

Übersichtsarbeit

Zentrale pontine Myelinolyse und osmotische Demyelinisierungssyndrome

Johann Lambeck^{*1}, Maren Hieber^{*1}, Andrea Dreßing^{*2}, Wolf-Dirk Niesen^{*2}

^{*1}Die beiden Autoren teilen sich die Erstautorenschaft.

^{*2}Die beiden Autoren teilen sich die Letzautorenschaft.

Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Universitätsklinikum Freiburg:
Dr. med. Johann Lambeck, Dr. med. Maren Hieber, Dr. med. Andrea Dreßing, Dr. med. Wolf-Dirk Niesen

Zusammenfassung

Hintergrund: Osmotische Demyelinisierungssyndrome (ODS) umfassen die zentrale pontine Myelinolyse (ZPM) sowie die extrapontine Myelinolyse (EPM) und sind im klinischen Alltag häufig unterdiagnostiziert, können jedoch fatale Verläufe aufweisen. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über Ätiologie, Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik, therapeutische Ansätze und prognostische Einschätzungen bei Patienten mit ODS.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed. Dabei wurden Publikationen aus dem Zeitraum von 1959–2018 berücksichtigt.

Ergebnis: Die häufigste Ursache der ODS ist eine Hyponatriämie. Darüber hinaus gibt es Risikokollektive für ODS, zum Beispiel Patienten nach Lebertransplantationen. Pathophysiologisch liegen zerebrale Apoptose und Myelinverlust zugrunde, die durch osmotischen Stress ausgelöst wurden. Entsprechend häufig sind oligodendrozyten- und myelinreiche Hirnregionen betroffen. Typisch ist ein zweigipfliger klinischer Verlauf: Auf den ersten Gipfel, der durch die Risikoerkrankung bedingt ist, folgt ein zweiter durch das ODS mit unter anderem pontinen Symptomen und Vigilanz- oder Bewegungsstörungen. Die Diagnostik der Wahl ist die zerebrale Magnetresonanztomografie (MRT), mit der auch oligosymptomatische Verläufe detektierbar sind. Therapeutisch wesentlich sind präventive Maßnahmen, wohingegen Behandlungsstrategien für manifeste ODS weiterhin experimenteller Art bleiben. Die Prognose hat sich durch die MRT-basierte Diagnostik verbessert, allerdings existieren immer noch fatale Verläufe (33–55 % mit persistierender Pflegebedürftigkeit oder Tod).

Schlussfolgerung: ODS sind insgesamt seltene, in bestimmten Patientenkollektiven jedoch gehäuft auftretende, neurologische Sekundärerkrankungen einer vorausgehenden Risikoerkrankung. Daher sollten Kliniker aller Disziplinen entsprechende Risikokonstellationen, klinische Präsentation und Prävention kennen. Es bestehen lediglich experimentelle, jedoch keine evidenzbasierten Therapieansätze.

Zitierweise

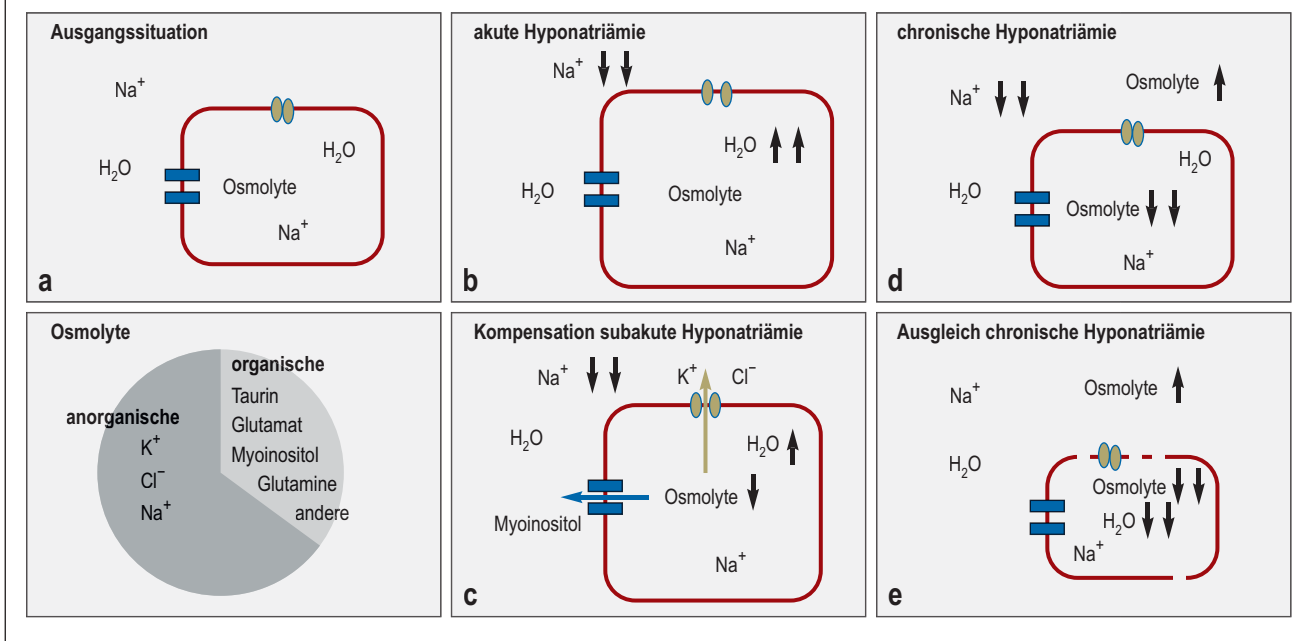
Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD: Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 600–6. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0600

Adams und Victor beschrieben osmotische Demyelinisierungssyndrome (ODS) erstmals 1959 als „pontine Myelinolyse“ bei alkoholerkrankten Patienten (1). Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und da zunehmend andere Manifestationsorte als der des Pons nachgewiesen wurden, erfolgte die Zusammenfassung der zentralen pontinen (ZPM) und der extrapontinen Myelinolyse (EPM) in „osmotische Demyelinisierungssyndrome“. Exakte epidemiologische Daten fehlen aufgrund der nicht immer klaren Abgrenzung zur vorausgehenden beziehungsweise zugrunde liegenden Erkrankung. Zudem werden ODS zum Teil nur radiologisch erkennbar. Resultierend finden sich in der MRT-Ära steigende Inzidenzen mit Nachweis von oligo- und asymptomatischen Manifestationen. Generelle Inzidenzraten betragen 0,4–0,56 % aller neurologischen Aufnahmen an Krankenhäusern der Maximal-

versorgung und bei 0,06 % aller medizinischen Aufnahmen (2–4). MRT-basierte Studien beschreiben Inzidenzen von 0,3–1,1 %. In Risikokollektiven hingegen liegen Inzidenzen von 9,5 %, speziell bei Lebertransplantierten sogar von 9,8–29 % vor (5). Eine Studie aus dem Jahr 2015 stellte klinisch eine Inzidenz von 2,5 % bei Patienten auf Intensivstationen fest (6).

Das Alter, in dem die ODS hauptsächlich manifest werden, liegt zwischen dem 30. und dem 50. Lebensjahr mit einem Anteil an männlichen Betroffenen von 51,8–77,0 % und 23–48,2 % Patientinnen unter Lebertransplantierten (6, 7). In früheren Untersuchungen trat das Syndrom mit circa 67 % der Lokalisationen am häufigsten im Pons auf, 6 % zeigten eine rein extrapontine und etwa 27 % eine gemischte Lokalisation. Neuere, MRT-geprägte Studien ergaben eine Verschiebung zur EPM (ZPM 40–56 %, reine EPM 13–35 %, ge-

GRAFIK 1



Pathophysiologie bei Hyponatriämie:

- a) Ausgangssituation
- b) Veränderungen bei einer akuten Hyponatriämie: Entsprechend des osmotisch wirksamen Natrium-Gradienten nimmt zunächst das Volumen der Gehirnzellen zu. Es kommt zu einem Hirnödem und konsekutiver Klinik.
- c) Kompensationsmechanismen bei einer länger andauernden Hyponatriämie: Zur Regulation des Zellvolumen werden sogenannte Osmolyte – osmotisch wirksame, anorganische Ionen (Kalium: circa 30 %, Chlorid: circa 20 %) und organische Substanzen (wichtigster Vertreter: Myoinositol) – aus den Zellen ausgeschleust. Anorganische Osmolyte werden über volumensensitive Kalium- und Chloridkanäle transportiert, die organischen diffundieren entlang der Konzentrationsgradienten über sogenannte „leakage pathways“ (17). Daraufhin normalisiert sich das Zellvolumen und der osmotisch wirksame Gradient zwischen intra- und extrazellulärem Raum egalisiert sich.
- d) Zustand bei einer chronischen Hyponatriämie
- e) Vorgänge beim Ausgleich einer chronischen Hyponatriämie: Die Zellen befinden sich – relativ gesehen – in einem hypertonen Milieu und sind entsprechend einem osmotischen Stress ausgesetzt, da einerseits intrazelluläre Osmolyte nicht schnell nachgebildet werden und andererseits die Wiederaufnahme organischer Osmolyte über die bidirektionalen „leakage pathways“ deutlich langsamer funktioniert als deren Ausschleusen (18). Als Folge des osmotischen Stresses ziehen sich die Zellen zusammen und die Apoptose setzt ein.

mischt 23–31 %). Diese äußerte sich als Myelinolyse in den Basalganglien (vor allem im Striatum, 34 %), der weißen Substanz des Kleinhirns (33–55 %), im Thalamus oder dem Hippocampus (6–8).

Ätiologie

Ätiologisch besteht eine Vielzahl zugrunde liegender Ursachen und relevanter Komorbiditäten. Allen gemeinsam ist die Entstehung von ODS infolge einer schweren vorausgehenden Erkrankung beziehungsweise deren Behandlung. Während ein Großteil der frühen Publikationen bis Mitte der 1980er Jahre den chronischen Alkoholkonsum und -entzug als ausschlaggebende Komorbidität aufführt (>40 %), ist in jüngeren und auch einigen älteren Arbeiten eine vorangegangene Hyponatriämie in 30–78 % der Krankheitsfälle die häufigste Ursache (7–10). Schwere Hyponatriämien (Serum-Natrium <120 mmol/L) liegen mit circa 47 % überproportional oft vor, allerdings finden sich in der Mehrzahl der Fälle weitere begleitende Kofaktoren, von denen jeder auch alleine ODS auslö-

sen kann (8). Zusammengefasst können nahezu alle Elektrolyt-Imbalancen Ursache sein. Insbesondere schwere Hypokaliämien sind als alleiniger Faktor wie auch als Kofaktor vor allem bei Intensivpatienten von Bedeutung (6, 11).

Ein ebenfalls häufig auftretender ätiologischer Faktor ist eine Lebertransplantation (LTX), deren relevanter Kofaktor wiederum eine Hyponatriämie ist (67 %; schwerwiegend jedoch nur in 3,7 %). Bei LTX existieren darüber hinaus noch weitere Risikofaktoren (12) (*eSupplement*).

**Pathophysiologie
Histopathologische Grundlage**

In pathologischen Schnitten wie auch in der Bildgebung treten ODS in typischen Lokalisationen auf. Diese weisen eine charakteristische histologische Struktur auf (*eSupplement*) und sind durch eine symmetrische Ausprägung gekennzeichnet. Histopathologisch findet sich ein nichtinflammatorischer Verlust von Myelin bei zeitgleichem Erhalt von Neuronen und zugehörigen

TABELLE

Häufige klinische Symptome nach Manifestationsort und syndromaler Zuordnung (4, 20, 24)

ZPM	EPM	
pontine Symptome	Bewegungsstörungen	neurobehaviourale und allgemeine Symptome
Vigilanzminderung, Koma	akinetisch-rigide Symptome	Enzephalopathie
Locked-in-Syndrom	Tremor	epileptische Anfälle
Paresen	Dystonie	Mutismus
Dysarthrie	Chorea, Choreoathetose	Katatonie
Dysphagie	Myoklonus, Opsoklonus	Apathie, Lethargie
Pupillo- und Okulomotorikstörungen	Gangstörungen	Depression
Reflex-Verlust	Ataxie	frontale Disinhibition, emotionale Instabilität, Demenz, primitive Reflexe

ZPM, zentrale pontine Myelinolyse; EPM, extrapontine Myelinolyse

Axonen. Außerdem kommt es zu einem Untergang von Oligodendrozyten, der hauptsächlich apoptosebedingt ist, und einer deutlichen Infiltration mit Myelin-abbauenden Makrophagen (13, 14).

Pathophysiologie bei Hyponatriämie und deren Ausgleich

Die häufigste Ursache von ODS ist die Hyponatriämie. Jedoch entwickelt nicht jeder Patient mit einer Hyponatriämie trotz des osmotischen Stresses ein osmotisches Demyelinisierungssyndrom. Dazu lässt sich vereinfachend festhalten, dass eine Gefährdung für ODS wahrscheinlich nur bei Patienten mit chronischer Hyponatriämie (Dauer der Hyponatriämie >48 h oder Entwicklung dieser mit einer Rate <0,5 mmol/h [15]) und deren Ausgleich besteht. Hintergrund sind hier die sequenziellen Veränderungen während der Regulation des Zellvolumens: Entscheidend am Übergang von der akuten zur chronischen Hyponatriämie ist das Ausschleusen anorganischer und organischer Osmolyte aus den Zellen mit anschließender Normalisierung des Volumens. Der gleiche Vorgang führt bei Ausgleich des extrazellulären Natriums und fehlender schneller Regeneration der Osmolyte zu einer Abnahme des Volumens entlang des osmotischen Gradienten mit konsekutivem Zelluntergang (*Grafik 1, eSupplement*) (16, 17).

Klinik

Klinischer Verlauf

ODS weisen eine große Variabilität der klinischen Manifestation auf. Im Gegensatz dazu ist der zeitliche Verlauf charakteristisch und zentraler Bestandteil der Diagnostik. Der auslösende Faktor geht der Demyelinisierung und deren Symptomen mit einer Latenz von 1–14 Tagen voraus. Im Anschluss kommt es nach einem symptomfreien oder stabilen klinischen Intervall zu der ODS-bedingten sekundären Verschlechterung (8, 15). Die Symptome korrelieren in der Regel mit dem Manifestationsort und werden in pontin und extrapontin differenziert. Häufigste klinische Manifestation (ZPM und

EPM) sind Enzephalopathien, unter anderem gekennzeichnet durch Vigilanzstörungen, qualitative Störungen des Bewusstseins, Delir, Antriebs-, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen. Es existieren darüber hinaus oligo- und asymptomatische Verläufe (18).

Zentrale pontine Myelinolyse

Sind bei einer ZPM der Pons und die corticospinalen und -bulbären Trakte betroffen, präsentieren sich die Patienten neben häufigen Enzephalopathien mit Zeichen einer Schädigung des Hirnstamms. Bei Affektion der corticobulbären Bahnen sind die Patienten durch eine Dysarthrie und Dysphagie beeinträchtigt (3,2–11,5 % der ODS-Fälle) (8). Sind die corticospinalen Trakte betroffen, treten initial schlaffe, später spastische Tetraparesen unterschiedlicher Ausprägung auf (9,8–28,8 % der Fälle) (8). Wenn tegmentale Läsionen vorliegen, können auch Okulo- und Pupillomotorik betroffen sein (circa 8 % aller ODS) (8). In gravierenden Fällen kann die Symptomatik bis zum Locked-in-Syndrom führen (15). Schwere Störungen des Bewusstseins kommen in 6,1–14 % der Fälle vor (8).

Extrapontine Myelinolyse und Bewegungsstörungen

Durch verbesserte Bildgebung in der MRT wurden zahlreiche extrapontine Manifestationsorte von Demyelinisierungssyndromen beschrieben. Infolge von Demyelinisierungen der Basalganglien findet sich ein breites Spektrum charakteristischer extrapyramidal-motorischer Symptome wie Dystonien, Myoklonien, Rigor, Akinesie und Tremor (5, 18). Der Verlauf der Bewegungsstörungen im Rahmen einer EPM ist oft biphasisch. Auf früh auftretende extrapyramidale Symptome folgt ein zweiter Gipfel, der häufig Choreoathetosen oder Dystonien umfasst (4, 19). Über die Frequenzen der einzelnen Symptome ist wenig bekannt. In einer kleinen Fallserie von Patienten mit EPM zeigten 60 % extrapyramidal-motorische Symptome (4). Deutlich seltener (in 8–14 % der Fälle) sind Ataxien eines in der Regel cerebellären Syndroms mit Läsionen der Pedunculi cerebelli beschrieben (8, 20).

Neurobehaviourale Störungen

In rezenten Fallserien und berichteten Einzelfällen wird das Auftreten von kognitiven Defiziten im Zusammenhang mit ODS beschrieben. Läsionen finden sich im Bereich des Kortex (kortikale laminäre Nekrose) oder des Übergangs von grauer zu weißer Substanz (21). Kognitive Symptome umfassen frontale Dysfunktionen (zum Beispiel problemlösendes Denken, Handlungsplanung, Antrieb, Impulssteuerung, emotionale Kontrolle), Konzentrationsstörungen aber auch psychiatrische Bilder wie depressive oder manische Syndrome, emotionale Labilität, Katatonie, Mutismus. Eine weitere Gruppe von Patienten (12–24 %) präsentiert sich mit epileptischen Anfällen, die über die möglichen epileptischen Anfälle in der Akutphase einer Hyponatriämie hinausgehen (8, 22).

Zusammenfassend wird die Verdachtsdiagnose eines ODS in der Regel zunächst aus dem klinischen Bild und dem Verlauf heraus gestellt. Folgende Faktoren sprechen für ein ODS: biphasischer klinischer Verlauf, initiale Elektrolytstörung und andere Risikokonstellation, Auftreten pontiner oder extrapyramidaler Symptome nach 1–14 Tagen.

Gegen die Verdachtsdiagnose eines ODS sprechen ein Symptombeginn während der Phase der Elektrolytstörung, kortikale und lateralisierende Symptome (*Tabelle*).

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose eines ODS beziehungsweise einer ZPM sollte bei vorliegenden Risikofaktoren und passendem klinischen Verlauf gestellt werden. Bestätigt wird der Verdacht durch den kernspintomografischen Nachweis von Entmarkungsherden typischer Lokalisation in Pons, Cerebellum, Corpus geniculatum laterale, Thalamus, Capsula externa und extrema. Unterstützend kann ein Schaden des Hirnstamms mittels elektrophysiologischer Diagnostik nachgewiesen werden. Eine Korrelation der diagnostischen Befunde mit dem klinischen Outcome ist aufgrund einer unzureichenden Studienlage nicht bekannt (22, 23).

Labordiagnostik – Auslösefaktoren

Als prädisponierende Faktoren sind überwiegend Elektrolytstörungen – insbesondere chronische Hyponatriämie mit raschem Ausgleich –, chronischer Alkoholabusus und Malnutrition, aber auch eine vorangegangene LTX beschrieben. Daher sollte eine Verdachtsdiagnose eines ODS durch die entsprechende Labordiagnostik und Anamnese ergänzt beziehungsweise vervollständigt werden. Zu untersuchende Laborparameter sind dabei Serum-Natrium, Serum-Kalium, Leberwerte, Parameter zur Evaluation des Ernährungszustandes (Vitamin B₁₂, Methylmalonsäure, Folsäure und Phosphat im Serum). Soweit es möglich ist, sollte der vorangegangene Verlauf, insbesondere hinsichtlich der Serumelektrolytwerte, evaluiert werden.

KASTEN

Berechnen eines adäquaten Natriumausgleichs mit Grenzvorgaben

1. Zubereiten einer dreiprozentigen Natriumchloridlösung, die 514 mmol/L Natriumchlorid enthält, indem 100 mL einer zehnprozentigen und 318 mL einer 0,9-prozentigen Natriumchloridlösung gemischt werden.
2. Berechnen des Natriumdefizits (in mmol), bis ein Natrium-Serumspiegel von 120 mmol/L erreicht ist: $0,5 \times \text{Körpergewicht (kg)} \times (120 \text{ minus tatsächliches Serumnatrium [mmol/L]})$.
3. Infusionsmenge (mL): $\text{Natriumdefizit} / 514 \times 1000$
4. Infusionsgeschwindigkeit (mL/h): $\text{Maximales Anheben des Serumnatriums von 12 mmol/L/d, daher Infusionsmenge} / 24$
5. Outcome-relevante Grenzvorgabe: Natrium-Ausgleich mit $< 0,5 \text{ mmol/L/h}$ entsprechend $< 12 \text{ mmol/L/d}$

Bildgebung

Grundsätzlich stellt das MRT im Vergleich zur Computertomografie die sensitivere Methode zum Nachweis der typischen Entmarkungsherde als bildmorphologisches Korrelat des ODS dar (3, 24). Mit der MRT gelingt auch der Nachweis bei milderem Verlauf. Das hat die Einschätzung der Prognose von ODS deutlich verbessert, da nicht mehr nur letal verlaufende ODS autopsisch diagnostiziert werden.

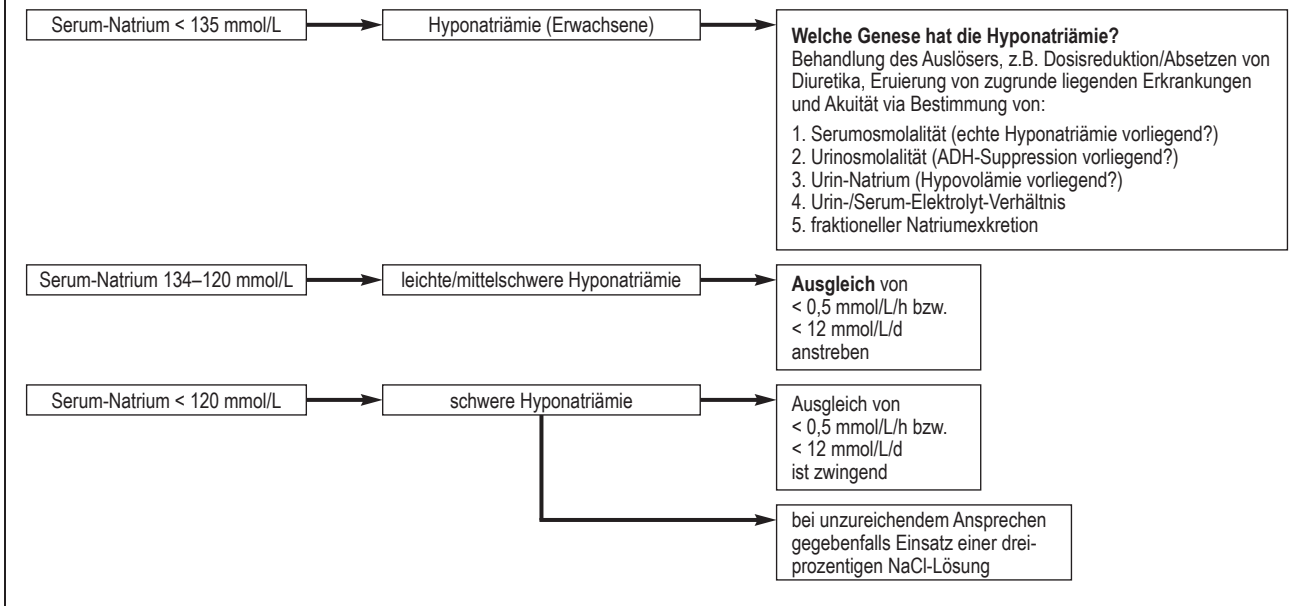
Magnetresonanztomografie – Verlauf und Sequenzen

Entmarkungsherde stellen sich in den T2-gewichteten sowie T2-FLAIR-Sequenzen hyperintens dar, in den T1-gewichteten Sequenzen hypointens (3, 25). Die Sensitivität diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI) ist unklar. Es wurden auf der einen Seite frühe DWI-Veränderungen ohne eine T2- oder T2-FLAIR-Demarkation beschrieben (26). Andererseits existieren Arbeiten, in denen DWI-Läsionen im Vergleich zu T1-, T2- oder T2-FLAIR-Läsionen detektierbar waren (24, 27). Dementsprechend sind DWI-, T2- oder T2-FLAIR-Sequenzen als gleichwertig in der Detektion anzusehen (27, 28).

Auch ein optimaler Zeitpunkt der MRT-Bildgebung ist nicht eindeutig empfohlen. Positive MRT-Befunde gibt es zum Teil bereits am ersten Tag nach dem Beginn von Symptomen (27, 28). Jedoch werden auch initial unauffällige und erst in einer Verlaufsuntersuchung wegweisende MRT-Befunde berichtet (24, 27).

Grundsätzlich sollte bei einem frühen (< 7 Tage) unauffälligen MRT, eine Verlaufskontrolle nach weiteren ein bis zwei Wochen erfolgen (3). Zur alleinigen Abschätzung einer Prognose ist die Kernspintomografie unzureichend, da weder die initiale Läsionsgröße, noch Änderungen im Verlauf eine zuverlässige Korrelation mit dem klinischen Outcome aufweisen (23, 24).

GRAFIK 2



Präventive Schritte zur Vermeidung eines osmotischen Demyelinisierungssyndroms

Craniale Computertomografie

Die Bestätigung eines klinischen ODS gelingt auch mittels der cranialen Computertomografie (CCT), jedoch mit deutlich geringerer Sensitivität als bei der MRT (initiale Detektionsrate: 25–28,5 %) (3, 28). Erst im Verlauf zeigen sich vermehrt positive CCT-Befunde, wengleich die Detektionsraten hinter der MRT zurückbleiben (28). Demgegenüber ist die CCT-Bildgebung jedoch schneller und ubiquitär verfügbar. Damit ist sie vor allem für einen zeitnahen Ausschluss von Differenzialdiagnosen sinnvoll. Liegt ein unauffälliger CCT-Befund vor, kann ein ODS aber weder zu einem frühen noch zu einem späteren Zeitpunkt ausgeschlossen werden.

Nuklearmedizin

Weniger zur Diagnosesicherung als zum pathophysiologischen Verständnis tragen nuklearmedizinische Methoden bei. So werden auf Grundlage der Stoffwechsellanalyse ¹⁸F-FDG-PET ein früher fokaler Hypermetabolismus und im weiteren Verlauf eine partielle Umkehr hin zu einem Hypometabolismus beschrieben (29). Zur Evaluation des nigrostriatalen dopaminergen Systems bei der EPM können 99m-Tc-TRODAT-1 und 123-I-IBZM-SPECT eingesetzt werden. Hier findet sich bei entsprechenden ODS-Läsionen eine verminderte Aufnahme der Metaboliten im Striatum beidseits (30).

Elektrophysiologie

Elektrophysiologische Diagnostik kann das Feststellen von ODS – insbesondere im Falle einer pontinen oder anderen Hirnstammläsion – zwar unterstützen, konsistent vorhandene, spezifische Befunde ergeben sich aber

nicht. Auch eine Korrelation mit der aktuellen klinischen Symptomatik oder dem Outcome wird nicht durchgängig beschrieben.

Therapie

Allgemeines

Zur Therapie manifester ODS besteht wenig Evidenz, die lediglich auf Fallberichten und kleineren Fallserien basiert. Besser belegt ist das präventive Vorgehen bei unterschiedlich schwer ausgeprägten Formen der Hypo- und Hypernatriämie. Wichtig für die Prävention sind die diagnostische Ursachenklärung der Elektrolytentgleisung und gegebenenfalls Behandlung der auslösenden Grunderkrankung, weiterhin auch die Akuität der Entgleisung und damit assoziierte Symptome.

Prävention

Eine entscheidende Rolle scheinen die Ausprägung der initialen Elektrolytentgleisung und die Geschwindigkeit deren Ausgleichs zu spielen. Bei schweren Hyponatriämien < 120 mmol/L resultiert der sehr langsame Ausgleich von stündlich < 0,5 mmol/L und täglich insgesamt < 12 mmol/L Natrium in einer deutlich reduzierten ODS-Inzidenz (31). Bei Hyponatriämien > 120 mmol/L scheint die Ausgleichsgeschwindigkeit für Natrium nicht ganz so entscheidend zu sein (15). Bei einer schweren Hyponatriämie mit relevanten neurologischen Symptomen sollte die Infusion einer hypertonen dreiprozentigen Natriumchloridlösung erwogen werden (32). Fehlen hingegen neurologische Symptome, steht eine Anhebung des Serumnatriums entsprechend der Ursache für die Hyponatriämie im Vordergrund. Für das Anheben des Natriumspiegels im Serum

können entsprechend der Grenzvorgaben Infusionsgeschwindigkeit und -menge – wie im *Kasten* beschrieben – berechnet werden.

Ziele jeder Behandlung von Hyponatriämien sind zunächst die Euvolämie und eine ausgeglichene Osmolalität. Bei parallel vorhandener Hypokaliämie ist diese zuerst zu behandeln (33). Wichtig ist eine engmaschige Kontrolle von Natrium, Kalium sowie Osmolalität im Serum und Urin. Bei ausgeprägter Entgleisung ist diese gegebenenfalls stündlich angezeigt. Zudem sollte die Trinkmenge beschränkt und die Flüssigkeitszufuhr zuverlässig bilanziert werden.

Ein weiterer Ansatz betrifft – abhängig von der Ursache der Hyponatriämie – der Einsatz von Vasopressin-Antagonisten, um eine Wasserausscheidung ohne gleichzeitigen Elektrolytverlust zu bewirken. Zugelassen ist hier der selektive V2-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan (34). Der Einsatz dieses Antagonisten bleibt aufgrund der Risiken und fehlender Outcome-Daten (35) jedoch schweren, therapieresistenten Fällen nach kritischer Abwägung vorbehalten. Zu den Risiken zählen die Gefahren von Überkorrektur, Auftreten von Hyperkaliämien und die Gefahr einer initial notwendigen, hochfrequenten Elektrolyt- und Volumenstatuskontrolle (*Grafik 2*).

Manifeste Klinik

Zunächst ist zu beachten, dass in einem relevanten Anteil der Fälle eine gute Spontanremission auftritt (3). Die beschriebenen Therapieoptionen weisen allesamt ein niedriges Evidenzniveau auf und sind lediglich als experimentell zu bezeichnen. Tierexperimentelle Untersuchungen haben bei zu raschem Natrium-Ausgleich eine myelinotoxisch-entzündliche Komponente gezeigt. Auf Basis der Tierexperimente wurden in Einzelfallreporten und Kleinstfallserien unter anderem eine frühe Therapie mit Dexamethason (36), Plasmapherese und/oder Immunglobulinen (37, 38) getestet und ein ausnahmslos und rasch auftretendes gutes Outcome berichtet. Ob dieses jedoch Folge der jeweiligen Therapiemaßnahme war oder dem Spontanverlauf unabhängig von der Behandlung entspricht, bleibt offen.

Minocyclin ist eine weitere, interessante Substanz mit anti-inflammatorischer und anti-apoptotischer Wirkung, zu der es Daten zu anderen demyelinisierenden Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose gibt. Es inhibiert unter anderem die Aktivierung von Mikrogliazellen. Im Tiermodell konnte für Minocyclin nach schneller Natriumkorrektur einer chronischen Hyponatriämie ein protektiver Effekt bezüglich der Entwicklung von ODS nachgewiesen werden (39). Weiterhin wurde bei zu rascher initialer Natriumkorrektur auch die Reinduktion einer Hyponatriämie untersucht, welche experimentell und in Fallberichten verlängerte Überlebensraten zeigte (40).

Prognose

Während frühere Studien bis Mitte der 1980er Jahre eine Mortalität von 90–100 % aufzeigen, beschreiben aktuellere Arbeiten eine deutliche bessere Prog-

Kernaussagen

- ODS treten insgesamt selten auf. Bei Risikopatienten (zum Beispiel nach einer Lebertransplantation) sind aber Inzidenzen bis zu 29 % beschrieben.
- Ätiologisch liegt meist eine Hyponatriämie zugrunde, aber auch andere Ungleichgewichte des Osmolyt-Haushalts können ODS bedingen (beispielsweise Hypermatriämie, Hypokaliämie und –phosphatämie et cetera). Die Imbalancen sind oftmals von weiteren ätiologisch relevanten Komorbiditäten begleitet.
- ODS sind charakterisiert durch einen biphasischen Krankheitsverlauf, die Klinik ist je nach Manifestationsort variabel. Die MRT gilt als diagnostischer Goldstandard, bei Verdacht und initial unauffälligem MRT sollte gegebenenfalls eine Verlaufskontrolle nach 1–2 Wochen stattfinden.
- Die Prognose ist meist gut. Zunächst gilt es, die auslösende Grunderkrankung für die Osmolyt-Imbalance zu behandeln. Besonders bei schwerer Hyponatriämie: Prävention ODS über vorsichtige Natriumkorrektur (< 12 mmol/L/24 h)
- Es ist keine evidenzbasierte Therapie des manifesten ODS verfügbar. In schweren Fällen steht eine Immuntherapie an und Vaptane sind zu erwägen. Bei zu raschem initialen Natriumausgleich droht eine Reinduktion der Hyponatriämie. Zukünftig kann eine Behandlung möglicherweise mit Minocyclin erfolgen.

nose mit einem guten Outcome in circa 33–50 %. Eine Restitutio ad integrum zeigen 24–39 %; weitere 16–34 % sind in allen Aktivitäten des täglichen Lebens selbstständig (5, 23, 24). Demgegenüber werden ungefähr 33–55 % der Patienten pflegebedürftig beziehungsweise -abhängig oder sie versterben. Prädiktoren für eine schlechtes Outcome sind schwere Hyponatriämien < 114 mmol/L, Hyponatriämien mit begleitender Hypokaliämie sowie eine deutliche Vigilanzminderung. Das schlechteste Outcome haben klinisch auffällige Patienten nach LTX: das ODS ist dabei ein relevanter Outcomefaktor mit einer Mortalität von 63 % versus 13 % (LTX ohne ODS) und einer Morbiditäts-/Mortalitätsrate von > 77 % (8, 12).

Die mittlerweile günstigere Prognose ist verschiedenen Faktoren geschuldet: Die frühere Detektion eines ODS mittels MRT wie auch die deutlichen Fortschritte der modernen Intensivmedizin (unter anderem präziseres Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement) bei detaillierterem pathophysiologischen Verständnis haben dazu relevant beigetragen. Patienten profitieren von verbesserten Pflegeprogrammen und frühen, rehabilitativen Maßnahmen in der Intensivmedizin. Ein Großteil der Patienten bessert sich früh im Erkrankungsverlauf. Bedeutsame Verbesserungen sind aber auch im Langzeitverlauf bis zu vier Jahren beschrieben, so dass die Prognose des ODS über einen langen Zeitraum offen ist (5).

Betrachtet man den Wandel der Prognose im Laufe der Zeit, ist dieser auch zu einem relevanten Anteil der vermehrten MRT-basierten Diagnostik bei oligo-/asymptomatischen Patienten geschuldet. Darüber hinaus weisen neuere Arbeiten der MRT-Ära einen deut-

lich höheren Anteil an Patienten mit einer im Vordergrund stehenden EPM und extrapyramidal-motorischen Symptomatik auf. Diese ist im Gegensatz zu den schweren motorischen Defiziten der ZPM einer symptomatischen Therapie mittels dopaminergener Behandlung mit guten Ansprechraten zugänglich (15).

Resümee

Die Prognose hat sich – trotz eines weiterhin relevanten Anteils an Patienten mit schlechtem Outcome – inzwischen durch verschiedene Faktoren verbessert. Ein signifikanter Anteil der Verbesserung ist auch noch im Langzeitverlauf zu erwarten.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 30. 7. 2018, revidierte Fassung angenommen: 29. 5. 2019

Literatur

1. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis. Arch Neurol Psychiatry 1959; 81: 154–72.
2. Bhoi KK, Pandit A, Guha G, et al.: Reversible parkinsonism in central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of five cases from India and review of the literature. Neurol Asia 2007; 12: 101–9.
3. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP: Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 326–31.
4. de Souza A, Desai PK: More often striatal myelinolysis than pontine? A consecutive series of patients with osmotic demyelination syndrome. Neurol Res 2012; 34: 262–71.
5. de Souza A: Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19: 709–16.
6. Rao PB, Azim A, Singh N, Baronia AK, Kumar A, Poddar B: Osmotic demyelination syndrome in Intensive Care Unit. Indian J Crit Care Med 2015; 19: 166–9.
7. Berlit P: Die zentrale pontine Myelinolyse. Nervenarzt 1986; 57: 624–33.
8. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA: Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. Eur J Neurol 2014, 21: 1443–50.
9. Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. Eur Neurol 2002; 47: 3–10.
10. Burcar PJ, Norenberg MD, Yarnell PR: Hyponatremia and central pontine myelinolysis. Neurology 1977; 27: 223–6.
11. Sugimoto T, Murata T, Omori M, Wada Y: Central pontine myelinolysis associated with hypokalaemia in anorexia nervosa. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 353–5.
12. Morard I, Gasche Y, Kneteman M et al.: Identifying risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis after liver transplantation: A case–control study. Neurocrit Care 2014; 20: 287–95.
13. Alleman AM: Osmotic demyelination syndrome: central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. Semin Ultrasound CT MR 2014; 35: 153–9.
14. Popescu BF, Bunyan RF, Guo Y, Parisi JE, Lennon VA, Lucchinetti CF: Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. Acta Neuropathol Commun 2013; 1: 40.
15. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: iii22–8.
16. Kleinschmidt-DeMasters BK, Rojiani AM, Filley CM: Central and extrapontine myelinolysis: Then and now. J Neuropathol Exp Neurol. 2006; 65: 1–11.
17. Pasantes-Morales H, Franco R, Ordaz B, Ochoa LD: Mechanisms counteracting swelling in brain cells during hyponatremia. Arch Med Res 2002; 33: 237–44.
18. Sterns RH, Silver SM: Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. Am J Med 2006; 119: S12–6.
19. Seiser A, Schwarz S, Aichinger-Steiner MM, Funk G, Schneider P, Brainin M: Parkinsonism and dystonia in central pontine and extrapontine myelinolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 65: 119–21.

20. Garzon T, Mellibovsky L, Roquer J, Perich X, Diez-Perez A: Ataxic form of central pontine myelinolysis. Lancet Neurol 2002; 1: 517–8.
21. Roh JH, Kim JH, Oh K, Kim SG, Park KW, Kim BJ: Cortical laminar necrosis caused by rapidly corrected hyponatremia. J Neuroimaging 2009; 19: 185–7.
22. Odier C, Nguyen DK, Panisset M: Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. J Neurol 2010; 257: 1176–80.
23. Menger H, Jörg J: Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n = 44). J Neurol 1999; 246: 700–5.
24. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, Mandrekar JN, Rabinstein AA: Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. Mayo Clin Proc 2011; 86: 1063–7.
25. Miller GM, Baker HL, Okazaki H, Whisnant JP: Central pontine myelinolysis and its imitators: MR findings. Radiology 1988; 168: 795–802.
26. Ruzek, KA, Campeau NG, Miller GM: Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25: 210–3.
27. Förster A, Nölte I, Wenz H, Al-Zghloul M, Kerl HU, Brockmann C. et al.: Value of diffusion-weighted imaging in central pontine and extrapontine myelinolysis. Neuroradiology 2013; 55: 49–56.
28. Chua GC, Sitoh YY, Lim CC, Chua HC, Ng PY: MRI Findings in Osmotic Myelinolysis. Clin Radiol 2002; 57: 800–6.
29. Roh JK, Nam H, Lee MC: A case of central pontine and extrapontine myelinolysis with early hypermetabolism on 18FDG-PET scan. J Korean Med Sci 1998; 13: 99–102.
30. Wu YC, Peng GS, Cheng CA, Lin CC, Huang WS, Hsueh CJ, Lee JT: (99m)Tc-TRODAT-1 and (123)I-IBZM SPECT studies in a patient with extrapontine myelinolysis with parkinsonian features. Ann Nucl Med 2009; 23: 409–12.
31. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP: Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1522–30.
32. Sterns RH, Hix JK, Silver SM: Management of hyponatremia in the ICU. Chest 2013; 144: 672–9.
33. Lohr JW: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. Am J Med 1994; 96: 408–13.
34. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG et al.: Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 705–12.
35. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al.: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: i1–39.
36. Sugimura Y, Murase T, Takefuji S et al.: Protective effect of dexamethasone on osmotic-induced demyelination in rats. Exp Neurol 2005; 192: 178–83.
37. Kumon S, Usui R, Kuzuhara S, Nitta K, Koike M: The improvement of the outcome of osmotic demyelination syndrome by plasma exchange. Intern Med 2017; 56: 733–6.
38. Murthy SB, Izadyar S, Dhamne M, Kass JS, Goldsmith CE: Osmotic demyelination syndrome: variable clinical and radiologic response to intravenous immunoglobulin therapy. Neurol Sci 2013; 34: 581–4.
39. Takagi H, Sugimura Y, Suzuki H et al.: Minocycline prevents osmotic demyelination associated with aquaresis. Kidney Int 2014; 86: 954–64.
40. Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T: Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. Neurology 2001; 57: 1931–2.

Anschrift für die Verfasser

Dr. Wolf-Dirk Niesen
 Klinik für Neurologie und Neurophysiologie
 Universitätsklinikum Freiburg
 Breisacher Straße 64
 79106 Freiburg
 wolf-dirk.niesen@uniklinik-freiburg.de

Zitierweise

Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD: Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 600–6. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0600

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de

[Zusatzmaterial eSupplement: www.aerzteblatt.de/19m0600](http://www.aerzteblatt.de/19m0600) oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Zentrale pontine Myelinolyse und osmotische Demyelinisierungssyndrome

Johann Lambeck^{*1}, Maren Hieber^{*1}, Andrea Dreßing^{*2}, Wolf-Dirk Niesen^{*2}

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 600–6. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0600

eSUPPLEMENT

Ätiologie

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Ursachen und relevanter Komorbiditäten. In den frühen Publikationen bis Mitte der 1980er Jahre stellt chronischer Alkoholkonsum/-entzug mit > 40 % die ausschlaggebende Komorbidität dar (7), was nach aktuellen Arbeiten jedoch nicht mehr zutrifft. Allen Publikationen gemeinsam ist die Entstehung der ODS in Folge einer schweren anderen zugrunde liegenden Erkrankung beziehungsweise deren Behandlung.

Die häufigste Ursache ist eine vorausgehende Hyponatriämie in 30–78 % der Fälle (8, 9). Schwere Hyponatriämien (Serum-Natrium < 120 mmol/L) sind mit etwa 47 % überproportional häufig vorliegend (6).

Sind ODS also eine alleinige Folge einer Hyponatriämie beziehungsweise deren Behandlung? Betrachtet man den überwiegenden Teil der neueren Publikationen, vor allem aus den Jahren nach 2000, ist die Hyponatriämie zwar die führende Pathologie, jedoch finden sich in der Mehrzahl der Fälle begleitende Kofaktoren, die alle für sich mit einem ODS bei normonatriämischen Patienten assoziiert sind, so dass ein monokausaler Zusammenhang der Hyponatriämie nicht gesichert erscheint (6). Neben der Hyponatriämie können auch andere Elektrolyt-Imbalancen ursächlich für ODS sein. Beschrieben sind generelle Ungleichgewichte im Elektrolythaushalt und osmotische Imbalancen, vor allem Hypernatriämien, Hypophosphatämien und Hypokaliämien. Eine schwere Hypokaliämie ist sowohl relevanter Kofaktor, als auch einzige Ätiologie eines ODS (10), insbesondere bei Intensivpatienten in bis zu 41 % der Fälle (5). Auch Patienten mit einem Nierenversagen und/oder Hämodialyse stellen aufgrund deutlicher Elektrolyt- und Osmolalitätsschwankungen mit einem Anteil von 9 % der beschriebenen Fälle ein Risikokollektiv dar (6).

Der dritthäufigste ätiologische Faktor ist eine Lebertransplantation. Auch dabei ist eine Hyponatriämie in 67 % der Fälle ein relevanter Kofaktor. Schwerwiegende Hyponatriämien treten jedoch nur in 3,7 % der Fälle auf. Bei Lebertransplantationen sind folgende Faktoren mit einem ODS assoziiert: eine ausgeprägte Hyponatriämie und Natrium-Korrektur > 12 mmol/L/d, Transfusion von Blutprodukten und Blutungskomplikationen. Liegen mehrere Faktoren vor, ist das Risiko für ein ODS deutlich erhöht (11).

Auch ein Diabetes mellitus mit hyperglykämischer Entgleisung kann mit einem ODS assoziiert sein: In Folge einer diabetischen Ketoazidose oder einer hyperosmolaren Hyperglykämie finden sich deutliche Osmolalitätsänderungen mit erhöhter Vulnerabilität für ein ODS sowohl mit als auch ohne begleitende Hyponatriämie (6).

Pathophysiologie

Histopathologische Grundlage

Anhand pathologischer Schnitte wie auch der Präsentation in der Bildgebung sind ODS durch ein Auftreten in typischen Lokalisationen und symmetrischer Ausprägung charakterisiert. Bei der ZPM findet sich histopathologisch ein symmetrischer, nichtinflammatorischer Verlust des Myelins, bei gleichzeitigem Erhalt von Neuronen und deren zugehörigen Axonen im zentralen Pons (12). Auffällig in den untersuchten Läsionen sind neben dem Verlust von Myelin der ausgeprägte Untergang an Oligodendrozyten sowie eine deutliche Infiltration mit Myelin-abbauenden Makrophagen (13).

Wie aber kommt die hohe Affinität der ODS vor allem in den pontinen Strukturen zustande? Erklärungsansätze finden sich in der charakteristischen Morphologie der Region mit einer starken Verflechtung absteigender und querender Fasern sowie der Nähe eng verknüpfter grauer und weißer Substanz mit einer hohen Konzentration an Oligodendrozyten. Dieses Muster ist auch das gemeinsame Charakteristikum aller anderen betroffenen Regionen (Kleinhirn mit 33 % der EPM, Corpus geniculatum laterale, Capsula externa/extrema, Thalamus, Basalganglien, Hippocampi, Übergang von kortikaler grauer zu weißer Substanz) (14). Histopathologisch scheinen somit besonders oligodendrozyten- und zugleich myelinreiche Regionen vulnerabel für die Entstehung von ODS zu sein.

Der Verlust von Oligodendrozyten ist vorwiegend durch Apoptose bedingt. Oligodendrozyten weisen insgesamt eine hohe Vulnerabilität für eine Vielzahl vor allem physikalischer Einflussfaktoren auf (wie zum Beispiel Änderungen des Zellvolumens), die die Apoptose konsekutiv triggern. Bei ODS ist in aller Regel der osmotische Stress der Faktor, der den programmierten Zelltod auslöst (15). Dabei scheint unter anderem ein für die Apoptose relevanter Kaliumkanal eine Rolle zu spielen, der andererseits aber auch entscheidend an der Volumenregulation und -homöostase der Oligodendrozyten beteiligt ist (16).

Pathophysiologie bei Hyponatriämie und deren Ausgleich

Ätiologisch weist ein großer Teil der von ODS betroffenen Patienten eine Hyponatriämie auf. Jedoch entwickelt nicht jeder Patient mit einer Hyponatriämie – trotz des Hyponatriämie-bedingten osmotischen Stresses – ein ODS. Dazu lässt sich zunächst vereinfachend festhalten, dass wahrscheinlich eine Gefährdung für ODS in der Regel nur bei Patienten mit chronischer Hyponatriämie und deren Ausgleich entsteht.

An dem Punkt der Regeneration intrazellulärer organischer Osmolyte manifestieren sich möglicherweise die häufigen Komorbiditäten von Patienten mit ODS (Malnutrition, chronischer Alkoholmissbrauch, Leberzirrhose, Zustand nach Lebertransplantation et cetera) mit einer fehlenden beziehungsweise reduzierten Fähigkeit, intrazelluläre organische Osmolyte nachzubilden. Dies bietet auch einen möglichen Erklärungsansatz für das in der Literatur beschriebene Auftreten von ODS trotz eines extrem langsamen Ausgleichs einer Hyponatriämie (17, 18).