

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

Das Osmotische Demyelinisierungssyndrom bei Patienten mit profunder Hyponatriämie: eine retrospektive Analyse von Daten aus der Notaufnahme eines Maximalversorgers

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Ramón Cyrus Rabii
aus Köln, Deutschland

promoviert am 19. August 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. V. R. Burst

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Schroeter

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Herrn Prof. Dr. Volker Burst (VB), Stellvertreter des Klinikdirektors, Ärztlicher Leiter Notfallmedizin, Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln.
- Herrn Dr. Victor Suárez (VS), Oberarzt, Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln.
- Herrn Dr. Matthias Johannes Hackl (MJH), Oberarzt, Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln
- Herrn Dr. Christoph Hüser (CH), Arzt, Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln
- Herrn Dr. Moritz Trappe, Arzt, Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln
- Frau Dr. Sadrija Cukoski, Ärztin, Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln
- Herrn Julian Petow-Madew (ehem. Bader), Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln
- Herrn Prof. Dr. Thorsten Persigehl (TP), Leitender Oberarzt, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Uniklinik Köln
- Herrn Prof. Dr. Stefan Haneder (SH), Oberarzt, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Uniklinik Köln
- Frau Univ.-Prof. Dr. rer. nat. M. Sc. Kathrin Möllenhoff, Professorin für Biostatistik, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik an der Universität zu Köln

Es wurde eine statistische Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik an der Universität zu Köln in Anspruch genommen.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Studie wurde durch Volker Burst und Victor Suárez konzipiert. Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz ist nach entsprechender Anleitung durch Volker Burst und Victor Suárez von Julian Petow-Madew (ehem. Bader) und mir in der Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln erstellt worden. Christoph Hüser, Moritz Trappe und Sadrija Cukoski verwalteten und validierten die Datenbankeinträge. Volker Burst, Matthias Johannes Hackl und Victor Suárez untersuchten die identifizierten Fälle. Thorsten Persigehl und Stefan Haneder reevaluierten alle verwendeten Bildgebungen. Die statistische Auswertung erfolgte durch Volker Burst und Victor Suárez mit Unterstützung durch Kathrin Möllenhoff.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 16.05.2025

Unterschrift:

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Volker Burst und Herrn Dr. Victor Suárez für die Realisierung des Forschungsprojekts und die stets zuverlässige und freundliche Betreuung. Ohne ihre optimistische und ausnahmslos kompetente Supervision wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterhin danke ich meinem Co-Doktoranden Julian Petow-Madew (ehem. Bader) für die exzellente Zusammenarbeit im Rahmen der Datenakquisition.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und insbesondere meinem Vater für seinen unerschütterlichen Glauben an mich sowie für seine fortwährende, bedingungslose Unterstützung.

Für Eva Ute Landeck

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Die Hyponatriämie	11
2.1.1. Pathophysiologie der Hyponatriämie	11
2.1.2. Symptome der Hyponatriämie	12
2.1.3. Analyseverfahren in der Natriumdiagnostik	13
2.2. Das osmotische Demyelinisierungssyndrom	14
2.3. Die Therapie der Hyponatriämie	18
2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit	20
3. MATERIAL UND METHODEN	22
3.1. Literaturrecherche	22
3.2. Studiendesign	22
3.3. Ethikerklärung	22
3.4. Patienten	23
3.5. Ausschlusskriterien	23
3.6. Laborchemie	23
3.7. Datenerhebung	23
3.8. Besondere Spezifikationen	26
3.8.1. Symptome	26
3.8.2. Therapie	26
3.8.3. Cerebrale Bildgebung	26
3.8.4. Osmotisches Demyelinisierungssyndrom	26
3.8.5. Natriumverlauf und Überkorrektur	27
3.9. Statistische Analyse	28

4.	ERGEBNISSE	29
4.1.	Ergebnisse der Literaturrecherche	29
4.2.	Deskription der Gesamtstichprobe	29
4.2.1.	Allgemeine Deskription	29
4.2.2.	Beobachtete Symptomatik	30
4.2.3.	Volumenstatus, Ätiologie und Dauermedikation	31
4.2.4.	Häufigkeiten der Therapiemodalitäten	32
4.2.5.	Initialer Natriumwert, Natriumanstieg und therapeutische Überkorrektur sowie weitere Laborparameter	32
4.2.6.	Osmotisches Demyelinisierungssyndrom	33
4.3.	Logistische Regressionsanalysen: Identifikation von Prädiktoren	38
4.4.	Einfluss von Überkorrektur auf Mortalität und Hospitalisierungsdauer	40
5.	DISKUSSION	41
5.1.	Das Osmotische Demyelinisierungssyndrom, ein Wiederaufflammen der Debatte	41
5.2.	Limitationen	44
5.3.	Schlussfolgerung	44
6.	LITERATURVERZEICHNIS	45
7.	ANHANG	59
7.1.	Abbildungsverzeichnis	59
7.2.	Tabellenverzeichnis	59
7.3.	Studententabellen	60
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	64

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon, Vasopressin
BGA	Blut-Gas-Analyse
bspw.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
cCT	Cerebrale Computertomographie
cMRT	Cerebrale Magnetresonanztomographie
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde(n)
IQR	Interquartilsabstand
mmol/l	Millimol pro Liter
ODS	Osmotisches Demyelinisierungssyndrom
PNa	Plasmanatrium
POCT	Point-of-Care-Testing
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
ZNA	Zentrale Notaufnahme

1. Zusammenfassung

Die Hyponatriämie ist eine häufig anzutreffende, ernstzunehmende Störung des Wasserhaushalts und präsentiert sich im klinischen Alltag in den unterschiedlichsten Ausprägungen. Sie geht einher mit erhöhter Morbidität und Mortalität und bedarf daher einer adäquaten und häufig komplexen Therapie. Eine gefürchtete, iatrogene Komplikation ist das Auftreten eines osmotischen Demyelinisierungssyndroms (ODS). Ausgelöst durch ein osmotisches Trauma der nervalen Myelinscheiden des zentralen Nervensystems, kann es lebensbedrohliche und persistierende neurologische Defizite nach sich ziehen. Die übermäßig rapide Natriumkorrektur wird als Hauptrisikofaktor für die Entstehung postuliert. In der Behandlung wird daher ein zurückhaltender Therapieansatz empfohlen mit infolge prolongiertem Bestehen der Hyponatriämie.

In unserer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie an 852 Patienten, welche sich als Notfall im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 mit profunder Hyponatriämie (Natrium $<126\text{mmol/l}$) in der Notaufnahme der Uniklinik Köln vorstellen, untersuchen wir die klinische Präsentation der Patienten sowie die Inzidenz des ODS, den Zusammenhang mit prädisponierenden Risikofaktoren und die Rolle einer therapeutischen Überkorrektur.

Insgesamt zeigt sich ein beachtlicher Teil der profund-hyponatriämischen Patienten bei Aufnahme in der Notaufnahme schwer symptomatisch mit einer Fallmortalität von 10,9% im Index-Krankenhausaufenthalt. Eine Therapie der Hyponatriämie erfolgt hauptsächlich mit isotoner Lösung und in nur 9,5% mit hypertoner Lösung.

Das ODS ist insgesamt eine seltene Erkrankung. In unserer Studienkohorte weisen in 28 (3,3%) Fällen eine neue neurologisch-psychiatrische Symptomatik im weiteren klinischen Verlauf auf die Entwicklung eines ODS hin. Im Weiteren können wir die Diagnose in 11 Fällen (1,2%) mittels entsprechender radiologischer Diagnostik sichern. Positiv prädiktiv zeigen sich das Vorliegen der klassischen Risikofaktoren (Hypokaliämie, Malnutrition, Alkoholismus und Hepatopathie).

Eine therapeutische Überkorrektur (Natriumanstieg $>8\text{mmol/l}$ zum Zeitpunkt 24h) ist ein häufiges Phänomen. Sie korreliert in der primären Analysegruppe nicht mit der für ein ODS suggestiven Symptomatik.

In der Sensitivitätsanalyse mit dem Ziel einer genaueren Schätzung der Natriumanstiegsgeschwindigkeit anhand eines reduzierten Datensatzes (Patienten mit Verlaufsnatriumbestimmung innerhalb eines Zeitraums von 18-30h nach initialer Natriumdiagnostik) demaskiert sich jedoch eine hoch-signifikante Assoziation einer therapeutischen Überkorrektur mit ODS-Symptomatik im Verlauf.

Einen Zusammenhang mit einer verlängerten Hospitalisierungsdauer oder einer erhöhten Mortalität ergibt sich bei rapideren ($>10\text{mmol/l/24h}$) oder konservativeren ($<6\text{mmol/l/24h}$)

Therapieregimen im Vergleich zur gemeinhin empfohlenen Natriumkorrekturrate (6-10mmol/l/24h) nicht.

Limitierend ist neben dem retrospektiven Studiendesign, die Qualität der vorliegenden Daten sowie im Falle der ODS-Subgruppe die kleine Anzahl an Fällen.

Zusammenfassend können wir mit unserer Arbeit zeigen, dass die wahre Inzidenz des ODS höher ist als bisher angenommen. Darüber hinaus weist sie darauf hin, dass die Methodik zur Extrapolation des Natriumverlaufs und damit Detektion einer Überkorrektur einem erheblichen Bias unterliegt. Unter Berücksichtigung von realistischeren Natriumverläufen ergibt sich die therapeutische Überkorrektur (Natriumanstieg >8mmol/l zum Zeitpunkt 24h) als größter Prädiktor für die Entwicklung einer Demyelinisierung im Verlauf.

2. Einleitung

2.1. Die Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist eine häufig anzutreffende Elektrolytstörung und definiert sich durch einen Abfall der Natriumkonzentration im Blut unter 135mmol/l.¹ Sie lässt sich in bis zu 30% der Patienten in krankenhäuslicher Behandlung diagnostizieren und zeigt in der Notaufnahme eine altersabhängig ansteigende Prävalenz.^{2,3}

Die Hyponatriämie ist dabei mitnichten eine harmlose Nebendiagnose, sondern assoziiert mit erhöhter Mortalität - unabhängig vom Schweregrad - sowie vermehrter Sturzneigung, Aufmerksamkeitsstörung und gesteigertem Frakturrisiko.⁴⁻⁷ Im akuten Setting kann sie sich überdies als lebensbedrohliche Störung präsentieren.⁸ Betroffene Patienten weisen durchweg eine verlängerte Hospitalisierungsdauer auf und bedürfen öfter einer intensivmedizinischen Therapie.^{9,10} Zudem erhöht sie das Risiko für eine Rehospitalisierung nach Entlassung und führt daher im Gesamten zu vermehrten Kosten im Gesundheitswesen.^{11,12}

Formal lässt sich ein Schweregrad anhand der Natriumkonzentration in „mild (134-130mmol/l)“, „moderat (129-125mmol/l)“ und „profund (<125mmol/l)“ einteilen.¹ Es wird zudem zeitlich zwischen einer „akuten (<48h)“ oder einer „chronischen (>48h)“ Entwicklung unterschieden.¹

Die ätiologische Charakterisierung erfolgt zuallererst in unechte (Pseudohyponatriämie) und echte Formen. Die echten Formen werden weiterhin in Bezug auf die Serumtonizität in „hypoton“, „hyperton“ und „isoton“ eingeteilt.¹ Die nicht-hypotonen Entitäten bezeichnen hyponatriämie Zustände, welche das Resultat anderer osmotisch-wirksamer Moleküle und der daraus entstehenden Verdünnungsreaktion sind.¹³⁻¹⁷ Allein die hypotone Form beschreibt die Reduktion in der effektiven Osmolalität und damit den im klinischen Sprachgebrauch gemeinten relativen Salz-mangel.

2.1.1. Pathophysiologie der Hyponatriämie

Natrium ist physiologisch hauptverantwortlich für die Tonizität der Körperflüssigkeiten. Bei einer Dysregulation resultiert eine Imbalance der Wasserverteilung zwischen Interstitium und Intrazellularraum, was gravierende Störungen der Flüssigkeitshomöostase mit Beeinträchtigung der zellulären Integrität zur Folge haben kann. Prinzipiell sind alle Körperzellen betroffen. Die führende Klinik resultiert allerdings aus der Beeinträchtigung von Neuronen. Hierbei führt ein Abfall der Natriumkonzentration konsekutiv zu osmotischem Stress, was wiederum Adaptionsmechanismen zur Wahrung der Zellintegrität provoziert.¹⁸ Akut wird das entstehende Zellödem durch den Ausstrom von Elektrolyten und nachfolgend von Flüssigkeit balanciert.¹⁹ Über die Zeit ist dies begleitet von einem Verlust organischer

Moleküle über osmotisch aktivierte Anionentransporter.¹⁹⁻²¹ Dies führt insgesamt zu einem neuen zellulären osmotischen Gleichgewicht.²²

Ätiologisch kommen für die Hyponatriämie die unterschiedlichsten Krankheitsbilder als Auslöser in Betracht. Die hypotone Hyponatriämie ist dabei regelhaft eine Störung der Homöostase des Wasserhaushalts und viel weniger das Resultat eines absoluten Salz mangels und geht einher mit einer hohen Aktivität des Antidiuretischen Hormons (ADH).¹ Dieses führt in den luminalen Sammelrohrzellmembranen der Niere zu einer vermehrten Konzentration an Aquaporin-2 und somit zu einer erhöhten Rückresorption von „freiem“ (elektrolytdepletiertem) Wasser.¹⁷ Grundsätzlich lassen sich hypovolämie, hypervolämie und euvolämie Ursachen unterscheiden.

Der Flüssigkeitsverlust, der die hypovolämien Entitäten charakterisiert, kann renaler (bspw. Diuretikatherapie) oder nicht-renaler Genese (bspw. Erbrechen, Diarrhö, Verbrennungen) sein. Er führt konsekutiv zu erhöhten zirkulierenden ADH-Plasmakonzentrationen, um eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten.

Der ursächliche Pathomechanismus der hypervolämien Hyponatriämie (nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose) ist eine Flüssigkeitsverteilungsstörung mit Reduktion des effektiv zirkulierenden Volumens. Dies generiert ebenfalls einen starken Stimulus zur ADH-Sekretion und damit einer Wasserrückresorption überproportional zur Natriumretention.

Der häufigste Auslöser der euvolämien Hyponatriämie ist das „Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)“, welches beispielsweise im Rahmen maligner Erkrankungen als paraneoplastisches Syndrom auftritt und mit unphysiologisch hoher ADH-Ausschüttung einhergeht.

2.1.2. Symptome der Hyponatriämie

Das Spektrum der Symptomatik reicht von asymptomatischen Patienten über Benommenheit, Verwirrung, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu Vigilanzminderung, epileptischen Anfällen und Koma.²³⁻²⁵ Die Ausprägung ist variabel und hängt nicht unmittelbar mit dem Grad des Natriumabfalls sondern maßgeblich von der Akuität der Entwicklung ab.²³ Der Grund findet sich auf zellulärer Ebene in oben genannten osmolaren Kompensationsmechanismen, die bei chronischen Verläufen einer Manifestation von schweren neurologischen Ausprägungen entgegen wirken.

Prinzipiell können die Symptome in die Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ eingeteilt werden.¹ Symptome wie Übelkeit, Verwirrung und Kopfschmerzen werden dabei als „moderat“ definiert. Als „schwer“ gelten Erbrechen, kardiopulmonale Störungen, epileptische Anfälle, Vigilanzminderung und Koma.¹

2.1.3. Analyseverfahren in der Natriumdiagnostik

Zur Messung des Elektrolytgehalts einer Flüssigkeit werden in der heutigen Laboranalytik hauptsächlich Ionen-sensitive-Elektroden verwendet.²⁶ Diese messen das konzentrationsabhängige, elektrische Potential einer bereitgestellten Messlösung über eine ionenselektive Membran. Im Vergleich zu einer Referenzlösung lässt sich somit die spezifische, wirksame Ionenkonzentration detektieren. Zur Bestimmung der Natriumkonzentration lässt sich grundsätzlich die direkte von der indirekten Potentiometrie unterscheiden. Mittels direkter Potentiometrie wird die Natriumkonzentration in nicht-zentrifugiertem, heparinisiertem Vollblut bestimmt. Sie kommt im klinischen Alltag in Geräten des Point-of-Care-Testing (POCT) mittels Blutgasanalyse (BGA) zutragen. Die indirekte Potentiometrie ist das Standardverfahren in Laboren als Teil eines Routinetestungspanel durch Autoanalysatoren an Blutplasma oder -serum und erfordert prädiagnostisch eine Verdünnung sowie eine Zentrifugation.²⁷ Durch die Exklusion der zellulären Blutbestandteile kommt es zu einem relevanten Verlust von Elektrolyten, hierfür wird im Algorithmus der Autoanalysatoren kompensiert. Die Messmethodik wird dadurch jedoch anfälliger für Fehler bei Verschiebungen der einzelnen Proportionen der Blutbestandteile. Der ausgegebene Natriumwert kann somit je nach verwendetem Testverfahren variieren.²⁷

2.2. Das osmotische Demyelinisierungssyndrom

Das osmotische Demyelinisierungssyndrom (ODS) bezeichnet eine neurologische Erkrankung, welche charakterisiert ist durch eine osmotische Schädigung der nervalen Myelinscheiden des zentralen Nervensystems.

Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung durch Adams et al. bei alkoholabhängigen und unterernährten Patienten.²⁸ Im klinischen Setting ist sie klassischerweise anzutreffen als eine gravierende Komplikation in der Therapie der chronischen Hyponatriämie.^{29,30}

Die genaue Pathogenese des ODS ist allerdings in weiten Teilen noch unverstanden und basiert maßgeblich auf Erkenntnissen aus experimentellen Studien am Tiermodell.³¹

Erfolgt hier bei neu etabliertem osmotischen Gleichgewicht im Rahmen einer chronischen Hyponatriämie ein sprunghafter Anstieg der Natriumkonzentration, führt dies zu osmotischem Stress mit konsekutivem Verlust von Flüssigkeit aus den betroffenen Neuronen.³²

Diese hyperosmotische Beeinträchtigung hat aus bisher noch ungeklärten Gründen eine Läsion insbesondere der Astrozyten und Oligodendrozyten in Form von intrazellulärer Proteinaggregation, Schäden an der DNA bis hin zur Apoptoseinduktion zur Folge.^{33,34} Eine Zerreißung der Blut-Hirn-Schranke sowie eine Demyelinisierung kann begleitend in den betroffenen Hirnarealen beobachtet werden.^{33,34} Bedingen könnte dies eine zeitlich inadäquate Regenerationsfähigkeit des organischen Molekülhaushalts bestimmter, von Demyelinisierungserscheinungen häufig betroffener Hirnareale.^{20,35} Die im Tiermodell beobachteten Schädigungsmuster ähneln darüber hinaus insgesamt stark der in Autopsien beschriebenen humanen Histopathologie.^{36,37}

Grundsätzlich scheinen chronisch-hyponatriämie Patienten mit einem Natrium $<105\text{mmol/l}$ besonders gefährdet für die Entwicklung eines ODS zu sein.^{29,38-41} Diese Patienten neigen möglicherweise zu einem rapiden Natriumanstieg und reagieren daher besonders empfindlich auf eine Therapie.⁴² Weitere begünstigende Komorbiditäten sind chronischer Alkoholabusus, Hepatopathie, hypovolämer Flüssigkeitshaushalt, Malnutrition und Hypokaliämie.^{29,38,43} Auch eine Hyponatriämie auf dem Boden eines exzessiven Konsums hypoosmolarer Getränke (bspw. Bier), die sogenannte „*Bierpotomanie*“, birgt ein erhöhtes Risiko.⁴³⁻⁴⁵ Hypothetisch könnte in Zuständen des absoluten Energiemangels, beispielsweise infolge eines Glykogenmangels bei Alkoholismus oder Leberzirrhose, eine hieraus resultierende Dysfunktion der Natrium-Kalium-ATPase in der Membran von Gliazellen diese für osmotischen Stress dispositionieren.^{46,47}

Das Auftreten eines ODS kann allerdings auch unabhängig von einer Hyponatriämie beobachtet werden. Berichtet wird über die Entstehung im Rahmen von chronischen Leiden wie etwa Alkoholabhängigkeit, erworbenem Immun-Schwäche-Syndrom und auch im Zusammenhang mit Hepatopathien – speziell nach Lebertransplantationen.^{37,48-50} Ebenfalls im Zuge von zentralnervösen Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Hirntumore und Schädel-Hirn-

Traumata aber auch bei schweren Verbrennungen, Hyperemesis gravidarum und anderen, selteneren Auslösern ist eine Entstehung beschrieben.^{51,52}

Der regelhafte Verlauf des Hyponatriämie-assoziierten ODS ist gemeinhin charakterisiert durch zwei Stadien, separiert durch eine meist 1-7 Tage andauernde asymptomatische Phase.^{39,41,53} Dabei wird zuerst die Hyponatriämie-induzierte Enzephalopathie beobachtet, gefolgt vom klinischen Korrelat der Myelinolyse.⁵³

Die Symptome des ODS sind stark variabel und erstrecken sich über Verhaltensauffälligkeiten wie Verwirrtheit und Affektlabilität bis hin zu Bewegungs- und Bewusstseinsstörungen in unterschiedlichster Ausprägung. In gravierenden Fällen können überdies Tetraplegien, Pseudobulbärparalysen und das Locked-in-Syndrom beobachtet werden.^{28,54-56} Eine Liste mit möglichen Symptomen findet sich in Tabelle 1.

Obwohl die cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT) den aktuellen Goldstandard in der Diagnosesicherung des ODS darstellt, ist zu beachten, dass sich die bildmorphologischen Korrelate erst mit einer Latenz von Tagen bis Wochen nach dem Auftreten der ersten klinischen Symptome entwickeln können.⁵⁶⁻⁵⁹ Die Veränderungen präsentieren sich als hyperintens in der T2- und fluid-attenuated-inversion-recovery-Sequenz sowie hypointens in der T1-Sequenz. Auch Veränderungen in den diffusionsgewichteten Sequenzen sind beschrieben.^{59,60} In der cerebralen Computertomographie (cCT) stellen sich die betroffenen Areale typischerweise hyperdens dar und reichern gelegentlich Kontrastmittel an.^{61,62}

Klassischerweise lässt sich eine symmetrische, dreizackförmige Läsion in der zentralen Pons mit Aussparung des Tractus corticospinalis und corticobasalis beobachten.^{28,37} Atypische Befunde hinsichtlich Form und Lokalisation sind allerdings ebenfalls möglich.^{59,60} In absteigender Häufigkeit betroffen zeigen sich dann Mesencephalon, Cerebellum und Corpus geniculatum laterale. Seltener treten Affektionen der Capsula interna und externa sowie Hippocampus, Putamen, Thalamus und cerebralem Kortex bzw. Subkortex oder des Nucleus caudatus auf.^{37,63} Die radiologischen Korrelate reichen von Diffusionsrestriktionen über kontrastmittelanreichernde, punktförmige, teils irreguläre Läsionen bis hin zu symmetrischen Signalintensitäten.^{64,65}

Der historisch geprägte Begriff „zentrale pontine Myelinolyse“ geht auf die Erstbeschreibung zurück und gilt mit dem Bekanntwerden von extrapontinen Läsionen als ungenau und ist daher klinisch nicht mehr gebräuchlich.^{28,37} Das Schädigungsausmaß scheint hingegen nicht mit Symptomschwere und Prognose zu korrelieren.⁶⁶

Aus epidemiologischer Sicht ist die wahre Inzidenz des ODS, trotz der heutzutage in weiten Teilen verfügbaren, nicht-invasiven Diagnosemöglichkeit, weiterhin unklar.⁶⁷ Ursächlich hierfür könnte in vielen Fällen ein subklinischer oder überschatteter Verlauf sein, welcher dann in der weiteren Konsequenz keine bildgebende Diagnostik provoziert.^{37,68}

Aufgrund mangelnder Evidenz beschränken sich die derzeitigen therapeutischen Interventionen auf supportive Ansätze.^{62,69} Eine Hoffnung ist, dass mit steigendem Verständnis der Pathophysiologie ein kausaler Therapieansatz entwickelt werden kann. Auch wenn sich im Laufe der Zeit das Outcome der betroffenen Patienten dramatisch verbessert hat und auch ein folgenloses Ausheilen nicht selten beobachtet wird, ist die Letalität des ODS weiterhin hoch und das Überleben kann mit persistierenden Einschränkungen einhergehen.^{57,70}

Tabelle 1: Die möglichen Symptome eines ODS

Bewegungsstörungen:

Dysarthrie
Dysphagie
Bulbäre Symptomatik bis Pseudobulbärparalyse
Pupillenmotilitätsstörung
Gangunsicherheit
Ataxie
Pyramidenbahnzeichen
Spastiken
Paresen
Plegie (bis Tetraplegie)
Locked-in-Syndrom

Bewusstseins- und kognitive Störungen:

Verwirrtheit
Affektlabilität
Antriebslosigkeit
Katatonie
Gedächtnisstörung
Konzentrationsstörung
Mutismus
Wesensveränderungen
Psychose
Delir
Desinhibition
Unruhe
Vigilanzminderung
Stupor

Neurologische Störungen:

Myoklonien
Tremor
Hyperreflexie/ Hyporeflexie
Parkinsonismus
Epileptischer Anfall

Vegetative Störungen:

Hypotonie
Respiratorische Insuffizienz

Beschreibung: Die möglichen Symptome eines Osmotischen Demyelinisierungssyndroms ^{37,38,55,71-74}

2.3. Die Therapie der Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist ein komplexes Krankheitsbild, begründet in der Heterogenität und dem weiten Spektrum an ursächlichen Ätiologien. Die Therapie gestaltet sich dementsprechend vielseitig und ist im klinischen Alltag häufig inadäquat.⁷⁵ Dabei wirkt sich eine angemessene Therapie positiv auf Faktoren wie das Langzeitüberleben und auf das Risiko der Rehospitalisierung aus.⁷⁶⁻⁷⁹ Um dem gerecht zu werden, existieren zwei relevante Leitlinien, einmal aus dem amerikanischen, einmal aus dem europäischen Raum.^{1,29}

Die initiale Therapie der Hyponatriämie richtet sich nach der Akuität und der vorliegenden Symptomatik, weniger nach dem Ausmaß der Natriumabsenkung.^{1,29} Eine akute Entwicklung sowie das Vorhandensein von schweren Symptomen bergen ein hohes Hirnödemrisiko, welches unbehandelt mit einer hohen Letalität assoziiert ist.^{80,81} Historisch wurde deshalb eine rapide Natriumkorrektur postuliert um schwerwiegende Konsequenzen frühzeitig abzumildern.^{80,82} Nach Bekanntwerden des ODS als mögliche Komplikation veränderte sich der Ansatz später hin zu einem vorsichtigeren Therapieregime.^{41,80} Die existierenden Leitlinien empfehlen daher ein rasches Anheben des Natriums bei akuten, schweren Symptomen durch Infusion von hypertoner Natriumchloridlösung, jedoch lediglich um maximal 4-6mmol/l.^{1,29} Initial wird die Infusion von 150 Milliliter hyperosmolare Lösung vorgeschlagen, diese Prozedur kann gegebenenfalls mehrfach wiederholt werden.

Im Spektrum milder und moderater Symptome sollte die Behandlung entsprechend der Grunderkrankung gewählt werden.¹ Zur Minderung von moderaten Symptomen kann nach Abwägung dennoch der Einsatz von hypertoner Lösung erfolgen. Im Falle von milden Symptomen wird allerdings von einer alleinigen Korrektur des Natriums ohne ursachenspezifische Therapie abgeraten.¹

Die Therapie der chronischen Hyponatriämie sollte ebenfalls auf den spezifisch zugrundeliegenden Pathomechanismen basiert werden.¹ Sie orientiert sich dabei maßgeblich am klinischen Volumenhaushalt.^{1,29} Zunächst rät die europäische Leitlinie grundsätzlich von einer direkten Therapie der als „mild“ kategorisierten, chronischen Hyponatriämie ab. Vielmehr kann durch Behebung des auslösenden Faktors eine indirekte Therapie erfolgen.¹ Bei Vorliegen eines expandierten Volumenstatus raten beide Leitlinien in erster Linie zur Trinkmengenbegrenzung bzw. Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme.^{1,29} In der amerikanischen Leitlinie wird außerdem die Verwendung von Vaptanen vorgeschlagen.²⁹ Im Gegensatz dazu rät die europäische Leitlinie von der Nutzung von Vaptanen und Demeclocyclin ab.¹

Bei hypovolämer Genese sollte eine Therapie mit isotoner Kochsalz- bzw. Elektrolytlösung erfolgen. Das Pausieren von potenziell auslösenden Medikamenten sollte unter Berücksichtigung der Konsequenzen streng abgewogen werden.^{1,29}

In der Behandlung des SIADHs wird ebenfalls primär eine Flüssigkeitsrestriktion empfohlen.^{1,29} In der Zweitlinientherapie empfiehlt die amerikanische Leitlinie die Verwendung von

Demeclocyclin, Harnstoff oder Vaptanen.²⁹ Die europäische Leitlinie spricht sich hingegen zur Verwendung von Harnstoff oder einer Kombination aus oralen Kochsalztabletten und Schleifendiuretika aus. Von der Verwendung von Lithium, Demeclocyclin oder Vaptanen wird jedoch aufgrund eines negativen Risikoprofils abgeraten.¹

Um die Auftretenswahrscheinlichkeit eines ODS zu senken, definieren beide Leitlinien therapeutische Grenzen, innerhalb derer die Korrektur des Natriums erfolgen sollte. Dem europäischen Konsens zufolge sollte demnach ein Anstieg von 10mmol/l innerhalb der ersten 24h bzw. 8mmol/l innerhalb aller folgenden 24h nicht überschritten werden.¹ Die amerikanischen Experten empfehlen hingegen zunächst eine Risikostratifikation der Patienten im Hinblick auf die Entwicklung eines ODS. Bei Vorliegen eines Risikoprofils sollte die Natriumkorrektur 8mmol/l pro 24h nicht überschreiten. Besteht kein erhöhtes Risiko sollte der Anstieg 10-12mmol/l pro 24h nicht übersteigen bzw. unterhalb von 18mmol/l pro 48h bleiben.²⁹ Das weitere Behandlungskonzept sollte regelmäßige Kontrollen des Natriumverlaufs enthalten, um einen ungewollten, übermäßigen Anstieg zu vermeiden.^{1,29} Das Risiko der Entwicklung eines ODS im Falle einer Überkorrektur kann im Tiermodell effektiv durch eine erneute Absenkung des Natriumspiegels reduziert werden.^{83,84} Die Leitlinien empfehlen folglich die Substitution von elektrolytdepletierten, „freiem“ Wasser mittels 5%iger Glukoselösung und ggf. Desmopressin, um einem überkorrigierten Natriumspiegel entgegenzusteuern.^{1,29}

Im klinischen Alltag ist das Auftreten einer therapeutischen Überkorrektur allerdings ein häufiges Phänomen.^{75,85,86} Je nach begutachteter Quelle tritt diese in bis zu 41% der Fälle innerhalb der ersten 24h auf.⁴³ Nur selten wird eine darauffolgende Demyelinisierungsreaktion beobachtet.^{43,75,86} Zudem kann das Auftreten eines ODS auch innerhalb der oben genannten, als sicher geltenden Korrekturraten beobachtet werden und dies sogar bei deutlich konservativeren Therapieregimen.⁸⁷⁻⁸⁹ Da die oben beschriebenen Empfehlungen der Leitlinien größtenteils auf retrospektiven Analysen und tierexperimentellen Beobachtungen basieren, ist ein kausaler Zusammenhang bislang nicht abschließend geklärt.^{1,29} Robuste Daten in Form von prospektiven, randomisierten Studien existieren bisher nicht. Die Assoziation zwischen der Natriumkorrekturrate und der Auftretenswahrscheinlichkeit eines ODS ist daher immer wieder Gegenstand groß angelegter Studien. In diesen lässt sich bei einer rascheren Natriumkorrektur zudem eine verringerte Krankenhaus- und 30-Tage-Mortalität beobachten.^{87,90} Darüber hinaus zeigt sich eine kürzere intensivmedizinische Verweildauer sowie insgesamt eine reduzierte Hospitalisierungsdauer in dieser Patientengruppe.^{87,90}

2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das Management der Hyponatriämie ist komplex und die Therapie herausfordernd. Sie birgt das Risiko für Fehlbehandlungen mit der Folge der Entwicklung eines ODS. In den letzten Jahren wurden mehrere retrospektive Studien veröffentlicht, in denen die Inzidenz des ODS und eine Assoziation mit einer bestehenden Hyponatriämie bzw. deren Behandlung untersucht wurde. Dabei wurden jedoch ausschließlich automatisierte Datenbankabfragen mit dem Hauptsuchwort „Osmotisches Demyelinisierungssyndrom“ eingesetzt. Eine subtilere Suche nach möglichen, mit einem ODS vergesellschafteten Symptomen wurde bislang nicht durchgeführt. Es ist daher davon auszugehen, dass die wahre Inzidenz in den bisherigen Studien unterschätzt wird.

Ein weiteres Problem dieser Studien ist die fehlerhafte Bestimmung des Natriumwertes 24h nach Diagnosestellung bzw. Therapiestart. Dieser Wert wird linear aus den vorhandenen Werten extrapoliert, was konsekutiv eine große Ungenauigkeit bedingt. Aus dem 24h-Wert und dem Ausgangswert berechnet sich die Anstiegsgeschwindigkeit pro 24h, für die in den aktuellen Leitlinien Grenzen angegeben werden. Tendenziell wird so vor allem bei Patienten mit wenigen Messpunkten (meist bei Patienten mit nur milder oder moderater Hyponatriämie) die Anstiegsgeschwindigkeit überschätzt.

Diese Arbeit soll daher untersuchen,

- wie häufig der sichere Nachweis eines ODS mittels Bildgebung bei zuvor hyponatriämischen Patienten geführt wird
- wie häufig verdächtige Symptome für ein ODS bei zuvor hyponatriämischen Patienten beobachtet werden können
- ob ein zu schneller Anstieg des Natriums in 24h mit dem Auftreten eines ODS assoziiert ist

Um den Unzulänglichkeiten der oben genannten Publikationen zu begegnen, erfolgt unsere Auswertung ausschließlich an Patienten mit profunder Hyponatriämie (Natrium ≤ 125 mmol/l). Die Berechnung des 24h-Natriumwertes erfolgt nach beschriebenen Formeln, wobei in unserer Studie das Hauptaugenmerk auf die Patienten gerichtet wird, bei denen eine realistische Extrapolation auf dem Boden von ausreichend großen Daten möglich ist.

Patienten in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) eignen sich aufgrund der großen Häufigkeit und der standardisierten Diagnostik besonders, so dass diese Studie ausschließlich an Patienten der ZNA durchgeführt wird.

Im Weiteren soll untersucht werden, welche Faktoren einen Einfluss auf die Entwicklung eines ODS haben. Im letzten Schritt sollen Prädiktoren für das Auftreten einer Überkorrektur

identifiziert werden, sodass Ansatzpunkte definiert werden können, um zukünftig eine differenziertere und sichere Therapiesteuerung zu ermöglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Literaturrecherche

Da das Auftreten eines ODS ein seltenes Phänomen infolge einer akzidentiellen Überkorrektur einer chronischen Hyponatriämie darstellt, wird zunächst eine Literaturrecherche durchgeführt, um den aktuellen Kenntnisstand abzubilden.⁴³

Die dafür konfigurierte Suche in der medizinischen Datenbank *PubMed* wird am 30.04.2022 mit den folgenden MeSH-Terms und Schlüsselwörtern durchgeführt:

*"osmotic demyelination syndrome"[tw] OR "myelinolysis, central pontine"[MeSH Terms])
AND "Hyponatremia"[MeSH Terms]*

Es wird keine zeitliche Begrenzung eingestellt und nach Studien gefiltert, die mindestens einen Abstract in englischer oder deutscher Sprache aufweisen. Folgende weitere Filterkategorien werden angewendet:

Case Reports, Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Humans, Adult: 19+ years.

Nach Sichtung der Abstracts werden generelle Übersichtsarbeiten, Fallberichte ohne neu aufgetretenes ODS oder Studien mit initial normo- bzw. hypernatriämen Patienten ausgeschlossen und eine Volltextrecherche durchgeführt.

3.2. Studiendesign

Die durchgeführte Studie ist als retrospektive, monozentrische Kohortenstudie konzipiert, welche Patienten mit profunder Hyponatriämie in der ZNA der Uniklinik Köln, einem Krankenhaus der Tertiärversorgung, untersucht. Hierfür werden Patientenfälle im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 mit einem Natrium ≤ 125 mmol/l in der initialen Labordiagnostik berücksichtigt.

3.3. Ethikerklärung

Die Studie ist durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln unter der Registriernummer **22-1373-retro** genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.⁹¹ Die Datenerhebung orientiert sich an den aktuellen Empfehlungen zur retrospektiven Patientendatenanalyse und ist kongruent mit den STROBE Leitlinien.^{92,93} Zur Wahrung des Datenschutzes erfolgt eine Pseudonymisierung der Patientenfälle mittels

Erstellung einer individuellen Identifikationszeichenfolge. Die Studie ist registriert unter www.clinicaltrials.gov (**NCT06781710**).

3.4. Patienten

Das einbezogene Studienkollektiv besteht aus Patienten, welche sich als Notfall im oben genannten Zeitraum in der ZNA vorstellen und bei denen eine Blutabnahme mit Bestimmung des Natriums stattfindet.

Die initiale Identifizierung dieser Kohorte erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Chemie der Uniklinik Köln.

3.5. Ausschlusskriterien

Ein Fallausschluss wird bei einem Patientenalter unter 18 Jahren, initialem Natrium $>125\text{mmol/l}$, unplausibler Laborkonstellation sowie fehlender Natriumverlaufskontrolle innerhalb der ersten 48h vorgenommen. Darüber hinaus erfolgt ein Fallausschluss bei einer Blutglukose $>300\text{mg/dl}$, um für mögliche Pseudohyponatriämien zu korrigieren.

3.6. Laborchemie

Alle verwendeten laborchemischen Parameter stammen aus automatisch-chemischer Analyse von standardisierten Routinelaborröhrchen (Monovette®, Firma Sarstedt), welche im klinikinternen Zentrallabor (DIN ISO EN 15189 akkreditiert) unter der Leitung des Instituts für Klinische Chemie ausgewertet und validiert werden (Gerät: Cobas c702, Roche Diagnostics, Switzerland). Die verwendeten BGA-Parameter stammen aus POCT-BGA-Geräten (Gerät: ABL800Flex, Radiometer, Germany), welche sich unmittelbar in der ZNA befinden. Im Zentrallabor erfolgt die Bestimmung des Natriums aus Blutplasma als Plasmanatrium (PNa) mittels indirekter Potentiometrie. Die Bestimmung der Natriumwerte aus oben genannten POCT-BGA-Geräten erfolgt aus heparinisiertem Vollblut mittels direkter Potentiometrie.

Eine Übersicht der bestimmten Laborwerte und der verwendeten Referenzbereiche findet sich in Tabelle 2.

3.7. Datenerhebung

Die relevanten klinischen Daten zu den Verläufen werden manuell mittels der vorhandenen Fallnummer aus sämtlicher ärztlicher Dokumentation im internen Krankenhausinformationssystem recherchiert und durch Angaben aus dem klinikinternen Patientenarchiv sowie durchgeführter bildgebender Diagnostik ergänzt. Die

Hauptinformationsquellen sind hierbei die ärztlichen Aufnahme- und Entlassbriefe sowie Befundtexte und Freitexteingaben. Es werden aber auch interne Verlegungsberichte sowie Anästhesie- und Intensivprotokolle und die Dokumentation in Aufnahmebögen berücksichtigt. Wird derselbe Patient nach Entlassung aus dem Krankenhaus im Studienzeitraum erneut behandelt, wird dies als neuer, unabhängiger Fall gewertet. Die pro Fall erhobenen Merkmale können aus Tabelle 13 im Anhang entnommen werden.

Tabelle 2: Bestimmte Laborparameter in Untersuchungsmaterialien mit Referenzbereich

Probenmaterial	Bestimmte Werte	Referenzbereich, Einheit
S-Monovette®	Plasmanatrium	135-145, mmol/l
Lithium-Heparin	Plasmakalium	3,6-4,8, mmol/l
Gel+	Plasmachlorid	94-110, mmol/l
	Plasmaphosphat	0,81-1,45, mmol/l
	Plasmakreatinin	0,50-0,90(♀)/ 0,50-1,10(♂), mg/dl
	Plasmaharnstoff	<50, mg/dl
	Plasmaharnsäure	2,4-5,7(♀)/ 3,4-7,0(♂), mg/dl
	TSH	0,27-4,20, mU/l
S-Monovette® Serum Gel CAT	Serumosmolalität	280-296, mosml/kg H ₂ O
S-Monovette® K3 EDTA	Hämoglobin	12,0-16,0(♀)/ 13,5-18,0(♂), g/dl
Urin-Monovette®	Urinosmolalität	50-1200, mosml/kg H ₂ O
	Urinnatrium	90-300, mmol/l
<i>POCT-Blutgasanalyse</i>		
PICO-System	Natrium	135-145, mmol/l
	Kalium	3,6-4,8, mmol/l
	Chlorid	94-110, mmol/l
	Hämoglobin	12,0-16,0(♀)/ 13,5-18,0(♂), g/dl
	Blutglukose	74-109, mg/dl

Beschreibung: Bestimmte Laborparameter in Untersuchungsmaterialien inklusive Referenzbereiche der primären Studiengruppe (n=852). Eine komplette Bestimmung erfolgt nicht regelhaft bei allen Patienten. Referenzbereiche bereitgestellt durch das Institut für Klinische Chemie der Universitätsklinik zu Köln, akkreditiert nach DIN ISO EN 15189. TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, POCT: Point-of-Care-Testing.

3.8. Besondere Spezifikationen

3.8.1. Symptome

Die beschriebenen Symptome bestehen jeweils zum Aufnahmezeitpunkt in der ZNA oder treten innerhalb der ersten 24h auf. Im Einklang mit der europäischen Leitlinie definieren wir eine schwerwiegende Symptomatik bei Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Symptome: Erbrechen, abnormale und tiefe Schläfrigkeit, epileptischer Anfall oder Koma definiert durch einen Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 8 .^{1,94} Eine vor Aufnahme eingeleitete Narkose wird nicht als Koma gewertet. In Fällen von tiefer Bewusstlosigkeit und gleichzeitig fehlender Dokumentation des GCS wird der Patient als komatös gewertet. Die europäische Leitlinie definiert Ateminsuffizienz explizit als schwerwiegendes Symptom einer profunden Hyponatriämie, dieses Symptom wird in unserer Studie jedoch nicht gesondert mitberücksichtigt.¹

3.8.2. Therapie

In die Darstellung der verwendeten Therapien fließen auch kombinierte Therapieformen mit unterschiedlichen Modalitäten innerhalb eines Falls ein. Die Infusion von isotonen balancierten Lösungen (bspw. Jonosteril® Infusionslösung) wird entsprechend einer Infusion von isotoner Kochsalzlösung gewertet.

3.8.3. Cerebrale Bildgebung

Alle durchgeführten cerebralen Bildgebungen innerhalb eines Falles werden durch zwei erfahrene Radiologen (TP, SH) unabhängig voneinander gesichtet und hinsichtlich typischer und atypischer Demyelinisierungsercheinungen untersucht (siehe Abschnitt 2.2.: Das osmotische Demyelinisierungssyndrom). Zudem werden alle weiteren im Verlauf durchgeführten cerebralen Bildgebungen in einem Zeitabschnitt von drei Monaten nach Aufnahmedatum gesichtet und miteinbezogen, um für das teilweise verspätete Auftreten von radiologischen Veränderungen zu korrigieren.

3.8.4. Osmotisches Demyelinisierungssyndrom

Die identifizierten Patientenverläufe mit im Verlauf entstehender, für ein ODS suggestiver Symptomatik (siehe Tabelle 13) werden durch ein Expertengremium bestehend aus vier erfahrenen Klinikern (VB, CH, MJH, VS) hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüft. Es erfolgt eine Berücksichtigung, wenn sich kein anderer Auslöser eruieren lässt. Ein ODS wird als „gesichert“ angenommen in Patientenverläufen, die eine entsprechende Klinik aufweisen und darüber hinaus radiologische Zeichen einer Demyelinisierung präsentieren. Entsprechende Bildgebung wird dann nochmals durch genannte Radiologen (TP, SH) gesichtet und überprüft.

Als „möglich“ wird ein Fall gewertet, wenn klinisch die Entwicklung wahrscheinlich erscheint, radiologische Veränderungen jedoch nicht detektiert werden können oder eine entsprechende Bildgebung nicht durchgeführt wird.

Zur Identifizierung weiterer ODS unabhängig des kausalen Auslösers wird zudem eine Schlagwortsuche in der archivierten radiologischen Befundstellung der Uniklinik Köln durchgeführt. Hierfür wird ein Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.03.2019 berücksichtigt, um ebenfalls den Verlauf der Patienten zu erfassen, welche im Dezember des Jahres 2018 aufgenommen und behandelt werden. Es wird nach den folgenden Schlagwörtern gesucht:

Osmotisch, Osmotische, Osmotisches, Demyelinisierung, Demyelinisierungssyndrom, ODS, Demyelinisierungs-Syndrom, Myelinolyse, pontine, extrapontine, Hyponatriämie

3.8.5. Natriumverlauf und Überkorrektur

Zur Erhöhung der Datendichte und besseren Abbildung des tatsächlichen Verlaufs werden die Natriumwerte aus Laborchemie und Blutgasanalyse gebündelt analysiert. Eine therapeutische Überkorrektur wird definiert als ein Natriumanstieg >8mmol/l zum Zeitpunkt 24h nach initialer Natriumbestimmung, kalkuliert als Natriumwert nach 24h minus initialer Natriumwert. Der 24h-Natriumwert wird nach der von George et al vorgeschlagenen Formel extrapoliert.⁴³

$$Na(24) = Na^a + [(Na^b - Na^a) \times (24 - T^a) / (T^b - T^a)]$$

Legende (Formel zur Kalkulation des 24h-Natriumwert nach George et al⁴³):

Na(24): kalkulierter Na zur 24h-Marke

Na^a: Natriumwert zeitlich nächstliegend vor 24h-Marke

Na^b: Natriumwert zeitlich nächstliegend nach 24h-Marke

T^a: Zeitpunkt der Natriumbestimmung vor 24h-Marke

T^b: Zeitpunkt der Natriumbestimmung nach 24h-Marke

Um einen genaueren, „wahren“ 24h-Natriumwert für die Sensitivitätsanalyse zu generieren wird zudem ein reduziertes Datenset analysiert. Dieses enthält die Daten der Patientenverläufe, welche Natriumverlaufsbestimmungen im Zeitraum 18-30h nach initialer Natriumdiagnostik erhalten, sprich in einem 6h-Fenster vor bzw. nach der 24h-Marke. Dies ermöglicht eine deutlich präzisere Extrapolation der Natriumverläufe. Ungenauere Schätzungen des 24h-Wertes auf Basis einzelner Messungen, die entweder sehr früh (bspw. innerhalb der ersten 12 Stunden) oder sehr spät (bspw. erst nach 48 Stunden) erfolgen, bleiben dadurch unberücksichtigt.

3.9. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung und die Datenaufarbeitung erfolgt mit dem Programm R (R Core Team, R Version 4.2.0, 22. April 2022) sowie SPSS (IBM SPSS Statistics, SPSS-Version: 28.0.1.1 (14), 01. Oktober 2025).

Zuerst folgt eine Veranschaulichung der Demographie der Studienpopulation sowie eine deskriptive Darstellung der Verteilung und Häufigkeiten der erhobenen Symptomatik, der Ätiologie, den einzelnen Therapiemodalitäten, des Aufnahmelaufs und des Natriumverlaufs. Ein separater Absatz beschäftigt sich außerdem mit der Deskription der Fälle von ODS.

Die numerischen Variablen werden als Median angegeben, darauf folgt der Interquartilsabstand (IQR) in runden Klammern.

Um den Einfluss etablierter Risikofaktoren auf die Entwicklung des ODS, eine Überkorrektur des Natriumspiegels, die Mortalität und die Dauer des Krankenhausaufenthalts zu untersuchen, führen wir einen Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie logistische bzw. lineare Regressionsanalysen durch. Die unabhängigen Variablen werden a priori basierend auf bestehender Evidenz ausgewählt. Zur Berücksichtigung niedriger Ereignisraten wird, sofern erforderlich, die Firth-Methode angewendet. Ein p-Wert $<0,05$ wird als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Literaturrecherche

Der konfigurierte Suchauftrag ergibt 353 Treffer. Nach Anwendung der oben genannten Filterkategorien verbleiben 87 Studien, für die ein Volltextzugriff möglich ist.^{64,74,95-179} Insgesamt machen Fallberichte und Fallserien den Großteil (86 von 87 Studien) der gefundenen Literatur aus. Nur eine Studie ist als multizentrische, retrospektive Kohortenstudie konzipiert.

Im Ergebnis werden 126 Patienten mit ODS beschrieben. In 13 dieser Fälle wird vom Tod als unmittelbare Konsequenz berichtet, in 5 Fällen fehlen Angaben hinsichtlich des Outcomes. Alle Patienten zeigen sich bereits prädiagnostisch neurologisch auffällig. Eine Inzidenz für das Auftreten eines ODS ist aus der gefundenen Literatur naturgemäß nicht ableitbar.

4.2. Deskription der Gesamtstichprobe

4.2.1. Allgemeine Deskription

Im gesamten Beobachtungszeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 stellen sich insgesamt 101.602 Patienten in der ZNA der Uniklinik Köln vor bei denen im Weiteren eine Labordiagnostik initiiert wird. Bei 11.193 Patienten präsentiert sich initial eine Hyponatriämie, sprich ein Natrium $<135\text{mmol/l}$. Nur 1.101 (9,8%) der Patienten zeigen sich initial profund-hyponatriäm ($\leq 125\text{ mmol/l}$). Nach Berücksichtigung der oben genannten Ausschlusskriterien umfasst das Gesamtkollektiv der Studie eine Patientenzahl von $n=852$, eine detaillierte Übersicht des Selektionsprozesses findet sich in Abbildung 1. Insgesamt sind 412 (48,4%) männlichen Geschlechts, der Altersdurchschnitt beträgt im Mittel 67 (IQR:57, 77) Jahre. Die stationäre Aufenthaltsdauer beläuft sich im Median auf 6 (IQR:2, 13) Tage, wobei 203 (23,8%) Studienteilnehmer im Verlauf auf einer Intensivstation betreut werden und 93 (10,9%) versterben.

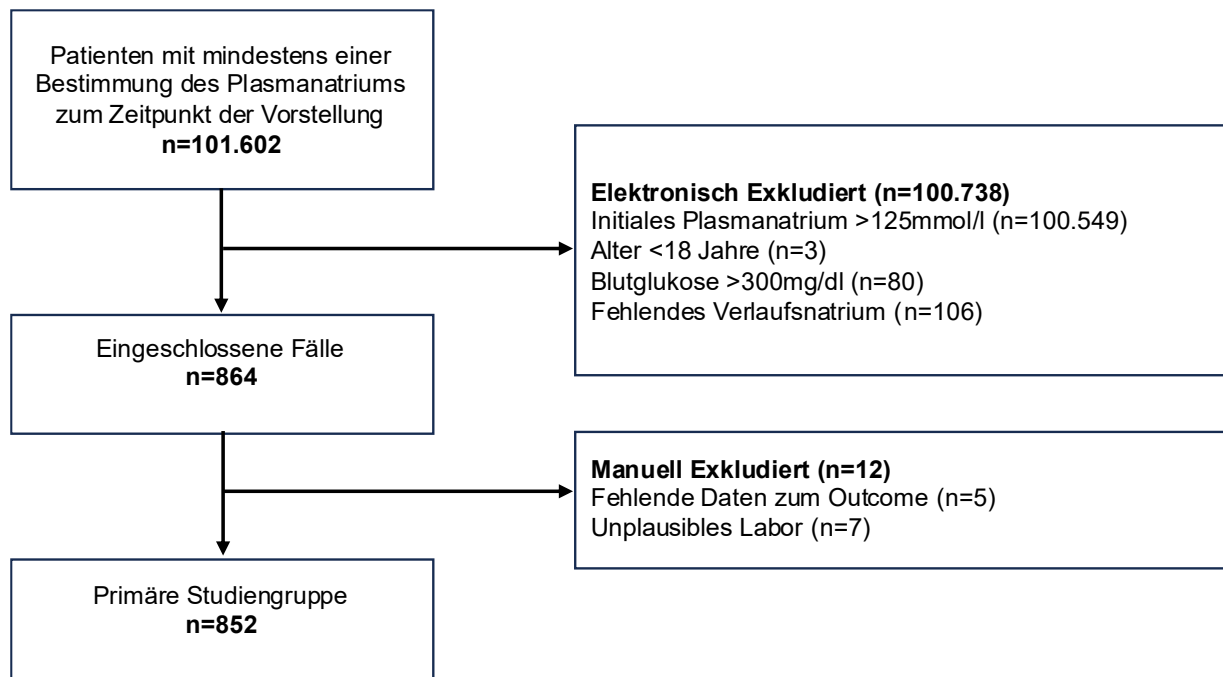


Abbildung 1: Selektionsprozess der primären Studiengruppe (n=825).

4.2.2. Beobachtete Symptomatik

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeiten von klassischen Symptomen einer tiefen Hyponatriämie in der untersuchten Studienpopulation. Insgesamt zeigen sich 384 (45,1%) der Patienten symptomatisch, in 318 (37,3%) der Fälle liegen tiefe Symptome vor.

Tabelle 3: Schwere Symptomatik der tiefen Hyponatriämie bei Aufnahme

	n	%
Epileptischer Anfall	54	6,3
Koma	40	4,7
Bewusstseinsstörung	152	17,8
Erbrechen	152	17,8

Beschreibung: Erfasste schwere Symptomatik der tiefen Hyponatriämie bei Aufnahme in der primären Studiengruppe (n=825).

4.2.3. Volumenstatus, Ätiologie und Dauermedikation

Die Auswertung des Volumenstatus ergibt bei 471 (55,3%) Patienten eine Euvolämie. In Hypo- und Hypervolämie lassen sich jeweils 161 (18,9%) und 220 (25,8%) der Fälle einordnen. Die häufigste Ätiologie ist das SIADH, paraneoplastisch oder auch medikamenteninduziert. Eine hypovoläme Genese ist ebenfalls häufig zu diagnostizieren.

Tabelle 4: Ätiologie der Hyponatriämie in der primären Studiengruppe (n=825)

	n	In Prozent (%)
SIADH	312	36,6
Hypovolämie	230	27
Hypervolämie	190	22,3
Thiazid-assoziiert	83	9,7
Wasserintoxikation	21	2,5
Niereninsuffizienz	16	1,9

Beschreibung: Ätiologie der Hyponatriämie nach Experten der primären Studiengruppe (n=825). SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

Abbildung 2 veranschaulicht die bei Aufnahme bestehende und potenziell mit der Hyponatriämie assoziierte Dauermedikation des Patientenkollektives (Vergleiche auch Tabelle 14). Gemittelt nehmen die Patienten 2 (IQR:1, 4) Präparate der unten genannten Medikamentengruppen ein. Unter diuretischer Therapie stehen zudem 384 (45,1%) der Patienten, mit einem oder mehreren Präparaten.

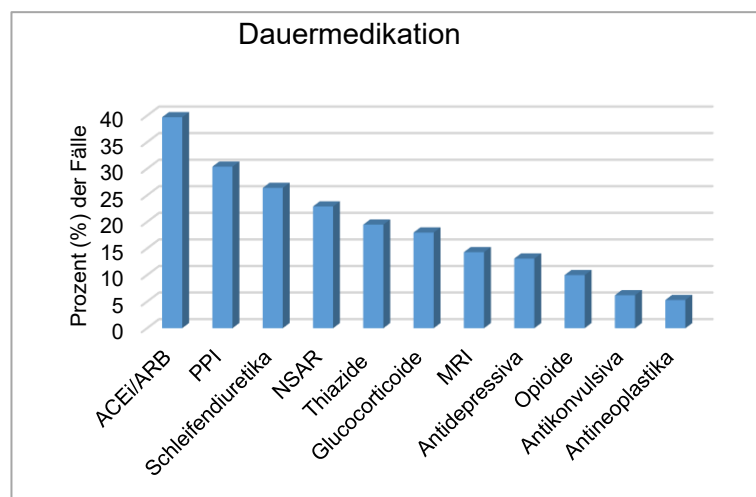


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der eingenommenen Dauermedikation in der primären Studiengruppe (n=825).

ACEi: Angiotensinconvertingenzym-inhibitor, ARB: Angiotensinrezeptorblocker, PPI: Protonenpumpeninhibitoren, NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika, MRI: Mineralrezeptorinhibitor

4.2.4. Häufigkeiten der Therapiemodalitäten

Aus Tabelle 14 können die Einzelheiten der verwendeten Therapien entnommen werden.

Die häufigste Therapie in unserer Studienpopulation ist die Infusion von isotoner Lösung, gefolgt vom Absetzen potenziell ursächlicher Medikation sowie einer Flüssigkeitsrestriktion.

Nur in 81 (9,5%) Fällen wird hypertone Kochsalzlösung infundiert.

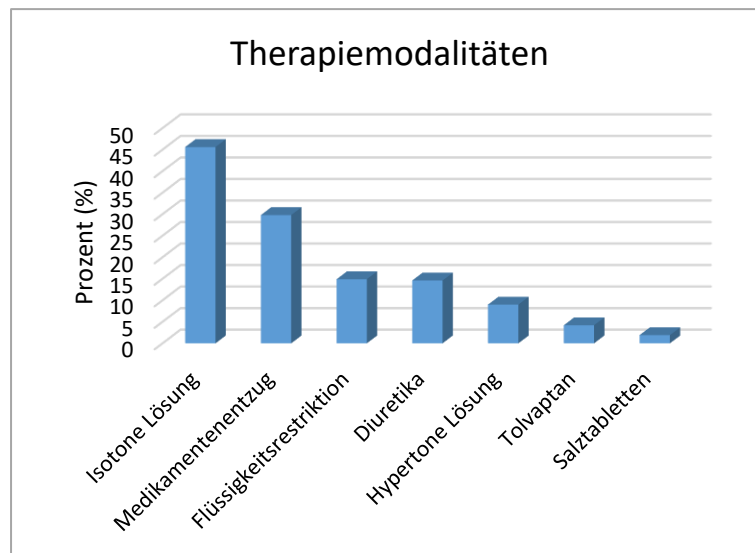


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten in der primären Studiengruppe (n=852)

4.2.5. Initialer Natriumwert, Natriumanstieg und therapeutische Überkorrektur sowie weitere Laborparameter

Der initial gemessene, mediane Natriumwert bei Aufnahme beträgt 122mmol/l (IQR:119, 124mmol/l). Dabei befinden sich 528 (62,0%) der Fälle im Bereich 125-120mmol/l, 211 (24,8%) im Bereich 120-115mmol/l und 113 (13,3%) <115mmol/l.

Therapeutisch überkorrigiert, definiert als ein Natriumanstieg von >8mmol/l zum Zeitpunkt 24h in Bezug auf den initial gemessenen Natriumwert, werden 341 (40,0%) der Patienten. Die weiteren Laborparameter werden deskriptiv in Tabelle 14 dargestellt.

4.2.6. Osmotisches Demyelinisierungssyndrom

In der untersuchten Studienpopulation wird in 272 Fällen (31.9%) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme eine kraniale Bildgebung durchgeführt (cCT: 239 [28,1%]; cMRT: 33 [3,9%]). Die initiale radiologische Diagnostik erbringt in keinem Falle einen Hinweis auf ein bereits bei Aufnahme bestehendes ODS. Im weiteren klinischen Verlauf entwickeln 28 (3,3%) Patienten eine neue neurologisch-psychiatrische Symptomatik, die auf die Entstehung eines ODS hindeutet (mögliche-ODS-Subgruppe), von denen 11 bereits initial eine Bildgebung erhalten haben.

Bei 19 dieser Fälle wird im weiteren Verlauf eine (erneute) radiologische Diagnostik initiiert (12 cMRT, 7 cCT), wodurch in 11 Fällen (1,2%) die Diagnose eines ODS radiologisch gesichert werden kann (gesicherte-ODS-Subgruppe).

Tabelle 5 stellt die beobachtete neurologisch-psychiatrische Symptomatik, suggestiv für die Entwicklung eines ODS im weiteren klinischen Verlauf, in beiden Subgruppen gegenüber.

Tabelle 5: Beobachtete neurologisch-psychiatrische Symptomatik suggestiv für ein ODS (n=28)

gesicherte-ODS-Subgruppe (n=11)			Verbleibende Patienten der mögliche-ODS-Subgruppe (n=17)		
Symptom	n	(%)	Symptom	n	(%)
Verwirrtheit	11	45,5	Delir	8	47,1
Delir	6	54,5	Verwirrtheit	7	41,2
Kognitive Störung	3	27,3	Epileptischer Anfall	2	11,8
Epileptischer Anfall	1	9,1	Antriebslosigkeit	1	5,9
Dysarthrie	1	9,1	Psychose	1	5,9
Dysphagie	1	9,1	Dysarthrie	1	5,9
Tetraparese	1	9,1	Aphasie	1	5,9
Vigilanzminderung	1	9,1	Affektlabilität	1	5,9
			Vigilanzminderung	1	5,9

Beschreibung: Beobachtete neurologisch-psychiatrische Symptomatik suggestiv für die Entwicklung eines ODS im weiteren klinischen Verlauf (n=28). ODS: Osmotisches Demyelinisierungssyndrom.

Bildmorphologisch zeigt sich in zwei Fällen der gesicherte-ODS-Subgruppe (n=11) eine typische Lokalisation (zentrale pontine und/oder extrapontine Myelinolyse). In den verbleibenden neun Fällen treten atypische Demyelinisierungszeichen in Erscheinung (punktförmige, asymmetrische oder multifokale hyperintense Areale in T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen im cMRT [n=5] oder hyperdense Areale im cCT [n=4]).

Sieben der Patienten mit gesichertem ODS weisen die in der Literatur beschriebenen, typischen Risikofaktoren (Hypokaliämie [definiert als $\leq 3,5\text{mmol/l}$], Hepatopathie, Alkoholismus oder Malnutrition) auf. Eine therapeutische Überkorrektur (definiert als Natriumanstieg $>8\text{mmol/l}$ zum Zeitpunkt 24h) kann bei 7 Patienten verzeichnet werden. Bei Aufnahme präsentieren sich darüber hinaus 6 der Patienten mit schwerer neurologischer Symptomatik assoziiert mit einer tiefen Hyponatriämie. Keiner der Patienten verstirbt im weiteren klinischen Aufenthalt, noch werden bei Ihnen bleibende neurologische Einschränkungen verzeichnet. Im Gegenteil zeigt sich die Symptomatik entweder vollständig regredient oder es fehlt eine Aussage dazu in der Dokumentation, was ebenfalls eine vollständige Remission nahelegt. Die Charakteristika sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Im Vergleich präsentiert die primäre Studienpopulation abzüglich der Patientenzahl der gesicherte-ODS-Subgruppe ($n=851$) eine therapeutische Überkorrektur (definiert als Natriumanstieg $>8\text{mmol/l}$ zum Zeitpunkt 24h) in 229 (27,2%) der Fälle. Malnutrition kann bei 23 (2,7%), Alkoholismus bei 71 (8,4%), Hepatopathie bei 98 (11,7%) und eine Hypokaliämie (definiert als $\leq 3,5\text{mmol/l}$) bei 197 (23,4%) der verbleibenden Studienpopulation beobachtet werden.

Um den Zusammenhang der Risikofaktoren mit der ODS-Symptomatik zu untersuchen, wird ein Chi-Quadrat-Test zwischen dem Auftreten eines gesicherten ODS im Verlauf und einem zusammengesetzten Risikofaktor berechnet. Dieser ist definiert als das Vorhandensein von wenigstens einem der folgenden Faktoren: therapeutische Überkorrektur (definiert als Natriumanstieg $>8\text{mmol/l}$ zum Zeitpunkt 24h), Hypokaliämie (definiert als $\leq 3,5\text{mmol/l}$), Hepatopathie, Alkoholismus oder Malnutrition). Keine der erwarteten Zelhäufigkeiten ist kleiner als 5. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang, $\chi^2(1)=5,97$, $p=0,015$ (Vergleiche Tabelle 6).

Tabelle 6: Kreuztabelle: ODS im Verlauf und zusammengesetzten Risikofaktor

		Risikofaktor				Gesamt	
		ja		nein			
		N	%	N	%	N	%
ODS	ja	10	2,2%	1	0,3%	11	1,3%
	nein	454	97,8%	387	99,7%	841	98,7%
Gesamt		464	100,0%	388	100,0%	852	100,0%
χ²(1)=5.97, p=0.015*							

Beschreibung: Chi-Quadrat-Test nach Pearson zwischen gesichertem ODS im Verlauf und zusammengesetzten Risikofaktor. Risikofaktor definiert als das Vorhandensein von wenigstens einem der folgenden Faktoren: Malnutrition, Alkoholismus, Hepatopathie, Hypokaliämie bei Vorstellung ($\leq 3,5\text{mmol/l}$), therapeutische Überkorrektur (Natriumanstieg $>8\text{mmol/l}$ zum Zeitpunkt 24h). ODS: Osmotisches Demyelinisierungssyndrom. Keine Zelle (0,0%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,01. Signifikante Werte ($p<0,05$) markiert mit „*“.

In der Auswertung der radiologischen Bildgebung der Patienten ohne Hyponatriämie bei Aufnahme im Vorstellungszeitraum vom 01.01.2013 bis 31.03.2019 können radiologische Korrelate einer Demyelinisierungsreaktion in 23 Fällen nachgewiesen werden. Als auslösende Pathologie wird am häufigsten eine Multiple Sklerose identifiziert, in vier Fällen ergibt sich als auslösender Faktor jedoch eine Hyponatriämie im Zeitraum von 8 Tagen bis 8 Monaten vor Aufnahme in der Vorgeschichte. Die typischen, prädispositionierenden Risikofaktoren können ebenfalls in der hyponatriämischen Kohorte beobachtet werden, nicht jedoch in allen anderen Fällen einer Myelinolyse. Auch die weiteren, in der Literatur beschriebenen Auslöser abseits der Hyponatriämie können, mit Ausnahme der Multiplen Sklerose, nicht beobachtet werden. Eine detaillierte Übersicht findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 7: Deskription der Subgruppe mit gesicherten osmotischem Demyelinisierungssyndrom (gesicherte-ODS-Subgruppe, n=11)

Alter	Geschlecht	PNa bei Aufnahme	PNa Zeitpunkt 24h	Überkorrektur	Ätiologie	pontin/extrapontin	Malnutrition	Alkohol	Lebererkrankung	Hypokaliämie
49	m	113	123,6	ja	Hypovolämie	p + e	nein	ja	ja	ja
59	m	109	120,0	ja	Hypervolämie	p + e	nein	ja	ja	nein
65	m	109	119,4	ja	Hypovolämie	p	ja	ja	nein	nein
68	w	120	124,2	nein	Hypovolämie	p + e	nein	nein	nein	ja
64	w	123	127,3	nein	SIADH	p	nein	ja	nein	ja
62	m	121	124,6	nein	SIADH	p	nein	nein	nein	nein
61	w	113	117,7	nein	SIADH	p + e	nein	nein	ja	ja
82	m	109	125,9	ja	Hypovolämie	p	nein	nein	nein	nein
71	w	106	120,2	ja	TAH	e	nein	nein	nein	nein
28	w	120	136,0	ja	Wasserintoxikation	p + e	nein	nein	nein	nein
65	w	113	123,1	ja	Wasserintoxikation	p + e	nein	nein	nein	ja

Beschreibung: Deskription der gesicherten-ODS-Subgruppe (n=11), Alter in Jahren, PNa: Plasmanatrium in mmol/l, Überkorrektur: Natriumanstieg >8mmol/l zum Zeitpunkt 24h, TAH = Thiazid-induzierte HN.

Tabelle 8: Klinische Merkmale der Patienten mit ODS ohne gleichzeitig bestehende Hyponatriämie

Vorstellungszeitraum: 01.01.2013 - 31.03.2019

Alter (Jahren)	Geschlecht	pontin/ extrapontin	Ätiologie	frühere Hyponatriämie dokumentiert			ODS-Risikofaktoren		
				[Na ⁺] (mmol/l)	Zeitraum der HN	Überkorrektur	Malnutrition	Alkoholismus	Hepatopathie
39	m	p + e	Hyponatriämie	profunde HN	8 Monate	ja	nein	ja	nein
74	w	p	Hyponatriämie	118	8 Tage	unklar	nein	ja	nein
54	m	p	Hyponatriämie	124	2 Monate	unklar	nein	nein	ja
50	w	p	NMOSD + HN	104	38 Tage	ja	nein	nein	ja
27	w	e	MS				nein	nein	nein
47	w	e	MS				nein	nein	nein
28	w	e	MS				nein	nein	nein
61	w	e	MS				nein	nein	nein
50	w	e	MS				nein	nein	nein
44	m	e	MS				nein	nein	nein
67	w	e	MS				nein	nein	nein
49	m	e	MS				nein	nein	nein
68	m	e	MS				nein	nein	nein
42	w	e	MS				nein	nein	nein
57	w	e	MS				nein	nein	nein
34	m	e	MS				nein	nein	nein
27	w	e	MS				nein	nein	nein
38	m	e	MS				nein	nein	nein
52	w	e	CIS				nein	nein	nein
51	w	e	CIS				nein	nein	nein
50	w	e	PML				nein	nein	nein
84	w	p + e	Ischämie				nein	nein	nein
63	m	p	unklar				nein	nein	nein

Beschreibung: Patienten mit ODS im Vorstellungszeitraum 01.01.2013 - 31.03.2019 ohne gleichzeitig bestehende Hyponatriämie. Überkorrektur: Natriumanstieg >8mmol/l zum Zeitpunkt 24h, NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung, HN: Hyponatriämie, MS: Multiple Sklerose, CIS: Klinisch isoliertes Syndrom, PML: Progressive multifokale Leukencephalopathie, ODS: osmotisches Demyelinisierungssyndrom.

4.3. Logistische Regressionsanalysen: Identifikation von Prädiktoren

Zur besseren Einordnung der in der Literatur benannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines ODS berechnen wir logistische Regressionsanalysen mit Korrektur nach Firth (Modell 1). Aufgrund der etwas höheren Ereignisrate verwenden wir hierfür die mögliche-ODS-Subgruppe, bestehend aus n=28 Patientenfälle. Unabhängige Variablen sind der initiale Natriumwert, der zusammengesetzte Risikofaktor: Vorhandensein von wenigstens einem der folgenden Faktoren: Malnutrition, Hepatopathie, Alkoholismus, Hypokaliämie sowie eine therapeutische Überkorrektur (definiert als Natriumanstieg >8mmol/l zum Zeitpunkt 24h).

Im ersten Modell erfolgt die Analyse am Gesamtdatensatz der 852 Patienten, in der zweiten Analyse (Sensitivitätsanalyse) wird der reduzierte Datensatz mit erwartbar höherer Genauigkeit der Natriumanstiegsgeschwindigkeit herangezogen.

In der primären Analysegruppe mit n=852 Patienten zeigt sich lediglich der zusammengesetzte Risikofaktor positiv prädiktiv (Tabelle 9).

Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse nach Firth, Modell 1

(n = 852, 28 mögliche-ODS-Subgruppe)

	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
[Na ⁺] bei Aufnahme (mmol/l)	0,91 (0,86, 0,98)	0,009*	0,94 (0,88, 1,00)	0,062
Risikofaktor	2,64 (1,25, 5,79)	0,011*	2,43 (1,14, 5,37)	0,021*
Überkorrektur	2,01 (0,96, 4,35)	0,064	1,65 (0,74, 3,69)	0,219

Beschreibung: Logistische Regressionsanalyse nach Firth für die primäre Studiengruppe (n=852) mit der mögliche-ODS-Subgruppe als abhängige Variable. Das Multivariable Modell beinhaltet die Natriumkonzentration bei Aufnahme, Risikofaktor definiert als das Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Faktoren: Malnutrition, Alkoholismus, Hepatopathie, Hypokaliämie bei Vorstellung ($\leq 3,5$ mmol/l), Überkorrektur (Natriumanstieg >8mmol/l zum Zeitpunkt 24h). Überkorrektur: Natriumanstieg >8mmol/l zum Zeitpunkt 24h. Odds ratio (OR) angegeben als Änderung pro Einheit der numerischen Variablen. CI: Konfidenzintervall, Signifikante Werte ($p < 0,05$) markiert mit „*“.

Der Datensatz für die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 10) beinhaltet n=475 Patienten. Es werden nur Fälle inkludiert, die eine Verlaufsnatriumbestimmung innerhalb eines Zeitraums von 18-30h nach initialer Natriumdiagnostik erhalten. Das Ziel ist es eine genauere Schätzung des 24h-Natriumwertes zu erwirken. Hier präsentiert sich eine therapeutische Überkorrektur als wichtigster Prädiktor für die spätere Entwicklung eines ODS (Tabelle 10). Der zusammengesetzte Risikofaktor ist auch hier signifikant.

Tabelle 10: Logistische Regressionsanalyse nach Firth, Modell 2

(n = 475, 21 mögliche-ODS-Subgruppe)

	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
[Na ⁺] bei Aufnahme (mmol/l)	0,91 (0,85, 0,98)	0,011*	0,96 (0,89, 1,04)	0,289
Risikofaktor	2,60 (1,10, 6,52)	0,03*	2,48 (1,02, 6,32)	0,045*
Überkorrektur	4,84 (1,92, 14,25)	<0,001*	4,20 (1,55, 12,92)	0,004*

Beschreibung: Logistische Regressionsanalyse nach Firth für reduzierte Subgruppe (n=475), welche eine Natriumbestimmung im Zeitraum 18-30h nach initialer Natriumdiagnostik erhalten (genauere Schätzung des wahren 24h-Natriumwertes) mit der mögliche-ODS-Subgruppe als abhängige Variable. Das Multivariable Modell beinhaltet die Natriumkonzentration bei Aufnahme, Risikofaktor: definiert als das Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Faktoren: Malnutrition, Alkoholismus, Hepatopathie, Hypokaliämie bei Vorstellung ($\leq 3,5$ mmol/l), Überkorrektur (Natriumanstieg >8 mmol/l zum Zeitpunkt 24h). Überkorrektur: Natriumanstieg >8 mmol/l zum Zeitpunkt 24h. Odds ratio (OR) angegeben als Änderung pro Einheit der numerischen Variablen, CI: Konfidenzintervall, Signifikante Werte ($p < 0,05$) markiert mit „*“.

4.4. Einfluss von Überkorrektur auf Mortalität und Hospitalisierungsdauer

Tabelle 11 veranschaulicht die Ergebnisse einer logistischen Regressionsanalyse bezogen auf die Mortalität im Index-Krankenhausaufenthalt als abhängige Variable. Hieraus ist zu entnehmen, dass weder ein niedriger initialer Natriumwert noch eine Überkorrektur eine signifikante Mortalitätssteigerung birgt.

Die lineare Regressionsanalyse bezogen auf die Hospitalisierungsdauer schließt eine signifikante Assoziation zwischen Korrekturrate und Hospitalisierungsdauer bei sowohl hohem p-Wert als auch niedrigem R^2 aus (Tabelle 12).

Tabelle 11: Logistische Regressionsanalyse bezogen auf Mortalität im Index-Krankenhausaufenthalt als abhängige Variable

	Univariable Modell		Multivariable Modell	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Alter (Jahren)	0,98 (0,97, 1,00)	0,01	0,98 (0,97, 1,00)	0,02
Weibliches Geschlecht	0,70 (0,44, 1,11)	0,13	0,78 (0,49, 1,24)	0,29
[Na ⁺] bei Aufnahme (mmol/l)	1,04 (0,99, 1,10)	0,14	1,03 (0,98, 1,09)	0,30
[Na ⁺] Korrekturrate 6-10mmol/l/24h	Referenz		Referenz	
[Na ⁺] Korrekturrate <6mmol/l/24h	0,95 (0,56, 1,65)	0,84	0,89 (0,51, 1,57)	0,67
[Na ⁺] Korrekturrate >10mmol/l/24h	0,66 (0,33, 1,30)	0,23	0,66 (0,33, 1,30)	0,24

Beschreibung: Logistische Regressionsanalyse bezogen auf Mortalität im Index-Krankenhausaufenthalt als abhängige Variable. Odds Ratio (OR) angegeben als Änderung pro Einheit der numerischen Variablen. Signifikante Werte ($p < 0,05$) markiert mit „**“.

Tabelle 12: Lineare Regression bezogen auf Hospitalisierungsdauer (in Tagen) als abhängige Variable

	b	Std. Error	p
Intercept	34,12	15,38	0,03
Alter (Jahren)	-0,10	0,04	0,02
Weibliches Geschlecht	-0,45	1,14	0,70
[Na ⁺] bei Aufnahme (mmol/l)	-0,13	0,13	0,28
[Na ⁺] Korrekturrate 6-10mmol/l/24h	Referenz		
[Na ⁺] Korrekturrate <6mmol/l/24h	0,70	1,41	0,62
[Na ⁺] Korrekturrate >10mmol/l/24h	-1,81	1,59	0,26

Beschreibung: Lineare Regression bezogen auf Hospitalisierungsdauer (in Tagen) als abhängige Variable. b: Regressionskoeffizient. Adjustiertes R^2 0,003. Signifikante Werte ($p < 0,05$) markiert mit „**“.

5. Diskussion

5.1. Das Osmotische Demyelinisierungssyndrom, ein Wiederaufflammen der Debatte

Das Ziel der durchgeführten Studie ist es, die Inzidenz des ODS bzw. dessen charakteristische Symptomatik sowie die therapeutische Überkorrektur als bedeutsamen Risikofaktor bei zuvor profund-hyponatriämien Patienten zu untersuchen.

Die Studienklientel setzt sich dabei aus einer großen Patientenpopulation (n=852) zusammen, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 in der ZNA der Uniklinik Köln mit einem Natrium $\leq 125 \text{ mmol/l}$ vorstellen und retrospektiv ausgewertet werden. Wir können zeigen, dass eine profunde Hyponatriämie einen geringen Anteil von nur n=1.101 (9,8%) von insgesamt 11.193 registrierten Patientenfällen mit einem Natrium $< 135 \text{ mmol/l}$ im Beobachtungszeitraum ausmacht.

Das ODS ist insgesamt eine seltene Erkrankung und tritt meist im Rahmen der Behandlung einer Hyponatriämie auf.³⁸ In der von uns beobachteten Kohorte können 11 Patienten mit ODS radiologisch gesichert werden (gesicherte-ODS-Subgruppe), dies entspricht einer Inzidenz von 1,2%. Auch wenn das Vollbild einer pontinen und extrapontinen Myelinolyse das klassische Bild darstellt, so wird das ODS doch primär als eine klinische Diagnose angesehen.¹⁸⁰ Dies ist begründet durch die häufig große Latenz zwischen dem Auftreten von Symptomen und Befunden in der Bildgebung. Die Erhebung von typischen, neurologisch-psychiatrischen Symptomen ist daher für eine korrekte Einschätzung der Inzidenz von großer Bedeutung^{56,181}. In unserer Studie finden sich in weiteren 17 Fällen typische Symptome, die auf ein ODS hinweisen (Tabelle 5). Gemeinsam entspricht dies einer Inzidenz von 3,3% (mögliche-ODS-Subgruppe). In den meisten Fällen (n=11) wird keine Bildgebung veranlasst, in 6 Fällen zeigt die radiologische Diagnostik keine Demyelinisierungszeichen.

In der retrospektiven Kohortenstudie von Georg et al. präsentiert sich eine deutlich niedrigere Inzidenz (0,6%).⁴³ Auch Aegisdottir et al. beschreiben in Ihrer großangelegten Studie eine Inzidenz in ähnlich geringer Größenordnung.³⁸ An anderer Stelle zeigen sich sogar noch niedrigere Inzidenzen.^{86,90} Methodisch gemeinsam haben diese Studien eine automatisierte Datenbankabfrage, entweder nach Diagnoseschlüssel oder Schlagwörtern. Unsere Studienergebnisse legen nahe, dass diese Art der Methodik unzureichend ist, um die wahre Inzidenz des ODS abzubilden.

Die Symptomatik der gesicherte-ODS-Subgruppe (n=11) im Vergleich zu den verbleibenden Patienten aus der mögliche-ODS-Subgruppe (n=17) unterscheidet sich in unserer Studie nicht wesentlich. Sie ist häufig unspezifisch und dezent. In beiden Gruppen werden am häufigsten Störungen des Bewusstseins wie Delir, Verwirrung oder kognitiver Einschränkung detektiert. Die klassischen motorischen Beeinträchtigungen wie eine fulminante Tetraparese, Dysarthrie

oder Dysphagie werden in unserer Studiengruppe selten beobachtet.^{28,72} Die Ähnlichkeit der verzeichneten Symptomatik in beiden Gruppen könnte einerseits dafür sprechen, dass die initiierte, unauffällige radiologische Diagnostik die Demyelinisierungserscheinungen aufgrund der bekannten zeitlichen Latenz nicht erfasst hat.⁷² Andererseits stützt die überwiegend unspezifische und vergleichsweise milde Symptomausprägung die Hypothese, dass die in der Literatur als gering beschriebene Inzidenz des ODS durch einen Selektionsbias bedingt ist.

Die mehrfach beschriebenen Prädispositionen für die Entwicklung einer Demyelinisierung aufgrund bestehender Komorbiditäten (Hypokaliämie, Hepatopathie, Alkoholismus und Malnutrition) können auch in unserer Studienpopulation nachgewiesen werden.^{29,38,43,57}

Eine therapeutische Überkorrektur (definiert als Natriumanstieg $>8\text{mmol/l}$ zum Zeitpunkt 24h) kann bei 341 (40%) Patienten beobachtet werden. In der Studie von Olsson und Kollegen wird in 27% der Fälle eine Überkorrektur, hier definiert als $>10\text{mmol/l/24h}$, beobachtet.⁸⁵ Arampatzis et al. berichten von einer Überkorrekturrate von 13%, hier definiert als $>12\text{mmol/l/24h}$.¹⁸² Sie stellt folglich ein häufiges Phänomen dar.

Weiterhin ergibt die logistische Regression, dass sich das initiale Natrium inversproportional zum Risiko für eine Überkorrektur im Verlauf verhält. Olsson et al. können in Ihrer Analyse zeigen, dass Patienten mit einem Natrium $<120\text{mmol/l}$ durchschnittlich zu einem höheren Natriumwert korrigiert werden als Patienten mit einem numerisch höheren initialen Natriumwert.⁸⁵ Ursächlich für dieses Phänomen könnte die erhöhte Bereitschaft zu einer aggressiveren Therapie bei Vorliegen von schwerer neurologischer Symptomatik sowie niedrigem initialen Natriumwert beim Behandler sein. Passenderweise zeigt sich in unserer Studie ein hoher Anteil an Symptomlast. Übereinstimmend mit diesem Erklärungsansatz können Cukoski et al. in einer Datenauswertung des Hyponatriämieregisters mittels eines gemischten linearen Modells an 3.460 Patienten zeigen, dass innerhalb der ersten 24h nach Einleitung der therapeutischen Maßnahmen die Natriumkonzentration zu Beginn stärker ansteigt und über die Zeit abflacht.¹⁸³ Alternativ, konkludieren die Autoren, könnte ein rapider initialer Anstieg durch einen bisher unbekannten körpereigenen Schutzmechanismus balanciert werden.¹⁸³

In der primären Studiengruppe kann bei Patienten mit therapeutischer Überkorrektur keine Assoziation mit Symptomen einer Demyelinisierung im weiteren klinischen Verlauf beobachtet werden. Die Extrapolation des 24h-Natriumwertes erfolgt mittels der etablierten Methode nach George et al.⁴³ Die im Weiteren konzipierte Sensitivitätsanalyse verfolgt das Ziel einer präziseren Identifikation therapeutisch überkorrigierter Patienten. Dafür wird ein reduziertes Datenset generiert, indem nur Patientenfälle berücksichtigt werden, welche eine Natriumverlaufsbestimmung in einem Zeitraum von 18-30h nach initialer Natriumdiagnostik erhalten. Die Sensitivitätsanalyse ergibt einen hoch signifikanten Zusammenhang von

therapeutischer Überkorrektur mit dem Auftreten von Demyelinisierungssymptomatik im weiteren klinischen Verlauf.

In der Studie von Seepathapathy et al. wird zur Identifikation überkorrigierter Patienten ebenfalls die oben beschriebene Formel nach George et al. verwendet.^{43,90}

Auch einige Studien der Übersichtsarbeit von Ayus et al. basieren ihre Berechnungen auf dieser Formel.^{43,87,184-186}

Die Ergebnisse unserer Sensitivitätsanalyse legen jedoch eine inadäquate Methodik zur Extrapolation des 24h-Natriumwerts nahe. Da die Zeitpunkte der Natriumverlaufsbestimmung variabel sind, wird die Natriumanstiegsgeschwindigkeit insbesondere bei Patienten, welche eine Kontrollbestimmung zeitlich sehr nah an der initialen Natriumdiagnostik oder sehr spät nach der 24h-Marke erhalten überschätzt. Diese Fälle werden in der weiteren Analyse fälschlich als therapeutisch überkorrigiert gewertet und verzerren somit die Ergebnisse. Unsere Methodik scheint robuster gegenüber diesem Bias zu sein.

Darüber hinaus können wir keine signifikante Mortalitätssteigerung oder verlängerte Hospitalisierungsdauer bei schnelleren ($>10\text{mmol/l/24h}$) oder langsamen ($<6\text{mmol/l/24h}$) Therapieregimen im Vergleich zur gemeinhin empfohlenen Korrekturrate von $6\text{--}10\text{mmol/l/24h}$ feststellen.^{1,29} Dies steht ebenfalls im Gegensatz zu den Ergebnissen von Seethapathy et al. sowie Ayus et al., die mit dieser Beobachtung für einen rapiden Natriumausgleich advozieren.^{87,90}

Unsere Ergebnisse reihen sich in die aktuell wiederbelebte Debatte um die Notwendigkeit von Therapierestriktionen bei profund-hyponatriäm Patienten ein. Die Erneuerung der Diskussion basiert auf der kürzlich erneut bestätigten Erkenntnis, dass die Inzidenz des ODS sehr gering ist. Es wird argumentiert, dass die Sorge vor dem möglichen Auftreten dieser seltenen Komplikation einer potenziell lebensrettenden Natriumkorrektur im Wege steht.^{86,90} McMillan et al. gehen sogar so weit und bezweifeln das osmolare Trauma der therapeutischen Überkorrektur als hauptursächlich für die Entstehung eines ODS. An anderer Stelle wird daher eine Namensänderung verlangt.¹⁸⁷ Basierend auf der Erkenntnis, dass ein Großteil der profund-hyponatriäm Patienten über den gemeinhin als sicher geltenden Grenzwert korrigiert wird ohne folgende Demyelinisierungsreaktion, wird eine Anpassung der Korrekturgrenzen gefordert.^{1,187,188}

Eine Liberalisierung der empfohlenen Korrekturrate oder gar ein forcierter Natriumausgleich kann auf Grundlage dieser Arbeit nicht als sinnvoll angesehen werden. Eine vorsichtige Therapie bietet im Hinblick auf den zeitlichen Kontext die Möglichkeit zur Differentialdiagnostik und damit zur ursachenspezifischen Therapie. Darüber hinaus ist die Korrekturrate letztlich der einzig iatrogen beeinflussbare, potenzielle Risikofaktor. Sterns et al. kritisieren zudem richtigerweise, dass die jüngst publizierte, oben genannte Studie von McMillan et al. größtenteils

eine Studienklientel mit nur moderater Natriumerniedrigung untersucht.^{86,189} Zudem wird, aufgrund des recht knapp gewählten Nachbeobachtungsintervall zur Detektion einer Demyelinisierungsreaktion, ein Bestätigungsfehler mit Ursprung im retrospektiven Studiendesign moniert. Unter Bezugnahme auf nicht signifikante Mortalitätsratenunterschiede wird auch hier für eine Korrektur innerhalb der etablierten Korrekturgrenzen plädiert, um das Risiko für fatale Komplikationen so gering wie möglich zu halten.¹⁸⁹

5.2. Limitationen

Die größte Limitation der von uns durchgeführten Arbeit ist das retrospektive Studiendesign. Die den Ergebnissen zugrundeliegenden Daten werden von uns aus der ärztlichen Routinedokumentation erhoben, welche nicht unter dem Aspekt der späteren systematischen Auswertung geführt wird. Folglich können initiale und im späteren klinischen Verlauf aufgetretene Symptome nur bei expliziter Erwähnung im Entlass- bzw. Verlegungsbrief als positiv gewertet werden, unabhängig davon, ob diese möglicherweise aufgetreten sind. Auch Informationen über Therapie, den folgenden klinischen Verlauf sowie bestimmte Laborparameter verbleiben trotz größter Anstrengungen teilweise lückenhaft. Darüber hinaus ist eine Unterscheidung der Hyponatriämie in chronische oder akute Genese nur in den seltensten Fällen möglich.

Aufgrund unseres Studienentwurfes kann nur eine Korrelation und keine Kausalität aus der statistischen Analyse abgeleitet werden. Unsere Ergebnisse bieten daher nur einen ersten Anhalt auf mögliche klinische Einflussfaktoren und bedürfen weiterer Validierung durch zukünftig durchgeführte prospektive, am besten multizentrische Forschungsbemühungen.

Das Auftreten eines ODS verbleibt ein seltenes Ereignis, was eine statistische Erfassung schwierig gestaltet. Entsprechend vorsichtig sollte daher die Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die ODS-Fälle erfolgen. Sie unterliegt potenziell einer hohen Fehleranfälligkeit und birgt eine gewisse Verallgemeinerungsproblematik. Ergänzend sollte zudem berücksichtigt werden, dass eine definitive radiologische Diagnose nur in den wenigsten Fällen erfolgt.

5.3. Schlussfolgerung

Das ODS ist eine seltene, jedoch schwerwiegende und potenziell vermeidbare Komplikation der Therapie einer tiefen Hyponatriämie. Nicht alle Patienten sind, aus bisher noch unklaren Gründen, gleich anfällig für die Entwicklung im weiteren klinischen Verlauf. Die Rolle einer therapeutischen Überkorrektur, als einziger beeinflussbarer Risikofaktor, in der Pathogenese bleibt weiterhin ungeklärt. Bei fehlendem Hinweis für einen nachteiligen Effekt, ist daher ausgehend von den hier vorgelegten Daten weiterhin ein zurückhaltendes Therapieregime angezeigt.

6. Literaturverzeichnis

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; **170**(3): G1-47.
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and Prevalence of Hyponatremia. *The American Journal of Medicine* 2006; **119**(7, Supplement 1): S30-S5.
3. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clinical Endocrinology* 2007; **66**(3): 367-72.
4. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *Qjm* 2006; **99**(8): 505-11.
5. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; **119**(1): 71.e1-8.
6. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Qjm* 2008; **101**(7): 583-8.
7. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; **122**(9): 857-65.
8. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hyponatremic Encephalopathy. *The American Journal of Medicine* 1997; **102**(1): 67-77.
9. Callahan MA, Do HT, Caplan DW, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 2009; **121**(2): 186-91.
10. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**(6): 1601-8.
11. Amin A, Deitelzweig S, Christian R, et al. Evaluation of incremental healthcare resource burden and readmission rates associated with hospitalized hyponatremic patients in the US. *Journal of Hospital Medicine* 2012; **7**(8): 634-9.
12. Shea AM, Hammill BG, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Medical costs of abnormal serum sodium levels. *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**(4): 764-70.
13. Aviram A, Pfau A, Czaczkes JW, Ullmann TD. Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *The American Journal of Medicine* 1967; **42**(4): 648-50.
14. Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF. Maltose-Induced Hyponatremia. *Annals of Internal Medicine* 1993; **118**(7): 526-8.

15. Anderson RJ, Chung H-M, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: A Prospective Analysis of Its Epidemiology and the Pathogenetic Role of Vasopressin. *Annals of Internal Medicine* 1985; **102**(2): 164-8.
16. Schmidt BMW. Die häufigsten Elektrolytstörungen in der Notaufnahme. *Der Internist* 2015; **56**(7): 753-9.
17. DeFronzo RA, Thier SO. Pathophysiologic Approach to Hyponatremia. *Archives of Internal Medicine* 1980; **140**(7): 897-902.
18. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the Brain. *Kidney International Reports* 2018; **3**(1): 24-35.
19. Melton JE, Patlak CS, Pettigrew KD, Cserr HF. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1987; **252**(4): F661-F9.
20. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991; **88**(1): 303-9.
21. Strange K, Jackson PS. Swelling-activated organic osmolyte efflux: A new role for anion channels. *Kidney International* 1995; **48**(4): 994-1003.
22. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of Cell Volume in Health and Disease. *New England Journal of Medicine* 1995; **333**(19): 1260-7.
23. Arieff AI, Llach F, Massry SG. NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AND MORBIDITY OF HYPONATREMIA: CORRELATION WITH BRAIN WATER AND ELECTROLYTES. *Medicine* 1976; **55**(2).
24. Weissman PN, Shenkman L, Gregerman RI. Chlorpropamide hyponatremia: drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity. *N Engl J Med* 1971; **284**(2): 65-71.
25. McCance RA, Mellanby E. Experimental sodium chloride deficiency in man. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences* 1936; **119**(814): 245-68.
26. Malandrini S, Lava SAG, Bianchetti MG, et al. Which laboratory technique is used for the blood sodium analysis in clinical research? A systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2021; **59**(9): 1501-6.
27. Aziz F, Sam R, Lew SQ, et al. Pseudohyponatremia: Mechanism, Diagnosis, Clinical Associations and Management. *J Clin Med* 2023; **12**(12).
28. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central Pontine Myelinolysis: A Hitherto Undescribed Disease Occurring in Alcoholic and Malnourished Patients. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 1959; **81**(2): 154-72.
29. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; **126**(10 Suppl 1): S1-42.

30. Norenberg MD, Papendick RE. Chronicity of hyponatremia as a factor in experimental myelinolysis. *Ann Neurol* 1984; **15**(6): 544-7.
31. Nicaise C, Marneffe C, Bouchat J, Gilloteaux J. Osmotic Demyelination: From an Oligodendrocyte to an Astrocyte Perspective. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; **20**(5).
32. Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metabolic Brain Disease* 2010; **25**(1): 97-106.
33. Bouchat J, Couturier B, Marneffe C, et al. Regional oligodendrocytopathy and astrocytopathy precede myelin loss and blood-brain barrier disruption in a murine model of osmotic demyelination syndrome. *Glia* 2018; **66**(3): 606-22.
34. Gankam-Kengne F, Couturier BS, Soupart A, Brion JP, Decaux G. Osmotic Stress-Induced Defective Glial Proteostasis Contributes to Brain Demyelination after Hyponatremia Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**(6): 1802-13.
35. Lien YH. Role of organic osmolytes in myelinolysis. A topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *The Journal of Clinical Investigation* 1995; **95**(4): 1579-86.
36. O'Brien DP, Kroll RA, Johnson GC, Covert SJ, Nelson MJ. Myelinolysis After Correction of Hyponatremia in Two Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1994; **8**(1): 40-8.
37. Kleinschmidt-DeMasters BK, Rojiani AM, Filley CM. Central and Extrapontine Myelinolysis: Then...and Now. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2006; **65**(1): 1-11.
38. Aegisdottir H, Cooray C, Wirdefeldt K, Piehl F, Sveinsson O. Incidence of osmotic demyelination syndrome in Sweden: A nationwide study. *Acta Neurol Scand* 2019; **140**(5): 342-9.
39. Sterns RH, Cappuccino JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; **4**(8): 1522-30.
40. Sterns RH. Severe Symptomatic Hyponatremia: Treatment and Outcome. *Annals of Internal Medicine* 1987; **107**(5): 656-64.
41. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS. Osmotic Demyelination Syndrome Following Correction of Hyponatremia. *New England Journal of Medicine* 1986; **314**(24): 1535-42.
42. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccino JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**(6): 1110-7.
43. George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR. Risk Factors and Outcomes of Rapid Correction of Severe Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; **13**(7): 984-92.
44. Gwinup G, Chelvam R, Jabola R, Meister L. Beer drinker's hyponatremia. Inappropriate concentration of the urine during ingestion of beer. *Calif Med* 1972; **116**(3): 78-81.

45. Sanghvi SR, Kellerman PS, Nanovic L. Beer potomania: an unusual cause of hyponatremia at high risk of complications from rapid correction. *Am J Kidney Dis* 2007; **50**(4): 673-80.
46. Ashrafian H, Davey P. A review of the causes of central pontine myelinosis: yet another apoptotic illness? *Eur J Neurol* 2001; **8**(2): 103-9.
47. DeLuca GC, Nagy Z, Esiri MM, Davey P. Evidence for a role for apoptosis in central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol* 2002; **103**(6): 590-8.
48. Siegler JE, Wang AR, Vanderwerf JD. Normonatremic osmotic demyelination in the setting of acquired immune deficiency syndrome and malnutrition: case report and literature review. *J Neurovirol* 2016; **22**(6): 876-9.
49. Hagiwara K, Okada Y, Shida N, Yamashita Y. Extensive central and extrapontine myelinolysis in a case of chronic alcoholism without hyponatremia: a case report with analysis of serial MR findings. *Intern Med* 2008; **47**(5): 431-5.
50. Mochizuki H, Masaki T, Miyakawa T, et al. Benign type of central pontine myelinolysis in alcoholism--clinical, neuroradiological and electrophysiological findings. *J Neurol* 2003; **250**(9): 1077-83.
51. Lampl C, Yazdi K. Central Pontine Myelinolysis. *European Neurology* 2002; **47**(1): 3-10.
52. McKee AC, Winkelman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 1988; **38**(8): 1211-7.
53. Souza Ad, Desai PK. More often striatal myelinolysis than pontine? A consecutive series of patients with osmotic demyelination syndrome. *Neurological Research* 2012; **34**(3): 262-71.
54. Lee TM, Cheung CC, Lau EY, Mak A, Li LS. Cognitive and emotional dysfunction after central pontine myelinolysis. *Behav Neurol* 2003; **14**(3-4): 103-7.
55. Price BH, Mesulam MM. Behavioral manifestations of central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 1987; **44**(6): 671-3.
56. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004; **75**(suppl 3): iii22.
57. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *European Journal of Neurology* 2014; **21**(12): 1443-50.
58. McGraw P, Edwards-Brown MK. Reversal of MR Findings of Central Pontine Myelinolysis. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1998; **22**(6).
59. 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011; **82**(3): 326.

60. Kiley MA, King M, Burns RJ. Central pontine myelinolysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 1999; **6**(2): 155-7.
61. Lambeck* J, Hieber* M, Dreßing* A, Niesen* W-D. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International* 2019; **116**(35-36): 600-.
62. Kumar S, Fowler M, Gonzalez-Toledo E, Jaffe SL. Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res* 2006; **28**(3): 360-6.
63. Gocht A, Colmant HJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 1987; **6**(6): 262-70.
64. Bourgouin PM, Chalk C, Richardson J, Duang H, Vezina JL. Subcortical white matter lesions in osmotic demyelination syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; **16**(7): 1495-7.
65. Lv X, Hong Q, Lin X, Chen W, Tian Y. Osmotic Demyelination Syndrome: Clinical, Neuroimaging Characteristics, and Outcomes in a Series of 18 Cases. *Biomed Res Int* 2021; **2021**: 9944632.
66. Laubenberger J, Schneider B, Ansorge O, et al. Central pontine myelinolysis: clinical presentation and radiologic findings. *European Radiology* 1996; **6**(2): 177-83.
67. de Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism & Related Disorders* 2013; **19**(8): 709-16.
68. Newell KL, Kleinschmidt-DeMasters BK. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; **142**(1): 134-9.
69. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen W-D. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl International* 2019; **116**(35-36): 600-6.
70. Menger H, Jörg J. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n = 44). *Journal of Neurology* 1999; **246**(8): 700-5.
71. Chalela J, Kattah J. Catatonia due to central pontine and extrapontine myelinolysis: case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**(5): 692-3.
72. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75 Suppl 3**(Suppl 3): iii22-8.
73. Yamashita C, Shigeto H, Maeda N, Torii T, Ohyagi Y, Kira J. A Case of Central Pontine Myelinolysis Caused by Hypophosphatemia Secondary to Refeeding Syndrome. *Case Rep Neurol* 2015; **7**(3): 196-203.
74. Laurenro R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; **126**(1): 57-62.

75. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney International* 2015; **88**(1): 167-77.
76. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, et al. Clinical Course of Patients With Hyponatremia and Decompensated Systolic Heart Failure and the Effect of Vasopressin Receptor Antagonism With Tolvaptan. *Journal of Cardiac Failure* 2013; **19**(6): 390-7.
77. Rossi J, Bayram M, Udelson JE, et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Cardiac Care* 2007; **9**(2): 82-6.
78. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. *The American Journal of Medicine* 2009; **122**(9): 857-65.
79. Amin A, Deitelzweig S, Christian R, et al. Evaluation of incremental healthcare resource burden and readmission rates associated with hospitalized hyponatremic patients in the US. *J Hosp Med* 2012; **7**(8): 634-9.
80. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009; **29**(3): 282-99.
81. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; **55**(2): 121-9.
82. Ayus JC, Olivero JJ, Frommer JP. Rapid correction of severe hyponatremia with intravenous hypertonic saline solution. *Am J Med* 1982; **72**(1): 43-8.
83. Gankam Kengne F, Soupart A, Pochet R, Brion J-P, Decaux G. Re-induction of hyponatremia after rapid overcorrection of hyponatremia reduces mortality in rats. *Kidney International* 2009; **76**(6): 614-21.
84. Soupart A, Penninckx R, Crenier L, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Prevention of brain demyelination in rats after excessive correction of chronic hyponatremia by serum sodium lowering. *Kidney International* 1994; **45**(1): 193-200.
85. Olsson K, Öhlin B, Melander O. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. *European Journal of Internal Medicine* 2013; **24**(2): 110-6.
86. MacMillan TE, Shin S, Topf J, et al. Osmotic Demyelination Syndrome in Patients Hospitalized with Hyponatremia. *NEJM Evid* 2023; **2**(4): EVIDoA2200215.
87. Ayus JC, Moritz ML, Fuentes NA, et al. Correction Rates and Clinical Outcomes in Hospitalized Adults With Severe Hyponatremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med* 2025; **185**(1): 38-51.
88. Tandukar S, Sterns RH, Rondon-Berrios H. Osmotic Demyelination Syndrome following Correction of Hyponatremia by ≤ 10 mEq/L per Day. *Kidney360* 2021; **2**(9).

89. Koul PA, Khan UH, Jan RA, et al. Osmotic demyelination syndrome following slow correction of hyponatremia: Possible role of hypokalemia. *Indian J Crit Care Med* 2013; **17**(4): 231-3.
90. Seethapathy H, Zhao S, Ouyang T, et al. Severe Hyponatremia Correction, Mortality, and Central Pontine Myelinolysis. *NEJM Evid* 2023; **2**(10): EVIDo2300107.
91. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama* 2013; **310**(20): 2191-4.
92. Gilbert EH, Lowenstein SR, Koziol-McLain J, Barta DC, Steiner J. Chart reviews in emergency medicine research: Where are the methods? *Ann Emerg Med* 1996; **27**(3): 305-8.
93. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; **370**(9596): 1453-7.
94. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; **2**(7872): 81-4.
95. Ye W, Huang W, Chen L, et al. Pituitary tumor apoplexy associated with extrapontine myelinolysis during pregnancy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; **100**(10): e25075.
96. Wijayabandara M, Appuhamy S, Weerathunga P, Chang T. Effective treatment of osmotic demyelination syndrome with plasmapheresis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021; **15**(1): 6.
97. Saunders I, Williams DM, Ruslan AM, Min T. Osmotic demyelination syndrome following slow correction of hyponatraemia. *BMJ Case Rep* 2021; **14**(8).
98. Nguyen PC, Dunstan M, Kumar B, Low MSY. Rare case of diffuse large B-cell lymphoma presenting with central pontine myelinolysis. *BMJ Case Rep* 2021; **14**(9).
99. Kalampokini S, Artemiadis A, Zis P, et al. Osmotic demyelination syndrome improving after immune-modulating treatment: Case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; **208**: 106811.
100. Han SC, Katus L, Frucht S. Dramatic Response to Pramipexole in Delayed-Onset Parkinsonism from Osmotic Demyelinating Syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2020; **10**: 9.
101. Elshafei M, Danjuma MI, Tahir RE. Therapeutic challenges in the management of osmotic demyelination syndrome: A case report of a favorable outcome from a tertiary center. *Medicine (Baltimore)* 2020; **99**(24): e20283.
102. Chong A, Ha JM, Chung JY, Kim H, Cho YS. Follow-Up of Brain Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) in a Case of Seizure Caused by Osmotic Demyelination Syndrome. *Am J Case Rep* 2020; **21**: e923406.

103. Zhu J, Al-Alkim F, Hussaini T, et al. Occult central pontine myelinolysis post liver transplant: A consequence of pre-transplant hyponatremia. *Ann Hepatol* 2019; **18**(4): 651-4.
104. Hsu YL, Hsieh CE, Lin KH, et al. Central Pontine Myelinolysis After Living-Donor Liver Transplant: A Report of 2 Cases. *Exp Clin Transplant* 2019; **17**(4): 564-7.
105. Ho PL, Chen YC, Teng CH, Wu CC, Huang P. Acute parkinsonism as an unexpected consequence of pituitary adenoma resection: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; **98**(17): e15261.
106. Gayathri DK, Dhayalen K, Chia YK, Fung YK. Plasmapheresis to treat Osmotic Demyelination Syndrome from overly rapid plasma sodium correction. *Med J Malaysia* 2019; **74**(4): 331-2.
107. Perikal PJ, Jagannatha AT, Khanapure KS, Furtado SV, Joshi KC, Hegde AS. Extrapontine Myelinolysis and Reversible Parkinsonism After Hyponatremia Correction in a Case of Pituitary Adenoma: Hypopituitarism as a Predisposition for Osmotic Demyelination. *World Neurosurg* 2018; **118**: 304-10.
108. Abdul Halim S, Mohd Amin NA. Treatment response in osmotic demyelination syndrome presenting as severe parkinsonism, ptosis and gaze palsy. *BMJ Case Rep* 2018; **2018**.
109. Wicke F, Moreitz S, Weidauer S. Osmotic Demyelination Syndrome due to Severe Hyponatremia Mimicking Hypoxic Encephalopathy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2017; **85**(4): 212-5.
110. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Orozco-Fernández R, Machado-Linde F, Nieto-Díaz A. Central pontine myelinolysis during pregnancy: Pathogenesis, diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol* 2017; **37**(3): 273-9.
111. 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**(6): 733-6.
112. Stetkarova I, Svobodova Z, Soltez J, Svatova J. Extrapontine myelinolysis manifested selectively by acute severe parkinsonian syndrome. Case Report. *Neuro Endocrinol Lett* 2016; **37**(6): 415-8.
113. Xu DH, Yuan M, Wang JW, Hu YZ. Osmotic demyelination syndrome after correction of severe hyponatremia associated with pituitrin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; **53**(5): 408-11.
114. Penders TM, Stanciu CN, Ganpat P, Ingersoll JA. Psychogenic polydipsia, hyponatremia and osmotic myelinolysis. *BMJ Case Rep* 2015; **2015**.
115. Gupta VA, Karnik N, Itolika M, Vekariya K. Extra-Pontine Myelinolysis in a Case of Pan-hypopituitarism Due to Empty Sella Syndrome. *J Assoc Physicians India* 2015; **63**(10): 86-7.
116. Zhuang L, Xu Z, Li Y, Luo B. Extrapontine myelinolysis associated with pituitrin: case report and literature review. *BMC Neurol* 2014; **14**: 189.

117. Yen HW, Wang JP, Lin PY, Lai MY, Lirng JF, Chao Y. Osmotic demyelination syndrome caused by normal saline correction in a patient admitted for gastric ulcer bleeding. *Acta Clin Belg* 2014; **69**(2): 149-51.
118. Wu JW, Wang PN, Lirng JF, Hsu RW, Chen WT. Extrapontine Myelinolysis in a patient with Primary Adrenal Insufficiency. *Acta Neurol Taiwan* 2014; **23**(4): 146-52.
119. Chungal KH, Raina H, Wani IY. Osmotic Demyelination Syndrome; Treated with Re Lowering of Serum Sodium. *Acta Neurol Taiwan* 2014; **23**(4): 138-42.
120. Achinger SG, Arieff AI, Kalantar-Zadeh K, Ayus JC. Desmopressin acetate (DDAVP)-associated hyponatremia and brain damage: a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**(12): 2310-5.
121. Malhotra K, Ortega L. Central pontine myelinolysis with meticulous correction of hyponatraemia in chronic alcoholics. *BMJ Case Rep* 2013; **2013**.
122. Rizvi I, Ahmad M, Gupta A, Zaidi N. Isolated extra pontine myelinolysis presenting as acute onset parkinsonism. *BMJ Case Rep* 2012; **2012**.
123. Jung NY, Lee JH. Secondary tics after osmotic demyelination syndrome involving both the striatum and the cerebral cortex. *J Clin Neurosci* 2012; **19**(1): 179-80.
124. Arciero S, Kempf C, Bernard F, Gosselin N. Cognition and functional performance in daily activities before and after pontine and extrapontine myelinolysis: a case study. *Neurocase* 2012; **18**(6): 496-502.
125. Pekic S, Doknic M, Miljic D, et al. Case seminar: a young female with acute hyponatremia and a sellar mass. *Endocrine* 2011; **40**(3): 325-31.
126. Górriz Gil C, Tuñón Gómez M, Escamilla C, et al. Central pontine myelinolysis as a cause of bilateral vocal fold immobility due to hyponatremia. *Laryngoscope* 2011; **121**(2): 332-4.
127. de Souza A. Akinetic-rigid syndrome due to extrapontine and pontine myelinolysis following appropriate correction of hyponatraemia. *J Clin Neurosci* 2011; **18**(4): 587-9.
128. Pietrini V, Mozzani F, Crafa P, Sivelli R, Cademartiri F, Crisi G. Central pontine and extrapontine myelinolysis despite careful correction of hyponatremia: clinical and neuropathological findings of a case. *Neurol Sci* 2010; **31**(2): 227-30.
129. Imoto S, Takeda A, Koyama K, Taguchi S, Horibe K, Nakamura H. Late occurrence of severe hyponatremia followed by extrapontine osmotic demyelination syndrome after successful conservative management of postpartum hemorrhage due to placenta accreta by uterine artery embolization. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23**(7): 742-6.
130. Gujjar A, Al-Mamari A, Jacob PC, Jain R, Balkhair A, Al-Asmi A. Extrapontine myelinolysis as presenting manifestation of adrenal failure: a case report. *J Neurol Sci* 2010; **290**(1-2): 169-71.

131. Zhang ZW, Kang Y, Deng LJ, et al. Therapy of central pontine myelinolysis following living donor liver transplantation: Report of three cases. *World J Gastroenterol* 2009; **15**(31): 3960-3.
132. Yun BC, Kim WR, Benson JT, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009; **49**(5): 1610-5.
133. Wu YC, Peng GS, Cheng CA, et al. (99m)Tc-TRODAT-1 and (123)I-IBZM SPECT studies in a patient with extrapontine myelinolysis with parkinsonian features. *Ann Nucl Med* 2009; **23**(4): 409-12.
134. Srimanee D, Bhidayasiri R, Phanthumchinda K. Extrapontine myelinolysis in preoperative sellar region tumor: report of two cases. *J Med Assoc Thai* 2009; **92**(11): 1548-53.
135. Spakowski M, Nikolic N, Giambarba C. [Ethanol, water, salt and coma]. *Praxis (Bern 1994)* 2009; **98**(16): 905-8.
136. Schuster M, Diekmann S, Klingebiel R, Volk T. Central pontine myelinolysis despite slow sodium rise in a case of severe community-acquired hyponatraemia. *Anaesth Intensive Care* 2009; **37**(1): 117-20.
137. Hawthorne KM, Compton CJ, Vaphiades MS, Roberson GH, Kline LB. Ocular motor and imaging abnormalities of midbrain dysfunction in osmotic demyelination syndrome. *J Neuroophthalmol* 2009; **29**(4): 296-9.
138. Snell DM, Bartley C. Osmotic demyelination syndrome following rapid correction of hyponatraemia. *Anaesthesia* 2008; **63**(1): 92-5.
139. Lin CM, Po HL. Extrapontine myelinolysis after correction of hyponatremia presenting as generalized tonic seizures. *Am J Emerg Med* 2008; **26**(5): 632.e5-6.
140. West W, Gilbert DT, Wilks RJ. Central myelinolysis in a patient with hyponatraemia. *West Indian Med J* 2007; **56**(4): 382-4.
141. Twardowschy CA, Bertolucci CB, Gracia Cde M. Pontine and extrapontine osmotic myelinolysis after the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; **65**(3b): 858-64.
142. Seok JI, Lee DK, Kang MG, Park JH. Neuropsychological findings of extrapontine myelinolysis without central pontine myelinolysis. *Behav Neurol* 2007; **18**(2): 131-4.
143. Roggendorf J, Burghaus L, Liu WC, et al. Belly dancer's syndrome following central pontine and extrapontine myelinolysis. *Mov Disord* 2007; **22**(6): 892-4.
144. Huang WY, Weng WC, Peng TI, Ro LS, Yang CW, Chen KH. Central pontine and extrapontine myelinolysis after rapid correction of hyponatremia by hemodialysis in a uremic patient. *Ren Fail* 2007; **29**(5): 635-8.

145. Gutenstein M. Osmotic myelinolysis syndrome after treatment of severe deamino arginine vasopressin-associated hyponatraemia: pitfalls in emergency medicine. *Emerg Med Australas* 2007; **19**(1): 68-70.
146. Bhat S, Koulaouzidis A, Haris M, Tan C. Central pontine myelinolysis. *Ann Hepatol* 2006; **5**(4): 291-2.
147. Okada K, Nomura M, Furusyo N, Otaguro S, Nabeshima S, Hayashi J. Amelioration of extrapontine myelinolysis and reversible parkinsonism in a patient with asymptomatic hypopituitarism. *Intern Med* 2005; **44**(7): 739-42.
148. Lasheen I, Doi SA, Al-Shoumer KA. Glucocorticoid replacement in panhypopituitarism complicated by myelinolysis. *Med Princ Pract* 2005; **14**(2): 115-7.
149. Dellabarca C, Servilla KS, Hart B, Murata GH, Tzamaloukas AH. Osmotic myelinolysis following chronic hyponatremia corrected at an overall rate consistent with current recommendations. *Int Urol Nephrol* 2005; **37**(1): 171-3.
150. Deleu D, Salim K, Mesraoua B, El Siddig A, Al Hail H, Hanssens Y. "Man-in-the-barrel" syndrome as delayed manifestation of extrapontine and central pontine myelinolysis: beneficial effect of intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* 2005; **237**(1-2): 103-6.
151. Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; **25**(2): 210-3.
152. Roldan-Valadez E, Osorio-Peralta S, Hernandez-Matinez P, Sandoval-Gonzalez C, Casian-Castellanos G. Early MRI findings of central pontine myelinolysis following "rapid" correction of hyponatraemia during diabetic ketoacidosis. A curious pontine lesion (2003:12b). *Eur Radiol* 2004; **14**(3): 549-51.
153. Takei Y, Akahane C, Ikeda S. Osmotic demyelination syndrome: reversible MRI findings in bilateral cortical lesions. *Intern Med* 2003; **42**(9): 867-70.
154. Tsai MH, Lu CS, Chen CJ, Tsai WP, Liou LB. Extrapontine myelinolysis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *J Formos Med Assoc* 2002; **101**(7): 505-8.
155. Shah VR, Parikh GP, Bhosale G. Central pontine myelinolysis: sequele of hyponatremia during transcervical resection of endometrium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; **46**(7): 914-6.
156. Lin SH, Chau T, Wu CC, Yang SS. Osmotic demyelination syndrome after correction of chronic hyponatremia with normal saline. *Am J Med Sci* 2002; **323**(5): 259-62.
157. Pirzada NA, Ali, II. Central pontine myelinolysis. *Mayo Clin Proc* 2001; **76**(5): 559-62.
158. Leens C, Mukendi R, Forêt F, Hacourt A, Devuyst O, Colin IM. Central and extrapontine myelinolysis in a patient in spite of a careful correction of hyponatremia. *Clin Nephrol* 2001; **55**(3): 248-53.

159. Sullivan AA, Chervin RD, Albin RL. Parkinsonism after correction of hyponatremia with radiological central pontine myelinolysis and changes in the basal ganglia. *J Clin Neurosci* 2000; **7**(3): 256-9.
160. Kumar SR, Mone AP, Gray LC, Troost BT. Central pontine myelinolysis: delayed changes on neuroimaging. *J Neuroimaging* 2000; **10**(3): 169-72.
161. Garde MM, Cowey A. "Deaf hearing": unacknowledged detection of auditory stimuli in a patient with cerebral deafness. *Cortex* 2000; **36**(1): 71-80.
162. Calakos N, Fischbein N, Baringer JR, Jay C. Cortical MRI findings associated with rapid correction of hyponatremia. *Neurology* 2000; **55**(7): 1048-51.
163. Susa S, Daimon M, Morita Y, et al. Acute intermittent porphyria with central pontine myelinolysis and cortical laminar necrosis. *Neuroradiology* 1999; **41**(11): 835-9.
164. Soupart A, Ngassa M, Decaux G. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia. *Clin Nephrol* 1999; **51**(6): 383-6.
165. Bernsen HJ, Prick MJ. Improvement of central pontine myelinolysis as demonstrated by repeated magnetic resonance imaging in a patient without evidence of hyponatremia. *Acta Neurol Belg* 1999; **99**(3): 189-93.
166. Seiser A, Schwarz S, Aichinger-Steiner MM, Funk G, Schnider P, Brainin M. Parkinsonism and dystonia in central pontine and extrapontine myelinolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**(1): 119-21.
167. Salvesen R. Extrapontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumour. *Acta Neurol Scand* 1998; **98**(3): 213-5.
168. Chuang YC, Chang CS, Hsu SP, Lin TK, Lui CC. Osmotic demyelination syndrome with two-phase movement disorders: case report. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1998; **21**(4): 526-30.
169. Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS, et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant* 1998; **12**(3): 263-9.
170. Strohmaier A, Fink GA, Hüppe T, Friedrich M. [Follow-up of central pontine myelinolysis with clinical remission]. *Radiologe* 1995; **35**(4): 294-6.
171. Steckler TL. Central pontine myelinolysis in a patient with bulimia. *South Med J* 1995; **88**(8): 858-9.
172. Pradhan S, Jha R, Singh MN, Gupta S, Phadke RV, Kher V. Central pontine myelinolysis following 'slow' correction of hyponatremia. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; **97**(4): 340-3.
173. Martin PJ, Young CA. Central pontine myelinolysis: clinical and MRI correlates. *Postgrad Med J* 1995; **71**(837): 430-2.

174. Hsu HY, Wang PY, Chia LG. Central pontine myelinolysis in chronic hyponatremic patient: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1995; **55**(1): 74-7.
175. Ellis SJ. Extrapontine myelinolysis after correction of chronic hyponatraemia with isotonic saline. *Br J Clin Pract* 1995; **49**(1): 49-50.
176. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med* 1994; **96**(5): 408-13.
177. Ikeda M, Takahashi K, Matsunaga T, Tsukagoshi H. Reversible white matter lesions in a patient with fulminant hepatitis and acute renal failure. *Intern Med* 1994; **33**(6): 360-2.
178. Karp BI, Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore)* 1993; **72**(6): 359-73.
179. Tison FX, Ferrer X, Julien J. Delayed onset movement disorders as a complication of central pontine myelinolysis. *Mov Disord* 1991; **6**(2): 171-3.
180. Sterns RH. Adverse Consequences of Overly-Rapid Correction of Hyponatremia. *Front Horm Res* 2019; **52**: 130-42.
181. Kleinschmidt-DeMasters BK, Alan Anderson C, Rubinstein D. Asymptomatic pontine lesions found by magnetic resonance imaging: Are they central pontine myelinolysis? *Journal of the Neurological Sciences* 1997; **149**(1): 27-35.
182. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med* 2012; **125**(11): 1125.e1-.e7.
183. Cukoski S, Osterholt T, Suárez V, et al. Sodium evolution in hyponatraemia: a mixed effects model analysis of the Hyponatraemia Registry. *European Journal of Endocrinology* 2023; **188**(6): 526-35.
184. Geoghegan P, Harrison AM, Thongprayoon C, et al. Sodium Correction Practice and Clinical Outcomes in Profound Hyponatremia. *Mayo Clinic Proceedings* 2015; **90**(10): 1348-55.
185. Turkmen E, Karatas A, Altindal M. Factors affecting prognosis of the patients with severe hyponatremia. *Nefrología (English Edition)* 2022; **42**(2): 196-202.
186. Mustajoki S. Severe hyponatraemia (P-Na < 116 mmol/l) in the emergency department: a series of 394 cases. *Internal and Emergency Medicine* 2023; **18**(3): 781-9.
187. Moritz ML, Ayus JC. Management of Hyponatremia in Various Clinical Situations. *Current Treatment Options in Neurology* 2014; **16**(9): 310.
188. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 1987; **317**(19): 1190-5.

189. Sterns RH, Rondon-Berrios H, Adrogué HJ, et al. Treatment Guidelines for Hyponatremia: Stay the Course. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2024; **19**(1).

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Selektionsprozess der primären Studiengruppe (n=825).....	30
Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der eingenommenen Dauermedikation in der primären Studiengruppe (n=825).....	31
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten in der primären Studiengruppe (n=852).....	32

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die möglichen Symptome eines ODS	17
Tabelle 2: Bestimmte Laborparameter in Untersuchungsmaterialien mit Referenzbereich ...	25
Tabelle 3: Schwere Symptomatik der tiefen Hyponatriämie bei Aufnahme	30
Tabelle 4: Ätiologie der Hyponatriämie in der primären Studiengruppe (n=825)	31
Tabelle 5: Beobachtete neurologisch-psychiatrische Symptomatik suggestiv für ein ODS (n=28).....	33
Tabelle 6: Kreuztabelle: ODS im Verlauf und zusammengesetzten Risikofaktor.....	34
Tabelle 7: Deskription der Subgruppe mit gesicherten osmotischem Demyelinisierungssyndrom (gesicherte-ODS-Subgruppe, n=11).....	36
Tabelle 8: Klinische Merkmale der Patienten mit ODS ohne gleichzeitig bestehende Hyponatriämie	37
Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse nach Firth, Modell 1	38
Tabelle 10: Logistische Regressionsanalyse nach Firth, Modell 2	39
Tabelle 11: Logistische Regressionsanalyse bezogen auf Mortalität im Index-Krankenhausaufenthalt als abhängige Variable.....	40
Tabelle 12: Lineare Regression bezogen auf Hospitalisierungsdauer (in Tagen) als abhängige Variable	40
Tabelle 13: Manuell erhobene Merkmale pro Fall	60
Tabelle 14: Patientenmerkmale der primären Studiengruppe (n=852).....	62

7.3. Studententabellen

Tabelle 13: Manuell erhobene Merkmale pro Fall

<i>Patientencharakteristika</i>		
Alter (Jahren)	Reanimation bei Ankunft	Tod
Geschlecht	Rettungsdienstliche Vorstellung	Hyponatriämie als Todesursache
Gewicht (kg) bei Aufnahme	Entwicklung der Hyponatriämie	
RR-Systole (mmHg) bei Aufnahme	Fachabteilung mit Erstkontakt	
RR-Diastole (mmHg) bei Aufnahme	Aufenthaltsdauer (Tage)	
Herzfrequenz (bpm) bei Aufnahme	Art der stationären Behandlung	
<i>Klinische Untersuchungsbefunde</i>		
Klinischer Volumenstatus	Aszites	
Wasserintoxikation	Ödeme	
Akutes Nierenversagen	Exsikkose	
<i>Symptome bei Aufnahme</i>		
Krampfanfall	<i>Andere neurologische Symptome:</i>	
Koma	Dysarthrie	Dyskinesien
Bewusstseinsveränderung	Dysphagie	Parkinsonismus
Atemdepression	Pseudobulbärparalyse	Schwindel
Erbrechen	Tetraparese	Sehstörung
Kopfschmerz	Hemiparese	
Psychiatrische Symptome	Augenmotilitätsstörungen	
	Locked-in Syndrom	
<i>Dauermedikation mit potenzieller Assoziation zur Hyponatriämie</i>		
NSAR	ACEi/ ARB	Opioide
PPI	Schleifendiuretika	Antineoplastika
Neuroleptika	Thiaziddiuretika	
Antikonvulsiva	Aldosteronantagonisten	
Antidepressiva	Glukokortikoide	
<i>Symptome im Verlauf mit Assoziation zum osmotischen Demyelinisierungssyndrom</i>		
Verwirrtheit	Kognitive Störung	Tetraparesen
Affektlabilität	Konzentrationsstörung	Tremor
Bewegungsstörung	Locked-In-Syndrom	Unangepasste
Krampfanfall	Masseterreflex	Gefühlsäußerungen
Antriebslosigkeit	Myoklonien	Vigilanzminderung
Störung der Sprache	Paralyse	Wesensveränderungen
Augenmotilitätsstörung	Pseudobulbärparalyse	
Delir	Psychose	
Demyelinisierung	Pupillenmotilität	
Dysphagie	Grimassieren	
Gedächtnisstörung	Heiserkeit	

Akinesie	Hyperreflexie
Ataxie	Pyramidenbahnzeichen
Dyskinesie	Rigor
Dystonie	Spastiken

Therapiemodalität

Isotone Lösung	Therapie mit Tolvaptan
Hypertone Lösung	Salztabletten
Flüssigkeitsrestriktion	Schleifendiuretika
Absetzen auslösender Medikation	Andere Therapien

Beschreibung: Manuell erhobene Patientenmerkmale pro Fall der primären Studiengruppe (n=852). RR: Blutdruckwert, bpm: Schläge pro Minute, NSAID: nicht-steroidale Antirheumatika, PPI: Protonenpumpenhemmer, ACEi: Angiotensin-konvertierendes-Enzym Inhibitoren, ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker.

Tabelle 14: Patientenmerkmale der primären Studiengruppe (n=852)

	Primäre Studiengruppe	N
Männliches Geschlecht, n (%)	412 (48,4)	852
Alter, Jahre, Median (IQR)	67 (57, 77)	852
Hospitalisierungsdauer, Tagen, Median (IQR)	6 (2, 13)	852
MAP, mmHg, Median (IQR)	93,7 (81,7, 107,1)	852
Herzfrequenz, bpm, Median (IQR)	80 (70, 95)	852
Intensivmedizinische Behandlung notwendig, n (%)	203 (23,8)	852
Verstorben, n (%)	93 (10,9)	852
120 mmol/l <[Na ⁺] ≤ 125mmol/l, n (%)	528 (62)	852
115 mmol/l <[Na ⁺] ≤ 120mmol/l, n (%)	211 (24,8)	852
[Na ⁺] ≤ 115 mmol/l, n (%)	113 (13,3)	852
Überkorrektur >8mmol/l/24h, n (%)	341 (40)	852
Überkorrektur >10mmol/l/24h, n (%)	243 (28,5)	852
<i>Ätiologie der Hyponatriämie, n (%)</i>		N
SIADH	312 (36,6)	852
Hypovoläme Hyponatriämie	230 (27)	852
Hypervoläme Hyponatriämie	190 (22,3)	852
Thiazid-assoziierte Hyponatriämie	83 (9,7)	852
Nierenerkrankung	16 (1,9)	852
Wasserintoxikation	21 (2,5)	852
<i>Symptome, n (%)</i>		N
Schwere neurologische Symptomatik	318 (37,3)	852
Koma	40 (4,7)	852
Epileptischer Anfall	54 (6,3)	852
Vigilanzminderung	152 (17,8)	852
Erbrechen	152 (17,8)	852
Keine/ moderate neurologische Symptome	534 (62,7)	852
Ateminsuffizienz	32 (3,8)	852
<i>Dauermedikation mit potenzieller Assoziation zur Hyponatriämie, n (%)</i>		N
NSAIDs	225 (26,4)	852
PPIs	338 (39,7)	852
Antipsychotika	45 (5,3)	852
Antikonvulsiva	85 (10)	852
Antidepressiva	122 (14,3)	852
ACEi / ARB	337 (39,6)	852
Schleifendiuretika	259 (30,4)	852
Thiazide	195 (22,9)	852
Opioide	112 (13,1)	852
Antineoplastika	53 (6,2)	852

<i>Therapiemodalitäten der Hyponatriämie, n (%)</i>		<i>N</i>
Isotonische Lösung	378 (44,4)	852
Hypertonische Lösung	81 (9,5)	852
Tolvaptan	38 (4,5)	852
Flüssigkeitsrestriktion	131 (15,4)	852
Schleifendiuretika	129 (15,1)	852
Absetzen der potenziell auslösenden Medikation	256 (30)	852
Keine Behandlung	53 (6,2)	852

<i>Laborergebnisse, Median (IQR)</i>		<i>N</i>
Plasmanatrium, mmol/l	122 (119, 124)	852
Plasmakalium, mmol/l	4,2 (3,6, 4,8)	852
Plasmachlorid, mmol/l	89 (84, 93)	755
Plasmaphosphat, mmol/l	1,02 (0,85, 1,34)	840
Blutglukose, mg/dl	120 (102, 151)	852
Plasma Kreatinin, mg/dl	1,0 (0,7, 1,8)	852
Plasmaharnstoff, mmol/l	6,3 (3,8, 13,8)	852
Plasmaharnsäure, mg/dl	5,3 (3,5, 8,2)	801
TSH, mU/l	1,6 (0,94, 2,88)	847
Hämoglobin, g/dl	11,9 (10,1, 13,2)	851
Serumosmolalität, mOsm/kg H ₂ O	262 (253, 274)	420
Urinnatrium, mmol/l	44 (26, 67)	392
Urinosmolalität, mOsm/kg H ₂ O	296 (235, 424)	380

Beschreibung: Patientenmerkmale der primären Studiengruppe (n=852). IQR: Interquartilsabstand, MAP: Mittlerer arterieller Druck, bpm: Schläge pro min, SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, NSAID: nicht-steroidale Antirheumatika, PPIs: Protonenpumpenhemmer, ACEi: Angiotensin-konvertierendes-Enzym Inhibitoren, ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Es wurden keine Ergebnisse vorab veröffentlicht.