

Imagen de la degeneración axonal secundaria en el sistema nervioso central.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: **Alejandro Montoya Filardi**, Joan Carreres Polo, Javier Collado Sánchez, Daniel Sánchez Mateos, Juan Delgado Moraleda

Objetivos Docentes

Explicar y esquematizar los tipos principales de degeneración axonal secundaria.

Repasar la anatomía y función de las principales vías que se afectan tras daños primarios cerebrales.

Ilustrar con ejemplos la degeneración axonal secundaria más frecuente que un radiólogo se encuentra en el trabajo diario.

Revisión del tema

[NEUROIMAGEN DE LA DEGENERACIÓN AXONAL SECUNDARIA.](#)

INTRODUCCIÓN.

El daño axonal secundario (DAS) o degeneración neuronal distal (DND) son términos que definen el proceso de desmielinización y desintegración de una neurona o un circuito neuronal como consecuencia de una lesión localizada a distancia.

Es una respuesta uniforme a múltiples etiologías (infarto, hemorragia, traumatismo, cirugía, neoplasias, infecciones o enfermedades desmielinizantes) que refleja un desenlace común, precedido de la desconexión funcional o diasquisis, y que consiste en cambios morfológicos que podemos valorar de manera cada vez más precoz.

Existen dos tipos de DAS, la degeneración Walleriana (DW) y la degeneración transináptica (DT):

-Degeneración Walleriana (DW)

El término se utilizó originariamente en neuronas periféricas (1) aunque en la actualidad se usa indistintamente en el sistema nervioso central (SNC).

La DW consiste en la degeneración axonal distal secundaria al daño sobre una neurona que, dada la longitud de muchas vías, puede producir cambios morfológicos a distancia de la lesión inicial. La DW es *retrograda* cuando se degenera el soma neuronal a partir de una lesión axonal y *anterógrada*, mucho más

frecuente, si es el daño primario del soma el que produce la degeneración del axón ([figura2](#)). En muchas ocasiones se dan ambos subtipos a la vez.

-Degeneración transináptica (DT).

La degeneración transneuronal o transináptica (DT) es la alteración morfológica de una neurona distinta a la que ha recibido la lesión inicial. Es una reacción secuencial que afecta a neuronas intactas pero anatómicamente y sinápticamente relacionadas con las que recibieron el insulto.

Los estudios funcionales, metabólicos (PET) o de perfusión, cuantifican parámetros que reflejan la pérdida de funcionalidad neuronal antes que los cambios morfológicos. Esta disfuncionalidad a distancia se denomina diasquisis y si se mantiene en el tiempo producirá la DT.

Según la dirección de la degeneración también existen dos subtipos ([figura3](#)), que en ocasiones coexisten:

- *Degeneración retrógrada*: Se degenera la neurona proximal, aferente o presináptica (en sentido somatodendrítico-axonal).
- *Degeneración anterógrada*: Se afecta la neurona distal, postsináptica o eferente (en sentido axonal-somatodendrítico).

Cambios anatomopatológicos.

Aunque el DAS es un proceso celular microscópico, podemos visualizar sus manifestaciones en imager convencional o avanzada cuando el daño afecta de forma extensa a los tractos neuronales. El proceso de aparición de la gliosis es más tardío en el SNC que en el periférico y se divide en fases:

- Primera fase**: inicialmente se produce la desintegración física del axón y de su vaina de mielina, apareciendo lípidos producto de la degradación de la vaina (2).
- Segunda fase**: desaparece la mayor parte de mielina fragmentada y en 3 meses se ha dividido en lípidos y grasas neutras que se fagocitan (3).
- Tercera fase**: la gliosis ocupa la mayor parte del área axonal.

Correlación con los hallazgos por imagen.

Los cambios histológicos y metabólicos en las diferentes fases tienen correlación con los diferentes hallazgos por imagen aunque pueden solaparse. Los estudios posteriores a accidentes cerebrovasculares (ACV) han proporcionado mucha información sobre este fenómeno.

- Fase 1: los primeros días tras la noxa no suele haber signos visibles (4).
- Fase 2 (Desde el día 20 hasta 2-4 meses): tras el daño inicial en el tejido, aumenta el ratio lípido-proteína, siendo éste más hidrofóbico y resultando normalmente en un señal hipointensa en secuencias de TR largo. Se identifica mejor en secuencia DP por el mejor contraste con el fondo de sustancia blanca íntegra. En esta fase se ha constatado una restricción de la difusión que puede resolverse posteriormente (5).
- Fase 3: la reabsorción de lípidos, gliosis y cambios en el contenido y estructura del agua hace que el tejido sea más hidrofílico produciendo aumento de señal en secuencia T2 y FLAIR.
- Fase 4 o fase final: tras varios años existe una pérdida de volumen por atrofia que puede observarse en secuencias morfológicas dependiendo del tracto afecto (6).

Importancia de las pruebas de imagen en el DAS:

La visualización del DAS es cada vez más frecuente y precoz por la introducción de nuevas técnicas de imagen. Debido al creciente número de estudios de seguimiento en patología isquémica y tumoral así como la introducción de técnicas quirúrgicas orientadas a la resección de determinadas vías neuronales asociadas a patología, el DAS es un hallazgo frecuente en el día a día del neuroradiólogo. Por ello, conocer las vías neuronales principales, su recorrido, su función y las características por imagen de su lesión es una herramienta fundamental para el radiólogo.

El objetivo de este póster es revisar la anatomía y función de los tractos neuronales más frecuentemente afectados e ilustrarlo con imágenes. Con intención docente hemos dividido el contenido en 4 bloques

vías corticales descendentes y cuerpo calloso, vía óptica, fosa posterior y sistema límbico.

1. VÍAS DESCENDENTES Y CUERPO CALLOSO.

1.1 Haz cortico-espinal.

Anatomía y función.

El haz corticoespinal es el conjunto de fibras que se originan en la corteza motora frontal y descienden por corona radiada y brazo posterior de cápsula interna hasta la cara anterior de la protuberancia y bulbo raquídeo. El 90% de las fibras cruzan al lado contralateral en la decusación piramidal ([figura6](#)) de la medula oblonga y descienden por el tracto lateral de la médula (7,8).

Son las encargadas de transmitir los impulsos nerviosos desde la corteza cerebral motora hasta las motoneuronas alfa de las astas ventrales de la médula espinal.

Degeneración axonal secundaria.

Es la vía neuronal más frecuentemente observada por imagen con signos de DAS. Esto se debe al creciente número de pacientes con ACV estudiados y en seguimiento hospitalario. La degeneración de este tracto suele ser una DW anterógrada por daño directo sobre los somas neuronales, aunque es posible visualizar degeneración simultánea bidireccional cuando se afecta la región subcortical. Infartos, tumores, cirugía ([figura4](#)), esclerosis múltiple o leucoencefalopatía multifocal progresiva son ejemplos frecuentes que causan DW. En los cambios agudos predominará el edema (5-12 semanas tras el daño) La gliosis y atrofia se visualizará a partir de la 12ª semana ([figura5](#)) (6).

1.2 Cuerpo calloso.

Anatomía y Función.

El cuerpo calloso (CC) es la mayor comisura de fibras de conexión interhemisférica en el ser humano. La distribución de los axones hace que se oriente en sentido anteroposterior y sea mucho menor su grosor transversal. Su función es conectar ambos hemisferios cerebrales. La mayor parte de las neuronas que se proyectan hacia el hemisferio contralateral a través del CC provienen de la capa III y hacen sinapsis en neuronas de la capa III y IV del hemisferio contralateral (9). La capa III es la más vulnerable a la isquemia (10).

Degeneración axonal secundaria.

El CC es suficientemente grande para que podamos ver cambios morfológicos debido a atrofia focal de haces en patología hemisférica regional o atrofia difusa en casos de patología cerebral generalizada. Podemos dividir la DAS por tanto en atrofia focal o difusa.

-Atrofia/Degeneración focal:

El envejecimiento normal produce en muchas personas adelgazamiento de la rodilla y parte anterior del cuerpo de CC siendo una manifestación indirecta de la atrofia de lóbulos frontales (11,12). Las mismas alteraciones que causan DW en la vía corticoespinal de un hemisferio pueden causar DW del axón que cruza al hemisferio contralateral ([figura7](#)).

-Atrofia/Degeneración difusa:

La pérdida difusa de volumen del CC despierta un creciente interés. Se considera que la atrofia difusa observada en patologías degenerativas como el Alzheimer o la demencia vascular es el resultado de la DW o DT de múltiples áreas cerebrales (8). La afectación isquémica crónica difusa de sustancia blanca supratentorial muestra relación con la atrofia del CC. En estos pacientes existe menor área del CC y mayor grado de demencia probablemente atribuibles a DAS (14).

1.3 Tálamo.

Anatomía y función.

El tálamo es una agrupación de núcleos y conexiones a los que llegan múltiples estímulos sensoriales

(excepto el olfato) antes de proyectarse al córtex.

Degeneración axonal secundaria.

Lesiones corticales pueden producir retrógradamente degeneración a través de las proyecciones talamocorticales y alterar la señal en los núcleos talámicos a distancia.

Una de las técnicas que permite evaluar de forma precoz el daño a distancia es la difusión. Existe restricción del movimiento browniano del agua en la fase aguda de la degeneración walleriana y transneuronal (15-18). Esta restricción de la difusión se suele producir a los pocos días del daño y durar semanas (19, 20). Posteriormente se resuelve y la degeneración sigue su curso con evolución a gliosis en muchos casos (21).

Tras cirugía cortical se puede observar restricción de la difusión talámica siguiendo la distribución anatómica de las conexiones con sus núcleos (por ejemplo, la lesión del lóbulo occipital producirá alteración del núcleo pulvinar o la lesión del cíngulo anterior afectará al núcleo anterior). Se desconoce si el daño es por DW retrógrada talamocortical o anterógrada corticotalámica (21, 22, 23). Es importante conocer esta afectación para no confundirla con lesiones isquémicas posquirúrgicas.

1.4 Estriado.

Anatomía y función.

El núcleo estriado recibe aferencias casi exclusivamente del córtex frontal. Las proyecciones frontoestriatales está organizadas siguiendo un gradiente de ventromedial a dorsolateral. Esta vía desempeña funciones cognitivas, límbicas y motoras (24).

Degeneración axonal secundaria.

La afectación aislada del estriado o combinada con el tálamo es visible también tras cirugía sobre el área cortical. Se pueden producir diferentes patrones de afectación de núcleos talámicos, caudado y putamen (22). Es muy representativo de esta distribución la degeneración axonal anterógrada que se produce exclusivamente en el estriado tras cirugía en lóbulos frontales o hemorragia cerebral capsular ([figura8](#)). Al igual que en tálamo, en la fase aguda del daño axonal los estudios de RM pueden mostrar restricción de la difusión que no debe confundirse con complicaciones isquémicas posquirúrgicas (25).

2. VÍA ÓPTICA.

La vía óptica es paradigmática desde el punto de vista del DAS. Consta de varias conexiones localizadas en áreas frecuentemente afectadas por múltiples patologías. Esto hace que la afectación puede ser tanto retrógrada como anterógrada y que varíe desde daño de toda la vía a la afectación aislada de segmentos cortos.

Anatomía.

La vía óptica se extiende desde la retina hasta el córtex, consta de dos sinapsis principales y tres fibras (26): La primera neurona la configuran la capa bipolar y células ganglionares de la retina. La segunda neurona conecta la primera neurona con el ganglio geniculado lateral (GGL) tras decusarse parcialmente en el quiasma. Por último, la tercera neurona conecta el GGL con el córtex estriado en el lóbulo occipital.

Aunque el esquema básico es el anterior, en el camino se producen otras conexiones con núcleos pretectales para el control del reflejo pupilar, con hipotálamo para el control del ritmo circadiano o con el colículo superior para coordinar movimiento de ojos y cabeza ([figura9](#)).

En el sistema visual, la proyección anterógrada del impulso nervioso es en el sentido del ojo al córtex visual y retrógrado a la inversa.

Degeneración axonal secundaria.

-Sentido anterógrado.

Un hallazgo visible en muchas ocasiones, tanto mediante RM como TC, es el ensanchamiento de las cisuras calcarina y parietoccipital. Es un hallazgo indirecto por la atrofia cortical secundaria a la degeneración transináptica anterógrada de toda la vía visual por patología primaria ocular o retiniana ([figura 11](#)) (29). En pacientes con enucleación por neoplasia ocular o periorbitaria, la DW que se produce en los axones del nervio óptico y quiasma será más evidente. También se han descrito cambios en el córtex visual por degeneración transneuronal del axón en las radiaciones ópticas. Otro hallazgo descrito por DAS es la atrofia del ganglio geniculado lateral (GGL) ([figura 10](#)). Por ejemplo, en el glaucoma existe relación entre la atrofia del GGL y el estadio clínico de la enfermedad pudiendo ser utilizada como marcador de imagen no invasivo tanto para detección de alteraciones en individuos asintomáticos como para el control a largo plazo (30).

-Sentido retrógrado.

La degeneración transneuronal retrógrada de la vía óptica se inicia por lesiones en el córtex. Se ha descrito atrofia del cuerpo geniculado lateral en presencia de malformaciones congénitas, tumores o después de lobectomía occipital (32). La tomografía de coherencia óptica (OCT) puede demostrar la pérdida de capas neuronales con adelgazamiento en la retina tras infartos occipitales (33). La degeneración retrógrada de la vía óptica secundaria a un ACV es mayor en el caso de infartos de la ACP que en casos de afectación de la arteria cerebral media (ACM) y de la arteria cerebral anterior (ACA), existe correlación entre la extensión del córtex infartado y la atrofia retiniana (11,28). La atrofia del ganglio geniculado se observa a las 12 semanas de la lesión, se sigue de la atrofia del tracto óptico entre el primer y segundo año, produciéndose la atrofia retiniana a los 3 años (35, 36).

3. FOSA POSTERIOR.

Anatomía y función del cerebelo.

El cerebelo es un complejo centro de interconexión neuronal con múltiples vías y núcleos propios. Está relacionado con otras partes del sistema nervioso central por numerosas fibras eferentes y aferentes que se agrupan a cada lado en tres pedúnculos. De manera esquemática los pedúnculos cerebelosos superiores conectan el cerebelo con el mesencéfalo, los medios con la protuberancia y los inferiores con el bulbo raquídeo.

Entre los haces aferentes cerebelosos desde la corteza destaca la vía corticopontocerebelosa. Sus fibras nacen de la corteza cerebral, descienden a través del brazo posterior de la cápsula interna y terminan en los núcleos pontinos dando origen a las fibras transversas de la protuberancia que atraviesan la línea media e ingresan en el hemisferio cerebeloso como pedúnculo cerebeloso medio. Otras vías aferentes tienen origen en córtex cerebral, vía córticoolivocerebelosa y córticoreticulocerebelosa, en médula espinal y en oído interno.

En cuanto a las eferencias, la mayoría de axones hace sinapsis en núcleos cerebelosos profundos antes de abandonar el cerebelo por los pedúnculos, destacando la vía dento-rubro-talámica. Los axones de las neuronas del núcleo dentado pasan por el pedúnculo cerebeloso superior y cruzan la línea media hasta el otro lado en la decusación del pedúnculo cerebeloso superior. Las fibras terminan haciendo sinapsis con células en el núcleo ventrolateral del tálamo contralateral. Otras vías eferentes son la fastigiovestibular y fastigiorreticular.

3.1 Pedúnculo cerebeloso superior.

Una de las vías principales que componen el pedúnculo cerebeloso superior (PCS) es el tracto dento-rubro-talámico (DRT). Desde el núcleo dentado, a través del PCS los haces cruzan la línea media hacia el núcleo rojo contralateral, desde ahí existen proyecciones al tálamo y oliva inferior.

La DW del PCS por afectación de esta vía puede deberse a hemorragia del núcleo dentado y tras cirugía cerebelosa (38,39)([figura 12](#)). También puede estar asociada a enfermedades degenerativas (parálisis supranuclear progresiva y ataxia de Friedreich) que cursan con atrofia de PCS por DAS en fase avanzada. El brillo del PCS en la secuencia de difusión también se ha descrito como manifestación precoz de DW anterógrada del tracto DRT (40).

3.2. Triángulo Guillain Mollaret.

Anatomía y función.

La vía dento-rubro-olivaria es responsable de modular la actividad motora de la médula espinal y forma un circuito denominado triángulo de Guillain Mollaret que conecta al núcleo dentado con el núcleo rojo y olivario inferior contralaterales ([figura13](#)). Su lesión clínicamente produce mioclonías palatinas (tremor palatino), mioclonías oculares y temblor dentorubral (41).

Degeneración axonal secundaria.

La hipertrofia olivaria degenerativa es secundaria a la degeneración transináptica de la vía y se caracteriza por la respuesta paradójica que presenta.

La respuesta paradójica hipertrófica del núcleo olivario inferior ocurre por la desconexión olivaria que se produce por lesiones que afectan al tracto tegmental central o a la vía dentorubrica del triángulo de Guillain-Mollaret. El mecanismo propuesto para esta forma atípica de degeneración transináptica es una hipertrofia paradójica secundaria a la desaferenciación con degeneración vacuolar del citoplasma neuronal y astrocitosis (44).

Según las estructuras afectadas, la respuesta será distinta (43):

-Cuando una lesión afecta a las dos estructuras mencionadas, la respuesta hipertrófica es bilateral ([figura14](#)) ([figura16](#)).

-Cuando la lesión primaria está limitada al troncoencéfalo (haz centrotegmental), la hipertrofia olivaria es ipsilateral ([figura15](#)).

-Si la afectación se localiza en el núcleo dentado o en el PCS, la degeneración olivaria es contralateral.

Según los cambios por imagen podemos deducir el tiempo de evolución de la lesión primaria. Existen tres estadios evolutivos basados en los cambios en el núcleo olivario inferior. El primero se caracteriza por la hiperintensidad en secuencias T2 sin hipertrofia asociada y se visualiza en los primeros seis meses. El segundo se inicia a los 6 meses y presenta tanto hiperintensidad en secuencias T2 como hipertrofia. Por último, la hipertrofia se resuelve a los 3-4 años de la lesión persistiendo la hiperintensidad T2 normalmente de forma indefinida (43).

3.3. Haz cortico-ponto-cerebeloso.

Anatomía y función.

Los pedúnculos cerebelosos medios (PCM) son haces de fibras que conectan la protuberancia con el cerebelo. Entre el haz corticoespinal descendente, corticopontino y corticobulbares, los núcleos pontinos originan fibras orientadas horizontalmente, las fibras pontocerebelosas. Los núcleos pontinos reciben aferencias del córtex cerebral por el haz corticopontino y se proyectan casi exclusivamente al cerebelo contralateral, constituyendo el tracto pontocerebeloso ([figura17](#)). El sistema cortico-ponto-cerebeloso (CPC) es la vía cuantitativamente más importante en la preparación, iniciación y ejecución de movimiento (4).

Degeneración axonal secundaria.

La distribución cruzada de estas fibras hace que muchas veces se afecten ambos pedúnculos (45,46). Esta vía se afecta por DW específicamente en la mielínolisis central pontina (47). Además de hemorragia pontina, infartos u otras lesiones agudas, también se puede observar DW en patología degenerativa como la atrofia multisistémica tipo cerebeloso (AMSc) dando lugar al típico signo radiológico en cruz (hot bur cross) en la RM ([figura18](#)) (48,49). Otras enfermedades degenerativas afectando a los PCM serían la ataxia espinocerebelosa tipo 2 y 3, la enfermedad de Wilson y el síndrome X frágil.

3.4. Diasquisis cerebelosa cruzada.

Diasquisis. Definición.

La diasquisis es una inhibición de la función de un área a consecuencia de un daño a distancia producido en otra área cerebral a la que está conectada. La diasquisis cerebelosa cruzada (DCC) es por tanto la afectación remota del cerebelo por una lesión supratentorial contralateral que daña conexiones corticocerebelosas produciendo una disminución metabólica y del flujo transneuronal cerebeloso (50).

Anatomía y función.

En la DCC dos de las principales vías que se afectan por el daño supratentorial son la vía cortico-ponto-cerebelosa y cortico-olivo-cerebelosa. Transmiten información asociativa, paralímbica, sensorial y motora del corteza cerebral a neuronas ventrales del puente y oliva inferior a través del pedúnculo cerebeloso medio. Estas neuronas llegan al córtex del cerebelo por el tracto pontocerebeloso y sistema de fibras ascendente.

Hallazgos por imagen.

Es un diagnóstico identificado frecuentemente mediante PET-TC al visualizar hipometabolismo cerebeloso ([figura20](#))(51). El fenómeno asocia hipoperfusión con disminución del tiempo de tránsito a pico y del flujo cerebral sanguíneo relativo (52). El aumento del número de estudios de PET y de perfusión hace que la DCC sea un hallazgo cada vez más frecuente. Esta alteración funcional por desaferenciación puede seguir a un daño relativamente agudo y resolverse en el tiempo o bien persistir en el tiempo y llegar a producir cambios morfológicos con atrofia cerebelosa cruzada. Los síntomas y signos clínicos que el paciente refiere suelen ser los mismo que le produjo la enfermedad supratentorial y frecuentemente no se desarrollan nuevos déficits cerebelosos. La DCC suele producirse como resultado de eventos isquémicos frontoparietales. Está descrita en tumores supratentoriales, edema vasogénico de la sustancia blanca frontoparietal, tras la inyección intracraotídea de sodio amytal para la imager funcional y durante la oclusión temporal con balón de carótida interna. El estudio del tensor de difusión (DTI) pueden suponer un escalón intermedio entre los cambios funcionales y los morfológicos en secuencias convencionales de RM. Esta técnica puede demostrar la alteración en la integridad de los haces de sustancia blanca (haz CPC) en el lado afecto respecto al contralateral siendo además posible cuantificar esta menor cantidad de fibras normofuncionantes con la medición de la fracción de anisotropía que se encontrará disminuida ([figura19](#)).

4. SISTEMA LÍMBICO.

Anatomía y función.

El sistema límbico es una compleja red neuronal formada por un circuito principal cerrado (circuito de Papez) y múltiples aferencias asociadas, con lo cual el DAS es un hallazgo relativamente frecuente. Es la parte más antigua del cerebro anterior (prosencefalo) y está implicado en funciones de memoria y procesamiento de la emoción. El circuito de Papez es un sistema neuronal que une la formación hipocampal con el cuerpo mamilar a través del fórnix (primera neurona). Se continua con la segunda neurona que conectará el cuerpo mamilar con el núcleo talámico anterior a través del haz mamilotalámico. En esta localización se da otra sinapsis y una tercera neurona se proyecta por las vías talamocinguladas hacia el giro cingulado. El circuito se completa por impulsos dirigidos al hipocampo a través del giro parahipocampal ([figura21](#)).

En esta compleja red de conexiones neuronales es frecuente la degeneración secundaria por múltiples causas (cirugía, focos epileptógenos crónicos, enfermedades por depósitos, etc). Las lesiones fundamentalmente afectan al hipocampo, cuerpos mamilares, tálamo y giro cingulado.

Degeneración axonal secundaria.

La esclerosis hipocampal es la causa principal de la epilepsia en lóbulo temporal. Otras causas como infartos, traumatismos o neoplasias en estas localizaciones producen la degeneración en mayor o menor medida de esta primera conexión. Este daño primario puede provocar atrofia del fórnix ipsilateral como consecuencia de la DW anterógrada de la primera neurona del circuito y causar atrofia del cuerpo mamilar por degeneración transneuronal ([figura22](#)). En estudios de RM la atrofia de alguno de los componentes del sistema límbico es un hallazgo relativamente frecuente (22%) en casos de epilepsia refractaria al tratamiento ([figura23](#)) (53,54). Tras lobectomía temporal se observa atrofia del fórnix y del cuerpo mamilar hasta en un 71% de los casos (55, 56). La afectación secundaria de estructuras más distales, como puede ser el tracto mamilotalámico y núcleo anterior del tálamo también se ha descrito (57). En estos casos, el estudio con tensor de difusión es muy útil para visualizar adelgazamiento de fibras del giro cingulado en el lado afecto antes de visualizar cambios en secuencias morfológicas convencionales. La actividad eléctrica anormal mantenida en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

puede dañar estructuras como el hipocampo. Esta alteración condiciona la disfunción (diasquiasis) de múltiples estructuras, entre ellas el hipocampo, alterando su perfusión y metabolismo (58, 59).

Imágenes en esta sección:

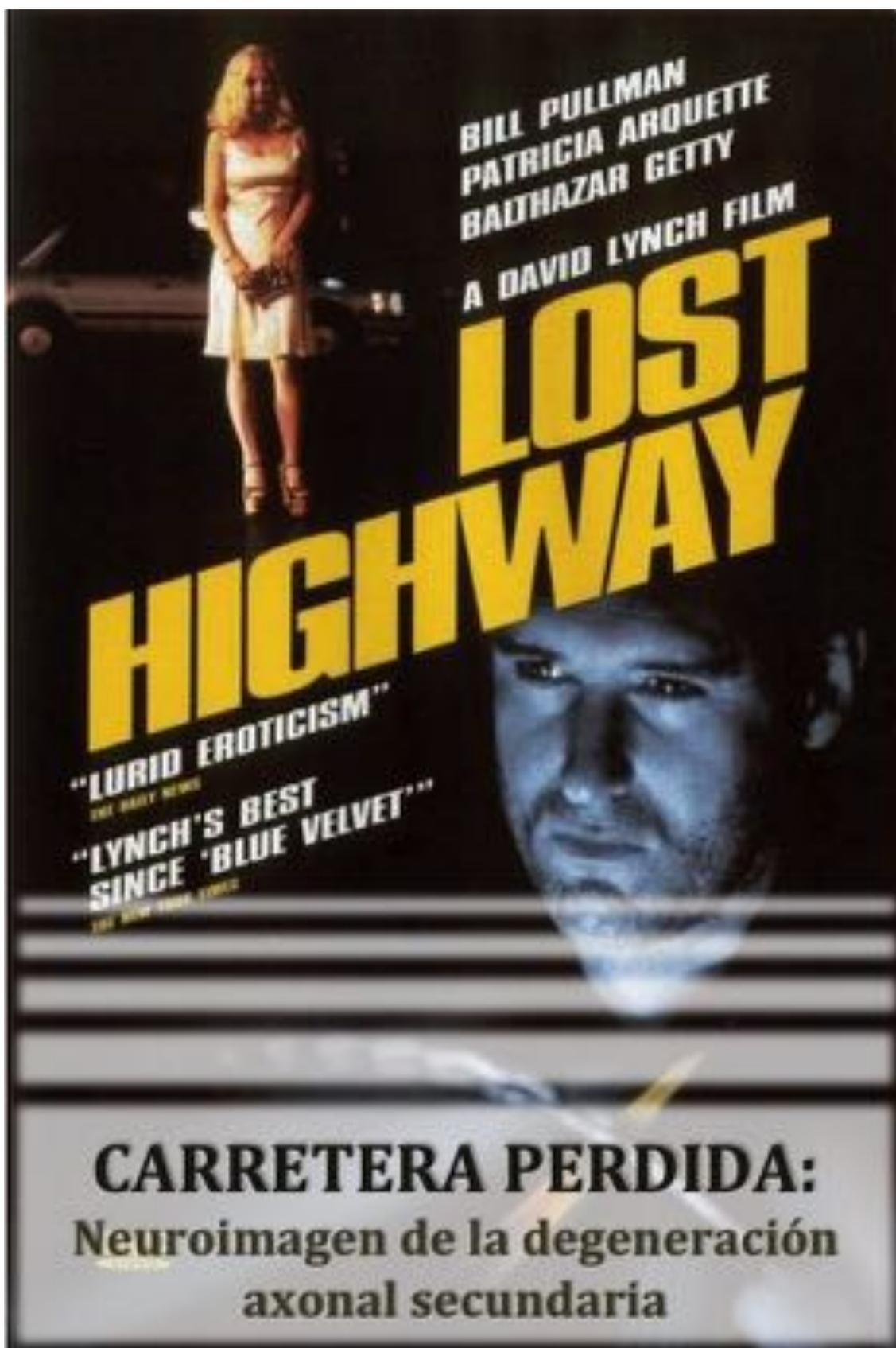


Fig. 1: Portada. Carretera perdida. Lost highway. Neuroimagen de la degeneración axonal secundaria.

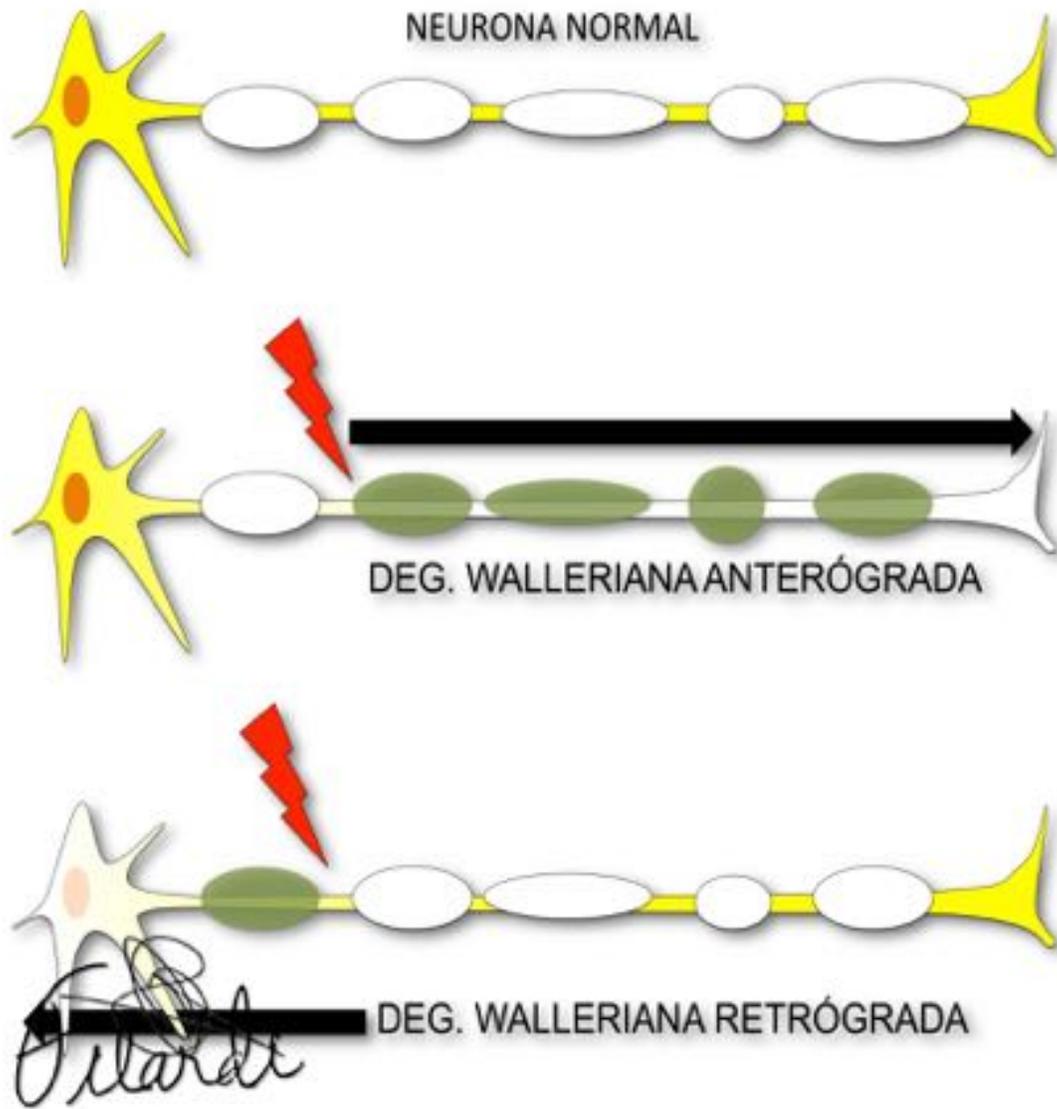


Fig. 2: Esquema de la degeneración Walleriana.

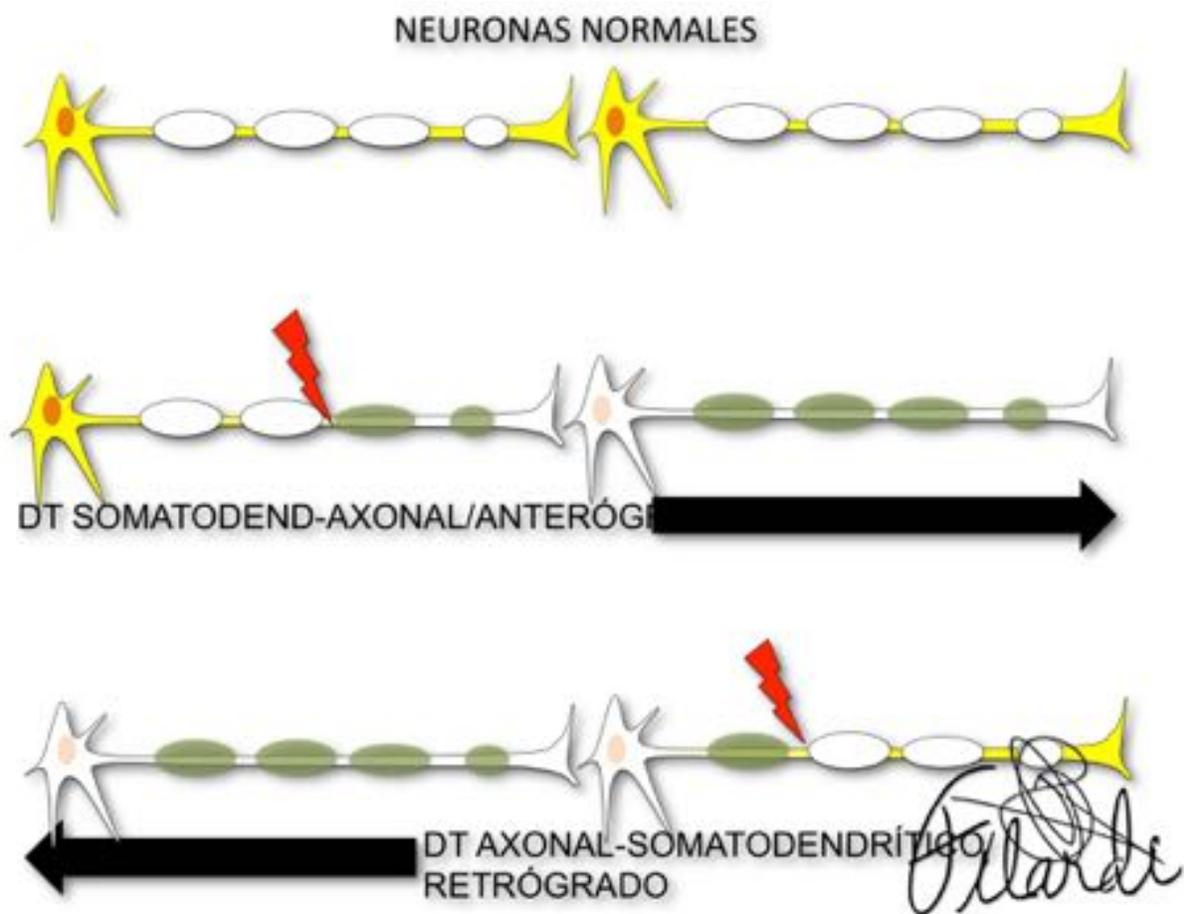
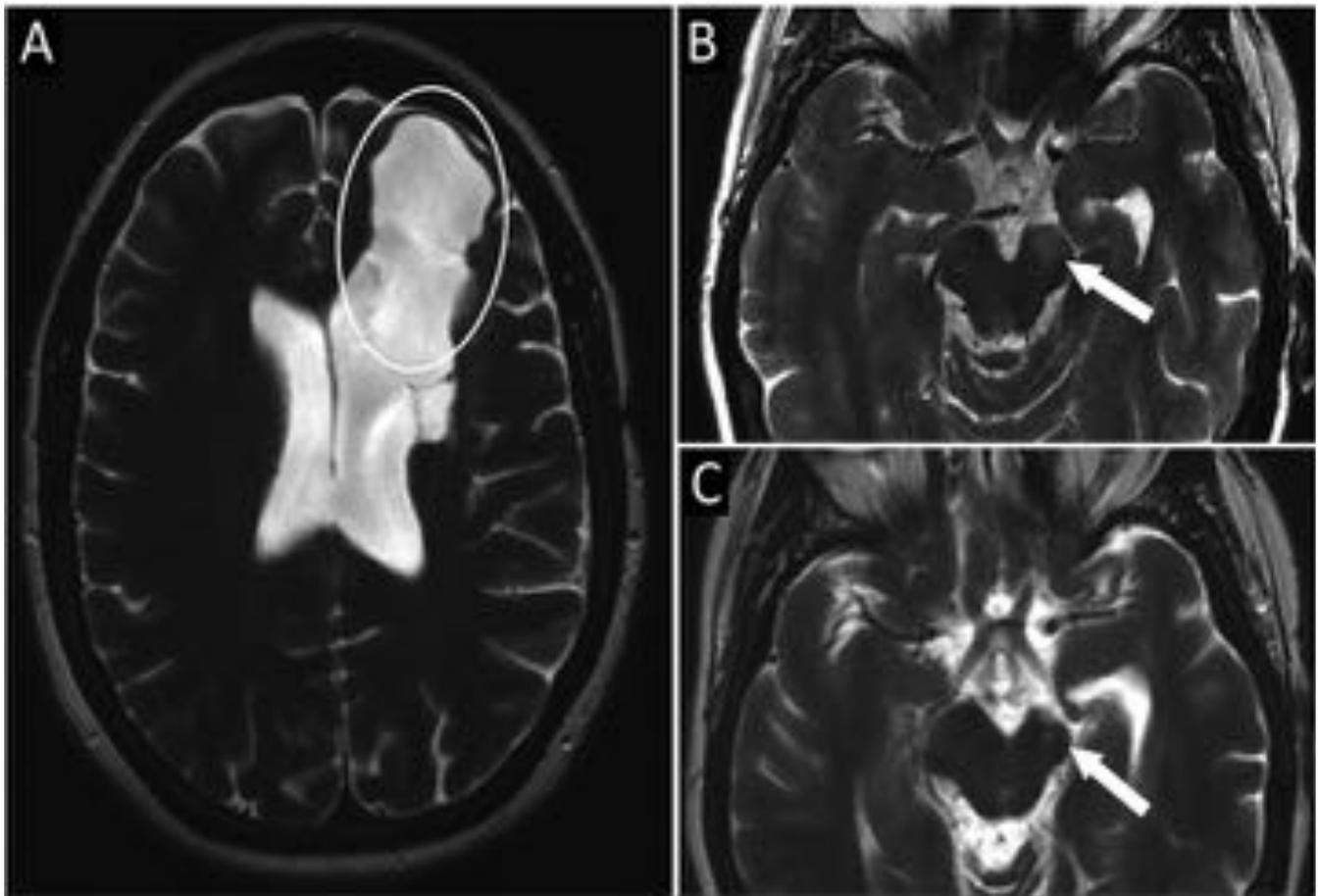
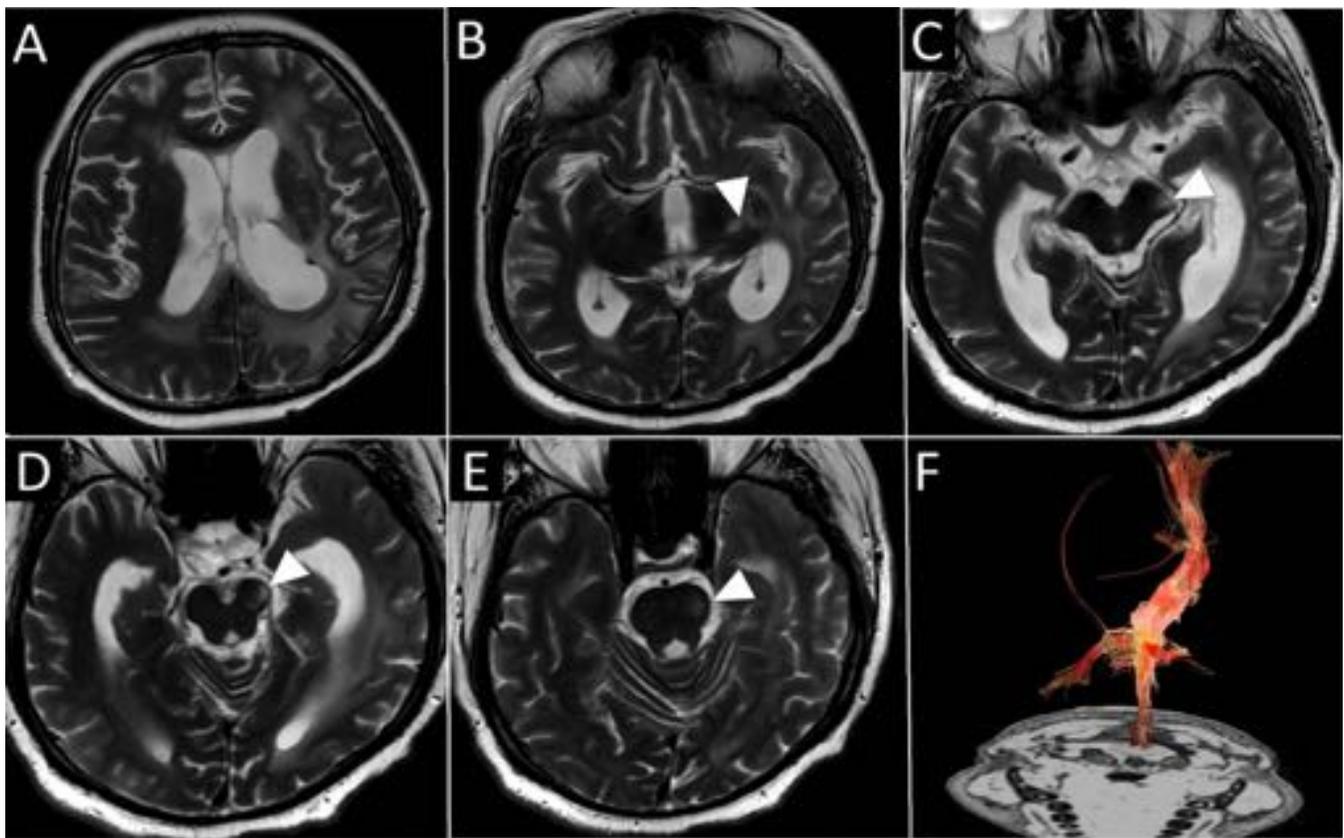


Fig. 3: Esquema de la degeneración transináptica.



Paciente intervenido por tumoración frontal izquierda. DW de fibras anteriores de haz corticoespinal izquierdo. Planos transversales potenciados en T2 de superior a inferior.
A) Área de porencefalia frontal con señal líquido en el área postquirúrgica (circunferencia).
B) Hiperintensidad en pedúnculo cerebral izquierdo (flecha) por DAS del tracto corticoespinal.
C) Hiperintensidad en la vertiente anterior del pedúnculo izquierdo (flecha), menor calibre del mismo.

Fig. 4: Imagen de DAS del tracto corticoespinal.

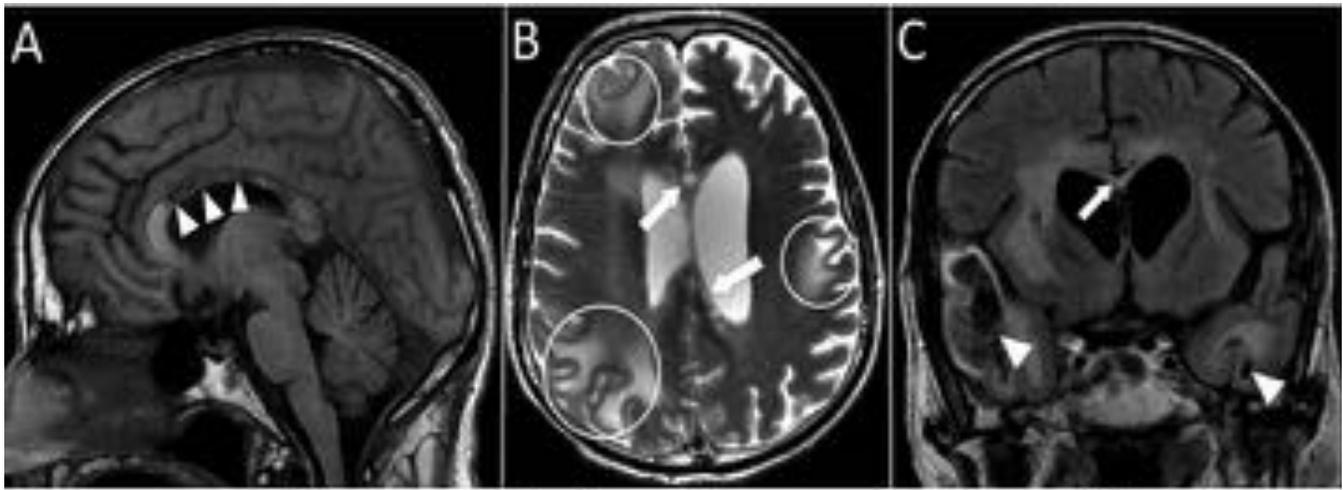


Paciente operado por tumor glial que ha desarrollado degeneración walleriana del haz corticoespinal izquierdo. Imágenes axiales potenciadas en T2 en distintos niveles, de superior a inferior. A) Se objetivan los cambios post radionecrosis y atrofia en hemisferio izquierdo. B) Hiperintensidad en imagen superior de pedúnculo cerebral por DAS (punta de flecha). C) Hiperintensidad T2 en imagen de pedúnculo cerebral a nivel de quiasma óptico por DAS (punta de flecha). En un nivel inferior persiste la afectación en parte anterolateral del pedúnculo cerebral (punta de flecha en D) con marcada pérdida de volumen del mismo. En el puente la afectación es más sutil, pero persiste (punta de flecha en E). En F) tractografía por DTI de un paciente sano visualizando el haz

Fig. 5: Imagen de DAS del tracto corticoespinal.



Fig. 6: Imagen de DAS del tracto corticoespinal.



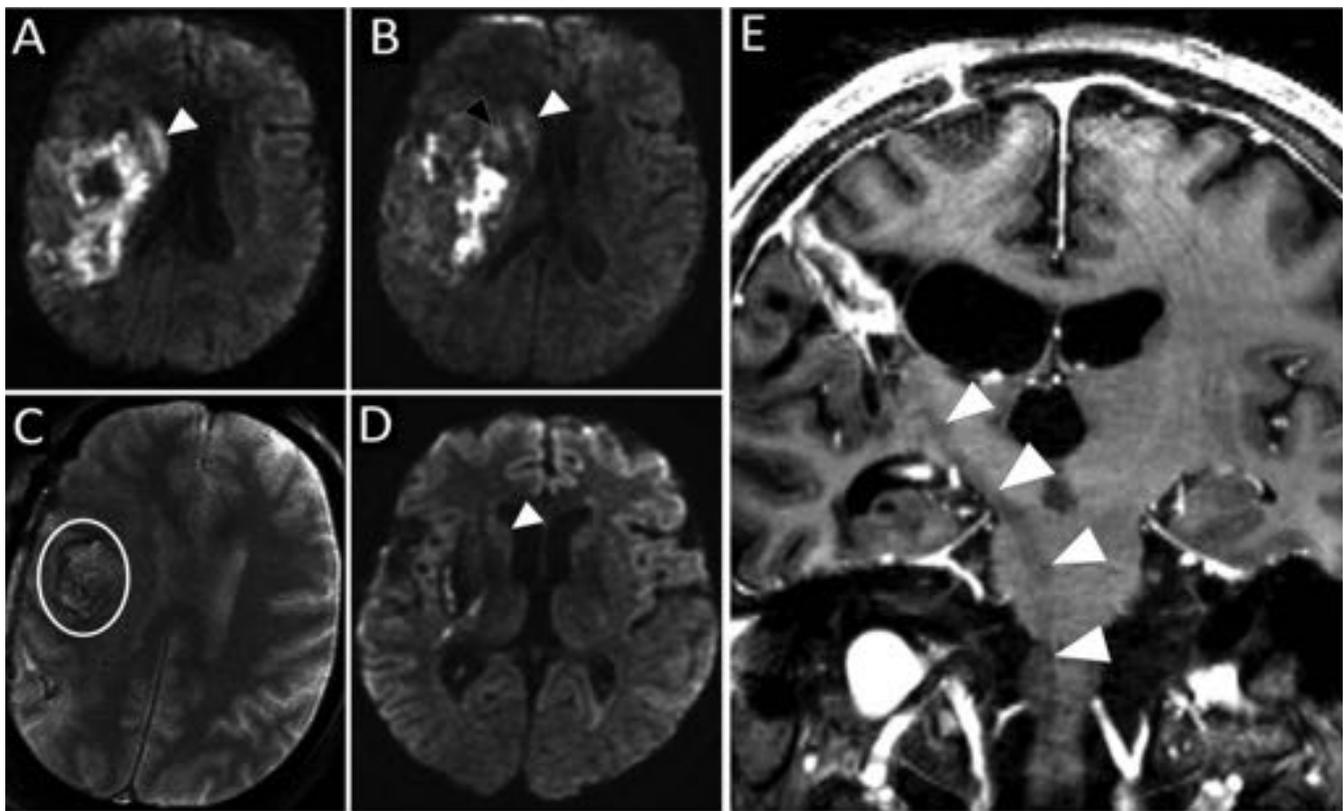
Paciente con encefalomiелitis aguda diseminada con evolución catastrófica y áreas de quistificación. Secundariamente desarrollo múltiples áreas de atrofia focal en cuerpo calloso por DAS.

A) Plano sagital T1 con áreas de adelgazamiento por DAS de predominio en cuerpo del CC (puntas de flecha).

B) Plano transversal T2 en las que se muestra la hiperintensidad y cambios quísticos en CC (puntas de flecha). Se resaltan en las circunferencias las múltiples áreas de alteración de señal y pérdida de volumen de sustancia blanca subcortical.

C) Plano coronal FLAIR mostrando las áreas de afectación con cambios quísticos en ll. temporales (puntas de flecha) y el adelgazamiento con hiperintensidad de CC (flecha).

Fig. 7: Afectación secundaria del CC por patología cerebral difusa.



Hemorragia intraparenquimatosa lobar derecha que desarrolla DA transitoria del estriado (fibras cortico-estradas) ipsilateral y posteriormente DAS walleriana del tracto corticoespinal derecho.
 A) Imagen transversal de difusión (b1000) , restricción de la cabeza del caudado (punta de flecha)
 B) Imagen inferior, restricción del caudado (punta de flecha) y del putamen (punta de flecha negra).
 C) Imagen transversal potenciada en T2* centrado en la hemorragia (circunferencia).
 D) Difusión a los pocos días, resolución de la restricción del estriado (punta de flecha en caudado).
 E) Imagen coronal potenciada en T1 con contraste a los pocos meses. Hipointensidad lineal que recorre todo el tracto corticoespinal derecho por DAS Walleriana.

Fig. 8: Afectación transitoria del estriado (vista en difusión) y crónica del tracto corticoespinal.

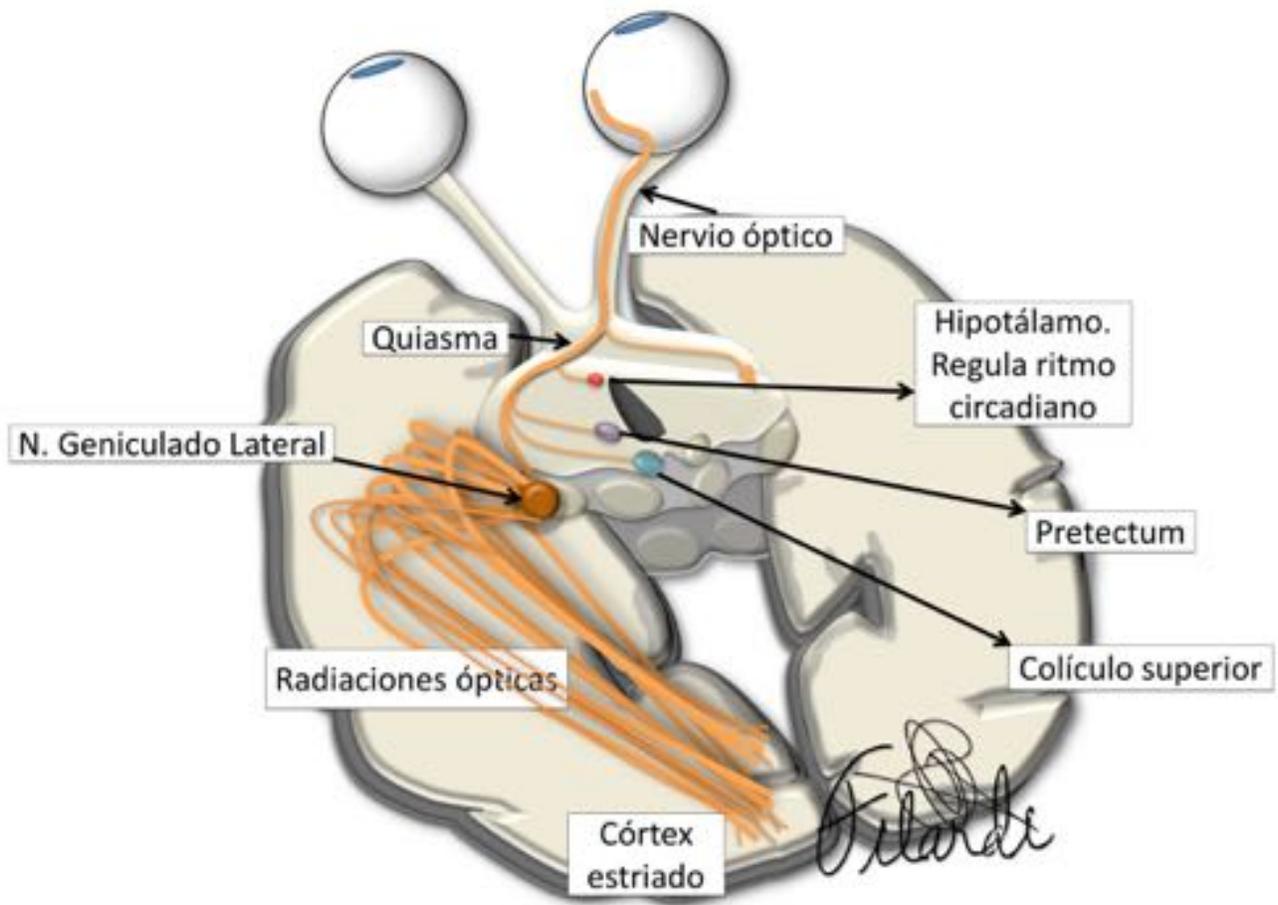
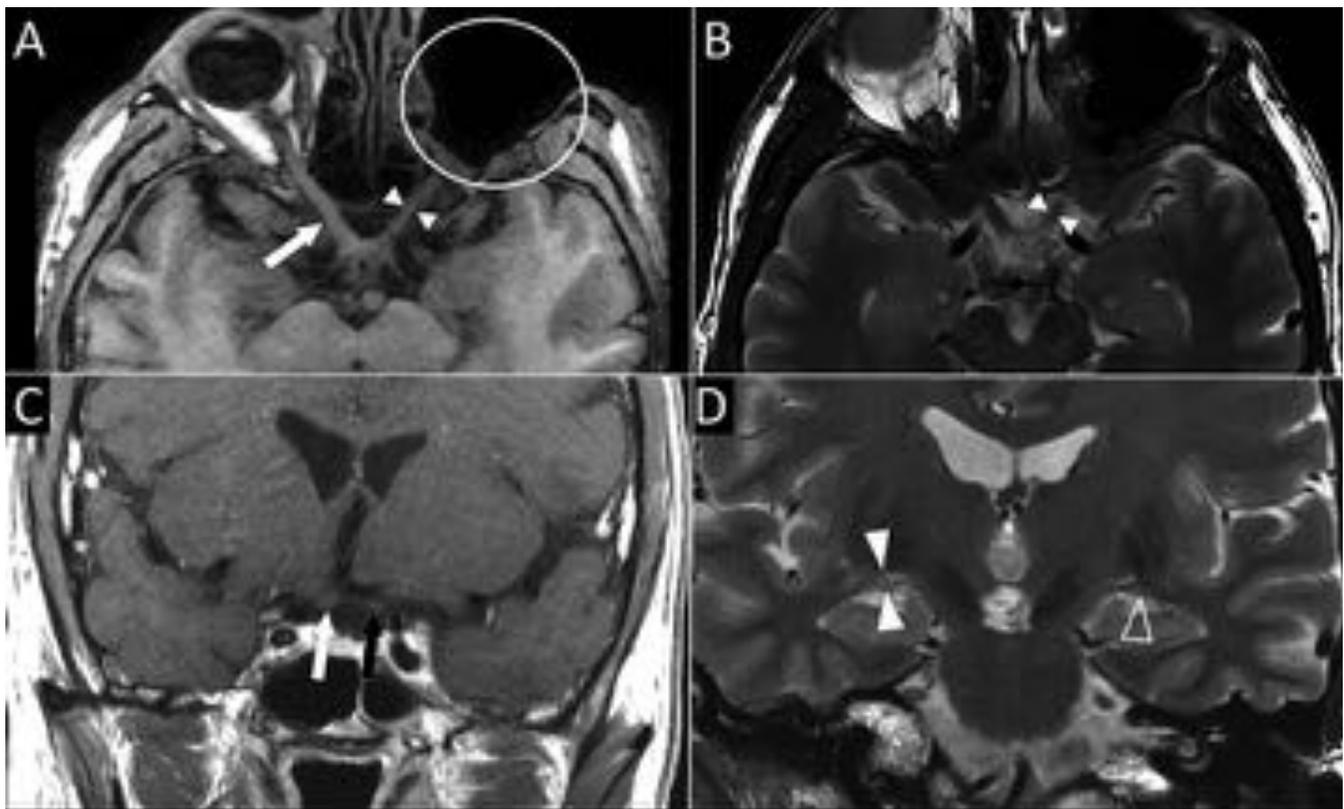


Fig. 9: Esquema de la vía visual.



Paciente con DAS del nervio óptico por exenteración de órbita izquierda debido a un sarcoma sinovial.
 A) Imagen axial T1. Menor calibre del nervio óptico izquierdo (puntas de flecha) comparado con lado contralateral (flecha). Exenteración izquierda (circunferencia).
 B) Imagen transversal T2 también, mayor adelgazamiento del nervio óptico izquierdo (puntas de flecha).
 C) En el plano coronal T1 se visualiza el grosor del n.óptico derecho (flecha blanca) y el menor grosor del izquierdo (flecha negra).
 D) La degeneración secundaria también provocó afectación del núcleo geniculado lateral una vez decusadas fibras en el quiasma. En este plano coronal T2 existe menor altura del núcleo en el lado izquierdo (punta de flecha vacía) con respecto al contralateral (puntas de flecha).

Fig. 10: Degeneración axonal secundaria del nervio óptico y afectación retroquiasmática tras cirugía.

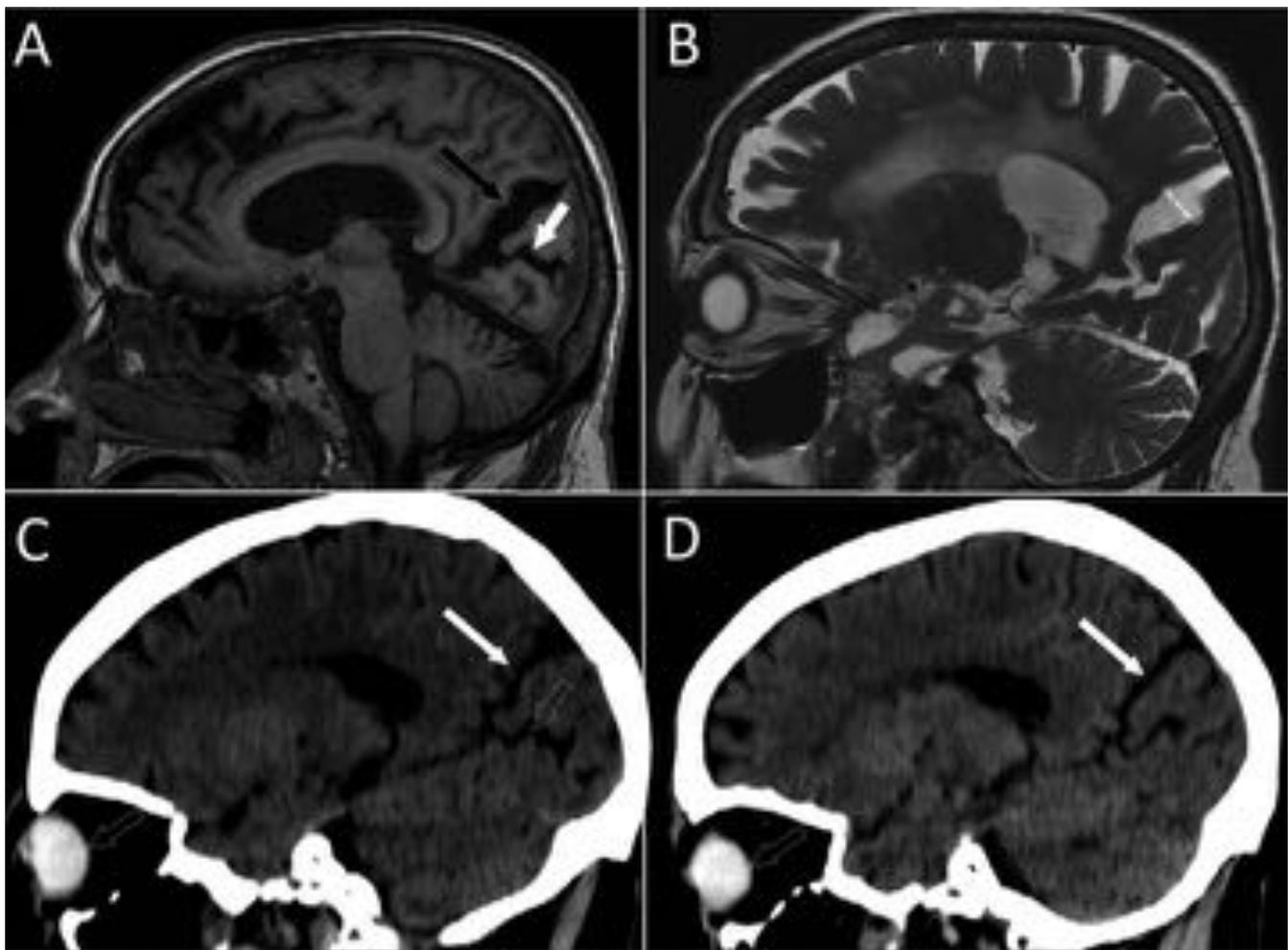
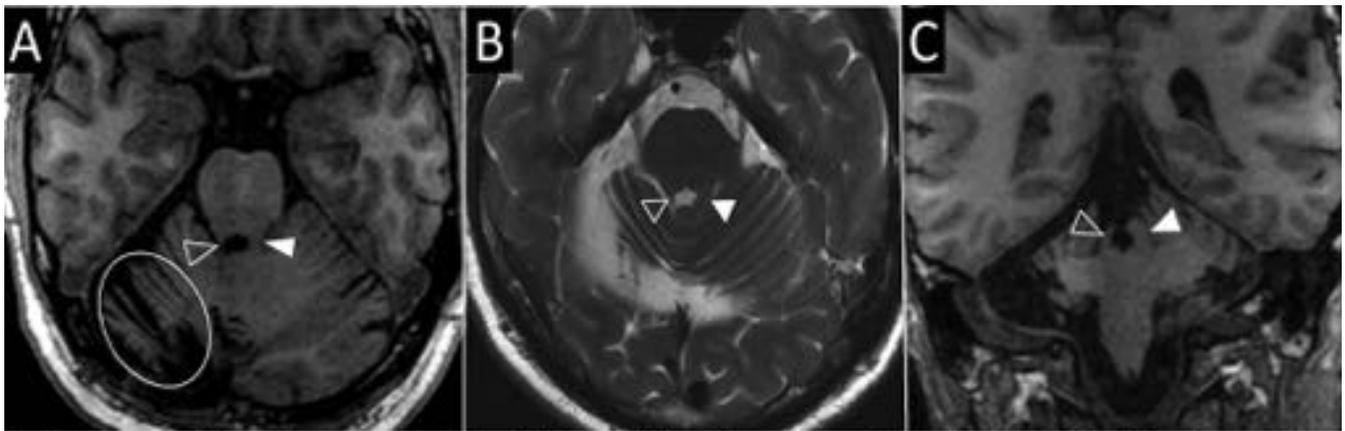


Imagen de dos pacientes con DT anterógrada por daño primario en globos oculares. El paciente de las imágenes superiores (A: imagen T1 sagital y B: imagen T2 sagital) tenía glaucoma de larga evolución que produjo la DAS. La atrofia de lóbulo occipital aumenta indirectamente la cisura calcarina (flecha blanca) y parietooccipital (flecha negra). En la imagen B se identifica mejor la amplitud (línea de puntos) de la c. parietooccipital por atrofia secundaria.

El otro paciente (C y D) era diabético de larga evolución y se le realizó vitrectomía bilateral (flechas negras). El paciente mostraba amplitud de ambas cisuras parietooccipitales (flechas blancas) siendo la cisura calcarina de mayor tamaño en lado izquierdo (flecha vacía).

Fig. 11: Manifestación indirecta de degeneración transneuronal de la vía óptica causada por patología primaria retiniana.



Paciente con atrofia por hemorragia en hemisferio cerebeloso derecho que desarrolla DAS del pedúnculo cerebeloso superior por afectación principal del haz dento-rúbrico.

A) Imagen transversal potenciada en T1 en la que se visualizan los cambios atróficos con aumento de LCR entre las folias del hemisferio cerebeloso derecho (circunferencia). Menor calibre de PCS derecho (punta de flecha vacía) con respecto al contralateral (flecha blanca).

B) Imagen potenciada en T2. Hiperintensidad y menor calibre del PCS derecho (punta de flecha vacía) con respecto al contralateral (flecha blanca).

C) Imagen coronal potenciada en T1 en el que se muestra el menor calibre de PCS derecho (punta de flecha vacía) con respecto al contralateral (punta flecha blanca).

Fig. 12: Degeneración del PCS y atrofia cerebelosa postquirúrgica.

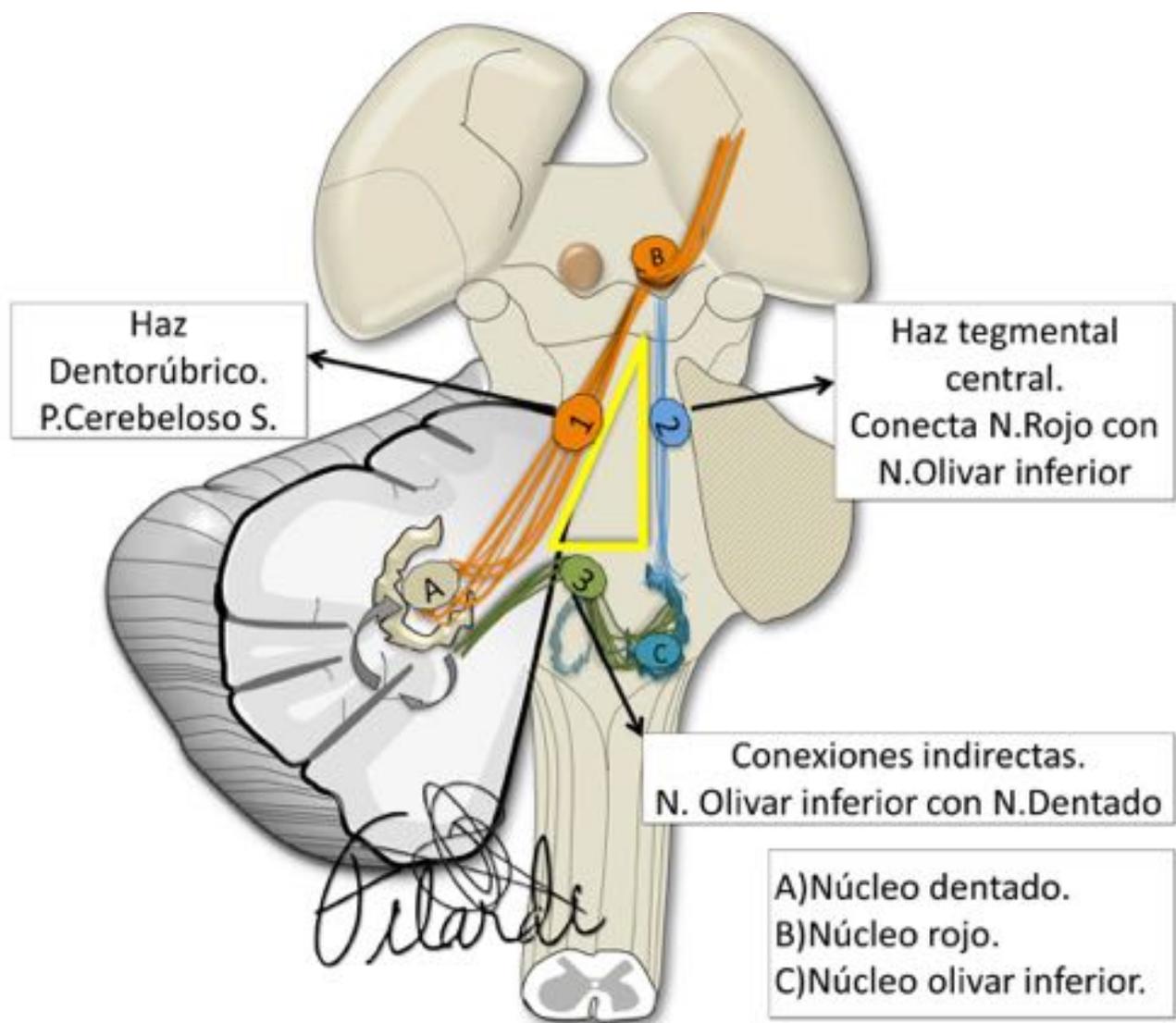
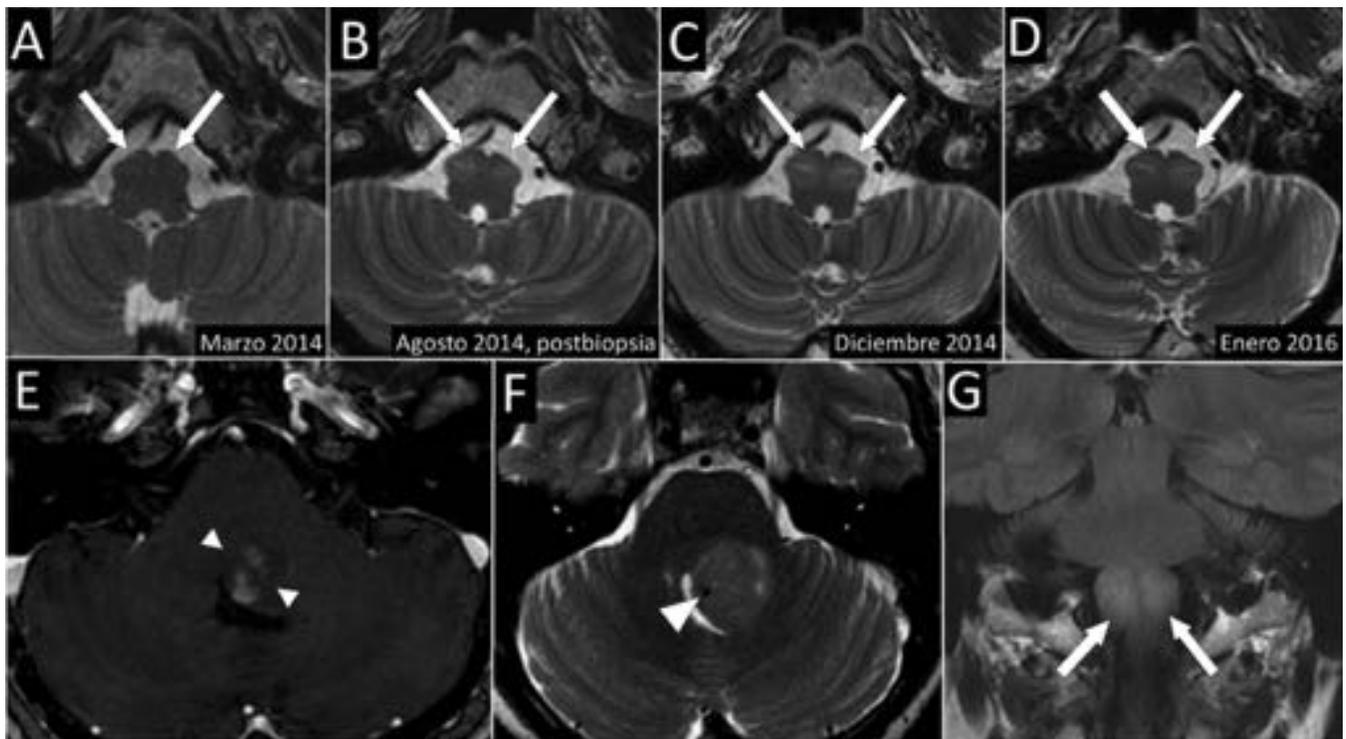
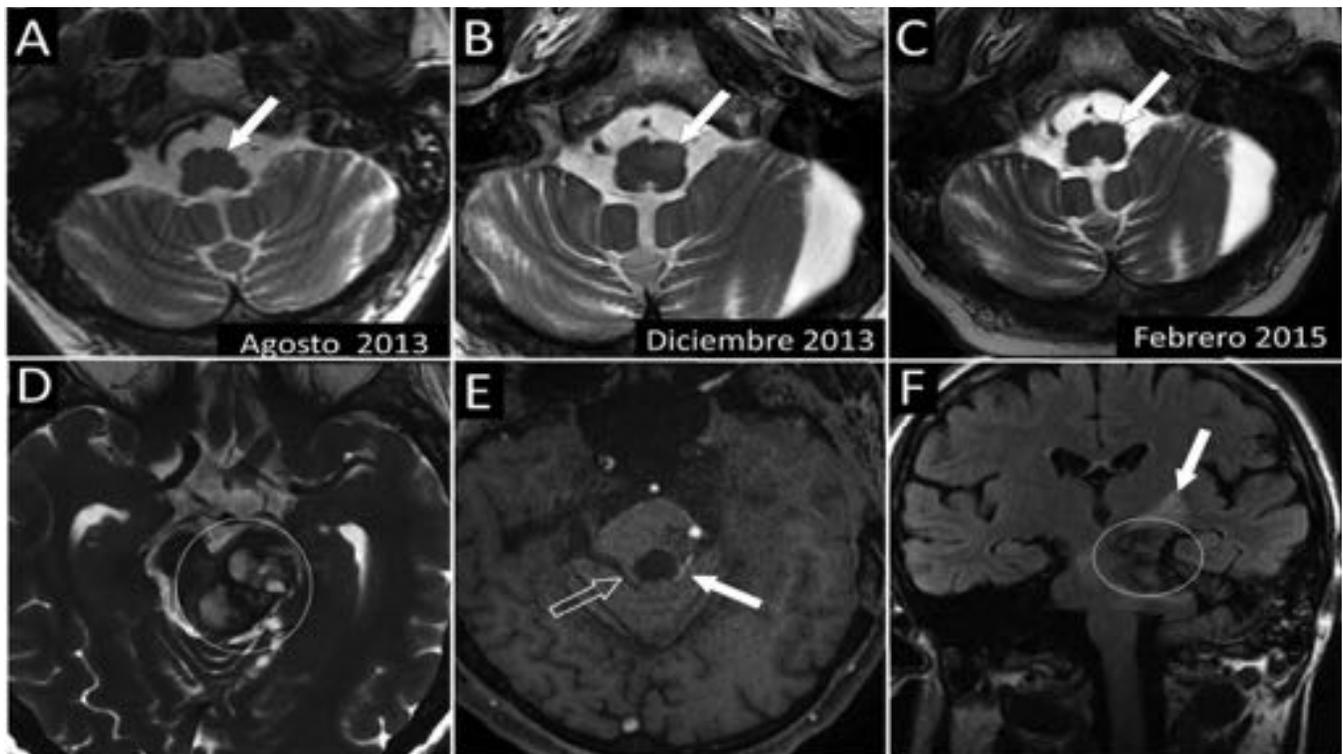


Fig. 13: Esquema del triangulo de Guillain-Mollaret indicando núcleos y tractos implicados.



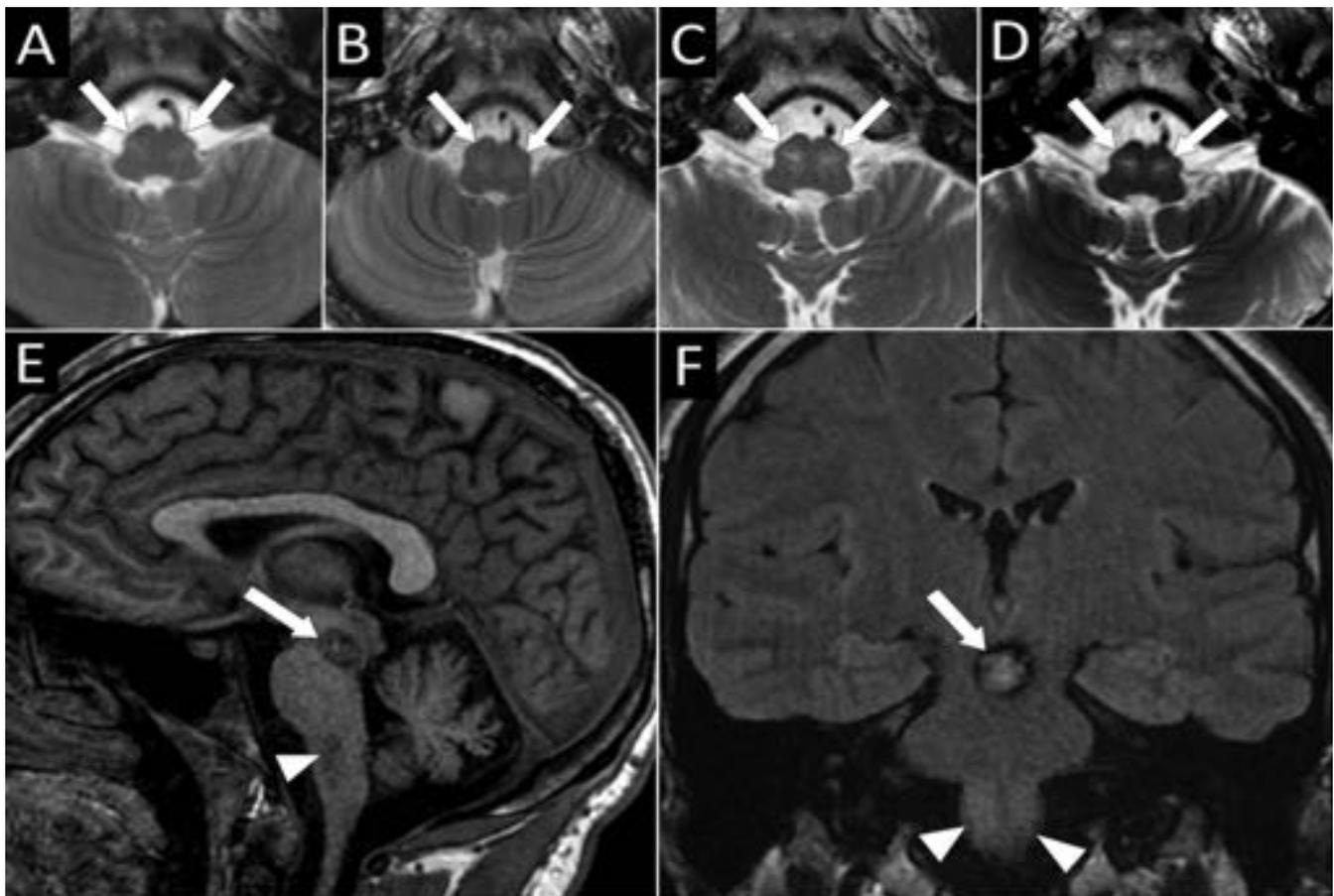
Degeneración olivar hipertrofica bilateral tras biopsia de ganglioglioma exofítico. Imágenes transversales potenciadas en T2 (A, B, C, y D) mostrando: A) Núcleos olivares inferiores (flechas) antes de la biopsia del tumor. B) Aumento de tamaño e intensidad bilateral (flechas) tras cuatro meses de la biopsia. C) Máximo aumento de señal y tamaño (flechas) tras ocho meses de la biopsia. D) A los dos años, hipertrofia (flechas), con menor intensidad que en la previa. E) Imagen transversal T1 con contraste, mostrando la lesión (puntas de flecha) con pequeños focos de captación de gadolinio. F) Imagen transversal T2, muestra una señal heterogénea, isointenso, calcificación en su interior (punta de flecha) que se confirmó con TC. G) Coronal FLAIR, hipertrofia e hiperintensidad de núcleos olivares inferiores (flechas)

Fig. 14: Evolución de degeneración olivar hipertrofica bilateral tras biopsia de lesión en pedúnculo.



Cavernoma en pedúnculo cerebral izquierdo, degeneración hipertrófica olivar unilateral y atrofia de pedúnculo cerebeloso. Imágenes transversales potenciadas en T2 (A, B, C), cambios en el núcleo olivar izquierdo tras el sangrado del cavernoma, se muestra en la imagen transversal T2 (D). Tras cuatro meses del sangrado se observó hipertrofia e intensidad del núcleo (flecha en B), persistiendo tras un año y dos meses la hipertrofia con menor intensidad (flecha en C). E) Imagen transversal T1 fatsat, atrofia e hiperintensidad del pedúnculo cerebeloso superior izquierdo (flecha blanca) en comparación con el contralateral (flecha vacía). F) Imagen coronal FLAIR que muestra el cavernoma que afecta pedúnculo cerebeloso superior y cerebral (circunferencia) con edema perilesional (flecha)

Fig. 15: Degeneración olivar hipertrófica unilateral por cavernoma complicado.



Cavernoma centrado en pedúnculo cerebral izquierdo, desarrolla degeneración hipertrofica olivar unilateral y atrofia de pedúnculo cerebeloso superior ipsilateral. Imágenes transversales potenciadas en T2 (A, B, C), cambios en el núcleo olivar inferior izquierdo en tres RM consecutivas tras el sangrado del cavernoma, se muestra en la imagen transversal T2 (D). Tras cuatro meses del sangrado, mayor hipertrofia e intensidad del núcleo (flecha en B), persistiendo tras un año y dos meses la hipertrofia con menor intensidad (flecha en C). E) Imagen transversal T1 fatsat, atrofia e hiperintensidad del pedúnculo cerebeloso superior izquierdo (flecha blanca) en comparación con el contralateral (flecha vacía). F) Imagen coronal FLAIR que muestra el cavernoma que afecta pedúnculo cerebeloso superior y cerebral (circunferencia) con edema perilesional (flecha).

Fig. 16: Degeneración olivar hipertrofica bilateral por cavernoma mesencefálico central.

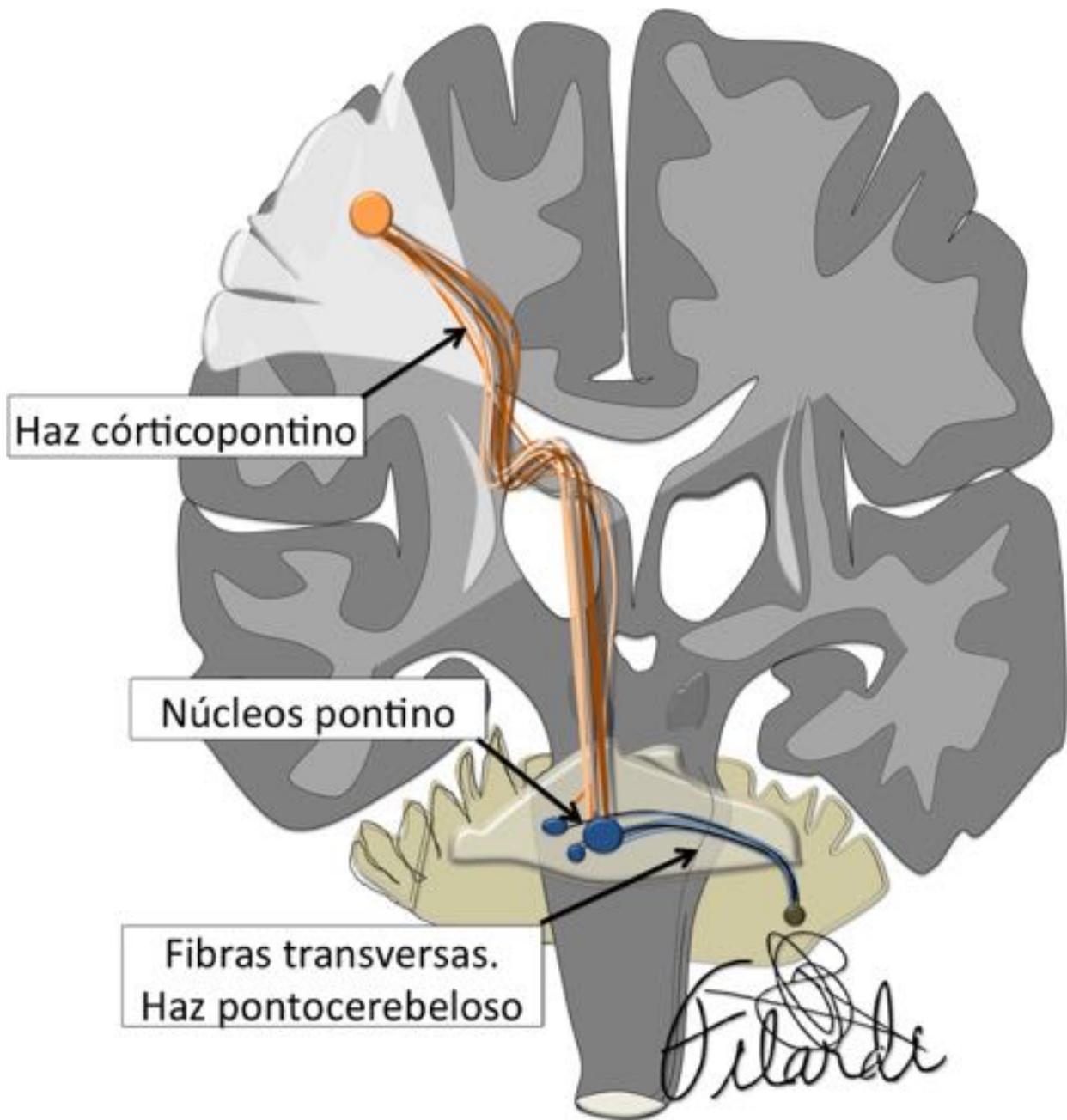


Fig. 17: Esquema del haz cortico-ponto-cerebeloso.

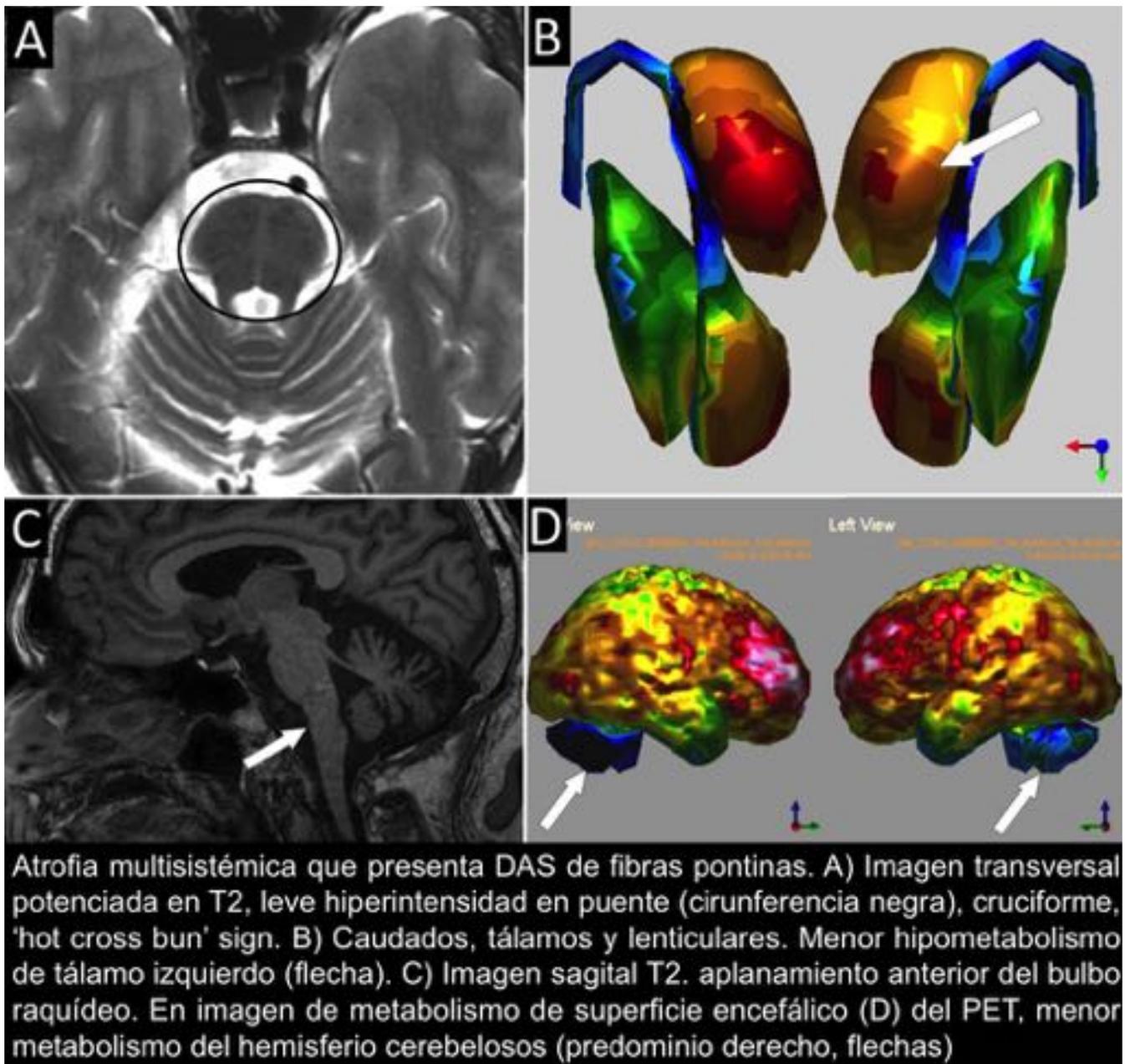
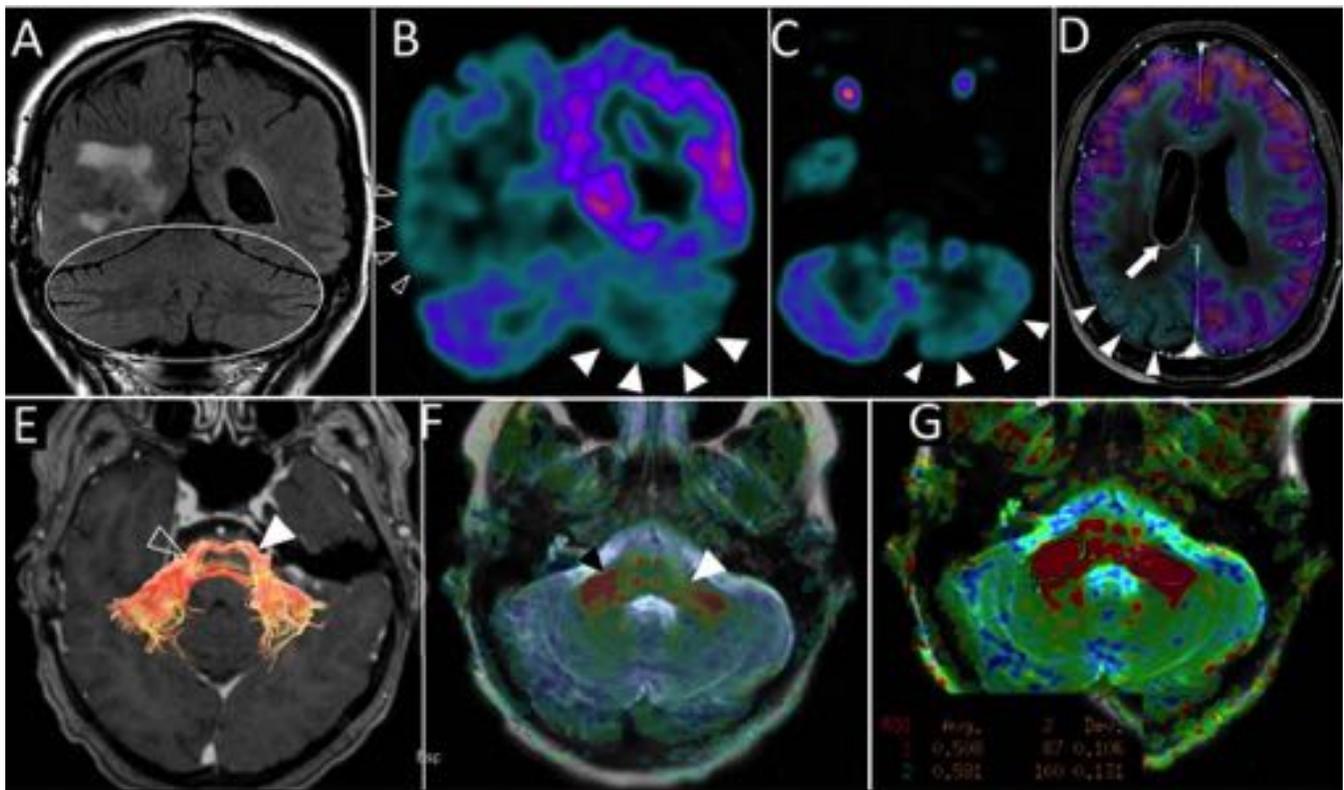
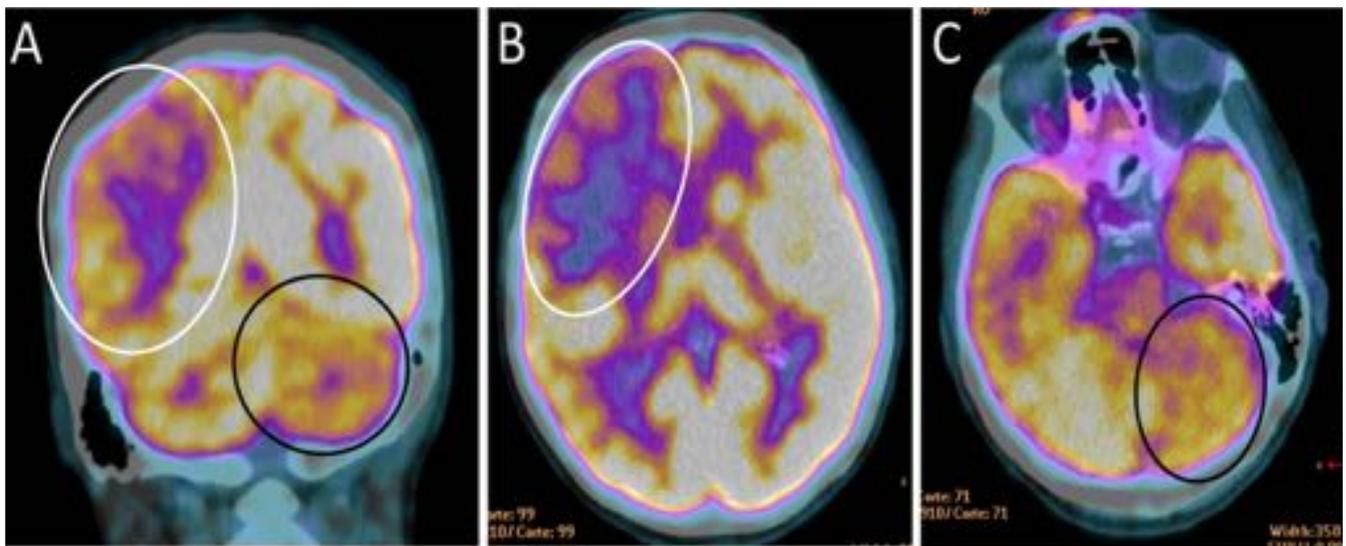


Fig. 18: Atrofia multisistémica con degeneración cruciforme de fibras pontinas e hipometabolismo de varios sistemas constatado con PET.



Ca. de plexo coroideo intervenido con diasquisis cerebelosa cruzada por la afectación de haz cortico-ponto-cerebeloso. A) Imagen coronal FLAIR sin alteraciones morfológicas en cerebelo. B) Imagen coronal de PET, hipometabolismo cortical en región temporal (puntas de flecha negras) y el hipometabolismo cruzado en hemisferio cerebeloso izquierdo, diasquisis (puntas de flecha) C) Imagen transversal de PET con FDG, el hipometabolismo cruzado en cerebelo (puntas de flecha). D) Fusión PET-RM, hipometabolismo (puntas de flecha), además captación endimaria de ventrículo lateral derecho (flecha) en la RM. E) Tractografía fusionada con transversal T1 con contraste. Menor grosor de las fibras pontinas del pedúnculo derecho (punta de flecha blanca) en comparación con el contralateral (punta de flecha vacía). En F) y G), mapa paramétrico de fracción de anisotropía indicando con ROIs (G) el menor número de fibras del pedúnculo izquierdo

Fig. 19: Diasquisis cerebelosa cruzada visualizada con PET-TC, sin cambios morfológicos en FLAIR. Se constata menor cantidad de fibras en imagen por DTI y menor FA en el pedúnculo cerebeloso del hemisferio afecto.



Paciente VIH con linfoma cerebral que mostró diasquisis cerebelosa cruzada por afectación funcional del tracto corticopontocerebeloso. Se demostró el hipometabolismo cruzado en PET con FDG. Imágenes de PET-TC en plano coronal (A), y transversales (B y C) mostrando hipometabolismo supratentorial frontal derecho (circunferencias blancas) y el hipometabolismo cruzado cerebeloso izquierdo (circunferencias negras).

Fig. 20: Ejemplo de diasquisis cerebelosa cruzada visualizada por PET-TC con FDG.

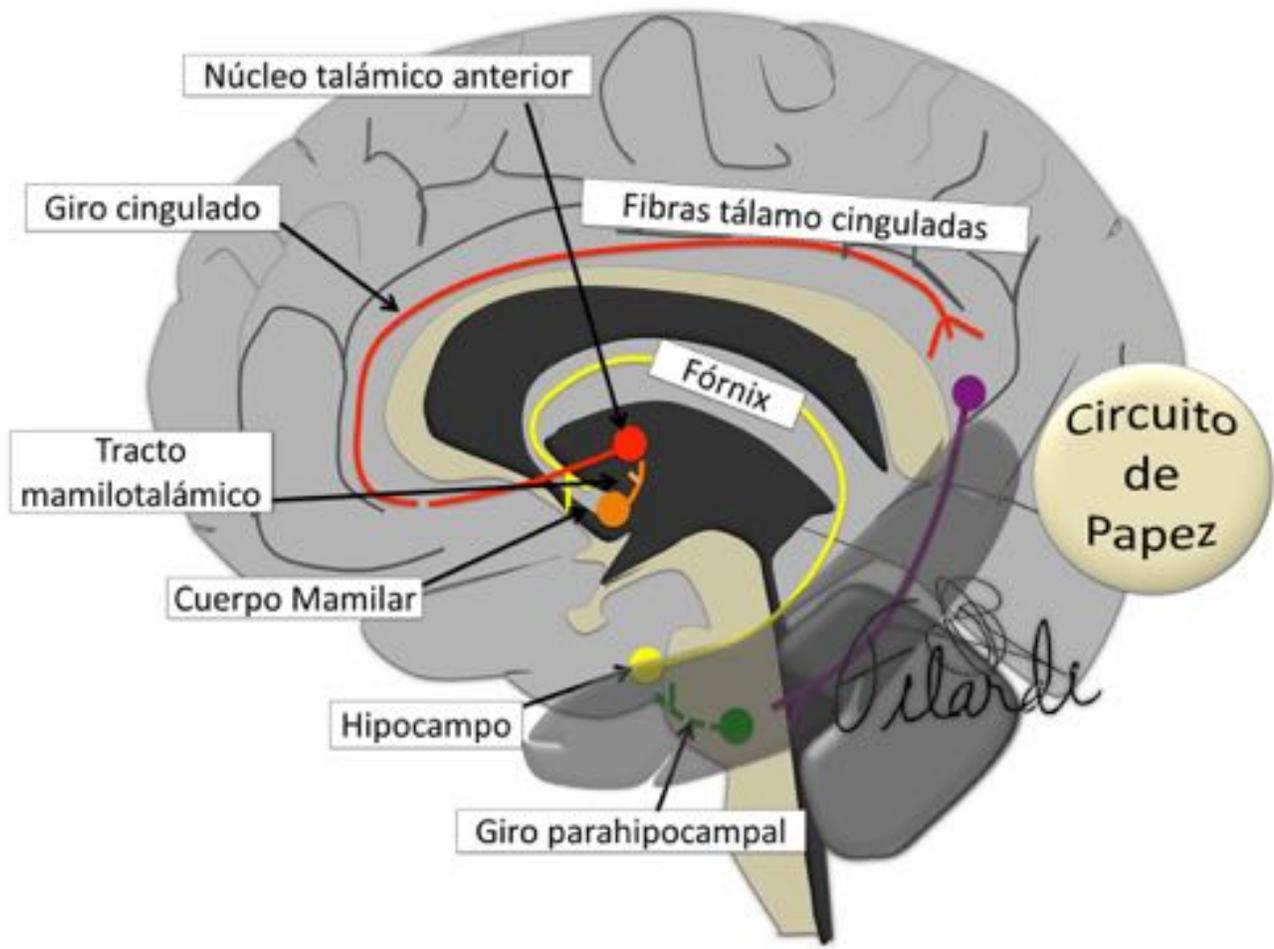


Fig. 21: Esquema del circuito cerrado límbico o Circuito de Papez. Además, el sistema límbico recibe múltiples aferencias corticales.

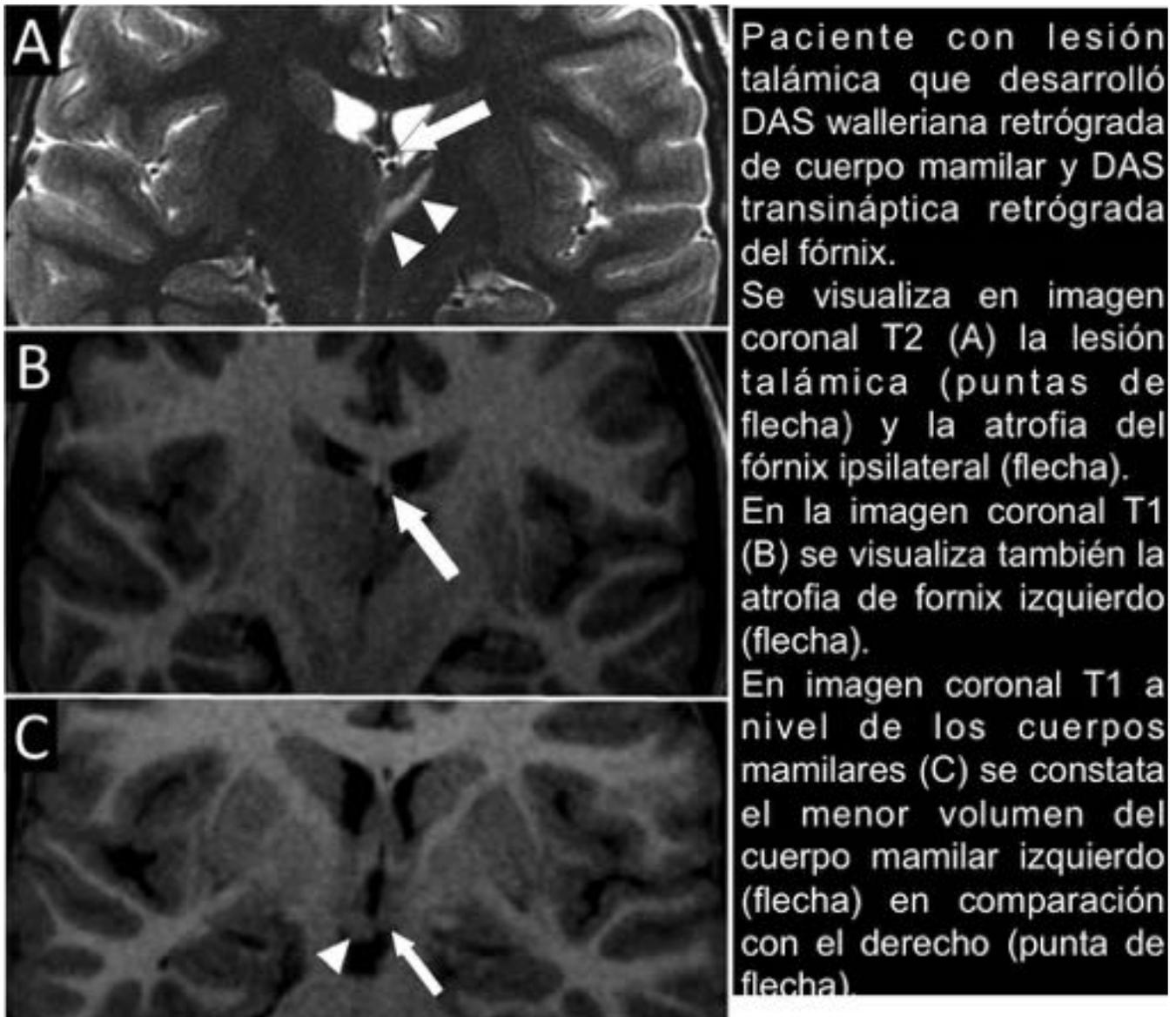


Fig. 22: Lesión talámica que condiciona atrofia de fórnix y cuerpo mamilar. Ejemplo de degeneración transináptica del sistema límbico.

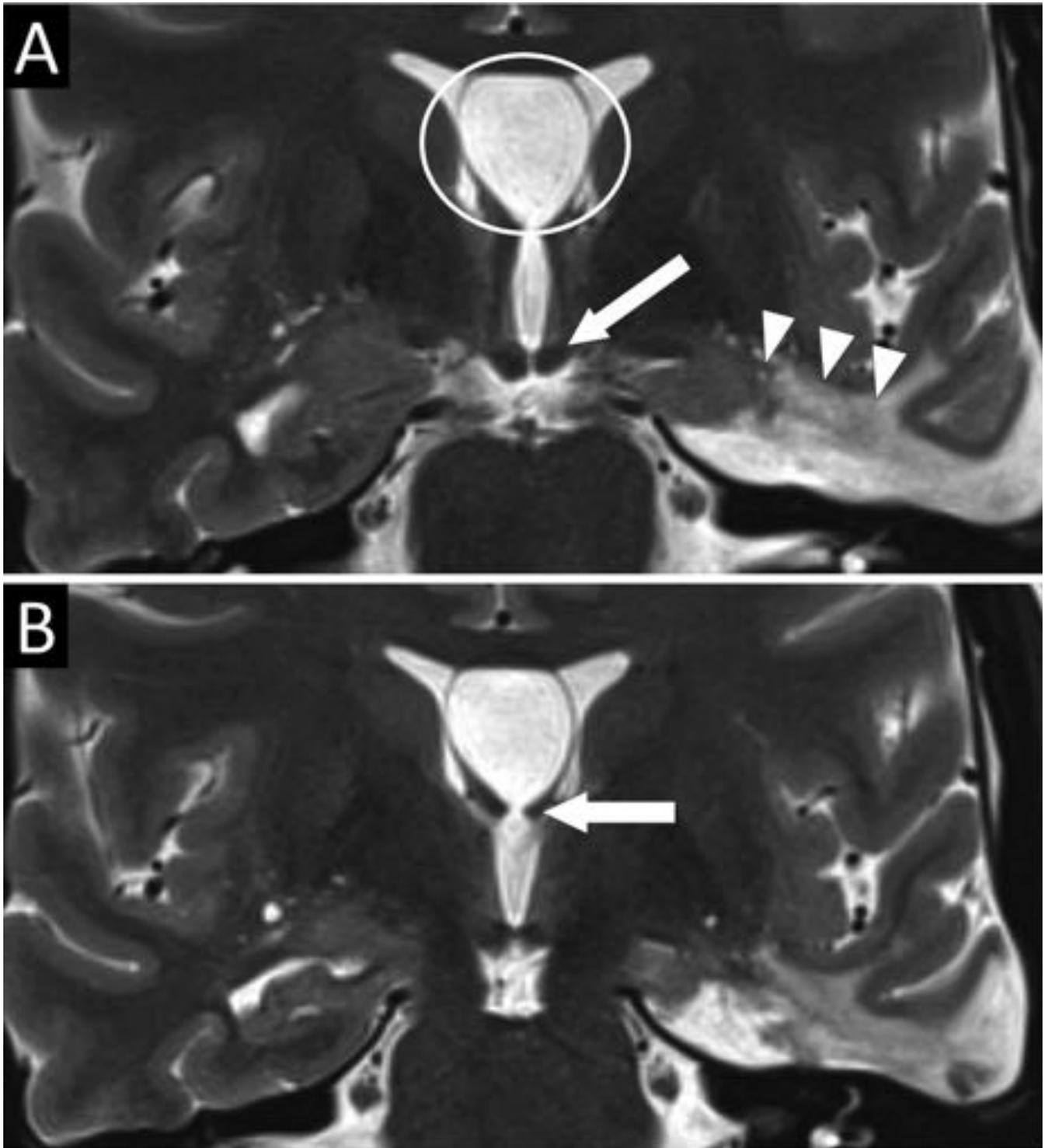


Fig. 23: Paciente intervenido de lobectomía temporal izquierda por epilepsia de difícil control médico. Desarrolló DAS anterógrada de fórnix y cuerpo mamilar. Se visualiza en imagen coronal T2 los cambios postquirúrgicos en l. temporal (puntas de flecha) y la pérdida de volumen del cuerpo mamilar izquierdo. Además el paciente presentaba cavum septum pellucidum (circunferencia). En otro plano coronal (B) se constata el menor volumen del fórnix izquierdo por DAS.

Conclusiones

La degeneración axonal secundaria (DAS) es un desenlace común de múltiples patologías en distintos tractos del sistema nervioso central. La diasquisis es una desaferenciación funcional que puede suponer el paso previo al daño morfológico secundario.

Existen imágenes de DAS muy comunes en la práctica habitual que se correlacionan bien con la clínica (gliosis del tracto corticoespinal), pero en ocasiones la afectación no es tan evidente (cisura calcarina ampliada, disminución de altura de ganglio geniculado lateral, hipertrofia olivar degenerativa, afectación transitoria de estriado,...) y el neurorradiólogo debe conocer los casos concretos para no incurrir en interpretaciones erróneas.

La DAS es cada vez más frecuente debido al creciente número de exploraciones y a secuencias y técnicas funcionales (difusión, PET y DTI).

Las nuevas cirugías ablativas y seguimiento de tumores a largo plazo pueden poner de manifiesto DAS de tractos no visualizados hasta ahora.

Bibliografía / Referencias

- 1.- Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *Philos Trans R Soc Lond, Biol.* 1840; 140:423-429.
- 2.- Kuhn MJ, Mikulis DJ, Ayoub DM, et al. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology* 1989;172:179 –182.
- 3.- Inoue Y, Matsumura Y, Fukuda T, et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brainstem: temporal relationships. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:897–902.
- 4.- Tiziana De Simone, Caroline Regna-Gladin, Maria Rita Carriero, Laura Farina, and Mario Savoirdo. Wallerian Degeneration of the Pontocerebellar Fibers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005. 26:1062–1065.
- 5.- Moon WJ, Na DG, Kim SS, et al. Diffusion abnormality of deep gray matter in external capsular hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:229 –35.
- 6.- Kuhn MJ, Johnson KA, Davis KR. Wallerian degeneration: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1988;168:199 –202.
- 7.- Rabin BM, Hebel DJ, Salamon-Murayama N, Russell EJ. Distal neuronal degeneration caused by intracranial lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Jul;171:95-102.
- 8.- Yamada K, Patel U, Shrier DA, Tanaka H, Chang JK, Numaguchi Y. MR imaging of CNS tractopathy: wallerian and transneuronal degeneration. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Sep;171(3):813-8.
- 9.- Innocenti GM. General organization of callosal connections in the cerebral cortex. In Jones EG, Peters A (eds) *Cerebral cortex.* 1986. 5 th ed. Plenum, New York, pp 291:353
- 10.- Graham DI. Hypoxia and vascular disorders. In: Adams JH, Duchen LW (eds) *Greenfield's Neuropathology.* 1992. Edward Arnold, London, pp 153:268

11. Weis S, Kimbacher M, Wenger E, Neuhold A (1993) Morphometric analysis of the corpus callosum using MR: correlation of measurements with aging in healthy individuals. *AJNR* 14: 637±645
12. Laissy JP, Patrux B, Duchateau C, et al (1993) Midsagittal MR measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective study. *AJNR* 14: 145±154
- 13.- Meguro K, Constans JM, Courtheoux P, Theron J, Viader F, Yamadori A. Atrophy of the corpus callosum correlates with white matter lesions in patients with cerebral ischaemia. *Neuroradiology*. 2000 Jun;42(6):413-9.
- 14 .-Yamauchi H, Fukuyama H, Ogawa M, Ouchi Y, Kimura J. Callosal atrophy in patients with infarction and extensive leukoaraiosis: an indicator of cognitive impairment. *Stroke* 1994. 25: 1788±1793
15. Castillo M, Mukherji SK. Early abnormalities related to postinfarction Wallerian degeneration: evaluation with MR diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:1004 – 07
16. Kang DW, Chu K, Yoon BW, et al. Diffusion-weighted imaging in Wallerian degeneration. *J Neurol Sci* 2000;178:167– 69
17. Kinoshita T, Moritani T, Shrier DA, et al. Secondary degeneration of the substantia nigra and corticospinal tract after hemorrhagic middle cerebral artery infarction: diffusion-weighted MR findings. *Magn Reson Med Sci* 2002;1:175–78
19. Mazumdar A, Mukherjee P, Miller JH, et al. Diffusion-weighted imaging of acute corticospinal injury preceding Wallerian degeneration in the maturing human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1057– 66
18. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage* 2001;13:1174 – 85
20. Uchino A, Sawada A, Takase Y, et al. Transient detection of early Wallerian degeneration on diffusion-weighted MRI after an acute cerebrovascular accident. *Neuroradiology* 2004;46:183– 88
21. Nakane M, Tamura A, Miyasaka N, et al. Astrocytic swelling in the ipsilateral substantia nigra after occlusion of the middle cerebral artery in rats. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:660 – 63
- 22.- Kamiya K, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kimura Y, Ota M, et al. Postoperative transient reduced diffusion in the ipsilateral striatum and thalamus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar;34:524-32.
23. Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* 2003;6:750 –57.
24. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 2000;20:2369 – 82.
25. Moon WJ, Na DG, Kim SS, et al. Diffusion abnormality of deep gray matter in external capsular hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:229 –35.
26. Kitajima M, Korogi Y, Hirai T, Hamatake S, Ikushima I, Sugahara T, et al. MR changes in the

- calcarine area resulting from retinal degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Aug;18(7):1291-5.
27. Inouye T. *Die Sehstörungen bei Schussverletzungen der kortikalen Sehspahre.* Leipzig, Germany: Engelmann; 1909
28. Holmes G, Lister WT. Disturbances of vision from cerebral lesions with special reference to the cortical representation of the macula. *Brain* 1916;39:34-73
- 29.- Kitajima M, Korogi Y, Hirai T, Hamatake S, Ikushima I, Sugahara T, et al. MR changes in the calcarine area resulting from retinal degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Aug;18:1291-5.
30. Dai H, Mu KT, Qi JP, Wang CY, Zhu WZ, Xia LM, et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Aug;32:1347-53.
31. Cowey A, Stoerig P, Williams C. Variance in transneuronal retrograde ganglion cell degeneration in monkeys after removal of striate cortex: effects of size of the cortical lesion. *Vision Res* 1999;39:3642–52.
32. Beatty RM, Sadun AA, Smith L, et al. Direct demonstration of transsynaptic degeneration in the human visual system: a comparison of retrograde and anterograde changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:143– 6.
33. Park HY, Park YG, Cho AH, Park CK. Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction. *Ophthalmology.* 2013 Jun;120:1292-9.
34. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain* 2009;132:628–34.
35. Vanburen JM. Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26:402–9.?
36. Cowey A, Alexander I, Stoerig P. Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells and optic tract in hemi-anopic monkeys and humans. *Brain* 2011;134:2149–57.
37. Johnson H, Cowey A. Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells following restricted lesions of striate cortex in the monkey. *Exp Brain Res* 2000;132:269–75.
38. Bontozoglou NP1, Chakeres DW, Martin GF, Brogan MA, McGhee RB. Cerebellorubral degeneration after resection of cerebellar dentate nucleus neoplasms: evaluation with MR imaging. *Radiology.* 1991 Jul;180(1):223-8.
- 39 Uchino A, Takase Y, Nomiyama K, Egashira R, Kudo S. Brainstem and cerebellar changes after cerebrovascular accidents: magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2006 Mar;16(3):592-7.
40. Decramer T, Demaerel P, van Loon J, Thijs V, MD. Wallerian Degeneration of the Superior Cerebellar Peduncle. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1206-1208.
- 41 Guillain G, Mollaret P. *Deus de myoclonies synchrones et rythmees velopharyngolaryngo-oculo-diaphragmatiques.* *Rev Neurol (Paris).* 1931;12:545-6.

- 42 Rumboldt Z, Castillo M. Hypertrophic olivary degeneration. Brain imaging with MRI and CT. En: Rumboldt Z, Castillo M, Huang B, Rossi A, editores. An image pattern approach. First edition Cambridge: Cambridge University Press; 2012. p. 132-4.
43. M. Blanco Ulla, A. Lo'pez Carballeira y J.M. Pumar Cebreiro. Imagen por resonancia magne'tica en la degeneracio'n olivar hipertro'fica. Radiologi'a. 2015;57(6):505-511.
44. Greenfield H, Corsellis JAN, Duchen LW. General pathology of neurons and neuroglia. Neuropathology. 4.th ed New York, NY: Wiley; 1984. p. 18-9.
45. O'Uchi T. Wallerian degeneration of the pontocerebellar tracts after pontine hemorrhage. Int J Neuroradiol 1998;4:171-177
46. Fitzek C, Fitzek S, Stoeter P. Bilateral Wallerian degeneration of the medial cerebellar peduncles after ponto-mesencephalic infarc- tion. Eur J Radiol 2004;49:198-203).
47. Uchino A, Yuzuriha T, Murakami M, et al. Magnetic resonance imaging of sequelae of central pontine myelinolysis in chronic alcohol abusers. Neuroradiology 2003;45:877-880).
48. Savoiardo M, Strada L, Girotti F, et al. Olivopontocerebellar atro- phy: MR diagnosis and relationship to multisystem atrophy. Radiology 1990;174:693- 696 15.
49. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:65-71.
50. Tien RD, Ashdown BC. Crossed cerebellar diaschisis and crossed cerebellar atrophy: correlation of MR findings, clinical symptoms, and supratentorial diseases in 26 patients. AJR Am J Roentgenol. 1992 May;158(5):1155-9.
51. Liu Y, Karonen J, Nuutinen J, Vanninen E, Kuikka et al.. Crossed cerebellar diaschisis in acute ischemic stroke: a study with serial SPECT and MRI. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2007) 27, 1724-1732
52. Lin DD, Kleinman JT, Wityk RJ. Crossed cerebellar diaschisis in acute stroke detected by dynamic susceptibility contrast MR perfusion imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30 (4): 710-5).
53. Cakirer S, Basak M, Mutlu A, Galip GM. MR imaging in epilepsy that is refractory to medical therapy. Eur Radiol 2002; 12:549-558
54. Kim JH, Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK, Lee N. Clinical significance of asymmetry of the fornix and mamillary body on MR in hippo- campal sclerosis. Am J Neuroradiol 1995; 16:509-515.
55. Kim JH. Tien RD. FelsbergGJ, Osumi AK, Lee N. Clinical significance of asymmetry of the fornix and mamillary body on MR in hippocampal sclerosis. AJNR 1995;16:509-515.
56. Kodama F, Ogawa T, Sugihara S, Kamba M, Kohaya N, Kondo S et al. Transneuronal degeneration in patients with temporal lobe epilepsy: evaluation by MR imaging. Eur Radiol. 2003 Sep;13(9):2180-5.
57. Baldwin GN, Tsuruda JS, Maravilla KR, Hamill GS, Hayes CE. The fornix in patients with seizures caused by unilateral hippocampal sclerosis: detection of unilateral volume loss on MR images. Am J

Roentgenol 1994; 162:1185–1189

58. Yune MJ, Lee JD, Ryu YH, Kim DI, Lee BI, Kim SJ. Ipsilateral thalamic hypoperfusion on interictal SPECT in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 1998. 39:281–285

59. Rausch R, Henry TR, Ary CM, Engel J Jr, Mazziotta J. Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Arch Neurol* 1994. 51:139–144.