased perfusion in the ipsilateral operculoinsular region in 65% of patients with OIE. Eighteen percent had multifocal non-localizing activations while the rest had falsely localizing activations in areas known to be structurally and functionally connected to the insula: medial temporal lobe, orbitofrontal gyrus, cingulate gyrus, and contralateral insula. Secondary milder activations in the same regions were common (53%). We also found that interictal PET revealed localized hypometabolism in or close to the operculoinsular region in 29% of cases and lateralized hypometabolism

in the operculoinsular region and adjacent frontotemporal areas in 18%. No significant hypometabolism was found in 29% and a falsely localizing hypometabolic area was noted in 24%. In comparison with an age- and sex-matched group of patients with medial temporal lobe epilepsy and good outcome after anterior temporal lobectomy, ictal SPECT showed a concordant hyperperfusion in the ipsilateral anterior temporal lobe in 75% of patients (42% of whom had milder activation of the insula) and interictal PET showed in all subjects a concordant hypometabolism in the anterior temporal lobe anterior temporal (which extended in the insula in 25%). Hence, ictal SPECT seems to be of moderate value in the identification of OIE while PET findings were less localizing and should be interpreted with more caution. Further study of larger series is obviously required.

Magnetoencephalography

Magnetoencephalography is a more recent imaging modality in the presurgical evaluation of focal epilepsy that has proven helpful in the detection of epileptogenic foci even in patients with inconclusive traditional noninvasive investigations (Fig. 1D).⁸⁰ Magnetoencephalography is directly sensitive to neuronal activity because it measures magnetic fields engendered by discharges coordinated within activated (few square centimeters) brain regions. Although MEG is in principle more sensitive to neuronal

activity from superficial than deep-seated structures, traditional single equivalent current dipole modeling (sECD) of MEG spikes can reveal insular⁶¹ and peri-insular sources. Park et al. reported two patients with IE caused by a cavernous angioma, in which MEG spikes localized to the perilesional area (as opposed to EEG-MEG co-localization orienting toward the temporal pole).⁸¹ Heers' group reported good surgical outcome in two patients with occult peri-insular epilepsy, for which MEG was judged satisfactory and detected suprasylvian or posterior insular sources.⁸² We investigated 14 patients with lesional or intracranial EEG-proven insular seizures using sECD modeling of MEG spikes.⁸³ Tight anterior and posterior operculoinsular clusters of dipoles were observed in seven and two patients, respectively, while four patients had diffuse perisylvian dipoles. Magnetoencephalography was superior to both PET and SPECT in the identification of the insular seizure focus; insular involvement was suspected by PET in only one of seven and by SPECT in two of seven patients with anterior operculoinsular seizures. Focal resection in six of seven patients with anterior or posterior operculoinsular clusters of dipoles resulted in seizure freedom, whereas both surgically treated patients with scattered perisylvian spike sources had an Engel II seizure outcome. When complete resection of the MEG cluster was performed (five patients), seizure freedom was always achieved. Notably, one patient with inadequate icEEG insular coverage had an insular resection based solely on MEG results, resulting in seizure freedom.

One major limitation of the sECD approach is the explicit assumption that the number of sources is known *a priori*; often sources of MEG spikes are modeled with a single dipole. However, because many cortical regions connected to the insula may spike simultaneously, the accuracy of sECD source localization may be severely hampered.⁸⁴ As opposed to sECD modeling, distributed source modeling attempts to explain the magnetic field of MEG spikes by a large number of simultaneously active sources distributed along the cortical surface.⁸⁵ This feature allows the analysis of dynamic interactions among brain regions, that is, imaging brain networks. Brain networks of focal epilepsies can be analyzed using MEG and provide key information for the localization of seizure onset zones and surgical outcome.^{86,87} Using this approach, we recently investigated, for the first time, the epileptic networks of the insula in 18 patients with IE to define potential network signatures of epileptic activity in subregions of the insula and orient the intracranial investigations to a more localized area.⁸⁸ We showed that the anterior insular network involves lateral, medial, and inferior frontal regions, whereas the posterior insula was more connected to the lateral portions of the parietal and temporal lobes. This differential network pattern goes in hand with various structural and functional connectivities of the subregions of the insula.^{89,90} In addition, independent spike propagation patterns were observed, in which the anterior, inferior, and posterior insulae propagate along anteroposterior, ventrodorsal, and posterolateral axes, respectively.

The results of those studies and others provide supportive evidence for the utility of MEG in the presurgical evaluation of IE.^{61,81–83} Insular localization, as confirmed by invasive EEG or by the presence of an insular lesion on MRI, is achieved in most

patients using sECD with MEG. Magnetoencephalography-guided epilepsy surgery often results in favourable seizure control, especially when complete resection of the MEG cluster is performed.^{61,81–83} In addition, specific signatures of functional connectivity during spikes and spike propagation within subregions of the insula using distributed source modeling may be useful in refining the insular epileptic focus.⁸⁸

Genetic Testing

When MRI fails to identify an epileptogenic lesion, one possible explanation is that an underlying lesion is present but is so subtle that it is undetected by standard MRI. This is supported by histopathologic analyses of resected epileptogenic insula in patients with normal MRI, which have revealed subtle cortical dysplasias.¹⁹ Another potential explanation is that insular seizures are related to a genetic defect. For instance, we have encountered two MRI-negative patients with predominantly nocturnal seizures and mutations in acetylcholine nicotinic receptors: the first, who had a heterozygous missense mutation in the *CHRNA4* gene and a right posterior insulo-opercular focus, benefited from epilepsy surgery (Engel 1); and the second with bilateral orbitofrontal-insular foci harbored a heterozygous missense mutation in the *CHRNA4* gene. Functional testing is underway to determine if these mutations are benign polymorphisms or truly pathogenic. Interestingly, PET studies using a high-affinity agonist at the $\alpha 4\beta 2$ acetylcholine nicotinic receptors have revealed that cortical nicotinic acetylcholine receptor density was highest in the insular and anterior cingulate cortices.⁹¹ We also recently identified a mutation in *SYN1* on chromosome Xp11-q21 in a French Canadian family segregating focal epilepsy with reflex bathing seizures and autistic spectrum disorder.⁹² In this particular family, multimodal noninvasive investigations suggested a larger epileptic network, which included not only the insula but also temporal and parietal structures.⁴⁴ Obviously, both explanations are not mutually exclusive because mutations can lead to developmental cortical malformations. Indeed, Baulac et al.⁹³ reported a patient with nonlesional focal epilepsy and a *DEPDC5* mutation for which histopathologic analysis of the resected insular tissue disclosed a subtle focal cortical dysplasia. Further work is required to determine the prevalence of genetic mutations in OIE and notably its impact on epilepsy surgery consideration.

CONCLUSION

A nonnegligible proportion of patients with intractable epilepsy have an epileptogenic zone involving the insula. Cumulative work over the years has refined the clinical presentations of IE. Limited data suggest that noninvasive tests (MRI, SPECT, and especially MEG) may provide some additional supporting information. The combination of semiological features and findings from noninvasive localization tests can help identify the subset of patients for whom insular coverage with depth electrodes is warranted. This will be addressed in detail by Ryvlin and Picard elsewhere in this topical issue. In some selected cases with highly concordant semiology and paraclinical findings, direct surgery may even be contemplated. Ultimately,

increased recognition of IE should translate into improved surgical outcomes.

REFERENCES

1. Penfield W, Faulk ME Jr. The insula; further observations on its function. *Brain* 1955;78:445–470.
2. Penfield W, Kristiansen K. *Epileptic seizure patterns*. Springfield: Charles C Thomas, 1951.
3. Roper SN, Levesque MF, Sutherling WW, et al. Surgical treatment of partial epilepsy arising from the insular cortex. Report of two cases. *J Neurosurg* 1993;79:266–269.
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, et al. 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):S37–S56.
7. Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:510–520.
8. Levitt MR, Ojemann JG, Kuratani J. Insular epilepsy masquerading as multifocal cortical epilepsy as proven by depth electrode. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5:365–367.
9. Robles SG, Gelisse P, El Fertit H, et al. Parasagittal transinsular electrodes for stereo-EEG in temporal and insular lobe epilepsies. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:368–378.
10. Isnard J, Mauguire F. The insula in partial epilepsy [in French]. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:17–26.
11. Isnard J. Insular epilepsy: a model of cryptic epilepsy. The Lyon experience [in French]. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:746–749.
12. Bouthillier A, Nguyen D. Epilepsy surgeries requiring an operculoinsular cortectomy: operative technique and results. *Neurosurgery* 2017 In press.
13. Geevasinga N, Archer JS, Ng K. Choking, asphyxiation and the insular seizure. *J Clin Neurosci* 2014;21:688–689.
14. Montavont A, Mauguire F, Mazzola L, et al. On the origin of painful somatosensory seizures. *Neurology* 2015;84:594–601.
15. Cascino G, Karnes W. Gustatory and second sensory seizures associated with lesions in the insular cortex seen on magnetic resonance imaging. *J Epilepsy* 1990;3:185–187.
16. Dionisio S, Koenig A, Murray J, et al. A gut feeling about insular seizures. *BMJ Case Rep* 2011;2011.
17. Rossetti AO, Mortati KA, Black PM, et al. Simple partial seizures with hemispheric phenomena and dysgeusia: an insular pattern. *Epilepsia* 2005;46:590–591.
18. Mortati KA, Arnedo V, Post N, et al. Sutton's law in epilepsy: because that is where the lesion is. *Epilepsy Behav* 2012;24:279–282.
19. Gras-Combe G, Minotti L, Hoffmann D, et al. Surgery for nontumoral insular epilepsy explored by stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016;79:578–588.
20. Mazzola L, Isnard J, Peyron R, et al. Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain* 2009;146:99–104.
21. Denis DJ, Marouf R, Rainville P, et al. Effects of insular stimulation on thermal nociception. *Eur J Pain* 2016;20:800–810.
22. Nesbitt AD, Kosky CA, Leschziner GD. Insular seizures causing sleep-related breathlessness. *Lancet* 2013;382:1756.
23. von Lehe M, Wellmer J, Urbach H, et al. Epilepsy surgery for insular lesions. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:755–761.
24. Catenoix H, Isnard J, Guenot M, et al. The role of the anterior insular cortex in ictal vomiting: a stereotactic electroencephalography study. *Epilepsy Behav* 2008;13:560–563.
25. Cukiert A, Forster C, Andrioli MS, et al. Insular epilepsy. Similarities to temporal lobe epilepsy. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:126–128.
26. Proserpio P, Cossu M, Francione S, et al. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia* 2011;52:1781–1791.
27. Schwartz T. Insular seizures: have we been missing the boat? *Epilepsy Curr* 2005;5:147–148.
28. Barba C, Barbati G, Minotti L, et al. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal “plus” epilepsies. *Brain* 2007;130:1957–1967.
29. Suwanpakdee P, Bulacio J, Noviauwaty I, et al. Is classical mesial-temporal seizure semiology actually perisylvian? american epilepsy society/annual_meeting 2015.
30. Davis KA, Cantor C, Maus D, et al. A neurological cause of recurrent choking during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008;4:586–587.
31. Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia* 2006;47:755–765.
32. Dobesberger J, Ortler M, Unterberger I, et al. Successful surgical treatment of insular epilepsy with nocturnal hypermotor seizures. *Epilepsia* 2008;49:159–162.
33. Ryvlin P, Rheims S, Risse G. Nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(suppl 2):83–86.
34. Zhang H, Yao Q, Zhao X, et al. A hypermotor seizure with a focal orbital frontal lesion originating in the insula: a case report. *Epilepsy Res* 2008;82:211–214.
35. Proserpio P, Cossu M, Francione S, et al. Epileptic motor behaviors during sleep: anatomo-electro-clinical features. *Sleep Med* 2011;12(suppl 2):S33–S38.
36. Ferri L, Bisulli F, Nobili L, et al. Auditory aura in nocturnal frontal lobe epilepsy: a red flag to suspect an extra-frontal epileptogenic zone. *Sleep Med* 2014;15:1417–1423.
37. Levy A, Tran Phuoc Y, Boucher O, et al. Operculo-insular epilepsy: scalp and intracranial electroencephalographic findings. *J Clin Neurophysiol* 2017 In press.
38. Nobili L, Cossu M, Mai R, et al. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. *Neurology* 2004;62:482–485.
39. Dylgieri S, Taussig D, Chipaux M, et al. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study. *Seizure* 2014;23:300–308.
40. 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;92:397–404.
41. Thompson SA, Alexopoulos A, Bingaman W, et al. Auditory aura in frontal opercular epilepsy: sounds from afar. *Epileptic Disord* 2015;17:150–155.
42. Blauwblomme T, Kahane P, Minotti L, et al. Multimodal imaging reveals the role of gamma activity in eating-reflex seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1171–1173.
43. Xiao H, Tran TP, Petrin M, et al. Reflex operculoinsular seizures. *Epileptic Disord* 2016;18:19–25.
44. Nguyen DK, Rouleau I, Senechal G, et al. X-linked focal epilepsy with reflex bathing seizures: characterization of a distinct epileptic syndrome. *Epilepsia* 2015;56:1098–1108.
45. Tran TP, Truong VT, Wilk M, et al. Different localizations underlying cortical gelastic epilepsy: case series and review of literature. *Epilepsy Behav* 2014;35:34–41.
46. Gschwind M, Picard F. Ecstatic epileptic seizures: a glimpse into the multiple roles of the insula. *Front Behav Neurosci* 2016;10:21.
47. Landtblom AM, Lindehammar H, Karlsson H, et al. Insular cortex activation in a patient with “sensed presence”/ecstatic seizures. *Epilepsy Behav* 2011;20:714–718.
48. Picard F, Craig AD. Ecstatic epileptic seizures: a potential window on the neural basis for human self-awareness. *Epilepsy Behav* 2009;16:539–546.
49. Anzellotti F, Franciotti R, Bonanni L, et al. Persistent genital arousal disorder associated with functional hyperconnectivity of an epileptic focus. *Neuroscience* 2010;167:88–96.
50. Chiosa V, Granziera C, Spinelli L, et al. Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring. *Epileptic Disord* 2013;15:148–157.
51. Lanz M, Oehl B, Brandt A, et al. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure* 2011;20:167–172.
52. Seeck M, Zaim S, Chaves-Vischer V, et al. Ictal bradycardia in a young child with focal cortical dysplasia in the right insular cortex. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:177–181.
53. Surges R, Scott CA, Walker MC. Peri-ictal atrioventricular conduction block in a patient with a lesion in the left insula: case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2009;16:347–349.
54. Tayah T, Savard M, Desbiens R, et al. Ictal bradycardia and asystole in an adult with a focal left insular lesion. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:1885–1887.

55. Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, et al. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006;47:737–744.
56. Al-Otaibi F, Wong SW, Shoemaker JK, et al. The cardioinhibitory responses of the right posterior insular cortex in an epileptic patient. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:390–397.
57. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res* 2006;16:6–11.
58. Weil AG, Le NM, Jayakar P, et al. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 2: outcome following resective surgery. *J Neurosurg Pediatr* 2016;18:523–535.
59. Mindruta I, Minotti L, Montavont A, et al. Clinical semiology and surgery outcome of seizures originating in the perisylvian operculum based on stereo-electroencephalographic (seEG) studies. *American epilepsy society/annual_meeting* 2012;2012.
60. Tao JX, Ray A, Hawes-Ebersole S, et al. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia* 2005;46:669–676.
61. Kakisaka Y, Iwasaki M, Alexopoulos AV, et al. Magnetoencephalography in fronto-parietal opercular epilepsy. *Epilepsy Res* 2012;102:71–77.
62. Kaido T, Otsuki T, Nakama H, et al. Complex behavioral automatism arising from insular cortex. *Epilepsy Behav* 2006;8:315–319.
63. von Lehe M, Wellmer J, Urbach H, et al. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain* 2009;132:1048–1056.
64. Weil AG, Fallah A, Lewis EC, et al. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 1: invasive monitoring using the parasagittal transinsular apex depth electrode. *J Neurosurg Pediatr* 2016;18:511–522.
65. Barbosa BJ, Dimostheni A, Teixeira MJ, et al. Insular gliomas and the role of intraoperative assistive technologies: results from a volumetry-based retrospective cohort. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;149:104–110.
66. Hervey-Jumper SL, Li J, Osorio JA, et al. Surgical assessment of the insula. Part 2: validation of the Berger-Sanaï zone classification system for predicting extent of glioma resection. *J Neurosurg* 2016;124:482–488.
67. Ius T, Pauletto G, Isola M, et al. Surgery for insular low-grade glioma: predictors of postoperative seizure outcome. *J Neurosurg* 2014;120:12–23.
68. Lang FF, Olansen NE, DeMonte F, et al. Surgical resection of intrinsic insular tumors: complication avoidance. *J Neurosurg* 2001;95:638–650.
69. Michaud K, Duffau H. Surgery of insular and paralimbic diffuse low-grade gliomas: technical considerations. *J Neurooncol* 2016;130:289–298.
70. Yasargil M, Krisht A, Türe U, et al. Microsurgery of insular gliomas Part VI: surgical treatment and outcome. *Contemp Neurosurg* 2002;24:1–8.
71. Zentner J, Meyer B, Stangl A, et al. Intrinsic tumors of the insula: a prospective surgical study of 30 patients. *J Neurosurg* 1996;85:263–271.
72. Chevrier MC, Bard C, Guilbert F, et al. Structural abnormalities in patients with insular/peri-insular epilepsy: spectrum, frequency, and pharmacoresistance. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:2152–2156.
73. Malak R, Bouthillier A, Carmant L, et al. Microsurgery of epileptic foci in the insular region. *J Neurosurg* 2009;110:1153–1163.
74. Krieger MF, Roberts DW, Jobst BC. Orbitofrontal and insular epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2012;29:385–391.
75. Song CJ, Kim JH, Kier EL, et al. MR imaging and histologic features of subinsular bright spots on T2-weighted MR images: virchow-Robin spaces of the extreme capsule and insular cortex. *Radiology* 2000;214:671–677.
76. Mendes-Ribeiro JA, Soares R, Simoes-Ribeiro F, et al. Reduction in temporal N-acetylaspartate and creatine (or choline) ratio in temporal lobe epilepsy: does this 1H-magnetic resonance spectroscopy finding mean poor seizure control? *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1998;65:518–522.
77. Xu MY, Ergene E, Zagardo M, et al. Proton MR spectroscopy in patients with structural MRI-negative temporal lobe epilepsy. *J Neuroimaging* 2015;25:1030–1037.
78. Capizzano AA, Vermathen P, Laxer KD, et al. Multisection proton MR spectroscopy for mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1359–1368.
79. Aitouche Y, Gibbs SA, Gilbert G, et al. Proton MR spectroscopy in patients with nonlesional insular cortex epilepsy confirmed by invasive EEG recordings. *J Neuroimaging* 2017 In press.
80. Stefan H, Rampp S, Knowlton RC. Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy Behav* 2011;20:172–177.
81. Park HM, Nakasato N, Tominaga T. Localization of abnormal discharges causing insular epilepsy by magnetoencephalography. *Tohoku J Exp Med* 2012;226:207–211.
82. Heers M, Rampp S, Stefan H, et al. MEG-based identification of the epileptogenic zone in occult peri-insular epilepsy. *Seizure* 2012;21:128–133.
83. Mohamed IS, Gibbs SA, Robert M, et al. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:1950–1959.
84. Alarcon G, Guy CN, Binnie CD, et al. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:435–449.
85. Baillet S, Riera JJ, Marin G, et al. Evaluation of inverse methods and head models for EEG source localization using a human skull phantom. *Phys Med Biol* 2001;46:77–96.
86. Dai Y, Zhang W, Dickens DL, et al. Source connectivity analysis from MEG and its application to epilepsy source localization. *Brain Topogr* 2012;25:157–166.
87. Malinowska U, Badier JM, Gavaret M, et al. Interictal networks in magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp* 2014;35:2789–2805.
88. Zerouali Y, Pouliot P, Robert M, et al. Magnetoencephalographic signatures of insular epileptic spikes based on functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 2016;37:3250–3261.
89. Deen B, Pitskel NB, Pelphey KA. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cereb Cortex* 2011;21:1498–1506.
90. Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, et al. The corticocortical structural connectivity of the human insula. *Cereb Cortex* 2017;27:1216–1228.
91. Picard F, Bruel D, Servent D, et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. *Brain* 2006;129:2047–2060.
92. Fassio A, Patry L, Congia S, et al. SYN1 loss-of-function mutations in autism and partial epilepsy cause impaired synaptic function. *Hum Mol Genet* 2011;20:2297–2307.
93. Baulac S, Ishida S, Marsan E, et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol* 2015;77:675–683.