

Review article

Zentrale pontine Myelinolyse Morphologie und forensische Bedeutung*, **

Hansjürgen Bratzke und Karin Neumann

Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Frauenlobstrasse 7a,
D-8000 München 2, Federal Republic of Germany

Central pontine myelinosis: its morphology and forensic significance

Summary. Central pontine myelinolysis (CPM) evidently occurs more frequently than had been assumed up to now owing to the cases that have been substantiated solely on the basis of pathological anatomy. Its genesis is still unclarified. Computed tomography and magnetic resonance methods allow detection of the foci while the affected person is still alive. They are clearly capable of regression and are not automatically accompanied by a poor prognosis. Since an iatrogenic factor (forced compensation of hyponatremia) is increasingly under discussion as the cause of CPM, the condition also has substantial significance from a forensic point of view. On the basis of a prospective study on CPM confirmed in 100 brains of alcoholics, as well as 4 further cases from the forensic autopsy material, it is shown that hyponatremia is not likely to be the sole triggering factor. The course of the condition in the cases investigated shows that the capacity for action may be preserved up to death (which has occurred for other reasons) in not very pronounced CPM. In questionable violent and other unclear deaths, CPM must also be considered a possible cause of death. The various hypotheses on its etiology in the extensive literature are compared with the findings in our own cases and discussed.

Key words: Central pontine myelinolysis, prospective investigation – Alcoholics, central pontine myelinolysis – Forensic autopsy

Zusammenfassung. Die zentrale pontine Myelinolyse (ZPM) kommt offenkundig häufiger vor als bisher aufgrund der allein pathologisch-anatomisch gesicherten Fälle anzunehmen war, ihre Genese ist nach wie vor ungeklärt.

* Erweiterte Fassung eines Vortrages anlässlich der 65. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, St. Gallen, 9.–13.9.1986

** Herrn Professor Rainer Henn zum 60. Geburtstag gewidmet

Computer-Tomographie und Magnet-Resonanz-Verfahren lassen die Herde bereits zu Lebzeiten erkennen, die offenkundig rückbildungsfähig sind und nicht mit einer infausten Prognose einhergehen müssen. Da zunehmend ein iatrogener Faktor (forcierte Bilanzierung einer Hyponatriämie) als auslösende Ursache diskutiert wird, kommt der Erkrankung auch aus forensischer Sicht eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu. Anhand einer bei prospektiver Untersuchung von 100 Alkoholikergehirnen gesicherten ZPM sowie 4 weiteren Fällen aus dem forensischen Sektionsgut wird aufgezeigt, daß eine Hyponatriämie als alleiniger auslösender Faktor wohl nicht in Betracht kommt. Der Ablauf in den untersuchten Fällen zeigt, daß die Handlungsfähigkeit bei nicht sehr ausgeprägter ZPM bis zum (aus anderer Ursache erfolgten) Tod erhalten sein kann. Bei fraglichen gewaltsamen und anderen unklaren Todesfällen muß auch an eine zentrale pontine Myelinolyse als Todesursache gedacht werden. Aus der umfangreichen Literatur werden die verschiedenen Hypothesen zur Genese den Befunden in den eigenen Fällen gegenübergestellt und diskutiert.

Schlüsselwörter: Zentrale pontine Myelinolyse, prospektive Untersuchung – Alkoholiker, zentrale pontine Myelinolyse – forensische Autopsie

Einleitung

Die zentrale pontine Myelinolyse, gekennzeichnet durch symmetrisch ausgeprägten Markscheidenzerfall im zentralen Brückenfuß [1], findet zunehmende Beachtung, weil durch computertomographische Untersuchungen [5, 33, 38, 41, 58, 80, 92, 99, 103, 117–120, 132, 135, 136], Magnet-Resonanzverfahren [28, 38, 41, 130, 136] und evozierte Potentiale [44, 116, 133] das Krankheitsbild bereits zu Lebzeiten erfaßt und der Verlauf kontrolliert werden kann. Die Erkrankung scheint häufiger vorzukommen, als es aufgrund der bisherigen pathologisch-anatomischen Untersuchungen anzunehmen war, sie tritt insbesondere bei chronischem Alkoholismus auf [1, 2, 30, 56, 63, 90, 94, 104, 125].

Aus forensischer Sicht wird man nicht daran vorbeikommen, sich mit diesem Krankheitsbild näher zu befassen, weil es einerseits zur Klärung unerwarteter plötzlicher Todesfälle geeignet sein kann [129], andererseits ein iatrogener Faktor – die forcierte Bilanzierung einer Hyponatriämie – als auslösende Ursache diskutiert wird [7, 8, 10, 17, 45, 52, 61, 84, 89, 112–114, 118]. Mit zunehmender Kenntnis und Sicherung der Zusammenhänge könnte sich somit die Frage nach einem ärztlichen Behandlungsfehler stellen [39].

Es scheint daher angezeigt, anhand eigener Fälle aus dem rechtsmedizinischen Untersuchungsgut näher auf Krankheitsbild, pathologisch-anatomische Befunde und Genese einzugehen.

Untersuchungsgut

Bei den insgesamt 5 Fällen handelt es sich um Einzelbeobachtungen aus dem Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der Freien Universität Berlin und

der Ludwig-Maximilians-Universität München der Jahre 1982 bis 1987 sowie um Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung von 100 Gehirnen chronischer Alkoholiker¹.

Bei der prospektiven Studie wurden von November 1984 bis März 1985 sämtliche Gehirne von chronischen Alkoholikern autopsisch untersucht. Von einem chronischen Alkoholismus wurde ausgegangen, wenn aufgrund der Vorgeschichte ein mindestens 2jähriger Alkoholmißbrauch anzunehmen war und die Todesumstände sowie Leichenöffnungsbefunde in diese Richtung wiesen.

Es handelte sich um 73 Männer und 27 Frauen im Alter von 29 bis 88 Jahren (im Mittel 49,9 Jahre), mit einer mittleren Trinkdauer von 9,3 Jahren (minimal 2 Jahre, maximal 24 Jahre). In 47 Fällen lagen natürliche Todesfälle vor (meist stenosierende Koronarsklerosen und Pneumonien), in weiteren 44 Fällen ein nichtnatürlicher Tod (Selbsttötung 16mal, Verkehrsunfall 9mal, Unglücksfälle 19mal), in 9 Fällen blieb die Todesursache unklar. Dreimal erfolgte der Tod in einem Krankenhaus.

Bei der Sektion wurde der Hirnstamm zusammen mit dem Kleinhirn asserviert, nach Durchfixierung lamelliert und je ein pontiner Frontalschnitt in Höhe des Abgangs der Nn. trigemini feingeweblich untersucht (Klüver-Färbung).

Ergebnisse

In 10% der Fälle waren spongiös-ödematöse Auflockerungen im Raphebereich der Brücke mit geringer Zytoplasmaschwellung festzustellen, aber nur ein einziger Fall (Fall 1), der alle Kriterien einer zentralen pontinen Myelinolyse erfüllte (symmetrischer Markscheidenverlust, weitgehender Erhalt der Axone und Nervenzellen, Abraumreaktion mit zahlreichen Fettkörnchenzellen, geringe reaktive Astrozytenreaktion, Verminderung der Oligodendrozyten, keine Entzündungszeichen, keine Gefäßbeziehung, vereinzelt lymphozytäre Infiltrate):

Fall 1

Vorgeschichte. 45jähriger Hilfsarbeiter, mit Elektrokabel in seiner Wohnung erhängt aufgefunden. Nach Angaben von Kollegen 3–4mal pro Woche im „Vollrausch“, bis zuletzt als Maler gearbeitet. Alkoholabhängigkeit seit mehr als 9 Jahren.

Obduktionsbefund. (G.S. 2082/84) Typisches Erhängen. Kehlkopfhornerfraktur mit Bltg., keine Stauungsbltg.

Hirnbefund. Mäßiggradige Hirnatrophie, geringer Hydrocephalus internus, geringes Ödem (Hirngewicht 1.500 g). Zartes Schlagadersystem. Keine frischen oder alten Prellungsherde, keine Erweichungen, Corpora mammillaria o.B. Im Hirnstamm (zentraler Ponsbereich) unscharf begrenzte, ca. 7 × 5 mm große grau-braune Verfärbung, nach oral in den ponto-mesenzephalen Übergang, nach kaudal in das hintere Ponsdrittel reichend, ca. 8% des Brückenquerschnittes einnehmend (Abb. 1a).

Histologie. Annähernd symmetrische Entmarkungszone in den zentralen Abschnitten mit ausgeprägter Abraumreaktion. Im Zentrum des Herdes völliger Markscheidenverlust, in der Randzone diskontinuierlich untergegangene Markscheiden. Axone und Nervenzellen noch weitgehend erhalten (Abb. 1c, 1d, 2). Zahlreiche Fettkörnchenzellen, besonders dicht im Bereich der Abbauzone, häufig mit manschettenförmiger Ummantelung der Gefäße (Abb. 1b).

¹ Eine Übersicht über diese Fälle findet sich in der von Frau Karin Neumann vorgelegten Dissertation (1987)

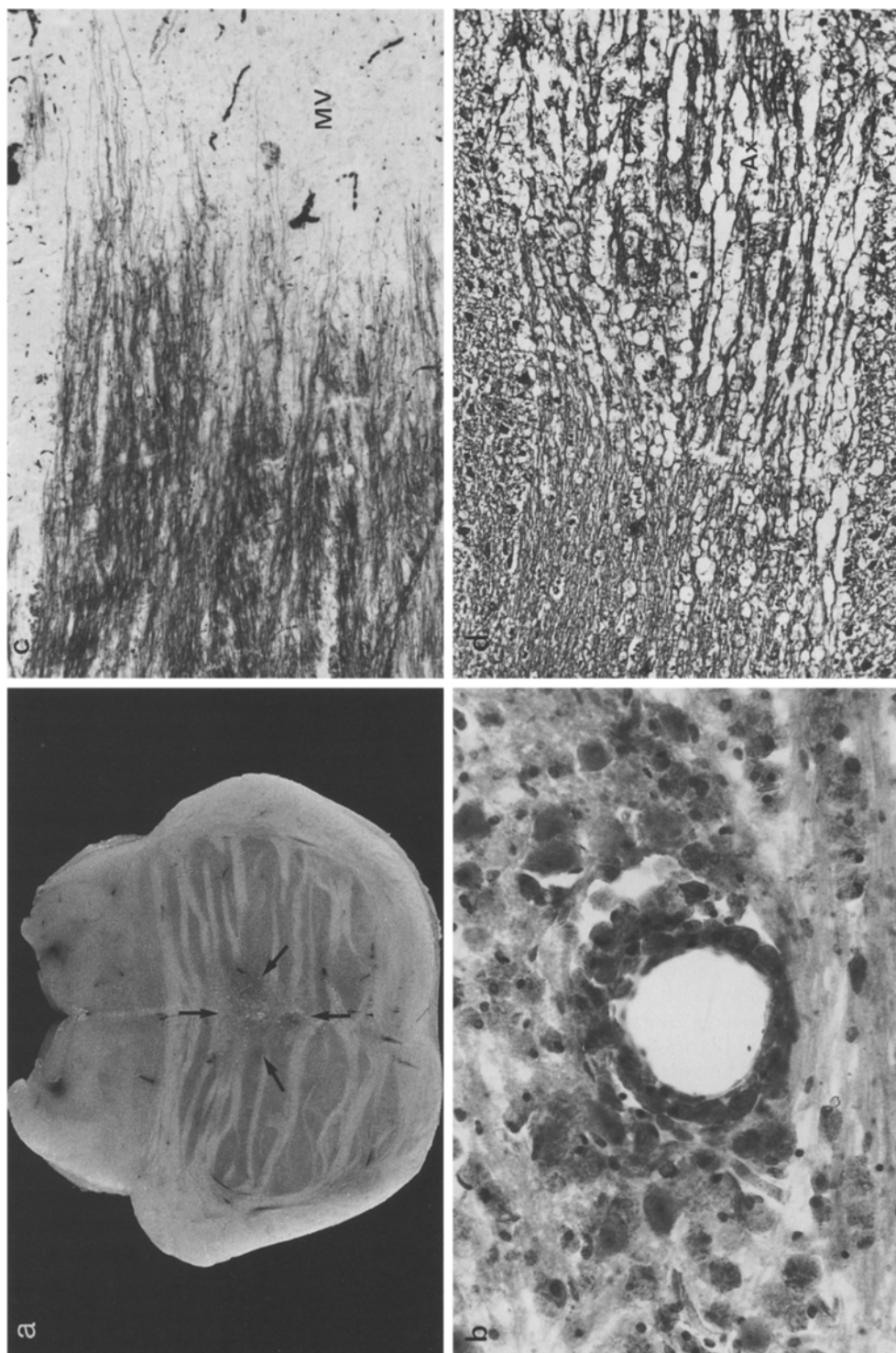


Abb. 1. (Fall I) 45 J. m., Tod durch Erhängen. **a** Pons, frontaler Schnitt nach Formalinhärtung. Ca. 7×5 mm große zentrale grau-braune Erweichung mit Verlust der raphenahen markhaltigen Fasern (\rightarrow). **b** Zahlreiche Fettkörperchen, z. T. manschettförmig um die Gefäße gruppiert (Sudan, $280 \times$). **c** Markscheidenfärbung aus dem betreffenden Bereich mit vollständigem Verlust der Markscheiden (MV) nach kurzer Übergangszone (Klüver-Barrera, $100 \times$). **d** Gleiche Stelle wie c bei isolierter Axonfärbung. Weitergehender Erhalt der Axone (Ax) im Bereich der demyelinisierten Bereiche ($100 \times$.)

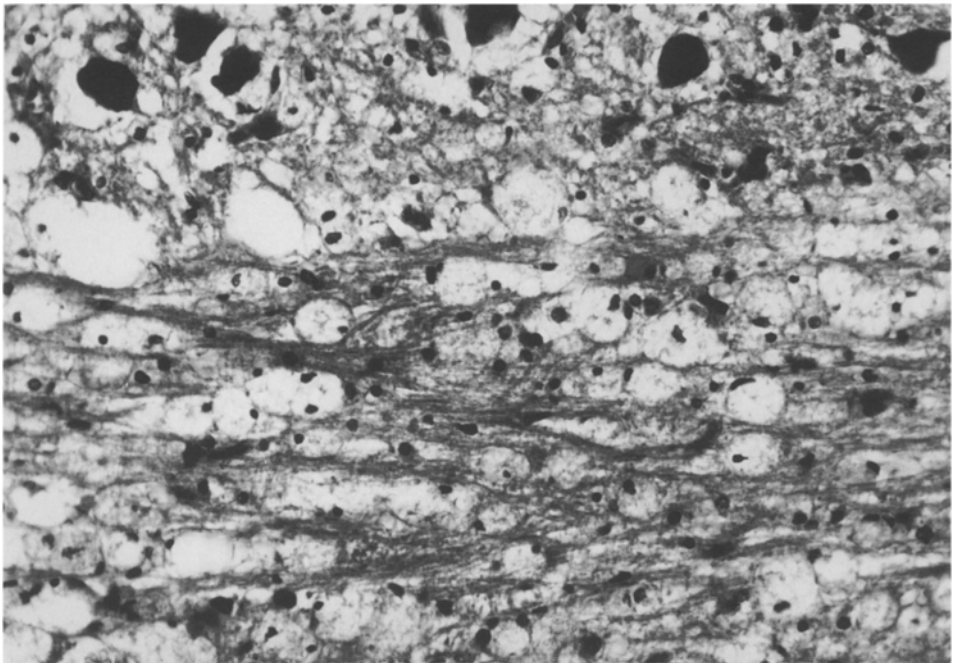


Abb. 2. Gleicher Fall wie Abb. 1. Übergangszone zwischen unversehrten und entmyelinisierten Abschnitten mit Auftreibung der Axone und Fettkörnchenzellen bei größtenteils noch erhaltenen Nervenzellen (Klüver-Barrera, 280 \times)

In den Nn. trigemini, knapp nach dem pontinen Abgang, ausgeprägte perivaskulär angeordnete lymphozytäre Infiltrate. Kein Anhalt für spezifische Entzündungen.

In anderen Hirnabschnitten (Stirnhirn, Scheitel- und Hinterhauptslappen, Zentralregion) keine Entmarkungsherde. Kleinhirn o.B.

Übrige Organbefunde. Akute Überblähung der Lungen. Mäßiggradige Leberverfettung mit geringfügiger Bindegewebsvermehrung (Lebergewicht 1.553 g). Einzelne stiftförmige Nierenrindennarben. Fleckförmige Entspeicherung der Nebennierenrinde. Pankreas o.B. Mittelgradige allgemeine Arteriosklerose. BAK 1,20%, HAK 1,77%. Chemisch-toxikologische Untersuchung nicht durchgeführt.

Die anderen vier pontinen Myelinolysen (Fälle 2–5) sind außerhalb der systematischen Untersuchung beobachtet worden. Bei zwei dieser Fälle trat der Tod im Krankenhaus ein, hier bestand zunächst der Verdacht einer fremden Gewalteinwirkung (Mißhandlung durch Mutter bzw. Ehemann):

Fall 2

Vorgeschichte. 45jährige Fröhrentnerin, langjähriger Alkoholismus. Im „Schock“ in Nervenheilanstalt eingewiesen. RR 85/50, Sinustachykardie. Diagnose: Delirium tremens, Therapie mit Distraneurin (8 g). 1 Tag nach Aufnahme verstorben, Todesursache lt. Leichenschauschein „Natürlicher Tod“. Pathologische Sektion nach Feststellung einer subduralen Blutung abgebrochen. Nach kriminalpolizeilichen Ermittlungen Mißhandlungen durch Mutter (Schläge mit Krückstock).



Abb. 3. (Fall 2) 45 J. w., fragliche Mißhandlung. Ca. 12×7 mm großer Entmarkungsbezirk im Bereich des pontomesencephalen Überganges (Klüver-Barrera 2,6f)

Gerichtliche Leichenöffnung (L 222/82). Subakute subdurale Blutung re. (ca. 40 ml). Blutungsquelle nicht auffindbar, keine Rindenprellungsherde. Kein Schädelbruch, keine Hirndruckzeichen. Fortgeschrittene Hirnatrophie (Gewicht 1.200 g).

Hirnstamm. In den zentralen Brückenabschnitten grau-rötlicher, ca. 12×7 mm großer, etwas eingesunkener Bezirk (ca. 15% des Brückenquerschnittes).

Histologie. Ausgedehnte zentrale pontine Myelinolyse (Abb. 3) in typischer Ausprägung mit Markscheidenzerfall bei weitgehender Erhaltung der Axone und Nervenzellen. Intensive Abraumreaktion (Fettkörnchenzellen).

Weitere Befunde: Zahlreiche Blutunterlaufungen unterschiedlichen Alters an Rumpf und Gliedmaßen. Fettleber (Gewicht 1.620 g) mit mäßiggradiger Fibrose. Einzelne Nierenrindennarben, alter Infarktbezirk in der linken Niere. Erbsgroße Nierenzysten. Alte Fraktur re. Sprunggelenk. Zartes Gefäßsystem. Alkohol in Schenkelvenen- und Subduralblut negativ, im Harn 0.13‰.

Toxikologie. Im Harn 6,0 mg Thiazol-Essigsäure/100 ml, im Blut 0,5 mg Chlormethiazol/100 ml. Aceton im Subduralblut 2,1 mg, im Blut 2,4 mg, im Harn 2,6 mg.

Fall 3

47 Jahre alte Kauffrau, chronische Alkoholikerin. Anamnestisch Krampfanfälle. Vom Ehemann angeblich nach Sturz in der Wohnung mit Wunde am Hinterkopf bewußtlos aufgefunden.

den; Kreislauf- und Atemstillstand, weite lichtstarre Pupillen. Notärztliche Wiederbelebnungsmaßnahmen, Krankenhauseinlieferung. CCT: Kein Blutungsnachweis, kein Infarkt, keine intrakranielle Raumforderung. Ventrikelsystem unauffällig, äußere Liquorräume frontal betont, verbreitert.

Labor. Natrium im Normalbereich. Blutzucker 243 mg/dl. GOT-Anstieg von 330 auf 880 U/l, CK von 630 auf 8.060 U/l. Metabolische Alkalose, pH 7,65. Hypokaliämie (3,3 mmol/l) BAK (klinische Bestimmung) 0,2%. Ca. 14 Std. nach der Krankenhauseinlieferung verstorben (Asystolie). Gerichtliche Leichenöffnung wegen „Ungeklärter Todesursache“.

Sektionsbefund. (G.S. 159/86)

Schädel und Gehirn. Ältere blutunterlaufene Kopfschwartenwunde im Hinterhauptsbereich. Schädelfissur re. temporal mit Basisbeteiligung. Alte Rindenprellungsherde (Stadium IV) fronto-temporobasal. Keine intrakranielle Blutung. Keine frischen traumatischen Hirnschäden. Hirnatrophie (Gewicht 1.045 g).

Hirnstamm. Im zentralen Ponsbereich ca. 6×4 mm großer, scharf begrenzter symmetrischer grau-violetter Erweichungsbezirk.

Histologie. Auf zentrale Anteile beschränkte Entmarkung mit einzelnen noch erhaltenen Fasersträngen. Nervenzellen im paramedianen Bereich z. T. deutlich geschrumpft. Im Übergangsbereich von markhaltigen Nervenfasern zu entmarkten Bezirken zahlreiche Fettkörnchenzellen. Keine nennenswerte gliöse Reaktion. Keine Entzündungszellen. Im Großhirn in den mittleren Hirnrindenschichten multiple, pseudolaminäre frische Nekrosen (präfinale hypoxische Schädigung).

Weitere Befunde. Fettleber (1.591 g). Schleimig eitrig Bronchitis. Rippenfrakturen rechts 2. bis 4. Rippe (Wiederbelebung). Alkohol im Blut und Harn negativ. Chemisch-toxikologische Untersuchungen nicht durchgeführt.

Auch beim vierten Fall trat der Tod im Krankenhaus ein, ohne daß eine befriedigende Diagnose gestellt werden konnte.

Fall 4

Vorgeschichte. 37 Jahre alte Bankkauffrau, chronischer Alkoholismus. Noch ansprechbar in der Wohnung aufgefunden, Rückenschmerzen, Durst, Erbrechen, dann bewußtlos. Notarzt, Reanimation. Krankenhauseinlieferung, weite entrundete Pupillen. Keine Spontanatmung, kein meßbarer Blutdruck. Nierenversagen (hypoxisch). Ausgeprägte metabolische Azidose (pH 6,86, Base excess $-30,0$). Kalium 3,8, Natrium 143 mmol/l. BZ 329 mg%. Kreatinin 4,2 mg%. SGOT 1.580 U/l. BAK bei Einlieferung 0,8%. Ca. 12 Std. nach Krankenhausaufnahme im protrahierten Schock verstorben. Todesursache „ungeklärt“.

Sektionsbefund. (G.S. 893/87). Keine frischen oder alten Verletzungen an Schädel oder Gehirn.

Hirnstamm. Zentraler, annähernd dreieckiger, ca. $10 \times 6 \times 6$ mm großer blaß rötlicher Entmarkungsbezirk (knapp 6% des Brückenquerschnittes).

Histologie. Typischer isolierter Markscheidenzerfall mit geringer Abräumreaktion. In den übrigen Hirnabschnitten keine weiteren Veränderungen.

Weitere Befunde. Chronisch rez. Nierenentzündung. Fettleber (1.569 g), Pankreasfibrose. BAK in Blut und Harn negativ. Begleitstoffe: Aceton 56,6–73 mg/l im Blut, 128 mg/l im Harn. Isopropanol 110–134 mg/l im Blut, Harn qual. Methanol 6,5–11,9 mg/l im Blut.

Im fünften und letzten Fall war die zentrale pontine Myelinolyse als Nebebefund bei routinemäßiger Sektion des Gehirns aufgefallen:

Fall 5

(G.S. 72/86). 50 Jahre alter Industriekaufmann, chronischer Alkoholismus. Wohnungstod.

Sektionsbefund. Keine frischen Veränderungen am Gehirn. Alter Rindenprellungsherd (Stadium IV) temporobasal. Rostbraune Verfärbung der Corpora mamillaria, histologisch mit Eisenpigmentablagerungen und frischer Blutung. Kein Schädelbruch.

Hirnstamm. Ca. 5×7 mm großer Entmarkungsherd im zentralen Ponsbereich, histologisch mit weitgehendem Nervenzelluntergang und sichtlicher Gefäßvermehrung. Einzelne perivaskuläre Lymphozyten.

Weitere Befunde. Spärliche Totenflecke. Ausgeprägte Magen-Darmblutung aus Oesophagus-Varizen bei Fettleber mit beginnendem Umbau (Gewicht 2.111 g). Alte Rippenfraktur links. Chronische Pyelonephritis. Alkohol in Blut und Harn neg., Begleitstoffe: 67 mg Aceton im Harn, 1 mg/l im Blut. Isopropanol 3,8 mg/l im Blut, 34,6 mg/l im Harn.

Diskussion

Bereits 1983 haben Wilske und Henn [129] darauf hingewiesen, daß der zentralen pontinen Myelinolyse (ZPM) bei gerichtlichen Leichenöffnungen als Hauptbefund eine Bedeutung zukommen kann. Sie haben über 5 Fälle berichtet, bei denen zunächst die Todesursache im Unklaren lag (4mal Tod im Krankenhaus bzw. Krankenhaustoteinlieferung, 1mal Tod auf der Toilette) und erst durch den Nachweis der zentralen pontinen Entmarkung (bei Ausschluß anderer Todesursachen) eine hinreichende Erklärung für den tödlichen Ausgang gefunden werden konnte.

Die Häufigkeit dieser Erkrankung schätzten Wilske und Henn im forensischen Sektionsgut auf 0,25–0,3%, sie lagen damit in einem Bereich, wie er auch von Victor und Laureno [125] bei 3.548 konsekutiven Sektionen angegeben wurde (9 Fälle = 0,25%). Die höheren Frequenzen (siehe Tabelle) dürften in erster Linie mit Untersuchungsgut und -intensität (Makro- bzw. mikromorphologischer Befund) zusammenhängen, aber auch mit den zugrundegelegten morphologischen Kriterien. Während die Mehrzahl der Untersucher sich auf die von Adams et al. [1] beschriebenen Veränderungen stützt, werden von anderen Autoren Abstufungen vorgenommen [30, 86, 90] und dabei auch schon diskrete Veränderungen wie Markscheidenabblassungen sowie leichte spongiöse Gewebsauflockerungen ohne jede Zellreaktion (Grad I nach Peiffer) als ZPM gewertet.

Da es sich hierbei um weitgehend unspezifische Veränderungen handelt, sind derartige Befunde in der eigenen Untersuchung unberücksichtigt geblieben, und es wurden nur Fälle aufgenommen, die eindeutige Kriterien (Stadium II bzw. III nach Peiffer: deutliche Entmarkung mit glüser Reaktion, Axonschwellungen, Verlust der Oligodendroglia, Auftreten von Fettkörnchenzellen bei weitgehender Unversehrtheit der Nervenzellen und Axone) boten.

Die eigene prospektive Untersuchung, bei der ein einziger Fall unter 100 konsekutiv untersuchten Gehirnen zu sichern war, ist im Hinblick auf die Häu-

Tabelle 1. Häufigkeit der ZPM

Autor	Jahr	Sektionen	ZPM	%	Bemerkungen
Harper	1979	2891	2	0,07	51 × M. Wernicke
Victor et al.	1978	3548	9	0,25	Neuropathologie
Wilske und Henn	1983	ca. 3500	5	0,25–0,33	Forens. Sektionen
Shurtliff et al.	1966	350	4	1,1	Patholog. Sektionen
Goebel et al.	1972	610	10	1,7	Patholog. Sektionen
Endo et al.	1981	836	37	5,8	auch Grad I nach Pfeiffer
Eigene Untersuchungen	1984/85	100	1	1	nur chron. Alkoholism., forens. Sektionen

figkeit nur wenig aussagekräftig, weil das Ausgangsmaterial zu gering ist und eine Auswahl (chronische Alkoholiker) vorgenommen wurde.

Sicherlich wird die ZPM häufiger diagnostiziert werden, wenn der Untersucher sein besonderes Augenmerk auf diese Veränderungen richtet und durch entsprechende Asservierung auch zunächst nicht erkennbare Myelinolysen durch feingewebliche Nachuntersuchungen aufdeckt. Schon im HE-Schnitt fällt die Entmarkung ohne weiteres auf und kann anschließend durch Spezialfärbungen (Klüver, Nissel, selektive Axonanfärbungen) gesichert werden. Die makroskopische Diagnose ist schwierig, vor allem wenn die ZPM nur ein geringes Ausmaß aufweist und das Gewebe schon etwas autolytisch verändert ist. Erst bei subtiler Betrachtung wird am Querschnitt erkennbar, wie zur Mitte hin die markhaltigen Fasern langsam verdämmern und im zentralen Bereich nur mehr eine grau-rötliche, etwas eingesunkene Zone verbleibt (Abb. 1a). Zieht man einen Vergleich zur Ausdehnung der ZPM in den zahlreichen bisher mitgeteilten Beobachtungen [1, 4, 13, 15, 16, 24, 30, 36, 42, 43, 55, 57, 71, 72, 85, 88, 94, 96, 98, 102, 104–106, 108, 109, 111, 126, 131] sowie Zusammenstellungen bei Okeda [86], Wright et al. [131], Messert [74], Berlitz [14] und Neumann [78], dann fällt auf, daß bei den eigenen Fällen das Ausmaß der Entmarkung viel geringer ist, sich auf die raphenahen Brückenabschnitte beschränkt und maximal 15% des Brückenquerschnitts einnimmt (Abb. 1, 2).

Dieses kann zunächst wie im Fall 1 und 5 (Tod durch Erhängen bzw. Tod durch Ösophagus-Varizenblutung) dadurch erklärt werden, daß die Entmarkung noch in Ausbildung begriffen war und wegen des aus anderen Gründen eingetretenen Todes nicht weiter fortschreiten konnte.

Bei den Fällen 2, 3 und 4 war dagegen der Verlauf durch eine zunehmende Bewußtlosigkeit und klinisch nicht mehr beeinflussbaren Kreislaufstillstand geprägt. Da sich bei der Sektion keine andere hinreichende Todesursache fand, war davon auszugehen, daß die Entmarkung durch Störung der zentral nervösen Funktionen zum Tode geführt hatte, auch wenn die Herde nur ein vergleichsweise geringes Ausmaß aufwiesen (in Fall 3 war zusätzlich aufgrund der klinischen Parameter – exzessiver Anstieg der CK und GOT – an einen Krampfanfall zu denken).

Nach klinischen Erfahrungen besteht keine feste Korrelation zwischen den computertomographisch oder im Magnet-Resonanzverfahren diagnostizierten

Veränderungen und der klinischen Symptomatik [92]. Während selbst ausgedehnte hypodense bzw. signalarme Zonen mit geringen Ausfallserscheinungen einhergehen können, kommen bei viel kleineren Herden Tetraplegien und Pseudobulbärhirnsyndrome mit tödlichem Ausgang vor.

Bei den neuroradiologischen Befunden ist allerdings schwer abzuschätzen, inwieweit es sich bei den hypodensen (CT) oder signalarmen (MR) Bezirken tatsächlich um Entmarkungsherde handelt oder nur um Ödemzonen bzw. ödematöse Auflockerungen der Markscheiden. Schon lichtmikroskopisch ist in der Übergangszone eine sichtliche Auflockerung und Auseinanderdrängung der noch markhaltigen Fasern zu erkennen (Abb. 1b, 1d, 2). Ultrastrukturell lassen sich im Randgebiet der Läsionen intramyelinische Vakuolen nachweisen mit nachfolgender Ruptur und Untergang der ausgeweiteten Myelinscheiden [22, 31, 82, 95].

Nach klinisch radiologischen Beobachtungen sollen die „Entmarkungsbezirke“ rückbildungsfähig sein und im Gegensatz zu früheren Auffassungen [z. B. 79] kann die Prognose nicht mehr als infaust bezeichnet werden [38, 49, 103, 110].

Zeumer [136] beobachtete bei einer chronischen Alkoholikerin eine im CT und MR gesicherte ZPM ohne neurologische Symptomatik und ohne gravierende Elektrolytstörungen. Die Frau wurde in gutem Allgemeinzustand aus der Klinik entlassen.

Solange es sich nur um ödematöse Verquellungen der in gewissem Umfang auch regenerationsfähigen Markscheiden handelt, erscheint vom morphologischen Standpunkt aus eine derartige von den Klinikern beobachtete Rückbildung nicht ganz unwahrscheinlich. Kommt aber der Zerfallsprozeß nicht zum Stillstand und sind schließlich in den zentralen Gebieten auch die nervösen Elemente nachhaltig geschädigt, dann wird man wohl kaum von einer Regenerationsfähigkeit sprechen können.

Bei dem Versuch, die Genese der ZPM zu klären, ist man trotz unterschiedlichster Denkansätze aus klinischer, pathophysiologischer, biochemischer und anatomischer Sicht bis heute nicht zu einem befriedigenden Ergebnis gekommen [1, 10, 24, 35, 45, 57, 62, 69, 74, 82, 86]. Höchstwahrscheinlich liegt nicht eine einzige isolierte Schädigung vor, sondern ein Syndrom mit kreislaufbedingter Störung der Mikrozirkulation, Ödembildung und Austritt von myelintoxischen Substanzen. Es würde diesen Rahmen sprengen, auf alle Theorien im einzelnen einzugehen, es können hier nur die verschiedenen Thesen kurz angesprochen werden.

Im Vordergrund des Interesses und der Erklärungsversuche stehen zur Zeit Störungen des Natriumhaushaltes. Aus rückschauender Sicht fällt auf, daß erste Mitteilungen durch Adams et al. [1] in einen Zeitraum fallen, in dem systematisch Entzugssymptome durch intravenöse Flüssigkeitsgabe und Hyponatriämie auslösende Thiaziddiuretika in die Behandlung eingeführt wurden und auch andere, den Natriumstoffwechsel beeinflussende Medikamente therapeutisch eingesetzt wurden [20, 74, 81, 88].

Seither wurde aus der Klinik über eine Vielzahl von Fällen berichtet, bei denen es nach forcierter Bilanzierung einer Hyponatriämie zu plötzlichen, unerklärlichen Bewußtseinsverlusten kam, die unter dem Bild einer Pseudobulbärparalyse innerhalb weniger Tage zum Tode führten. Autopsisch fand sich als einziges morphologisches Korrelat, das den tödlichen Ausgang erklären konnte, eine ausgedehnte zentrale pontine Myelinolyse [6–10, 20, 21, 26, 29, 32, 39, 45, 52, 54, 59–61, 68, 81–83, 112, 118, 121, 134].

Eine direkte Beziehung zwischen der infundierten NaCL-Lösung und der Größe des Entmarkungsherdes soll bestehen (Wright et al. 1979), ferner soll die Geschwindigkeit des Hyponatriämieausgleiches für die Entstehung der ZPM von entscheidender Bedeutung sein. Werden mehr als 12 mmol/l/Tag infundiert, besteht die Gefahr der Myelinolyse [11, 61, 112, 113].

Norenberg [82] spricht vom „osmotischen Streß“ bei vorgeschädigtem Organismus (Alkoholiker, Leberzirrhose, chronische Krankheiten). Die Endothelschädigung beruht nach seiner Ansicht auf einer Schädigung der Astrozyten durch mangelhafte Reaktion auf den raschen Anstieg der Serumosmolalität.

Versuche, tierexperimentell den Ablauf nachzuvollziehen, haben keine Lösung bringen können. Bei Ratten [11, 53, 61] waren zwar nach forcierter Bilanzierung einer längerdauernden Hyponatriämie Entmarkungen im Gehirn nachzuweisen, doch lagen sie ausnahmslos im oralen Hirnstamm, Thalamus und Striatum, während die zentralen pontinen Strukturen ausgespart blieben. Bei Hunden [59] ließen sich zwar pontine Entmarkungen erzeugen, doch kam es regelmäßig auch zu extrapontinen Läsionen.

Das gleichzeitige Vorkommen extrapontiner Läsionen spricht zwar nicht von vorneherein gegen eine ZPM, da sie auch beim Menschen häufiger zu beobachten ist [16, 37, 41, 48, 51, 67, 70, 85, 87, 123, 131], doch liegt in der Mehrzahl der Fälle nur eine isolierte Zerstörung im zentralen pontinen Bereich vor.

Einige Beobachtungen zeigen, daß der Natriumstoffwechselstörung als Kofaktor eine Bedeutung zukommt, es sich wohl aber nicht um die alleinige Ursache handelt. Vor allem bei den mit neuroradiologischen Methoden nachgewiesenen Läsionen lagen häufig keinerlei Natriumstoffwechselstörungen vor [136] und auch bei den eigenen dokumentierten Fällen, deren Zahl allerdings zu gering ist, um daraus allgemeingültige Schlüsse zu ziehen, waren Störungen des Natriumhaushaltes nicht vorhanden. In Fall 3 und 4, bei denen noch eine Krankenhausaufnahme erfolgte, befanden sich die Natriumspiegel im Normbereich, bei Fall 1 und 5 trat der Tod ohne jede vorausgegangene ärztliche Behandlung aus anderen Gründen ein (Erhängen bzw. innere Verblutung).

Adams, Victor und Mancall [1] hatten seinerzeit eine Hypoxie als auslösende Ursache erwogen, doch kommt diese nach Okeda [86] und Wright et al. [131] nicht in Betracht, weil die Verteilung der Myelinolyseherde nicht mit der arteriellen Gefäßversorgung übereinstimmt und die Nervenzellen, die zweifellos gegen Sauerstoffmangel empfindlicher reagieren, zunächst noch weitgehend verschont bleiben.

Gemeinsam ist fast allen beobachteten Fällen, daß Leberfunktions- bzw. Ernährungsstörungen vorliegen und diese meist auf einem chronischen Alkoholismus beruhen. Die Häufigkeit wird auf ca. 60–75% geschätzt [2, 3, 38, 56, 77, 79, 94, 102, 104, 122, 125].

Die Zusammenhänge erklären auch, warum andere alkoholbedingte Erkrankungen des ZNS (z. B. M. Wernicke, Marchiafava-Bignami-Syndrom) bisweilen mit der ZPM vorkommen [34, 40, 97]. Die Schädigungsursachen sind aber offenkundig verschiedener Natur.

In Anlehnung an den durch Thiaminmangel bedingten Morbus Wernicke ist auch an eine durch nährstoffmangelbedingte Myelinschädigung gedacht worden [16, 23].

McCormick und Danneel [72] gingen von der Hypothese aus, daß es durch Mangel an essentiellen Amino- und Fettsäuren zur Funktionsschädigung der myelinbildenden Oligodendroglia und zum Schwund der Markscheiden kommt. Bei 15 von ihnen daraufhin gründlich untersuchten Patienten mit erheblichen Verlusten von Fettsäuren und essentiellen Stoffen (Grundkrankheit: Zirrhose bei Alkoholismus, Kachexie, großflächige Verbrennungen III. Grades mit Blut- und Plasmaverlusten) konnten sie aber nur in einem Fall eine zentrale pontine Entmarkung feststellen.

Möglicherweise war der Untersuchungszeitraum noch zu kurz, denn nach Chason et al. [20] und Wiederholt et al. [128] bedarf es einer längeren Zeitspanne, bevor es zur Myelinolyse kommt. Bei den von ihnen beobachteten körperlich reduzierten Patienten war die Entmarkung erst nach mehrtägigem bis mehrwöchigem Krankheitsverlauf aufgetreten.

Lipsmeyer und Ackerman [65] sowie Demanet et al. [27] führen die ZPM bei alkoholabhängigen Biertrinkern mit einem durchschnittlichen Bierkonsum von 4 l/Tag auf eine „Wasserintoxikation“ und damit verbundene extrem niedrige Natriumwerte (98–107 mmol/l) zurück.

Ein anderer Mechanismus wurde von Lindboe [64] vermutet, der bei Alkoholikern die Gefahr der Elektrolytentgleisung vor allem in der Abstinenzphase sieht. Beim Alkoholentzug entfällt der ADH-blockierende Effekt, es kommt zu einer überschießenden ADH-Sekretion, die zu einer Wasserintoxikation führt, wobei trotz hypotoner Extrazellulärflüssigkeit ein hypertoner Urin ausgeschieden wird.

Es ließen sich aber auch bei Nichtalkoholikern ZPM-Fälle durch inadäquate ADH-Sekretion (Schwartz-Bartter-Syndrom) finden [25, 127].

Bei nichtalkoholbedingten Leberveränderungen, die mit einer ZPM einhergehen, stehen konsumierende Erkrankungen und Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) im Vordergrund [12, 16, 31, 33, 35, 52, 66, 72, 86, 93, 104, 106, 107].

Von Lüthy [66] stammt wohl die erste Beschreibung einer zentralen Myelinolyse („frischer Abbau der Markscheiden..., Fettkörnchenzellen..., Ganglienzellen nicht wesentlich verändert...“) bei Morbus Wilson.

Kompliziert werden die ätiologischen Betrachtungen durch Mitteilungen, wonach auch ohne Leberfunktionsstörungen pontine Myelinolysen auftreten [16], z. B. nach Nierentransplantationen [101, 102], bei Leukämien, besonders im Kindesalter [18, 19, 21, 50, 75, 100, 124] und bei protrahierten posttraumatischen Enzephalopathien [46, 47, 76, 105].

Bei älteren Menschen mit vorausgegangenen Traumen sollen kleinere pontine Entmarkungen (als Nebenbefund) häufiger zu beobachten sein, die klinisch weitgehend symptomlos verlaufen, solange sie auf die zentralen Abschnitte beschränkt bleiben [73].

Ist schon die formale Genese kaum zu klären, so ist man vollends auf spekulative Ansätze angewiesen, wenn es um die Frage geht, warum sich die Läsionen primär nur im zentralen Bereich der Brücke ausprägen und andere (Begleit-) Lokalisationen zwar vorkommen, aber nicht obligat sind.

Eine bemerkenswerte Hypothese stammt von Messert et al. [20], die den sogenannten „Grid-effect“ zur Erklärung herangezogen haben.

Sie verstehen darunter die Vernetzung der transversalen und longitudinalen Bahnen im basalen Pons, die bei Interzellulärödem durch die „gitterhafte“ Anordnung zur „Strangulation“ der Myelinscheiden und kleineren Blutgefäße führen. Dagegen wird von Norenberg [82] eingewandt, daß bei den extrapontinen (Begleit-) Myelinolysen in den „grey-white-junctions“ derartige gitterhafte Strukturen nicht vorkommen.

Ein anderer Gedankengang wird von Okeda [86] verfolgt, der aus dem Verhältnis zwischen grauer und weißer Substanz im Brückenbereich mit unterschiedlicher Vaskularisierung eine besondere Form der Ödembildung bei gestörter Endotheldurchlässigkeit postuliert.

Daß Störungen der Bluthirnschranke vorliegen, wird durch Nachweis von Gallepigment in den myelinolytischen Herden belegt, die bei ikterischen Patienten zu beobachten sind [67, 108]. Die Frage ist allerdings, ob es sich hierbei um ein primäres oder sekundäres Phänomen handelt.

Die Lokalisation der Herde im Bereich des „zentralen Brückensumpfes“, einer Stelle, an der bevorzugt auch sekundäre Hirnstammlutungen nach supratentorialer Volumenzunahme zu finden sind [91], läßt den Rückschluß zu, daß es in Verbindung mit einem möglicherweise passageren Hirnödem zur Schrankenstörung kommt und myelintoxische Produkte austreten, die zu einem Prozeß führen, der sich entweder selbst unterhaltend oder bei weiterbestehender Noxe zentrifugal ausdehnt [12, 50, 57]. Möglicherweise reicht dazu eine einmalige Störung nicht aus, sondern es sind häufigere Episoden erforderlich. Nach Stochdorph [115] kommt es nach übermäßigem Alkoholgenuß zu passageren Hirnödemen, die ursächlich für Kopfschmerzen, aber auch für Gewebsschädigungen (Kleinhirnatrophie im Oberwurm) sind.

Die forensische Bedeutung der ZPM wird vor allem an den Fällen 2 und 3 dokumentiert. Es bestand jeweils der Verdacht fremder Gewalteinwirkung (Mißhandlungen), und es waren an Schädel und Gehirn frischere und ältere Verletzungsspuren nachzuweisen. Die traumatischen Schäden waren für sich alleine allerdings zu gering, als daß sie den tödlichen Ablauf hätten erklären können. Auch der klinische Verlauf ließ sich nicht mit der Annahme einer schwerwiegenden traumatischen Hirnschädigung vereinbaren. Der Nachweis der ZPM in diesen beiden Fällen gab eine hinreichende Erklärung für das ungewöhnliche klinische Krankheitsbild ab, und es bestanden danach wenig Zweifel, daß eine innere krankheitsbedingte Ursache und nicht eine fremde äußere Gewalteinwirkung für den Tod in Betracht kam.

Seitelberger und Jonasch [105] sind ausführlich auf die Zusammenhänge zwischen SHT und ZPM aus gutachterlicher Sicht eingegangen. Es ging zum einen um die Frage, ob die autopsisch festgestellte ZPM durch Bewußtseinsstörungen ursächlich für den Unfallablauf gewesen war oder erst nachträglich aufgetreten ist, zum anderen um die mögliche „Induktion“ einer ZPM durch die traumatische Hirnschädigung mit Ödembildung und hypoxischen Zuständen. Die letztgenannte Möglichkeit wird von ihnen für durchaus wahrscheinlich gehalten, weil ähnlich wie beim Morbus Wernicke „endogene und exogene Einflüsse (Haft, Abstinenz, Streßsituationen, fieberhafte Erkrankungen) bei bestehender enzephalopathischer Grundstörung die Manifestation der Erkrankung präzipitieren können.“

Die Frage nach der möglicherweise iatrogen induzierten ZPM ist nicht nur für den klinischen Bereich im Hinblick auf Therapiekonzepte von Bedeutung, sondern sie könnte auch unter dem Aspekt der Vermeidbarkeit Gegenstand rechtlicher Überlegungen sein. Da es zum heutigen Zeitpunkt nicht als gesichert angesehen werden kann, daß tatsächlich die forcierte Bilanzierung einer Hyponatriämie allein ursächlich für das Krankheitsbild ist, wird man nicht von vornherein von einer vermeidbaren therapeutischen Komplikation sprechen können.

Zu bedenken ist auch, daß die Hyponatriämie selbst zu schwerwiegenden Störungen führen kann und daher einer dringenden Korrektur bedarf [83, 112].

Die Versuche, die Genese der ZPM und ihre Lokalisation zu erklären, sind bisher wenig befriedigend und es bleiben nach wie vor eine Reihe von Fragen offen, die sich weder von den eigenen Untersuchungen noch vom pathologisch-anatomischen Befund her klären lassen. Weitere Kenntnisse wird man sicherlich erhalten, wenn klinische Verlaufsbeobachtungen mit CT- und MR-Befunden in Relation zu den morphologischen Substraten gesetzt werden können.

Literatur

1. Adams RD, Victor M, Mancall LE (1959) Central pontine myelinolysis. *Arch Neurol Psych* 81: 154–172
2. Akai J, Hattori T (1984) Alcoholic central pontine myelinolysis. *Jap J Alc Drug Depend* 19: 167–172
3. Akai J, Arai M, Tagaki S (1986) Central pontine myelinolysis on alcoholism: Report of an autopsy case. *Jap J Alc Drug Depend* 20: 72–78
4. Aleu FP, Terry RD (1963) Central pontine myelinolysis: A report of two cases. *Arch Pathol* 76: 140–146
5. Anderson TL, Moore RA, Grinnel VS, Itabashi HH (1979) Computerized tomography in central pontine myelinolysis. *Neurology (N.Y.)* 29: 1527–1530
6. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW (1985) Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 102: 164–168
7. Arieff A (1981) Rapid correction of hyponatremia: Cause of pontine myelinolysis? *Reply Am J Med* 71: 846–847
8. Arieff AI (1986) Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 314: 1529–1542
9. Ayus CJ, Olivero JJ, Frommer PJ (1982) Rapid correction of severe hyponatremia intravenous hypertonic saline solution. *Am J Med* 78: 43–47
10. Ayus CJ, Krothapalli RR, Arieff A (1985a) Changing concepts in treatment of severe symptomatic hyponatremia. Rapid correction and possible relation to central pontine myelinolysis. *Am J Med* 78: 897–902
11. Ayus CJ, Krothapalli RK, Armstrong DL (1985b) Rapid correction of severe hyponatremia in the rat: Histopathological changes in the brain. *Am J Physiol* 248: 711–719
12. Bailey OT, Bruno MS, Ober WE (1960) Central pontine myelinolysis. *Am J Med* 29: 902–906
13. Behar A, Bental E, Aviram A (1964) Central pontine myelinolysis (A case report). *Acta Neuropathol* 3: 343–350
14. Berlit P (1986) Die zentrale pontine Myelinolyse. *Nervenarzt* 57: 624–633
15. Berry K, Olszewski J (1963) Central pontine myelinolysis. A case report. *Neurology* 13: 531–537
16. Bhagavan BS, Wagner JA, Juanteguy J (1976) Central pontine myelinolysis and medullary myelinolysis. *Arch Pathol Lab Med* 100: 246–252
17. Burcar PJ, Norenberg MD, Yarnell PR (1977) Hyponatremia and central pontine myelinolysis. *Neurology* 27: 223–226
18. Cadman TE, Rorke LB (1969) Central pontine myelinolysis in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 44: 342–350
19. Cambier J, Masson M, Dairou R, Gray F, Henin D, Laurent D (1977) Myélinolyse centropontine associée à des lésions plus diffuses de la substance blanche. Troubles hydro-électriques en relation avec un traitement diurétique. *Rev Neurol (Paris)* 133: 89–99
20. Chason JL, Landers JW, Gonzalez JE (1964) Central pontine myelinolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 27: 317–325
21. Chercover DJ, Norman MG (1984) Central pontine myelinolysis in a 6-month old infant with rapidly corrected hyponatremia. *Ann Neurol* 16: 261–262
22. Chou SM, Lorente L, Nugent RG (1975) Hypertrophic astroglia with arrested mitosis in central pontine myelinolysis (CPM). *J Neuropathol Exp Neurol* 34, zit. bei Berlit (1986)

23. Cole M, Richardson EP jr, Segarre JM (1964) Central pontine myelinolysis. Further evidence relating the lesion to malnutrition. *Neurology* 14: 165–170
24. Colmant HJ (1965) „Die Pontocerebellaren Dystrophien“; über sogenannte zentrale pontine Myelinolyse und verwandte Prozesse. *Arch Psychiatr Nervenkr* 206: 612–629
25. Conger JD, McIntyre JA, Jacobi WJ (1969) Central pontine myelinolysis associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med* 47: 813–817
26. Covey CM, Arieff AI (1978) Disorders of sodium and water metabolism and their effects on the nervous system. In: Brenner BM, Stein JH (Eds) *Contemporary issues in nephrology*. Churchill Livingstone, N.Y., Edinburgh-London, S. 213–241
27. Demanet JC, Bonnyns M, Beiberg H, et al (1971) Coma due to water intoxication in beer drinkers. *Lancet* 2: 1115–1117
28. De Witt LD, Buananno FS, Kistler JP, Zeffiro T, De La Paz RL, et al (1984) Central pontine myelinolysis: Demonstration by nuclear magnetic resonance. *Neurology (Clevel.)* 34: 570–576
29. Dubois GD, Arieff AI (1984) Treatment of hyponatremia: the case for rapid correction. In: Narins RG (Ed) *Controversies in nephrology and hypertension*. Churchill Livingstone, New York, S. 393–407
30. Endo Y, Oda M, Hara H (1981) Central pontine myelinolysis: A study of 37 cases in 1000 consecutive autopsies. *Acta Neuropathol (Berl)* 53: 145–153
31. Feigin I, Budzilovich GN (1980) The influence of the ground substance on the extracellular water of normal and edematous human brain: focal edema and the demyelinating diseases, including multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 39: 13–29
32. Finlayson MH, Snider S, Oliva LA, Gault MH (1973) Cerebral and pontine myelinolysis: Two cases with fluid and electrolyte imbalance and hypotension. *J Neurol Sci* 18: 399–409
33. Gerber O, Geller M, Stiller J, Yang W (1983) Central pontine myelinolysis: Resolution shown by computed tomography. *Arch Neurol* 40: 116–118
34. Ghatak NR, Hadfield MG, Rosenblum WI (1978) Association of central pontine myelinolysis and Marchiafava-Bignami Disease. *Neurology* 28: 1295–1298
35. Goebel HH, Herman-Ben Zur P (1972) Central pontine myelinolysis – a clinical and pathological study of 10 cases. *Brain* 95: 495–504
36. Goebel HH, Herman-Ben Zur P (1976) Central pontine myelinolysis. In: Vinken PJ, Broyn GW (Eds) *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 28. North Holland Publ. Amsterdam, S. 285–316
37. Goldman JE, Horoupian DS (1981) Demyelination of the lateral geniculate nucleus in the central pontine myelinolysis. *Ann Neurol* 9: 185–189
38. Haan J, Deppe A (1986) Zentrale pontine Myelinolyse bei Alkoholismus. *Klinik, Neurophysiologie, Computertomographie und Kernspintomographie bei einem Patienten, der überlebte*. *Nervenarzt* 57: 609–612
39. Haibach H, Ansbacher LE, Dix JD (1987) Central pontine myelinolysis: A complication of hyponatremia or of therapeutic intervention. *J Forens Sci* 32: 444–451
40. Harper C (1979) Wernicke's encephalopathy: A more common disease than realised. A neuropathological study of 51 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 226–231
41. Hazaratji SMA, Kim RC, Lee SH, Marasigan AV (1983) Evolution of pontine and extrapontine myelinolysis. *J Comp Assist Tomogr* 7: 356–361
42. Iannacone PM, Wright AW, Cornwall CC (1976) Central pontine myelinolysis. *N.Y. Stat J Med* 3: 421–424
43. Ibrahim NBN (1981) Central pontine myelinolysis. *Postgrad Med J* 57: 178–180
44. Ingram DA, Traub M, Kopelman PG, Summers BA, Swash M (1986) Brain-stem auditory evoked responses in diagnosis of central pontine myelinolysis. *J Neurol* 233: 23–24
45. Jacob H, Spalke G (1971) Klinik und Neuropathologie zentral nervöser Komplikationen nach akuten Elektrolyt- und Wasserhaushaltsstörungen und besonderer Berücksichtigung der zentralen pontinen Myelinolyse. *Fortschr Neurol Psychiatr* 39: 169–191
46. Jellinger K (1977) Pathology and pathogenesis of apallic syndromes following closed head injuries. In: „The Apallic Syndrome“. Dalle OG, Gerstenbrand F, Lücking CH, Peters G, Peters UH (eds) Springer, Berlin Heidelberg NY, S. 88–102

47. Jellinger K, Grisold W (1982) Neuropathologie der posttraumatischen Encephalopathie. In: Frydl W (Hrsg) Neuropathologisches Symposium im Bezirkskrankenhaus Haar
48. Kalnins RM, Berkovic SF, Bladin PFC (1984) Central pontine myelinolysis with wide spread extrapontine lesions: A report of two cases. *Clin Exp Neurol* 20: 189–202
49. Kandt RS, Heldrich FJ, Moser HW (1983) Recovery from propable central pontine myelinolysis associated with Addison's Disease. *Arch Neurol* 40: 118–119
50. Kepes JJ, Reece CA, Oxley DK (1965) Central pontine myelinolysis in a 7-year old boy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28: 39–47
51. Klavins JV (1963) Central pontine myelinolysis. *J Neuropathol Exp Neurol* 22: 302–317
52. Kleinschmidt-De Masters BK, Norenberg MD (1981) Rapid correction of hyponatremia causes demyelination. Relation to central pontine myelinolysis. *Science* 211: 1068–1070
53. Kleinschmidt-De Masters BK, Norenberg MD (1982) Neuropathologic observations in electrolyte-induced myelinolysis in the rat. *J Neuropathol Exp Neurol* 41: 67–80
54. Kold A (1986) Hyponatremia: Cerebral symptoms and role in central pontine myelinolysis. *Acta Neurol Scand* 73: 200–202
55. Kold A, Johansen O, Reintoft I, Reske-Nielsen E (1986) Central pontine myelinolysis. A case report with typical neuropathological findings. *Acta Neurol Scand* 73: 260–263
56. Kosaka K, Kobayashi H, Iwase S (1970) A case of chronic alcoholism with central pontine myelinolysis. *Brain Nerve (Tokyo)* 22: 1179–1185
57. Landers JW, Chason JL, Samuel VN (1965) Central pontine myelinolysis. A pathogenetic hypothesis. *Neurology (Minneapolis)* 15: 968–971
58. Larrue V, Barrere M (1984) Myélinolyse centro-pontine d'évolution régressive avec traduction tomodensitométrique. *Rev Neurol (Paris)* 140: 576–579
59. Laureno R (1981a) Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of experimental hyponatremia. *Trans Am Neurol Assoc* 106: 98–101
60. Laureno R (1981b) Rapid correction of hyponatremia: Cause of pontine myelinolysis? *Am J Med* 71: 846
61. Laureno R (1983) Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Ann Neurol* 13: 232–242
62. Leslie KO, Robertson AS, Norenberg MD (1980) Central pontine myelinolysis: An osmotic gradient pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 39: 370
63. Levitt RO, Shenker DM (1979) Central pontine myelinolysis. *Alcoholism (N.Y.)* 3: 83–85
64. Lindboe CF (1981) Myelin wird aufgelöst. *Ugeskr Laeger* 143: 631
65. Lipsmeyer E, Ackerman GL (1966) Irreversible brain damage after water intoxication. *J Am Assoc* 196: 286–287
66. Lüthy F (1931) Über die hepato-lentikuläre Degeneration. *Dtsch Z Nervenheilk* 123: 101–181
67. Monteiro L (1971) La myélinolyse du centre du pons dans le cadre d'un nouveau syndrome histopathologique de topographie systématisée. A propos d'un cas anatomo-clinique. *J Neurol Sci* 13: 293–314
68. Marra TR (1984) Hemiparesis apparently due to central pontine myelinolysis following hyponatremia. *Ann Neurol* 14: 687–688
69. Mathews T, Moossy J (1975) Central pontine myelinolysis. Lesion evolution and pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 34: 77–85
70. Mathieson G, Olszewski J (1960) Central pontine myelinolysis with other cerebral changes: A report of two cases. *Neurology* 10: 345–354
71. Matsuoka T, Miyoshi K, Saka K, Hayashi S, Kageyama N (1965) Central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol* 5: 117–132
72. McCormick WF, Danneel CM (1976) Central pontine myelinolysis. *Arch Intern Med* 119: 444–478
73. Mehraein P (1986) Persönliche Mitteilung
74. Messert B, Orrison WW, Hawkins MJ, Quaglieri CE (1979) Central pontine myelinolysis: Considerations on etiology, diagnosis, and treatment. *Neurology (Minneapolis)* 29: 147–160

75. Minauf M, Krepler P (1969) Zentrale pontine Myelinolyse bei einem Kind mit Leukämie. *Neurology (Minneapolis)* 29:55–65
76. Minauf M, Jellinger K (1970) Zentrale pontine Myelinolyse bei einem Kind mit protraumiertem posttraumatischem Koma. *Neuropädiatrie* 2:107–111
77. Nakada T, Knight R (1984) Alcohol and the central nervous system. *Med Clin North Am* 68:121–131
78. Neumann K (1987) Zur Bedeutung der zentralen pontinen Myelinolyse (Untersuchungen an 100 Gehirnen chronischer Alkoholiker im forensischen Obduktionsgut). Inaug. Diss. Ludwig-Maximilians-Univ. München
79. Neundörfer B, Niemöller K (1981) Neurologische Störungen bei Alkoholikern. *Therapiewoche* 31:4317–4328
80. Nichtweiß M, Wiegand Ch, Prawitz RH, Kühnert A (1986) Zur Kenntnis der zentralen pontinen Myelinolyse. *Anästhesiologie Intensivther Notfallmed* 21:343–345
81. Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS (1982) Association between rise in the serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol* 11:128–138
82. Norenberg MD (1983) A hypothesis of osmotic endothelial injury. A pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 40:66–69
83. Norenberg MD (1984) Treatment of hyponatremia: The case for a more conservative approach. In: Narins RG (Ed) *Controversies in nephrology and hypertension*. Churchill Livingstone New York, S. 379–391
84. Norenberg MD, Papendick RE (1984) Chronicity of hyponatremia as a factor in experimental myelinolysis. *Ann Neurol* 15:544–547
85. Oda Y, Okada Y, Nakanishi I, Kajikawa K et al. (1984) Central pontine myelinolysis with extra-pontine lesions. *Acta Pathol Jpn* 34:403–410
86. Okeda R (1974) Zentrale pontine Myelinolyse: pathogenetische Aspekte aufgrund morphometrischer Untersuchungen des Brückenfußes. *Acta Neuropathol* 27:233–246
87. Oppenheimer DR (1976) Demyelinating diseases. In: Blackwood W, Corsellis Jan (Eds) *Greenfield's Neuropathology*, Edward Arnold London, S. 470–499
88. Paguirigan A, Lefken EB (1969) Central pontine myelinolysis. *Neurology (Minneapolis)* 19:1007–1011 (1969)
89. Peiffer J (1984a) Zur Neuropathologie der Nebenwirkungen nervenärztlicher Therapie. Aus: Sitzungsbericht der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse, 4. Abhandlung. Springer, Berlin Heidelberg, NY, S. 91–93
90. Peiffer J (1984b) Neuropathologie. Alkoholschäden. In: Remmele W (Hrsg.) *Pathologie Bd. 4*, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 129–136
91. Peters G (1970) *Klinische Neuropathologie*. 2. Aufl., Thieme Stuttgart, S. 202
92. Pfister HW, Einhüpl KM, Brandt T (1985) Mild central pontine myelinolysis: A frequently undetected syndrome. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 235:134–139
93. Popoff N, Budzilovich G, Goodgold A, Feigin I (1965) Hepatocerebral degeneration. (Its occurrence in the presence and the absence of normal copper metabolism). *Neurology (Minneapolis)* 15:919–930
94. Poser CM (1973) Demyelination in the central nervous system in chronic alcoholism: (central pontine myelinolysis and Marchiafava-Bignami's Disease). *Ann NY Acad Sci* 215:373–381
95. Powers JM, McKeever PE (1976) Central pontine myelinolysis. An ultrastructural and elemental study. *J Neurol Sci* 29:65–81
96. Raimondi EC (1983) Mielinolisis pontina central. *Medicina (Buenos Aires)* 43:67–72
97. Regadera JF, Enriquez R, Morales et al. (1984) Asociación de la enfermedad de Marchiafava Bignami con la mielinolisis centropontica y la esclerosis laminar de Morel: presentación de un caso. *Med Clin (Barcelona)* 82:117–120
98. Reuck de J, Vander Eecken H, Thiery E, Crevits L (1975) Central pontine myelinolysis and its arterial blood supply. *Acta Neurol et Psychiatrica Belgica* 75:193–205
99. Rosenbloom S, Buchholz D, Kumar AJ, Kaplan RA, Moses II, Rosenbaum AE (1984) Evolution of central pontine myelinolysis on CT. *Am J Neurol* 5:110–112

100. Rosman NP, Kakulas BA, Richardson EP Jr (1966) Central pontine myelinolysis in a child with leukemia. *Arch Neurol* 14:273–280
101. Schneck SA (1966) Neuropathological features of human organ-transplantation: II. Central pontine myelinolysis and neuroaxonal dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 25:18–39
102. Schneck SA (1988) Central pontine myelinolysis. In: Minckler J (ed) *Pathology of nervous system*. Vol. 1 McGraw Hill, New York, Toronto Sidney London, S 859–961
103. Schroth G (1984) Clinical and CT confirmed recovery from central pontine myelinolysis. *Neuroradiology* 26:149–151
104. Seitelberger F, Gross H (1969) Zur organischen Hirnschädigung des Alkoholkranken (zentrale pontine Myelinolyse). *Wiener Med Akademie* 109–138
105. Seitelberger F, Jonasch G (1970) Zentrale pontine Myelinolyse nach Schädeltrauma. *Dtsch Z Nervenheilk* 197:28–41
106. Seitelberger F (1973) Zentrale pontine Myelinolyse. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 112:285–297
107. Shiraki H, Itzuka R, Seitelberger F (1964) Six autopsy cases with central pontine myelinolysis. *Adv Neurol Sci (Tokyo)* 8:113–117
108. Shurtliff LF, Ajax ET, Englert E Jr, D'Agostino AN (1966) Central pontine myelinolysis and cirrhosis of the liver: A report of 4 cases. *Am J Clin Pathol* 46:239–244
109. Sima A, Bradvik B (1976) Central pontine myelinolysis: A case report. *Acta Pathol Microbiol Scand* 84:73–78
110. Stam J, van Oers MHJ, Verbeeten B Jr (1984) Recovery after central pontine myelinolysis. *J Neurol* 231:52–53
111. Stark E, Reusche E (1985) Zentrale pontine Myelinolyse: Bericht über vier Fälle bei verschiedenen Grunderkrankungen. In: Gänshirt H, Berlit P, Haack G (Hrsg). *Verh Dtsch Ges Neurol*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 463–466
112. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS (1986) Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *New Engl J Med* 314:1535–1542
113. Sterns R (1986) The prognosis of severe symptomatic hyponatremia. *Abstract. Kidney Int* 29:205A
114. Sterns R, Thomas D, Garell D (1986) Brain dehydration after rapid correction of hyponatremia. *Abstract. 19th Ann Meeting Am Soc Nephrology*
115. Stochdorph O (1986) Persönliche Mitteilung
116. Stockard JJ, Rossiter VS, Wiederholt W, Kobayashi RM (1976) Brainstem auditory-evoked responses in suspected central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 33:726–728
117. Sztencel J, Baleriaux D, Borenstein S, Brunko E, Zeugers de Beyl D (1983) Central pontine myelinolysis: Correlation between CT and electrophysiological data. *Am J Neuroradiol* 4:529–530
118. Telfer RB, Miller EM (1979) Central pontine myelinolysis following hyponatremia, demonstrated by computerized tomography. *Ann Neurol* 6:455–456
119. Thofson DS, Hutton JT, Stears JC, Sung JH, Norenberg MD (1981) Computerized tomography in the diagnosis of central and extrapontine myelinolysis. *Arch Neurol* 38:243–246
120. Thomas LA, Robin AM, Verity S et al. (1979) Computerized tomography in central pontine myelinolysis. *Neurology (Minneap.)* 29:1527–1530
121. Tomlinson BE, Pierides AM, Bradley WG (1976) Central pontine myelinolysis. Two cases with associated electrolyte disturbances. *Q J Med (New Ser)* 45:373–386
122. Torvic A, Lindboe CF, Rodge S (1982) Brain lesions in alcoholics. A neuro-pathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* 56:223–248
123. Ule G, Jakob H (1978) Chronische infantile zentrale pontine Myelinolyse vom multifokalen Typ mit sekundären Capillarcalcinosen und Hypoxieschäden. *Acta Neuropathol (Berl)* 42:43–45
124. Valsamis MP, Peress NS, Wright LD (1971) Central pontine myelinolysis in childhood. *Arch Neurol* 25:307–312
125. Victor M, Laureno R (1978) Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects. *Advances in Neurology* Vol. 19 Neuroepidemiology, ed. by Schoenberg B.S. N.Y., Raven press, S. 597–610

126. Vogel FS (1978) Conundrum of central pontine myelinolysis. *Ann Part 1*:29–39
127. Werder M, Ruppert RK, Bajc O, Truninger B (1982) Zentrale pontine Myelinolyse und Schwartz-Bartter-Syndrom. *Schweiz Med Wochenschr* 112:765–769
128. Wiederholt WC, Kobayashi RM, Stockard JJ, Rossiter VS (1977) Central pontine myelinolysis. A clinical reappraisal. *Arch Neurol* 34:220–223
129. Wilske J, Henn R (1983) Zentrale pontine Myelinolyse – Ursache unklarer Todesfälle. In: Barz J et al. (Hrsg) *Fortschritte der Rechtsmedizin*. Springer, Berlin Heidelberg N Y, S. 123–128
130. Witt De LD, Buonanno FS, Kistler JP, Zeffiro T et al. (1984) Central pontine myelinolysis. Demonstration by nuclear magnetic resonance. *Neurology (Clevel.)* 34:570–576
131. Wright DG, Laureno R, Victor M (1979) Pontine und extrapontine myelinolysis. *Brain* 102:361–385
132. Yeow YK, Tija TL (1984) Central pontine myelinolysis with computerized tomography confirmation: A case report. *Singapore Med J* 25:57–59
133. Yufe RS, Hyde ML, Terbrugge K (1980) Auditory evoked responses and computerized tomography in central pontine myelinolysis. *Can J Neurol Sci* 7:297–300
134. Zegers de Beyl D, Flament-Durand J, Borenstein S, Brunko E: Ocular bobbing and myoclonus in central pontine myelinolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:564–565
135. Zegers de Beyl D (1985) CT follow-up in central pontine myelinolysis (Letter). *Neurology (Minneap.)* 35:444
136. Zeumer H (1987) Persönliche Mitteilung

Eingegangen am 25. März 1988