

지주막하 출혈 이후 발생하는 중심성 뇌량팽대병변

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 신경과¹, 신경외과²

김철호¹ · 최혁재²

Midline Splenial Lesion after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Chulho Kim, MD, PhD¹, Hyuk Jai Choi, MD, PhD²

Departments of ¹Neurology and ²Neurosurgery, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Background: Midline splenial lesion of the corpus callosum (MSCC) typically shows a diffusion restrictive pattern that is attributable to excitotoxic mechanisms. Recently, it has been reported in a variety of pathologic conditions. However, common pathophysiologic mechanisms of MSCC development are still lacking. We aimed to evaluate clinico-radiologic characteristics of patients with MSCC among those with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH).

Methods: We retrospectively reviewed consecutive patients who were diagnosed with aSAH. Patients without overt aneurysm on imaging study, who had poor quality or no MR image were excluded. MSCCs were divided into 2 groups (ovoid and extended) based on the morphological characteristics on diffusion-weighted image (DWI).

Results: A total of 12 patients with aSAH had a MSCC on brain MR image. The median patient age was 62 years, and 25% were male. Eight of 12 patients had an ovoid shaped MSCC. Proportion of patients with parenteral nutrition, sodium imbalance and hypoglycemia were 58%, 42% and 8%, respectively. Half of patients with MSCC had a symptomatic vasospasm, cerebral edema and hydrocephalus. Furthermore, all the MSCC patients in the extended shape group had cerebral edema and hydrocephalus. Withdrawal or toxicity of antiepileptic drugs (AEDs) were not identified in any patients. All patients with an MSCC had a poor prognosis at 3 months.

Conclusion: In patients with aSAH, MSCC is associated with the development of cerebral edema or hydrocephalus rather than AED withdrawal or toxicity. MSCC is possibly one of the poor prognostic signs in patients with aSAH.

J Neurocrit Care 2015;8(2):78-84

Key Words: Corpus callosum; Subarachnoid Hemorrhage; Metabolic disease; Diffusion Magnetic Resonance Imaging

서 론

중심성 뇌량팽대 증후군(midline splenial lesion of the corpus callosum: MSCC)은 MRI 기법의 발달로 인하여 점차 보고가 증가하고 있다.¹ 현재까지 MSCC의 발생은 경련 및 간질지속 증,² 항경련제 독성 및 금단,³ 독감 관련 뇌염/뇌병증,^{4,5} 미만성 축삭손상⁶ 등과 같은 다양한 질환과 연관되어 보고되고 있다. 연구자들은 가역적 중심성 뇌량팽대 병변을 보이는 질환이 단

일질환에 의한 것이라고 제시하고 있으나,⁷ MSCC의 정확한 병인적 기전에 대해서는 아직 이견이 많다. 연구자들은 수분 항상성(water homeostasis)의 장애로 발생하는 축삭내 부종 또는 염증성 반응 등의 기전이 MSCC의 발생에 관여할 것이라고 제시하고 있으나,^{2,5} 현재까지 MSCC의 발생에 대하여 뚜렷한 결론은 내리지 못하고 있는 실정이다.

동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈(aneurysmal subarachnoid hemorrhage; aSAH)은 뇌내 출혈성 뇌졸중의 한 형태로 발생률은 10만 명-년당 10건 정도로 보고되고 있으나,⁸ 이 질병에 이환된 환자들의 장기적인 예후가 불량하고 사망률의 증가 위험도 상당하다.⁹ aSAH의 발생은 다양한 원인으로 뇌내의 수분 항상성에 영향을 미친다. 출혈 자체로 인한 뇌의 미만성 손상과 지연성 혈관연축으로 인한 뇌허혈은 세포독성 부종을 유발한다.^{10,11} 또한 지연성 혈관연축을 예방하기 위한 방법으로 시행

Received: October 14, 2015 / Revised: November 9, 2015

Accepted: November 10, 2015

Address for correspondence: Chulho Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital,
1 Hallimdaehak-gil, Chuncheon 24252, Korea
Tel: +82-33-240-5255, Fax: +82-33-255-6244
E-mail: gumdol52@hallym.or.kr

된 고혈량치료(hypervolemic therapy) 및 뇌내부종을 감압시킬 목적으로 사용된 mannitol 등의 고삼투압제제 등은 저나트륨/고나트륨혈증을 유발하여 세포내 부종을 악화시킬 수 있다.¹² 따라서 본 저자들은 aSAH와 같은 단일 질환에서 MSCC의 발생과 환자들의 임상적 방사선학적 특성에 대한 조사를 시행하여 MSCC의 발생원인에 대한 위험요인을 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

대상

본 연구는 단일 기관 후향적 관찰 연구이다. 2007년 10월 1일부터 2015년 6월 30일까지 본 병원에 신경외과에 입원한 환

자 중에서 aSAH로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. 총 277명의 환자 중에서 확산강조영상을 포함하지 않았거나 움직임에 의한 인공물 삽입 및 상자성 자기화 효과로 인하여 영상에 대한 분석이 어려운 경우는 제외하였다. 또한 뇌혈관조영술을 시행하지 않아 동맥류 파열로 인한 SAH로 진단되지 않은 환자들도 분석에서 제외하였다. 본 연구는 영상 및 의무기록을 후향적으로 분석한 연구로 대상환자에 대한 동의서는 취득하지 아니하였다.

자기공명영상 촬영

자기공명영상은 1.5 Tesla system (Intera, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands)을 사용하였고, 확산강조영상에 사

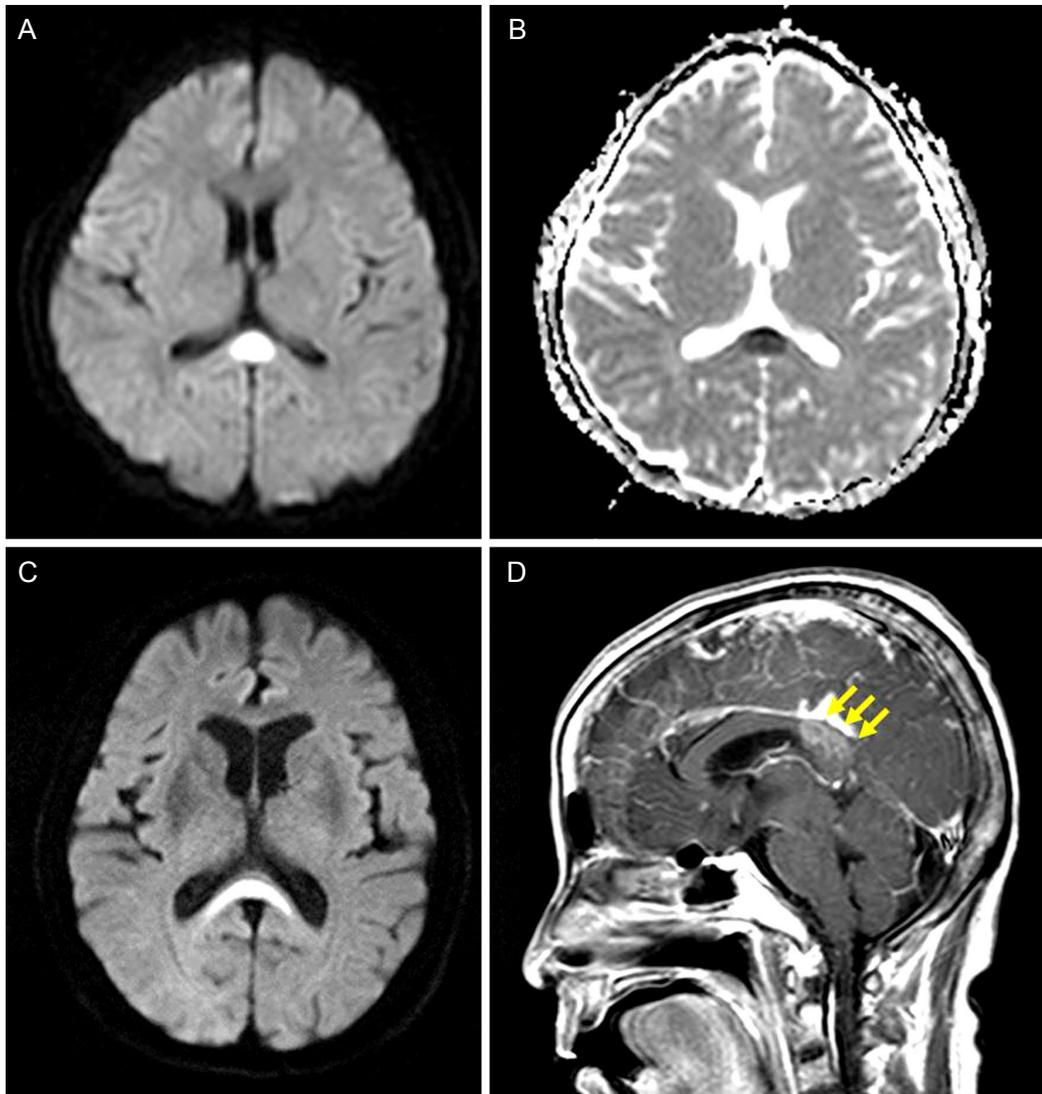


Figure 1. Brain magnetic resonance images showing ovoid-shaped splenic lesion on diffusion weighted image (A) and apparent diffusion coefficient maps (B), and extended shaped lesion (C). In patient 8, T1-weighted image showed a gadolinium enhancement (arrow, D).

용된 영상 변수는 다음과 같았다. Repetition time (TR) = 4187 msec, Echo time (TE) = 95 ms, Matrix = 192 × 192, Field of view (FoV) = 204 × 203, Flip angle (FA) = 90, Slice thickness = 5 mm. 자기공명영상촬영은 aSAH가 의심되는 환자의 초기 평가에 있어 대부분의 환자에서 시행되었으나, GDC (Guglielmi detachable coil) 색전술 혹은 수술적 결찰술이 급히 요구되는 환자들에서는 디지털감산혈관조영술 이후 신경학적 변화가 있을 때 확산강조영상을 포함한 자기공명영상이 시행되었다. 국소적인 뇌부종은 자기공명영상 중 T2 강조영상에서 뇌조직 주변의 고신호강도와 함께 종괴효과를 보이는 경우로 정의하였고, 수두중에 대한 진단은 van Gijin 등¹³이 제시한 bicaudate index를 기준으로 MSCC가 확인된 당일의 T2 강조영상을 이용하여 판정하였다. 추적관찰영상에서 MSCC 병변의 가역성은 확산강조영상 및 걸보기확산계수 영상에서 각각의 고신호 및 저신호 강도가 정상으로 회복되는 것으로 정의하였다.

임상적 특성에 대한 진단

연령, 성별과 같은 환자들의 기초적인 임상적 특성에 대한 진단은 후향적 의무기록 분석을 통하여 이루어졌다. 약제의 사용은 입원 시부터 MRI 촬영까지 사용한 약제들에 대한 정보를 전자의무기록을 통하여 검토하여 확인하였다. 저나트륨혈증 및 고나트륨혈증에 대한 기준은 혈청 나트륨이 135 mmol/L 미만 혹은 145 mmol/L 이상인 경우로 각각 정의하였다. 혈관 연축에 대한 정의는 TCD에서 평균혈류속도가 120 cm/sec 이상 증가되어 있거나 혈관조영검사에서 중등도 이상의 혈관의

협착이 확인된 환자에서 새로운 신경학적 증상의 악화가 있는 경우로 정의하였다.¹⁴ 환자들에 대한 임상적인 예후의 판정은 3개월째 수정랭킨척도를 사용하여 판정하였다.¹⁵

결 과

총 277명의 환자 중에서 자기공명 영상촬영이 시행되지 않은 39명, 인공물로 인하여 자기공명영상의 분석이 어려운 8명이 제외되었다. 또한 혈관조영 검사에서 동맥류를 확인할 수 없는 23명의 환자들이 제외되어 총 230명의 환자들이 포함되었다.

230명의 환자 중에서 총 12명이 확산강조영상에서 MSCC가 확인되었다(Fig. 1). 이 중 남자는 3명(25%)이었고, 연령 중앙값(사분위수범위)은 62(49-71)세였다. 파열된 동맥류의 위치는 전교동동맥(6예), 후교동동맥(4예) 및 중대뇌동맥(2예) 순으로 나타났다(Table 1).

영상학적 특성

12명의 환자들은 증상발생에서 평균 5 (3-9)일(중앙값, 사분위수 범위)에 자기공명영상에서 MSCC가 확인되었다. 한 명의 환자를 제외하고는 모든 환자에서 확산강조영상에서 고신호 강도 및 걸보기확산계수영상에서 저신호강도를 보였다(Table 2). MSCC의 형태는 타원형이 많았고(67%, Fig. 1A, B), 부메랑 형태는 4예에서 관찰되었다(Fig. 1C). Gadolinium에서 조영증강이 되는 경우는 2예에서 관찰되었고(Fig. 1D), 전체의 1/3의

Table 1. Baseline characteristics of patients with a midline splenial lesion of the corpus callosum

No.	Sex	Age	Aneurysm site	Time from onset to MR (days)	mRS at 3 month
1	F	62	PCom	9	5
2	F	81	PCom	9	3
3	F	71	ACom	6	4
4	M	52	PCom	4	3
5	F	62	MCAbf	4	4
6	F	73	ACom	11	5
7	M	48	ACom	3	5
8	F	46	ACom	5	5
9	M	44	MCAbf	1	6
10	F	69	ACom	8	4
11	F	58	PCom	4	4
12	F	69	ACom	2	3

PCom, posterior communicating artery; ACom, anterior communicating artery; MCAbf, bifurcation of the middle cerebral artery; mRS, modified Rankin Scale.

Table 2. MR imaging findings of patients with a midline splenic lesions of the corpus callosum

No.	Shape	T1	T2	DWI	ADC	GRE	Gd	Extraplenial lesion	Recovery
1	Extended	iso	high	high	low	iso	+	-	17 days
2	Ovoid	iso	iso	high	low	iso	-	-	29 days
3	Ovoid	iso	iso	high	low	iso	-	-	79 days
4	Ovoid	low	high	high	low	iso	-	-	25 days
5	Ovoid	iso	iso	high	low	iso	-	-	-
6	Extended	iso	high	high	high	iso	-	+	none (66 days)
7	Ovoid	iso	high	high	low	iso	-	-	none (34 days)
8	Ovoid	iso	high	high	low	iso	+	+	-
9	Extended	iso	high	high	low	iso	-	+	-
10	Extended	low	high	high	low	iso	-	+	-
11	Ovoid	iso	high	high	low	iso	-	-	35 days
12	Ovoid	iso	high	high	low	iso	-	-	-

T1, T1-weighted image; T2, T2-weighted image; DWI, diffusion-weighted image; GRE, T2*-weighted gradient-recalled-echo; Gd, gadolinium enhancement.

Table 3. Clinical conditions and complications of the subarachnoid hemorrhage associated with the midline splenic lesion of the corpus callosum

No.	Feeding	Hypoglycemia	Hypo/Hyponatremia	Vasospasm	Hydrocephalus	Cerebral edema
1	TPN	-	+	-	+	+
2	enteral	+	-	-	-	-
3	enteral	-	-	+	-	-
4	TPN	-	-	-	-	-
5	TPN	-	-	+	+	+
6	enteral	-	+	+	+	+
7	TPN	-	+	-	+	-
8	enteral	-	+	+	+	-
9	TPN	-	+	+	+	+
10	TPN	-	-	-	+	+
11	TPN	-	-	-	-	-
12	enteral	-	-	-	-	-

TPN, total parenteral nutrition

환자에서 뇌량팽대부 이외의 병변이 관찰되었다. 12명 중 7명에서 추적관찰 확산강조영상이 시행되었고, 이 중 5명에서 뇌량팽대부 병변의 확산제한 소견이 회복된 것을 확인하였다.

임상적 특성

환자들 중 58%는 비경구영양을 유지하고 있는 상태였고, 이 중 1명에서 입원 기간 중 저혈당(< 70 mg/dL) 이 확인되었다(Table 3). 또한 MSCC 를 보인 42%의 환자들에서 혈청 내 전해질의 이상(저/고나트륨혈증)이 동반되었다. 혈관연축 및 대뇌부종의 경우에도 각각 42%에서 나타났으며, 58%의 환자들은 수두증을 동반한 상태였다. 특히 부메랑형태의 확장성 병변을

보인 4 명의 환자들(1, 6, 9, 10번)에서는 모든 환자에서 수두증 및 대뇌부종을 동반하고 있었다. 3개월째의 환자들의 예후는 1명의 환자가 사망하였고, 나머지 환자들도 모두 불량한 예후(mRS >2)를 보였다.

임상적으로 경련을 보인 환자는 3예였으나, 뇌파에서 경련 양 파형이 관찰된 것은 8예 중 1예였다(Table 4). 항경련제 사용의 빈도는 midazolam (75%), valproate (67%), levetiracetam (17%) 및 phenytoin (8%)으로 나타났으며, 모든 약제들의 급작스런 중단은 없었으며, 4명에서 valproate 및 phenytoin의 약물농도검사를 시행하였으나 치료농도 범위보다 높게 확인된 경우는 없었다.

Table 4. Antiepileptic drugs and its withdrawal derived from the patients with MSCC

No.	AED	EEG	AED withdrawal	AED toxicity
1	MDZ, VPA	Slowing	none	none
2	None	Slowing	none	-
3	VPA	-	none	-
4	VPA	Slowing	none	-
5	MDZ, VPA	Spike	none	none
6	MDZ, VPA, PHT	Slowing	none	none
7	MDZ, VPA	Slowing	none	-
8	MDZ, VPA, LVT	-	none	-
9	MDZ	-	none	-
10	MDZ	-	none	-
11	MDZ, LVT	Slowing	none	-
12	MDZ, VPA	Slowing	none	none

MDZ, midazolam; VPA, valproic acid; PHT, phenytoin; LVT, levetiracetam.

고찰

MSCC의 전형적인 영상학적 특징은 뇌량팽대 부위의 급성 뇌경색과 같은 제한된 확산(restricted diffusion) 형태의 가역적인 병변이 타원형(ovoid) 혹은 부메랑(boomerang; extended) 형태를 보이는 경우로 정의하고 있다.^{1,16} MSCC의 병태생리는 잘 알려져 있지 않지만, 신경원 소실이 없고 가역적인 병변의 발생을 보이는 것에 비추어볼 때 수분항상성의 장애가 글루탐산염유도 세포흥분독성을 일으키고, 이로 인하여 말이집내부종(intramyelic edema)을 유발하기 때문에 발생하는 것으로 제시되고 있다.¹⁷ 자기공명분광법을 이용한 연구에서도 MSCC 병변에서 젖산염 및 삼투압 조절에 중요한 역할을 하는 마이오이노시톨의 증가가 보고되었다.^{18,19} 이외에도 특정 바이러스 항원과의 면역학적 반응⁷ 및 아르지닌 바소프레신 계와 관련이 있는 특정 약물의 갑작스런 사용 또는 금단이 MSCC를 일으키는 것으로 제시되고 있다.²⁰

뇌량은 신경섬유의 굵기와 말이집형성의 정도에 따라 특징적인 배열을 보인다.^{21,22} 직경이 작고 말이집 형성이 적은 신경섬유들은 뇌량의 부리와 중간부분에 많이 분포하고, 직경이 굵고 말이집 형성이 많이 되어 있는 신경섬유들은 뇌량의 몸통과 팽대부위의 뒤쪽에 많이 분포한다.²¹ 또한 확산텐서영상을 이용하여 뇌량의 수분확산률(water diffusivity)을 측정하였을 때 정상인의 뇌량팽대부위의 fractional anisotropy가 최대가 되는 것으로 확인되었다.²³ 정상인의 자기공명영상 분석에서도 뇌량팽대의 tissue myelin water content는 증가되어 있는 것으로 보고되었다.²⁴ 또한 시신경척수염의 발생과 관련이 되어 있는 aquaporin 4 (AQP4)는 혈관 채널의 발달이 많고 정상적인 혈액뇌장벽이 없는 뇌실주위기관에 많이 분포하여 뇌의 수분

항상성에 관여하고 있다.²⁵ 이러한 AQP4는 뇌량팽대부위에서 많이 분포하는 것으로 알려져 있고, 시신경척수염에서도 뇌량팽대에 발생한 병변들이 다수 보고되었다.²⁶ 이와 같이 특징적인 뇌량의 해부학적 구조, 수분확산률의 차이 및 AQP4 분포 정도의 차이는 뇌량팽대가 뇌의 수분항상성과 관련이 있으며, 가역적인 말이집내 부종의 형성에 취약할 수 있다는 것을 간접적으로 증명하는 소견이다. 본 환자들에서도 대부분의 환자들에서 제한된 확산 소견이 뇌량팽대의 중심부위에 가역적인 특징을 가지는 병변으로 확인된 것이 이전의 연구 결과와 부합하는 소견이나, AQP4에 대한 항체검사가 이루어지지 않았고, 자기공명분광법 등을 시행하지 않았기 때문에 MSCC의 발생이 수분항상성과 직접적으로 관련되어 있다고는 볼 수 없다.

이전의 보고에서 항경련제의 사용 또는 갑작스런 중단은 MSCC의 발생과 관련이 되어 있다.²⁷⁻²⁹ 우선 항경련제 중에서는 아르지닌 바소프레신 계에 대한 영향이 많은 약제들(예, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin)의 사용 혹은 중단 이후에 MSCC의 발생이 주로 보고되었다.^{27,28,30} 본 연구에서 흥미로운 것은 phenytoin을 사용한 1예를 제외하고는 MSCC가 발생한 모든 환자들에서 아르지닌 바소프레신 계에 영향을 미치는 항경련제들의 사용은 없었다는 것이다. 또한 본 환자들에서 항경련제의 급격한 감량 혹은 중단은 자기공명영상 촬영 시까지 확인되지 않았고, 전신강직간대발작 혹은 지주막하 출혈 이후에 발생하는 경련지속상태는 확인되지 않았기 때문에, 본 환자에서 발생한 MSCC의 병변이 항경련제의 사용 혹은 급격한 중단과 관련되었을 가능성은 적다. 그러므로 aSAH 환자에서의 MSCC의 발생은 항경련제의 사용 또는 갑작스런 중단에 의해서 발생한 것이 아니라 주변 조직과 비교하여 수분항상성에 취약할 수 있는 구조인 뇌량팽대부에 대뇌부종, 고삼

투압제제의 사용에 따른 전해질의 이상, 다량의 수액치료에 따른 세포내 수분량의 증가 등으로 인하여 MSCC가 발생하였을 것으로 짐작할 수 있다.

본 연구는 aSAH 환자에서 MSCC가 발생함을 확인하였고, 세포흥분독성으로 인한 말미집내 부종을 MSCC의 발생기전으로 제시할 수 있으나, 이와 같은 해석에 있어 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구는 환자들에 대한 후향적 기술연구로 aSAH의 각각의 임상적인 특징과 MSCC와의 연관성을 제시할 수는 있으나 이 둘의 인과관계로 해석되어서는 안 된다. 둘째, 본 연구에서 MSCC를 확산강조영상에서 제한된 확산소견이 뇌량팽대의 중심부위에 대칭적으로 있을 경우로 정의하였다. 그러나, 병변의 가역성이 확인된 환자는 7예 중에서 5예의 환자들에서 확인되었기 때문에 MSCC의 병변은 비가역적인 특징을 보이는 혈관연축 이후에 발생한 지연성 대뇌허혈(delayed cerebral ischemia)의 가능성이 있다. 그러나 뇌량팽대의 혈관 분포는 좌우 대뇌반구가 각각 다른 모양을 하고 있으며 다양한 혈관분지에 의해 형성되어 있기 때문에,³¹ 대뇌허혈에 의해 뇌량팽대의 대칭적인 병변이 발생할 가능성은 크지 않다. 셋째, 본 연구는 후향적 연구로 aSAH 환자들의 의무기록을 확인함에 있어 경련의 발생과 항경련제의 사용에 대한 인과관계를 정확히 평가하지 못하였다. 대부분의 aSAH 환자들에게 뇌파검사는 시행되었으나 의무기록을 통하여 부분경련지속상태와 같은 임상적인 정보들을 확인하는 데에는 한계가 있었다.

결론적으로 MSCC는 동맥류 파열로 인한 지주막하 출혈 환자에서 발생할 수 있다. 이 병변은 지주막하 출혈 환자에서 대뇌부종, 수두증 및 혈관 연축과 같은 심각한 합병증과 관련하여 발생하므로 임상적으로 불량한 예후와 관련이 있을 수 있다. 그러나 실제로 이러한 병변이 aSAH 환자에서 세포독성부종으로 인하여 발생하는지 또한 불량한 예후와 관련이 있는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, Tada H, Kawatani M, Tsukahara H, et al. Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:836-8.
2. Kim SS, Chang KH, Kim ST, Suh DC, Cheon JE, Jeong SW, et al. Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity? *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:125-9.
3. Gürtler S, Ebner A, Tuxhorn I, Ollech I, Pohlmann-Eden B, Woermann FG. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum and antiepileptic drug withdrawal. *Neurology* 2005;65:1032-6.
4. Goenka AH, Mukund A, Ahuja J, Kumar A. Reversible lesion in the splenium of the corpus callosum in a child with influenza-associated encephalitis-encephalopathy (IAEE). *J Clin Neurosci* 2010;17:607,678.
5. Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, Kohno Y. Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum: a case report and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:798-802.
6. Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Otani N, Yoshino Y, et al. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum caused by diffuse axonal injury. *Brain Nerve* 2008;60:1078-9.
7. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004;63:1854-8.
8. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-9.
9. Miyazaki T, Ohta F, Moritake K, Nagase A, Kagawa T. The key to improving prognosis for aneurysmal subarachnoid hemorrhage remains in the pre-hospitalization period. *Surg Neurol* 2006;65:360-5, discussion 365-6.
10. Sibon I, Menegon P, Rouanet F, Dousset V, Orgogozo JM. MRI of acute brainstem ischaemia: cytotoxic versus vasogenic oedema? *Eur J Neurol* 2004;11:497-8.
11. Busch E, Beaulieu C, de Crespigny A, Moseley ME. Diffusion MR imaging during acute subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 1998;29:2155-61.
12. Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. *Med Clin North Am* 1997;81:585-609.
13. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985;63:355-62.
14. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke* 2009;40:1963-8.
15. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-7.
16. Garcia-Monco JC, Cortina IE, Ferreira E, Martínez A, Ruiz L, Cabrera A, et al. Reversible splenial lesion syndrome (RE-SLES): what's in a name? *J Neuroimaging* 2011;21:e1-14.
17. Gallucci M, Limbucci N, Paonessa A, Caranci F. Reversible focal splenial lesions. *Neuroradiology* 2007;49:541-4.
18. Lin YW, Yu CY. Reversible focal splenium lesion-MRS study of a different etiology. *Acta Neurol Taiwan* 2009;18:203-6.
19. Burg MB. Molecular basis for osmoregulation of organic osmolytes in renal medullary cells. *J Exp Zool* 1994;268:171-5.
20. Conti M, Salis A, Urigo C, Canalis L, Frau S, Canalis GC. Transient focal lesion in the splenium of the corpus callosum: MR imaging with an attempt to clinical-physiopathological explanation and review of the literature. *Radiol Med*

- 2007;112:921-35.
21. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 1992;598:143-53.
 22. Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:409-20.
 23. Chepuri NB, Yen YF, Burdette JH, Li H, Moody DM, Maldjian JA. Diffusion anisotropy in the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:803-8.
 24. Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, Nugent RA, Li DK, Paty DW. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med* 1997;37:34-43.
 25. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:991-1001.
 26. Makino T, Ito S, Mori M, Yonezu T, Ogawa Y, Kuwabara S. Diffuse and heterogeneous T2-hyperintense lesions in the splenium are characteristic of neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2013;19:308-15.
 27. Güven H, Delibaş S, Comoğlu SS. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum due to carbamazepine. *Turk Neurosurg* 2008;18:264-70.
 28. Mori H, Maeda M, Takanashi J, Kunimatsu A, Matsushima N, Suzuki H, et al. Reversible splenial lesion in the corpus callosum following rapid withdrawal of carbamazepine after neurosurgical decompression for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci* 2012;19:1182-4.
 29. Narita H, Odawara T, Kawanishi C, Kishida I, Iseki E, Kosaka K. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum, possibly due to carbamazepine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:550-1.
 30. Nifle C, Couratier M, Jallade C, Sarfati Y, Mignon F, Pico F. Transient high-intensity T2 signal in the splenium of the corpus callosum in a non-epileptic patient. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:736-9.
 31. Kahilogullari G, Comert A, Ozdemir M, Brohi RA, Ozgural O, Esmer AF, et al. Arterial vascularization patterns of the splenium: an anatomical study. *Clin Anat* 2013;26:675-81.