

# CARACTERIZACIÓN DEL PAPEL DE LA ÍNSULA EN EL CONTROL CARDIOVASCULAR: ESTUDIO MEDIANTE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA INTRACRANEAL

Álvaro Sánchez Larsen

---

TESI DOCTORAL UPF / 2023

DIRECTOR DE LA TESI

Dr. Rodrigo Rocamora Zúñiga (Unidad de Monitorización de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital del Mar de Barcelona. Departament de Medicina i Ciències de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona)

DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA VIDA





A Elena, por su paciencia y amor incondicional

A mi familia, por servirme de inspiración cada día desde que tengo memoria



## Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi director, Rodrigo, el darme la oportunidad de realizar esta tesis y supervisar su realización.

Me siento enormemente agradecido por la ayuda y trabajo que me ha prestado todo el personal de la UME del Hospital del Mar, en particular Cristina, Eva e Isabel, quienes asumieron el trabajo que conllevaba el estudio con la misma eficacia y alegría con la que lo hacen todo.

Especial mención merece Alessandro, quien ha actuado como mi tutor sin serlo, ayudándome tanto con el planteamiento del trabajo como con las estimulaciones, sin olvidar las veces que me ha alojado en su casa en mis viajes a Barcelona.

Quiero extender mi gratitud al Servicio de Cardiología por cederme el dispositivo TFHM para nuestros registros, y agradezco de corazón la inestimable ayuda de Miguel, a quien tantas veces he tenido que incordiar durante estos años.

Agradezco a mis compañeros del Servicio de Neurología de Albacete, principalmente a Tomás, las facilidades que me siempre me han dado para poder viajar a Barcelona.

También me gustaría agradecer el trabajo de Jav en la corrección del lenguaje de los artículos y de Klaus en la realización de los cálculos estadísticos.

Por último, quiero agradecer a mi familia el ánimo que me han prestado siempre, pero sobre todo a Elena por su constante apoyo, su paciencia y por tantos sacrificios por mis diferentes ambiciones laborales y científicas.



## Resumen

La ínsula es una región cerebral que participa en la regulación del sistema nervioso autonómico, pero su papel en el control cardiovascular central no está bien definido en la actualidad. Realizamos un estudio observacional y prospectivo con el objetivo de analizar los cambios en distintas variables cardíacas y vasculares inducidos por la activación del córtex insular mediante una estimulación eléctrica directa realizada durante estudios estéreo-electroencefalográficos en pacientes con epilepsia refractaria. Pudimos observar que la estimulación insular bilateral produjo una significativa respuesta cardíaca cronotrópica e ionotrópica negativa. Sin embargo, la activación insular derecha indujo una respuesta vasopresora significativa, mientras que la estimulación insular izquierda produjo una respuesta vasodilatadora significativa. No se observaron diferencias funcionales entre las regiones anterior y posterior insulares en cada hemisferio. Estos resultados contribuyen a caracterizar la función moduladora cardiovascular de la ínsula humana, sugiriendo que la regulación sobre el ritmo y la contractilidad cardíaca se realiza de forma independiente de su función reguladora vascular.





## **Abstract**

The insula is a brain area involved in the autonomic nervous system regulation, but its role in the central cardiovascular control is not well defined so far. We conducted an observational and prospective study that aimed to analyze the variations in different cardiac and vascular variables induced by activation of the insular cortex by direct electrical stimulation performed during stereo-electroencephalographic studies in patients with refractory epilepsy. We observed that the stimulation of right and left insulae produced a significant cardiac chronotropic and ionotropic negative response. By contrast, the right insular activation induced a significant vasopressor response, whereas the left insular stimulation produced a significant vasodilator response. No functional differences among anterior and posterior insular regions in each hemisphere were observed. These results further contribute to the characterization of the cardiovascular modulatory function of the human insula, suggesting that the regulation of cardiac rhythm and contractility is performed independently of its vascular regulatory function.



## Prefacio

*Carthago delenda est*

**Catón el Viejo**

En los últimos años hemos podido ser testigos de increíbles avances científicos en el campo de la medicina. Los rudimentarios registros electroencefalográficos y tomografías de rayos X han dado paso a sofisticados estudios de neuroimagen y complejos análisis de conectividad neuronal. Sin embargo, a pesar del desarrollo tecnológico y científico, muchos aspectos de la neuroanatomía funcional siguen todavía por descubrir. Tal vez esa fuera una de las razones que más me atrajo de la neurología, el deseo de comprender, de aprender y de descubrir en funcionamiento del cerebro humano. Creo que esa misma razón fue la que me hizo interesarme por la ínsula, territorio ignoto con una variedad de funciones tan interesantes como poco esclarecidas. La providencia me situó en el sitio justo en el momento exacto, y el interés y apoyo de mis compañeros del Hospital del Mar, en particular de Rodrigo, quien a la postre dirigiría mi tesis, me ilusionó y entusiasmó de tal manera que Barcelona y Albacete resultaron virtualmente unidas. Varios años después el proyecto por fin ha llegado a buen puerto. El trabajo, esfuerzo y sacrificios realizados han dado unos valiosos frutos. Pudimos desentrañar una parte función muy relevante de la ínsula del ser humano: su papel en la regulación cardiovascular. Estos resultados se publicaron en dos revistas científicas de renombre y se expusieron en dos congresos internacionales de epilepsia. Siento un gran orgullo por lo logrado y reconozco que me sorprende la complejidad e importancia de estos hallazgos, los cuales sobrepasan la mera descripción de la función fisiológica de una parte del cerebro y podrían presentar aplicabilidad diagnóstica y potencial terapéutico futuro en diferentes patologías. Sin embargo, considero que mi mayor recompensa han sido las amistades forjadas en el transcurso de estos años. El nivel de humanidad, compañerismo, afecto y apoyo que siento de mis compañeros del Hospital del Mar cada vez que vuelvo al Barcelona es tan conmovedor que no puedo describirlo con palabras. Gracias de corazón a todos los que han hecho posible este trabajo.



# Índice

	Pág.
Resumen .....	vii
Prefacio .....	xi
Lista de acrónimos .....	xvi
Lista de figuras .....	xviii
Lista de tablas .....	xix
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. LÓBULO DE LA ÍNSULA: ANATOMÍA, CONECTIVIDAD Y FUNCIONES .....	3
1.1.1. Repaso anatómico y de la citoarquitectura insular .....	3
1.1.2. Origen filogenético de la ínsula .....	5
1.1.3. Conectividad insular .....	7
1.1.4. Funciones de la ínsula .....	9
1.1.4.1. Somatosensorial .....	10
1.1.4.2. Sensibilidad visceral y función autonómica .....	11
1.1.4.3. Audición .....	12
1.1.4.4. Gusto .....	13
1.1.4.5. Olfato .....	13
1.1.4.6. Interpretación y modulación de emociones y sentimientos. Empatía .....	14
1.1.4.7. Otras funciones: vestibular, lenguaje, control motor .....	15
1.2. SISTEMA NERVIOSO AUTONÓMICO. RED AUTONÓMICA CENTRAL .....	16
1.3. CONTROL CARDIOVASCULAR DE LA CORTEZA CEREBRAL .....	19
1.3.1. Análisis de la función cardiovascular durante la estimulación eléctrica cerebral .....	20
1.4. <i>SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPSY</i> (SUDEP): DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ..	22
2. HIPÓTESIS .....	27
3. OBJETIVOS .....	29
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	31
4.1. Diseño de estudio .....	31
4.2. Criterios de inclusión .....	31
4.3. Criterios de exclusión .....	31

4.4. Selección de la muestra: centros e investigadores, población y reclutamiento .....	32
4.5. Implantación de electrodos cerebrales profundos: indicación, procedimiento quirúrgico y localización anatómica de los electrodos .....	33
4.6. Protocolo de estimulación eléctrica intracerebral .....	35
4.7. Variables del estudio .....	36
4.8. Medición y análisis de las variables .....	37
4.9. Rangos de normalidad de los parámetros hemodinámicos en la población sana .....	41
4.10. Registro de las variables. Análisis de la variabilidad .....	42
4.11. Análisis estadístico .....	43
4.12. Estimación del tamaño muestral necesario .....	44
4.13. Cuestiones éticas y seguridad del estudio .....	45
5. RESULTADOS .....	49
5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA COHORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES .....	50
5.2. ESTUDIO DE LA RESPUESTA CARDIACA A LAS ESTIMULACIONES ELÉCTRICAS INSULARES .....	52
5.2.1. Publicaciones asociadas .....	52
5.2.2. Presentaciones en congresos .....	52
5.2.3. Exposición del estudio .....	53
5.3. ESTUDIO DE LA RESPUESTA VASCULAR PERIFÉRICA A LAS ESTIMULACIONES ELÉCTRICAS INSULARES .....	63
5.3.1. Publicaciones asociadas .....	63
5.3.2. Presentaciones en congresos .....	63
5.3.3. Exposición del estudio .....	64
6. DISCUSIÓN .....	73
6.1. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE REGULACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA .....	74
6.1.1. Papel de la ínsula en la regulación del ritmo cardiaco .....	75
6.2. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE REGULACIÓN DE LA CONTRACTILIDAD CARDIACA .....	78
6.2.1. Papel de la ínsula en la regulación de la contractilidad cardiaca .....	79
6.3. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR .....	79
6.3.1. Papel de la ínsula en la regulación del tono vascular .....	81

6.4. POTENCIAL CLÍNICO DE LOS HALLAZGOS. RELACIÓN ENTRE LA PATOLOGÍA INSULAR Y LAS ALTERACIONES CARDIOVASCULARES .....	83
6.4.1. Papel de la ínsula en los trastornos del ritmo cardiaco .....	83
6.4.2. Papel de la ínsula en los trastornos del tono vascular periférico .....	85
6.4.3. Papel de la ínsula en la miocardiopatía estructural .....	87
6.4.4. Papel de la ínsula en la muerte súbita y SUDEP .....	89
6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	91
7. CONCLUSIÓN .....	93
8. BIBLIOGRAFÍA .....	95
9. ANEXOS .....	115
9.1. Artículo 1. ....	115
9.2. Artículo 2. ....	118
9.3. Artículo 3. ....	128
9.4. Artículo 4. ....	131
9.5. Artículo 5. ....	141
9.6. Tabla suplementaria 1. ....	143
9.7. Figura Suplementaria 1. ....	144

## Listado de acrónimos

BP	Presión arterial
BRS	Sensibilidad del reflejo barorreceptor
BRV	Brivaracetam
CI	Índice del gasto cardiaco
CLB	Clobazam
CO	Gasto cardiaco
COVID-19	Infección por coronavirus tipo 2
CSUR	Centros, servicios y unidades de referencia del sistema nacional de salud
CVP	Presión venosa central
DBP	Presión arterial diastólica
DTI	Imagen de tractografía por tensor de difusión
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
ERN	Red europea de referencia para epilepsia. Esta red también recibe el nombre de EpiCARE
E-stim	Estimulación eléctrica cerebral de alta frecuencia
ESL	Eslicarbazepina
ICG	Bioimpedancia transtorácica
HR	Frecuencia cardiaca
LCS	Lacosamida
MBP	Presión arterial media
MNI152	Atlas de RMN cerebral desarrollado por el Instituto Neurológico de Montreal a partir las RMN cerebrales normalizadas de 152 controles sanos. Se acepta como el estándar de anatomía normal cerebral por el Consorcio Internacional de Mapeo Cerebral (ICBM)
PER	Perampanel
PET	Tomografía por emisión de positrones
PGES	Patrón de supresión electroencefalográfica generalizada postictal
RMN	Resonancia magnética
RMNf	Resonancia magnética funcional



RRI	Intervalo entre dos latidos o intervalo entre dos ondas R
SEEG	Estéreo-electroencefalograma
SISCOM	Sustracción de SPECT ictal-interictal corregistrada con RMN
SBP	Presión arterial sistólica
SI	Índice del volumen sistólico
SNA	Sistema nervioso autonómico
SNP	Sistema nervioso parasimpático
SNS	Sistema nervioso simpático
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SUDEP	Muerte súbita e inesperada en epilepsia
SV	Volumen de eyección ventricular o volumen sistólico
SVR	Resistencia vascular periférica, resistencia periférica total o precarga
SVRI	Índice de resistencia vascular periférica
TC	Tomografía computarizada
TFHM <sup>®</sup>	Task Force Haemodynamic Monitor <sup>®</sup>
UME	Unidad de Monitorización de Epilepsia
ZNS	Zonisamida

## Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Disposición anatómica de la ínsula y relación con estructuras colindantes .....	4
Figura 2. Subdivisiones de la ínsula según su composición citoarquitectónica y conectividad .....	5
Figura 3. Visión sagital del fascículo longitudinal superior o arcuato .....	7
Figura 4. Conectividad de las regiones anterior y posterior de la ínsula .....	9
Figura 5. Red autonómica central .....	18
Figura 6. Electrodo intracerebral Dixi Medical, robot ROSA™ y robot Neuromate® .....	37
Figura 7. Imagen del dispositivo Task Force Haemodynamic Monitor® .....	38
Figura 8. Colocación de los electrodos y sensores de ECG, presión arterial y bioimpedancia .....	39
Figura 9. Imagen de los sensores de presión arterial continua .....	40
Figura 10. Localización anatómica de las estimulaciones eléctricas insulares durante la SEEG en los pacientes del análisis HR, CO y SV .....	54
Figura 11. Variaciones en el CI durante las E-stim .....	57
Figura 12. Variaciones en el SI durante las E-stim .....	58
Figura 13. Variaciones en la HR durante las E-stim .....	59
Figura 14. Evolución de la HR durante la E-stim de ambas ínsulas .....	60
Figura 15. Localización anatómica de las estimulaciones eléctricas insulares durante la SEEG en los pacientes del análisis BP y SVR .....	64
Figura 16. Evolución de la MBP durante las E-stim a 3 mA de ambas ínsulas ...	66
Figura 17. Variaciones de la BP durante las E-stim a 3 mA .....	67
Figura 18. Variaciones del SVRI durante las E-stim a 3 mA .....	69
Figura 19. Hipotensión ictal grave y leve bradicardia durante crisis focal con desconexión del medio .....	86
Figura suplementaria 1: Valores de BP y SVRI medios antes y durante las E-stim a 3 mA .....	144

## Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Clasificación del SUDEP según grados de certeza diagnóstica .....	23
Tabla 2. Rangos de normalidad de las variables cardiovasculares estudiadas .....	41
Tabla 3. Características demográficas y de las E-stim de los pacientes .....	51
Tabla 4. Características demográficas y de las E-stim de los pacientes incluidos en el análisis de la HR, CO y SV .....	53
Tabla 5. Variación de la función cardiaca durante la estimulación eléctrica cerebral de ambas ínsulas, electrodos de control y estimulaciones simuladas ....	56
Tabla 6. Variaciones cardiacas durante las E-stim insulares derechas .....	61
Tabla 7. Variaciones cardiacas durante las E-stim insulares izquierdas .....	62
Tabla 8. Características demográficas y de las E-stim de los pacientes incluidos en el análisis de la BP y SVR .....	65
Tabla 9. Cambios en la BP durante las E-stim insulares a 3 mA .....	68
Tabla 10. Respuestas vasculares durante la E-stim de las distintas regiones insulares .....	68
Tabla 11. Cambios en la SVRI durante las E-stim insulares a 3 mA .....	70
Tabla Suplementaria 1. Localización de los electrodos según las coordenadas MNI152 .....	143



# 1. INTRODUCCIÓN

En la década de los 50, los estudios mediante estimulación cerebral directa intraquirúrgica realizados en el *Montreal Neurological Institute* por el doctor Wilder Penfield lograron revelar la función de gran parte de la corteza cerebral [Penfield & Jasper, 1954]. Dichos trabajos, realizados durante el proceso terapéutico de los pacientes con epilepsia, constituyen la piedra angular en el conocimiento de la neuroanatomía funcional. En la actualidad, los estudios de electroencefalografía intracraneal que se llevan a cabo durante el diagnóstico prequirúrgico de pacientes con epilepsia refractaria, tanto con implantación de electrodos profundos intracraneales como con mantas subdurales, permiten la posibilidad de estimular eléctricamente de manera directa diferentes regiones cerebrales, pudiendo evaluar la función generada por la activación de dichas regiones en un paciente despierto y en un entorno controlado. Sin embargo, hoy en día todavía nos encontramos lejos de comprender el complejo funcionamiento del cerebro humano.

El sistema nervioso autónomo (SNA) tiene una función reguladora de los sistemas homeostáticos corporales, entre los que se incluyen el sistema cardiovascular, respiratorio, genitourinario o gastrointestinal. El control neurológico del sistema cardiovascular se lleva a cabo de manera automática con enorme precisión, a través de múltiples arcos reflejos que se regulan entre sí, ejecutados por los componentes simpático y parasimpático del SNA. Existe una red neurológica autónoma central que se encarga de modular las respuestas autonómicas viscerales. Se piensa que las redes límbica y paralímbica son capaces de generar respuestas autonómicas a través de la integración de emociones y experiencias previas, aunque el mecanismo exacto por el cual realizan esta función no está bien dilucidado.

La ínsula cerebral o ínsula de Reil es una pequeña región cerebral que cuenta con sus propias circunvoluciones y sustancia blanca, por lo que es considerada como un lóbulo independiente. Se localiza topográficamente en una región cerebral profunda cubierta por los opérculos frontal, parietal y temporal, y rodeada por una densa red de grandes arterias situadas en la cisura de Silvio. La ínsula forma parte del circuito paralímbico y se integra dentro de la red autonómica central superior. A pesar de que se sabe que cuenta con una función reguladora autonómica importante, a día de hoy dicha función permanece en gran

medida desconocida. Debido a su localización, el abordaje quirúrgico de la ínsula es técnicamente complejo, lo que ha ocasionado que existan muy pocos estudios en los que haya sido explorada mediante estimulación directa intraquirúrgica [Penfield & Faulk, 1955; Oppenheimer et al., 1992a]. Por la misma razón, la implantación de electrodos profundos intracraneales en la ínsula se ha considerado tradicionalmente de alto riesgo, estando contraindicada la implantación de electrodos subdurales. En consecuencia, la mayor parte de las funciones fisiológicas de la ínsula se han estudiado en modelos animales o mediante la valoración de secuelas tras lesiones insulares en humanos. Sin embargo, inferir la función reguladora cardiovascular de la ínsula humana a través de estos estudios presenta importantes limitaciones. Además, gran parte de su cometido se relaciona con funciones especializadas en integración de información cognitiva de orden superior (interocepción, emociones, sentimientos, etcétera), por lo que su evaluación requiere de estudios con paradigmas diseñados específicamente para este cometido. Teniendo en cuenta lo anterior, no es de extrañar que parte de sus funciones sigan siendo poco conocidas en la actualidad.

Desentrañar la función del sistema nervioso central en el control cardiovascular es de suma importancia. Múltiples patologías derivan de una disfunción del eje neuro-cardíaco. Diversos estudios han reportado importantes alteraciones de la regulación autonómica tras sufrir un ictus o tras crisis epilépticas, dando lugar a trastornos del ritmo cardíaco, alteraciones de la contractilidad, síncope neuromediados, hipertensión esencial e incluso muerte súbita [van der Lende et al., 2016, Klingelhöfer & Sander, 1997, Oppenheimer & Cechetto, 2016]. Se ha relacionado la muerte súbita en epilepsia (SUDEP, del inglés *sudden unexpected death in epilepsy*) con los trastornos autonómicos acaecidos tras una crisis epiléptica, explicables por una profunda disfunción neurológica central postictal [Devinsky et al., 2016]. Aclarar el papel de las diferentes regiones del sistema nervioso central en la regulación cardiovascular daría pie a una mejor comprensión de la fisiopatología de estas complicaciones y posibilitaría la búsqueda de nuevas formas de tratamiento.

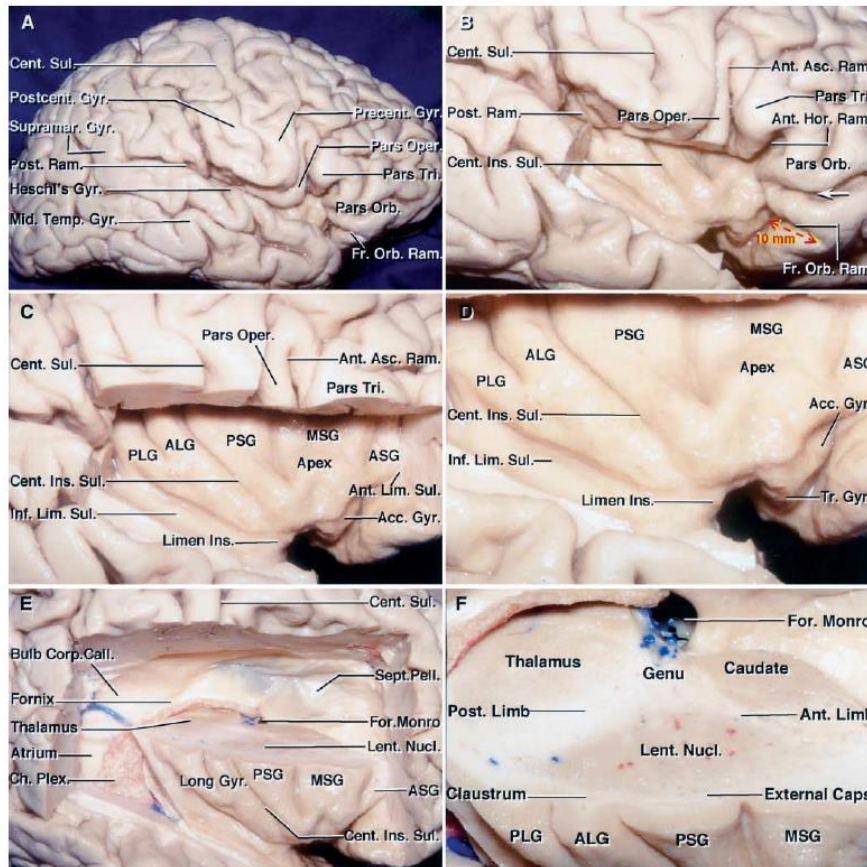
## 1.1. LÓBULO DE LA ÍNSULA: ANATOMÍA, CONECTIVIDAD Y FUNCIONES

### 1.1.1. Repaso anatómico y de la citoarquitectura insular

Descrita por primera vez por Johann Christian Reil en 1809 [Reil, 1809], la Isla de Reil o ínsula ocupa el 2% de la totalidad del córtex cerebral y es la primera región cortical que se forma durante el desarrollo embrionario. Se localiza en el fondo de la cisura de Silvio, en una situación no visible desde una inspección externa del cerebro. Está completamente cubierta por el opérculo superior, formado por regiones corticales del lóbulo frontal y parietal, y por el opérculo inferior, formado por el giro superior del lóbulo temporal. La corteza insular tiene forma triangular con vértice anteroinferior (Figura 1). Queda delimitada de las estructuras vecinas por una fisura que la rodea por completo denominada surco de Reil, también conocido como surco limitante de la ínsula o surco circular de la ínsula, el cual se puede dividir en los surcos peri-insular superior, peri-insular anterior y peri-insular posterior. Macroscópicamente (Figura 1), el surco central de la ínsula, dispuesto craneocaudal en posición oblicua, la divide en una parte anterior y otra posterior. La parte anterior incluye tres circunvoluciones cortas separadas por pequeños surcos, denominadas circunvolución corta anterior, media y posterior, así como una circunvolución accesoria en el margen ventral de la porción anterior de la ínsula. La parte posterior al surco central suele dividirse en dos circunvoluciones largas, denominadas circunvolución larga anterior y posterior. No obstante, la distribución y número de estas circunvoluciones está sujeta a una frecuente variabilidad anatómica en la población [Naidich et al., 2004]. La convergencia de los extremos inferiores de algunas o todas las circunvoluciones cortas se denomina ápex. Finalmente, con el término *limen insulae* (límite de la ínsula) se denomina al extremo de corteza lateral al polo insular que limita con la fisura silviana y a su vez con la sustancia perforada anterior, donde generalmente se divide la arteria cerebral media, cuyas ramificaciones siguen los surcos insulares. Internamente (medial), la ínsula reposa sobre la cápsula extrema y claustrum, superiores a la cápsula externa que la separa del núcleo lenticular. Lateralmente se encuentra la cisura silviana, donde las estructuras vasculares ramificadas de la arteria y vena cerebral media proporcionan una tupida red que reposa sobre la cara externa de la ínsula. Al respecto de la vascularización insular, su irrigación procede del segmento M2 de la arteria cerebral

media a través de vasos perforantes. El tronco arterial superior irriga las circunvoluciones cortas y el tronco inferior las circunvoluciones largas. El drenaje venoso de la ínsula es recogido por la vena cerebral media profunda [Tanriover et al., 2004].

**Figura 1.** Disposición anatómica de la ínsula y relación con estructuras colindantes



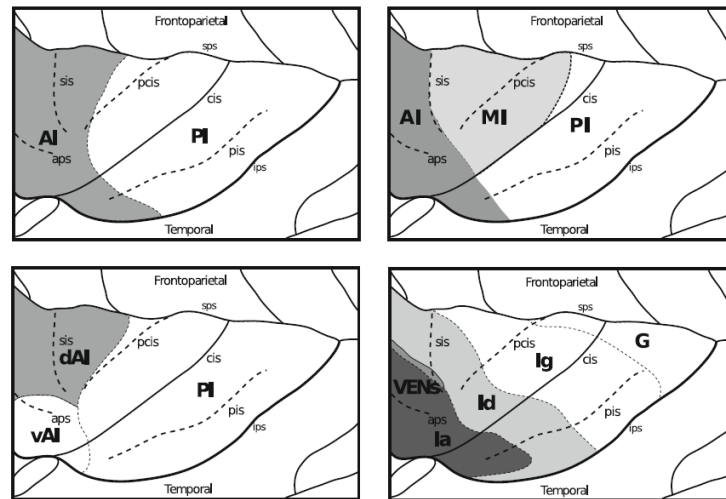
Leyenda. PLG: giro posterior largo; ALG: giro anterior largo; PSG: giro posterior corto; MSG: giro medio corto; ASG: giro anterior corto. Imagen extraída de Tanriover et al 2004.

En la ínsula se han descrito dos [Brodmann, 1909], tres [von Economo & Koskinas, 1925; Bailey & von Bonin, 1951; Mesulam & Mufson, 1985] o más [Vogt & Vogt, 1919; Rose, 1928; Kurth et al., 2010] áreas corticales citoarquitectónicamente distinguibles, dependiendo del patrón de laminación o mielinización. No obstante, en la actualidad, se tiende a dividir la ínsula en 3 regiones diferenciadas, según el grado de granularidad celular [Mesulam & Mufson, 1982]:



- La ínsula anterior, formada por una estructura de neuronas agranulares compuesta principalmente por neuronas fusiformes (*spindle neurons*), conocidas como neuronas de von Economo,
- La ínsula media, que tiene una estructura celular disgranular intermedia.
- La ínsula posterior, formada por una estructura celular granular de mayor complejidad (Figura 2).

**Figura 2.** Subdivisiones de la ínsula según su composición citoarquitectónica y conectividad



**Leyenda.** Izquierda arriba, distribución en 2 regiones basadas en conectividad estructural por tractografía. Izquierda abajo, tres sistemas de conectividad funcional basados en RMN funcional. Derecha arriba y abajo, dominios citoarquitectónicos mayores. aps: surco peri-insular anterior; sis: surco insular corto; pcis: surco insular precentral; cis: surco central insular; pis: surco insular poscentral; sps: surco peri-insular superior; ips: surco peri-insular inferior; AI: ínsula anterior; PI: ínsula posterior; MI: ínsula dorso-medial; vAI: ínsula ventro-anterior; dAI: ínsula dorso-anterior; Ia: ínsula agranular; Id: ínsula disgranular; Ig: ínsula granular; G: subdivisión hipergranular; VENS: neuronas de von Economo. Imagen extraída de Jakab et al., 2012.

### 1.1.2. Origen filogenético de la ínsula

La ínsula se puede encuadrar funcionalmente dentro de la red límbica/paralímbica. El sistema límbico es un conjunto de estructuras cerebrales situadas laterales al tálamo, superiores al troncoencéfalo y mesiales al neocórtex cerebral. El término *límbico* fue introducido por primera vez por Thomas Willis en el siglo XVII, atribuyendo a su

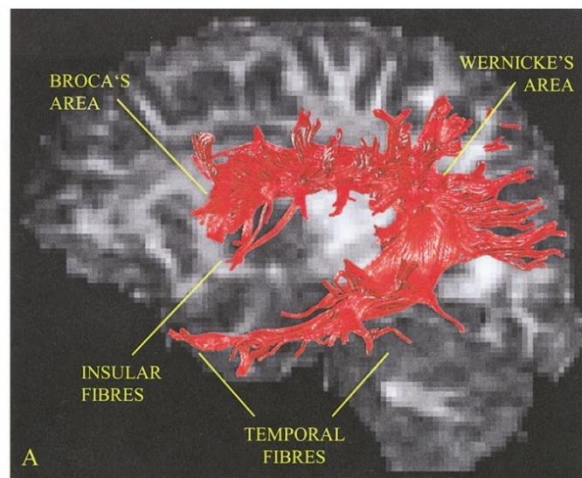
disposición adyacente al tronco (del latín *limbus*, que haría referencia a lateral o borde). Paul Broca fue el primero en denominar a estas áreas “el gran lóbulo límbico” (*le grand lobe limbique*) en 1878, relacionándolo con funciones olfativas, conductuales, emocionales y mnésicas. Sin embargo, serían las investigaciones en décadas posteriores de James Papez [Papez, 1937], Paul Yakovlev [Yakovlev, 1948] y de Paul MacLean [MacLean, 1949], las que contribuyeron en mayor medida al conocimiento sobre la anatomía funcional de este sistema. Más recientemente, estudios anatomopatológicos en animales [Mesulam, 2000] y de neuroimagen avanzada [Catani et al., 2013] han aportado nueva información acerca de la conectividad y función de esta compleja red neurológica. El sistema límbico/paralímbico interviene en procesos cognitivos relacionados con el aprendizaje (codificación y evocación de memoria verbal y espacial), motivación, procesamiento y respuestas emocionales, así como procesos relacionados con la interacción social. Además, este circuito participaría en la regulación de las respuestas integradas del sistema nervioso autónomo y de la función autonómica visceral.

La red límbica/paralímbica incluye estructuras subcorticales de formación citoarquitectónica y conexiones básicas como son la amígdala, los cuerpos mamilares, el hipotálamo, algunos núcleos talámicos (los grupos anterior, intralaminar y dorsal medial) y el cuerpo estriado ventral (núcleo accumbens), la sustancia *innominata* y el área septal. Las estructuras corticales se pueden dividir entre regiones límbicas y paralímbicas, con un progresivo nivel de complejidad citoarquitectónica y de conexiones dendríticas. La región prepiriforme del temporal, el complejo hipocampal, fórnix y columnas del fórnix son estructuras de alocórtex agranular que se clasifican como límbicas. Las estructuras paralímbicas serían el lóbulo insular, la corteza orbitofrontal, el polo temporal (área entorrinal), la corteza parahipocampal y la circunvolución del cíngulo. Estas estructuras se componen de una progresiva complejidad citoestructural que va desde el mesocórtex disgranular hasta el más complejo isocórtex granular de seis capas neuronales bien diferenciadas. La ínsula, según su definición citoarquitectónica, se encuadra dentro del sistema paralímbico o mesocórtex (región donde el alocórtex agranular se transforma en isocórtex granular), con un gradiente anteroposterior de progresiva complejidad. Por otro lado, según su disposición y conectividad, la ínsula se clasifica dentro de la división paralímbica olfactocéntrica, que incluye el córtex orbitofrontal, insular y temporopolar [Mesulam, 2000]. La división olfactocéntrica se encuentra ampliamente interconectada con estructuras límbicas subcorticales, autonómicas y heteromodales corticales.

### 1.1.3. Conectividad insular

Gracias a las disecciones anatómicas y estudios neurorradiológicos, se sabe que la principal vía de conexión del córtex insular con otras regiones es el fascículo uncinado [Catani & Thiebaut de Schotten, 2012]. Mediante este tracto, la ínsula (en particular su porción anterior) mantiene conexiones directas con estructuras temporales (polo y uncus temporal, circunvolución parahipocampal y amígdala), así como con la corteza orbitofrontal lateral, el cíngulo y estructuras del polo frontal. Además, el lóbulo insular se dispone inmediatamente superficial al fascículo longitudinal superior o fascículo arcuato, el cual tiene una serie de proyecciones que finalizan en la ínsula [Catani et al., 2002] (Figura 3). Por esta vía, la ínsula conecta directamente con el circuito cortical del lenguaje: áreas de Broca, Wernicke y parietal inferior.

**Figura 3.** Visión sagital del fascículo longitudinal superior o arcuato

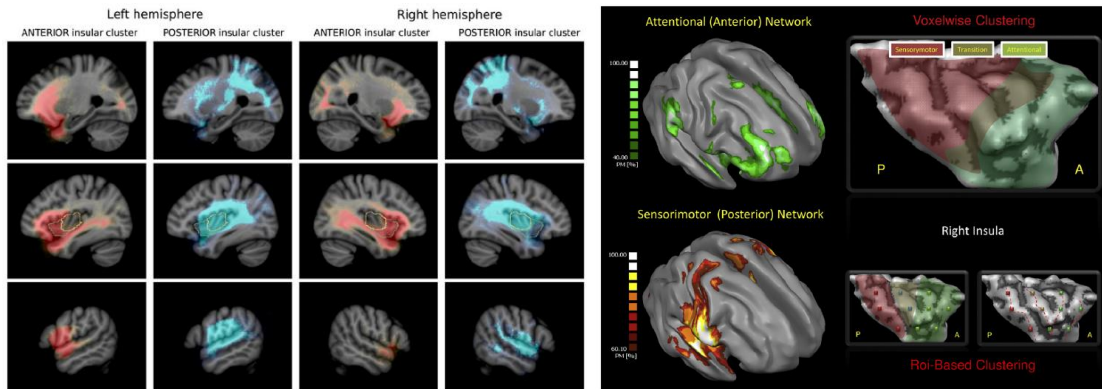


Leyenda. El fascículo arcuato es un tracto asociativo de gran tamaño compuesto por fibras largas y cortas que conectan el lóbulo frontal con el parietal, occipital y temporal. Figura realizada a través de modelos de tractografía por tensor de difusión (DTI). Imagen extraída de Catani et al., 2002.

Por otro lado, proyecciones del fascículo fronto-occipital superior (subcalloso) finalizan en el córtex insular, mediante el cual conecta con la corteza prefrontal dorsolateral y con la circunvolución parietal superior [Catani et al., 2002].

La conectividad insular se ha estudiado en animales mediante diversos modelos, destacando las inyecciones directas de trazadores y tinciones en el córtex insular, estudiando su distribución anterógrada o retrógradas tras diferentes formas de activación funcional o eléctrica. En humanos se puede estudiar *in vivo* por diferentes métodos, los utilizados más habitualmente son la tractografía por tensor de difusión (DTI) y la RMN funcional (RMNf) [Jezzini et al., 2015; Cauda et al., 2011; Jakab et al., 2012; Hagiwara et al., 2017]. El primer lugar, se ha objetivado una extensa conectividad entre diferentes regiones dentro de la propia ínsula, por lo que hay que asumir que muy probablemente todo el córtex insular participe en la mayoría de las funciones de la misma [Jezzini et al., 2015; Mesulam, 2000; Hagiwara et al., 2017]. Sin embargo, mediante métodos de neuroimagen se han podido definir dos *cluster* principales de conectividad, con una división anterior y posterior, que no resulta siempre concordante con la división anatómica en relación al surco central [Cerliani et al., 2012; Jezzini et al., 2015; Jakab et al., 2012; Cauda et al., 2011] (Figura 2). La ínsula anterior se relaciona con regiones corticales del área entorrinal y piriforme en el polo temporal, giro temporal superior y unión temporo-parietal, así como con la corteza orbitofrontal, opérculo frontal y giro frontal inferior. Asimismo, mantiene conexiones con diferentes áreas subcorticales, destacando densas conexiones con la amígdala y más limitadas con núcleos del estriado ventral, núcleos ventrales talámicos, área tegmental ventral y región posterior del hipotálamo lateral. La región insular posterior, sin embargo, mostró amplias conexiones con cortezas parietales somatosensorial S1-3, asociativa SII, opérculo parietal, *precuneus*, opérculo temporal y giro temporal superior. También se han descrito conexiones con regiones frontales mediales (corteza motora suplementaria y premotora). Además, se han descrito conexiones con núcleos ventrales posteriores y ventrales talámicos. Tanto la región anterior como la posterior de la ínsula mostraron una conectividad funcional con el lóbulo occipital y con el cíngulo (ínsula anterior con región cingular anterior e ínsula posterior con región cingular posterior) (Figura 4).

**Figura 4.** Conectividad de las regiones anterior y posterior de la ínsula.



Leyenda. Izquierda. Imágenes sagitales sobre modelo cerebral MNI152 con *clusters* de conectividad probabilística por DTI de la ínsula anterior izquierda (rojo izquierda), posterior izquierda (azul izquierda), anterior derecha (rojo derecha) y posterior derecha (azul derecha). Imagen obtenida de Jakab et al., 2012. Derecha. Distribución espacial de patrones de conectividad de ínsula anterior (verde) y posterior (rojo) basados en mapas probabilísticos por RMNf, representados sobre modelo cerebral 3D. Imagen obtenida de Cauda et al., 2011.

#### 1.1.4. Funciones de la ínsula

Las diferentes funciones insulares han podido ser inferidas gracias a estudios realizados tanto en animales (sobre todo) como en humanos. No obstante, como es bien sabido, los resultados de estudios animales no son siempre extrapolables al ser humano. En humanos, gran parte del conocimiento de las funciones insulares se ha basado en la descripción detallada de las secuelas resultantes en personas con lesiones insulares. Sin embargo, las lesiones insulares aisladas son poco frecuentes y las descripciones semiológicas han sido muy variables y poco reproducibles. Clásicamente, las estimulaciones corticales eléctricas directas intraquirúrgicas han sido de gran utilidad en el estudio de la neuroanatomía funcional. Las primeras descripciones del mapeo funcional del córtex insular provienen de las investigaciones de Penfield y colaboradores [Penfield & Faulk, 1955; Penfield & Jasper, 1954]. No obstante, este tipo de exploraciones en la corteza insular presentaba evidentes limitaciones debido a la necesidad de reseca y desplazar los tejidos colindantes, lo que mantuvo la porción insular superior fuera del alcance de estas estimulaciones. Posteriormente, la ínsula apenas ha sido explorada durante cirugías funcionales ni durante la implantación de electrodos profundos intracraneales debido al riesgo de lesiones vasculares en su abordaje quirúrgico. El desarrollo de la neuroimagen

funcional ha supuesto un gran avance en el estudio funcional de la corteza insular. En su conjunto, los diferentes estudios han puesto de manifiesto una amplia variedad de signos, síntomas y funciones insulares. La ínsula se ha asociado con funciones de reconocimiento e integración somatosensorial, auditiva, gustativa y olfativa, así como sensitiva del medio interno (viscerosensitiva). Además, está implicada en el procesamiento e integración de emociones propias (sentimientos) y externas (empatía), así como en la integración de la memoria autobiográfica con la conducta. También se considera que participa en la modulación de respuestas autonómicas asociadas a necesidades del medio interno, reacciones emocionales y aferencias sensoriales. Se han descrito diferencias funcionales entre las regiones anterior y posterior insular, aunque no siempre han podido ser reproducidas entre diferentes estudios, habiéndose publicado resultados contradictorios en este sentido. Por el contrario, en la práctica totalidad de los estudios publicados no se han reportado diferencias funcionales entre la ínsula de uno u otro hemisferio. Seguidamente, se detallará en profundidad cada una de estas funciones.

#### 1.1.4.1. Somatosensorial

Una de las funciones más importantes de la ínsula es la de la percepción e integración de estímulos sensitivos somáticos. En la mayoría de los estudios, la función somatosensorial se asoció principalmente a la región posterior de la ínsula. En estudios de neuroimagen funcional, la estimulación sensitiva somática produce una activación insular posterior [zu Eulenburg et al., 2013; Craig et al., 2000]. Con frecuencia, una amplia variedad de respuestas somatosensitivas fueron obtenidas en estudios de estimulación eléctrica insular directa [Ostrowsky et al., 2000; Penfield & Faulk, 1955; Pugnaghi et al., 2011; Mazzola et al., 2017a; Stephani et al., 2011]. Las características de estas respuestas somatosensoriales son muy diversas, e incluyen hormigueos, parestesias, sensaciones eléctricas, de calor o frío, escalofríos, constricciones, molestia o dolor (punzante, ardor, escozor, etcétera). Su distribución topográfica corporal es también bastante variable, aunque suelen predominar en cara y brazo, pudiendo aparecer en pierna, axiales, hemicorporales, o difusas. Lo más frecuente es que se localicen contralaterales al lado estimulado, aunque también pueden estar implicadas regiones ipsilaterales o bilaterales [Pugnaghi et al., 2011]. Es importante subrayar que es muy poco frecuente inducir sensaciones térmicas o algésicas mediante estimulaciones corticales directas en otras

localizaciones fuera de la ínsula. Por ello, la ínsula parece un centro sensitivo asociativo crucial en la percepción del dolor o cambios de temperatura [Segerdahl et al., 2015; Jensen et al., 2016]. Esto ha sido reforzado por las descripciones de déficits aislados en la percepción de la temperatura tras lesiones de la ínsula posterior [Baier et al., 2014] y la asociación de un dolor central con pérdida de la sensibilidad termoalgésica tras ictus y resecciones corticales que involucraban la ínsula posterior [Garcia-Larrea et al., 2010]. También es frecuente que la activación patológica insular durante las crisis epilépticas produzca como semiología inicial una sensación opresiva laríngea o torácica (sensibilidad visceral) y parestesias desagradables faciales, braquiales o más difusas (sensibilidad somática) [Isnard et al., 2004].

#### 1.1.4.2. Sensibilidad visceral y función autonómica

Se considera que la ínsula integra aferencias sensitivas homeostáticas, viscerales y somatosensoriales [Uddin et al., 2017]. Además del procesamiento inconsciente de la información visceral, parece que la ínsula desempeñaría un papel más amplio en la *interocepción*, es decir, la percepción consciente del funcionamiento y las sensaciones internas de propio cuerpo (“el sentido de la condición fisiológica del cuerpo” [Craig, 2002]). Estudios de RMNf han revelado una activación de la ínsula cuando se requirió a los participantes tratar de ser conscientes de sus propios latidos cardiacos, movimientos gastrointestinales, sensación de sed, o de su vejiga y recto [Craig, 2002; Craig, 2009]. El funcionamiento visceral viene determinado principalmente por el SNA. En base a esto, se ha considerado que la ínsula comprende una importante función integradora del funcionamiento del SNA, regulado mediante *inputs* viscerales, tras el cual se generaría una respuesta efectora adaptada. Los primeros reportes de estimulación eléctrica cerebral directa insular [Penfield & Faulk, 1955] describieron frecuentes respuestas viscerales tras estimular el cuadrante anteroinferior de la ínsula, visible tras la extirpación quirúrgica del opérculo temporal. Múltiples estudios posteriores de estimulación cerebral eléctrica revelaron activaciones viscerales de distinta índole (náuseas, vuelco abdominal, sensación epigástrica ascendente, salivación, sensación de constricción faringo-laríngea, retroesternal o abdominal, rubor facial, sensación de taquicardia, síntomas presincoales, disnea, deseo miccional y sudoración de las manos) al estimular la ínsula, con más frecuencia en regiones anteriores [Pugnaghi et al., 2011; Mazzola et al., 2017a; Nguyen

et al., 2009; Isnard et al., 2004 ; Stephani et al., 2011; Afif et al., 2010a]. Aunque pocos, algunos estudios han analizado la variación en los parámetros cardiovasculares al estimular la ínsula de diversas maneras, en particular en modelos animales [Oppenheimer & Cechetto, 2016]. Este tema se desarrollará en profundidad más adelante.

### 1.1.4.3. Audición

Por medio de las proyecciones recíprocas con la corteza auditiva primaria y auditiva asociativa, el córtex insular se encuentra implicado en el procesamiento auditivo central. Mediante técnicas de neuroimagen funcional suele observarse una activación de la ínsula en paradigmas de detección de sonidos verbales y no verbales [Horowitz et al., 2002; Indovina et al., 2015; Bamiou et al., 2003]. Su función parece compleja y aún no está bien delimitada. La ínsula parece involucrada en la detección del sonido y se encargaría de colocar en un plano consciente la percepción de este. Más aún, participaría en la orientación de la atención auditiva y en la asociación del sonido percibido con la memoria y experiencia previa, generando una emoción ante un sonido conocido. Varios estudios han demostrado activación de la ínsula anterior tras la escucha concreta de música considerada placentera o al escuchar voces alegres [Koelsch et al., 2006; Johnstone et al., 2006]. Además, tiene un importante papel en el procesamiento temporal del sonido, es decir, la percepción de secuencias de sonido, como en el ritmo, la música o la detección de la prosodia y aspectos fonológicos [Bamiou et al., 2003]. Estudios animales demostraron que regiones posteriores de la ínsula codifican información auditiva [Remedios et al., 2009]. En humanos, se han descrito respuestas auditivas, en su mayoría alucinaciones simples y distorsiones del sonido, tras la estimulación eléctrica de la ínsula, más frecuentes en su porción posterior [Afif et al., 2010a; Nguyen et al., 2009; Mazzola et al., 2017]. En un estudio que recopiló 550 estimulaciones insulares elocuentes, las respuestas auditivas fueron las segundas más frecuentes tras las sensitivas [Mazzola et al., 2017]. No obstante, cabría plantear que las respuestas auditivas pudieran ocurrir por coactivación del área de Heschl en la circunvolución temporal superior adyacente por el propio estímulo eléctrico. Por otro lado, varios estudios han descrito déficits auditivos centrales tras lesiones insulares aisladas [Bamiou et al., 2006; Boucher et al., 2015b], pudiendo dar lugar a una agnosia auditiva completa en caso de lesión insular bilateral [Habib et al., 1995].



#### 1.1.4.4. Gusto

También la percepción de estímulos gustativos se ha relacionado con una red neuronal de la que participa la ínsula. En primates, la ínsula anterior, junto con la región profunda del opérculo frontal adyacente, ha sido catalogada como el área gustativa primaria [Yaxley et al., 1990; Verhagen et al., 2004]. En humanos, la información actual apunta a las regiones anterior y media como las más involucradas en la percepción del gusto [Yeung et al., 2017]. Estudios mediante estimulación eléctrica directa han descrito alucinaciones gustativas elementales, como sabores metálico, amargo, desagradable, o un sabor más concreto tras estimular el córtex insular en diferentes puntos, con más frecuencia en las regiones anterior y media [Mazzola et al., 2017b; Nguyen et al., 2009; Stephani et al., 2011; Pugnaghi et al., 2011]. Estudios de neuroimagen han revelado que estas regiones también estarían implicadas en la percepción somatosensorial oral y en procesos de orden superior relacionados con la atención al gusto y las expectativas [Small et al., 2003; Rolls, 2016]. Se cree que la ínsula está implicada en el procesamiento de la intensidad, la calidad y el valor afectivo de los estímulos gustativos [Small et al., 2003; Small, 2010; Rolls, 2016]. Finalmente, también se han descrito déficits gustativos tras una lesión insular, incluidos déficits ipsi- y bilaterales en el reconocimiento y la intensidad de los sabores [Pritchard et al., 1999].

#### 1.1.4.5. Olfato

La ínsula también está implicada en el olfato, aunque su papel está poco aclarado. En estudios de neuroimagen funcional, la ínsula se activa sistemáticamente ante estímulos olfativos, junto con otras regiones como las cortezas piriforme y orbitofrontal, la amígdala y el putamen ventral [Seubert et al., 2013]. La misión de la ínsula en el procesamiento central del olfato parece restringida a la generación y procesamiento de las emociones y sensaciones evocadas por un estímulo, así como la evocación de recuerdos subjetivos ante el estímulo [Wicker et al., 2003]. Como para el gusto, audición, sensibilidad y otras funciones, la ínsula parece ser el punto en que la sensación olfatoria se hace consciente y recibe una cualidad subjetiva. Las estimulaciones eléctricas insulares producen respuestas olfativas de manera muy poco frecuente, habitualmente sin una característica reconocible [Mazzola et al., 2017b; Isnard et al., 2004; Ostrowsky et al., 2000]. Es interesante recalcar

que fue frecuente que en estas estimulaciones se solaparan la representación gustativa, olfativa y somatosensorial oral (sobre la región insular dorsal media) [Mazzola et al., 2017b]. También se ha descrito un aumento de la sensibilidad a los olores en un paciente intervenido con una resección insular derecha por epilepsia, lo que puede sugerir un papel en la modulación de la intensidad de los estímulos olfativos [Boucher et al., 2015b].

#### 1.1.4.6. Interpretación y modulación de emociones y sentimientos.

##### Empatía

Gracias a su función multimodal en el procesamiento de la sensibilidad somática y visceral, audición, gusto y olfato, junto con la interocepción, se cree que la ínsula desempeña un papel crucial en la experiencia emocional y los sentimientos subjetivos, en particular la región anterior [Craig, 2002]. La activación de la ínsula en RMNf es constante en los estudios basados en paradigmas que utilizan estímulos emocionales, como imágenes desagradables, aterradoras, alegres, tristes o sexuales [Craig, 2009; Jezzini et al., 2015; Karama et al., 2002]. La ínsula es un área crítica para la interpretación de las emociones de los demás, es decir, la empatía. Al participar en la red visual asociativa, recibe las aferencias de la percepción visual y parece colaborar en su interpretación desde un punto de vista emocional, relacionando la información con las experiencias propias [Frank et al., 2014]. La integración de esta información junto con la función conductual afiliativa y social en la que interviene la ínsula da pie a que su participación sea de especial relevancia para el reconocimiento e interpretación de las emociones de otras personas en base a sus expresiones faciales y actitudes, basado en la experiencia propia y la cognición social [Wicker et al., 2003]. Esto se ha visto refrendado tras numerosos estudios de neuroimagen funcional que demostraron una activación insular en respuesta a expresiones ajenas de dolor, asco, miedo, ansiedad o felicidad [Fan et al., 2011]. Más aún, se objetivó que los pacientes intervenidos mediante resección de la ínsula anterior mostraron una peor habilidad para reconocer expresiones faciales positivas, como alegría o sorpresa [Boucher et al., 2015a]. En la misma línea, la ínsula se relaciona directamente con circuitos motores frontales, sobre todo operculares. En modelos animales se ha demostrado que participa en el control de respuestas motoras emocionales como expresiones y gestos faciales de desagrado o alegría, o automatismos motores como respuesta al procesamiento de una emoción [Jezzini et al., 2015]. Por lo

tanto, una de las principales funciones de las redes en las que participa la ínsula anterior sería la de integrar la información procedente del medio interno y entorno externo con las experiencias previas para generar una respuesta emocional adaptativa [Craig, 2002]. Estudios que evaluaron pacientes con enfermedades psiquiátricas graves como esquizofrenia y depresión mayor, en los que se altera la percepción y juicio de la realidad, mostraron que existía una menor conectividad insular anterior en pacientes psiquiátricos comparada con controles sanos [Penner et al., 2016]. Además, síntomas emocionales como ansiedad o miedo pueden ser desencadenados con estimulaciones insulares directas [Mazzola et al., 2017a]. Se ha postulado que, gracias a esta integración multimodal, la ínsula es capaz de influir en otras redes cerebrales a gran escala, como la red de modo por defecto - *default mode network* (que se encarga de los procesos cognitivos sociales y relacionados con uno mismo) y la red ejecutiva central - *central executive network* (encargada de la gestión de la información y la toma de decisiones) [Sridharan et al., 2008], siendo capaz de coordinar la respuesta cognitiva e iniciar la activación o inactivación de una y otra red [Sridharan et al., 2008; Cai et al., 2016; Uddin, 2015].

#### 1.1.4.7. Otras funciones: vestibular, lenguaje, control motor

La red vestibular central, también nombrada como “córtex vestibular parieto-insular”, incluye el opérculo parietal, la encrucijada temporo-parieto-occipital y parte de la ínsula posterior [Indovina et al., 2015; Lopez et al., 2012; zu Eulenburg et al., 2013]. Respuestas vestibulares de sensación de movimiento propio o del entorno difíciles de definir se han obtenido durante estimulaciones eléctricas de la ínsula media y posterior [Nguyen et al., 2009; Mazzola et al., 2014; Mazzola et al., 2017a]. Estudios de neuroimagen han mostrado una alteración en la conectividad de la ínsula y otros territorios en pacientes con vértigo subjetivo crónico. Sin embargo, muchos de estos pacientes presentaban también ansiedad crónica. Esto plantea la posibilidad de que la ínsula sea una estructura crucial en el desarrollo y mantenimiento del vértigo subjetivo crónico, ya que aún una función vestibular y un papel en el mantenimiento de la ansiedad [Indovina et al., 2015].

La ínsula participa en redes del lenguaje y relacionadas con la producción del habla. Por ello, participa en la emisión del lenguaje, si bien su cometido no se encuentra todavía bien caracterizado. Durante estimulaciones eléctricas insulares se han descrito diferentes

alteraciones del habla, principalmente detención del habla, alteración de la prosodia e hipofonía que podían evocarse tanto en el hemisferio dominante como en el no dominante para el lenguaje, y con mayor frecuencia al estimular la ínsula media [Afif et al., 2010b; Ostrowsky et al., 2000; Nguyen et al., 2009; Isnard et al., 2004; Pugnaghi et al., 2011]. En muchos casos, no queda clara su catalogación como disartria, disfonía o afasia, y bien podría tratarse de una apraxia del lenguaje. Es posible que tales síntomas se deban a alteración motora o constricción laríngea, a propagación directa del estímulo eléctrico a regiones adyacentes (opérculo frontal, cápsula externa, ganglios basales), o menos probable a una activación directa de la red asociativa motora del lenguaje. Con todo, diversos estudios de neuroimagen han puesto en relevancia el papel insular en el procesamiento del habla, en la coordinación de la articulación del habla y en la construcción gramatical [Ackermann & Riecker, 2004; Wise et al., 1999; Kato et al., 2007]. Finalmente, lesiones insulares se han asociado con diferentes grados de alteración del habla [Nagoa et al., 1999; Habib et al., 1995; Boucher et al., 2015a].

Por último, estudios mediante estimulaciones eléctricas insulares han relacionado la ínsula con redes motoras primarias de la cara y brazo contralaterales [Afif et al., 2010b; Nguyen et al., 2009; Pugnaghi et al., 2011]. Sin embargo, dichas respuestas motoras no se obtuvieron en otros estudios similares [Mazzola et al., 2017a; Stephani et al., 2011; Ostrowsky et al., 2000]. Esto puede deberse a diferencias metodológicas en la localización de los electrodos o en la intensidad del estímulo eléctrico empleado, y por consiguiente, en su difusión al opérculo frontal o al núcleo estriado.

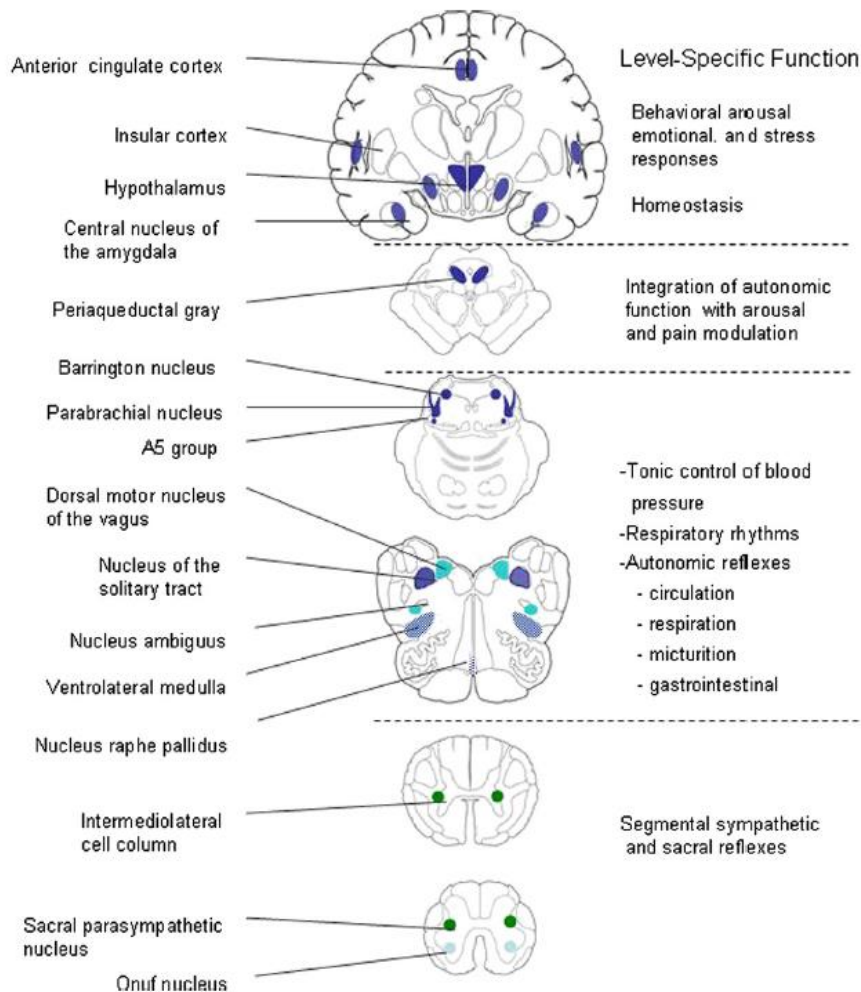
## **1.2. SISTEMA NERVIOSO AUTONÓMICO. RED AUTONÓMICA CENTRAL**

El sistema nervioso autonómico, también llamado sistema nervioso vegetativo, está constituido por una compleja red neuronal cuya función consiste en regular los sistemas homeostáticos corporales, entre los que se incluyen el sistema cardiovascular, respiratorio, genitourinario y gastrointestinal. Este control se ejerce de manera involuntaria y automática, siendo modulado por diferentes estímulos aferentes y

eferentes. El SNA está conformado por dos componentes o sistemas, el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP), además de por una tercera división entérica, considerada como una rama independiente [Grundy & Schemann, 2005]. Las vías eefectoras del SNA varían entre el SNS y el SNP, pero en general están formadas por dos neuronas, una preganglionar, cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central y cuyo axón establece sinapsis con una neurona posganglionar, con soma en un ganglio autonómico del sistema nervioso periférico y cuyo axón proyecta a un órgano diana. La mayoría de las vísceras del organismo reciben una inervación doble parasimpática y simpática, a excepción de hígado, suprarrenales, vasos sanguíneos de pequeño calibre, piel y glándulas sudoríparas, los cuales reciben únicamente inervación simpática. Las vías aferentes del SNA son menos identificables. Suelen acompañar a las vías eferentes en su trayecto, pero son unipolares (no realizan sinapsis, están formadas por una sola neurona). Las fibras aferentes constituyen el primer eslabón de los arcos reflejos polisinápticos, que pueden ser simples, como los medulares o troncoencefálicos, o complejos, que alcanzan áreas supratentoriales. Las funciones del SNS y SNP son, en la mayoría de los casos, antagónicas. El SNS actúa preparando al organismo ante una situación de estrés para una respuesta de huida o lucha (*fight-or-flight*). Activa las funciones corporales destinadas a proteger la integridad del organismo y garantizar la supervivencia, verbigracia, aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial, vasoconstricción de territorios no vitales, broncodilatación, aumento de la glucemia, sudoración para disipar el calor, etcétera. El SNP, al contrario, está relacionado con las funciones de conservación y protección (*rest and digest*) para favorecer el correcto funcionamiento de los órganos viscerales, como aumentar la motilidad y secreciones digestivas o activación genito-urinaria, entre otras.

El control central del SNA se lleva a cabo por una compleja red neuronal denominada red autonómica central (*central autonomic network*) (Figura 5). La red autonómica superior comprende el córtex insular, el cíngulo anterior, la amígdala y varias zonas del hipotálamo. Como componentes inferiores se incluyen la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, el núcleo parabraquial y varias regiones bulbo-medulares, como el núcleo del tracto solitario, la formación reticular ventrolateral de la médula y el rafe medular [Benarroch, 2012].

**Figura 5.** Red autonómica central



Leyenda. Distribución de las estructuras centrales que participan en la integración y generación de las respuestas autonómicas. Extraído de Benarroch et al., 2012

Además de esto, se cree que el circuito límbico y paralímbico, que incluiría córtex prefrontal, cíngulo, ínsula, fórnix, hipocampo, área piriforme y amígdala también tendría capacidad para controlar y modular las respuestas autonómicas en respuesta al procesamiento de emociones [Nagai et al., 2010]. La ínsula participaría directamente en las respuestas del SNA a través de proyecciones recíprocas con el hipotálamo, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial y núcleo del tracto solitario [Oppenheimer & Cechetto, 2016; Schulz, 2016].

### **1.3. CONTROL CARDIOVASCULAR DE LA CORTEZA CEREBRAL**

Numerosos estudios en animales y humanos han asociado alteraciones cardiovasculares con diferentes lesiones de la corteza cerebral. En humanos, análisis descriptivos de series de casos han observado una mayor prevalencia de alteraciones en la frecuencia cardiaca, arritmias, cambios en el ECG y lesiones cardiacas en pacientes con tumores cerebrales corticales, hemorragias subaracnoideas y otras lesiones cerebrales [Oppenheimer & Cechetto, 2016]. También se han objetivado con mayor frecuencia alteraciones cardiacas en pacientes con ictus isquémicos corticales respecto a los subcorticales. No obstante, diferentes factores podrían explicar esta circunstancia, dado que una alteración cardiaca podría subyacer a un ictus cortical de causa embolígena.

Otro modelo habitual de investigación en este campo han sido los análisis de la función cardiovascular durante crisis epilépticas. Las crisis epilépticas consisten en la generación excesiva, sostenida y sincronizada de potenciales de acción que producen una serie de síntomas y signos derivados de la activación patológica de una red cortical. Aunque complicado por la abundancia de artefactos en su registro, varios estudios han evaluado las manifestaciones cardiovasculares durante las crisis de personas con epilepsia. El signo cardiovascular más habitual durante las crisis epilépticas es la taquicardia ictal, que puede ocurrir en más del 75% de todas las crisis (excluyendo las ausencias), siendo mucho menos frecuente la bradicardia ictal [Ravindran et al., 2016; van del Lende et al., 2016; Sevcencu & Struijk, 2010]. Sin embargo, durante o inmediatamente después de una crisis se han descrito trastornos de la conducción cardiaca y arritmias [van der Lende et al., 2016], así como diferentes respuestas en el tono vascular periférico [Hampel et al., 2016]. Dichos cambios cardiovasculares han sido descritos sobre todo tras crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis focales del lóbulo temporal, probablemente por su propagación al circuito límbico. No obstante, no se ha podido asociar con certeza suficiente una lateralización interhemisférica de la crisis con ningún tipo de trastorno cardiovascular. Estas alteraciones cardiacas y vasculares asociadas a las crisis epilépticas pueden suponer un riesgo vital para el paciente. Se ha descrito un tipo de muerte súbita específicamente asociada a crisis epilépticas denominada SUDEP, que se comentará posteriormente con más detalle.

Finalmente, en el estudio de la neuroanatomía funcional han sido de gran utilidad las estimulaciones eléctricas cerebrales realizadas durante cirugías de epilepsia refractaria. Estas estimulaciones tienen la ventaja de poder activar selectivamente una región cerebral aislada para analizar su funcionalidad sin involucrar otros territorios adyacentes o a distancia. Seguidamente se detallarán los resultados de los estudios de estimulación cerebral que analizaron la función cardíaca y vascular hasta la fecha.

### 1.3.1. Análisis de la función cardiovascular durante la estimulación eléctrica cerebral

Existe una extensa bibliografía evaluando la estimulación eléctrica cortical como mecanismo activador de un área cerebral concreta. A lo largo de las últimas décadas, se ha analizado la función reguladora cardiovascular de distintas áreas cerebrales, si bien la gran mayoría de estos trabajos se realizaron en modelos animales. En estos, se han demostrado cambios en la frecuencia cardíaca tras la estimulación farmacológica y eléctrica de múltiples áreas cerebrales subcorticales: la región tuberal del área hipotalámica lateral, la porción anteroventral hipotalámica, la *zona incerta, pars compacta* de la sustancia negra, área tegmental ventral, *locus coeruleus*, núcleo ambiguo, núcleo motor dorsal del vago, núcleo del tracto solitario y médula ventrolateral caudal [Spencer et al., 1989; Knuepfer et al., 1984; Spencer et al., 1988; Kirouac & Ciriello, 1997; Rasoulpanah et al., 2014; Miyawaki et al., 1991; Marchenko & Sapru, 2003; Dhruva et al., 1998; Sun & Panneton, 2001]. También se han descrito cambios en la frecuencia cardíaca tras la estimulación eléctrica de múltiples áreas corticales en animales, entre las que se incluyen los lóbulos frontales, la región orbitofrontal, la circunvolución cingulada, la circunvolución subcallosa, el área septal, la ínsula y el polo temporal, sin diferenciaciones claras en la lateralización interhemisférica del efecto cronotrópico cardíaco [Crouch & Thompson, 1939; Hsu et al., 1942; Hall et al., 1977; Ueda, 1962; Hoff & Green, 1936; Showers & Crosby, 1958; Oppenheimer & Cechetto, 1990]. Varios grupos revisaron extensamente el efecto de la estimulación insular sobre la función cardíaca en ratas. Oppenheimer, Cechetto y colaboradores demostraron en varios estudios la existencia de una organización cronotrópica cardíaca en la ínsula de los roedores. Describieron taquicardia y respuestas vasopresoras tras la estimulación de la



ínsula posterior rostral, mientras que las regiones postero-caudales generaron bradicardia y respuestas vasculares depresoras, sin claras diferencias de lateralización funcional entre hemisferios [Oppenheimer & Cechetto, 1990]. Ambos efectos fueron abolidos por el atenolol, pero no por la atropina, lo que implica respuestas mediadas por el SNS, probablemente vehiculadas por el hipotálamo mediante una transmisión glutamatérgica [Oppenheimer et al., 1992b]. Sin embargo, resultados posteriores del mismo grupo muestran ciertas discrepancias respecto a la localización de las respuestas cronotrópicas positivas y negativas [Yasui et al., 1991]. Además, la estimulación insular produjo bloqueos auriculoventriculares de diferente grado, latidos ventriculares ectópicos y asistolia [Oppenheimer et al., 1991]. Debido a ello, se propone que la alteración funcional de la corteza insular por infartos, crisis epilépticas o bajo condiciones de intenso estrés emocional podría predisponer a cambios en el ECG, arritmias cardíacas y muerte súbita [Cechetto, 1994]. En otra serie, la estimulación de la ínsula anterior en el macaco provocó diversas respuestas en frecuencia cardíaca y presión arterial, predominando las depresoras [Wall & Davis, 1951]. En humanos, solamente unos pocos estudios han evaluado la frecuencia cardíaca tras estimulación eléctrica cerebral directa, habiéndose descrito variaciones en el ritmo cardíaco al estimular los ganglios basales [Thornton et al., 2002], el cíngulo anterior [Leung et al., 2007; Pool & Ransohoff, 1949], corteza orbital posterior [Pool & Ransohoff, 1949], la ínsula [Oppenheimer et al., 1992a; Al-Otaibi et al., 2010; Chouchou et al., 2019], región mesio-basal del lóbulo temporal izquierdo [Altenmuller et al., 2004] y amígdala [Inman et al., 2020]. Los estudios mediante estimulaciones insulares revelaron cambios en la frecuencia cardíaca, pero con resultados contradictorios.

Por el contrario, la función cerebral sobre el inotropismo cardíaco apenas ha sido evaluada hasta la fecha. Escasos estudios mediante estimulación farmacológica con inyección directa de sustancias neuromoduladoras han evaluado unas pocas regiones subcorticales en animales. La activación del área hipotalámica lateral [Spencer et al., 1989], la *zona incerta* [Spencer et al., 1988] y la médula ventrolateral caudal [Drolet et al., 1993] provocaron una disminución de la contractilidad y gasto cardíaco. Hasta ahora, ningún estudio ha evaluado la contractilidad cardíaca tras una estimulación cerebral en humanos.

Respecto a la regulación central del tono vascular, en modelos animales, la estimulación de áreas anteriores pertenecientes al circuito límbico ha demostrado marcadas caídas y ocasionales aumentos de presión arterial [Kaada et al., 1949; Smith, 1945; Kremer, 1947]. Se observaron respuestas similares tras la estimulación de las cortezas subcallosa, orbital

posterior, insular anterior, cingulada, hipocampal, amigdalas, temporal y motora asociativa [Kaada et al., 1949; Kremer, 1947; Hoff & Green, 1936; Hoffman & Rasmussen 1953; Kaada, 1951]. En humanos, unos pocos estudios evaluaron los cambios de presión arterial inducidos mediante estimulación cerebral eléctrica directa. En regiones subcorticales, se describen aumentos de presión arterial con estimulaciones del tálamo, núcleo subtalámico y sustancia negra [Thornton et al., 2002; Sauleau et al., 2005; Pereira et al., 2010]. Se asociaron cambios heterogéneos de presión arterial (predominando respuestas vasodilatadoras) con estimulaciones eléctricas de la sustancia gris periventricular/periacueductal [Green et al., 2010; Green et al., 2005; Carter et al., 2011; Pereira et al., 2010; Patel et al., 2011; O'Callaghan et al., 2017]. En regiones corticales, por otra parte, se han documentado aumentos de la presión arterial tras estimulaciones eléctricas del córtex orbitofrontal [Chapman et al., 1949; Livingstone et al., 1948], giro cingulado [Pool & Ransohoff, 1949] y ambos polos temporales (con mayores aumentos en el derecho) [Chapman et al., 1950]. Se describió una disminución significativa de la presión arterial sistólica con la estimulación eléctrica del córtex subcaloso rostral (área 25 de Brodmann) [Lacuey et al., 2018], así como respuestas heterogéneas en los lóbulos insulares [Oppenheimer et al., 1992a]. Por último, no se han observado cambios en la presión arterial al estimular las áreas 9 ni 10 de Brodmann, la región medial ni la convexidad de los lóbulos frontales o el globo pálido interno [Thornton et al., 2002; Pool & Ransohoff, 1949].

#### **1.4. *SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPTIC PATIENTS* (SUDEP): DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

Se estima que la epilepsia afecta a cerca del 1.5% de la población española [Serrano-Castro et al., 2015]. La prevalencia de personas con epilepsia activa, es decir, que han tenido alguna crisis en los últimos 5 años, ronda los 5 – 7.5 casos por cada 1000 habitantes [Forsgren et al., 2005; Hauser et al., 1991; Beran et al., 1985; Serrano-Castro et al., 2015]. La mortalidad global es 3 veces mayor en pacientes epilépticos respecto a la población

general [Nevalainen et al., 2014]. La causa de la muerte puede deberse a diferentes factores, siendo el más importante la etiología de la epilepsia. De las causas de muerte directamente asociadas a la epilepsia, la más frecuente es la muerte súbita inesperada en pacientes con epilepsia (SUDEP) [Costagliola et al., 2021]. El SUDEP se define como aquella muerte súbita, inesperada, no traumática, presenciada o no, de un paciente con epilepsia, con o sin evidencia de crisis epiléptica reciente, excluyendo el *status epilepticus*, y en la que la autopsia no determina la causa de la muerte [Nashef et al., 2012]. Existen distintos grados de precisión diagnóstica: SUDEP posible, probable y definitivo, casi SUDEP y una subcategoría “plus” cuando exista otra posible causa de la muerte, pero la implicación de esta no se encuentra probada (Tabla 1) [Nashef et al., 2012].

**Tabla 1.** Clasificación del SUDEP según grados de certeza diagnóstica (extraído de Nashef et al., 2012)

<b>Categoría SUDEP</b>	<b>Definición</b>
<b>SUDEP definitivo*</b>	Cumple todos los criterios de la definición de SUDEP y se ha realizado examen <i>post mortem</i> que no revela otra causa de la muerte
<b>SUDEP definitivo “plus”*</b>	Cumple criterios de SUDEP definitivo, pero existía o se identifica tras el fallecimiento una afección concomitante distinta de la epilepsia que pudiera ser la causa de la muerte (independiente o combinada con una crisis) pero la autopsia no demuestra que la afección concomitante fuera la causa de la muerte (por ejemplo, un antecedente de insuficiencia cardíaca o síndrome de QT largo)
<b>SUDEP probable*</b>	Cumple todos los criterios de la definición de SUDEP, pero no se ha realizado estudio <i>post mortem</i> . La víctima debe haber muerto inesperadamente en un estado de salud razonable, durante actividades normales y en circunstancias benignas, sin una causa estructural conocida de la muerte
<b>SUDEP probable “plus”*</b>	Cumple criterios de SUDEP probable, pero existía o se identifica tras el fallecimiento una afección concomitante distinta de la epilepsia que pudiera ser la causa de la muerte (independiente o combinada con una crisis)

<b>SUDEP posible*</b>	No hay suficiente evidencia sobre las circunstancias de la muerte, pero no puede descartarse el SUDEP y no hay estudio <i>post mortem</i>
<b>“Casi” SUDEP (<i>near-SUDEP</i>)</b>	Paciente con epilepsia que sobrevive durante más de 1 hora tras una parada cardiorrespiratoria, la cual no tiene una causa identificada tras la investigación
<b>No SUDEP</b>	Se ha confirmado otra causa para la muerte
<b>Inclasificable</b>	Información incompleta que no permite clasificarlo

\* Si se presencia una muerte, se sugiere un punto de corte arbitrario de muerte en el plazo de 1 h desde el colapso agudo.

El SUDEP afecta principalmente a personas jóvenes, siendo una de las primeras causas neurológicas de pérdida potencial de años de vida [Sanchez-Larsen et al., 2019]. Comprende el 17 – 38% de todas las muertes en personas con epilepsia, siendo el riesgo de muerte súbita 20 – 40 veces mayor en estos pacientes en comparación con la población general [Tomson et al., 2008; Ravindran et al., 2016; Padley & Hauser, 2002]. Su incidencia es diferente en función de los grupos de pacientes analizados: entre 0.1 – 2 casos por 1000 personas/año en la comunidad en general; 1 – 6 casos por 1000 personas/año en pacientes tratados en centros especializados de epilepsia, muchos de los cuales presenta epilepsia refractaria a fármacos; y entre 6 – 9 casos por 1000 personas/año en aquellos que serían candidatos a cirugía de la epilepsia, o con persistencia de crisis tras la cirugía [Nilsson et al., 1999; Walczak et al., 2001; Chamorro-Muñoz et al., 2017; Sanchez-Larsen et al., 2019]. A pesar de la relevancia del SUDEP y de ser una de las causas más frecuentes de fallecimiento en personas con epilepsia, en los países del sur de Europa apenas se han publicado un par de estudios epidemiológicos locales revisando su incidencia [Sanchez-Larsen et al., 2019; Chamorro-Muñoz et al., 2017]. En una revisión retrospectiva de casos de SUDEP que llevamos a cabo en el Hospital del Mar [Sanchez-Larsen et al., 2019], pudimos comprobar que en la mayoría de los casos no se había informado del fallecimiento al neurólogo al cargo del paciente. La falta de un registro oficial dificulta la recopilación y análisis de los casos y lastra el estudio e investigación sobre esta complicación. Además, es remarcable que en ninguna de las autopsias realizadas se consideró el SUDEP como posible causa de la muerte, a pesar de que los patólogos conocían el antecedente de epilepsia, lo que traduce que los patólogos no parecen estar familiarizados con esta entidad. Otras limitaciones observadas incluían

considerables obstáculos burocráticos de los tribunales y los institutos médico-legales para obtener los registros de las autopsias.

El principal factor de riesgo de SUDEP es el mal control de las crisis epilépticas, en particular de las crisis tónico-clónicas generalizadas. A esto se suman otros factores de riesgo como la politerapia con fármacos anticrisis, mala adherencia al tratamiento, edad temprana de inicio de la epilepsia, duración prolongada de la epilepsia, sexo masculino y abuso de alcohol [Sanchez-Larsen et al., 2019; Hesdorffer et al., 2011]. Los pacientes en mayor riesgo de SUDEP, por lo tanto, son aquellos individuos con epilepsia refractaria, crisis tónico-clónicas generalizadas no controladas y pacientes con encefalopatías epilépticas y del desarrollo. Además, se ha visto que el SUDEP se produce con mayor frecuencia durante las horas de sueño nocturno [Sanchez-Larsen et al., 2019], lo que parecer conferir un riesgo adicional por varios motivos: mayor riesgo de encontrarse sin acompañantes que puedan dar la alarma e iniciar maniobras de reanimación, mayor profundidad de estupor postictal y mayor riesgo de disfunción autonómica nocturna [Ali et al., 2017]. Además, ciertas alteraciones genéticas asociadas con epilepsia y alteraciones en la repolarización cardíaca confieren un mayor riesgo de SUDEP. En particular, se han identificado en pacientes con SUDEP variantes patogénicas en los genes SCN1A, KCNQ1, KCNH2, FBN1, HCN1, SCN4A, SCN5A, EFHC1, NOS1AP, CDKL5, CNTNAP2, GRIN2A y ADGRV1 [Aurlen et al., 2009; Coll et al., 2016; Coll et al., 2017; Devinsky et al., 2016; Bagnall et al., 2016; Glasscock, 2014]. El grupo de pacientes con mayor incidencia de SUDEP los diagnosticados de síndrome de Dravet, habitualmente asociado a mutaciones en el gen SCN1A y a epilepsia fármacorrefractaria [Costagliola et al., 2021].



## 2. HIPÓTESIS

El córtex insular en el ser humano realiza una función moduladora sobre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Planteamos que la ínsula es capaz de modular directamente la función cardíaca y el tono vascular. Por lo tanto, nuestra hipótesis principal es que la activación funcional mediante estimulación eléctrica directa del córtex insular en el ser humano induce un cambio directo en la contractilidad cardíaca, en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial y en la resistencia vascular periférica.

Según los estudios previos, parece haber una asimetría en la función autonómica entre la ínsula izquierda y derecha, mostrando la derecha una función predominantemente simpática y la izquierda parasimpática. Igualmente, parecería haber un gradiente funcional anteroposterior, con respuestas de tipo simpático anteriores y respuestas predominantemente parasimpáticas más posteriores. Sin embargo, existe controversia en ambas afirmaciones. Planteamos la hipótesis secundaria de que existe una diferencia en la función reguladora cardiovascular insular entre ambos hemisferios y/o entre las regiones insulares anterior y posterior.





### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son:

1. Estudiar la función reguladora sobre el ritmo cardiaco, contractilidad cardiaca y vascularización periférica de la ínsula humana mediante su activación funcional por medio de una estimulación eléctrica directa realizada en el marco de un estudio prequirúrgico con implantación de electrodos profundos intracerebrales por epilepsia refractaria.
2. Valorar diferencias en las funciones reguladoras cardiacas y vasculares entre la ínsula de uno u otro hemisferio.
3. Evaluar diferencias en las funciones reguladoras cardiacas y vasculares entre la región anterior y posterior de cada ínsula.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, prospectivo, monocéntrico.

### 4.2. Criterios de inclusión

- a) Pacientes masculinos y femeninos con 18 años o más ingresados para estéreo-electroencefalografía (SEEG) por epilepsia focal refractaria.
- b) Implantación de uno o más electrodos intracraneales en el córtex insular derecho, izquierdo o ambos.
- c) Pacientes en los que se lleve a cabo una estimulación eléctrica intracraneal en los contactos localizados en el córtex insular por motivo diagnóstico. La estimulación eléctrica cerebral se indicará exclusivamente por motivos diagnósticos y terapéuticos, dentro de la práctica clínica habitual, independientemente de la participación del paciente en el estudio y según los protocolos habituales del centro.
- d) El paciente o un representante del paciente debe ser capaz de entender y dar su autorización mediante firma del consentimiento informado.

### 4.3. Criterios de exclusión

- a) Antecedente de enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas o trastornos de la conducción cardíaca).
- b) Tratamiento con fármacos con capacidad para modular el ritmo o contractilidad cardíaca o el tono vascular (por ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, etcétera).
- c) Pacientes en los que la ínsula sea parte de la red epileptógena primaria (incluyendo los conceptos de *zona epileptógena*, definida como el área de tejido cerebral necesario y suficiente para originar las crisis epilépticas, y la *zona irritativa*,

- definida como región de la corteza cerebral que genera la actividad epiléptica intercrítica [Guridi et al., 2009]) o un área de propagación temprana de las crisis.
- d) Se excluirán las estimulaciones que provoquen cualquier síntoma clínico en los pacientes.
  - e) Se excluirán las estimulaciones que provoquen crisis epilépticas o posdescargas (definidas como descargas epileptiformes intercríticas repetitivas u ondas rítmicas subclínicas que siguen a la estimulación eléctrica y se autolimitan habitualmente tras varios segundos [Blume et al., 2004]).
  - f) Se excluirán las estimulaciones de electrodos localizados en una región lesionada o con alguna alteración anatómica objetivada en neuroimagen.
  - g) Se excluirán las estimulaciones de electrodos localizados en una región intervenida quirúrgicamente.
  - h) Se excluirán las estimulaciones de electrodos implantados en una región considerada patológica tras completar el estudio diagnóstico. Por ejemplo: en un paciente finalmente diagnosticado de epilepsia occipital, las estimulaciones de los contactos localizados en áreas occipitales no serán incluidos como controles.
  - i) Pacientes que no firmen o revoquen el consentimiento informado.

#### 4.4. Selección de la muestra: centros e investigadores, población y reclutamiento

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Monitorización de Epilepsia (UME) del Hospital del Mar de Barcelona. La UME cuenta con 4 camas habilitadas para monitorización video-EEG multimodal en las que se realizan estudios programados con distintas indicaciones.

Colaboraron en el estudio Facultativos Especialistas en Neurología, Neurofisiología y Cardiología.

El Hospital del Mar proporciona asistencia médica a una población de aproximadamente de 300.000 habitantes. Además de esto, la Unidad Multidisciplinar de Epilepsia del Hospital del Mar posee la certificación de centro CSUR de referencia nacional para epilepsia refractaria, por lo que recibe pacientes derivados de otras zonas sanitarias tanto

de su misma región como de otras comunidades autónomas. También posee la acreditación europea como centro de referencia para epilepsias raras y complejas (ERN, de *European Reference Networks*), formando parte de la red *EpiCARE* por lo que participa en la resolución de casos complejos de otros centros europeos.

En la Unidad se realizan estudios prequirúrgicos de epilepsia refractaria tanto de fase 1 (monitorización video-EEG con electrodos de superficie) como de fase 2 (SEEG con implantación de electrodos profundos intracerebrales o de electrodos subdurales). La muestra del estudio se seleccionó de entre aquellos pacientes ingresados consecutivamente en la UME del Hospital del Mar para SEEG. Los candidatos para este estudio fueron aquellos pacientes en los que se implantó algún electrodo en el córtex insular, y en los cuales, por motivo diagnóstico y siempre dentro de la práctica clínica habitual, se llevaron a cabo estimulaciones eléctricas de alta frecuencia de los contactos localizados en la ínsula.

Con el objetivo de evaluar sólo respuestas cardiovasculares fisiológicas y reproducibles, se descartaron las estimulaciones provenientes de tejidos patológicos que hubieran podido perder su función fisiológica normal (por ejemplo, lesiones anatómicas insulares o si la ínsula forma parte de la red epileptógena). Por la misma razón, se descartaron los datos resultantes de estimulaciones que hubieran generado crisis epilépticas o posdescargas. Asimismo, tampoco se tuvieron en cuenta las estimulaciones provenientes de áreas cuya función se hubiera podido ver alterada tras una intervención quirúrgica o una lesión previa. Para prevenir la inclusión de respuestas cardiovasculares patológicas, sólo se incluyeron los pacientes que no presentaran ninguna patología cardiovascular previa que hubieran podido alterar las respuestas fisiológicas normales generadas por la estimulación cerebral directa.

#### 4.5. Implantación de electrodos cerebrales profundos: indicación, procedimiento quirúrgico y localización anatómica de los electrodos

Los estudios prequirúrgicos de fase 2 se indican en aquellos casos en los que las evaluaciones realizadas en fase 1 (anamnesis y exploración física, RMN cerebral, monitorización video-EEG de superficie prolongada, evaluación neuropsicológica y,

según el caso, PET cerebral y/o SPECT cerebral ictal/basal - SISCOM) no han concluido con suficiente certeza el área de inicio de crisis del paciente, pero apoyan la hipótesis de que el paciente puede tener indicación de cirugía resectiva. El diseño de implantación para la disposición de los electrodos intracraneales es individualizado para cada paciente y se lleva a cabo en base a los resultados del estudio de fase 1. La distribución de los electrodos sigue unos criterios estrictamente clínicos e independiente de este o ningún otro estudio.

Se utilizaron electrodos intracerebrales Dixi Medical (Besançon, Francia) de 0.8 mm de diámetro, con 5 – 15 contactos por electrodo, de 2 mm de longitud por contacto, 3.5 mm de separación entre el centro de cada contacto y 1.5 mm de espacio intercontacto. Los electrodos se implantaron estereotácticamente mediante intervención neuroquirúrgica asistida con guía robótica (ROSA™, Medtech Surgical, Inc o Neuromate®, Renishaw Mayfield SA) (Figura 6).

La localización anatómica precisa de cada contacto se identificó mediante reconstrucciones y fusiones de imágenes multimodales (RMN preimplantación, TC o RMN postimplantación), realizando posteriormente la fusión de los contactos de cada paciente en un modelo tridimensional. Para identificar la posición anatómica de los contactos del electrodo, se utilizó el software *3D Slicer* [Fedorov et al., 2012]. Con esta herramienta se coregistró la RMN preimplantación con la imagen postimplantación realizada. Posteriormente, se agregaron los marcadores de referencia (fiduciales) de los electrodos representados en el modelo del cerebro de cada paciente obtenido con la herramienta de segmentación del paquete *Freesurfer* [Fischl, 2012]. Dado que la interfaz *3D Slicer* muestra las coordenadas MNI152 [Mazziotta et al., 1995; Mazziotta et al., 2001] al desplazar el puntero del ratón, es posible identificar las estructuras en contacto con los electrodos tanto por inspección visual como en referencia a las coordenadas mencionadas anteriormente. Para obtener un modelo único para todos los pacientes registramos todas las localizaciones de las estimulaciones insulares sobre el modelo cerebral MNI152.

El lóbulo insular se dividió de acuerdo con los límites anatómicos en una parte anterior y una posterior, separadas por el surco central insular.

#### 4.6. Protocolo de estimulación eléctrica intracerebral

Durante los estudios SEEG se realizan rutinariamente estimulaciones eléctricas de alta frecuencia (E-stim) de los diferentes pares de contactos intracraneales, tanto con objetivo diagnóstico (estimular crisis epilépticas típicas o reproducir la semiología que el paciente presenta durante una crisis), como para delimitar topográficamente las áreas cerebrales elocuentes que deberán ser respetadas en una posterior resección quirúrgica. Las E-stim se llevaron a cabo según indicación clínica e independiente del presente estudio, siguiendo el protocolo de estimulación habitual de la UME del Hospital del Mar, basado en consensos internacionales [Lüders et al., 2008; Kahane et al., 2004] y aceptado por el Comité de Ética del Hospital.

La estimulación eléctrica cerebral de alta frecuencia realizada durante la SEEG tuvo las siguientes características:

- Pulsos cuadrados (bifásicos) de corriente entre dos contactos adyacentes de un mismo electrodo, separados 1.5 mm entre sí
- Frecuencia: 50 Hz
- Ancho de pulso: 0.1 a 0.5 ms (100 a 500  $\mu$ s)
- Duración: 5 s
- Intensidad: 1 a 3 mA

Las variables cardiovasculares se registraron de manera continua latido-a-latido con un monitor Task Force Haemodynamic Monitor<sup>®</sup> (Figura 7), donde se anotó el inicio y final de cada estimulación mediante entrada manual, sincronizado con la E-stim.

Durante la E-stim se mantuvieron controladas las condiciones del entorno para evitar las respuestas cardiovasculares y/o autonómicas debidas a estímulos externos (como hiperventilación al hablar o taquicardia por un sobresalto):

- Paciente en decúbito supino, reposo absoluto y en silencio.
- Todos los presentes, incluido el paciente, debieron permanecer en silencio durante la E-stim y los 15 segundos posteriores.
- Transcurridos 15 segundos desde el final de cada E-stim se preguntó a los pacientes si habían notado algún síntoma. Toda estimulación que evocara cualquier sintomatología quedó descartada para los análisis.

- La E-stim se realizó siempre en la misma fase del ciclo respiratorio del paciente (tele-espíatorio), controlado mediante inspección del canal respiratorio del EEG (banda respiratoria torácica o abdominal), o en su defecto mediante control visual directo de las excursiones respiratorias del paciente. La frecuencia respiratoria se controló mediante inspección visual de las excursiones torácicas en el video y de cambios el canal respiratorio del EEG.

#### 4.7. Variables del estudio

- a) Intervalo R-R (*R-R interval* – RRI), medida en ms
- b) Frecuencia cardiaca (*heart rate* – HR), medida en lpm
- c) Gasto cardiaco (*cardiac output* – CO), medida en L/min
- d) Índice de gasto cardiaco (*cardiac index* – CI), medida en L/min/m<sup>2</sup>
- e) Volumen de eyección sistólico del ventrículo izquierdo (*stroke volume* – SV), medida en mL
- f) Índice de volumen de eyección del ventrículo izquierdo (*stroke index* – SI), medida en mL/m<sup>2</sup>
- g) Presión arterial (*blood pressure* - BP), dividida en:
  - Presión arterial sistólica (SBP), medida en mmHg
  - Presión arterial diastólica (DBP), medida en mmHg
  - Presión arterial media (MBP), medida en mmHg
- h) Resistencia vascular periférica (*systemic vascular resistance* – SVR), medida en dyne\*s\*/cm<sup>5</sup>
- i) Índice de resistencia vascular periférica (*systemic vascular resistance index* – SVRI), medida en dyne\*s\*m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>



#### 4.8. Medición y análisis de las variables

El registro estéreo-electroencefalográfico se realizó en un equipo Quantum™ de 256 canales de Natus (Natus Medical Incorporated, California, Estados Unidos) con frecuencia de muestreo de 1 kHz.

Las implantaciones se llevaron a cabo con electrodos intracerebrales Dixi Medical (Besançon, Francia) implantados estereotácticamente con guía robótica (ROSA™, Medtech Surgical Inc, Montpellier, Francia o Neuromate®, Renishaw Mayfield SA, Nyon, Suiza) (Figura 6)

**Figura 6.** Electrodo intracerebral Dixi Medical, robot ROSA™ y robot Neuromate®



Leyenda. Arriba izquierda: electrodo intracraneal Dixi Medical. Arriba derecha: robot quirúrgico ROSA™. Abajo: robot quirúrgico Neuromate®

Las estimulaciones corticales se llevaron a cabo con un neuroestimulador TWISTER® (Dr. Langer Medical, Waldkirch, Alemania)

Las variables cardiovasculares registradas en el estudio (HR, BP, CO, SV, SVR, además de la bioimpedancia transtorácica [ICG, *bioimpedance cardiography*]) se registraron de forma continua (latido-a-latido) con un dispositivo Task Force Haemodynamic Monitor® (TFHM®) (CNS systems, Graz, Austria) (Figura 7, Figura 8).

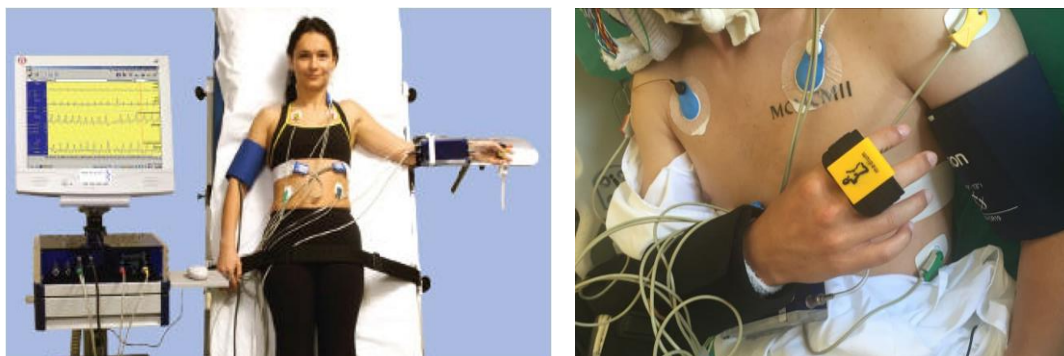
**Figura 7.** Imagen del dispositivo Task Force Haemodynamic Monitor®



Leyenda. Izquierda: torre con el hardware completo de la TFHM®. Derecha arriba: ejemplo de las pantallas de visualización del registro en vivo de las diferentes variables cardiovasculares en la TFHM®. Derecha abajo: frontal del TFHM® con las conexiones utilizadas en el estudio

La frecuencia cardiaca y el intervalo entre dos latidos o intervalo R-R se registró de forma continua (latido-a-latido) con el dispositivo TFHM®. El ECG se registró mediante un electrocardiograma de 6 canales de alta resolución que incluyó las derivaciones bipolares de Einthoven (ECG I, ECG II, ECG III) y de Goldberger (aVR, aVL, aVF) (Figura 8).

**Figura 8.** Colocación de los electrodos y sensores de ECG, presión arterial y bioimpedancia

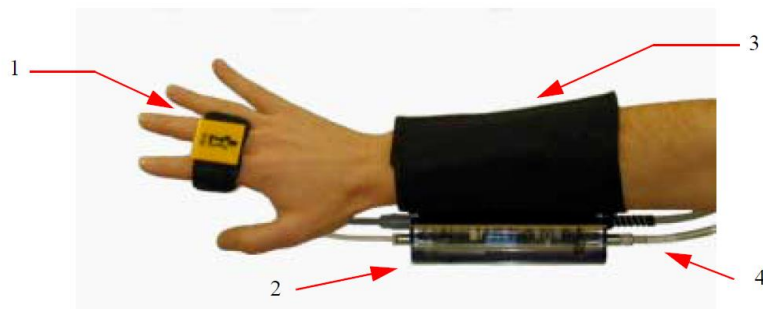


Leyenda. Izquierda: disposición de los electrodos en paciente simulado (extraído de la página oficial de CNS systems). Derecha: colocación de los electrodos en un paciente real del estudio

Se registró la presión arterial sistólica y diastólica de forma continua (latido-a-latido) no invasiva con un sensor digital de doble dedo Flying-V conectado a un Task Force Vascular Unloading Monitor<sup>®</sup> (CNS systems, Graz, Austria) (Figura 8, Figura 9) que registra en el dispositivo TFHM<sup>®</sup>. Los datos de la presión arterial continua digital se corrigen periódicamente con los valores obtenidos en el brazo contralateral mediante manguito de presión arterial oscilométrica, medidos de manera regular durante todo el estudio (habitualmente cada 5 minutos). Este modelo de monitorización continua no invasiva de la presión arterial periférica mediante pletismografía digital se encuentra validado por estudios previos [Ilies et al., 2015]. La presión arterial media es calculada por el TFHM<sup>®</sup> de manera automática según la fórmula  $MBP = DBP + [(SBP - DBP) / 3]$ .

El volumen de eyección del ventrículo izquierdo o volumen sistólico es la cantidad de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en cada latido. El SV se registró de manera no invasiva, continua, latido-a-latido con el dispositivo TFHM<sup>®</sup> en base a la impedancia torácica, el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (período de tiempo entre el abrir y cerrar de la válvula aórtica, derivado del cardiograma de impedancia) y la morfología del electrocardiograma. Este modelo de monitorización continua no invasiva del SV se encuentra validado por estudios previos [Fortin et al., 2001; Fortin et al., 2006].

**Figura 9.** Imagen de los sensores de presión arterial continua



Leyenda. 1. Manguito de dedo “Flying-V”. 2. “Task Force Vascular Unloading Monitor®”. 3. Manguito de fijación ajustable con velcro para el antebrazo. 4. Tubo de aire comprimido

El índice del SV es el volumen sistólico normalizado a la superficie corporal de cada paciente según su peso y altura ( $SI = SV \times BSA$ ).

El gasto cardiaco es la cantidad de sangre que circula por minuto por el sistema cardiocirculatorio, es decir, el volumen de expulsión cardiaco por latidos por minuto. El CO se registró de manera no invasiva, continua, latido-a-latido con el dispositivo TFHM® en base a la fórmula  $CO = SV \times HR$  corregidos de acuerdo con la impedancia torácica y la morfología del ECG. Este modelo de monitorización continua no invasiva del CO se encuentra validado por estudios previos [Fortin et al., 2001; Fortin et al., 2006]. La influencia de la respiración en el SV y el CO es eliminada automáticamente por el TFHM® mediante un filtrado adaptativo en el ICG [Fortin et al., 2006].

El índice cardiaco es el gasto cardiaco normalizado a la superficie corporal de cada paciente según su peso y altura ( $CI = CO \times BSA$ ).

La resistencia vascular periférica, también llamada resistencia periférica total (*total peripheral resistance*), representa la resistencia al flujo sanguíneo ofrecida por el total de la vasculatura, tanto de pequeño como de gran calibre, contra la cual el ventrículo izquierdo bombea la sangre. La SVR también es representada como la poscarga (resistencia que el ventrículo izquierdo tiene que superar para poder bombear la sangre). A diferencia de la BP y HR, la SVR es controlada exclusivamente por el sistema nervioso simpático, sin participación parasimpática directa [Sheng & Zhu, 2018]. La SVR fue registrada de manera no invasiva, continua, latido-a-latido con el dispositivo TFHM® en

base a la presión arterial periférica, gasto cardiaco y presión venosa central (CVP) mediante la fórmula  $SVR = 80 \times (MBP - CVP) / CO$ , asumiendo una CVP normalizada de 3mmHg [Fortin et al., 2006].

El índice de SVR es la resistencia vascular sistémica normalizada a la superficie corporal de cada paciente según su peso y altura ( $SVRI = SVR \times BSA$ ).

#### 4.9. Rangos de normalidad de los parámetros hemodinámicos en la población sana

Los siguientes rangos, especificados como normales, se definen como valores medios para personas sanas en situación de reposo, independientemente de edad y sexo [Maceira et al., 2006; Task Force ESC/NASPE, 1996; Cattermole et al., 2017; Eräranta et al., 2017] (Tabla 2).

**Tabla 2.** Rangos de normalidad de las variables cardiovasculares estudiadas

Parámetros	Abreviaturas	Unidades	Valores normales
Frecuencia cardiaca	HR	lpm	60-90
Intervalo R-R	RRI	ms	660-1000
Presión arterial sistólica	SBP	mmHg	90-140
Presión arterial diastólica	DBP	mmHg	50-90
Presión arterial media	MBP	mmHg	70-105
Volumen sistólico	SV	mL	64-124
Índice de volumen sistólico	SI	mL/m <sup>2</sup>	37-65
Gasto cardiaco	CO	L/min	4-8
Índice de gasto cardiaco	CI	L/min/m <sup>2</sup>	2.5-4.5
Resistencia vascular sistémica	SVR	dyne*s/cm <sup>5</sup>	700-1500
Índice de resistencia vascular sistémica	SVRI	dyne*s*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup>	1600-2400

#### 4.10. Registro de las variables. Análisis de la variabilidad

Para determinar el tiempo más adecuado para los análisis se realizó un *plot* temporal gracias al cual se pudo determinar que la mayor magnitud del efecto de la E-stim sobre las variables cardiovasculares ocurría durante los 5 segundos de la E-stim, para posteriormente volver a la línea de base aproximadamente 15 segundos después. Por consiguiente, se espaciaron las E-stim como mínimo 30 segundos una de la otra, aunque habitualmente cada estimulación se separó 60 segundos o más de la previa.

Para el registro de las variables, se dividieron los siguientes periodos temporales:

- a) Periodo BASAL: periodo de 10 segundos inmediatamente anterior a la E-stim.
- b) Periodo STIM: correspondiente a los 5 segundos de la E-stim.

Se analizó el cambio en las variables del estudio durante el periodo STIM respecto al periodo BASAL.

Se analizaron por separado 3 grupos de estimulaciones:

- Estimulaciones activas (córtex insular): E-stim entre dos contactos localizados en el córtex insular que cumplan los criterios previamente mencionados.
- Estimulaciones control: E-stim entre dos contactos localizados en una región cortical no elocuente diferente de la ínsula, seleccionadas aleatoriamente. Las E-stim control se realizaron con los mismos parámetros y siguiendo el mismo protocolo y condiciones que durante las E-stim insulares.
- Estimulaciones simuladas (*sham*): se simuló una serie de estimulaciones simuladas con el objetivo de que los pacientes creyeran que se trataba de una estimulación normal, pero, por el contrario, no se emitió ninguna corriente eléctrica (se realizaron con 0 mA o bien se simuló activar el estimulador sin hacerlo). Durante estas estimulaciones se siguió el mismo protocolo y condiciones que durante las E-stim corticales, pero sin emitir corriente eléctrica.

Se incluyó aproximadamente una E-stim control y una simulada por cada E-stim insular.

#### 4.11. Análisis estadístico

Los datos recogidos para este estudio se almacenaron en bases de datos Excel. Posteriormente, fueron analizados con el programa estadístico SPSS, versión 25 (SPSS, Chicago, IL) y/o con el programa estadístico R, versión 4.2.1. (Viena, Austria; <https://www.r-project.org>).

Antes de realizar los análisis de la base de datos, se realizó una revisión cuidadosa de su distribución en busca de posibles errores lógicos o de rango y de datos que cumplieran los criterios de valores atípicos (*outliers*), para poder trabajar con medias *winsorizadas* y estimadores robustos de tendencia central. Se comprobaron los índices de curtosis y las asimetrías para detectar aquellos valores que pudieran sesgar las distribuciones normales e inducir a error en la interpretación de los estimadores de posición, tendencia central y dispersión. Para evaluar si la muestra presentaba o no una distribución normal, se utilizó la prueba de Shapiro o la prueba de Kolmogorov-Smirnov en función de si el tamaño de la muestra era inferior o superior a 30.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas: las variables cualitativas se expresaron en porcentaje de frecuencias y las cuantitativas mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediana  $\pm$  rango intercuartílico, según presentaran o no una distribución normal.

Para evaluar los cambios de las variables a estudio, se realizó una comparación de medias del periodo STIM respecto al periodo BASAL utilizando la prueba t de Student para muestras relacionadas o mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para muestras relacionadas, según cumplieran o no criterios de normalidad.

Se utilizaron modelos lineales mixtos para estimar los cambios de BP y SVR medios entre los periodos BASAL-STIM incluyendo el periodo (BASAL/STIM) como efecto fijo y el paciente como efecto aleatorio.

Se dicotomizaron como variables categóricas las respuestas de cambio de BP (disminución de BP y aumento de BP) y se compararon entre hemisferios y regiones insulares anteriores o posteriores mediante la prueba chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Los valores  $p$  menores a 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

#### 4.12. Estimación del tamaño muestral necesario

El cálculo de la muestra necesaria para obtener resultados significativos en este estudio es complejo, debido a que el efecto de la estimulación sobre la ínsula es poco conocido y la intensidad de los cambios en las variables no podía predecirse con certeza de antemano. Se realizó una revisión de la literatura previa al inicio del estudio, en la que se encontraron escasos trabajos sobre estimulación insular que evaluaran los cambios en variables cardiovasculares en humanos, más que casos aislados o series cortas de pacientes. La serie de casos más larga evaluó estimulaciones insulares intraquirúrgicas en 5 pacientes, en los que se realizaron una media de 9 estimulaciones por región en cada uno, demostrando algunos resultados significativos [Oppenheimer et al., 1992a].

Para definir las bases de nuestro estudio, previo al inicio del mismo realizamos una revisión retrospectiva de pacientes previamente implantados en la ínsula. En este estudio preliminar, se evaluaron los cambios en la HR en 6 pacientes estudiados mediante SEEG, en los que se implantó algún electrodo en la ínsula. Se analizó la variación instantánea del RRI utilizando en canal ECG del registro SEEG. Se incluyeron 36 electrodos, 18 implantados en la ínsula derecha (8 en región anterior y 10 en posterior) y 18 en la ínsula izquierda (12 en región anterior y 6 en posterior). Se observó una variación del RRI estadísticamente significativa tras las E-stim de la ínsula anterior derecha, aunque no para el resto de las áreas insulares (estudio presentado en el *32nd International Epilepsy Congress* de septiembre de 2017<sup>1</sup> y en la LXX Reunión Anual Sociedad Española Neurología de noviembre de 2018<sup>2</sup>)<sup>a</sup>

- 
1. Sanchez-Larsen, Alvaro; Principe, Alessandro; Ley-Nacher Miguel; Conesa Gerardo; Rocamora Rodrigo. Analysis of heart rate variation after electrical stimulation of the insula during SEEG. 32nd International Epilepsy Congress (septiembre 2017. Barcelona, España).
  2. Sanchez-Larsen, Alvaro; Principe, Alessandro; Ley-Nacher Miguel; Chavarria Cano B.; Conesa Gerardo; Rocamora Rodrigo. Análisis de la variación de la frecuencia cardiaca tras la estimulación eléctrica de la ínsula durante SEEG. LXX Reunión Anual Sociedad Española Neurología (noviembre 2018. Sevilla, España).

<sup>a</sup> Ver artículo publicado en Anexo 5



Posterior al inicio del reclutamiento de pacientes en nuestro estudio, se publicaron dos trabajos evaluando los cambios de la HR tras estimulaciones eléctricas cerebrales realizadas durante estudios SEEG en humanos: en el primero se evaluaron los cambios de la HR en 100 estimulaciones insulares (51 un hemisferio y 49 en el otro) a diferentes intensidades en 47 pacientes diferentes [Chouchou et al., 2019], y en el segundo se analizó el cambio en la HR durante estimulaciones de la amígdala, incluyendo en el análisis 150 estimulaciones amigdalares a intensidades variables en 9 pacientes [Inman et al., 2020].

Teniendo en cuenta el análisis preliminar de pacientes seleccionados y la bibliografía previa se realizó una extrapolación estimativa, considerando necesario incluir en el estudio 5 – 10 pacientes por ínsula (derecha e izquierda) para poder analizar unas 20 – 25 E-stim en cada región a estudio (anterior y posterior) de cada hemisferio, considerando que alrededor del 25-50% de las E-stim insulares serían descartadas para los análisis por ser elocuentes o producir posdescargas, si bien este cálculo muestral no se pudo basar en ninguna fórmula estadística concreta y es meramente estimativo.

#### 4.13. Cuestiones éticas y seguridad del estudio

El estudio no plantea condicionantes éticos ni de seguridad para el paciente ni el médico, dado que se siguió la práctica clínica habitual y no se alteró el proceso diagnóstico-terapéutico de los pacientes, no llevando a cabo ninguna intervención que pudiera perjudicar la salud o bienestar de los pacientes.

El presente estudio tiene un diseño observacional no intervencionista. Las estimulaciones eléctricas intracraneales se llevaron a cabo por protocolo, sin ser modificadas por motivo del estudio. Para el estudio las únicas medidas diferentes que se llevaron a cabo fueron los registros no invasivos de variables cardiovasculares durante las E-stim. Este registro no es doloroso, molesto ni supone ningún riesgo para los pacientes.

El presente estudio está diseñado de acuerdo a los estándares nacionales e internacionales de Buena Práctica Clínica, como es requerido por los principios de la Declaración de Helsinki, la Asociación Médica Mundial y la legislación vigente de protección de datos personales (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre y su actualización por el Real Decreto-ley 5/2018, de 27 de julio, de medidas urgentes para la adaptación del Derecho

español a la normativa de la Unión Europea en materia de protección de datos, es decir, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos).

Todos los pacientes y representantes fueron informados de que su participación es voluntaria y que pueden retirar su autorización para participar en él en cualquier momento, sin que ello afecte a su asistencia médica. Los pacientes o representantes legales leyeron el consentimiento y pudieron formular sus dudas antes de firmarlo libremente y se les entregó una copia del mismo.

Este estudio es de iniciativa médica y no está financiado por terceras partes.





## 5. RESULTADOS

Los resultados se expondrán siguiendo el siguiente orden:

- 5.1. Características clínico-demográficas de la cohorte prospectiva de pacientes
- 5.2. Estudio de la respuesta cardiaca a las estimulaciones eléctricas insulares
  - 5.2.1. Publicaciones asociadas
  - 5.2.2. Presentaciones en congresos
  - 5.2.3. Exposición del estudio
- 5.3. Estudio de la respuesta vascular periférica a las estimulaciones eléctricas insulares
  - 5.3.1. Publicaciones asociadas
  - 5.3.2. Presentaciones en congresos
  - 5.3.3. Exposición del estudio

## **5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA COHORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES**

Para el estudio, se han incluido pacientes durante el periodo de tiempo comprendido entre el 16/05/2017 y el 18/09/2021. Cabe señalar que en dicho periodo se declaró una alarma sanitaria nacional por la pandemia originada por el coronavirus tipo 2 (COVID-19), lo que influyó considerablemente en el número de pacientes incluidos en el estudio. En total se incluyeron 15 pacientes cuyas estimulaciones cumplieron los criterios del estudio (Tabla 3). De estos, 11 fueron mujeres y 4 hombres, la edad media fue de 35.2 años. Todos los pacientes eran diestros. En 6 pacientes se implantó la ínsula derecha y en 9 la izquierda, en la Tabla 2 se describen las características demográficas y clínicas de ambos grupos, los cuales fueron similares.

Se realizó un primer estudio evaluando la función cardíaca en el que se incluyeron los primeros 10 pacientes registrados (pacientes P1, P2, P3, P4, P6, P7, P8, P9, P10 y P15. El orden no refleja la cronología de su inclusión en el estudio). En estos pacientes se evaluaron todas las E-stim realizadas (a 1, 2 y 3 mA) que cumplieran criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Posteriormente, en un segundo trabajo se evaluaron las respuestas en el tono vascular periférico. Tras ponderar los resultados del estudio previo, comprobamos que las respuestas cardíacas eran más claras y reproducibles con las E-stim a 3 mA de intensidad, mientras que con 1 y 2 mA las respuestas eran inconstantes y muy pocas veces significativas. Por ello, para este estudio, se decidió analizar únicamente las E-stim a 3 mA. Se incluyeron 15 pacientes, 9 de los cuales participaron en el análisis de la función cardíaca (no se incluyó a P6 por no haberse podido obtener mediciones fiables de la BP durante las estimulaciones).

**Tabla 3.** Características demográficas y de las E-stim de los pacientes

<b>Id</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Dominancia</b>	<b>Ínsula implantada</b>	<b>Nº E-stim insulares</b>	<b>Área de inicio de crisis</b>	<b>Medicación durante E-stim</b>
<b>P1</b>	M	21	Diestra	Derecha	8	Temporal neocortical y mesial derecho	ZNS 200mg/24h
<b>P2</b>	V	48	Diestra	Derecha	1	Opérculo frontal derecho	PER 8mg/24h
<b>P3</b>	V	45	Diestra	Derecha	5	Temporal mesial bilateral	CLB 10mg/8h
<b>P4</b>	M	51	Diestra	Derecha	3	Temporal mesial derecho	LCS 100mg/12h, ZNS 150mg/12h
<b>P5</b>	M	41	Diestra	Derecha	1	Cuadrante posterior derecho	TPM 100mg/8h, LEV 1500mg/12h, LTG 200mg/12h, CLB 10mg/8h
<b>P6</b>	M	22	Diestra	Derecha	3	Temporal mesial derecho	BRV 100mg/24h, CLB 10mg/24h
<b>P7</b>	V	24	Diestra	Izquierda	1	Temporal mesial izquierdo	BRV 100mg/12h, ESL 400mg/12h, PER 6mg/24h
<b>P8</b>	M	56	Diestra	Izquierda	3	Temporal y orbitofrontal mesial izquierdo	ESL 400mg/24h
<b>P9</b>	M	49	Diestra	Izquierda	1	Temporal mesial izquierdo	BRV 150mg/12h, ESL 400mg/24h
<b>P10</b>	M	39	Diestra	Izquierda	1	Occipital mesial izquierdo	0
<b>P11</b>	V	27	Diestra	Izquierda	2	Área motora suplementaria izquierda	LCS 300mg/12h, BRV 150mg/12h, PER 10mg/24h
<b>P12</b>	M	24	Diestra	Izquierda	1	Temporal mesial izquierdo	CBZ 200mg/8h, BRV 100mg/8h, CLB 5mg/8h, PER 8mg/24h
<b>P13</b>	M	28	Diestra	Izquierda	2	Temporal neocortical izquierdo	ESL 400mg/24h
<b>P14</b>	M	20	Diestra	Izquierda	2	Cuadrante posterior izquierdo	LEV 500mg/12h, CBZ 300mg/8h
<b>P15</b>	M	33	Diestra	Izquierda	5	Temporal mesial bilateral	ESL 1200mg/24h, CLB 20mg/24h

BRV: brivaracetam; CLB: clobazam; E-stim: estimulación eléctrica intracerebral de alta frecuencia; ESL: eslicarbazepina; LCS: lacosamida; M: mujer; PER: perampanel; V: varón; ZNS: zonisamida.

## 5.2. ESTUDIO DE LA RESPUESTA CARDIACA A LAS ESTIMULACIONES ELÉCTRICAS INSULARES

### 5.2.1. Publicaciones asociadas<sup>b</sup>

Sanchez-Larsen A, Principe A, Ley M, Navarro-Cuartero J, Rocamora R. [Characterization of the Insular Role in Cardiac Function through Intracranial Electrical Stimulation of the Human Insula](#). Ann Neurol. 2021 Jun;89(6):1172-1180. doi: 10.1002/ana.26074. ISSN: 1531-8249. Factor de Impacto: 11.274.

Sanchez Larsen A, Principe A, Ley Nacher M, Rocamora R. [Characterization of the cardiac regulatory function of the human insula](#). Epilepsia. 2021;62 Suppl 3:256-257. doi: 10.1111/epi.17079. ISSN:1528-1167. Factor de Impacto: 5.864.

### 5.2.2. Presentaciones en congresos

Sanchez-Larsen, Alvaro; Principe, Alessandro; Ley-Nacher Miguel; Rocamora Rodrigo. **Characterization of the cardiac regulatory function of the human insula**. 34th International Epilepsy Congress (agosto-septiembre 2021. Online).

---

<sup>b</sup> Ver artículos originales en Anexo 1 y Anexo 2



### 5.2.3. Exposición del estudio

Se realizó un análisis de la variación de la HR, CO y SV en 10 pacientes, 5 con uno o más electrodos implantados en la ínsula derecha y 5 con uno o más electrodos implantados en la izquierda. Las características demográficas y clínicas de estos pacientes se describen en la Tabla 4. La edad media de los pacientes estimulados en la ínsula derecha era de 37.4 años, mientras que la de los pacientes estimulados en la ínsula izquierda era de 40.2 años.

**Tabla 4.** Características demográficas y de las E-stim de los pacientes incluidos en el análisis de la HR, CO y SV

<b>Id*</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Dominancia</b>	<b>Ínsula implantada</b>	<b>Nº E-stim insulares</b>	<b>Área de inicio de crisis</b>	<b>Medicación durante E-stim</b>
<b>P1</b>	M	21	Diestra	Derecha	8	Temporal neocortical y mesial derecho	ZNS 200mg/24h
<b>P2</b>	V	48	Diestra	Derecha	1	Opérculo frontal derecho	PER 8mg/24h
<b>P3</b>	V	45	Diestra	Derecha	5	Temporal mesial bilateral	CLB 10mg/8h
<b>P4</b>	M	51	Diestra	Derecha	3	Temporal mesial derecho	LCS 100mg/12h, ZNS 150mg/12h
<b>P6</b>	F	22	Diestra	Derecha	3	Temporal mesial derecho	BRV 100mg/24h, CLB 10mg/24h
<b>P7</b>	V	24	Diestra	Izquierda	2	Temporal mesial izquierdo	BRV 100mg/12h, ESL 400mg/12h, PER 6mg/24h
<b>P8</b>	M	56	Diestra	Izquierda	4	Temporal y orbitofrontal mesial izquierdo	ESL 400mg/24h
<b>P9</b>	M	49	Diestra	Izquierda	2	Temporal mesial izquierdo	BRV 150mg/12h, ESL 400mg/24h
<b>P10</b>	M	39	Diestra	Izquierda	2	Occipital mesial izquierdo	0
<b>P15</b>	M	33	Diestra	Izquierda	6	Temporal mesial bilateral	ESL 1200mg/24h, CLB 20mg/24h

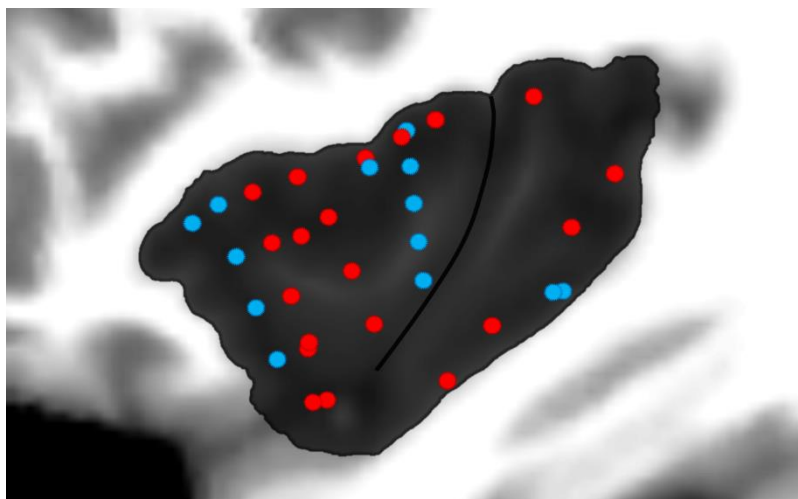
\* Se sigue la codificación de la Id de la Tabla 3

BRV: brivaracetam; CLB: clobazam; E-stim: estimulación eléctrica intracerebral de alta frecuencia; ESL: eslicarbazepina; LCS: lacosamida; M: mujer; PER: perampanel; V: varón; ZNS: zonisamida.

Para este estudio se analizaron un total de 89 E-stim insulares, incluyendo E-stim a 1, 2 y 3 mA. Se distribuyeron de la siguiente manera: 52 E-stim en la ínsula derecha (38 en la

ínsula anterior derecha y 14 en la ínsula posterior derecha) y 37 en la izquierda (31 en la ínsula anterior izquierda y 6 en la ínsula posterior izquierda). En la Tabla Suplementaria 1 se proporciona la ubicación de cada contacto de los electrodos insulares incluidos utilizando las coordenadas MNI152 [Mazziotta et al., 1995; Mazziotta et al., 2001]. En la Figura 10 se representan las localizaciones de las E-stim insulares sobre una imagen en 2D de la ínsula extraída del modelo MNI152.

**Figura 10.** Localización anatómica de las estimulaciones eléctricas insulares durante la SEEG en los pacientes del análisis HR, CO y SV



Leyenda. Imagen sagital reconstruida del lóbulo insular que representa las localizaciones de E-stim realizadas en 10 pacientes, 5 en cada hemisferio. Las E-stim realizadas en la ínsula derecha (52 E-stim en 20 pares de contactos) se representan en rojo, y las realizadas en la ínsula izquierda (37 E-stim en 13 pares de contactos) en azul. Es habitual que en una misma localización se hayan llevado a cabo varias E-stim a diferentes intensidades. La localización anatómica de cada contacto se identificó mediante reconstrucción de imágenes de RMN previa a la implantación y TC posterior a la implantación, representadas sobre una ínsula en 2D extraída del modelo MNI152.

En la ínsula derecha se realizaron 25 E-stim con 1 mA, 14 con 2 mA y 13 con 3 mA de intensidad de corriente. De las estimulaciones en la ínsula izquierda, 13 se realizaron con 1 mA, 12 con 2 mA y 12 con 3 mA de intensidad. Se incluyeron 52 E-stim como estimulaciones de control: 18 se realizaron con 1 mA, 16 con 2 mA y 18 con 3 mA. Se analizaron también 12 estimulaciones simuladas. La medicación antiepiléptica que

recibían los pacientes en el momento de la estimulación eléctrica se describe en la Tabla 4.

La E-stim en ambas ínsulas indujo una significativa disminución del CO y la HR, así como un aumento del SV. Globalmente, estos cambios siguieron un patrón predecible ligado a la intensidad del estímulo, con mayores respuestas a mayor intensidad de estimulación (Tabla 5). Por contra, la E-stim de los electrodos control produjo variaciones mínimas, erráticas y no significativas en la función cardiaca. No se observaron cambios en las variables cardíacas durante las estimulaciones simuladas (Tabla 5). En ningún grupo de estimulaciones se observaron cambios relevantes en la frecuencia respiratoria. Los datos al completo pueden verse en la Tabla 6 y Tabla 7.

**Tabla 5.** Variación de la función cardiaca durante la estimulación eléctrica cerebral de ambas ínsulas, electrodos de control y estimulaciones simuladas

		1 mA					2 mA					3 mA				
		Basal	E-stim	Diferencia	Variación %	p valor	Basal	E-stim	Diferencia	Variación %	p valor	Basal	E-stim	Diferencia	Variación %	p valor
<b>HR (lpm)</b>	Ínsula Derecha	<b>71.56</b>	<b>69.91</b>	<b>-1.65</b>	<b>-2.30</b>	<b>0.005</b>	<b>73.26</b>	<b>70.90</b>	<b>-2.37</b>	<b>-3.23</b>	<b>0.016</b>	<b>72.58</b>	<b>67.37</b>	<b>-5.21</b>	<b>-7.18</b>	<b>0.001</b>
	Ínsula Izquierda	76.24	75.49	-0.74	-0.98	0.463	<b>75.85</b>	<b>71.91</b>	<b>-3.94</b>	<b>-5.20</b>	<b>0.015</b>	<b>74.01</b>	<b>70.03</b>	<b>-3.98</b>	<b>-5.38</b>	<b>0.001</b>
	Controles	67.35	66.33	-1.02	-1.52	0.157	68.80	67.43	-1.36	-1.98	0.278	64.42	64.13	-0.29	-0.45	0.472
	<i>Sham*</i>											63.36	63.74	0.37	0.59	0.555
<b>SI (mL/m<sup>2</sup>)</b>	Ínsula Derecha	58.49	58.91	0.41	0.70	0.128	<b>58.38</b>	<b>59.69</b>	<b>1.31</b>	<b>2.24</b>	<b>0.001</b>	<b>58.24</b>	<b>59.82</b>	<b>1.58</b>	<b>2.71</b>	<b>0.002</b>
	Ínsula Izquierda	47.79	47.57	-0.22	-0.45	0.972	48.21	49.47	1.25	2.60	0.115	<b>47.66</b>	<b>48.64</b>	<b>0.98</b>	<b>2.07</b>	<b>0.028</b>
	Controles	54.87	55.82	0.95	1.72	0.062	51.81	52.15	0.34	0.65	0.443	57.40	57.57	0.17	0.30	0.635
	<i>Sham*</i>											46.19	46.22	0.03	0.06	0.807
<b>CI (L/[min* m<sup>2</sup>])</b>	Ínsula Derecha	4.14	4.08	-0.06	-1.42	0.082	4.27	4.22	-0.05	-1.21	0.224	<b>4.22</b>	<b>4.02</b>	<b>-0.21</b>	<b>-4.88</b>	<b>0.001</b>
	Ínsula Izquierda	3.63	3.58	-0.06	-1.55	0.196	3.65	3.55	-0.11	-2.88	0.071	<b>3.52</b>	<b>3.40</b>	<b>-0.12</b>	<b>-3.36</b>	<b>0.027</b>
	Controles	3.60	3.61	0.02	0.49	0.613	3.55	3.51	-0.04	-1.17	0.402	3.67	3.66	-0.01	-0.22	0.647
	<i>Sham*</i>											2.86	2.89	0.02	0.76	0.503

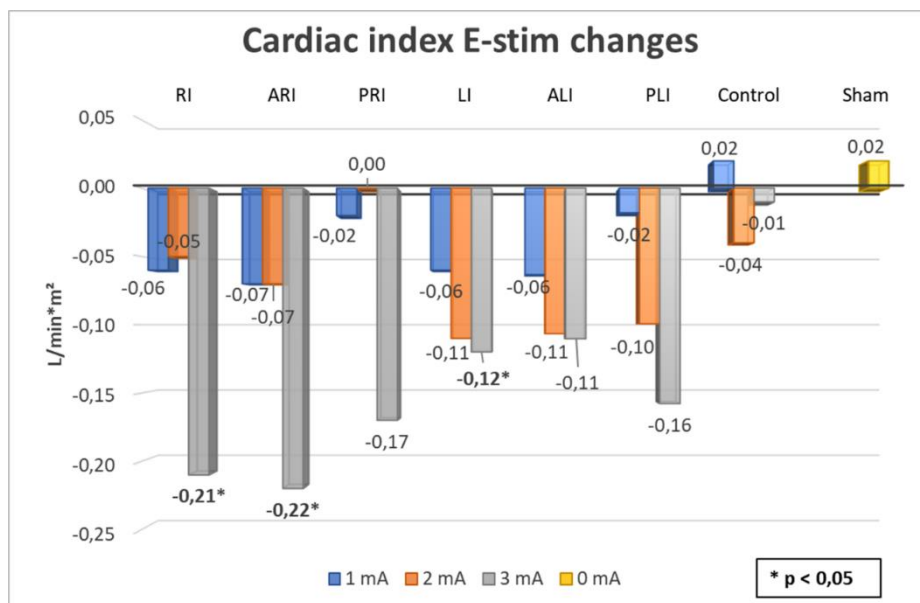
\* Durante las estimulaciones *sham* no se emitió estímulo eléctrico.

CI: índice de gasto cardiaco. E-stim: estimulación eléctrica intracraneal de alta frecuencia. HR: frecuencia cardiaca. SI: índice de volumen sistólico.

## Análisis de la variación del gasto cardiaco

Tras la E-stim a 3 mA de la ínsula derecha, el CO disminuyó una media de 0.33 L/min [p <0.001] y el CI disminuyó una media de 0.21 L/min\*m<sup>2</sup> (-4.88% respecto al CI basal [p <0.001]). Del mismo modo, la E-stim insular izquierda a 3 mA indujo una disminución de 0.20 L/min del CO [p 0.028] y de 0.12 L/min\*m<sup>2</sup> del CI (-3.36% del basal [p 0.027]). La E-stim con intensidades más bajas también produjo descensos en el CI, pero sin significación estadística (Tabla 5, Figura 11). Por el contrario, la E-stim control y simuladas no produjeron cambios en CO ni CI.

**Figura 11.** Variaciones en el CI durante las E-stim

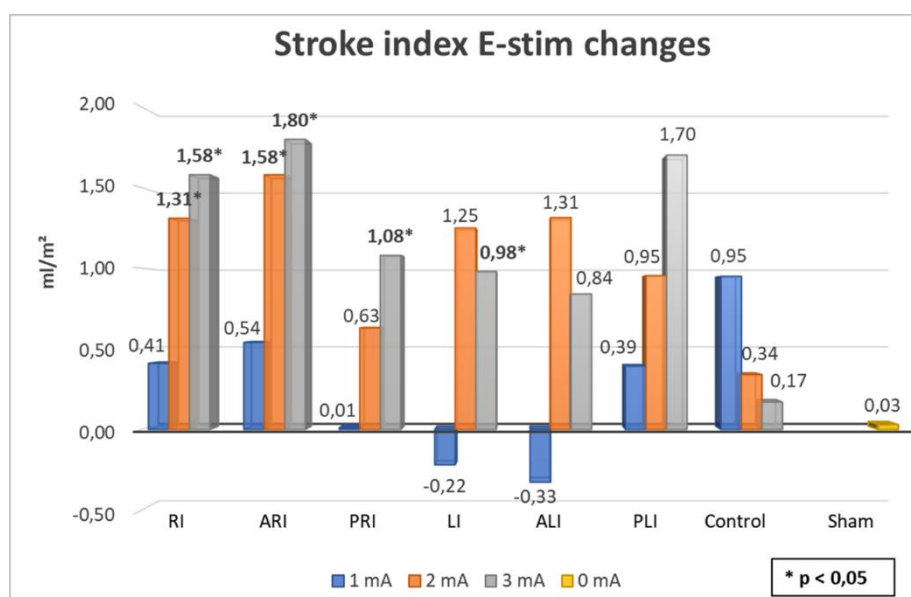


**Leyenda.** Variaciones del gasto cardiaco ajustado a la superficie corporal (CI), representado como la diferencia de los valores medios BASAL (10 segundos antes de la E-stim) y los valores medios STIM (5 segundos de la E-stim) del CI. La E-stim con una intensidad de 3 mA de la ínsula derecha y de la ínsula izquierda produjo una disminución significativa del CI. Estas respuestas fueron más intensas en la ínsula derecha que en la izquierda. No se observaron cambios relevantes en el CI en las estimulaciones control ni en las estimulaciones simuladas. RI: ínsula derecha; ARI: ínsula anterior derecha; PRI: ínsula posterior derecha; LI: ínsula izquierda; ALI: ínsula anterior izquierda; PLI: ínsula posterior izquierda.

## Análisis de la variación del volumen de eyección sistólico

En el caso del SV, la E-stim con 3 mA de intensidad de ambas ínsulas produjo un aumento significativo del volumen de eyección ventricular. El aumento del SV fue también mayor tras estimular la ínsula derecha (a 3 mA se produjo un aumento medio de 2.54 ml, +2.69% respecto al basal [p 0.002]) que la izquierda (aumento medio de 1.59 ml, +2.03% respecto al basal, [p 0.028]). El SI mostró cambios equivalentes (Figura 12, Tabla 5). Para ambas ínsulas, la E-stim de 2 mA también produjo aumentos significativos de SI, más amplios que los observados con las respuestas de CO a esta intensidad (Figura 12). En comparación, la E-stim de los electrodos control y las estimulaciones simuladas no produjeron cambios de interés en SV ni SI.

**Figura 12.** Variaciones en el SI durante las E-stim

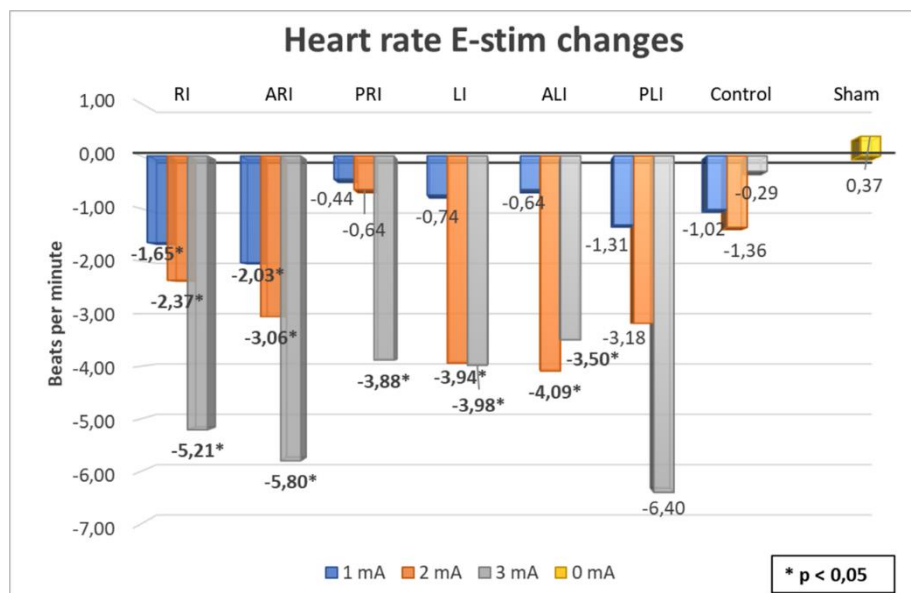


**Leyenda.** Variaciones del volumen sistólico ajustado a la superficie corporal (SI), representado como la diferencia de los valores medios BASAL (10 segundos antes de la E-stim) y los valores medios STIM (5 segundos de la E-stim) del SI. La E-stim con una intensidad de 3 mA de la ínsula derecha y de la ínsula izquierda produjo un aumento significativo del SI. Las variaciones observadas fueron más intensas en la ínsula anterior derecha y en la ínsula posterior derecha, aunque no significativas en esta última. Al igual que con 3 mA, la E-stim con intensidad de 2 mA produjo también cambios intensos en ambos hemisferios. No se observaron cambios relevantes en el SI en las estimulaciones control ni en las estimulaciones simuladas. RI: ínsula derecha; ARI: ínsula anterior derecha; PRI: ínsula posterior derecha; LI: ínsula izquierda; ALI: ínsula anterior izquierda; PLI: ínsula posterior izquierda

## Análisis de la variación de la frecuencia cardiaca

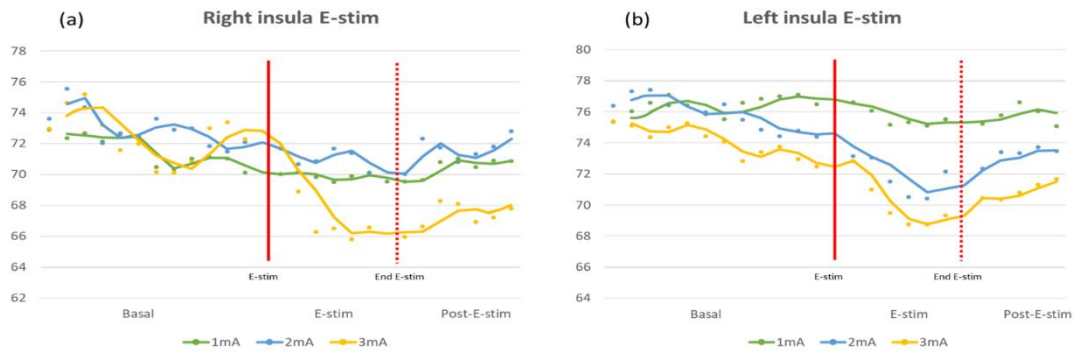
La HR disminuyó marcadamente tras la E-stim de ambas ínsulas (Figura 13). La disminución de la HR (y equivalente aumento del RRI) aumentó en magnitud al aumentar la intensidad de la estimulación (Tabla 5, Figura 13, Figura 14). La E-stim con 3 mA de las ínsulas derecha e izquierda produjo descensos del 7.18% (-5.21 lpm) y del 5.38% respecto al valor basal (-3.98 lpm) respectivamente [ $p < 0.001$ ]. De nuevo, no se produjeron cambios significativos al estimular los electrodos control o tras estimulaciones simuladas.

**Figura 13.** Variaciones en la HR durante las E-stim



**Leyenda.** Variaciones de la frecuencia cardiaca, representadas como la diferencia de los valores medios BASAL (10 segundos antes de la E-stim) y los valores medios STIM (5 segundos de la E-stim) de la HR. La E-stim con intensidades de 2 mA y 3 mA de la ínsula derecha y de la ínsula izquierda produjo una disminución significativa de la HR. Las variaciones observadas fueron más intensas en la ínsula anterior derecha y en la ínsula posterior izquierda, aunque no significativas en esta última. No se observaron cambios relevantes en la variación de HR tras las estimulaciones control ni en las estimulaciones simuladas. RI: ínsula derecha; ARI: ínsula anterior derecha; PRI: ínsula posterior derecha; LI: ínsula izquierda; ALI: ínsula anterior izquierda; PLI: ínsula posterior izquierda

**Figura 14.** Evolución de la HR durante la E-stim de ambas ínsulas.



Leyenda. Evolución temporal de la frecuencia cardiaca desde los 10 segundos previos a la E-stim (línea roja continua) hasta los 5 segundos posteriores al final de la E-stim (línea roja discontinua) de las estimulaciones de la corteza insular derecha (a) y la corteza insular izquierda (b). Cada punto representa la media de los valores de HR latido-a-latido en un segundo dado en todos los pacientes estimulados a 1 mA (puntos verdes), 2 mA (puntos azules) y 3 mA (puntos amarillos), conectados por una línea de tendencia del mismo color. La E-stim de las ínsulas derecha e izquierda indujo una bradicardia creciente, con respuestas más intensas según aumentaba la intensidad del estímulo. Se observó un retorno progresivo a la línea de base al finalizar la E-stim.

Al analizar las E-stim de las regiones anterior y posterior forma independiente, no se observaron diferencias funcionales de ninguna de estas regiones respecto a las descritas para la función insular global izquierda o derecha (Tabla 6 y Tabla 7, Figura 11, Figura 12, Figura 13). Sin embargo, las respuestas cardiacas fueron de mayor magnitud al activar la región anterior de la ínsula derecha y la región posterior de la ínsula izquierda. A este respecto, conviene tener en cuenta que el número de E-stim en las regiones anteriores insulares, en particular la derecha, fue mayor que en las posteriores, resultando por lo tanto sobrerrepresentadas. No se observaron diferencias en las respuestas cardiacas al analizar los controles del hemisferio derecho o los del hemisferio izquierdo a cualquier intensidad.



**Tabla 6.** Variaciones cardiacas durante las E-stim insulares derechas

		1 mA					2 mA					3 mA				
		Basal	E-stim	Diferencia	Variación	p valor	Basal	E-stim	Diferencia	Variación	p valor	Basal	E-stim	Diferencia	Variación	p valor
				a	%				a	%				a	%	
<b>Ínsula Derecha</b>	RRI [ms]	<b>850.43</b>	<b>867.37</b>	<b>16.94</b>	<b>1.99</b>	<b>0.011</b>	<b>828.88</b>	<b>854.97</b>	<b>26.09</b>	<b>3.15</b>	<b>0.017</b>	<b>835.74</b>	<b>896.18</b>	<b>60.44</b>	<b>7.23</b>	<b>0.001</b>
	HR [lpm]	<b>71.56</b>	<b>69.91</b>	<b>-1.65</b>	<b>-2.30</b>	<b>0.005</b>	<b>73.26</b>	<b>70.90</b>	<b>-2.37</b>	<b>-3.23</b>	<b>0.016</b>	<b>72.58</b>	<b>67.37</b>	<b>-5.21</b>	<b>-7.18</b>	<b>0.001</b>
	SV [mL]	98.96	99.72	0.76	0.77	0.122	<b>94.61</b>	<b>96.73</b>	<b>2.12</b>	<b>2.24</b>	<b>0.001</b>	<b>94.24</b>	<b>96.78</b>	<b>2.54</b>	<b>2.69</b>	<b>0.002</b>
	SI [mL/m <sup>2</sup> ]	58.49	58.91	0.41	0.70	0.128	<b>58.38</b>	<b>59.69</b>	<b>1.31</b>	<b>2.24</b>	<b>0.001</b>	<b>58.24</b>	<b>59.82</b>	<b>1.58</b>	<b>2.71</b>	<b>0.002</b>
	CO [L/min]	6.98	6.89	-0.09	-1.30	0.105	6.92	6.84	-0.08	-1.16	0.247	<b>6.83</b>	<b>6.50</b>	<b>-0.33</b>	<b>-4.83</b>	<b>0.001</b>
	CI (L/[min*m <sup>2</sup> ])	4.14	4.08	-0.06	-1.42	0.082	4.27	4.22	-0.05	-1.21	0.224	<b>4.22</b>	<b>4.02</b>	<b>-0.21</b>	<b>-4.88</b>	<b>0.001</b>
<b>Ínsula Derecha Anterior</b>	RRI [ms]	<b>842.28</b>	<b>863.45</b>	<b>21.18</b>	<b>2.51</b>	<b>0.013</b>	<b>810.22</b>	<b>844.06</b>	<b>33.84</b>	<b>4.18</b>	<b>0.019</b>	<b>810.64</b>	<b>875.69</b>	<b>65.05</b>	<b>8.02</b>	<b>0.011</b>
	HR [lpm]	<b>72.38</b>	<b>70.35</b>	<b>-2.03</b>	<b>-2.80</b>	<b>0.009</b>	<b>74.92</b>	<b>71.87</b>	<b>-3.06</b>	<b>-4.08</b>	<b>0.019</b>	<b>74.69</b>	<b>68.89</b>	<b>-5.80</b>	<b>-7.76</b>	<b>0.011</b>
	SV [mL]	100.23	101.23	0.99	0.99	0.126	<b>93.11</b>	<b>95.68</b>	<b>2.56</b>	<b>2.75</b>	<b>0.004</b>	<b>92.91</b>	<b>95.81</b>	<b>2.90</b>	<b>3.12</b>	<b>0.011</b>
	SI [mL/m <sup>2</sup> ]	58.59	59.13	0.54	0.92	0.136	<b>57.22</b>	<b>58.80</b>	<b>1.58</b>	<b>2.76</b>	<b>0.004</b>	<b>57.20</b>	<b>59.00</b>	<b>1.80</b>	<b>3.15</b>	<b>0.011</b>
	CO [L/min]	7.12	7.01	-0.11	-1.54	0.136	6.96	6.85	-0.11	-1.63	0.203	<b>6.94</b>	<b>6.58</b>	<b>-0.36</b>	<b>-5.16</b>	<b>0.015</b>
	CI (L/[min*m <sup>2</sup> ])	4.19	4.12	-0.07	-1.71	0.107	4.28	4.21	-0.07	-1.70	0.181	<b>4.27</b>	<b>4.05</b>	<b>-0.22</b>	<b>-5.23</b>	<b>0.015</b>
<b>Ínsula Derecha Posterior</b>	RRI [ms]	876.26	879.78	3.52	0.40	0.734	875.52	882.25	6.73	0.77	0.610	<b>892.21</b>	<b>942.28</b>	<b>50.07</b>	<b>5.61</b>	<b>0.034</b>
	HR [lpm]	68.97	68.53	-0.44	-0.64	0.583	69.11	68.47	-0.64	-0.93	0.595	<b>67.82</b>	<b>63.94</b>	<b>-3.88</b>	<b>-5.72</b>	<b>0.046</b>
	SV [mL]	94.93	94.96	0.03	0.03	0.917	<b>98.35</b>	<b>99.36</b>	<b>1.02</b>	<b>1.03</b>	<b>0.088</b>	<b>97.24</b>	<b>98.97</b>	<b>1.72</b>	<b>1.77</b>	<b>0.024</b>
	SI [mL/m <sup>2</sup> ]	58.19	58.20	0.01	0.02	0.917	<b>61.30</b>	<b>61.93</b>	<b>0.63</b>	<b>1.03</b>	<b>0.086</b>	<b>60.60</b>	<b>61.68</b>	<b>1.08</b>	<b>1.78</b>	<b>0.025</b>
	CO [L/min]	6.52	6.49	-0.03	-0.48	0.644	6.81	6.81	0.00	0.04	0.982	6.60	6.33	-0.27	-4.05	0.082
	CI (L/[min*m <sup>2</sup> ])	4.00	3.98	-0.02	-0.46	0.658	4.25	4.25	0.00	0.02	0.990	4.11	3.95	-0.17	-4.07	0.084

CI: índice de gasto cardiaco. CO: gasto cardiaco. E-stim: estimulación eléctrica intracraneal de alta frecuencia. HR: frecuencia cardiaca. RRI: intervalo R-R. SI: índice de volumen sistólico. SV: volumen sistólico.

**Tabla 7.** Variaciones cardiacas durante las E-stim insulares izquierdas

		1 mA					2 mA					3 mA				
		Basal	E-stim	Diferencia	Variación	p valor	Basal	E-stim	Diferencia	Variación	p valor	Basal	E-stim	Diferencia	Variación	p valor
				a	%				a	%				a	%	
<b>Ínsula Izquierda</b>	RRI [ms]	797.11	807.20	10.09	1.27	0.382	<b>801.36</b>	<b>846.38</b>	<b>45.02</b>	<b>5.62</b>	<b>0.019</b>	<b>814.59</b>	<b>860.21</b>	<b>45.62</b>	<b>5.60</b>	<b>0.001</b>
	HR [lpm]	76.24	75.49	-0.74	-0.98	0.463	<b>75.85</b>	<b>71.91</b>	<b>-3.94</b>	<b>-5.20</b>	<b>0.015</b>	<b>74.01</b>	<b>70.03</b>	<b>-3.98</b>	<b>-5.38</b>	<b>0.001</b>
	SV [mL]	78.66	78.32	-0.34	-0.44	0.972	79.49	81.52	2.02	2.54	0.119	<b>78.14</b>	<b>79.73</b>	<b>1.59</b>	<b>2.03</b>	<b>0.028</b>
	SI [mL/m <sup>2</sup> ]	47.79	47.57	-0.22	-0.45	0.972	48.21	49.47	1.25	2.60	0.115	<b>47.66</b>	<b>48.64</b>	<b>0.98</b>	<b>2.07</b>	<b>0.028</b>
	CO [L/min]	5.98	5.89	-0.09	-1.53	0.249	6.03	5.86	-0.17	-2.89	0.071	<b>5.76</b>	<b>5.57</b>	<b>-0.20</b>	<b>-3.38</b>	<b>0.028</b>
	CI (L/[min*m <sup>2</sup> ])	3.63	3.58	-0.06	-1.55	0.196	3.65	3.55	-0.11	-2.88	0.071	<b>3.52</b>	<b>3.40</b>	<b>-0.12</b>	<b>-3.36</b>	<b>0.027</b>
<b>Ínsula Izquierda Anterior</b>	RRI [ms]	867.90	886.78	18.88	2.18	0.345	856.22	874.22	18.00	2.10	0.157	<b>852.62</b>	<b>883.37</b>	<b>30.75</b>	<b>3.61</b>	<b>0.020</b>
	HR [lpm]	69.24	67.74	-1.50	-2.17	0.345	70.18	68.68	-1.51	-2.15	0.143	<b>70.54</b>	<b>68.02</b>	<b>-2.53</b>	<b>-3.58</b>	<b>0.020</b>
	SV [mL]	85.21	85.86	0.65	0.76	0.593	85.27	86.71	1.44	1.68	0.282	84.94	85.67	0.73	0.85	0.440
	SI [mL/m <sup>2</sup> ]	51.32	51.72	0.40	0.78	0.587	51.35	52.23	0.88	1.72	0.277	51.16	51.61	0.45	0.88	0.428
	CO [L/min]	5.92	5.82	-0.09	-1.53	0.417	6.00	5.95	-0.05	-0.84	0.743	6.01	5.83	-0.18	-2.96	0.216
	CI (L/[min*m <sup>2</sup> ])	3.56	3.51	-0.05	-1.52	0.415	3.61	3.59	-0.03	-0.77	0.764	3.62	3.51	-0.11	-2.90	0.215
<b>Ínsula Izquierda Posterior</b>	RRI [ms]	736.43	738.99	2.56	0.35	0.735	746.51	818.55	72.04	9.65	0.075	<b>776.55</b>	<b>837.05</b>	<b>60.49</b>	<b>7.79</b>	<b>0.004</b>
	HR [lpm]	82.23	82.14	-0.09	-0.12	0.866	81.51	75.14	-6.38	-7.82	0.075	<b>77.48</b>	<b>72.04</b>	<b>-5.44</b>	<b>-7.02</b>	<b>0.003</b>
	SV [mL]	73.05	71.85	-1.19	-1.63	0.499	73.71	76.32	2.61	3.54	0.345	<b>71.35</b>	<b>73.80</b>	<b>2.45</b>	<b>3.43</b>	<b>0.046</b>
	SI [mL/m <sup>2</sup> ]	44.76	44.02	-0.74	-1.66	0.340	45.08	46.71	1.63	3.61	0.278	<b>44.16</b>	<b>45.67</b>	<b>1.52</b>	<b>3.43</b>	<b>0.046</b>
	CO [L/min]	6.04	5.95	-0.09	-1.53	0.310	<b>6.06</b>	<b>5.76</b>	<b>-0.30</b>	<b>-4.93</b>	<b>0.028</b>	5.52	5.31	-0.21	-3.85	0.089
	CI (L/[min*m <sup>2</sup> ])	3.69	3.63	-0.06	-1.58	0.310	<b>3.69</b>	<b>3.51</b>	<b>-0.18</b>	<b>-4.96</b>	<b>0.028</b>	3.42	3.29	-0.13	-3.85	0.089

CI: índice de gasto cardiaco. CO: gasto cardiaco. E-stim: estimulación eléctrica intracraneal de alta frecuencia. HR: frecuencia cardiaca. RRI: intervalo R-R. SI: índice de volumen sistólico. SV: volumen sistólico.

### 5.3. ESTUDIO DE LA RESPUESTA VASCULAR PERIFÉRICA A LAS ESTIMULACIONES ELÉCTRICAS INSULARES

#### 5.3.1. Publicaciones asociadas<sup>c</sup>

Sanchez-Larsen A, Principe A, Ley M, Vaquerizo B, Langohr K, Rocamora R. [Insular Role in Blood Pressure and Systemic Vascular Resistance Regulation.](#) Neuromodulation. 2023 Jan 20:S1094-7159(23)00006-5. Article in press, ahead of print. doi: 10.1016/j.neurom.2022.12.012. ISSN: 1094-7159. Factor de Impacto: 4.722.

Sanchez Larsen A, Principe A, Ley Nacher M, Rocamora R. [Insular function in blood pressure and systemic vascular resistance regulation.](#) Epilepsia. 2022;63(Suppl. 2):221-222. doi: 10.1111/epi.17388. ISSN:1528-1167. Factor de Impacto: 5.864.

#### 5.3.2. Presentaciones en congresos

Sanchez-Larsen, Alvaro; Principe, Alessandro; Ley-Nacher Miguel; Rocamora Rodrigo. **Insular function in blood pressure and systemic vascular resistance regulation.** 14th European Epilepsy Congress (julio 2022. Ginebra, Suiza).

---

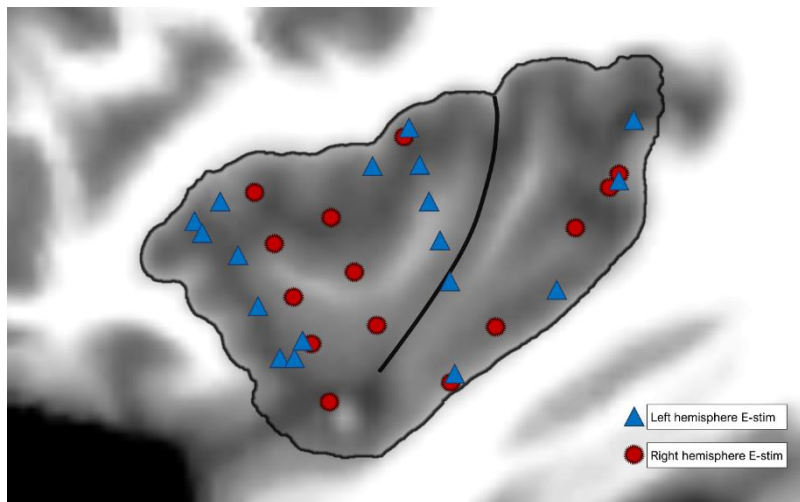
<sup>c</sup> Ver artículos originales en Anexo 3 y Anexo 4

### 5.3.3. Exposición del estudio

Se realizó un análisis de la variación de la presión arterial y la resistencia vascular sistémica en 14 pacientes. Todos eran diestros, 10 casos eran mujeres y 4 hombres, la edad media fue 34.1 años. Cinco pacientes fueron implantados en la ínsula derecha y 9 en la izquierda. Las características demográficas y clínicas de ambos grupos fueron similares y se representan en la Tabla 8.

Se analizaron un total de 32 E-stim, todas ellas a 3 mA: 14 en la ínsula derecha (9 en la parte anterior y 5 en la posterior) y 18 en la ínsula izquierda (13 en la parte anterior y 5 en la posterior). En la Figura 15 se representan topográficamente las localizaciones de las E-stim sobre una imagen 2D de la ínsula del modelo MNI152 [Mazziotta et al., 2001]. También se analizaron 18 E-stim a 3 mA en contactos control y 13 estimulaciones simuladas. La medicación antiepiléptica que recibían los pacientes en el momento de la estimulación eléctrica se describe en la Tabla 8.

**Figura 15.** Localización anatómica de las estimulaciones eléctricas insulares durante la SEEG en los pacientes del análisis BP y SVR



Leyenda. Imagen sagital reconstruida del lóbulo insular que representa las localizaciones de las E-stim realizadas en 14 pacientes, 5 implantados en el hemisferio derecho y 9 en el izquierdo. Se analizaron 32 E-stim: 14 en la ínsula derecha (círculos rojos), 9 en la ínsula anterior y 5 en la posterior; 18 en la ínsula izquierda (triángulos azules), 13 en la ínsula anterior y 5 en la posterior. La localización anatómica de cada contacto se identificó mediante reconstrucción de imágenes de RMN previa a la implantación y TC posterior a la implantación, representadas sobre una ínsula en 2D extraída del modelo MNI152.

**Tabla 8.** Características demográficas y de las E-stim de los pacientes incluidos en el análisis de la BP y SVR

<b>Id*</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Dominancia</b>	<b>Ínsula implantada</b>	<b>Nº E-stim insulares</b>	<b>Área de inicio de crisis</b>	<b>Medicación durante E-stim</b>
<b>P1</b>	M	21	Diestra	Derecha	8	Temporal neocortical y mesial derecho	ZNS 200mg/24h
<b>P2</b>	V	48	Diestra	Derecha	1	Opérculo frontal derecho	PER 8mg/24h
<b>P3</b>	V	45	Diestra	Derecha	5	Temporal mesial bilateral	CLB 10mg/8h
<b>P4</b>	M	51	Diestra	Derecha	3	Temporal mesial derecho	LCS 100mg/12h, ZNS 150mg/12h
<b>P5</b>	M	41	Diestra	Derecha	1	Cuadrante posterior derecho	TPM 100mg/8h, LEV 1500mg/12h, LTG 200mg/12h, CLB 10mg/8h
<b>P7</b>	V	24	Diestra	Izquierda	1	Temporal mesial izquierdo	BRV 100mg/12h, ESL 400mg/12h, PER 6mg/24h
<b>P8</b>	M	56	Diestra	Izquierda	3	Temporal y orbitofrontal mesial izquierdo	ESL 400mg/24h
<b>P9</b>	M	49	Diestra	Izquierda	1	Temporal mesial izquierdo	BRV 150mg/12h, ESL 400mg/24h
<b>P10</b>	M	39	Diestra	Izquierda	1	Occipital mesial izquierdo	0
<b>P11</b>	V	27	Diestra	Izquierda	2	Área motora suplementaria izquierda	LCS 300mg/12h, BRV 150mg/12h, PER 10mg/24h
<b>P12</b>	M	24	Diestra	Izquierda	1	Temporal mesial izquierdo	CBZ 200mg/8h, BRV 100mg/8h, CLB 5mg/8h, PER 8mg/24h
<b>P13</b>	M	28	Diestra	Izquierda	2	Temporal neocortical izquierdo	ESL 400mg/24h
<b>P14</b>	M	20	Diestra	Izquierda	2	Cuadrante posterior izquierdo	LEV 500mg/12h, CBZ 300mg/8h
<b>P15</b>	M	33	Diestra	Izquierda	5	Temporal mesial bilateral	ESL 1200mg/24h, CLB 20mg/24h

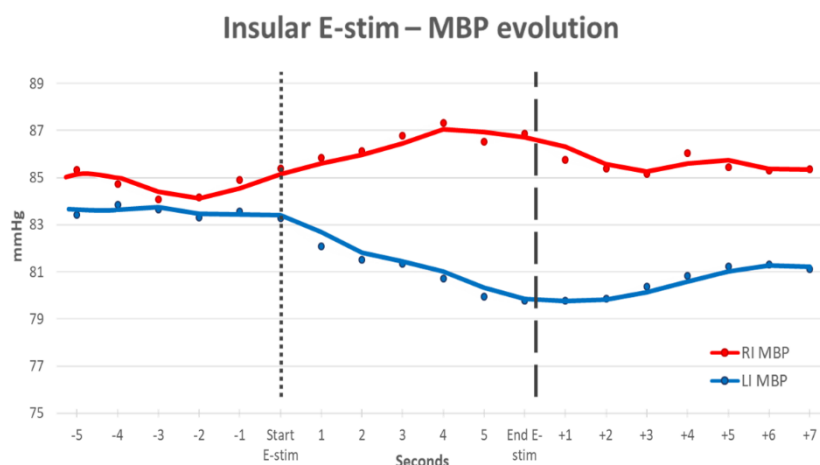
\* Se sigue la codificación de la Id de la Tabla 3

BRV: brivaracetam; CLB: clobazam; E-stim: estimulación eléctrica intracerebral de alta frecuencia; ESL: eslicarbazepina; LCS: lacosamida; M: mujer; PER: perampanel; V: varón; ZNS: zonisamida.

## Análisis de la variación de la presión arterial

La E-stim de la ínsula derecha, tanto en la región anterior como en la posterior, produjo un aumento significativo de la BP. Por el contrario, la E-stim de la ínsula izquierda, tanto en la zona anterior como en la posterior, indujo una disminución significativa de la BP (Figura 16, Figura 17). La frecuencia respiratoria se controló durante las E-stim y no presentó cambios en las estimulaciones insulares, controles o simuladas. Merece la pena recordar que en 9 de los pacientes se analizó previamente la función cardiaca y se objetivó una reducción significativa de la HR y CO, así como un aumento significativo del SV tras la E-stim insular en ambos hemisferios.

**Figura 16.** Evolución de la MBP durante las E-stim a 3 mA de ambas ínsulas.

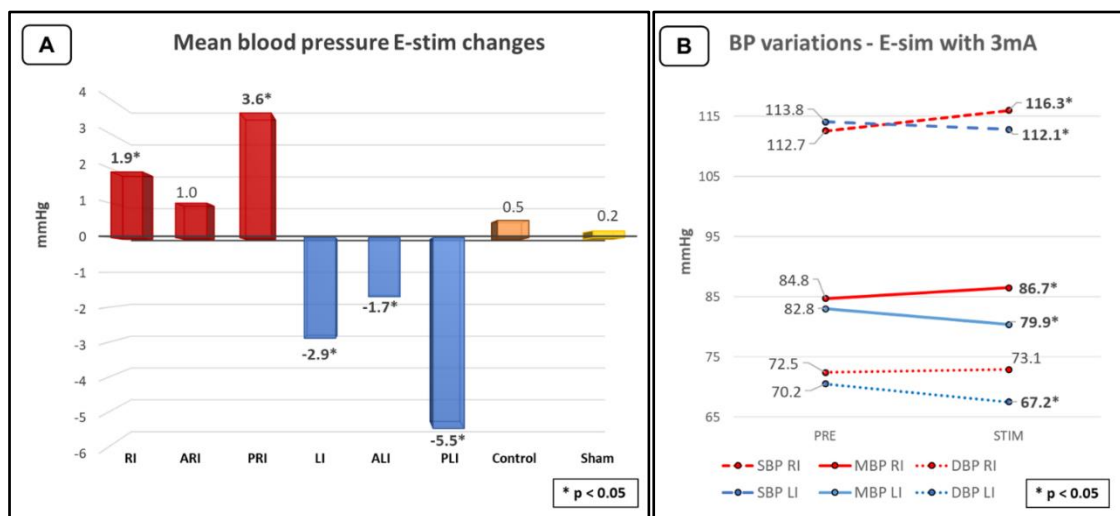


**Leyenda.** Evolución temporal de la presión arterial media desde los segundos previos a la E-stim (línea negra vertical de puntos) hasta los segundos siguientes a su finalización (línea negra vertical discontinua) de las estimulaciones de la corteza insular derecha (línea roja) e izquierda (línea azul). Cada punto de color representa la media de los valores de BP latido-a-latido en un segundo dado en todos los pacientes incluidos, conectados por una línea de tendencia del mismo color. Se observó un aumento progresivo de la MBP tras la E-stim de la ínsula derecha y, por el contrario, un descenso progresivo de la MBP tras la E-stim de la ínsula izquierda. Al cesar el estímulo eléctrico se observó un retorno progresivo a la línea de base. E-stim: estimulación eléctrica cerebral de alta frecuencia; LI: ínsula izquierda; MBP: presión arterial media; RI: ínsula derecha.

La estimulación de la corteza insular izquierda indujo una disminución significativa de la SBP [p 0.002], la DBP [p <0.001] y la MBP [p <0.001], mientras que al estimular la corteza insular derecha se observó un aumento significativo de la SBP [p <0.001] y la

MBP [p 0.003], con aumento no significativo de la DBP (Figura 17, Tabla 9). La mayoría de las respuestas inducidas por la E-stim insular derecha fueron hipertensivas, mientras que la mayoría de las respuestas inducidas por la E-stim insular izquierda fueron hipotensivas [p 0.016] (Tabla 10). No existieron diferencias funcionales entre las partes anterior y posterior de la ínsula de un hemisferio dado (Figura 17, Tabla 9, Tabla 10). Tras la E-stim a 3 mA de la ínsula derecha, la SBP aumentó 3.5mmHg (3.1%) [p <0.001], la DBP 0.6mmHg (0.8%) y la MBP 1.9mmHg (2.2%) [p 0.003]. Al estimular la ínsula izquierda, la SBP disminuyó 1.7 mmHg (-1.5%) [p 0.002], la DBP 3 mmHg (-4.3%) [p <0.001] y la MBP 2.9 mmHg (-3.5%) [p <0.001] (Figura 17, Tabla 9). Las respuestas más intensas se produjeron al estimular las regiones posteriores de ambas ínsulas. Por contra, los cambios en la BP fueron insignificantes tras las estimulaciones control y simuladas (<0.6%). Los datos se exponen en la Tabla 9 y se representan en gráficos de caja y bigotes en la Figura Suplementaria 1.

**Figura 17.** Variaciones de la BP durante las E-stim a 3 mA



**Leyenda.** A) Variaciones de la presión arterial media tras las E-stim. La diferencia entre los valores medios del periodo BASAL (10 segundos antes de la E-stim) y el periodo STIM (5 segundos de la E-Stim) da como resultado un aumento de la MBP durante la E-stim de la ínsula derecha y una disminución de la MBP al estimular la ínsula izquierda. Las mayores respuestas se observaron al estimular las regiones posteriores de ambas ínsulas. Las estimulaciones control y simuladas se asociaron a cambios insignificantes (<1%) de la BP. B) Tendencias de la presión arterial tras la E-stim insular. La E-stim de la ínsula derecha indujo una tendencia al aumento de la BP en SBP, DBP y MBP, mientras que la E-stim de la ínsula izquierda mostró una tendencia a la disminución de SBP, DBP y MBP. ALI: ínsula anterior izquierda; ARI: ínsula anterior derecha; BP: presión arterial. DBP: presión arterial diastólica; E-stim: estimulación eléctrica cerebral de alta frecuencia; LI: ínsula izquierda; MBP: presión arterial media; PLI: ínsula posterior izquierda; PRI: ínsula posterior derecha; RI: ínsula derecha; SBP: presión arterial sistólica.

**Tabla 9.** Cambios en la BP durante las E-stim insulares a 3 mA

Presión arterial [mmHg] – 3 mA E-stim						
		Basal ± SD	E-stim ± SD	Estimación de los cambios medios <sup>#</sup>	95% CI	p valor
<b>Ínsula derecha</b>	SBP [mmHg]	<b>112.7 ± 12</b>	<b>116.3 ± 9</b>	<b>+3.56</b>	<b>2.08 - 5.05</b>	<b>&lt;0.001</b>
	DBP [mmHg]	72.5 ± 9	73.1 ± 6	+0.64	-0.66 - 1.94	0.337
	MBP [mmHg]	<b>84.8 ± 10</b>	<b>86.7 ± 7</b>	<b>+1.97</b>	<b>0.69 - 3.26</b>	<b>0.003</b>
<b>Ínsula derecha anterior</b>	SBP [mmHg]	<b>115.5 ± 12</b>	<b>119.1 ± 8</b>	<b>+3.62</b>	<b>1.42 - 5.82</b>	<b>0.001</b>
	DBP [mmHg]	75.0 ± 9	74.1 ± 6	-0.89	-2.73 - 0.96	0.344
	MBP [mmHg]	87.6 ± 11	88.6 ± 7	+1.09	-0.78 - 2.97	0.245
<b>Ínsula derecha posterior</b>	SBP [mmHg]	<b>107.4 ± 9</b>	<b>110.9 ± 10</b>	<b>+3.45</b>	<b>2.46 - 4.45</b>	<b>&lt;0.001</b>
	DBP [mmHg]	<b>67.4 ± 4</b>	<b>70.9 ± 6</b>	<b>+3.57</b>	<b>2.44 - 4.70</b>	<b>&lt;0.001</b>
	MBP [mmHg]	<b>79.3 ± 6</b>	<b>82.9 ± 7</b>	<b>+3.67</b>	<b>2.69 - 4.64</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ínsula izquierda</b>	SBP [mmHg]	<b>113.8 ± 15</b>	<b>112.1 ± 15</b>	<b>-1.34</b>	<b>-2.19 - -0.50</b>	<b>0.002</b>
	DBP [mmHg]	<b>70.2 ± 10</b>	<b>67.2 ± 9</b>	<b>-2.96</b>	<b>-3.73 - -2.20</b>	<b>&lt;0.001</b>
	MBP [mmHg]	<b>82.8 ± 11</b>	<b>79.9 ± 11</b>	<b>-2.61</b>	<b>-3.36 - -1.86</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ínsula izquierda anterior</b>	SBP [mmHg]	112.0 ± 16	111.8 ± 16	-0.41	-1.27 - 0.45	0.355
	DBP [mmHg]	<b>69.5 ± 10</b>	<b>67.3 ± 10</b>	<b>-2.43</b>	<b>-3.32 - -1.53</b>	<b>&lt;0.001</b>
	MBP [mmHg]	<b>80.8 ± 11</b>	<b>79.1 ± 11</b>	<b>-1.99</b>	<b>-2.84 - -1.14</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ínsula izquierda posterior</b>	SBP [mmHg]	<b>118.2 ± 14</b>	<b>112.9 ± 15</b>	<b>-3.81</b>	<b>-5.77 - -1.86</b>	<b>&lt;0.001</b>
	DBP [mmHg]	<b>72.1 ± 9</b>	<b>66.9 ± 8</b>	<b>-4.37</b>	<b>-5.83 - -2.91</b>	<b>&lt;0.001</b>
	MBP [mmHg]	<b>87.7 ± 12</b>	<b>82.2 ± 12</b>	<b>-4.24</b>	<b>-5.74 - -2.74</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Controles</b>	SBP [mmHg]	113.9 ± 11	114.5 ± 10	+0.50	-0.23 - 1.24	0.182
	DBP [mmHg]	70.9 ± 8	71.3 ± 7	+0.56	-0.12 - 1.23	0.107
	MBP [mmHg]	82.9 ± 9	83.4 ± 7	+0.55	-0.09 - 1.18	0.091
<b>Sham</b>	SBP [mmHg]	113.1 ± 9	113.8 ± 11	+0.73	-0.21 - 1.68	0.129
	DBP [mmHg]	74.2 ± 4	74.2 ± 6	+0.02	-0.64 - 0.68	0.950
	MBP [mmHg]	85.7 ± 6	85.9 ± 8	+0.38	-0.35 - 1.10	0.312

# Las estimaciones de los cambios medios durante la E-stim se basan en modelos lineales mixtos que tienen en cuenta la correlación entre los valores de un mismo paciente

DBP: presión arterial diastólica; E-stim: estimulación eléctrica cerebral de alta frecuencia; MBP: presión arterial media; SBP: presión arterial sistólica; SD: desviación estándar; *Sham*: estimulaciones simuladas. 95% CI: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 10.** Respuestas vasculares durante la E-stim de las distintas regiones insulares

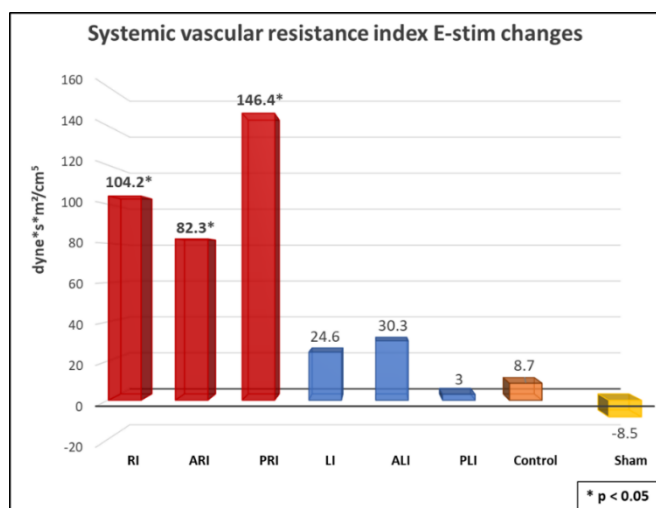
	↑ Presión arterial	↓ Presión arterial	p valor
Ínsula derecha	<b>9 (64.3%)</b>	<b>5 (35.7%)</b>	<b>0.016</b>
Ínsula izquierda	<b>4 (22.2%)</b>	<b>14 (77.8%)</b>	
Ínsulas anteriores	7 (31.8%)	15 (68.2%)	0.132
Ínsulas posteriores	6 (60%)	4 (40%)	
Ínsula anterior derecha	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0.086
Ínsula posterior derecha	5 (100%)	0	
Ínsula anterior izquierda	3 (23.1%)	10 (76.9%)	0.999
Ínsula posterior izquierda	1 (20%)	4 (80%)	



## Análisis de la variación de la resistencia vascular sistémica

En cuanto a la resistencia vascular sistémica, la E-stim insular derecha indujo un aumento significativo del SVRI. Por el contrario, la E-stim insular izquierda no produjo ningún cambio relevante en el SVRI, al igual que la E-stim de los electrodos control y las estimulaciones simuladas (Figura 18, Tabla 11). De nuevo, el aumento de SVR con las E-stim insulares derechas fue más pronunciado cuando se estimuló la región insular posterior que la anterior. Con las E-stim a 3 mA, el SVRI aumentó un 6.4% (104.2  $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ) tras estimular la ínsula derecha [p <0.001], un 5.0% (82.2  $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ) al analizar aisladamente la ínsula anterior derecha [p 0.001], y un 9.1% (146.4  $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ) al analizar aisladamente la ínsula posterior derecha [p <0.001]. En comparación, tras estimular la ínsula izquierda, los cambios fueron de 1.4% (24.6  $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ), 1.7% (30.3  $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ) y 0.18% (3.0  $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ) para las regiones insular izquierda, anterior y posterior respectivamente (Figura 18, Tabla 11). Los datos se exponen en la Tabla 11 y se representan en gráficos de caja y bigotes en la Figura Suplementaria 1.

**Figura 18.** Variaciones del SVRI durante las E-stim a 3 mA



Leyenda. Variaciones en el índice de resistencia vascular sistémica tras la E-stim de ambas ínsulas. Se observó un aumento significativo del SVRI al estimular la ínsula derecha, en particular la parte posterior. Por el contrario, la E-stim de la ínsula izquierda, contactos control y las estimulaciones simuladas no se asociaron a cambios significativos en el SVRI. ALI: ínsula anterior izquierda; ARI: ínsula anterior derecha; E-stim: estimulación eléctrica cerebral de alta frecuencia; LI: ínsula izquierda; PLI: ínsula posterior izquierda; PRI: ínsula posterior derecha; RI: ínsula derecha; SVRI: resistencia vascular sistémica corregida a la superficie corporal del paciente.

**Tabla 11.** Cambios en la SVRI durante las E-stim insulares a 3 mA

<b>Índice de resistencia vascular sistémica [dyne*s*m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>] - 3 mA E-stim</b>					
	Basal ± SD	E-stim ± SD	Estimación de los cambios medios <sup>#</sup>	95% CI	<i>p</i>
<b>Ínsula derecha</b>	<b>1629.3 ± 389</b>	<b>1733.5 ± 279</b>	<b>+100.2</b>	<b>65.1 - 135.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ínsula derecha anterior</b>	<b>1640.3 ± 444</b>	<b>1722.6 ± 303</b>	<b>+81.2</b>	<b>33.7 - 128.6</b>	<b>0.001</b>
<b>Ínsula derecha posterior</b>	<b>1608.2 ± 257</b>	<b>1754.6 ± 227</b>	<b>+136.9</b>	<b>90.7 - 183.1</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ínsula izquierda</b>	1748.7 ± 349	1773.3 ± 353	+6.5	-22.4 - 35.4	0.658
<b>Ínsula izquierda anterior</b>	1768.0 ± 346	1798.3 ± 340	+0.9	-29.0 - 30.9	0.951
<b>Ínsula izquierda posterior</b>	1702.2 ± 353	1705.2 ± 382	+20.9	-47.9 - 89.8	0.551
<b>Controles</b>	1761.5 ± 199	1770.2 ± 185	+16.4	-9.0 - 41.7	0.206
<b><i>Sham</i></b>	2316.1 ± 206	2307.6 ± 256	-5.26	-39.4 - 28.9	0.762

# Las estimaciones de los cambios medios durante la E-stim se basan en modelos lineales mixtos que tienen en cuenta la correlación entre los valores de un mismo paciente.

95% CI: intervalo de confianza del 95%. E-stim: estimulación eléctrica cerebral de alta frecuencia; SD: desviación estándar; *Sham*: estimulaciones simuladas.





## 6. DISCUSIÓN

El control de la función cardiovascular por el sistema nervioso central, así como multitud de aspectos del eje neuro-cardíaco permanecen, hoy en día, en gran medida desconocidos. Su comprensión es de gran importancia, pues implica cuestiones relevantes acerca de la fisiopatología y potencial prevención o tratamiento de múltiples patologías cardiovasculares, como arritmias cardíacas, alteraciones de la contractilidad, síncope neuromediados o hipertensión esencial entre otras. Además, se piensa que el control neuro-cardíaco juega un papel importante en la cascada de eventos que da lugar a diferentes formas de muerte súbita, como el SUDEP [Baysal-Kirac et al., 2017]. Desde hace décadas, estudios animales han propuesto varias áreas troncoencefálicas como centros de control cardiovascular, aunque las regiones supratentoriales han sido escasamente exploradas con este fin. En comparación, los estudios evaluando los cambios en la función cardíaca y vascular tras activaciones cerebrales en humanos han sido escasos. La SEEG ofrece una posibilidad única de estimular directamente múltiples áreas cerebrales en pacientes despiertos con riesgos insignificantes. A pesar de que sólo unos pocos de estos estudios han realizado un análisis cardiovascular específico, varios de ellos han hecho hincapié en la ínsula.

El córtex insular es el área interoceptiva primaria que integra sensaciones viscerales, somatosensoriales y de otros sentidos, junto con un procesamiento emocional y cognitivo. Se postula que la ínsula es capaz de regular de manera directa la función simpática y parasimpática [Benarroch, 2012; Benarroch, 2020; Oppenheimer & Cechetto, 2016; Sevcencu & Struijk, 2010], generando una respuesta autonómica secundaria a un desencadenante emocional (por ejemplo, la ira conllevaría rubefacción facial, taquicardia y aumento de la presión arterial). Aunque no está bien aclarado, se cree que tales respuestas autonómicas serían vehiculizadas a través de conexiones de la ínsula con estructuras subcorticales, como las que mantiene con el hipotálamo lateral, la sustancia gris periacueductal y el área tegmental ventral [Oppenheimer & Cechetto, 2016]. En las ratas, la ínsula parece presentar una distribución cronotrópica anteroposterior, con una representación anterior de las respuestas taquicardizantes y posterior de las respuestas bradicardizantes [Cechetto & Saper, 1987; Oppenheimer & Cechetto, 1990]. En humanos, sin embargo, no se ha descrito esta diferencia anteroposterior, pero se ha

considerado que la ínsula del hemisferio derecho tendría una función primordialmente simpático-agonista, mientras que en el hemisferio izquierdo su función sería parasimpático-agonista [Sevcencu & Struijk, 2010; Oppenheimer et al., 1992a]. A pesar de ello, esta lateralización de las respuestas insulares, descritas en el paradigmático estudio de Oppenheimer [Oppenheimer et al., 1992a], nunca ha sido replicada en posteriores estudios en humanos.

## **6.1. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE REGULACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA**

La HR está modulada por multitud de variables y situaciones tanto ambientales como endógenas. De los sistemas endógenos que regulan el ritmo cardiaco, el SNA sería el más importante. Además de este, el sistema endocrino, humoral, la frecuencia respiratoria o los baro y quimiorreceptores también participan en la regulación del cronotropismo cardiaco. El control del SNS y SNP sobre el ritmo cardiaco es antagónico, el SNS aumenta la HR y el SNP la disminuye. Entre ambos componentes autonómicos existe una interrelación no lineal que se mantiene en un equilibrio dinámico. Además, la sensibilidad del reflejo barorreceptor (BRS, del inglés *baroreceptor reflex sensitivity*) es un regulador instantáneo del ritmo cardiaco, al que altera en respuesta a cambios en la distensión de la pared vascular de manera independiente, inicialmente al menos, del SNA [Kardos et al., 2001; La Rovere et al., 2008]. Por otro lado, la frecuencia respiratoria actúa también como regulador a corto plazo de la HR, a la cual modifica mediante la llamada arritmia sinusal respiratoria. La arritmia sinusal respiratoria es la variación de la frecuencia de activación del nodo sinusal debida al ciclo respiratorio. Esta oscilación fisiológica de la HR es de naturaleza parasimpática, habiéndose demostrado que el tratamiento con atropina, agente vagolítico, suprime esta arritmia [Médigue et al., 2001]. Está mediada por el reflejo de Bainbridge, desencadenado desde los mecanorreceptores atriales. Consiste, por un lado, en una aceleración del ritmo cardiaco durante la inspiración, resultado de una inhibición de la actividad vagal por parte de los centros cardiorrespiratorios bulbares (por inactivación del núcleo accumbens). Por el contrario, durante la espiración se da una

reactivación parasimpática (mediada por la activación del núcleo ambiguo), que disminuye la HR. Esta oscilación de la HR se encuentra con más frecuencia en niños y personas jóvenes, ya que suelen tener un tono parasimpático mayor. No obstante, a una frecuencia y profundidad respiratoria normal, la variación de la HR es menor de un 5% del basal, pero durante una respiración lenta y profunda, en algunas personas puede determinar hasta una variación del 30% de la HR.

Existen suficientes pruebas de que diferentes áreas cerebrales, corticales y subcorticales, están directamente implicadas en la regulación de la HR. En modelos murinos, se ha observado una disminución de la HR tras la activación farmacológica y eléctrica de múltiples regiones subcorticales y medulares [Spencer et al., 1989; Knuepfer et al., 1984; Spencer et al., 1988; Kirouac & Ciriello, 1997; Rasoulpanah et al., 2014; Miyawaki et al., 1991; Marchenko & Sapru, 2003; Dhruva et al., 1998; Sun & Panneton, 2001], así como de diferentes regiones corticales, incluyendo la ínsula posterior [Oppenheimer & Cechetto, 1990; Cechetto & Sapper, 1987; Crouch & Thompson; 1939, Hsu et al., 1942; Hoff & Green, 1936; Showers & Crosby, 1958; Ueda, 1962; Hall et al., 1977]. En humanos, unos pocos estudios han descrito variaciones de la HR durante la estimulación eléctrica directa de varias áreas del córtex cerebral [Oppenheimer et al., 1992a; Al-Otaibi et al., 2010; Chouchou et al., 2019; Leung et al., 2007; Pool & Ransohoff, 1949; Thornton et al., 2002; Altenmuller et al., 2004; Inman et al., 2020], como se ha comentado con anterioridad.

### 6.1.1. Papel de la ínsula en la regulación del ritmo cardiaco

En nuestro estudio, hemos observado que la estimulación eléctrica de alta frecuencia del córtex insular humano produce una disminución significativa de la frecuencia cardíaca. Esta respuesta bradicárdica fue dependiente de la intensidad utilizada (mayor con intensidades más altas) y consistente en ambos hemisferios, si bien la estimulación derecha mostró una disminución de la HR mayor que la izquierda (5.21 lpm frente a 3.98 lpm a las intensidades más altas, de 3 mA). Más aún, no se encontraron diferencias funcionales entre las regiones anterior y posterior de cada ínsula, aunque las respuestas más intensas se observaron tras activar la región anterior derecha (la cual pudo resultar sobrerrepresentada por el mayor número de E-stim respecto al resto de regiones) y la

posterior izquierda. Estos resultados sugieren una función cronotrópica negativa del córtex insular humano.

Un posible sesgo podría ser la influencia de la respiración sobre el ritmo cardiaco, así como sobre la BP por las oscilaciones respiratorias fisiológicas (conocidas como oscilaciones de segundo orden). En el presente estudio hemos tratado de mantener las condiciones de todas las E-stim lo más uniforme posible (pacientes en situación de reposo físico, decúbito, con una respiración uniforme y pausada) y comenzando la E-stim durante la misma fase respiratoria (tele-espírotoria) lo que minimizaría el impacto de la arritmia respiratoria en los cambios del ritmo cardiaco. Se considera que durante la respiración tranquila se suele completar un ciclo respiratorio cada 5 segundos aproximadamente, por lo que durante cada periodo temporal de nuestro estudio (de 5 y 10 segundos) se incluirán aproximadamente uno o dos ciclos respiratorios completos, anulando la influencia de la arritmia respiratoria sobre los cambios de HR observados. No hemos hallado cambios aparentes en la frecuencia respiratoria tras la E-stim insular, de manera similar a estudios previos que analizaron de forma detallada los cambios respiratorios inducidos por E-stim de diferentes regiones corticales mediante SEEG [Lacuey Lecumberri, 2018]. Por otro lado, la comparación de las E-stim insulares con E-stim control y estimulaciones simuladas realizadas en las mismas circunstancias descartaría la posibilidad de que la variación en el ritmo cardiaco observada se deba a otro mecanismo diferente a la activación funcional insular. Otra posibilidad es que la bradicardia objetivada durante las E-stim insulares no fuera producida mediante una vía insular efectora directa, sino por modificación indirecta de otros sistemas reguladores del ritmo cardiaco. Como se ha comentado, el BRS juega un importante papel en la regulación inmediata de la HR en situación de reposo, y la activación de este reflejo, verbigracia, por aumento de las resistencias vasculares periféricas, activaría los centros cardiorreguladores troncoencefálicos produciendo un cambio secundario en la HR. La influencia del BRS en los resultados observados en nuestro estudio será discutida posteriormente en el apartado del control insular de la presión arterial.

La función reguladora de la HR de la ínsula ha sido previamente evaluada en humanos. Es interesante comentar que varios de estos estudios revelaron diferencias en el tipo de respuestas observadas [Oppenheimer et al., 1992a; Al-Otaibi et al., 2010; Chouchou et al., 2019], posiblemente por diferencias metodológicas. Oppenheimer et al. [Oppenheimer et al., 1992a] estudiaron las variaciones de la HR y BP tras la estimulación



eléctrica directa de la ínsula durante lobectomías temporales, en pacientes intervenidos por epilepsia refractaria. Describieron una significativa disminución de HR tras la estimulación de la ínsula izquierda, sin cambios significativos al estimular la ínsula derecha, si bien las respuestas taquicárdicas y presoras se indujeron con más frecuencia al estimular la ínsula derecha. Como conclusión, se postuló que ambos hemisferios contribuirían de manera diferente al control autonómico, considerándose una función parasimpática de la ínsula izquierda y una función simpática de la derecha. En nuestras estimulaciones, por el contrario, no hemos observado dicha lateralización funcional, obteniendo respuestas cronotrópicas negativas homogéneas independientemente del hemisferio estimulado. Como se ha comentado, dicho estudio fue el primero en describir la función cardiovascular de la ínsula en humanos. A pesar de la relevancia de estos hallazgos, algunas deficiencias metodológicas ponen en tela de juicio la validez de sus resultados. Este estudio incluyó pacientes anestesiados con fentanilo, se llevó a cabo durante una craneotomía con resección temporal y se utilizó una estimulación monopolar con intensidades de 5 a 35 V, lo que suscita la duda de una posible activación de áreas adyacentes por propagación del estímulo eléctrico. Posteriormente, Al-Otaibi et al. [Al-Otaibi et al., 2010] y Chouchou et al. [Chouchou et al., 2019] analizaron los cambios de HR tras la estimulación eléctrica de la corteza insular durante SEEG. Los primeros describieron bradicardia, así como una disminución de la taquicardia fisiológica inducida por el ejercicio tras estimular la ínsula derecha. Este estudio incluyó a un solo paciente que padecía epilepsia insular debido a una lesión tumoral en la ínsula posterior derecha, lo que plantea la posibilidad de una respuesta insular no fisiológica, limitando su validez externa. Chouchou et al. analizaron las variaciones en la HR tras 100 estimulaciones eléctricas insulares en 47 pacientes durante SEEG. Describieron casi el mismo número de respuestas bradicárdicas que taquicárdicas, sin diferencias entre hemisferios. Es importante hacer notar que, en dicho estudio, el 90% de las E-stim evaluadas indujeron algún síntoma clínico en los pacientes, siendo imposible descartar la influencia de dichos síntomas en las respuestas cardíacas descritas. A diferencia de estos estudios, nuestro planteamiento metodológico evita la mayoría de estos posibles sesgos: los lóbulos insulares de nuestros pacientes eran anatómicamente normales y no estaban implicados en la red epiléptica; las E-stim no produjeron posdescargas ni crisis; se utilizó una modalidad de E-stim con corriente bipolar de intensidades bajas, evitando la activación directa de áreas adyacentes; los sujetos se mantuvieron en reposo y su respiración y resto de parámetros estuvieron controlados y estables durante la E-stim; los participantes se

mantuvieron clínicamente asintomáticos durante la E-stim descartando la influencia de respuestas físicas o emocionales, para lo cual también se compararon con E-stim control; por último, se compararon los resultados con estimulaciones simuladas, descartando una respuesta cerebral no controlada inducida por el estímulo eléctrico. A pesar de todo, las diferentes respuestas descritas en el control del ritmo cardiaco insular podrían deberse a una variabilidad interpersonal en el control central de las respuestas cardiovasculares. Dichas diferencias podrían ser atribuibles a diferencias funcionales, genéticas o resultado de experiencias personales pasadas [Cechetto, 2014].

## **6.2. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE REGULACIÓN DE LA CONTRACTILIDAD CARDIACA**

El volumen sistólico o volumen eyectado es la cantidad de sangre bombeada por el ventrículo en cada latido. Los determinantes del SV son la frecuencia cardiaca, la contractilidad del músculo cardiaco, la distensión miocárdica, el grado de precarga y la poscarga tras la eyección [Vincent, 2008]. El SV se relaciona inversamente con la frecuencia de bombeo: si disminuye la HR aumenta el SV al aumentar el tiempo de llenado y viceversa. Otros factores, como los electrolitos o cambios hormonales, influyen como agentes inotrópicos positivos o negativos. El gasto cardiaco es el volumen de sangre bombeado por los ventrículos por unidad de tiempo (habitualmente por minuto). Es el producto de la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico, dependiendo directamente de ambos. Sin embargo, aunque el CO también tiene una relación directa con la HR (al disminuir la HR disminuiría el CO y viceversa), está controlado principalmente por las necesidades de oxígeno de los tejidos del organismo. El CO es muy dependiente del retorno venoso (precarga) y de las resistencias arteriales al bombeo del flujo sanguíneo. Cuando existe una demanda metabólica elevada aumenta el retorno venoso al aumentar la resistencia vascular sistémica (disminuyendo la *compliance* venosa), aumentando de esta forma el trabajo de la bomba cardiaca. El volumen sistólico y el gasto cardíaco también pueden verse afectados significativamente por la fase respiratoria: los cambios de presión intratorácica influyen en el llenado diastólico y, por tanto, en el SV y CO.

Sólo se ha estudiado el efecto de la estimulación cerebral sobre la contractilidad cardiaca en unas pocas regiones subcorticales en animales, como el área hipotalámica lateral, la *zona incerta* y la médula ventrolateral caudal [Spencer et al., 1989; Spencer et al., 1988; Drolet et al., 1993]. La estimulación de todas ellas demostró diferentes grados de disminución del gasto cardíaco. Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado la contractilidad cardiaca tras la estimulación cerebral en humanos.

### 6.2.1. Papel de la ínsula en la regulación de la contractilidad cardiaca

Nuestro estudio es el primero en analizar la contractilidad cardiaca tras E-stim cerebral en humanos. Nuestros resultados demuestran que la estimulación eléctrica del córtex insular humano produce una disminución significativa del gasto cardíaco, así como un aumento del volumen sistólico. En conjunto con la disminución de la HR, estos resultados sugieren una función depresora de la función cardiaca de ambas ínsulas, derecha e izquierda, pudiéndose atribuir el aumento del SV a la disminución de la HR. De nuevo, la influencia de la respiración podría haber condicionado las variaciones de CO y SV en nuestro estudio. Sin embargo, como se ha comentado previamente, las condiciones metodológicas de las E-stim y la comparación con estimulaciones control y simuladas minimizarían esta influencia. Asimismo, la TFHM<sup>®</sup> realiza un filtrado adaptativo que elimina la influencia de los movimientos respiratorios en el SV y CO [Fortin et al., 2006].

## 6.3. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR

Al igual que en el caso de la HR, la regulación y adaptabilidad de los cambios vasculares es llevada a cabo por múltiples sistemas, aparte del SNA, que interaccionan entre sí, como el sistema neurohumoral (a través de la secreción de catecolaminas, vasopresina y el sistema renina-angiotensina), endocrino o el inmunitario [Ponchon & Elghozi, 1996; Carnevale & Lembo, 2018]. Además, existen fenómenos de oscilaciones propias de la BP

a lo largo de diferentes periodos temporales. Las oscilaciones lentas u oscilaciones de tercer orden, conocidas como las ondas de Mayer, son cambios cíclicos en el tono vascular arterial, reguladas principalmente por la actividad del SNS, con una influencia residual del SNP y BRS [Jones et al., 2001; Elghozi, 2008]. Las oscilaciones de segundo orden (conocidas como ondas de Traube-Hering) son generadas por la respiración y se relacionan con los cambios en la presión intratorácica secundarias a la respiración. La llamada oscilación de primer orden es la variación inmediata, latido-a-latido, de la BP. Es sincrónica con la actividad cardíaca y corresponde a la pulsatilidad de BP entre el nivel mínimo (diastólico) y el nivel máximo (sistólico). La variabilidad inmediata de la BP está regulada por el SNA (principalmente por el componente parasimpático) y el BRS. El BRS tiene como misión equilibrar las variaciones de BP que salgan del rango fisiológico y ejerce su función modulando el flujo y tono de los componentes del SNA, coordinando ajustes rápidos de la HR, CO y SVR. Existen neuronas especializadas, conocidas como barorreceptores, en la pared de las arterias carótidas, el arco aórtico, las aurículas del corazón, las arterias pulmonares o la vena cava. Estos barorreceptores actúan como mecanorreceptores de distensión de la pared vascular y conducen mediante aferencias del vago y glossofaríngeo, con gran rapidez, esta información al núcleo del tracto solitario. La vía eferente mejor conocida es a través de los núcleos ventrolaterales medulares simpáticos y núcleo ambiguo vagal, aunque este reflejo cuenta con otras eferencias peor definidas [Dampney, 2016]. El BRS se mantiene siempre activo, emitiendo descargas tónicas periódicas, pero su frecuencia de disparo se modifica cuando la BP sobrepasa sobre unos límites determinados. La respuesta del reflejo es instantánea (latido-a-latido): ante la caída de la BP o del volumen cardíaco, la activación del arco barorreflejo produce una potenciación del SNS y una inhibición del tono parasimpático, lo que conduce a un aumento de la SVR, el CO y la HR. La respuesta opuesta se produce tras el aumento de la BP o del volumen cardíaco.

Respecto al control neurológico del tono vascular periférico, existe evidencia de que varias áreas subcorticales [Thornton et al., 2002; Sauleau et al., 2005; Pereira et al., 2010; Green et al., 2010; Green et al., 2005; Carter et al., 2011; Patel et al., 2011; O'Callaghan et al., 2017] y corticales [Chapman et al., 1949; Livingstone et al., 1948; Pool & Ransohoff, 1949; Lacuey et al., 2018; Oppenheimer et al., 1992a] del cerebro humano inducen cambios en la BP.

### 6.3.1. Papel de la ínsula en la regulación del tono vascular

A diferencia de las respuestas cardíacas, pudimos observar que tras la activación directa del córtex insular las respuestas vasculares difirieron entre ambos hemisferios. La E-stim insular derecha produjo un aumento de la BP, mientras que la E-stim insular izquierda asoció una disminución de la BP, siendo el tipo de respuesta vascular (presora o depresora) significativamente diferente entre ambos hemisferios. Aunque en general la magnitud de los cambios fue baja, las variaciones inducidas por la E-stim fueron estadísticamente significativas. No se apreciaron diferencias funcionales en el control vascular entre las porciones anterior y posterior de cada ínsula, si bien las respuestas más intensas se produjeron al estimular las regiones posteriores de ambas ínsulas, apuntando a que esta región sería la más implicada en la red central que regula la BP. Es destacable que la estimulación de la ínsula derecha aumentó la SVR, mientras que por el contrario la activación de la ínsula izquierda no asoció cambios en la SVR. Conviene recordar que las venas periféricas reciben una inervación autonómica exclusivamente simpática, sin contribución parasimpática [Sheng & Zhu, 2018]. Teniendo esto en cuenta, el aumento de la BP y de la SVR tras estimular la ínsula derecha sugiere una activación simpática. Por el contrario, la disminución de la BP sin cambios en la SVR tras la estimulación insular izquierda sugiere una activación parasimpática. Resultados similares han sido reportados en un estudio previo [Oppenheimer et al., 1992a]. A pesar de todo, esta hipótesis no puede confirmarse con nuestros resultados, dado que en nuestro estudio no se analizó directamente la función autonómica (es decir, no se realizó un análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca o presión arterial). Además, este supuesto parece ir en contra de los resultados descritos para HR y CO, ya que ambos disminuyeron significativamente tras la E-stim de la ínsula de ambos hemisferios. La teoría de una activación simpática/vagal derivada de la estimulación insular explicaría las respuestas cardiotropas negativas y vasodilatadoras de la ínsula izquierda, pero no cuadraría con el aumento de la BP y la SVR junto con disminución de HR y CO inducido por la ínsula derecha. Además, es necesario tener en cuenta que la transferencia del SNA en dirección simpática/parasimpática no sigue una linealidad en las respuestas, y no necesariamente existe una inactivación parasimpática al existir una activación simpática o viceversa. Por la complejidad de sus funciones y conectividad, la implicación del córtex insular en el control del SNA parece ser más compleja que una simple activación del sistema nervioso simpático o parasimpático. La extensa red de conexiones directas e indirectas insulares

con áreas y núcleos encefálicos (amígdala, hipocampo, córtex prefrontal mesial, hipotálamo, etcétera), así como con los centros troncoencefálicos cardio-vasomotores, hace pensar que su función reguladora cardiovascular puede ser ejercida por varias vías que podrían implicar modulaciones complejas del SNA.

No resulta sorprendente que, en el estudio de Oppenheimer et al. [Oppenheimer 1992], el único dónde se evaluó tanto la HR como la BP durante estimulaciones insulares, se observaron con frecuencia respuestas de taquicardia-hipotensión o bradicardia-hipertensión en ambos hemisferios. Es más, los cambios en la HR no siempre se acompañaban de cambios en la BP y viceversa. Al igual que en nuestro estudio, las variaciones de HR fueron de mayor magnitud que las de BP. La media de los cambios de BP encontrada fue de 4 mmHg, a pesar de que la intensidad de las E-stim empleada fue superior a la utilizada en nuestro estudio. También se han descrito algunos casos de disociación entre disminución de BP y aumentos de HR ictal y postictal [Hampel et al., 2016], lo que sugiere que las redes autonómicas corticales no tienen por qué controlar de manera uniforme el ritmo cardíaco y el tono vascular, como apuntan nuestros resultados. Parece probable que la función reguladora insular sobre el ritmo y la contractilidad cardíacos se realice independientemente de su función reguladora vascular, además de que el principal efecto insular parece ser la regulación de la contractilidad y ritmo cardíaco, siendo su papel en el control del tono vascular menos relevante.

Se ha postulado que regiones superiores de la red autonómica central, como la ínsula, pueden participar modulando el BRS [Robles-Cabrera et al., 2014; Lacuey et al., 2018], aunque esta hipótesis no ha sido confirmada. Es posible que la participación de los centros superiores tenga que ver con la adaptabilidad de la sensibilidad del reflejo barorreceptor que ocurre tras un cambio persistente (de uno o dos días) de BP. A pesar de que no se ha medido directamente el BRS en nuestro estudio, parece poco probable que los cambios apreciados en HR y BP tras las E-stim insulares se deban a la modulación directa del BRS por varias razones. En primer lugar, la activación fisiológica compensatoria no parece probable teniendo en cuenta que la amplitud de los cambios de la BP, SVR, HR o CO no sobrepasan el rango fisiológico. Por otro lado, aunque el aumento de BP y SVR apreciado al estimular la ínsula derecha podría explicarse por la activación del reflejo barorreceptor en respuesta a la disminución súbita de la HR y del CO (o viceversa), la caída de la BP, la HR y el CO al unísono durante la estimulación de la ínsula izquierda sugiere que tales cambios no fueron impulsados por este arco reflejo.

## **6.4. POTENCIAL CLÍNICO DE LOS HALLAZGOS. RELACIÓN ENTRE LA PATOLOGÍA INSULAR Y LAS ALTERACIONES CARDIOVASCULARES**

La descripción del papel de la ínsula en la regulación de la función cardíaca y el tono vascular son de gran interés clínico. La relevancia de estos hallazgos sobrepasa la simple descripción de una región cortical involucrada en el control fisiológico de la función ionotrópica y cronotrópica cardíaca o del tono vascular arterial y venoso periférico, sino que podría tener relevancia en diferentes patologías neuro-cardíacas. Como nuestro estudio y otros similares han evidenciado, la estimulación cerebral directa puede modular varios parámetros cardiovasculares, como la HR, la BP, el CO o el BRS. Estos resultados plantean la opción de una evaluación o modulación del sistema nervioso central en diferentes patologías cardiovasculares. Por ejemplo, sería plausible el análisis estructural y funcional del córtex cerebral, en particular de la ínsula, de cara al diagnóstico precoz y prevención de algunas cardiopatías. Del mismo modo, podrían suponer un punto de partida para futuros estudios en el campo de neuromodulación para el tratamiento de la hipertensión arterial, ortostatismo, insuficiencia cardíaca, cardiopatías estructurales o la muerte súbita [Green et al., 2007; Pereira et al., 2010; Hyam et al., 2012; O'Callaghan et al., 2017].

### **6.4.1. Papel de la ínsula en los trastornos del ritmo cardíaco**

Es bien conocida la relación entre las lesiones estructurales agudas del sistema nervioso central con diferentes tipos de trastornos del ritmo cardíaco. El ejemplo más frecuente es el ictus. Trastornos cardíacos como la taquicardia sinusal, la elevación del ST y los latidos ectópicos >10% se observaron de manera significativamente más frecuente cuando los ictus afectaron a la corteza insular [Christensen et al., 2005]. Aunque se detectan arritmias cardíacas en una elevada proporción de pacientes con ictus isquémico de gran vaso [Kallmünzer et al., 2012], la fibrilación auricular era más frecuente cuando la ínsula resultó afectada [Vingerhoets et al., 1993; Christensen et al., 2005; Abboud et al., 2006, Scheitz et al., 2015]. De hecho, algunos autores han propuesto considerar un tratamiento cardioprotector preventivo (por ejemplo, betabloqueantes) tras un ictus agudo que afecte

a la ínsula, especialmente cuando afecta a la ínsula derecha [Cheshire & Saper, 2006]. Tales hallazgos sugieren una función cardiotropa negativa de la ínsula humana, en línea con nuestros resultados. A la vista de lo anterior, la detección de una arritmia con potencial cardioembólico, como la fibrilación auricular, en la fase aguda de un ictus isquémico que involucre a la ínsula debiera evaluarse con especial cautela. En la mayoría de las ocasiones, se consideraría dicha arritmia como la causa del ictus, pero teniendo en cuenta nuestros resultados y otros en la misma línea, habría que plantear que tales arritmias fueran la consecuencia de una disfunción insular, más que la causa del ictus, siendo necesario ampliar el estudio para descartar otras posibles etiologías del evento vascular.

Las crisis epilépticas suponen una disfunción neurológica súbita que puede estar asociada a alteraciones cardiovasculares. Se han descrito casos de arritmias cardíacas ictales o postictales potencialmente graves como la asistolia ictal, bloqueos auriculo-ventriculares, fibrilación auricular o fibrilación ventricular [Rocamora et al., 2003; Sanchez-Larsen et al., 2017; van der Lende et al., 2016]. Como se comentó previamente, los trastornos en el ritmo cardíaco son más frecuentes tras crisis tónico-clónicas generalizadas y tras crisis focales del lóbulo temporal, probablemente por la propagación de la actividad epiléptica por la red límbica. No se ha definido una clara lateralización de la actividad ictal asociada a las respuestas cronotropas positivas o negativas o al riesgo de presentar una arritmia ictal. Tampoco está bien definido si la ínsula se encuentra involucrada en la generación de la taquicardia o bradicardia ictal, aunque se han descrito trastornos del ritmo cardíaco asociadas a crisis insulares [van der Lende et al., 2016; Ryvlin et al., 2013]. Un estudio demostró un significativo hipometabolismo en la ínsula posterior derecha medido por PET en aquellos pacientes que presentaron asistolias ictales [Lagarde et al., 2021], lo que sugiere la implicación de esta región en el mecanismo fisiopatológico de los trastornos ictales del ritmo cardíaco. Una mejor descripción del papel insular en los trastornos del ritmo cardíaco ictales sería de gran interés como signo localizador o lateralizador de la zona sintomatogénica epiléptica. Basándonos en los resultados de nuestro estudio, ante el diagnóstico de una bradicardia ictal debiera considerarse un origen o propagación de la actividad epiléptica a la ínsula, aunque sin poder suponer un valor lateralizador de este signo. Obviamente, esta hipótesis debe evaluarse con cautela, ya que en nuestro estudio no se evaluaron crisis espontáneas ni estimuladas, ni pacientes con epilepsia insular. No obstante, parece justificado sospechar una posible participación de la ínsula en la red

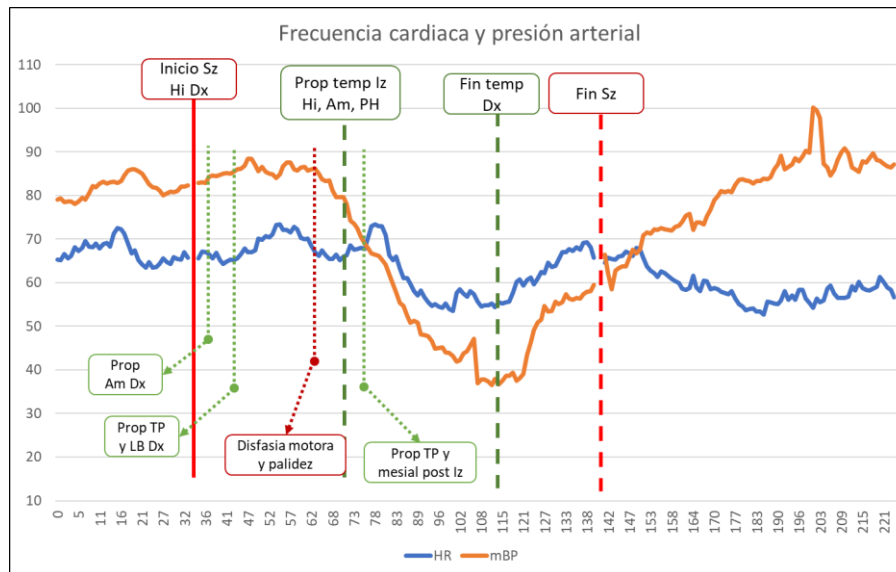


epiléptica cuando se diagnostique una arritmia ictal o postictal. En la misma línea, cuando se diagnostique una epilepsia insular o cuando las crisis propaguen a la ínsula se debe tener especial precaución por la posibilidad de un trastorno del ritmo cardiaco asociado a las crisis.

#### 6.4.2. Papel de la ínsula en los trastornos del tono vascular periférico

Las crisis epilépticas pueden provocar cambios en la BP directa o indirectamente [Hampel et al., 2016; Nass et al., 2019a], aunque estas alteraciones son mucho menos conocidas dada la dificultad para obtener un registro vascular continuo durante la crisis carente de artefactos limitantes. Se ha descrito que la mayoría de las crisis epilépticas, en particular las tónico-clónicas generalizadas, producen taquicardia e hipertensión [Hampel et al., 2016; Magnaes & Nornes, 1974]. Esto puede deberse a una activación simpática ictal por propagación de la actividad epiléptica a la red autonómica central, a la importante liberación catecolaminérgica que sobreviene a las crisis tónico-clónicas generalizadas [Bauer et al., 2008; Cerullo et al., 1998; Simon et al., 1984], o bien a ambas causas. Sin embargo, también se han descrito algunos casos de hipotensión ictal y postictal [Hampel et al., 2016; Bozorgi et al., 2013]. No se encontró una asociación entre la localización ni la lateralización de las crisis y el tipo de cambio en la BP. Sí se comprobó que los cambios en BP eran mayores en crisis focales con alteración del nivel de consciencia que en crisis focales conscientes, probablemente por la habitual propagación bihemisférica de la actividad epiléptica asociada a las primeras [Hampel et al., 2016]. En nuestro estudio registramos varias crisis epilépticas estimuladas (aunque no se tuvieron en cuenta para estos análisis), registrando varios casos de variaciones en HR o BP ictales relevantes, como el registro de una hipotensión arterial ictal grave durante una crisis temporal derecha propagada a temporal izquierdo (Figura 19). Desafortunadamente, este paciente no tenía electrodos implantados en ínsula que permitieran valorar su implicación en la crisis. A pesar de todo, la evidencia apunta a que una participación ictal de la ínsula podría ocasionar algunos de los cambios de HR o BP descritos, si bien esta hipótesis no puede ser confirmada con los estudios publicados en la actualidad.

**Figura 19.** Hipotensión ictal grave y leve bradicardia durante crisis focal con desconexión del medio



Leyenda. crisis estimulada con registro de hipotensión arterial grave (MBP 83 mmHg >> 37 mmHg) acompañada de bradicardia leve (HR 65 lpm --> 54 lpm). El paciente no tenía electrodos implantados en ínsula por lo que no se puede valorar su participación en la crisis. Crisis estimulada en hipocampo derecho con propagación temprana a amígdala y posterior temporopolar y lateral basal, con semiología de cosquilleo ascendente desde miembros inferiores seguida de desorientación temporal, consciente y colaborador. Inicia disminución de BP acompañada de disfasia motora leve y palidez facial segundos antes de propagación ictal a temporal izquierdo, haciendo sospechar una propagación ictal por vía extratemporal (¿ínsula?) al hemisferio izquierdo (paciente diestro). Sz: crisis; Hi: hipocampo; Am: amígdala; TP: polo temporal; LB: región latero-basal temporal; PH: parahipocampo. HR: frecuencia cardíaca. mBP: presión arterial media. Eje X: segundos. Eje Y: lpm y mmHg.

Por otro lado, existe una interrelación bidireccional entre la hipertensión arterial y las alteraciones de la ínsula. Las alteraciones insulares parecen jugar un papel en el desarrollo de algunos casos de hipertensión arterial, lo cual no resulta extraño teniendo en cuenta su implicación en la regulación del tono vascular periférico. Se ha comprobado que lesiones insulares agudas pueden producir alteraciones de la BP tanto agudas como crónicas [Sharma et al., 2021; Meyer et al., 2004; Butcher & Cechetto, 1995]. La afectación de la corteza insular por un ictus se relacionó con un aumento posterior de la presión arterial [Sander & Klingelhöfer, 1994; Sander & Klingelhöfer, 1995; Cereda et al., 2002; Giammello et al., 2020], probablemente resultado de una hiperactivación simpática y aumento de catecolaminas circulantes tras el ictus [Walter et al., 2013; Klingelhöfer & Sander, 1997], aunque en otros casos se asoció con episodios de hipotensión arterial

[Giammello et al., 2020]. También la hipertensión arterial crónica se ha relacionado con la aparición de anomalías estructurales o funcionales insulares. Estudios de neuroimagen avanzada revelaron alteraciones en el volumen, metabolismo y la conectividad funcional de la ínsula en pacientes con hipertensión crónica [Ben Salem et al., 2008; Nagai et al., 2009; McIntosh et al., 2021]. Asimismo, el análisis anatomopatológico reveló una activación crónica microglial insular en animales hipertensos, lo que sugiere un proceso inflamatorio insular en la hipertensión crónica [Marins et al., 2017]. Dado que la respuesta inflamatoria glial sostenida se considera una parte clave del proceso epileptogénico [Tchekalarova et al., 2016; Gasparini et al., 2019], estos hallazgos suponen un nexo común que relaciona la ínsula, la hipertensión y la epilepsia. Se sabe que la hipertensión arterial es frecuente en personas con epilepsia [Wilner et al., 2014], aunque ningún estudio demográfico ha analizado su prevalencia específica en pacientes con epilepsia insular. Sería de gran interés explorar la prevalencia de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares en pacientes con epilepsia insular.

#### 6.4.3. Papel de la ínsula en la miocardiopatía estructural

Se ha descrito desde hace décadas la relación entre lesiones cerebrales agudas, como traumatismos craneoencefálicos, ictus o hemorragias subaracnoideas y el daño miocárdico en ausencia de coronariopatía [Greenhoot & Reichenbach, 1969; Goldstein, 1979; Abboud et al., 2006; Cheshire & Saper, 2006, Samuels, 2007; Oppenheimer & Cechetto, 2016]. Autopsias de pacientes fallecidos por lesiones cerebrales agudas o crisis epilépticas han revelado lesiones cardíacas con hallazgos histológicos característicos de una miocitólisis coagulativa [Neuberger, 1933; Greenhoot & Reichenbach, 1969; Connor, 1969; Samuels, 2007; Oppenheimer & Cechetto, 2016]. Se cree que estas lesiones cardíacas tienen un origen neural, ya que siguen un patrón típico de daño miocárdico que tiende a localizarse alrededor de los terminales simpáticos intramurales, por lo que se consideran debidas a una alteración aguda del SNS junto con una masiva liberación local de catecolaminas [Samuels, 2007; Guglin & Novotorova, 2011; Wang et al., 1997; Hachinski et al., 1986]. No está claro que estas lesiones miocárdicas se asocien a la afectación de una región cerebral en concreto, aunque la posibilidad de que lesiones insulares puedan desempeñar un papel en su patogenia es bastante plausible. Cabe destacar que las crisis epilépticas repetidas pueden provocar un daño cardíaco sutil, con

lesión de los miofilamentos, deposición de matriz extracelular y fibrosis miocárdica [Fialho et al., 2019; Samuels, 2007]. También las crisis epilépticas aisladas (sobre todo las crisis tónico-clónicas generalizadas) pueden producir un daño miocárdico directo, habiéndose descrito elevaciones de troponina cardiospecífica y cambios en el ECG sugestivos de isquemia miocárdica (elevaciones y descensos del intervalo ST) durante las crisis y en el período postictal [Nass et al., 2017; Nass et al., 2019b; Tigarán et al., 2003; Zijlmans et al., 2002]. No obstante, estas alteraciones no ocurren tras todas las crisis epilépticas, por lo que otros factores parecen necesarios para que se produzca un daño cardíaco secundario. Merecería la pena evaluar si la participación insular en la crisis podría relacionarse con estas complicaciones.

El síndrome de Takotsubo o discinesia apical transitoria es una miocardiopatía aguda que produce un grado variable de disfunción ventricular izquierda, habitualmente reversible. La coronariografía es normal, hay hallazgos ECG característicos y los pacientes presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, siendo el riesgo de arritmias en fase aguda elevado. El síndrome de Takotsubo se asocia típicamente a condiciones de estrés psicológico o neurológico intenso y se considera que ocurriría debido a la liberación excesiva y aguda de catecolaminas. Se ha descrito en multitud de ocasiones tras crisis epilépticas e ictus isquémicos, siendo reseñable su mayor prevalencia en casos de afectación de la ínsula [Shmueli et al., 2016; Dupuis et al., 2012; Chin et al., 2005; Yoshimura et al., 2008]. Más aún, está bien documentado que un proceso significativamente estresante puede desencadenar arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca aguda y muerte súbita cardíaca [Samuels, 2007; Taggard et al., 2016; Oppenheimer & Cechetto, 2016; Guglin & Novotorova, 2011; Sinning et al., 2010]. La ínsula desempeña un papel cardinal en el procesamiento y la interpretación de las emociones, además de ejercer un control sobre las respuestas cardiovasculares. Por ello, se cree que está directamente involucrada en la disfunción cardiovascular inducida por el estrés [Cechetto, 1994]. Los hallazgos de nuestro estudio apoyan esta teoría y sugieren que la ínsula podría actuar como principal artífice de las respuestas cardiovasculares ante el procesamiento emocional. Sin embargo, dado que el procesamiento e interpretación de los sentimientos y emociones implican redes cerebrales complejas, es más probable una participación conjunta de la ínsula con otras regiones cerebrales en este proceso.

#### 6.4.4. Papel de la ínsula en la muerte súbita y SUDEP

La disfunción neurocardíaca puede ser la causa principal de muchas formas de muerte súbita [Samuels, 2007; Scorza et al., 2009]. Se ha sugerido que la ínsula puede tener un papel relevante en los casos de muerte súbita de causa neuromediada [Cheung & Hachinski, 2000]. A favor de la implicación de la ínsula en estos casos, se sabe que existe un mayor riesgo de arritmias cardíacas, complicaciones cardiovasculares y muerte en los meses siguientes tras un ictus que afecte a la ínsula, en particular si afecta a la ínsula derecha, en comparación a si esta no se ve involucrada [Klingelhöfer & Sander, 1997; Christensen et al., 2005; Abboud et al., 2006; Laredo et al., 2018; Tokgözoğlu et al., 1999]. Además, diversos estudios han observado una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca tras ictus con afectación insular [Walter et al., 2013; Tokgözoğlu et al., 1999; Oppenheimer et al., 1996; Colivicchi et al., 2004], lo cual se asocia con un mal pronóstico cardiovascular a largo plazo. Además, una alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca está relacionada con la mortalidad y morbilidad a largo plazo de los pacientes epilépticos y aumenta el riesgo de SUDEP [You et al., 2021].

Pacientes con afecciones neurológicas, como epilepsia, presentan un riesgo mucho mayor de muerte súbita que el de la población general [Holst et al., 2013]. El SUDEP es la causa de muerte más común relacionada con las crisis epilépticas, con un rango de incidencia de 1 a 6 casos por 1000 pacientes/año en pacientes con epilepsia refractaria a fármacos [Walczak et al., 2001; Sanchez-Larsen et al., 2019]. Al igual que en otras formas de muerte súbita, el mecanismo fisiopatológico del SUDEP se encuentra lejos de ser completamente desentrañado. En los últimos años, múltiples estudios han relacionado el SUDEP con una profunda disfunción autonómica central postictal [Ryvlin et al., 2013; Devinsky et al., 2016]. Se considera que tras una crisis tónico-clónica generalizada existe un periodo de desregulación autonómica postictal, dominado inicialmente por una hiperactivación simpática unida a una supresión parasimpática, mientras que la fase postictal tardía se caracteriza por una recuperación vagal alterada que desemboca en una hiperactividad parasimpática [Poh et al., 2012]. En el seno de tales alteraciones autonómicas centrales, es fácil que sobrevengán alteraciones de la frecuencia respiratoria, ritmo cardíaco, tono vascular o función cardíaca que podrían derivar en una parada cardiorrespiratoria.

Diversos estudios han reportado arritmias cardiacas potencialmente letales inducidas por crisis epilépticas en pacientes que posteriormente sufrieron un SUDEP [van der Lende et al., 2016; Dasheiff & Dickinson, 1986], así como trastornos del ritmo cardiaco y desregulación autonómica grave tras sufrir un ictus [Oppenheimer & Cechetto, 2016]. Los casos de SUDEP registrados durante monitorización video-EEG en el estudio MORTEMUS [Ryvlin et al., 2013] revelaron un patrón común de disfunción respiratoria y alteraciones del ritmo cardiaco, un despertar postictal alterado y un patrón de supresión electroencefalográfica generalizada postictal (PGES, del inglés *postictal generalized electroencephalographic suppression*). El PGES se ha relacionado con disfunción autonómica central, apnea central y arritmias [Poh et al., 2012; Sanchez-Larsen et al., 2019] y se ha postulado como un posible biomarcador de riesgo de SUDEP [Rajakulendran & Nashef, 2015]. Es remarcable que se han descrito episodios de hipotensión postictal unidos a PGES tras crisis tónico-clónicas generalizadas [Bozorgi et al., 2013]. Las series de casos monitorizados de SUDEP describieron las alteraciones respiratorias y del ritmo cardiaco, pero nunca se midió la BP en ningún caso registrado de SUDEP o *near-SUDEP*. Si alteraciones ictales o postictales de la BP, en conjunto con alteraciones del ritmo o función cardiaca y respiratoria en el seno de una alteración autonómica central pueden participar en la fisiopatología del SUDEP es una cuestión ya planteada en la literatura [Nass et al., 2019a; Lacuey et al., 2018; Nei et al., 2016; Scorza et al., 2021; Bozorgi et al., 2013; Szczurkowska et al., 2021], aunque la participación insular no ha sido propuesta hasta la fecha. En este sentido, en el estudio MORTEMUS [Ryvlin et al., 2013] todos los casos de SUDEP/*near-SUDEP* salvo dos tuvieron lugar tras una crisis generalizada tónico-clónica. Resulta de gran interés constatar que estos dos casos restantes ocurrieron tras una crisis focal en pacientes que padecían epilepsia insular derecha. Uno de ellos sufrió una asistolia ictal seguida de parada respiratoria y otro una parada cardiorrespiratoria súbita en la fase postictal inmediata. Estos datos revelan la trascendental importancia de la ínsula en el control de la función autonómica y el ritmo cardiaco, además de relacionarla directamente con la fisiopatología del SUDEP. Es posible que la afectación insular en una crisis epiléptica focal, o su disfunción durante la supresión electroencefalográfica generalizada postictal pueda conducir a arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca aguda o un grave desajuste del tono vascular, lo que podría explicar algunos de los casos de SUDEP. Futuros estudios que evalúen las alteraciones cardiovasculares ictales y postictales tras crisis que involucren a la ínsula podrían ayudar a esclarecer si estos pacientes presentan un mayor riesgo de SUDEP.

## 6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio plantea una serie de limitaciones. En primer lugar, la muestra de pacientes incluida es pequeña y todos ellos padecían epilepsia focal refractaria. Además, la mayoría de ellos estaba tomando fármacos anticrisis durante la estimulación, algunos de los cuales tienen la teórica capacidad de alterar la función cardíaca. En el estudio no se han analizado otras regiones cerebrales que pudieran tener una función reguladora del sistema cardiovascular, lo que no permite conocer con certeza la red neurológica encargada de esta función. Por otra parte, no haber analizado otras variables fisiológicas como la saturación de oxígeno, la sensibilidad del reflejo barorreceptor o variaciones en las sustancias vasoactivas tisulares impide descartar que los cambios en las variables cardiovasculares observados se deban a un mecanismo de regulación indirecta inducido por otros factores no controlados, si bien, como se ha descrito, esto parece improbable. Asimismo, no contar con ningún paciente con implantación bilateral insular no permite comparar directamente la función de una ínsula con la contralateral y confirmar la hipótesis de lateralización funcional descrita, ya que la extensa conectividad que existe entre ambas ínsulas podría dar lugar a una activación funcional contralateral por propagación de una ínsula a la otra o a una activación insular bilateral. Por otra parte, aunque hayamos analizado sólo estimulaciones de áreas que no produjeron crisis o posdescargas y pacientes cuya ínsula no fuera patológica, no podemos excluir la posibilidad de que la red autonómica de los participantes pudiera estar alterada funcionalmente debido a su epilepsia. También conviene comentar que, en registros cortos, durante reposo físico y en posición supina, el control cardíaco y vascular es ejercido principalmente por el sistema nervioso parasimpático. Por tanto, en nuestro análisis las respuestas parasimpáticas pueden estar sobrerrepresentadas. Por otro lado, la falta del estudio de la variabilidad de la HR o BP mediante análisis de las bandas de frecuencia espectral previene una mejor evaluación de las respuestas simpática/parasimpática estimuladas y los cambios del SNA. Por último, en nuestro estudio utilizamos unas intensidades de E-stim relativamente bajas en comparación con otros realizados previamente, imposibilitando evaluar las respuestas con E-stim de mayor intensidad o diferentes parámetros.





## 7. CONCLUSIÓN

La estimulación eléctrica de la ínsula en el ser humano produjo variaciones significativas en la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco, volumen de eyección ventricular, presión arterial y en la resistencia vascular periférica. Respecto a la función cardiaca, la estimulación de la ínsula de ambos hemisferios indujo una respuesta cardiaca cronotrópica y ionotrópica negativas, con una disminución significativa e intensidad dependiente de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. Por el contrario, la estimulación de ambas ínsulas produjo un aumento del volumen sistólico, probablemente secundario a la disminución de la frecuencia cardiaca. Sin embargo, la estimulación eléctrica insular produjo cambios vasculares diferentes según el hemisferio estimulado. La estimulación de la ínsula derecha produjo un aumento de la presión arterial y de la resistencia vascular sistémica. Por el contrario, la activación de la ínsula izquierda produjo una disminución de la presión arterial sin cambios en la resistencia vascular sistémica. No se observaron diferencias funcionales entre las regiones anterior y posterior de ninguna de las dos ínsulas. Estos resultados sugieren que la función reguladora insular sobre el ritmo y la contractilidad cardíaca se realiza de forma independiente de su función reguladora vascular. La principal función cardiovascular de la ínsula parece ser la regulación de la función cardiaca, siendo su papel regulador del tono vascular menos relevante. Estos hallazgos deberán ser confirmados por futuros estudios.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

Abboud H, Berroir S, Labreuche J, Amarenco P; GENIC Investigators. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Ann Neurol* 2006;59:691-699.

Ackermann H, Riecker A. The contribution of the insula to motor aspects of speech production: a review and a hypothesis. *Brain Lang* 2004;89:320-328.

Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia* 2010a;51:2305-2315.

Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Middle short gyrus of the insula implicated in speech production: intracerebral electric stimulation of patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010b;51:206-213.

Ali A, Wu S, Issa NP, Rose S, Towle VL, Warnke P, Tao JX. Association of sleep with sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;76:1-6.

Al-Otaibi F, Wong SW, Shoemaker JK, Parrent AG, Mirsattari SM. The cardioinhibitory responses of the right posterior insular cortex in an epileptic patient. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:390-397.

Altenmuller DM, Zehender M, Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. *Epilepsia* 2004;45:1640-1644.

Aurlien D, Leren TP, Tauboll E, Gjerstad L. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure* 2009;18:158-160.

Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, Lam L, Cutmore C, Garry SI, Sadleir LG, Dibbens LM, Cairns A, Kivity S, Afawi Z, Regan BM, Duflou J, Berkovic SF, Scheffer IE, Semsarian C. Exomebased analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2016;79:522-534.

Baier B, zu Eulenburg P, Geber C, Rohde F, Rolke R, Maihöfner C, Birklein F, Dieterich M. Insula and sensory insular cortex and somatosensory control in patients with insular stroke. *Eur J Pain* 2014;18:1385-1393.

Bailey P, von Bonin G. The isocortex of man. University of Illinois Press, Urbana, 1951.

Bamiou DE, Musiek FE, Stow I, Stevens J, Cipolotti L, Brown MM, Luxon LM. Auditory temporal processing deficits in patients with insular stroke. *Neurology* 2006;67:614-619.

Bamiou DE, Musked FE, Luxon LM. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. Literature review. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;42:143-154.

Bauer S, Köller M, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Nockher WA, Lorenz R, Tackenberg B, Oertel WH, Rosenow F, Hemmer B, Hamer HM. NK and CD4+ T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2008;211:370-377.

Baysal-Kirac L, Serbest NG, Şahin E, Dede HÖ, Gürses C, Gökyiğit A, Bebek N, Bilge AK, Baykan B. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;71(Pt A):60-64.

Ben Salem D, Walker PM, Bejot Y, Aho SL, Tavernier B, Rouaud O, Ricolfi F, Brunotte F. N-acetylaspartate/creatine and choline/creatine ratios in the thalami, insular cortex and white matter as markers of hypertension and cognitive impairment in the elderly. *Hypertens Res* 2008;31:1851-1857.

Benarroch EE. Chapter 2 - Central Autonomic Control. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)*, Academic Press, 2012. Pages 9-12.

Benarroch EE. *Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System*. Continuum (Minneapolis Minn) 2020;26:12-24.

Beran RG, Hall L, Michelazzi J. An accurate assessment of the prevalence ratio of epilepsy adequately adjusted by influencing factors. *Neuroepidemiology* 1985;4:71-81.

Blume WT, Jones DC, Pathak P. Properties of after-discharges from cortical electrical stimulation in focal epilepsies. *Clin Neurophysiol* 2004;115:982-989.

Boucher O, Rouleau I, Lassonde M, Lepore F, Bouthillier A, Nguyen DK. Social information processing following resection of the insular cortex. *Neuropsychologia* 2015a;71:1-10.

Boucher O, Turgeon C, Champoux S, Ménard L, Rouleau I, Lassonde M, Lepore F, Nguyen DK. Hyperacusis following unilateral damage to the insular cortex: a three-case report. *Brain Res* 2015b;1606:102-112.

Bozorgi A, Chung S, Kaffashi F, Loparo KA, Sahoo S, Zhang GQ, Kaiboriboon K, Lhatoo SD. Significant postictal hypotension: expanding the spectrum of seizure-induced autonomic dysregulation. *Epilepsia* 2013;54:e127-130.

Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde des Menschen*. Barth JA, Leipzig, 1909.

Butcher KS, Cechetto DF. Autonomic responses of the insular cortex in hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1995;268(1 Pt 2):R214-222.

- Cai W, Chen T, Ryali S, Kochalka J, Li CS, Menon V. Causal interactions within a frontal-cingulate-parietal network during cognitive control: convergent evidence from a multisite-multitask investigation. *Cereb Cortex* 2016;26:2140-2153.
- Carnevale D, Lembo G. Heart, Spleen, Brain. *Circulation* 2018;138:1917-1919.
- Carter HH, Dawson EA, Cable NT, Basnayake S, Aziz TZ, Green AL, Paterson DJ, Lind CR, Thijssen DH, Green DJ. Deep brain stimulation of the periaqueductal grey induces vasodilation in humans. *Hypertension* 2011;57:e24-e25.
- Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1724-1737.
- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002;17:77-94.
- Catani M, Thiebaut de Schotten M. Atlas of human brain connections. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Cattermole GN, Leung PY, Ho GY, Lau PW, Chan CP, Chan SS, Smith BE, Graham CA, Rainer TH. The normal ranges of cardiovascular parameters measured using the ultrasonic cardiac output monitor. *Physiol Rep* 2017;5:e13195.
- 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.
- Cechetto DF. Cortical control of the autonomic nervous system. *Exp Physiol* 2014;99:326-331.
- Cechetto DF. Identification of a cortical site for stress-induced cardiovascular dysfunction. *Integr Physiol Behav Sci* 1994;29:362-373.
- Cechetto DF, Saper CB. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1987;262:27-45.
- Cereda C, Ghika J, Maeder P, Bogousslavsky J. Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology* 2002;59:1950.
- Cerliani L, Thomas RM, Jbabdi S, Siero JC, 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.
- Cerullo A, Tinuper P, Provini F, Contin M, Rosati A, Marini C, Cortelli P. Autonomic and hormonal ictal changes in gelastic seizures from hypothalamic hamartomas. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:317-322.

Chamorro-Muñoz MI, López-Hidalgo E, García-Martín G, Rodríguez-Belli AO, Gutiérrez-Bedmar M. Sudden unexpected death in epilepsy: Incidence at a Spanish epilepsy unit. *Neurologia (Engl Ed)* 2020;35:464-469.

Chapman WP, Livingston KE, Poppen JL. Effect upon blood pressure of electrical stimulation of tips of temporal lobes in man. *J Neurophysiol* 1950;13:65-71.

Chapman WP, Livingston RB, Livingston KE. Frontal lobotomy and electrical stimulation of orbital surface of frontal lobes: effect on respiration and on blood pressure in man. *Arch Neurol Psychiatry* 1949;62:701-716.

Cheshire WP Jr, Saper CB. The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology* 2006;66:1296-1297.

Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000;57:1685-1688.

Chin PS, Branch KR, Becker KJ. Postictal neurogenic stunned myocardium. *Neurology* 2005;64:1977-1978.

Chouchou F, Mauguière F, Vallayer O, Catenox H, Isnard J, Montavont A, Jung J, Pichot V, Rheims S, Mazzola L. How the insula speaks to the heart: cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum Brain Mapp* 2019;40:2611-2622.

Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:269-271.

Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke* 2004;35:2094-2098.

Coll M, Allegue C, Partemi S, Mates J, Del Olmo B, Campuzano O, Pascali V, Iglesias A, Striano P, Oliva A, Brugada R. Genetic investigation of sudden unexpected death in epilepsy cohort by panel target resequencing. *Int J Legal Med* 2016;130:331-339.

Coll M, Striano P, Ferrer-Costa C, Campuzano O, Matés J, Del Olmo B, Iglesias A, Pérez-Serra A, Mademont I, Picó F, Oliva A, Brugada R. Targeted next-generation sequencing provides novel clues for associated epilepsy and cardiac conduction disorder/SUDEP. *PLoS One* 2017;19:e0189618.

Connor RCR. Myocardial damage secondary to brain lesions. *Am Heart J* 1969;78:145-148.

Costagliola G, Orsini A, Coll M, Brugada R, Parisi P, Striano P. The brain-heart interaction in epilepsy: implications for diagnosis, therapy, and SUDEP prevention. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:1557-1568.

Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655-666.

Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000;3:184-190.

Craig AD. How do you feel now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:59-70.

Crouch RL, Thompson JK. Autonomic functions of the cerebral cortex. *J Nerv Mental* 1939;89:328-334.

Dampney RA. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives. *Adv Physiol Educ* 2016;40:283-296.

Dasheiff R, Dickinson L. Sudden unexpected death of epileptic patient due to cardiac arrhythmia after seizure. *Arch Neurol* 1986;43:194-196.

Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1075-1088.

Dhruva A, Bhatnagar T, Sapru HN. Cardiovascular responses to microinjections of glutamate into the nucleus tractus solitarii of unanesthetized supracollicular decerebrate rats. *Brain Res* 1998;801:88-100.

Drolet G, Chalmers J, Blessing W. Vasodepressor neurons in medulla alter cardiac contractility and cardiac output. *Hypertension* 1993;21:210-215.

Dupuis M, van Rijckevorsel K, Evrard F, Dubuisson N, Dupuis F, Van Robays P. Takotsubo syndrome (TKS): a possible mechanism of sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP). *Seizure* 2012;21:51-54.

Elghozi JL. Short-term variability of blood pressure: physiology and pharmacology. *Ann Pharm Fr* 2008;66:158-168.

Eräranta A, Tikkakoski A, Pörsti IH, Byung Gyu Kim et al.: Reduced systemic vascular resistance is the underlying hemodynamic mechanism in nitrate-stimulated vasovagal syncope during head-up tilt-table test. *J Arrhythm* 2017;33:6.

Fan Y, Duncan NW, de Greck M, Northoff G. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:903-911.

Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller JV, Pieper S, Kikinis R. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 2012;30:1323-1341.

Fialho GL, Wolf P, Walz R, Lin K. Epilepsy and ultra-structural heart changes: the role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology? *Seizure* 2019;71:105-1019.

Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012;62:774-781.

Forsgren L, Beghi E, Öun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - A systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-253.

Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grüllenberger R, Innerhofer J, Passath H, Wagner Ch, Haitchi G, Flotzinger D, Pacher R, Wach P. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med* 2006;36:1185-11203.

Fortin J, Haitchi G, Bojiic A, Habenbacher W, Grüllenberger R, Heller A, Pacher R, Wach P, Skrabal F. Validation and verification of the Task Force Monitor. External Paper: Results of clinical studies for FDA 510(k) no. K014063. 2001 Aug; 1–7. Available from:

[https://www.researchgate.net/profile/Juergen\\_Fortin/publication/260343201\\_Validation\\_and\\_verification\\_of\\_the\\_task\\_forceR\\_monitor/links/573852b608ae9ace840cdc14.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Juergen_Fortin/publication/260343201_Validation_and_verification_of_the_task_forceR_monitor/links/573852b608ae9ace840cdc14.pdf)

Frank DW, Dewitt M, Hudgens-Haney M, Schaeffer DJ, Ball BH, Schwarz NF, Hussein AA, Smart LM, Sabatinelli D. Emotion regulation: quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;45:202-211.

Garcia-Larrea L, Perchet C, Creac'h C, Convers P, Peyron R, Laurent B, Mauguière F, Magnin M. Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain* 2010;133:2528-2539.

Gasparini S, Ferlazzo E, Sueri C, Cianci V, Ascoli M, Cavalli SM, Beghi E, Belcastro V, Bianchi A, Benna P, Cantello R, Consoli D, De Falco FA, Di Gennaro G, Gambardella A, Gigli GL, Iudice A, Labate A, Michelucci R, Paciaroni M, Palumbo P, Primavera A, Sartucci F, Striano P, Villani F, Russo E, De Sarro G, Aguglia U; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Hypertension, seizures, and epilepsy: a review on pathophysiology and management. *Neurol Sci* 2019;40:1775-1783.

Giammello F, Cosenza D, Casella C, Granata F, Dell'Aera C, Fazio MC, La Spina P, Grillo F, Cotroneo M, Toscano A, Musolino RF. Isolated Insular Stroke: Clinical Presentation. *Cerebrovasc Dis* 2020;49:10-18.

Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav* 2014;38:172-179.

Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 1979;10:253-259.



Green AL, Hyam JA, Williams C, Wang S, Shlugman D, Stein JF, Paterson DJ, Aziz TZ. Intra-operative deep brain stimulation of the periaqueductal grey matter modulates blood pressure and heart rate variability in humans. *Neuromodulation* 2010;13:174-181.

Green AL, Wang S, Bittar RG, Owen SL, Paterson DJ, Stein JF, Bain PG, Shlugman D, Aziz TZ. Deep brain stimulation: a new treatment for hypertension? *J Clin Neurosci* 2007;14:592-595.

Green AL, Wang S, Owen SL, Xie K, Liu X, Paterson DJ, Stein JF, Bain PG, Aziz TZ. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. *Neuroreport* 2005;16:1741-1745.

Greenhoot JH, Reichenbach DD. Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological, and physiological correlation. *J Neurosurg* 1969;30:521-531.

Grundy D, Schemann M. Enteric nervous system. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:176-182.

Guridi J; Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Guías clínicas para la cirugía de la epilepsia y de los trastornos del movimiento. Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). *Neurocirugía (Astur)*. 2009;20:329-334.

Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: a pooled analysis. *Congest Heart Fail* 2011;17:127-132.

Habib M, Daquin G, Milandre L, Royere ML, Rey M, Lanteri A, Salamon G, Khalil R. Mutism and auditory agnosia due to bilateral insular damage--role of the insula in human communication. *Neuropsychologia* 1995;33:327-339.

Hachinski VC, Smith KE, Silver MD, Gibson CJ, Ciriello J. Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke. *Stroke* 1986;17:387-390.

Hagiwara K, Jung J, Bouet R, Abdallah C, Guénot M, Garcia-Larrea L, Mauguière F, Rheims S, Isnard J. How can we explain the frontal presentation of insular lobe epilepsy? The impact of non-linear analysis of insular seizures. *Clin Neurophysiol* 2017;128:780-791.

Hall RE, Livingston RB, Bloor CM. Orbital cortical influences on cardiovascular dynamics and myocardial structure in conscious monkeys. *J Neurosurg* 1977;46:638-647.

Hempel KG, Jahanbekam A, Elger CE, Surges R. Seizure-related modulation of systemic arterial blood pressure in focal epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:1709-1718.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991;32:429-445.

Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A; ILAE Commission on Epidemiology; Subcommittee on Mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011;52:1150-1159.

Hoff EC, Green HD. Cardiovascular reactions induced by electrical stimulation of the cerebral cortex. *Am J Physiol* 1936;117:411-422.

Hoffman BL, Rasmussen T. Stimulation studies of insular cortex of *Macaca mulatta*. *J Neurophysiol* 1953;16:343-351.

Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, Nielsen JB, Rasmussen PV, Haunsø S, Sabers A, Uldall P, Tfelt-Hansen J. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. *Epilepsia* 2013;54:1613-1620.

Horowitz SG, Skudlarski P, Gore JC. Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task. *Magn Reson Imaging* 2002;20:319-325.

Hsu S, Hwang K, Chu H. A study of the cardiovascular changes induced by stimulation of the motor cortex in dogs. *Am J Physiol* 1942;137:468-472.

Hyam JA, Kringelbach ML, Silburn PA, Aziz TZ, Green AL. The autonomic effects of deep brain stimulation--a therapeutic opportunity. *Nat Rev Neurol* 2012;8:391-400.

Ilies C, Grudev G, Hedderich J, Renner J, Steinfath M, Bein B, Haake N, Hanss R. Comparison of a continuous noninvasive arterial pressure device with invasive measurements in cardiovascular postsurgical intensive care patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:20-28.

Indovina I, Riccelli R, Chiarella G, Petrolo C, Augimeri A, Giofrè L, Lacquaniti F, Staab JP, Passamonti L. Role of the Insula and Vestibular System in Patients with Chronic Subjective Dizziness: An fMRI Study Using Sound-Evoked Vestibular Stimulation. *Front Behav Neurosci* 2015;9:334.

Inman CS, Bijanki KR, Bass DI, Gross RE, Hamann S, Willie JT. Human amygdala stimulation effects on emotion physiology and emotional experience. *Neuropsychologia* 2020;145:106722.

Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004;45:1079-1090.

Jakab A, Molnár PP, Bogner P, Béres M, Berényi EL. Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain Topogr* 2012;25:264-271.

Jensen KB, Regenbogen C, Ohse MC, Frasnelli J, Freiherr J, Lundström JN. Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain* 2016;157:1279-1286.

Jezzini A, Rozzi S, Borra E, Gallese V, Caruana F, Gerbella M. A shared neural network for emotional expression and perception: an anatomical study in the macaque monkey. *Front Behav Neurosci* 2015;9:243.

Johnstone T, van Reekum CM, Oakes TR, Davidson RJ. The voice of emotion: an fMRI study of neural responses to angry and happy vocal expressions. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2006;1:242-249.

Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, Jordan J, Shannon JR, Quaipe RA, Seals DR. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation* 2001;104:2424-2429.

Kaada BR, Pribram KH, Epstein JA. Respiratory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insula, orbital surface and cingulate gyrus: a preliminary report. *J Neurophysiol* 1949;12:347-356.

Kaada BR. Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of rhinencephalic and other structures in primates, cat, and dog: a study of responses from the limbic, subcallosal, orbito-insular, piriform and temporal cortex, hippocampus-fornix and amygdala. *Acta Physiol Scand Suppl* 1951;24:1-262.

Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Lachaux JP, Ryvlin P. Invasive EEG in the definition of the seizure onset zone: Depth electrodes. New York: Elsevier, 2004. Pages 109-133.

Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, Schwab S, Köhrmann M. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors--a systematic, prospective analysis. *Stroke* 2012;43:2892-2897.

Kardos A, Watterich G, de Menezes R, Csanády M, Casadei B, Rudas L. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension* 2001;37:911-916.

Kato Y, Muramatsu T, Kato M, Shintani M, Kashima H. Activation of right insular cortex during imaginary speech articulation. *Neuroreport* 2007;18:505-509.

Kirouac GJ, Ciriello J. Cardiovascular depressor responses to stimulation of substantia nigra and ventral tegmental area. *Am J Physiol* 1997;273:H2549-H2557.

Klingelhöfer J, Sander D. Cardiovascular consequences of clinical stroke. *Baillieres Clin Neurol* 1997;6:309-335.

Knuepfer MM, Johnson AK, Brody MJ. Identification of brainstem projections mediating hemodynamic responses to stimulation of the anteroventral third ventricle (AV3V) region. *Brain Res* 1984;294:305-314.

Koelsch S, Fritz T, V Cramon DY, Müller K, Friederici AD. Investigating emotion with music: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2006;27:239-250.

Kremer WF. Blood pressure changes in response to electrical and chemical stimulation of the cerebral cortex. *Fed Proc* 1947;6(1, pt 2):145.

Kurth F, Eickhoff SB, Schleicher A, Hoemke L, Zilles K, Amunts K. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb Cortex* 2010;20:1448-1461.

La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13:191-207.

Lacuey Lecumberri, Nuria. Human autonomic and respiratory responses to direct cortical electrical stimulation. Repositorio PhD Universitat Autònoma de Barcelona. Fecha de defensa: 14-09-2018. Available from: <http://hdl.handle.net/10803/666840>

Lacuey N, Hampson JP, Theeranaew W, Zonjy B, Vithala A, Hupp NJ, Loparo KA, Miller JP, Lhatoo SD. Cortical Structures Associated With Human Blood Pressure Control. *JAMA Neurol* 2018;1:194-202.

Lagarde S, Singh R, Bartolomei F, Guedj E. Insular interictal positron emission tomography hypometabolism in patients with ictal asystole. *Epilepsia* 2021;62:e117-e122.

Laredo C, Zhao Y, Rudilosso S, Renú A, Pariente JC, Chamorro Á, Urra X. Prognostic Significance of Infarct Size and Location: The Case of Insular Stroke. *Sci Rep* 2018;8:9498.

Leung H, Schindler K, Kwan P, Elger C. Asystole induced by electrical stimulation of the left cingulate gyrus. *Epileptic Disord* 2007;9:77-81.

Livingston RB, Chapman WP, Livingston KE. Stimulation of orbital surface of man prior to frontal lobotomy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1948;27(1 vol.):421-432.

Lopez C, Blanke O, Mast FW. The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience* 2012;212:159-179.

Lüders HO, Schuele SU, McIntyre C. General Principles of Cortical Mapping by Electrical Stimulation, In: Lüders HO, *Textbook of Epilepsy Surgery*, London, Informa, 2008, Pages 963-977.

Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:417-426.

MacLean PD. Psychosomatic disease and the 'visceral brain': recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med* 1949;11:338-353.

Magnaes B, Nornes H. Circulatory and respiratory changes in spontaneous epileptic seizures in man. *Eur Neurol* 1974;12:104-115.

Marchenko V, Sapru HN. Cardiovascular responses to chemical stimulation of the lateral tegmental field and adjacent medullary reticular formation in the rat. *Brain Res* 2003;977:247-260.

Marins FR, Iddings JA, Fontes MA, Filosa JA. Evidence that remodeling of insular cortex neurovascular unit contributes to hypertension-related sympathoexcitation. *Physiol Rep* 2017;5:e13156.

Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Le Goualher G, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:1293-1322.

Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 1995;2:89-101.

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;76:609-619.

Mazzola L, Mauguière F, Isnard J. Electrical Stimulations of the Human Insula: Their Contribution to the Ictal Semiology of Insular Seizures. *J Clin Neurophysiol* 2017a;34:307-314.

Mazzola L, Royet JP, Catenoix H, Montavont A, Isnard J, Mauguière F. Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula. *Ann Neurol* 2017b;82:360-370.

McIntosh RC, Lobo JD, Yang A, Schneiderman N. Brainstem network connectivity with mid-anterior insula predicts lower systolic blood pressure at rest in older adults with hypertension. *J Hum Hypertens* 2021;35:1098-1108.

Médigue C, Girard A, Laude D, Monti A, Wargon M, Elghozi JL. Relationship between pulse interval and respiratory sinus arrhythmia: a time- and frequency-domain analysis of the effects of atropine. *Pflugers Arch* 2001;441:650-655.

Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. I Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 1982;212:1-22.

Mesulam MM, Mufson EJ. The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity and function. In: Peters A, Jones EG (eds) Cerebral cortex, vol 4. Plenum Press, New York, 1985, Pages 179-226.

Mesulam M. Behavioural neuroanatomy: large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and the hemispheric specializations. In: Mesulam, M. (Ed.), Principles of Behavioural and Cognitive Neurology, 2000, Pages 1-120.

Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport* 2004;15:357-361.

Miyawaki T, Kawamura H, Komatsu K, Yasugi T. Chemical stimulation of the locus coeruleus: inhibitory effects on hemodynamics and renal sympathetic nerve activity. *Brain Res* 1991;568:101-108.

Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Insular cortex atrophy as an independent determinant of disrupted diurnal rhythm of ambulatory blood pressure in elderly hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:723-729.

Nagai M, Hoshide S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: A new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;4:174-182.

Nagoa M, Takeda K, Komori T, Isozaki E, Hirai S. Apraxia of speech associated with an infarct in the precentral gyrus of the insula. *Neuroradiology* 1999;41:356-357.

Naidich TP, Kang E, Fatterpekar GM, Delman BN, Gultekin SH, Wolfe D, Ortiz O, Yousry I, Weismann M, Yousry TA. The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:222-232.

Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:227-233.

Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood Pressure in Seizures and Epilepsy. *Front Neurol* 2019a;10:501.

Nass RD, Motloch LJ, Paar V, Lichtenauer M, Baumann J, Zur B, Hoppe UC, Holdenrieder S, Elger CE, Surges R. Blood markers of cardiac stress after generalized convulsive seizures. *Epilepsia* 2019b;60:201-210.

Nass RD, Sassen R, Elger CE, Surges R. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure* 2017;47:51-65.

Nei M, Mintzer S, Skidmore C, Sperling MR, Ho RT. Heart rate and blood pressure in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Res* 2016;122:44-46.

Neuberger K. Ueber die Herzmuskelveränderungen bei Epileptikern und ihre Beziehungen zur Angina Pectoris. *Frankf Z Pathol* 1933;46:14-42.

Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;83:1968Y1977.

Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux JM, Carmant L, Saint-Hilaire JM, Giard N, Cossette P, Bouthillier A. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:510-520.

Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:888Y893.

O'Callaghan EL, Hart EC, Sims-Williams H, Javed S, Burchell AE, Papouchado M, Tank J, Heusser K, Jordan J, Menne J, Haller H, Nightingale AK, Paton JF, Patel NK. Chronic Deep Brain Stimulation Decreases Blood Pressure and Sympathetic Nerve Activity in a Drug- and Device-Resistant Hypertensive Patient. *Hypertension* 2017;69:522-528.

Oppenheimer S, Cechetto D. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Research* 1990;533:66-72.

Oppenheimer S, Cechetto D. The insular cortex and the regulation of cardiac function. *Compr Physiol* 2016;6:1081-1133.

Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992a;42:1727-1732.

Oppenheimer SM, Kedem G, Martin WM. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin Auton Res* 1996;6:131-140.

Oppenheimer, Saleh, Cechetto. Lateral hypothalamic area neurotransmission and neuromodulation of the specific cardiac effects of insular cortex stimulation. *Brain Research* 1992b;581:133-142.

Oppenheimer, Wilson, Guiraudon, Cechetto. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death?. *Brain Research* 1991;551:115-121.

Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guénot M, Fischer C, Mauguière F. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:681-686.

Padley T, Hauser W. Sudden death in epilepsy: a wake-up call for management. *Lancet* 2002;359:1790-1791.

Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 1937;38:725-743.

Patel NK, Javed S, Khan S, Papouchado M, Malizia AL, Pickering AE, Paton JF. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. *Neurology* 2011;76:405-407.

Penfield W, Faulk Jr ME. The insula: further observations on its function. *Brain* 1955;78:445-470.

Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the brain*. Boston: Little Brown, 1954.

Penner J, Ford KA, Taylor R, Schaefer B, Théberge J, Neufeld RW, Osuch EA, Menon RS, Rajakumar N, Allman JM, Williamson PC. Medial Prefrontal and Anterior Insular Connectivity in Early Schizophrenia and Major Depressive Disorder: A Resting Functional MRI Evaluation of Large-Scale Brain Network Models. *Front Hum Neurosci* 2016;10:132.

Pereira EA, Wang S, Paterson DJ, Stein JF, Aziz TZ, Green AL. Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation. *J Clin Neurosci* 2010;17:124-127.

Poh MZ, Loddenkemper T, Reinsberger C, Swenson NC, Goyal S, Madsen JR, Picard RW. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology* 2012;78:1868-1876.

Ponchon P, Elghozi JL. Contribution of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems to short-term variability of blood pressure in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1996;297:61-70.

Pool JL, Ransohoff J. Autonomic effects on stimulating rostral portion of cingulate gyri in man. *J Neurophysiol* 1949;12:385-392.

Pritchard TC, Macaluso DA, Eslinger PJ. Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behav Neurosci* 1999;113:663-671.

Pugnaghi M, Meletti S, Castana L, Francione S, Nobili L, Mai R, Tassi L. Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2049-2058.

Rajakulendran S, Nashef L. Postictal generalized EEG suppression and SUDEP: a review. *J Clin Neurophysiol* 2015;32:14-20.

Rasoulpanah M, Kharazmi F, Hatam M. Evaluation of GABA Receptors of Ventral Tegmental Area in Cardiovascular Responses in Rat. *Iran J Med Sci* 2014;39:374-381.

Ravindran K, Powell KL, Todaro M, O'Brien TJ. The pathophysiology of cardiac dysfunction in epilepsy. *Epilepsy Res* 2016;127:19-29.

Reil JC. Untersuchungen über den Bau des großen Gehirns im Menschen: Vierte Fortsetzung VIII. *Arch physiol Halle* 1809;9:136-146.



Remedios R, Logothetis NK, Kayser C. An auditory region in the primate insular cortex responding preferentially to vocal communication sounds. *J. Neurosci* 2009;29:1034-1045.

Robles-Cabrera A, Michel-Chávez A, Callejas-Rojas RC, Malamud-Kessler C, Delgado G, Estañol-Vidal B. The cardiovagal, cardiosympathetic and vasosympathetic arterial baroreflexes and the neural control of short-term blood pressure. *Rev Neurol* 2014;59:508-516.

Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, Von Oertzen J, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003;44:179-185.

Rolls ET. Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. *Brain Cogn* 2016;110:4-19.

Rose M. Die Inselrinde des Menschen und der Tiere. *J Psychol Neurol* 1928;37:467-624.

Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, Boon P, Crespel A, Dworetzky BA, Høgenhaven H, Lerche H, Maillard L, Malter MP, Marchal C, Murthy JM, Nitsche M, Pataraiia E, Rabben T, Rheims S, Sadzot B, Schulze-Bonhage A, Seyal M, So EL, Spitz M, Szucs A, Tan M, Tao JX, Tomson T. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966-977.

Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007;116:77-84.

Sanchez-Larsen A, Fernandez-Perez I, Principe A, Ley M, Rocamora R. SUDEP in Spain: An Epilepsy Monitoring Unit based case series. *Seizure* 2019;69:258-264.

Sanchez-Larsen A, Aznar-Lain G, Benito B, Principe A, Ley M, Tauste Campo A, Rocamora R. Post-ictal atrial fibrillation detected during video-EEG monitoring: Case report, proposed physiopathologic mechanism and therapeutic considerations. *Epilepsy Behav Case Rep* 2017;8:40-43.

Sander D, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke* 1994;25:1730-1737.

Sander D, Klingelhöfer J. Stroke-Associated Pathological Sympathetic Activation Related to Size of Infarction and Extent of Insular Damage. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:381-385.

Sauleau P, Raoul S, Lallement F, Rivier I, Drapier S, Lajat Y, Verin M. Motor and non motor effects during intraoperative subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol* 2005;252:457-464.

Scheitz JF, Erdur H, Haeusler KG, Audebert HJ, Roser M, Laufs U, Endres M, Nolte CH. Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial

fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study. *Stroke* 2015;46:1196-1201.

Schulz SM. Neural correlates of heart-focused interoception: a functional magnetic resonance imaging meta-analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016;371:20160018.

Scorza FA, Almeida ACG, Scorza CA, Finsterer J. Sudden death in a patient with epilepsy and arterial hypertension: time for re-assessment. *Clinics (Sao Paulo)* 2021;76:e3023.

Scorza FA, Arida RM, Cysneiros RM, Terra VC, Sonoda EY, de Albuquerque M, Cavalheiro EA. The brain-heart connection: implications for understanding sudden unexpected death in epilepsy. *Cardiol J* 2009;16:394-399.

Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, Farrar JT, Tracey I. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci* 2015;18:499-500.

Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, Vázquez-Gutierrez F, Santos-Lasaosa S, Mendez-Lucena C, Redondo-Verge L, Tejero-Juste C, Morandeira-Rivas C, Sancho-Rieger J, Matías-Guiu J. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci World J* 2015;2015:602710.

Seubert J, Freiherr J, Djordjevic J, Lundström JN. Statistical localization of human olfactory cortex. *Neuroimage* 2013;66:333-342.

Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:725-737.

Sharma M, Kumar A, Sinha DK, Talwar R. Refractory hypotension in post-operative setting with raised intracranial pressure: insula at play? *Br J Neurosurg* 2021:1-4.

Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2018;10:17-28.

Karama S, Lecours AR, Leroux JM, Bourgouin P, Beaudoin G, Joubert S, Beauregard M. Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* 2002;16:1-13.

Shmueli S, van der Lende M, Lamberts RJ, Sander JW, Thijs RD. The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure* 2017;44:176-183.

Showers M, Crosby E. Somatic and visceral responses from the cingulate gyrus. *Neurology* 1958;8:561-565.

Simon RP, Aminoff MJ, Benowitz NL. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. *Neurology* 1984;34:255-257.

Sinning Ch, Keller T, Abegunewardene N, Kreitner KF, Münzel T, Blankenberg S. Tako-Tsubo syndrome: dying of a broken heart? *Clin Res Cardiol* 2010;99:771-780.

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;39:701-711

Small DM. Taste representation in the human insula. *Brain Struct Funct* 2010;214:551-561.

Smith WK. The functional significance of the rostral cingular cortex as revealed by its responses to electrical excitation. *J Neurophysiol* 1945;8:241-255.

Spencer SE, Sawyer WB, Loewy AD. Cardiovascular effects produced by L-glutamate stimulation of the lateral hypothalamic area. *Am J Physiol* 1989;257(Pt 2):H540-H552.

Spencer SE, Sawyer WB, Loewy AD. L-glutamate stimulation of the zona incerta in the rat decreases heart rate and blood pressure. *Brain Res* 1988;458:72-81.

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 USA* 2008;105:12569-12574.

Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, Koubeissi M, Lüders HO. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct* 2011;216:137-149.

Sun W, Panneton WM. Negative chronotropism of the heart is inhibited with lesions of the caudal medulla in the rat. *Brain Res* 2001;908:208-212.

Szczurkowska PJ, Polonis K, Becari C, Hoffmann M, Narkiewicz K, Chrostowska M. Epilepsy and hypertension: The possible link for sudden unexpected death in epilepsy? *Cardiol J* 2021;28:330-335.

Taggart P, Critchley H, van Duijvendoden S, Lambiase PD. Significance of neuro-cardiac control mechanisms governed by higher regions of the brain. *Auton Neurosci* 2016;199:54-65.

Tanriover N, Rhoton AL Jr, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J Neurosurg* 2004;100:891-922.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.

Tchekalarova JD, Ivanova N, Atanasova D, Pechlivanova DM, Lazarov N, Kortenska L, Mitreva R, Lozanov V, Stoynev A. Long-term treatment with losartan attenuates seizure activity and neuronal damage without affecting behavioral changes in a model of comorbid hypertension and epilepsy. *Cell Mol Neurobiol* 2016;36:927-941.

Thornton JM, Aziz T, Schlugman D, Paterson DJ. Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans. *J Physiol* 2002;539:615-621.

Tigaran S, Molgaard H, McClelland, Dam M, Jaffe AS. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology* 2003;60:492-495.

Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999;30:1307-1311.

Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7:1021-1031.

Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:300-306.

Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:55-61.

Ueda H. Arrhythmias produced by cerebral stimulation. *Jpn Circ J* 1962;26:225-230.

van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:69-74.

Verhagen JV, Kadohisa M, Rolls ET. Primate insular/opercular taste cortex: neuronal representations of the viscosity, fat texture, grittiness, temperature and taste of foods. *J Neurophysiol* 2004;92:1685-1699.

Vincent JL. Understanding cardiac output. *Crit Care* 2008;12:174.

Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993;24:26-30.

Vogt C, Vogt O. Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol* 1919;25:279-461.

von Economo C, Koskinas GN. Die Cytoarchitectonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Berlin: Springer, 1925.

Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001; 27;56:519-525.

Wall PD, Davis GD. Three cerebral cortical systems affecting autonomic function. *J Neurophysiol* 1951;14:507-517.

Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, Steinhagen V, Abu-Mugheisib M, Grossmann A, Zingler C, Benecke R. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression. *Eur J Neurol* 2013;20:153-159.

Wang TD, Wu CC, Lee YT. Myocardial stunning after cerebral infarction. *Int J Cardiol* 1997;58:308-311.

Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 2003;40:655-664.

Wilner AN, Sharma BK, Soucy A, Thompson A, Krueger A. Common comorbidities in women and men with epilepsy and the relationship between number of comorbidities and health plan paid costs in 2010. *Epilepsy Behav* 2014;32:15-20.

Wise RSJ, Green J, Buchel C, Scott SK. Brain regions involved in articulation. *Lancet* 1999;353:1057-1061.

Yakovlev PJ. Motility, behavior and the brain; stereodynamic organization and neural coordinates of behavior. *J Nerv Ment Dis* 1948;107:313-335.

Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DF. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 1991;303:355-374.

Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 1990;63:689-700.

Yeung AWK, Goto TK, Leung WK. Basic taste processing recruits bilateral anteroventral and middle dorsal insulae: meta-analysis of fMRI studies. *Brain Behav* 2017;7:e00655.

Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008;64:547-554.

You SM, Jo HJ, Cho BH, Song JY, Kim DY, Hwang YH, Shon YM, Seo DW, Kim IY. Comparing Ictal Cardiac Autonomic Changes in Patients with Frontal Lobe Epilepsy and Temporal Lobe Epilepsy by Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Analysis. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:666.

Ziljmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia* 2002;43:847-854.

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;83:75-86.

## 9. ANEXOS

### 9.1. Artículo 1

Sanchez Larsen A, Principe A, Ley Nacher M, Rocamora R.  
[Characterization of the cardiac regulatory function of the human insula.](#) Epilepsia 2021;62(Suppl 3):256-257.  
<https://doi.org/10.1111/epi.17079>

**Results:** Stimulation was activated in 32 patients and performed for at least six months. The seizure frequency showed a significant decrease to 53% of the counted seizures in month 6 compared to baseline ( $p < 0.001$ ). The overall mean seizure frequency, evaluated on a group level, fell from 33.7/month to 17.3/month, corresponding to a 53.13% responder rate after 6 months of stimulation (95% CI: 34.74–70.91%). Implantation-related adverse events were mild and transient and mostly consisted of local pain at the implantation site. In the stimulation period, there were no serious adverse events considered related to the neurostimulation.

**Conclusion:** Data from this meta-analysis of two unblinded, prospective trials with the EASEE System suggest that transcranial electrical stimulation of the epileptic focus is an effective and well tolerated novel treatment approach for patients with pharmacoresistant focal epilepsy.

### 111 | Results of Vagal Nerve Stimulation in a cohort of difficult to treat epilepsy occurring in rare disease

D. Grioni<sup>1</sup>; D. Dunca<sup>1</sup>; L. Fiori<sup>2</sup>; A. Landi<sup>3</sup>; A. Trezza<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Villa Santa Maria, Tavernerio, Italy; <sup>2</sup>San Gerardo Hospital, Neurosurgery Clinic, Monza, Italy; <sup>3</sup>University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy

**Purpose:** The aim of our work is describe the outcome of difficult to treat epilepsy in a cohort of pediatric patients affected by rare disease treated with Vagal Nerve Stimulation.

**Methods:** Retrospective inclusion criteria were: a diagnosis of genetic rare disease suspected or confirmed by genetic tests, the occurrence of difficult to treat epilepsy defined as the failure of almost two anti-epileptic drugs, the lack of major malformation of cortical development (only normal or minimal alteration in MRI studies) and a follow-up > 1 year.

**Results:** Among 65 patients implanted between 2007 and 2021, we collected 12 patients (5 female, 7 male) affected by rare disease implanted at the mean age of 8 years (1–14 years), having a history of difficult to treat focal or generalized epilepsy before the implant ranging from 6 months until 8 years and a mean follow up after the implant of 6 years (2–12 years). Currently 3 out of 11 patients are seizures free, 2 out of 11 patient are in McHugh 1A scoring, 6 are in 2A and one is unchanged (class V). Regarding the patients currently seizures free, one presented with atypical absences (SRPX2 gene), one with focal seizures evolving in drop attacks (16p11.2 deletion) and one with long lasting hypotonic lateralized seizures (unknown syndrome). The unchanged patient (unknown syndrome) didn't benefit from VNS but the reintroduction

of CBZ after the implant decreased > 50% the frequency of the seizures.

**Conclusions:** VNS could be an option for difficult to treat epilepsy in rare disease without major malformation of cortical development. Because the lack of evidence of the appropriateness of resective surgery in these conditions, VNS could be the first option after the failure of 2 or 3 appropriate trials with anti epileptic drugs.

### 125 | Insular function in blood pressure and systemic vascular resistance regulation

A. Sanchez-Larsen<sup>1,2</sup>; A. Principe<sup>2</sup>; M. Ley<sup>2</sup>; R. Rocamora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Department of Neurology, Albacete, Spain; <sup>2</sup>Hospital del Mar, Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Barcelona, Spain

**Purpose:** The insula is a brain area involved in the integration of viscerosensory afferences and the modulation of autonomic responses. Its role in vascular regulation is not well defined, and its characterization would help in the semiological localization of the epileptogenic zone and could be of great relevance in the understanding and prevention of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). This study aims to analyze the blood pressure (BP) and systemic vascular resistance (SVR) changes after functional activation of different insular regions through direct electrical stimulation (E-stim).

**Methods:** An observational, prospective study was conducted, including epileptic patients admitted for stereo-electroencephalographic recording. Patients with deep electrodes implanted in the insular cortex in whom high-frequency E-stim were performed were included. Patients with anatomical or electrophysiological insular abnormalities and those in whom E-stim produced epileptic discharges or subjective symptoms were excluded from the analyses. BP and SVR were recorded beat-to-beat and their variations after insular E-stim were analyzed and compared with control E-stim of cortical non-eloquent brain regions and sham stimulations.

**Results:** Fourteen patients were included, 5 implanted in the right insula and 9 in the left one. 115 E-stim were performed in the insular cortex (56 in the right insula and 59 in the left), 46 in control electrodes, and 12 sham stimulations. E-stim of the right insula induced a mild increase in BP and SVR (only significant in posterior right insula), whereas stimulation of the left insula produced a mild decrease in BP with no changes in SVR. The greater responses occurred in both posterior insulas. Control and sham stimulations did not induce BP or SVR changes.



**Conclusion:** These results suggest an interhemispheric difference in insular vascular regulatory function, with a right sympathetic and a left parasympathetic functional predominance. Seizure-related vascular fluctuations may have a role in the pathogenesis of SUDEP.

### 129 | Vagus nerve stimulation in a real-life setting: indications, results and the search for beneficial profiles in a Brazilian cohort

I. D'Andrea<sup>1</sup>; D. Bezerra<sup>2</sup>; H. Prado<sup>1</sup>; L. Pinto<sup>3</sup>; L. De Paola<sup>4</sup>; A. Oliveira<sup>5</sup>; F. Arruda<sup>6</sup>; T. Romão<sup>1</sup>; V. Lessa<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Epilepsy Department, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>2</sup>Centro Universitário ABC, Neuroscience Department, Santo André, Brazil; <sup>3</sup>São Paulo University – USP, Epilepsy Department, São Paulo, Brazil; <sup>4</sup>EPICENTRO, Curitiba, Brazil; <sup>5</sup>NATE (Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias) do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brazil; <sup>6</sup>Departamento de Neurofisiologia e do Centro de Tratamento de Epilepsia do Instituto de Neurologia de Goiânia., Goiânia, Brazil

**Purpose:** Vagus nerve stimulation (VNS) therapy is an established treatment for pharmacoresistant patients that reduces seizure frequency by at least 50% in about half of patients, but the characteristics of the patients with the best response have not yet been identified. Thus, it is important to try to identify the profile of patients who would have the best response in order to guide early indication and better patient selection.

**Methods:** Retrospective study evaluating vagus nerve stimulation (VNS) as adjuvant therapy for drug resistant patients with epilepsy from six epilepsy centers in Brazil. Data from 192 patients were analysed, ages between three and 69 years old and all patients had at least six months of therapy to be included.

**Results:** The seizure control outcomes were classified according to modified Engel classification and in general, the response rate (>50% seizure reduction) after VNS implantation was 65.6% with nine patients (4.7%) become seizure free. The univariate and multivariate analyses have shown an association of response to treatment with female gender (OR: 2.60;  $p = 0.008$ ), focal interictal epileptiform discharges on EEG (OR: 2.28;  $p = 0.050$ ), focal seizure pattern (OR: 2.25,  $p = 0.055$ ) and previous neurosurgery (OR: 0.41,  $p = 0.019$ ).

**Conclusion:** VNS therapy in this Brazilian series of children and adults with drug resistant epilepsy showed 66.5% of response to treatment (crisis reduction >50%), independently of age. Predictive factors for better response to VNS therapy in this population were female gender, no previous neurosurgery, focal interictal epileptiform activity,

and focal seizure pattern. VNS therapy should be considered both in adults and in children with drug-resistant epilepsy.

### 207 | Vagal nerve stimulation mediated perturbation alters EEG connectivity in epileptic patients: a graph theory connectivity study

G. Assenza<sup>1</sup>; J. Lanzone<sup>2</sup>; M. Boscarino<sup>1</sup>; L. Ricci<sup>1</sup>; C. Vico<sup>1</sup>; F. Narducci<sup>1</sup>; B. Sancetta<sup>1</sup>; T. Tufo<sup>3</sup>; V. Di Lazzaro<sup>1</sup>; M. Tombini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Campus Bio-Medico University of Rome, Neurology, Neurophysiology and Neurobiology Unit, Rome, Italy;

<sup>2</sup>IRCCS Salvatore Maugeri Foundation, Institute of Milan, Neurorehabilitation Department, Milan, Italy;

<sup>3</sup>Fondazione Polclinico Gemelli, Functional Neurosurgery, Rome, Italy

**Purpose:** Vagal Nerve Stimulation (VNS) is an effective treatment for patients with Drug Resistant (DR) epilepsy that are not eligible for surgery. Albeit the effectiveness of VNS has been thoroughly corroborated, little is known about how VNS works. Our aim is to leverage the quantitative Electroencephalography (qEEG) to study how the brain reacts to VNSs perturbation.

**Methods:** Eighteen patients ( $n = 18$ ) affected by DR epilepsy were longitudinally enrolled in our study. High definition EEG (64 channels) was recorded during VNS stimulation, an EEG channel placed on the VNS generator allowed to detect periods of stimulation (VNS-ON), periods preceding the stimulation (VNS-OFF) and following the stimulation (post-VNS). We used qEEG analysis to assess changes in spectral activity and network connectivity (weighted phase lag index, wPLI) that characterize these conditions. Graph theory metrics were used to calculate differences in network distribution in the studied spectral bands.

**Results:** No differences were found in spectral activity between ON, OFF and post-VNS conditions. Graph theory instead showed consistent changes in network organization expressed by Small World Index (SWI), Betweenness Centrality (BtwC) and Global Efficiency (gE). These differences are most significant in the slow EEG bands (Delta 0.5–3 Hz, Theta 4–7 Hz) and could imply that VNS acts on the diffusion of epileptic network.

**Conclusion:** VNS has a significant effect, by perturbing brain network activity as assessed by qEEG connectivity.

9.2. Artículo 2

Sanchez-Larsen A, Principe A, Ley M, Navarro-Cuartero J, Rocamora R. [Characterization of the Insular Role in Cardiac Function through Intracranial Electrical Stimulation of the Human Insula](#). Ann Neurol. 2021;89:1172-1180. <https://doi.org/10.1002/ana.26074>

# Characterization of the Insular Role in Cardiac Function through Intracranial Electrical Stimulation of the Human Insula

Alvaro Sanchez-Larsen, MD,<sup>1,2,3</sup> Alessandro Principe, MD, PhD,<sup>1,2,4</sup> Miguel Ley, MD,<sup>1</sup> Javier Navarro-Cuartero, MD,<sup>5,6</sup> and Rodrigo Rocamora, MD, PhD<sup>1,2,4</sup>

**Objective:** The link between brain function and cardiovascular dynamics is an important issue yet to be elucidated completely. The insula is a neocortical brain area that is thought to have a cardiac chronotropic regulatory function, but its role in cardiac contractility is unknown. We aimed to analyze the variability in heart rate and cardiac contractility after functional activation of different insular regions through direct electrical stimulation (E-stim) in humans.

**Methods:** This was an observational, prospective study, including patients admitted for stereo-electroencephalographic recording because of refractory epilepsy, in whom the insular cortex was implanted. Patients with anatomical or electrophysiological insular abnormalities and those in whom E-stim produced subjective symptoms were excluded. Variations in heart rate (HR), stroke volume (SV), and cardiac output (CO) were analyzed during insular E-stim and compared with control E-stim of non-eloquent brain regions and sham stimulations.

**Results:** Ten patients were included, 5 implanted in the right insula (52 E-stim) and 5 in the left (37 E-stim). Demographic and clinical characteristics of both groups were similar. E-stim of both right and left insulas induced a significant decrease of the CO and HR, and an increase of the SV. E-stim of control electrodes and sham stimulations were not associated with variations in cardiac function. Blood pressure and respiratory rate remained unaltered.

**Interpretation:** Our results suggest a direct chronotropic and inotropic cardiac depressor function of the right and left insulas. The evidence of an insular direct cardiac regulatory function might open a path in the prevention or treatment of heart failure, arrhythmias, and sudden unexpected death in epilepsy.

ANN NEUROL 2021;00:1–9

Homeostasis of the human body requires the precise function and adaptation of different complex systems. The cardiovascular system is modulated by the autonomic nervous system, which facilitates cardiac accommodation to both internal and external requirements. Central control of the autonomic nervous system is carried out by a complex neuronal network that consists of several cortical areas (anterior cingulate, ventromedial prefrontal cortex, inferior frontal gyrus, and insula), the amygdala, hypothalamus, periaqueductal gray matter, parabrachial nucleus, solitary nucleus, and the

ventrolateral spinal cord.<sup>1–8</sup> This central autonomic network receives viscerosensory, humoral, and exteroceptive information and provides an integrated response.

The role of the forebrain in regulation of the cardiovascular system remains unclear. Observational studies highlight alterations in heart function and rhythm after brain cortical injuries,<sup>9,10</sup> and it is known that heart failure can be associated with some changes in the brain.<sup>11</sup> An important cortical area involved in the integration of viscerosensory afferents and the modulation of autonomic efferences is the insular lobe.<sup>1–3,12</sup> The insula is

View this article online at [wileyonlinelibrary.com](https://www.wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/ana.26074

Received Dec 30, 2020, and in revised form Mar 22, 2021. Accepted for publication Mar 24, 2021.

Address correspondence to Dr Alvaro Sanchez-Larsen, Department of Neurology, Hospital del Mar, Passeig Maritim 25, E-08003 Barcelona, Spain. E-mail: [aa.sanchezlarsen@gmail.com](mailto:aa.sanchezlarsen@gmail.com)

From the <sup>1</sup>Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Member of ERN EpiCARE, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Faculty of Health and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Department of Neurology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain; <sup>4</sup>Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain; <sup>5</sup>Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain; and <sup>6</sup>Department of Cardiology, Hospital de Hellin, Albacete, Spain

Additional supporting information can be found in the online version of this article.

interconnected extensively with parietal somatosensory associative areas, mesial regions of the frontal and temporal lobes, and subcortical nuclei such as the lateral hypothalamus, different thalamic subnuclei, and the ventral tegmental area.<sup>13</sup> The influence of the insula in cardiovascular regulation has been supported by experimental and clinical literature,<sup>3</sup> but most of the current knowledge of this insular function has been obtained from animal experiments and the functional deficits observed after insular damage in humans.

Exploring the function of selected brain areas during its normal functioning in humans (ie, in a conscious, non-medicated patient) is challenging. Although functional magnetic resonance imaging may be a safe way to explore the correlation of brain and cardiovascular function, this methodology lacks the capacity to distinguish pulsatility artifacts and/or coactivation artifacts from distant unrelated structures. Direct electrical stimulation (E-stim) through intracranial electrodes allows the possibility of studying the direct effect produced by the functional activation of a specific brain area. Currently, E-stim of deep brain electrodes implanted as a presurgical approach in patients with refractory epilepsy is performed safely in awake patients, conferring a unique opportunity to assess brain functional organization. In humans, only a few studies have evaluated heart rate (HR) variation after brain E-stim,<sup>8,14–18</sup> revealing a cardiac chronotropic function of the insula, albeit the cardiac responses were different depending on the study. These differences might be explained by variations in the electrode placements within the broad insular area, considering the viscerotopic organization of the insular functions.<sup>12</sup> So far, no study has evaluated cardiac contractility after brain stimulation in humans. The main objective of the present study was to analyze the variability in HR and cardiac contractility after functional activation of different insular regions through direct electrical stimulation during a routine presurgical stereo-electroencephalographic (SEEG) study.

## Patients and Methods

### **Study Design and Patient Selection**

We performed an observational, prospective study, including adult patients admitted for SEEG because of refractory focal epilepsy between May 2017 and December 2019. Patients with  $\geq 1$  deep electrode implanted in the insular cortex were included. For each patient, electrode positions were planned based on the suspected epileptogenic zone according to clinical history, seizure semiology, neuroimaging, and noninvasive video-electroencephalographic monitoring. Patients with a history of cardiovascular disease (eg, hypertension, heart failure, arrhythmias) or

taking medication that could modulate cardiovascular tone were excluded. In order to evaluate only physiological, reproducible responses and to reject those coming from pathological brain areas, patients with insular lesions or a history of brain surgery were excluded. For the same reason, patients were excluded if the insula was the seizure onset zone, an early zone of ictal propagation, or if electrical stimulation of insular contacts generated seizures or post-discharges. Also, stimulations that produced any subjective symptom were discarded to avoid any influence on cardiovascular changes attributable to an emotional reaction to stimulated symptoms. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and local governmental regulations and was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from each study participant.

### **Surgical Procedure and Postprocessing Image Reconstruction and Modeling**

Intracerebral electrodes (Dixi Medical, Besançon, France) 0.8mm in diameter, with 5 to 15 contacts, 2mm long, and 1.5mm apart were implanted stereotactically with robotic guidance (ROSA; Medtech Surgical, Montpellier, France) through neurosurgical intervention. The precise anatomical location of each contact was identified through multimodal image reconstruction and modeling of preimplantation magnetic resonance imaging with postimplantation computed tomography. To obtain a single model, we coregistered all studies on the MNI152 template using a semi-automated registration process of 3D Slicer (<https://www.slicer.org/>). The insular lobe was divided anatomically into anterior and posterior parts according to anatomical boundaries, separated by the central insular sulcus.

### **Intracranial Electrical Stimulation Protocol**

During the SEEG studies, high-frequency electrical stimulation of the different pairs of contacts of each electrode are routinely performed, both for diagnostic purposes (stimulation of the patient's typical seizures) and for topographical delimitation of eloquent brain areas that should be respected in subsequent surgical resection. Electrical stimulations of the present study were carried out according to clinical indications and following the stimulation protocol of Hospital del Mar Epilepsy Unit. Bedside cortical electrical stimulation between 2 adjacent contacts was carried out with a TWISTER® neurostimulator (Dr. Langer Medical, Waldkirch, Germany) using square-wave pulsed current (biphasic) at 50Hz frequency for 5 seconds, with intensities ranging from 1 to 3mA. No stimulations >3mA were performed for safety reasons. During the stimulation, patients rested in a supine

decubitus position and remained silent and were asked to breathe quietly and rhythmically. Stimulations were performed in the same respiratory phase (end-expiratory), controlled by visual inspection of thoracic excursions and/or thoracic and abdominal respiratory band. After 30 seconds from the end of each E-stim, patients were asked about whether they had felt any symptom. Stimulations that evoked any subjective symptom were excluded from the analysis.

### **Cardiac and Vascular Monitoring**

The HR, blood pressure (BP), and transthoracic bioimpedance cardiography (ICG) were recorded beat to beat with a Task Force Haemodynamic Monitor® (CNSystems Medizintechnik, Graz, Austria). The electrocardiogram was registered with a high-resolution 6-channel-electrocardiograph, and the HR was measured through the R–R interval. Continuous noninvasive BP was recorded beat to beat with a CNAP® double finger sensor (CNSystems Medizintechnik) and corrected to oscillometric BP values obtained at the contralateral arm. Stroke volume (SV) was calculated from ICG<sup>19</sup> and corrected to the patient's body surface area in order to calculate stroke index (SI). Cardiac output (CO) was calculated indirectly based on the ICG, electrocardiogram, and HR<sup>20</sup> and corrected to the patient's body surface area for calculation of the cardiac index (CI). The respiratory rate was recorded with the Natus XactTrace® Chest and Abdomen Belts (Natus Medical, Pleasanton, CA) when available, and when not through visual inspection of abdominal and thoracic respiratory excursions. The influence of breathing on the SV and CO was eliminated automatically through adaptive filtering in the ICG by the Task Force Haemodynamic Monitor®. For each electrical stimulation, the values recorded beat to beat during the 5 seconds of E-stim (STIM period) were compared with those recorded during the 10 seconds before the E-stim (BASAL period). Baseline periods for each stimulation were compared with a reference baseline calculated from the patient's 5 minute resting state record, ensuring close concordance between both. Stimulations were separated by  $\geq 1$  minute or as necessary until cardiovascular parameters returned to baseline. To exclude the influence of the patient's emotions on cardiac responses, we compared the results with those obtained from E-stim of control contacts randomly chosen, located in cortical non-eloquent regions different from the insula, cingulum, amygdala, and hippocampus. Additionally, epileptic or lesioned areas and E-stim that induced seizures, post-discharges, or symptoms were excluded, and the same stimulation conditions described above were followed. Finally, a group of sham stimulations were also analyzed to exclude possible

cardiac variations related to electrical brain stimulation itself or as of product of chance. In sham stimulations, the same conditions employed in real stimulations were followed, but without providing an electrical stimulus.

### **Statistical Analysis**

A descriptive analysis of the variables collected was performed. The qualitative variables were expressed as a percentage and the quantitative variables using the mean  $\pm$  SD or median and interquartile range when they did not present a normal distribution. To assess whether the sample had a normal distribution, the Shapiro test or the Kolmogorov–Smirnov test was used, depending on whether the sample size was  $<30$  or  $>30$ . To evaluate changes in the variables, Student *t* test for related samples or the Wilcoxon signed-rank test for related samples was used according to whether or not they had a normal distribution. In all cases, *p*-values  $<0.05$  were considered statistically significant. The statistical analysis was performed using SPSS software, version 25 (SPSS, Chicago, IL).

### **Results**

A total of 10 patients were included in this study, 5 with  $\geq 1$  electrode implanted in the right insula and 5 in the left. The demographic and clinical characteristics of the patients are described in the Table. The mean age of the patients stimulated in the right insula was 37.4 years, compared with the patients stimulated in the left insula, which was 40.2 years. All patients were right-handed; none was on treatment with medication that could modulate or interfere with cardiac contractility. The anti-epileptic medications that patients were receiving at the time of E-stim are described in the Table.

A total of 89 insular E-stim were performed, 52 in the right insula (38 in the anterior right insula and 14 in the posterior right insula) and 37 in the left (31 in the anterior left insula and 6 in the posterior left insula). In Table S1, the location of each electrode contact is provided using the MNI152 coordinates. A visual representation can be seen in Figure 1. In the right insula, 25 E-stim were performed with 1mA, 14 with 2mA, and 13 with 3mA. Of the left insular stimulations, 13 were carried out with 1mA, 12 with 2mA, and 12 with 3mA. A total of 52 E-stim were included as control stimulations: 18 were realized with 1mA, 16 with 2mA, and 18 with 3mA. Twelve sham E-stim were simulated.

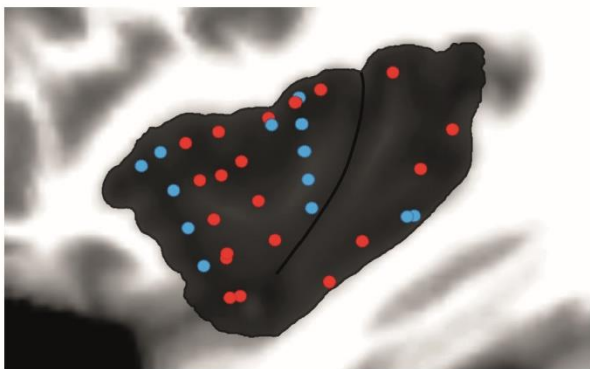
Electrical stimulations of both insulas induced a decrease in CO and HR and an increase in SV. Globally, these changes followed a predictable pattern in both insulas, with higher responses attributable to higher E-stim intensities (Figs 2–4; Table S2). No relevant changes were observed in BP or respiratory rate. In contrast, the E-stim

TABLE. Demographic Data of Patients and Characteristics of the Implantations

Identity	Sex	Age, yr	Dominance	Implanted Insula	Seizure Onset Zone	Medication During E-stim
P1	F	21	Right-handed	Right	Right mesial and neocortical temporal	ZNS 200mg SID
P2	M	48	Right-handed	Right	Right frontal operculum	PER 8mg SID
P3	M	45	Right-handed	Right	Bilateral mesial temporal	CLB 10mg TID
P4	M	24	Right-handed	Left	Left mesial temporal	BRV 100mg BID, ESL 400mg BID, PER 6mg SID
P5	F	33	Right-handed	Left	Bilateral mesial temporal	ESL 1,200mg SID, CLB 20mg SID
P6	F	56	Right-handed	Left	Left mesial temporal and orbitofrontal	ESL 400mg SID
P7	F	51	Right-handed	Right	Right mesial temporal	LCS 100mg BID, ZNS 150mg BID
P8	F	49	Right-handed	Left	Left mesial temporal	BRV 150mg BID, ESL 400mg SID
P9	F	39	Right-handed	Left	Left mesial occipital	0
P10	F	22	Right-handed	Right	Right mesial temporal	BRV 100mg SID, CLB 10mg SID

BID = bis in die; BRV = brivaracetam; CLB = clobazam; E-stim = electrical brain stimulation; ESL = eslicarbazepine; F = female; LCS = lacosamide; M = male; PER = perampanel; SID = semel in die; TID = tris in die; ZNS = zonisamide.

of the control electrodes were associated with minimal, erratic, and nonsignificant variations in cardiac function, and without seeing a relationship with increasing



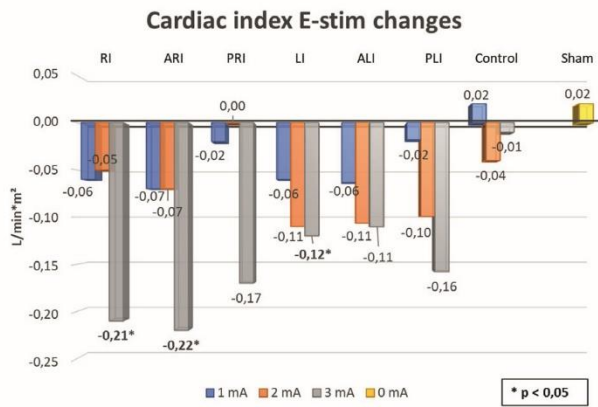
**FIGURE 1:** Spatial distribution of insular electrical stimulations during stereo-electroencephalographic study. Sagittal reconstructed image of the insular lobe representing the E-stim locations performed in 10 patients, 5 in each hemisphere. E-stim performed in the right insula (52 E-stim in 20 pairs of contacts) is represented in red, and in the left insula (37 E-stim in 13 pair of contacts) in blue. The anatomical location of each contact was identified through imaging reconstruction of preimplantation magnetic resonance imaging and postimplantation computed tomography. E-stim = electrical brain stimulation. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

stimulation intensity. In the case of the sham E-stim, as expected, no variations in cardiac functions were noted.

After the 3mA E-stim of the right insula, CO decreased by an average of 0.33l/min ( $p < 0.001$ ) and CI decreased by 0.21l/min\*m<sup>2</sup> (−4.88% on the basal CI [ $p < 0.001$ ]). Likewise, the left insular E-stim with 3mA induced average CO decreases of 0.20l/min ( $p = 0.028$ ), and 0.12l/min\*m<sup>2</sup> in CI (−3.36% of the basal [ $p = 0.027$ ]). E-stim with lower intensities also produced decreases in CI, but without statistical significance (Fig 2; Table S2).

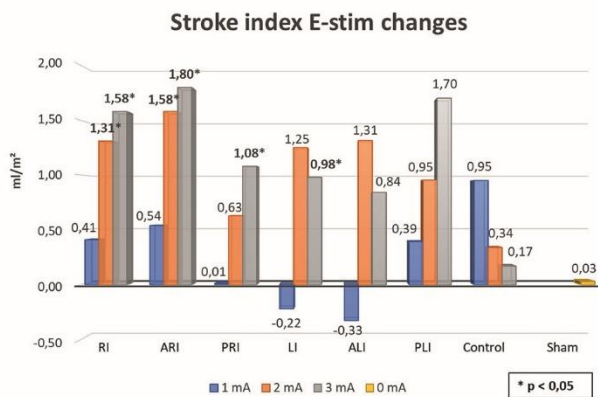
In the case of SV, the E-stim of both insulas with 3mA intensity produced a significant increase in the ventricular volume ejection. The increase in SV was also larger after stimulation of the right insula (at 3mA, an average increase of 2.54ml [+2.69% with respect to basal],  $p = 0.002$ ) than the left (average increase of 1.59ml [+2.03% with respect to basal],  $p = 0.028$ ). Stroke volume adjusted to body surface area (SI) also showed equivalent changes (Fig 3; Table S2). For both insulas, the 2mA E-stim also produced significant increases of SI, larger than seen with CO responses at this intensity. In comparison, E-stim of the control electrodes and sham stimulations produced no changes in CO or SV.

Heart rate decreased in a striking manner after E-stim of both insulas (Fig 5), but not after control contacts or sham E-stim. The reduction in HR (and equivalent

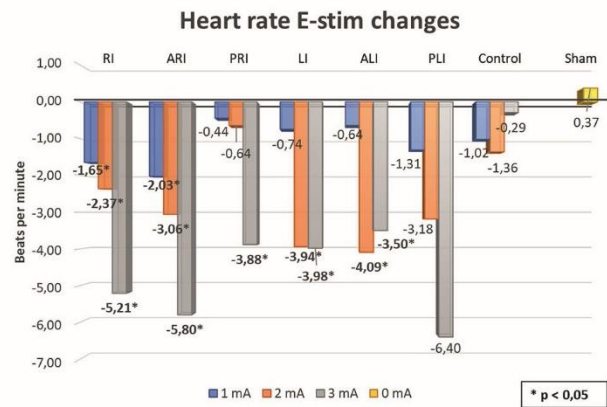


**FIGURE 2:** Variation in cardiac output adjusted to body surface area (cardiac index), represented as the difference of the mean basal values (10 seconds before E-stim) and the mean stimulation values (5 seconds of the E-stim) of cardiac index. E-stim with 3mA intensity of the right insula and left insula produced a significant decrease of cardiac index. The variations observed were more intense in the right insula than in the left. E-stim of the control electrodes was associated with minimal, erratic, and nonsignificant variations in cardiac index, and no changes were seen in sham stimulations. ALI = anterior left insula; ARI = anterior right insula; E-stim = electrical brain stimulation; LI = left insula; PLI = posterior left insula; PRI = posterior right insula; RI = right insula. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

increase of the R–R interval) increased in magnitude when increasing E-stim intensity (Fig 4; Table S2). Stimulation of the right and left insulas with 3mA produced decreases



**FIGURE 3:** Variation in stroke volume adjusted to body surface area (stroke index), represented as the difference of the mean basal values (10 seconds before E-stim) and the mean stimulation values (5 seconds of the E-stim) of stroke index. E-stim with 3mA intensity of the right insula and left insula produced a significant increase of stroke index. The variations observed were more intense in the anterior right insula and posterior right insula, albeit nonsignificant in the latter. E-stim with 2mA intensity also produced intense changes in both hemispheres. E-stim of the control electrodes was associated with minimal and nonsignificant variations in stroke index, and no changes were seen with sham stimulations. ALI = anterior left insula; ARI = anterior right insula; E-stim = electrical brain stimulation; LI = left insula; PLI = posterior left insula; PRI = posterior right insula; RI = right insula. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]



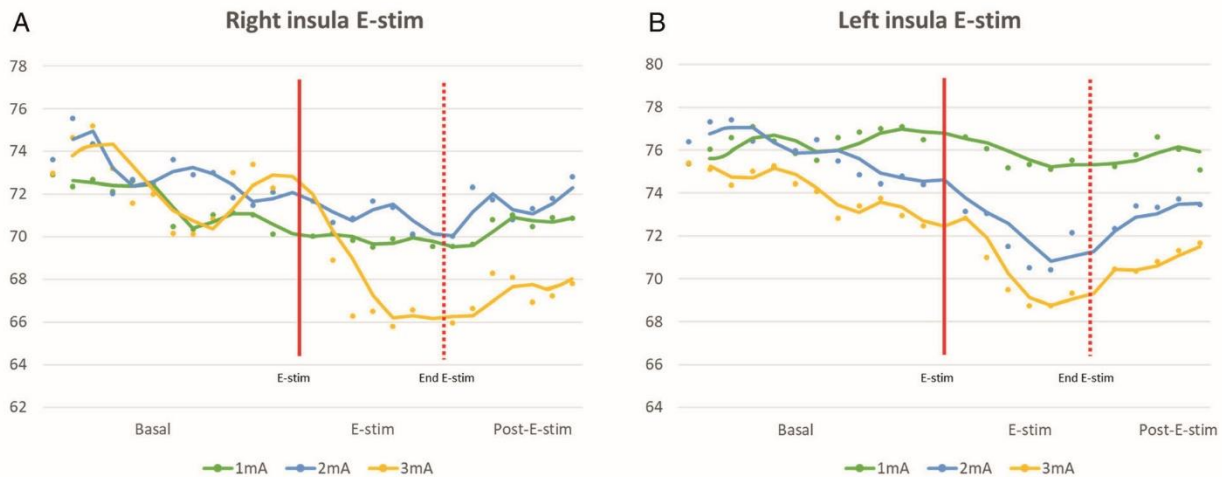
**FIGURE 4:** Variation in heart rate, represented as the difference of the mean basal values (10 seconds before E-stim) and the mean stimulation values (5 seconds of the E-stim) of heart rate. E-stim with 2 and 3mA intensities of the right insula and left insula produced a significant decrease in heart rate. The variations observed were more intense in the anterior right insula and posterior left insula, albeit nonsignificant in the latter. E-stim of the control electrodes was associated with minimal, erratic, and nonsignificant variations in heart rate, and no changes were seen with sham stimulations. ALI = anterior left insula; ARI = anterior right insula; E-stim = electrical brain stimulation; LI = left insula; PLI = posterior left insula; PRI = posterior right insula; RI = right insula. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

of 7.18% (–5.21 beats/min) and 5.38% from baseline (–3.98 beats/min), respectively ( $p < 0.001$ ). Again, no significant changes were elicited when stimulating the control electrodes or after sham stimulations.

When analyzing the E-stim of the anterior and posterior regions of both insulas independently, no clear differences were noted compared with those described for global insular function (Figs 2–4; Tables S3 and S4). Nevertheless, the cardiac variations were greater in the right insula when stimulating its anterior part, and in the left insula when stimulating its posterior part. However, it must be considered that both anterior insulas were overrepresented compared with posterior insulas. No significant variations in cardiac functions were observed when analyzing the controls of the right hemisphere and those from the left hemisphere independently at any stimulation intensity.

## Discussion

The link between brain function and cardiovascular dynamics is a relevant issue yet to be elucidated completely. Whether some brain areas can directly modulate cardiac contractility or rhythm could represent an important breakthrough for treatment or prevention of heart diseases. Over the past few decades, different studies in animals have stressed the cardiovascular regulatory function of different brain areas. Only a few subcortical



**FIGURE 5:** Time course of heart rate from 10 seconds before E-stim (continuous red line) to 5 seconds after the end of the E-stim (dashed red line) of the right insular cortex (A) and the left insular cortex (B). Increasing bradycardia was induced by E-stim of right and left insulas, with larger bradycardic responses to increasing intensities in both insulas. A progressive return to baseline was observed when E-stim ended. Each dot represents the mean of the heart rate values in a given second in all patients stimulated at 1 (green dots), 2 (blue dots), and 3mA (yellow dots) in the right (A) and left (B) insulas, connected by a trend line of the same color. E-stim = electrical brain stimulation. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

regions were associated with CO changes: that is, activation of the lateral hypothalamic area,<sup>21</sup> zona incerta,<sup>22</sup> and the caudal ventrolateral medulla<sup>23</sup> caused a decrease in CO. Nowadays, SEEG provides a unique possibility to stimulate multiple brain areas directly in awake patients with negligible risks. Although the different functions triggered by these stimulations have been analyzed carefully, no study has evaluated the cardiac inotropic variations after electrical brain stimulation in humans thus far. In our study, E-stim of the human insular cortex produced a consistent decrease in CO and HR, and an increase in the SV. Our results for HR and CO suggest a cardiac depressor function of the right and left insulas, with the increase in SV being attributable to the bradycardic response.

There is substantial evidence that different cortical and subcortical brain areas are involved directly in the regulation of HR. A decrease in HR was observed after pharmacological and electrical activation of the posterior insula,<sup>24</sup> tuberal region of the lateral hypothalamic area,<sup>21</sup> hypothalamic anteroventral portion,<sup>25</sup> zona incerta,<sup>22</sup> pars compacta of the substantia nigra,<sup>26</sup> ventral tegmental area,<sup>26</sup> locus coeruleus,<sup>27</sup> nucleus ambiguus, dorsal motor nucleus of the vagus,<sup>28</sup> nucleus of the tractus solitarius,<sup>29</sup> and the caudal ventrolateral medulla<sup>30</sup> in rodent models. In humans, a few studies have analyzed the variations in HR during direct electrical stimulation of cortical areas, most of them focusing their attention on the insular cortex.<sup>8,14,17</sup> However, the detected changes in HR varied between studies. Oppenheimer and colleagues<sup>14</sup> studied the variations in HR and BP after intrasurgical insular direct E-stim during a temporal lobectomy, reporting a significant bradycardic response after stimulation of the

left insula but no significant changes in the right insula, albeit tachycardia and pressor responses were more often elicitable from the right insular cortex. As a result of this, a separated autonomic function was proposed for both hemispheres, wherein the left insula was considered to have a vagal-modulatory effect and the right insula to participate in sympathetic responses. Although these findings are considered to be highly relevant, some methodological concerns make the results questionable. Their study included patients under neuroleptanesthesia, during craniotomy, and the monopolar stimulation intensity ranged from 5 to 35V, raising the concern of possible activation of adjacent areas. Subsequently, Al-Otaibi and colleagues<sup>17</sup> and Chouchou and colleagues<sup>8</sup> analyzed the HR changes after E-stim of the insular cortex during SEEG. The former observed bradycardia and an exercise-induced lower tachycardic response when stimulating the right insula in a single patient. However, this patient had an insular epilepsy because of a tumoral lesion in the posterior insula, which could have altered the physiological insular functions. Chouchou and colleagues<sup>8</sup> reported almost the same number of bradycardic responses as tachycardic responses after 100 insular stimulations, without differences between hemispheres. In their study, insular E-stim induced some clinical symptom in 90% of cases, making it impossible to rule out the influence of those symptoms in cardiac responses (eg, tachycardia induced by emotional responses, like those attributable to surprise, pain, etc.). Our study avoids most of these methodological pitfalls: the insular lobes of our patients were anatomically normal and not involved in any epileptic network; E-stim used bipolar low-intensity currents preventing activation of adjacent



areas, and E-stim did not produce post-discharges or seizures, and subjects were clinically asymptomatic; breathing and BP were controlled and stable during E-stim, and the influences of emotional responses or a noncontrolled electrically induced brain response were excluded by means of the inclusion of control and sham E-stim.

It is well documented that a highly stressful event can drive cardiac arrhythmias, acute heart failure (ie, takotsubo cardiomyopathy), and sudden cardiac death.<sup>9,10,31,32</sup> The insula has a central role in emotional processing and interpretation and has been proposed to play an important role in stress-induced cardiovascular dysfunction.<sup>33</sup> Our results demonstrating an insular direct cardiac effect unrelated to emotional responses reinforce this theory and suggest that the insular cortex acts as a connecting link in the equation of emotional stress–cardiac response, being responsible for a direct brain efference for immediate cardiac response generated by emotional processing. However, given that comprehension and interpretation of feelings and emotions involve complex brain networks, the possibility of an indirect or independent activation of other brain regions must be considered. Seizures are also a sudden neurological event associated with cardiac disturbances. Heart-conduction disorders and arrhythmias were reported during and after focal seizures arising from the temporal or insular lobes, or after tonic–clonic seizures.<sup>34,35</sup> Based on the direct insular HR modulatory function, insular involvement has to be considered when an ictal/postictal arrhythmia is diagnosed and vice versa, when seizures involve the insula special caution must be taken because of possible alterations in heart rhythm induced by the seizure.

In contrast, there appears to be a relationship between acute brain injuries, such as traumatic brain injury, stroke, or subarachnoid hemorrhage, and myocardial damage where coronary arteries are normal.<sup>10,36–41</sup> These cardiac lesions, known as myocytolysis, are suggested to have a neural origin because they follow a typical pattern of myocardial damage adjacent to the intramural sympathetic nerves, a consequence of local catecholamine release attributable to intense centrally driven sympathetic activity.<sup>10,31,42,43</sup> It is unclear whether myocytolysis is associated with damage to a specific brain region, but the possibility that insular lesions could play a role in its pathogenesis might be worth exploring. Indeed, some authors have proposed that a preventive cardioprotective treatment (eg,  $\beta$ -blockers) should be considered after an acute stroke involving the insula, especially when affecting the right insula.<sup>41</sup> Although arrhythmias are detected in a significant proportion of patients with ischemic stroke,<sup>39,44</sup> atrial fibrillation is more frequent if the insula is involved.<sup>39,40,44</sup> These findings suggest a

negative cardiotropic control by the human insula, in line with our results. Based on the above, the detection of an embolic arrhythmia, such as atrial fibrillation, after an ischemic stroke involving the insula deserves special consideration. Clinicians tend to consider those arrhythmias as the cause of the stroke, but the aforementioned, along with our results, raises the concern of whether, in some cases, such arrhythmias might be the consequence of an insular dysfunction rather than the cause of the stroke.

Neurocardiac damage might be the main cause of many forms of sudden unexpected death.<sup>10,45,46</sup> Sudden unexpected death in epilepsy can occur after a seizure and is the most common epilepsy-related cause of death, with an incidence ranging from 1 to 6 cases per 1000 patients/year in patients with drug-refractory epilepsy.<sup>47,48</sup> Sudden death is more frequent in patients with epilepsy than in the general population and, as in other forms of sudden unexpected death, the final pathophysiological mechanism of death in sudden unexpected death in epilepsy has not yet been elucidated. It is possible that insular involvement in a seizure or its functional impairment in postictal generalized electroencephalographic suppression might lead to cardiac arrhythmias or acute heart failure that could explain some of these cases.<sup>49,50</sup> Also, when strokes involve the insula there is a higher risk of death within the following months than when strokes affect other regions.<sup>39,40</sup> The evidence of a direct chronotropic and inotropic cardiac regulatory function of the insula might open a path for future studies in the field of heart failure, arrhythmias, and sudden death.

### Study Limitations

All the aforementioned studies using direct brain stimulation in humans, and the present study, have been conducted in patients who were taking antiepileptic medications, some of which have a theoretical ability to alter the heart chronotropic responses. In addition, although we included only patients in whom the insula was not involved in the epileptogenic zone and without structural insular lesions, we cannot exclude the possibility that people with epilepsy could have had a functional reorganization of cortical responses as a result of their condition. In short recordings, during physical rest, and in the supine position, cardiac control is exerted mainly by the parasympathetic nervous system. In our analysis, therefore, parasympathetic responses might be overrepresented, constituting a potential limitation of the study. The lack of any bilateral insular implantation precludes the possibility of direct comparison of the function of both insulas at the same time. Also, the intensity of E-stim used in our study did not exceed 3mA, which precludes

the observation and recording of different responses to higher intensities.

### Conclusions

Electrical stimulation of the insular cortex in humans produced a consistent decrease in CO and HR and an increase in SV. No functional differences were observed between hemispheres or between the anterior and posterior regions of both insulas compared with the global insular results. This is the first study to evaluate the direct cardiac regulatory function of a brain region in humans.

### Acknowledgments

We would like to thank Klaus Langohr for his assistance and support with the statistical analysis and Javaad Ahmad for his assistance and support with the language corrections.

### Author Contributions

A.S.-L., R.R., and A.P. contributed to the conception and design of the study. A.S.-L., A.P., and M.L. contributed to the acquisition and analysis of data. A.S.-L., A.P., M.L., J.N.-C., and R.R. contributed to drafting the text and preparing the figures.

### Potential Conflicts of Interest

Nothing to report.

### References

- Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993;68:988–1001.
- Cechetto DF. Cortical control of the autonomic nervous system. *Exp Physiol* 2014;99:326–331.
- Oppenheimer S, Cechetto D. The insular cortex and the regulation of cardiac function. *Compr Physiol* 2016;6:1081–1133.
- Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:174–182.
- Lacuey N, Hampson JP, Theeranaew W, et al. Cortical structures associated with human blood pressure control. *JAMA Neurol* 2018;1:194–202.
- Verberne AJ, Owens NC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol* 1998;54:149–168.
- Ruiz Vargas E, Sörös P, Shoemaker JK, Hachinski V. Human cerebral circuitry related to cardiac control: a neuroimaging meta-analysis. *Ann Neurol* 2016;79:709–716.
- Chouchou F, Manguière F, Vallayer O, et al. How the insula speaks to the heart: cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum Brain Mapp* 2019;40:2611–2622.
- Taggart P, Critchley H, van Duijvendoden S, Lambiase PD. Significance of neuro-cardiac control mechanisms governed by higher regions of the brain. *Auton Neurosci* 2016;199:54–65.
- Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007;116:77–84.
- Woo MA, Kumar R, Macey PM, et al. Brain injury in autonomic, emotional, and cognitive regulatory areas in patients with heart failure. *J Card Fail* 2009;15:214–223.
- Cechetto DF, Saper CB. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1987;262:27–45.
- Jezzini A, Rozzi S, Borra E, et al. A shared neural network for emotional expression and perception: an anatomical study in the macaque monkey. *Front Behav Neurosci* 2015;9:243.
- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727–1732.
- Thornton JM, Aziz T, Schlugman D, Paterson DJ. Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans. *J Physiol* 2002;539:615–621.
- Inman CS, Bijanki KR, Bass DI, et al. Human amygdala stimulation effects on emotion physiology and emotional experience. *Neuropsychologia* 2020;145:106722.
- 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.
- Leung H, Schindler K, Kwan P, Elger C. Asystole induced by electrical stimulation of the left cingulate gyrus. *Epileptic Disord* 2007;9:77–81.
- Fortin J, Habenbacher W, Heller A, et al. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med* 2006;36:1185–11203.
- Fortin J, Haïtchi G, Bojić A, et al. Validation and verification of the task force monitor. External Paper: Results of clinical studies for FDA 510(k) no. K014063. 2001 Aug; 1–7. [https://www.researchgate.net/profile/Juergen\\_Fortin/publication/260343201\\_Validation\\_and\\_verification\\_of\\_the\\_task\\_forceR\\_monitor/links/573852b608ae9ace840cdc14.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Juergen_Fortin/publication/260343201_Validation_and_verification_of_the_task_forceR_monitor/links/573852b608ae9ace840cdc14.pdf)
- Spencer SE, Sawyer WB, Loewy AD. Cardiovascular effects produced by L-glutamate stimulation of the lateral hypothalamic area. *Am J Physiol* 1989;257:H540–H552.
- Spencer SE, Sawyer WB, Loewy AD. L-glutamate stimulation of the zona incerta in the rat decreases heart rate and blood pressure. *Brain Res* 1988;458:72–81.
- Drolet G, Chalmers J, Blessing W. Vasodepressor neurons in medulla alter cardiac contractility and cardiac output. *Hypertension* 1993;21:210–215.
- Oppenheimer SM, Cechetto DF. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res* 1990;533:66–72.
- Knuepfer MM, Johnson AK, Brody MJ. Identification of brainstem projections mediating hemodynamic responses to stimulation of the anteroventral third ventricle (AV3V) region. *Brain Res* 1984;294:305–314.
- Kirouac GJ, Ciriello J. Cardiovascular depressor responses to stimulation of substantia nigra and ventral tegmental area. *Am J Physiol* 1997;273:H2549–H2557.
- Miyawaki T, Kawamura H, Komatsu K, Yasugi T. Chemical stimulation of the locus coeruleus: inhibitory effects on hemodynamics and renal sympathetic nerve activity. *Brain Res* 1991;568:101–108.
- Marchenko V, Sapru HN. Cardiovascular responses to chemical stimulation of the lateral tegmental field and adjacent medullary reticular formation in the rat. *Brain Res* 2003;977:247–260.
- Dhruva A, Bhatnagar T, Sapru HN. Cardiovascular responses to microinjections of glutamate into the nucleus tractus solitarii of unanesthetized supracollicular decerebrate rats. *Brain Res* 1998;801:88–100.

30. Sun W, Panneton WM. Negative chronotropism of the heart is inhibited with lesions of the caudal medulla in the rat. *Brain Res* 2001;908:208–212.
31. Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: a pooled analysis. *Congest Heart Fail* 2011;17:127–132.
32. Sinning C, Keller T, Abegunewardene N, et al. Tako-Tsubo syndrome: dying of a broken heart? *Clin Res Cardiol* 2010;99:771–780.
33. Cechetto DF. Identification of a cortical site for stress-induced cardiovascular dysfunction. *Integr Physiol Behav Sci* 1994;29:362–373.
34. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:69–74.
35. Sanchez-Larsen A, Aznar-Lain G, Benito B, et al. Post-ictal atrial fibrillation detected during video-EEG monitoring: case report, proposed pathophysiologic mechanism and therapeutic considerations. *Epilepsy Behav Case Rep* 2017;8:40–43.
36. Greenhoot JH, Reichenbach DD. Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological, and physiological correlation. *J Neurosurg* 1969;30:521–531.
37. Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 1979;10:253–259.
38. McDermott MM, Lefevre F, Arron M, et al. ST segment depression detected by continuous electrocardiography in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1994;25:1820–1824.
39. Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:269–271.
40. Abboud H, Berroir S, Labreuche J, et al. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Ann Neurol* 2006;59:691–699.
41. Cheshire WP Jr, Saper CB. The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology* 2006;66:1296–1297.
42. Wang TD, Wu CC, Lee YT. Myocardial stunning after cerebral infarction. *Int J Cardiol* 1997;58:308–311.
43. Hachinski VC, Smith KE, Silver MD, et al. Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke. *Stroke* 1986;17:387–390.
44. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993;24:26–30.
45. Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000;57:1685–1688.
46. Scorza FA, Arida RM, Cysneiros RM, et al. The brain-heart connection: implications for understanding sudden unexpected death in epilepsy. *Cardiol J* 2009;16:394–399.
47. Sanchez-Larsen A, Fernandez-Perez I, Principe A, et al. SUDEP in Spain: an epilepsy monitoring unit based case series. *Seizure* 2019;69:258–264.
48. Walczak TS, Leppik IE, D’Amelio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519–525.
49. Lacuey N, Zonjy B, Theerannaew W, et al. Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;55:170–173.
50. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966–977.

9.3. Artículo 3

Sanchez Larsen A, Principe A, Ley Nacher M, Rocamora R. [Insular function in blood pressure and systemic vascular resistance regulation.](#)

Epilepsia 2022;63(Suppl. 2):221-222.

<https://doi.org/10.1111/epi.17388>

**Results:** Stimulation was activated in 32 patients and performed for at least six months. The seizure frequency showed a significant decrease to 53% of the counted seizures in month 6 compared to baseline ( $p < 0.001$ ). The overall mean seizure frequency, evaluated on a group level, fell from 33.7/month to 17.3/month, corresponding to a 53.13% responder rate after 6 months of stimulation (95% CI: 34.74–70.91%). Implantation-related adverse events were mild and transient and mostly consisted of local pain at the implantation site. In the stimulation period, there were no serious adverse events considered related to the neurostimulation.

**Conclusion:** Data from this meta-analysis of two unblinded, prospective trials with the EASEE System suggest that transcranial electrical stimulation of the epileptic focus is an effective and well tolerated novel treatment approach for patients with pharmacoresistant focal epilepsy.

### 111 | Results of Vagal Nerve Stimulation in a cohort of difficult to treat epilepsy occurring in rare disease

D. Grioni<sup>1</sup>; D. Dunca<sup>1</sup>; L. Fiori<sup>2</sup>; A. Landi<sup>3</sup>; A. Trezza<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Villa Santa Maria, Tavernerio, Italy; <sup>2</sup>San Gerardo Hospital, Neurosurgery Clinic, Monza, Italy; <sup>3</sup>University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy

**Purpose:** The aim of our work is describe the outcome of difficult to treat epilepsy in a cohort of pediatric patients affected by rare disease treated with Vagal Nerve Stimulation.

**Methods:** Retrospective inclusion criteria were: a diagnosis of genetic rare disease suspected or confirmed by genetic tests, the occurrence of difficult to treat epilepsy defined as the failure of almost two anti-epileptic drugs, the lack of major malformation of cortical development (only normal or minimal alteration in MRI studies) and a follow-up  $> 1$  year.

**Results:** Among 65 patients implanted between 2007 and 2021, we collected 12 patients (5 female, 7 male) affected by rare disease implanted at the mean age of 8 years (1–14 years), having a history of difficult to treat focal or generalized epilepsy before the implant ranging from 6 months until 8 years and a mean follow up after the implant of 6 years (2–12 years). Currently 3 out of 11 patients are seizures free, 2 out of 11 patient are in McHugh 1A scoring, 6 are in 2A and one is unchanged (class V). Regarding the patients currently seizures free, one presented with atypical absences (SRPX2 gene), one with focal seizures evolving in drop attacks (16p11.2 deletion) and one with long lasting hypotonic lateralized seizures (unknown syndrome). The unchanged patient (unknown syndrome) didn't benefit from VNS but the reintroduction

of CBZ after the implant decreased  $> 50\%$  the frequency of the seizures.

**Conclusions:** VNS could be an option for difficult to treat epilepsy in rare disease without major malformation of cortical development. Because the lack of evidence of the appropriateness of resective surgery in these conditions, VNS could be the first option after the failure of 2 or 3 appropriate trials with anti epileptic drugs.

### 125 | Insular function in blood pressure and systemic vascular resistance regulation

A. Sanchez-Larsen<sup>1,2</sup>; A. Principe<sup>2</sup>; M. Ley<sup>2</sup>; R. Rocamora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Department of Neurology, Albacete, Spain; <sup>2</sup>Hospital del Mar, Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Barcelona, Spain

**Purpose:** The insula is a brain area involved in the integration of viscerosensory afferences and the modulation of autonomic responses. Its role in vascular regulation is not well defined, and its characterization would help in the semiological localization of the epileptogenic zone and could be of great relevance in the understanding and prevention of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). This study aims to analyze the blood pressure (BP) and systemic vascular resistance (SVR) changes after functional activation of different insular regions through direct electrical stimulation (E-stim).

**Methods:** An observational, prospective study was conducted, including epileptic patients admitted for stereo-electroencephalographic recording. Patients with deep electrodes implanted in the insular cortex in whom high-frequency E-stim were performed were included. Patients with anatomical or electrophysiological insular abnormalities and those in whom E-stim produced epileptic discharges or subjective symptoms were excluded from the analyses. BP and SVR were recorded beat-to-beat and their variations after insular E-stim were analyzed and compared with control E-stim of cortical non-eloquent brain regions and sham stimulations.

**Results:** Fourteen patients were included, 5 implanted in the right insula and 9 in the left one. 115 E-stim were performed in the insular cortex (56 in the right insula and 59 in the left), 46 in control electrodes, and 12 sham stimulations. E-stim of the right insula induced a mild increase in BP and SVR (only significant in posterior right insula), whereas stimulation of the left insula produced a mild decrease in BP with no changes in SVR. The greater responses occurred in both posterior insulas. Control and sham stimulations did not induce BP or SVR changes.

**Conclusion:** These results suggest an interhemispheric difference in insular vascular regulatory function, with a right sympathetic and a left parasympathetic functional predominance. Seizure-related vascular fluctuations may have a role in the pathogenesis of SUDEP.

### 129 | Vagus nerve stimulation in a real-life setting: indications, results and the search for beneficial profiles in a Brazilian cohort

I. D'Andrea<sup>1</sup>; D. Bezerra<sup>2</sup>; H. Prado<sup>1</sup>; L. Pinto<sup>3</sup>; L. De Paola<sup>4</sup>; A. Oliveira<sup>5</sup>; F. Arruda<sup>6</sup>; T. Romão<sup>1</sup>; V. Lessa<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Epilepsy Department, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>2</sup>Centro Universitario ABC, Neuroscience Department, Santo André, Brazil; <sup>3</sup>São Paulo University – USP, Epilepsy Department, São Paulo, Brazil; <sup>4</sup>EPICENTRO, Curitiba, Brazil; <sup>5</sup>NATE (Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias) do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brazil; <sup>6</sup>Departamento de Neurofisiologia e do Centro de Tratamento de Epilepsia do Instituto de Neurologia de Goiânia., Goiânia, Brazil

**Purpose:** Vagus nerve stimulation (VNS) therapy is an established treatment for pharmacoresistant patients that reduces seizure frequency by at least 50% in about half of patients, but the characteristics of the patients with the best response have not yet been identified. Thus, it is important to try to identify the profile of patients who would have the best response in order to guide early indication and better patient selection.

**Methods:** Retrospective study evaluating vagus nerve stimulation (VNS) as adjuvant therapy for drug resistant patients with epilepsy from six epilepsy centers in Brazil. Data from 192 patients were analysed, ages between three and 69 years old and all patients had at least six months of therapy to be included.

**Results:** The seizure control outcomes were classified according to modified Engel classification and in general, the response rate (>50% seizure reduction) after VNS implantation was 65.6% with nine patients (4.7%) become seizure free. The univariate and multivariate analyses have shown an association of response to treatment with female gender (OR: 2.60;  $p = 0.008$ ), focal interictal epileptiform discharges on EEG (OR: 2.28;  $p = 0.050$ ), focal seizure pattern (OR: 2.25,  $p = 0.055$ ) and previous neurosurgery (OR: 0.41,  $p = 0.019$ ).

**Conclusion:** VNS therapy in this Brazilian series of children and adults with drug resistant epilepsy showed 66.5% of response to treatment (crisis reduction >50%), independently of age. Predictive factors for better response to VNS therapy in this population were female gender, no previous neurosurgery, focal interictal epileptiform activity,

and focal seizure pattern. VNS therapy should be considered both in adults and in children with drug-resistant epilepsy.

### 207 | Vagal nerve stimulation mediated perturbation alters EEG connectivity in epileptic patients: a graph theory connectivity study

G. Assenza<sup>1</sup>; J. Lanzone<sup>2</sup>; M. Boscarino<sup>1</sup>; L. Ricci<sup>1</sup>; C. Vico<sup>1</sup>; F. Narducci<sup>1</sup>; B. Sancetta<sup>1</sup>; T. Tufo<sup>3</sup>; V. Di Lazzaro<sup>1</sup>; M. Tombini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Campus Bio-Medico University of Rome, Neurology, Neurophysiology and Neurobiology Unit, Rome, Italy;

<sup>2</sup>IRCCS Salvatore Maugeri Foundation, Institute of Milan, Neurorehabilitation Department, Milan, Italy;

<sup>3</sup>Fondazione Polclinico Gemelli, Functional Neurosurgery, Rome, Italy

**Purpose:** Vagal Nerve Stimulation (VNS) is an effective treatment for patients with Drug Resistant (DR) epilepsy that are not eligible for surgery. Albeit the effectiveness of VNS has been thoroughly corroborated, little is known about how VNS works. Our aim is to leverage the quantitative Electroencephalography (qEEG) to study how the brain reacts to VNSs perturbation.

**Methods:** Eighteen patients ( $n = 18$ ) affected by DR epilepsy were longitudinally enrolled in our study. High definition EEG (64 channels) was recorded during VNS stimulation, an EEG channel placed on the VNS generator allowed to detect periods of stimulation (VNS-ON), periods preceding the stimulation (VNS-OFF) and following the stimulation (post-VNS). We used qEEG analysis to assess changes in spectral activity and network connectivity (weighted phase lag index, wPLI) that characterize these conditions. Graph theory metrics were used to calculate differences in network distribution in the studied spectral bands.

**Results:** No differences were found in spectral activity between ON, OFF and post-VNS conditions. Graph theory instead showed consistent changes in network organization expressed by Small World Index (SWI), Betweenness Centrality (BtwC) and Global Efficiency (gE). These differences are most significant in the slow EEG bands (Delta 0.5–3 Hz, Theta 4–7 Hz) and could imply that VNS acts on the diffusion of epileptic network.

**Conclusion:** VNS has a significant effect, by perturbing brain network activity as assessed by qEEG connectivity.

9.4. Artículo 4

Sanchez-Larsen A, Principe A, Ley M, Vaquerizo B, Langohr K, Rocamora R. [Insular Role in Blood Pressure and Systemic Vascular Resistance Regulation](#). *Neuromodulation* 2023 Jan 20:S1094-7159(23)00006-5. Article in press, ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.12.012>

Received: October 2, 2022 Revised: December 8, 2022 Accepted: December 28, 2022

<https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.12.012>

# Insular Role in Blood Pressure and Systemic Vascular Resistance Regulation

Alvaro Sanchez-Larsen, MD<sup>1,2,3</sup> ; Alessandro Principe, MD, PhD<sup>1,3,4</sup>;  
Miguel Ley, MD<sup>1,3,5</sup>; Beatriz Vaquerizo, MD, PhD<sup>3,6</sup>; Klaus Langohr, PhD<sup>7,8</sup>;  
Rodrigo Rocamora, MD, PhD<sup>1,3,4</sup>

## ABSTRACT

**Objectives:** The insula is a brain area involved in the modulation of autonomic responses. Previous studies have focused mainly on its heart rate regulatory function, but its role in vascular control is not well defined. Ictal/postictal blood pressure (BP) fluctuations may have a role in the pathogenesis of sudden unexpected death in epilepsy. This study aims to characterize the insular influence on vascular regulation through direct high-frequency electrical stimulation (E-stim) of different insular regions during stereo-electroencephalographic studies.

**Materials and Methods:** An observational, prospective study was conducted, involving people with epilepsy who underwent E-stim of depth electrodes implanted in the insular cortex. Patients with anatomical or electrophysiological insular abnormalities, E-stim producing after discharges, or any elicited symptoms were excluded. Variations of BP and systemic vascular resistance (SVR) during the insular stimuli were analyzed, comparing them with those observed during E-stim of control contacts implanted in cortical noneloquent regions and sham stimulations.

**Results:** Fourteen patients were included, five implanted in the right insula and nine in the left. We analyzed 14 stimulations in the right insula, 18 in the left insula, 18 in control electrodes, and 13 sham stimulations. Most right insular responses were hypertensive, whereas most left ones were hypotensive. E-stim of the right insula produced a significant BP and SVR increase, whereas the left insula induced a significant BP decrease without SVR changes. The most remarkable changes were elicited in both posterior insulas, although the magnitude of BP changes was generally low. Control and sham stimulations did not induce BP or SVR changes.

**Conclusion:** Our findings on insular stimulation suggest an interhemispheric difference in its vascular regulatory function, with a vasopressor effect of the right insula and a vasodilator effect of the left one.

**Keywords:** Autonomic nervous system, blood pressure, insula, SUDEP, systemic vascular resistance

**Conflict of Interest:** The authors reported no conflict of interest.

## INTRODUCTION

Blood pressure (BP) and systemic vascular resistance (SVR) are regulated by multiple interacting mechanisms, including heart rate, cardiac distensibility, peripheral baroreceptors, blood volume, the renin-angiotensin system (RAS), and the autonomic nervous system

(ANS). The central autonomic control is exerted by a complex network involving multiple cortical and subcortical regions.<sup>1</sup> Evaluating the autonomic function of the different brain regions is complex, and only a few studies in humans have attempted it. Most of these studies have focused on heart rate (HR) variability, reporting variable results.<sup>2–8</sup> However, current knowledge about

Address correspondence to: Alvaro Sanchez-Larsen, MD, Department of Neurology, Hospital del Mar, Passeig Maritim 25, E-08003 Barcelona, Spain. Email: [aasanchez@sescam.jccm.es](mailto:aasanchez@sescam.jccm.es)

<sup>1</sup> Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Member of ERN EpiCARE, Hospital del Mar, Barcelona, Spain;

<sup>2</sup> Department of Neurology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain;

<sup>3</sup> Department of Medicine and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain;

<sup>4</sup> Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain;

<sup>5</sup> Epilepsy Monitoring Unit, Neurological Institute, Cleveland Clinic, Abu Dhabi, United Arab Emirates;

<sup>6</sup> Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain;

<sup>7</sup> Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience Group, Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain; and

<sup>8</sup> Department of Statistics and Operations Research, Universitat Politècnica de Catalunya–BarcelonaTech, Barcelona, Spain

For more information on author guidelines, an explanation of our peer review process, and conflict of interest informed consent policies, please see the journal's [Guide for Authors](#).

Source(s) of financial support: The authors reported no funding sources.



the central control of BP has been inferred mainly from animal experiments.<sup>9</sup>

The BP variations after functional activation of different brain areas have been scarcely studied in humans. The technical limitations for BP continuous recording over short periods may explain this. In the past, the only way to perform a continuous BP recording was during invasive recordings with an intraarterial catheter, limited to critical care units and intrasurgical monitoring. Some reports published in the late 1940s analyzed the BP changes induced by intrasurgical electrical stimulations of cortical brain regions during surgeries for psychiatric diseases or epilepsy. Decades later, evaluations were published of BP changes induced by deep brain stimulation of diencephalic and brainstem nuclei performed during stereotactic surgeries due to movement disorders or intractable pain. Recently, the continuous noninvasive (beat-by-beat) measurement of BP using digital sensors based on plethysmographic analysis has significantly improved the evaluation of BP oscillations. Various studies reported BP increases after electrical stimulations of the orbitofrontal cortex,<sup>10,11</sup> cingulate gyri,<sup>12</sup> both temporal poles (with higher increases on the right one),<sup>13</sup> thalamus, subthalamic nucleus, and substantia nigra.<sup>3,14</sup> A decrease in systolic BP (SBP) was associated with the electrical stimulation of the rostral subcallosal neocortex (Brodmann area 25).<sup>15</sup> In contrast, heterogeneous responses were associated with electrical stimulations of periventricular/periaqueductal gray matter<sup>16–18</sup> and insular lobes.<sup>2</sup> Finally, no BP changes have been observed when stimulating Brodmann areas 9 or 10, the medial or convex aspects of the frontal lobes, or the internal globus pallidus.<sup>3,12</sup>

People with epilepsy frequently experience autonomic disturbances.<sup>19</sup> Hypertension is one of the most common comorbidities in this population.<sup>20</sup> The relationship between these conditions is complex, and they probably interact reciprocally. Chronic hypertension can lead directly or indirectly to epilepsy.<sup>19</sup> In contrast, seizures can lead to BP changes directly or indirectly,<sup>21</sup> even though these fluctuations are not yet well known. Furthermore, ictal or postictal BP alterations may be a potential mechanism involved in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) pathophysiology, along with respiratory and heart rhythm disturbances.<sup>22,23</sup> An adequate characterization of the cardiovascular and respiratory regulatory functions of the different brain structures may help to assess which patients have a higher risk of SUDEP.

The insula is a cortical brain area that integrates viscerosensory and cognitive afferents and plays an essential role in cardiovascular regulation.<sup>24</sup> Recent studies have emphasized the HR regulatory role of the insula<sup>5,6,8</sup> but without further research on its vascular function. In this study, we describe the BP and SVR variations during functional activation of the human insula through direct electrical stimulation during routine presurgical stereo-electroencephalographic (SEEG) studies.

## MATERIALS AND METHODS

We performed an observational, prospective study, including adult patients admitted for SEEG because of refractory focal epilepsy between May 2017 and May 2021. We included patients with depth electrodes implanted in the insular cortex, in whom a high-frequency electrical stimulation (E-stim) was performed. Patients were excluded from the analysis if they 1) had a history of cardiovascular disease (eg, hypertension, heart failure, or arrhythmias);

2) were treated with drugs that could modulate vascular tone; 3) had an anatomical abnormality of the insula; 4) had a history of brain surgery, and 5) the insula was the seizure onset zone or an early ictal propagation zone. The definitive diagnosis of the epileptic zone was achieved by the results of the SEEG or by seizure freedom after subsequent epilepsy surgery. In addition, we excluded stimulations that generated any subjective symptom in the patient and those producing electroencephalographic post-discharges or seizures. This study was conducted following the Declaration of Helsinki and local governmental regulations and was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from each study participant.

### Surgical Procedure and Anatomical Location of Deep Brain Electrodes. Intracranial Electrical Stimulation Protocol

The location of each implanted electrode was decided on the basis of the results of previous presurgical evaluations and independently of this study. The surgical protocol and the multimodal pre- and postimplantation image postprocessing for anatomical identification of each contact have been described in a previous article.<sup>8</sup> According to its disposition relative to the central insular sulcus, the insular lobe was anatomically divided into anterior and posterior parts.

Electrical stimulation during SEEG studies aims to characterize the epileptogenic region and map eloquent brain areas. Following an international consensus,<sup>25</sup> high-frequency E-stim using square pulse wave current (biphasic) of 50 Hz frequency during 5 seconds of each pair of contacts of all electrodes is routinely performed during SEEG studies for diagnostic purposes in our center. E-stim protocol has been described elsewhere.<sup>8</sup> We analyzed the 3 mA E-stim because this intensity was the most clearly associated with cardiovascular changes in a previous study.<sup>8</sup> No stimulations beyond 3 mA were performed for safety reasons. The E-stim evaluated here was carried out according to clinical indications, independently of this study.

### Cardiovascular Monitoring and Variables Studied

The main variables analyzed were BP (SBP, diastolic BP [DBP], and mean BP [MBP]) and SVR. The cardiac and vascular recording was performed with a Task Force Haemodynamic Monitor® (CNS systems, Graz, Austria). Continuous noninvasive BP was recorded beat-to-beat with a CNAP® double finger sensor (CNS systems) and corrected to oscillometric BP values obtained at the contralateral arm, measured in mm Hg.<sup>26</sup> The SVR was corrected to the patient's body surface area (SVR index), measured in  $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ . SVR encompasses the resistance to blood flow offered by all the systemic vasculature and was automatically calculated by the Task Force Monitor® through the formula  $80\cdot(\text{MBP} - \text{central venous pressure})/\text{cardiac output}$ . Central venous pressure is estimated at 3 mm Hg, and cardiac output was calculated on the basis of ECG (high-resolution 12-channel), HR (R-R interval), and bioimpedance cardiography by the Task Force Monitor®.<sup>27</sup> Breath influence on stroke volume (SV) and cardiac output (CO) was eliminated automatically through adaptive filtering in the transthoracic bioimpedance cardiography (ICG) by the Task Force Monitor®.

For each E-stim, the values of the previous variables were recorded beat-to-beat during the stimulation period (5 seconds during E-stim) and were compared with those recorded during the immediate prestimulation period (10 seconds pre-E-stim). Stimulations were separated by 1 minute or as necessary until

**Table 1.** Patients' Demographic Data and Characteristics of the Implantations.

Id	Sex	Age (y)	Dominance	Implanted insula	Insular E-stim	Seizure onset zone	Medication during E-stim
P1	F	21	Right-handed	Right	8	Right mesial and neocortical temporal	ZNS 200 mg SID
P2	M	48	Right-handed	Right	1	Right frontal operculum	PER 8 mg SID
P3	M	45	Right-handed	Right	1	Bilateral mesial temporal	CLB 10 mg TID
P4	F	51	Right-handed	Right	3	Right mesial temporal	LCS 100 mg BID, ZNS 150 mg BID
P5	F	41	Right-handed	Right	1	Right posterior quadrant	TPM 100 mg TID, LEV 1500 mg BID, LTG 200 mg BID, CLB 10 mg TID
P6	M	24	Right-handed	Left	1	Left mesial temporal	BRV 100 mg BID, ESL 400 mg BID, PER 6 mg SID
P7	F	56	Right-handed	Left	3	Left mesial temporal and orbitofrontal	ESL 400 mg SID
P8	F	49	Right-handed	Left	1	Left mesial temporal	BRV 150 mg BID, ESL 400 mg SID
P9	F	39	Right-handed	Left	1	Left mesial occipital	0
P10	M	27	Right-handed	Left	2	Left supplementary motor area	LCS 300 mg BID, BRV 150 mg BID, PER 10 mg SID
P11	F	24	Right-handed	Left	1	Left mesial temporal	CBZ 200 mg TID, BRV 100 mg TID, CLB 5 mg TID, PER 8 mg SID
P12	F	28	Right-handed	Left	2	Left anterior neocortical temporal	ESL 400 mg SID
P13	F	20	Right-handed	Left	2	Left posterior quadrant	LEV 500 mg BID, CBZ 300 mg TID
P14	F	33	Right-handed	Left	5	Bilateral mesial temporal	ESL 1200 mg SID, CLB 20 mg SID

BID, *bis in die*; BRV, brivaracetam; CLB, clobazam; ESL, eslicarbazepine; F, female; LCS, lacosamide; M, male; PER, perampampanel; SI, *semel in die*; TI, *tris in die*; ZNS, zonisamide.

cardiovascular parameters returned to baseline (similarly to a previously recorded reference baseline for the patient, calculated during a 5-minute resting state). The results of insular stimuli were compared with control stimulations, resulting from the E-stim of electrodes randomly chosen located in other cortical noneloquent regions and with sham stimulations. The same protocol described above was followed in the control and sham stimulations, except that in sham stimulations, no electrical stimuli were provided.

### Statistical Analysis

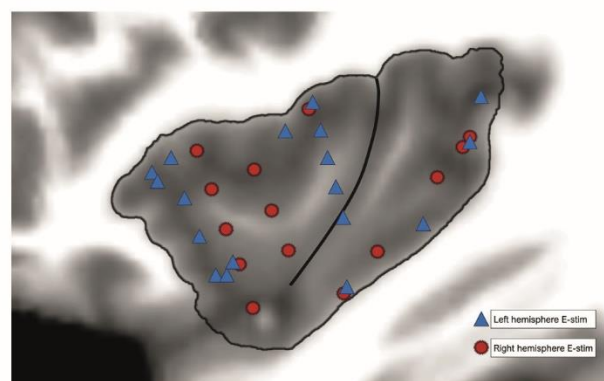
A descriptive analysis of the variables collected was performed: the qualitative variables were expressed as a percentage, and the quantitative variables using mean  $\pm$  SD or median-interquartile range when appropriate. Shapiro or Kolmogorov–Smirnov tests were used to assess whether the distribution of samples was normal. Kurtosis indexes and asymmetries were checked to detect the concentration of values and skew distributions that could mislead the interpretation of position, central tendency, and dispersion estimators. A careful review of the distributions was performed to detect data compliant with the criteria of outliers and work with winsorized means and robust central tendency estimators. Linear mixed models were used to estimate the average basal–stimulation changes, including period (prestimulation/stimulation) as a fixed effect and patient as a random effect. The differences in pressure responses (hypotensive or hypertensive) between hemispheres and anterior or posterior insular regions were assessed using the chi-square test or Fisher exact test. *P* values  $< 0.05$  were considered statistically significant. The statistical analyses were carried out with the statistical software R (version 4.2.1, R Core Team, Vienna, Austria).

## RESULTS

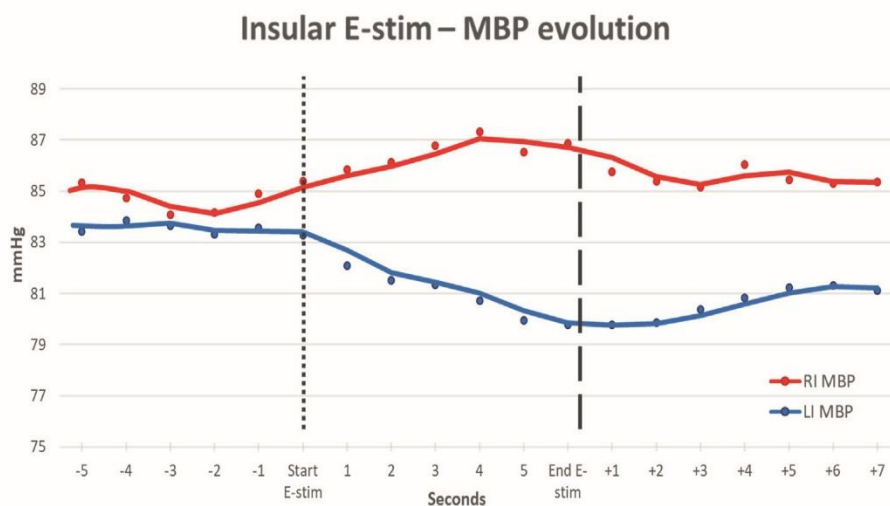
Fourteen patients were included, ten women, mean age 34.1 years; all were right-handed. Five underwent implantation in the

right insula and nine in the left one. The groups' demographic and clinical characteristics were similar (Table 1). A total of 32 E-stim were performed: 14 in the right insula (nine in the anterior part and five in the posterior region) and 18 in the left insula (13 in the anterior part and five in the posterior portion) (Fig. 1). Eighteen control E-stim and 13 sham stimulations were also analyzed.

The E-stim of the right insula, in both the anterior and the posterior regions, produced a BP increase. In contrast, the E-stim of the left insula, both anterior and posterior areas, induced a BP decrease (Fig. 2). Stimulation of the left insular cortex induced a significant decrease in SBP ( $p = 0.002$ ), DBP ( $p < 0.001$ ), and MBP ( $p < 0.001$ ), whereas when the right insular cortex was stimulated, a significant increase in SBP ( $p < 0.001$ ) and MBP ( $p = 0.003$ ) was



**Figure 1.** Anatomical localization of insular electrical stimulations. Sagittal reconstructed image of the insular lobe representing the location of the 32 E-stim performed: 14 in the right insula (red circles), nine in the anterior insula, and five in the posterior one; 18 in the left insula (blue triangles), 13 in the anterior insula, and five in the posterior one. The anatomical location of each contact was identified through imaging reconstruction of preimplantation magnetic resonance imaging and postimplantation computed tomography. [Color figure can be viewed at [www.neuromodulationjournal.org](http://www.neuromodulationjournal.org)]

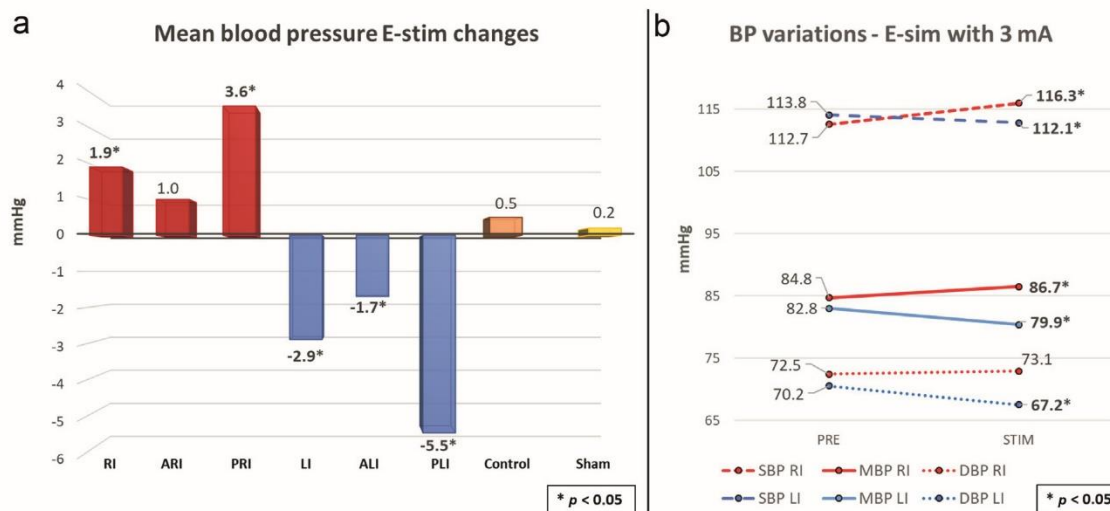


**Figure 2.** MBP evolution during electrical stimulations of right and left insular cortex. Time course of mean BP from the seconds before E-stim (dotted black line) to the next seconds after the end of the E-stim (dashed black line) of the right insular cortex (red line) and the left insular cortex (blue line). Each colored dot represents the mean of the BP values in a given second in all patients included, connected by a trend line of the same color. A progressive increase of MBP after E-stim of the right insula was observed; in contrast, a progressive decrease of MBP after E-stim of the left insula could be seen. A progressive return to baseline was observed when E-stim ended. LI, left insula; RI, right insula. [Color figure can be viewed at [www.neuromodulationjournal.org](http://www.neuromodulationjournal.org)]

seen (Fig. 3, Table 2). Most of the responses induced by the right insular E-stim were hypertensive, and the opposite occurred with the left insular E-stim, in which most of the responses were hypotensive ( $p = 0.016$ ) (Table 3). There were no functional differences between the anterior and posterior parts of both insulas or when studying each hemisphere separately. After 3 mA E-stim of the right insula, SBP increased 3.5 mm Hg (+3.1%) ( $p < 0.001$ ), DBP 0.6 mm Hg (+0.8%), and MBP 1.9 mm Hg (+2.2%) ( $p = 0.003$ ); for the left insula; SBP decreased 1.7 mm Hg (−1.5%) ( $p = 0.002$ ), DBP 3 mm Hg (−4.3%) ( $p < 0.001$ ), and MBP 2.9 mm Hg (−3.5%) ( $p < 0.001$ ) (Table 2, Fig. 3). The highest responses occurred when

stimulating the posterior regions of both insulas ( $p < 0.001$ ) and in DBP (Table 2). Conversely, BP changes were insignificant after control and sham stimulations ( $< 0.6\%$ ). Data are shown in Table 2 and represented in box and whiskers plots in Supplementary Data Figure S1.

As for the SVR, the right insular E-stim induced a significant increase in the SVR index. In contrast, the left insular E-stim produced no relevant change in the SVR index, such as control electrodes and sham stimulations (Table 4, Fig. 4). Again, this increase was more pronounced when stimulating the right posterior insula. After 3 mA E-stim, SVR index increased by +6.4% (104.2 dyne\*s\*m<sup>2</sup>/



**Figure 3.** BP variations during electrical stimulations. a. MBP changes after high-frequency electrical stimulation. The difference between the basal period (10 seconds before E-stim) and the stimulation period (5 seconds of the E-stim) results in an increase of MBP during E-stim of the right insula and a decrease in MBP when stimulating the left insula, with greater responses due to higher intensities. The higher responses were observed when stimulating the posterior regions of both insulas. Sham and control stimulations were associated with negligible ( $< 1\%$ ) BP changes. b. BP trends after insular E-stim. E-stim of the right insula induced a BP increase tendency in SBP, DBP, and MBP, whereas the E-stim of the left insula showed a trend toward a decrease in SBP, DBP, and MBP. ALI, anterior left insula; ARI, anterior right insula; LI, left insula; PLI, posterior left insula; PRI, posterior right insula; RI, right insula. [Color figure can be viewed at [www.neuromodulationjournal.org](http://www.neuromodulationjournal.org)]

**Table 2.** BP Variations During Insular Electrical Stimulations With 3 mA Intensity.

Brain region	Blood pressure	BP [mmHg]—3 mA E-stim				
		Basal ± SD	E-stim ± SD	Estimated average changes <sup>#</sup>	95% CI	p Value
Right insula	SBP [mmHg]	112.7 ± 12	116.3 ± 9	+3.56	2.08 to 5.05	< 0.001
	DBP [mmHg]	72.5 ± 9	73.1 ± 6	+0.64	-0.66 to 1.94	0.337
	MBP [mmHg]	84.8 ± 10	86.7 ± 7	+1.97	0.69 to 3.26	0.003
Anterior right insula	SBP [mmHg]	115.5 ± 12	119.1 ± 8	+3.62	1.42 to 5.82	0.001
	DBP [mmHg]	75.0 ± 9	74.1 ± 6	-0.89	-2.73 to 0.96	0.344
	MBP [mmHg]	87.6 ± 11	88.6 ± 7	+1.09	-0.78 to 2.97	0.245
Posterior right insula	SBP [mmHg]	107.4 ± 9	110.9 ± 10	+3.45	2.46 to 4.45	< 0.001
	DBP [mmHg]	67.4 ± 4	70.9 ± 6	+3.57	2.44 to 4.70	< 0.001
	MBP [mmHg]	79.3 ± 6	82.9 ± 7	+3.67	2.69 to 4.64	< 0.001
Left insula	SBP [mmHg]	113.8 ± 15	112.1 ± 15	-1.34	-2.19 to -0.50	0.002
	DBP [mmHg]	70.2 ± 10	67.2 ± 9	-2.96	-3.73 to -2.20	< 0.001
	MBP [mmHg]	82.8 ± 11	79.9 ± 11	-2.61	-3.36 to -1.86	< 0.001
Anterior left insula	SBP [mmHg]	112.0 ± 16	111.8 ± 16	-0.41	-1.27 to 0.45	0.355
	DBP [mmHg]	69.5 ± 10	67.3 ± 10	-2.43	-3.32 to -1.53	< 0.001
	MBP [mmHg]	80.8 ± 11	79.1 ± 11	-1.99	-2.84 to -1.14	< 0.001
Posterior left insula	SBP [mmHg]	118.2 ± 14	112.9 ± 15	-3.81	-5.77 to -1.86	< 0.001
	DBP [mmHg]	72.1 ± 9	66.9 ± 8	-4.37	-5.83 to -2.91	< 0.001
	MBP [mmHg]	87.7 ± 12	82.2 ± 12	-4.24	-5.74 to -2.74	< 0.001
Controls	SBP [mmHg]	113.9 ± 11	114.5 ± 10	+0.50	-0.23 to 1.24	0.182
	DBP [mmHg]	70.9 ± 8	71.3 ± 7	+0.56	-0.12 to 1.23	0.107
	MBP [mmHg]	82.9 ± 9	83.4 ± 7	+0.55	-0.09 to 1.18	0.091
Sham	SBP [mmHg]	113.1 ± 9	113.8 ± 11	+0.73	-0.21 to 1.68	0.129
	DBP [mmHg]	74.2 ± 4	74.2 ± 6	+0.02	-0.64 to 0.68	0.950
	MBP [mmHg]	85.7 ± 6	85.9 ± 8	+0.38	-0.35 to 1.10	0.312

<sup>#</sup>The estimations of the average changes during electrical stimulation are based on linear mixed models that consider the correlation among values of the same patient.

cm<sup>5</sup>) after stimulation of the right insula ( $p < 0.001$ ), +5.0% (82.2 dyne\*s\*m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>) for the anterior right insula ( $p = 0.001$ ), and +9.1% (146.4 dyne\*s\*m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>) for the posterior right insula ( $p < 0.001$ ). In comparison, for the left insula, the changes were +1.4% (24.6 dyne\*s\*m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>), +1.7% (30.3 dyne\*s\*m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>), and +0.18% (3.0 dyne\*s\*m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>) for the left insula, anterior, and posterior parts, respectively (Fig. 4). Data are shown in Table 4 and represented in box and whiskers plots in Supplementary Data Figure S1.

As described in a previous article,<sup>8</sup> E-stim of both insulas caused a significant reduction in HR and CO and a significant increase in SV. In contrast, no changes in HR, CO, or SV were observed during control and sham stimulations. Respiratory rate was controlled during all stimuli and did not change in insular, control, or sham stimulations.

**Table 3.** Differences in BP Variations During E-stim of the Different Insular Regions.

Brain region	↑ BP	↓ BP	p Value
Right insula	9 (64.3%)	5 (35.7%)	0.016
Left insula	4 (22.2%)	14 (77.8%)	
Anterior insulas	7 (31.8%)	15 (68.2%)	0.132
Posterior insulas	6 (60%)	4 (40%)	
Anterior right insula	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0.086
Posterior right insula	5 (100%)	0	
Anterior left insula	3 (23.1%)	10 (76.9%)	0.999
Posterior left insula	1 (20%)	4 (80%)	

## DISCUSSION

The ANS is one of the most critical systems involved in the control and regulation of vascular changes. In our study, the vascular responses after direct activation of the insular cortex differed between both hemispheres. The right insular E-stim resulted in a BP increase, and the left insular E-stim in a BP decrease, with these vascular responses being significantly different between both hemispheres. Although the magnitude of the changes was low, the variations were statistically significant, in addition to the interhemispheric differences between vasopressor responses. The maximal responses for both insulas occurred when stimulating the posterior parts, suggesting that this region may be the most relevant insular part involved in the central BP vascular regulatory network. In addition, right insular activation increased SVR, whereas the left insula was not associated with SVR changes. Interestingly, the peripheral venous tone is regulated by the sympathetic nervous system (SNS) without parasympathetic contribution.<sup>28</sup> Altogether, the BP and SVR increase suggests a right insular sympathetic-like effect. Conversely, the BP decrease without SVR changes after left insular stimulation suggests a parasympathetic-like function of this region, in line with previous studies.<sup>2</sup> However, this hypothesis cannot be confirmed because the autonomic function was not directly analyzed in our evaluation (ie, lack of spectral analysis of HR variability).

Our group described a significant decrease in HR and CO after electrical stimulation of the insular cortex of both hemispheres, revealing a negative chronotropic and inotropic cardiac regulatory

**Table 4.** Systemic Vascular Resistance Variations During Insular Electrical Stimulations With 3 mA Intensity.

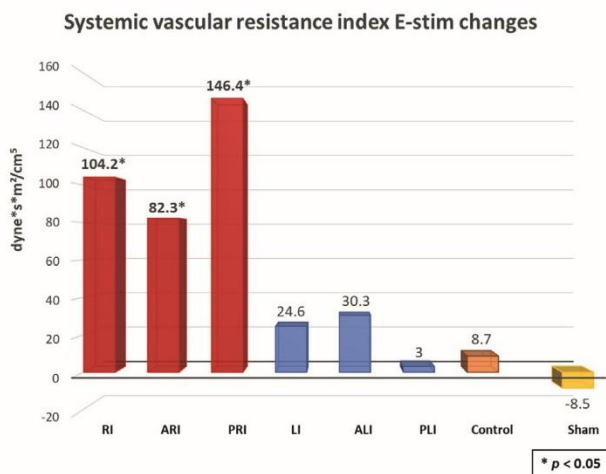
Brain region	Systemic vascular resistance index [dyne*s*m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ] - 3 mA E-stim				
	Basal ± SD	E-stim ± SD	Estimated average changes <sup>#</sup>	95% CI	p Value
Right insula	1629.3 ± 389	1733.5 ± 279	+100.2	65.1 to 135.3	< 0.001
Anterior right insula	1640.3 ± 444	1722.6 ± 303	+81.2	33.7 to 128.6	0.001
Posterior right insula	1608.2 ± 257	1754.6 ± 227	+136.9	90.7 to 183.1	< 0.001
Left insula	1748.7 ± 349	1773.3 ± 353	+6.5	-22.4 to 35.4	0.658
Anterior left insula	1768.0 ± 346	1798.3 ± 340	+0.9	-29.0 to 30.9	0.951
Posterior left insula	1702.2 ± 353	1705.2 ± 382	+20.9	-47.9 to 89.8	0.551
Controls	1761.5 ± 199	1770.2 ± 185	+16.4	-9.0 to 41.7	0.206
Sham	2316.1 ± 206	2307.6 ± 256	-5.26	-39.4 to 28.9	0.762

<sup>#</sup>The estimations of the average changes during electrical stimulation are based on linear mixed models that consider the correlation among values of the same patient.

function of the insula.<sup>8</sup> These negative cardiotropic responses produced by both the right and left insula are consistent with the vasodilator responses of the left insula in this study but seem to be contradictory with the BP and SVR increase induced by the right insula. Remarkably, in a previous study analyzing intraoperative E-stim of both insulas,<sup>2</sup> tachycardia-hypotension or bradycardia-hypertension responses were commonly observed, with no laterality between hemispheres. Indeed, changes in HR were not always accompanied by changes in BP and vice versa. Therefore, it seems likely that the insular regulatory function on cardiac rhythm and contractility is performed independently of its vascular regulatory function. In the study of Oppenheimer et al,<sup>2</sup> as in ours, variations in HR were of greater magnitude than in BP. The mean of BP changes reported was 4 mm Hg, although the E-stim intensity was higher than the one we used.<sup>2</sup> Based on the preceding, the insular main cardiovascular regulatory effect is cardiac contractility and HR modulation, and its role in vascular tone regulation is less relevant.

However, it should be considered that part of these insular functions may be mediated through its extensive connections with other autonomic regions. For this study, we excluded all E-stim producing any subjective symptomatology. However, the BP variations observed after the insular E-stim probably reproduced the insular physiological responses to diverse stimuli (cognitive, sensory, gustatory, auditory, etc). The insula is involved in processing viscerosensory afferents, participating, among other functions, in the cognitive integration of pain through connections with the spinothalamic tract.<sup>29</sup> Several studies have shown that direct electrical stimulations of the insular cortex can induce a peripheral pain sensation.<sup>29</sup> Moreover, the insula is usually involved in the generation of ictal pain.<sup>30</sup> Given its somatosensory integrative and autonomic effector functions, the insula is likely to be the main generator of BP and HR responses to pain and other sensory stimuli.

Apart from ANS, several physiological mechanisms play a role in BP oscillations. Slow BP oscillations, such as Traube-Hering waves, are regulated by respiratory movements, or Mayer waves, mainly regulated by the SNS.<sup>31,32</sup> In addition, other homeostatic systems control BP, such as the neuro-humoral (through the secretion of catecholamines, vasopressin, and the RAS system) and the immune system.<sup>33,34</sup> However, the immediate (beat-to-beat) BP variability is regulated by the ANS and the baroreceptor reflex. The baroreflex balances BP alterations out of physiological range by modulating the ANS outflow and coordinating rapid HR, CO, and SVR changes. There are specialized neurons, known as baroreceptors, in the wall of the carotid arteries, aortic arch, atria of the heart, pulmonary arteries, or vena cava. Baroreceptors act as stretch receptors that drive the wall-distension information into the central nervous system to respond to sudden vessel pressure changes. In response to BP reduction or cardiac volume reduction, activation of the baroreflex arch results in an SNS enhancement and vagal output inhibition, leading to an increase in SVR, CO, and tachycardia. The opposite response occurs after BP or cardiac volume reduction increases. It has been proposed that the insula may participate in the baroreceptor reflex, potentially modulating BP through this mechanism.<sup>35</sup> However, although the increase in BP and SVR when stimulating the right insula could be explained by the activation of the baroreceptor reflex in response to the HR and CO sudden decrease (or vice versa), the decrease in BP, HR, and CO altogether during left insular stimulation suggests that these changes were not driven by the baroreflex.



**Figure 4.** Systemic vascular resistance index variations during electrical stimulations. Mean SVRI changes after 3 mA E-stim of both insulas. A significant increase of SVRI when stimulating the right insula was seen, particularly the posterior part. In contrast, E-stim of the left insula, control electrodes, and sham stimulations were associated with no SVRI changes. ALI, anterior left insula; ARI, anterior right insula; LI, left insula; PLI, posterior left insula; PRI, posterior right insula; RI, right insula; SVRI, systemic vascular resistance corrected to patient's body surface area. [Color figure can be viewed at [www.neuromodulationjournal.org](http://www.neuromodulationjournal.org)]

Seizure-related heart rhythm disturbances have been described in detail.<sup>36</sup> Still, ictal and postictal vasculature changes remain poorly understood, mainly owing to the difficulty of obtaining a reliable continuous BP record without artifacts. A detailed description of the vascular regulatory function of cortical autonomic networks is an important endeavor that may assist in the semiologic recognition of the epileptogenic network. Most seizures, particularly generalized tonic-clonic ones, are thought to produce a sympathetic overstimulation due to a direct sympathetic central outflow coupled with a catecholaminergic release, usually leading to ictal and postictal tachycardia and hypertension.<sup>21,37</sup> However, some cases of ictal and postictal hypotension have also been described, sometimes associated with HR increases,<sup>21,38</sup> suggesting that the cortical autonomic networks do not uniformly control HR and BP, as pointed out by our results. No clear association between lateralization of seizure onset and HR or BP changes was found.<sup>21</sup>

The association between hypertension and epilepsy seems to be bidirectional. Chronic hypertension may lead to seizures or epilepsy in several ways, for example, due to a potential epileptogenic effect of the RAS through sustained activation of microglia.<sup>39–41</sup> In addition, acute symptomatic seizures can occur owing to hypertensive complications, such as hypertensive emergency, eclampsia, or posterior reversible encephalopathy syndrome. In contrast, most seizures are associated with sympathetic overstimulation. Repeated seizures may lead to subtle heart damage, with myofilament damage, extracellular matrix deposition, and myocardial fibrosis.<sup>42–44</sup> Indeed, in people with epilepsy, an impaired baroreflex function, an interictal increased sympathetic tone, and a lower vagal activity have been described.<sup>9,19,45</sup> These findings often underlie chronic hypertension and may explain, among other causes, the high proportion of hypertension in this population.<sup>20</sup> As highlighted by our and other studies,<sup>2–8,10–18</sup> direct brain stimulation can modulate several cardiovascular parameters, including HR, BP, CO, or baroreceptor sensitivity, opening the possibility for its therapeutic use for refractory cardiovascular diseases.<sup>46,47</sup> Besides that, hypertension has been related to insular structural or functional abnormalities. Advanced neuroimaging revealed altered insular volume, metabolism, and functional connectivity in patients with chronic hypertension.<sup>48–50</sup> Moreover, insular acquired lesions were associated with acute and chronic BP alterations.<sup>51,52</sup> In addition, anatomopathological analysis revealed an insular microglial chronic activation in hypertensive animals, suggesting an insular inflammatory process in chronic hypertension.<sup>53</sup> Glial sustained inflammatory response is considered a key part of the epileptogenic process,<sup>41</sup> possibly linking the insula, hypertension, and epilepsy. Although arterial hypertension is frequently detected in people with epilepsy, no study has analyzed its concrete association with insular epilepsy. Exploring the prevalence of hypertension and other cardiovascular diseases in patients with insular epilepsy would be of great interest.

Respiratory and cardiac rhythm alteration were described in registered cases of SUDEP and near-SUDEP, but BP was never measured in those cases.<sup>54,55</sup> The pathophysiological mechanism of SUDEP contemplates a deep postictal autonomic dysregulation, initially dominated by a sympathetic hyperactivation coupled with parasympathetic suppression. At the same time, the later phase is characterized by an impaired vagal recovery.<sup>56</sup> Postictal generalized EEG suppression (PGES) has been related to central autonomic dysfunction, central apnea, and arrhythmias<sup>56,57</sup> and has been proposed as a biomarker of SUDEP.<sup>58</sup> Indeed, postictal hypotension coupled with PGES after a generalized tonic-clonic seizure has been

described.<sup>38</sup> Therefore, whether BP disturbances, in addition to cardiac and respiratory alterations in the setting of a central autonomic postictal impairment, may potentially participate in the pathophysiology of SUDEP is a question to be considered. Although only a theoretical hypothesis, this question has already been raised in the literature.<sup>9,15,22,23,38</sup> Further studies evaluating ictal/postictal cardiovascular alterations during seizures involving the insula could help clarify the risk of SUDEP of these patients.

Limitations of our study are that the sample was small and we included only patients with refractory epilepsy, some of whom were taking antiseizure medication during the stimulation. E-stim used did not exceed 3 mA, precluding the observation of different responses to higher intensities. It should also be noted that in addition to the ANS, other factors not measured in our study are involved in the vascular tone control (local vasoactive substances, the RAS, the baroreceptor reflex, etc) and could have acted as confounders. Finally, the lack of a spectral analysis of BP and HR variability prevents a better insight into sympathetic/parasympathetic networks and baroreceptor reflex sensitivity central regulation.

## CONCLUSIONS

In conclusion, the electrical stimulation of the right insula in humans induced an increase in BP and SVR. In contrast, the stimulation of the left insula produced a decrease in BP with no changes in SVR. Most of the responses induced by the right insula were hypertensive, whereas most of the left insular responses were hypotensive. No functional differences were observed between the anterior and posterior regions of both insulas. These results suggest an interhemispheric difference in the vascular regulatory function of the human insula. More studies with larger samples are needed to support these findings.

## Authorship Statements

Alvaro Sanchez-Larsen and Rodrigo Rocamora designed and conducted the study. Alvaro Sanchez-Larsen, Alessandro Principe, and Miguel Ley realized the patient recruitment and data collection. Klaus Langohr realized the data analysis. Alvaro Sanchez-Larsen prepared the manuscript draft with important intellectual input from Rodrigo Rocamora, Alessandro Principe, Miguel Ley, Beatriz Vaquerizo, and Klaus Langohr. All authors had complete access to the study data. All authors approved the final manuscript.

## How to Cite This Article

Sanchez-Larsen A., Principe A., Ley M., Vaquerizo B., Langohr K., Rocamora R. 2023. Insular Role in Blood Pressure and Systemic Vascular Resistance Regulation. *Neuromodulation* 2023; ■: 1–9.

## SUPPLEMENTARY DATA

To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Neuromodulation: Technology at the*

Neural Interface at [www.neuromodulationjournal.org](http://www.neuromodulationjournal.org) and at <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.12.012>.

## REFERENCES

- Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:988–1001. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62272-1).
- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992;42:1727–1732.
- Thornton JM, Aziz T, Schlugman D, Paterson DJ. Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans. *J Physiol.* 2002;539:615–621.
- Leung H, Schindler K, Kwan P, Elger C. Asystole induced by electrical stimulation of the left cingulate gyrus. *Epileptic Disord.* 2007;9:77–81.
- Al-Otaibi F, Wong SW, Shoemaker JK, Parent AG, Mirsattari SM. The cardioinhibitory responses of the right posterior insular cortex in an epileptic patient. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88:390–397.
- Chouchou F, Manguière F, Vallayer O, et al. How the insula speaks to the heart: cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum Brain Mapp.* 2019;40:2611–2622.
- Inman CS, Bijanki KR, Bass DI, Gross RE, Hamann S, Willie JT. Human amygdala stimulation effects on emotion physiology and emotional experience. *Neuropsychologia.* 2020;145:106722.
- Sanchez-Larsen A, Principe A, Ley M, Navarro-Cuartero J, Rocamora R. Characterization of the insular role in cardiac function through intracranial electrical stimulation of the human insula. *Ann Neurol.* 2021;89:1172–1180. <https://doi.org/10.1002/ana.26074>.
- Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood pressure in seizures and epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:501. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00501>.
- Chapman WP, Livingston RB, Livingston KE. Frontal lobotomy and electrical stimulation of orbital surface of frontal lobes; effect on respiration and on blood pressure in man. *Arch Neurol Psychiatry.* 1949;62:701–716. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1949.02310180002001>.
- Livingston RB, Chapman WP, Livingston KE. Stimulation of orbital surface of man prior to frontal lobotomy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1948;27:421–432.
- Pool JL, Ransohoff J. Autonomic effects on stimulating rostral portion of cingulate gyri in man. *J Neurophysiol.* 1949;12:385–392. <https://doi.org/10.1152/jn.1949.12.6.385>.
- Chapman WP, Livingston KE, Poppen JL. Effect upon blood pressure of electrical stimulation of tips of temporal lobes in man. *J Neurophysiol.* 1950;13:65–71. <https://doi.org/10.1152/jn.1950.13.1.65>.
- Sauleau P, Raoul S, Lallemand F, et al. Motor and non motor effects during intra-operative subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252:457–464. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0675-5>.
- Lacuey N, Hampson JP, Theeranaew W, et al. Cortical structures associated with human blood pressure control. *JAMA Neurol.* 2018;75:194–202. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3344>.
- Green AL, Wang S, Owen SL, et al. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. *Neuroreport.* 2005;16:1741–1745. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000183904.15773.47>.
- Green AL, Hyam JA, Williams C, et al. Intra-operative deep brain stimulation of the periaqueductal grey matter modulates blood pressure and heart rate variability in humans. *Neuromodulation.* 2010;13:174–181.
- Carter HH, Dawson EA, Cable NT, et al. Deep brain stimulation of the periaqueductal grey induces vasodilation in humans. *Hypertension.* 2011;57:e24–e25.
- Szczurkowska PJ, Polonis K, Becari C, Hoffmann M, Narkiewicz K, Chrostowska M. Epilepsy and hypertension: the possible link for sudden unexpected death in epilepsy? *Cardiol J.* 2021;28:330–335. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0095>.
- Wilner AN, Sharma BK, Soucy A, Thompson A, Krueger A. Common comorbidities in women and men with epilepsy and the relationship between number of comorbidities and health plan paid costs in 2010. *Epilepsy Behav.* 2014;32:15–20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.032>.
- Hampel KG, Jahanbekam A, Elger CE, Surges R. Seizure-related modulation of systemic arterial blood pressure in focal epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57:1709–1718. <https://doi.org/10.1111/epi.13504>.
- Nei M, Mintzer S, Skidmore C, Sperling MR, Ho RT. Heart rate and blood pressure in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Res.* 2016;122:44–46. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.02.008>.
- Scorza FA, Almeida ACG, Scorza CA, Finsterer J. Sudden death in a patient with epilepsy and arterial hypertension: time for re-assessment. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e3023. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3023>.
- Oppenheimer S, Cecchetto D. The insular cortex and the regulation of cardiac function. *Compr Physiol.* 2016;6:1081–1133. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140076>.
- Lüders HO, Schuele SU, McIntyre C. General principles of cortical mapping by electrical stimulation. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa; 2008:963–977.
- Ilies C, Grudev G, Hedderich J, et al. Comparison of a continuous noninvasive arterial pressure device with invasive measurements in cardiovascular postoperative intensive care patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:20–28. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000136>.
- Fortin J, Habenbacher W, Heller A, et al. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med.* 2006;36:1185–1203.
- Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2018;10:17–28.
- Pugnaghi M, Meletti S, Castana L, et al. Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:2049–2058. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.013>.
- Montavont A, Manguière F, Mazzola L, et al. On the origin of painful somatosensory seizures. *Neurology.* 2015;84:594–601. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001235>.
- Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, et al. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation.* 2001;104:2424–2429.
- Elghozi JL. Short-term variability of blood pressure: physiology and pharmacology. *Ann Pharm Fr.* 2008;66:158–168.
- Ponchon P, Elghozi JL. Contribution of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems to short-term variability of blood pressure in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1996;297:61–70.
- Carnevale D, Lembo G. Heart, spleen, brain. *Circulation.* 2018;138:1917–1919.
- Robles-Cabrera A, Michel-Chávez A, Callejas-Rojas RC, Malamud-Kessler C, Delgado G, Estañol-Vidal B. The cardiovascular, cardiosympathetic and vaso-sympathetic arterial baroreflexes and the neural control of short-term blood pressure. *Rev Neurol.* 2014;59:508–516.
- van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:69–74.
- Magnaes B, Nornes H. Circulatory and respiratory changes in spontaneous epileptic seizures in man. *Eur Neurol.* 1974;12:104–115. <https://doi.org/10.1159/000114609>.
- Bozorgi A, Chung S, Kaffashi F, et al. Significant postictal hypotension: expanding the spectrum of seizure-induced autonomic dysregulation. *Epilepsia.* 2013;54:e127–e130. <https://doi.org/10.1111/epi.12251>.
- Tchekalarova JD, Ivanova N, Atanasova D, et al. Long-term treatment with losartan attenuates seizure activity and neuronal damage without affecting behavioral changes in a model of co-morbid hypertension and epilepsy. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36:927–941.
- Sun H, Wu H, Yu X, et al. Angiotensin II and its receptor in activated microglia enhanced neuronal loss and cognitive impairment following pilocarpine-induced status epilepticus. *Mol Cell Neurosci.* 2015;65:58–67.
- Gasparini S, Ferlazzo E, Sueri C, et al. Hypertension, seizures, and epilepsy: a review on pathophysiology and management. *Neurol Sci.* 2019;40:1775–1783. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03913-4>.
- Fialho GL, Wolf P, Walz R, Lin K. Epilepsy and ultra-structural heart changes: the role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology? *Seizure.* 2019;71:105–109.
- Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation.* 2007;116:77–84.
- Nass RD, Motloch LJ, Paar V, et al. Blood markers of cardiac stress after generalized convulsive seizures. *Epilepsia.* 2019;60:201–210. <https://doi.org/10.1111/epi.14637>.
- Dütsch M, Hilz MJ, Devinsky O. Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy. *J Neurol.* 2006;253:1300–1308.
- Patel NK, Javed S, Khan S, et al. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. *Neurology.* 2011;76:405–407.
- Hyam JA, Kringselbach ML, Silburn PA, Aziz TZ, Green AL. The autonomic effects of deep brain stimulation—a therapeutic opportunity. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:391–400.
- Ben Salem D, Walker PM, Bejot Y, et al. N-acetylaspartate/creatinine and choline/creatinine ratios in the thalami, insular cortex and white matter as markers of hypertension and cognitive impairment in the elderly. *Hypertens Res.* 2008;31:1851–1857.
- Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Insular cortex atrophy as an independent determinant of disrupted diurnal rhythm of ambulatory blood pressure in elderly hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22:723–729.
- McIntosh RC, Lobo JD, Yang A, Schneiderman N. Brainstem network connectivity with mid-anterior insula predicts lower systolic blood pressure at rest in older adults with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2021;35:1098–1108. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00476-2>.
- Sharma M, Kumar A, Sinha DK, Talwar R. Refractory hypotension in post-operative setting with raised intracranial pressure: insula at play? *Br J Neurosurg.* Published online February 27, 2021. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1888871>.
- Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *NeuroReport.* 2004;15:357–361.
- Marins FR, Iddings JA, Fontes MA, Filosa JA. Evidence that remodeling of insular cortex neurovascular unit contributes to hypertension-related sympathoexcitation. *Physiol Rep.* 2017;5:e13156.
- Rylyn P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2013;12:966–977. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70214-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70214-X).
- Sanchez-Larsen A, Fernandez-Perez I, Principe A, Ley M, Rocamora R. SUDEP in Spain: an epilepsy Monitoring Unit based case series. *Seizure.* 2019;69:258–264. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.014>.
- Poh MZ, Loddemper T, Reinsberger C, et al. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology.* 2012;78:1868–1876. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258f7f1>.

57. Sanchez-Larsen A, Aznar-Lain G, Benito B, et al. Post-ictal atrial fibrillation detected during video-EEG monitoring: case report, proposed pathophysiologic mechanism and therapeutic considerations. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;8:40–43. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2017.06.005>.
58. Rajakulendran S, Nashef L. Postictal generalized EEG suppression and SUDEP: a review. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32:14–20. <https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000147>.

## COMMENT

The insula is an important integrating area in the cortex that is known to have profound effects on autonomic control, visceral awareness (including interoception), sensory processing, and pain. The role of the insula in SUDEP has been suspected for some time, but this has not been convincingly demonstrated. Sanchez-Larsen

and colleagues have performed a unique and important study utilizing the opportunity afforded by indwelling SEEG electrodes in epilepsy patients to stimulate the insula and look at autonomic responses such as BP and systemic vascular resistance. The study confirms previous animal experiments that show asymmetry in insula-driven autonomic control and provide further evidence for the potential role of the insula in SUDEP. Based on their data, the authors also hypothesize that abnormal insula activity may have a causative role in the chronic hypertension seen in some epileptic patients. This is an interesting hypothesis that will require further investigation.

Alexander Green, MD  
Oxford, UK



9.5. Artículo 5

Sanchez Larsen A, Principe A, Ley Nacher M, Conesa G, Rocamora R. [Analysis of heart rate variation after electrical stimulation of the insula during SEEG.](#) *Epilepsia* 2017;58(Suppl. 5):S47.  
<https://doi.org/10.1111/epi.13944>

**Methods:** From a single centre surgical series of 109 FCD2 patients, 64 (59%) with SRE were identified. We reviewed scalp video-EEG data of and selected patients in whom sleep recordings were available. FCD location was based on MRI, histology, and surgical outcome.

**Results:** Sleep video-EEG with at least one recorded seizure were available for 53 patients (30 males, mean age 20.7 (SD  $\pm$  10.4) years, age at seizure onset: 5.7 (SD  $\pm$  4.5) years). MRI was negative in 18 (34%) cases or showed subtle abnormalities in 11 (21%), histological subtype was FCD2a: 11 [21%], FCD2b: 42 [79%]. FCDs were located in frontal lobe in 39 (74%) and in extra-frontal areas in 14 (26%: 2 temporal, 1 posterior, 1 insular). Seizure onset relation to sleep stage could be determined for 50/53 (94%) patients. Seizure onset occurred from NREM sleep in 35/50 (70%) patients (mostly from stage 2), after arousal in 13/50 (26%) and in both conditions in 2/50 (4%). NREM sleep seizures were significantly more frequent with frontal (29/34 [85.3%]) compared to extra-frontal location (6/14 [43%]), whilst arousal preceded ictal onset more often in extra-frontal (6/14 [43%]) compared to frontal location (5/34 [14.7%]); Fisher's Exact Test  $p = 0.005$ .

**Conclusion:** FCD2 occurs very frequently in drug-resistant SRE. The seizure onset pattern arising from NREM sleep or preceded by arousal can provide additional localising information and suggests topography dependent impact on sleep related functional networks.

#### p0185

### USING MEG-VIRTUAL ELECTRODES AT DEPTH ELECTRODE LOCATIONS TO CHARACTERIZE THE SEIZURE ONSET ZONE IN REFRACTORY EPILEPSY PATIENTS

*E.L. Juarez-Martinez\**<sup>†</sup>, *I.A. Nissen\**, *A. Hillebrand\**, *E.C.W. van Straaten\**

*\*VU University Medical Center, Clinical Neurophysiology and MEG Center, Amsterdam, Netherlands, †VU University Amsterdam, Amsterdam, Netherlands*

**Purpose:** Epilepsy surgery can increase the chance of seizure freedom in focal refractory epilepsy, provided that the seizure onset zone (SOZ) is located and the epileptogenic zone removed safely. Depth electrode recording (dEEG) is considered the gold standard in locating the SOZ when non-invasive techniques fail, yet entails risk of complications. The purpose of this study was to determine if potential SOZ biomarkers (i.e. spectral analysis, functional connectivity and network centrality measures) derived from magnetoencephalography-based virtual electrodes (MEG-VEs) could provide an accurate characterization and location of the SOZ comparable to that of dEEG.

**Method:** DEEG and MEG recordings from nine refractory epilepsy patients (who underwent surgical treatment) were analyzed. Beamforming was used to place MEG-VEs at the exact dEEG electrode locations. For both modalities, we computed spectral (relative power and peak frequency) and connectivity measures (phase lag index and phase transfer entropy). A minimum spanning tree graph was constructed and centrality measures calculated. To characterize the SOZ, we compared the measures from the channels located in the resected area (SOZ channels) to the non-resected channels (rest). Correlation coefficient, intraclass correlation and Bland-Altman plots were determined between modalities for each measure.

**Results:** The SOZ channels had significantly lower peak frequencies and increased relative delta power, while relative alpha and beta power decreased compared to the rest of the channels in both modalities. SOZ channels showed high connectivity (increased PLI) and information flow towards the rest of the channels (dPTE > 0.5). Peak frequency, relative power (delta, alpha2 and beta), PLI and PTE were correlated, reliable and agreed between modalities.

**Conclusion:** Spectral and functional connectivity measures characterized the SOZ in both modalities and can potentially be used as biomarkers. Non-invasive MEG-VEs measures gave comparable results to dEEG. We suggest that MEG-VEs provides a promising tool to accurately evaluate the SOZ.

#### p0186

### ANALYSIS OF HEART RATE VARIATION AFTER ELECTRICAL STIMULATION OF THE INSULA DURING SEEG

*A. Sanchez-Larsen\**, *A. Principe\**, *M. Ley Nacher\**, *G. Conesa†*, *R. Rocamora\**

*\*Hospital del Mar, Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurology, Barcelona, Spain, †Hospital del Mar, Epilepsy Monitoring Unit, Department of Neurosurgery, Barcelona, Spain*

**Purpose:** The insular cortex has been suggested to have a prominent role in neurological control of the autonomic nervous system, but its specific function and the precise location of these autonomic regulatory areas are not completely known. We aimed to study the heart rate (HR) changes induced by intracranial electrical stimulation of the insular cortex in epileptic patients submitted to invasive stereo-electroencephalography (SEEG) recordings.

**Method:** We selected 6 patients with non-insular epilepsy studied through SEEG, in whom the insular cortex was explored. Insular electrodes were precisely localized merging postoperative CT scans and pre-operative MRIs. HR was analyzed during periods of 10 s previous to stimulation (HRb), during insular stimulation (HRs) and during stimulation of non-insular electrodes selected randomly on the same side (HRr). Heart rate variability (HRV) was measured according to instantaneous variations of beat-to-beat interval (DNN) that corresponds to its first derivative.

**Results:** Six right-handed patients, three with left insular implantation and three with right insular implantation, were enrolled. Thirty-six electrodes were analyzed: 8 were implanted in the right anterior insula, 10 in right posterior insula, 12 in left anterior insula and 6 in left posterior insula. Stimulation of the right insula, and specifically of the anterior region induced a significant decrease of DNN and an increase of 4 beats-per-minute (bpm) on average as compared to HRb and HRr ( $p < 0.01$ ). Serendipitously, we also elicited an atypical insular seizure that provoked a steep increase of HR (88 to 111 bpm). Stimulation of other areas of the insular cortex did not produce significant HRV changes in comparison to HRb or HRr.

**Conclusion:** In our study the electrical stimulation of the right anterior insula induced a significant increase of the heart rate. Our data support an important role of the human right insular cortex in the control of heart rate dynamics.

#### p0188

### MODIFIED AUTOMATIC R-PEAK DETECTION ALGORITHM FOR PATIENTS WITH EPILEPSY USING A PORTABLE ELECTROCARDIOGRAM RECORDER: FIRST STEP OF PORTABLE SEIZURE DETECTION

*J. Jeppesen\**, *A. Fuglsang-Frederiksen\**, *P. Johansen†*, *P. Sidenius‡*, *S. Beniczky\*§*

*\*Aarhus University Hospital, Department of Neurophysiology, Aarhus, Denmark, †Aarhus University, Department of Engineering, Aarhus, Denmark, ‡Aarhus University Hospital, Department of Neurology, Aarhus, Denmark, §Danish Epilepsy Centre, Department of Clinical Neurophysiology, Dianalund, Denmark*

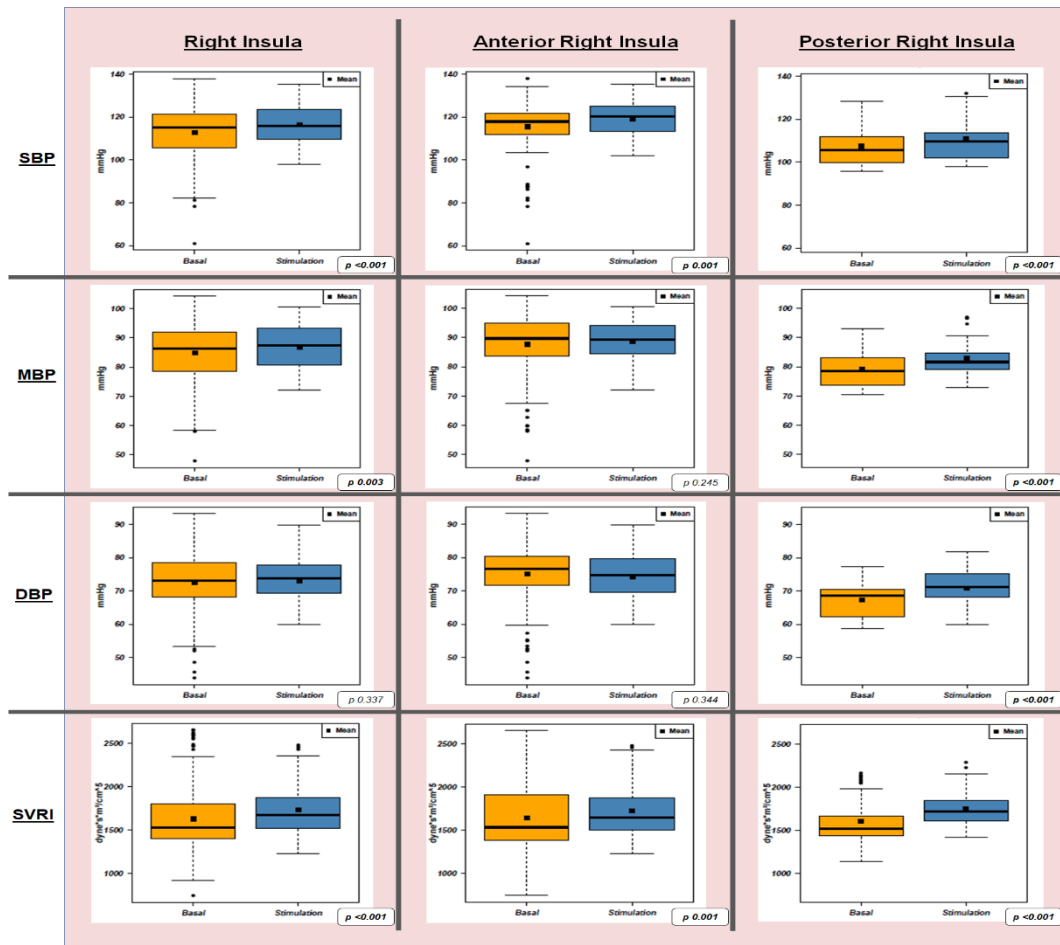
**Purpose:** Earlier studies have shown that short term heart rate variability (HRV) analysis of ECG is a promising biomarker for detection of epileptic seizures. A precise and accurate automatic R-peak detection algorithm is a necessity in a real-time, continuous measurement of HRV, in a portable ECG device.

**Method:** We used the portable CE marked ePatch<sup>®</sup> heart monitor to record the ECG of 14 patients, who were enrolled in the video-EEG long term monitoring unit for clinical workup of epilepsy. Recordings of the first 7 patients (356 recording hours) were used as training set of data for the R-peak detection algorithm and the recordings of the last 7 patients

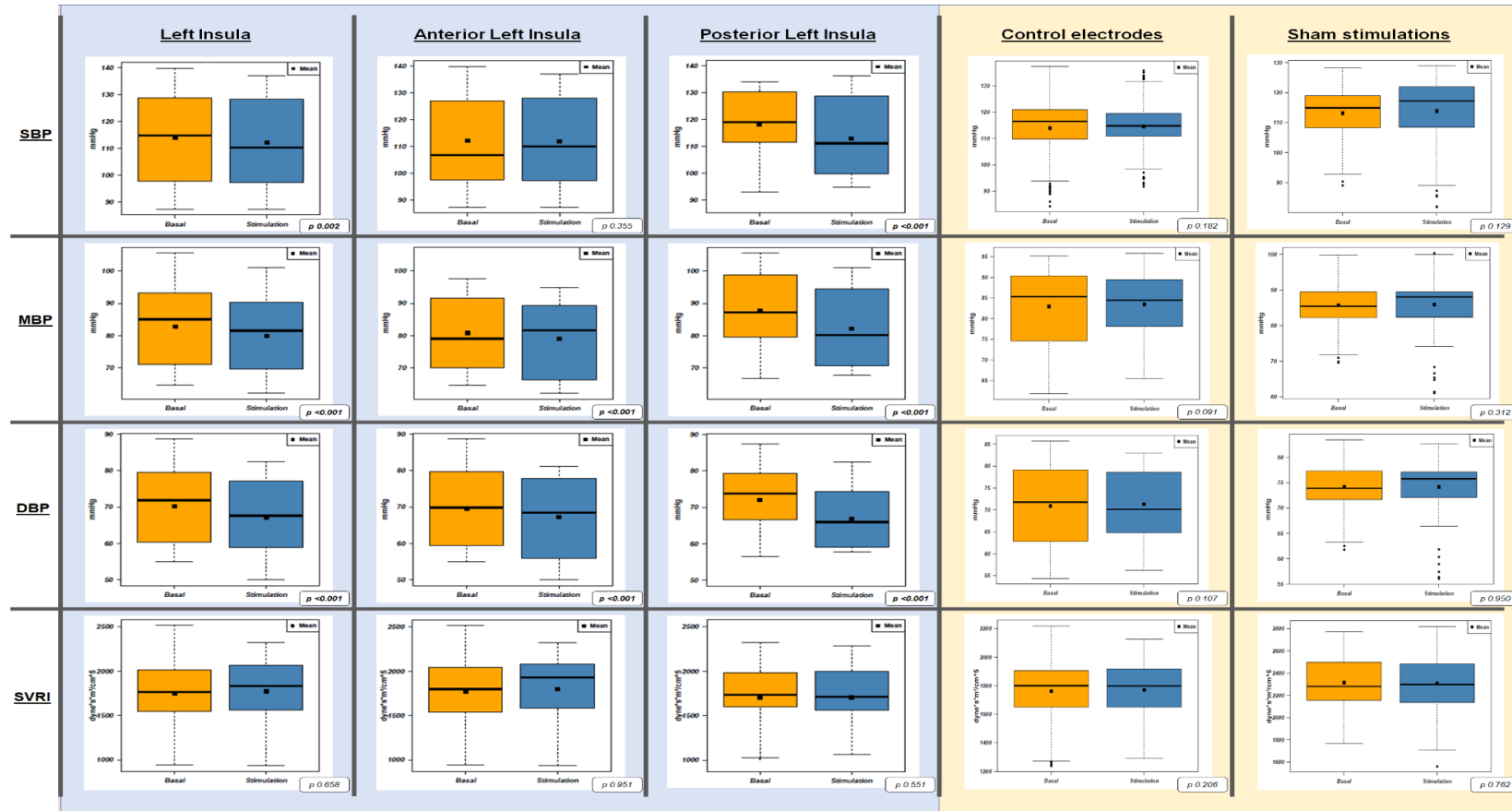
9.6. **Suplementaria 1.** Localización de los electrodos según las coordenadas MNI152

<b>Id</b>	<b>Ínsula implantada</b>	<b>Contactos insulares</b>	<b>Coordenadas MNI152 (x, y, z) de cada electrodo</b>			
<b>P1</b>	Derecha	10	I1	40.237016,	10.080853,	-11.217058
			I2	39.524210,	10.678967,	-7.097173
			I3	38.888745,	11.136890,	-3.712489
			I4	38.006249,	11.630502,	0.549915
			I5	37.128405,	12.056532,	4.747456
			Q1	46.930427,	-1.860221,	-4.301782
			Q2	45.652440,	-4.281364,	-0.682906
			Q3	44.647494,	-6.077561,	1.819768
			Q4	43.295163,	-8.353472,	4.744137
			Q5	41.964312,	-10.582593,	7.441611
<b>P2</b>	Derecha	2	M1	35.505455,	5.215865,	4.317710
			O1	37.624688,	-5.508480,	8.170636
<b>P3</b>	Derecha	5	X1	37.274473,	12.597037,	-4.072069
			X2	36.844243,	14.295607,	0.557484
			X3	37.587388,	12.465584,	3.759651
			X4	37.351334,	14.348333,	6.853826
			X5	37.324150,	12.500966,	8.821503
<b>P7</b>	Izquierda	2	O'1	-33.510013,	9.496567,	6.406038
			O'2	-37.717901,	9.305205,	4.237007
<b>P15</b>	Izquierda	6	I'1	-39.92944,	-15.27992,	-5.03882
			X'1	-38.15231,	1.097453,	-2.354343
			X'2	-37.45206,	2.077691,	1.768303
			X'3	-36.53271,	3.338758,	7.034257
			X'4	-36.36509,	3.561769,	7.955243
			X'5	-34.97855,	5.323793,	10.105422
<b>P8</b>	Izquierda	4	X'1	-32.665017,	16.827575,	-10.617222
			X'2	-34.298036,	18.100918,	-6.455014
			X'3	-35.851855,	19.301833,	-2.506449
			X'4	-37.189484,	19.323481,	0.879379
<b>P4</b>	Derecha	3	I1	41.81195,	15.017780,	1.889786
			I2	40.01472,	15.374640,	5.982948
			I3	39.06457,	14.841164,	8.446966
<b>P9</b>	Izquierda	2	F'7	-29.474431,	29.088680,	2.268647
			F'8	-28.608020,	30.232630,	3.514328
<b>P10</b>	Izquierda	2	I'1	-39.710204,	-18.479963,	-3.4022780
			I'2	-40.112791,	-18.161817,	-2.0510095
<b>P6</b>	Derecha	2	OP1	41.809697,	2.023307,	12.884452
			OA1	42.167146,	10.027352,	7.746794

9.7. **Figura Suplementaria 1 (continúa...).** Valores de BP y SVRI medios antes y durante las E-stim a 3 mA



**Figura suplementaria 1 (continúa...):** Valores de BP e SVRI antes y durante la E-stim a 3 mA



**Leyenda.** los valores de PA y RVS antes de la E-stim (*Basal*) se representan en el gráfico de cajas naranja y durante la estimulación eléctrica (*Stimulation*) en el gráfico de cajas azul. Las cajas representan el rango intercuartílico, la mediana se representa con una línea horizontal dentro de la caja y la media con un cuadrado negro dentro de la caja. Los bigotes superior e inferior representan el valor más alto y más bajo dentro de 1,5 veces el rango intercuartílico a partir del tercer y primer cuartil, respectivamente. Los valores atípicos se representan con puntos negros fuera de estos límites. PA: presión arterial. PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; RVS: resistencia vascular sistémica corregida en función de la superficie corporal del paciente.

