

総説 第5回日本小児放射線学会教育セミナーより

小児急性脳症の画像診断

高梨潤一

亀田メディカルセンター 小児科

Neuroimaging in acute encephalopathy in childhood

Jun-ichi Takanashi

Department of Pediatrics, Kameda Medical Center

Abstract Acute infectious encephalopathy, including influenza associated encephalopathy, is more frequently observed in Japanese infants. Acute encephalopathy is divided into at least six types: Reye syndrome, acute necrotizing encephalopathy (ANE); hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome; clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS); encephalopathy with acute brain swelling; and a recently reported acute encephalopathy syndrome characterized by biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). MRI is accepted as a more sensitive technique than CT for the diagnosis of encephalitis/encephalopathy; diffusion weighted images are particularly useful for detecting early changes in the brain. In this issue, we review the clinical and radiological features in patients with ANE, AESD, and MERS.

Keywords Acute encephalopathy, Acute necrotizing encephalopathy (ANE), Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD), Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS).

はじめに

第5回日本小児放射線学会教育セミナーで急性脳症の画像診断についてお話させていただきました。話の主体は、2007年の当学会雑誌2号「特集・小児神経放射線—最近のトピックス 4. 急性脳症の分類と画像診断」で記載しておりますし、2008年の当学会雑誌1号には、水口 雅先生から「小児における脳症の画像診断」についてのすばらしい総説が掲載されております。何でもまた高梨の急性脳症？と思われる方も多いことかと拝察しますが、編集委員長・金川先生の「何回か読んで記憶に残ることもありますから」とのお言葉に甘えて引き受けてしまいました。少ないながら新見も盛り込みました、お許しください。

急性脳症総説

炎症 (-itis) の診断は病理学的な炎症の3所見(グリア増殖、血管周囲の白血球・マクロファージ浸潤、神経細胞変性壊死)をもってなされる。古典的な細菌性髄膜炎、ヘルペス脳炎、日本脳炎などはこれらの病理所見に基づき診断されてきた¹⁾。一方、急性脳症(encephalopathy)は臨床的に脳炎同様、意識障害、けいれんなどを呈するが、その病理は炎症所見を欠く脳浮腫であり、小児では感染が契機となることが多い¹⁾。感染を契機とした免疫反応やサイトカイン(サイトカインの嵐)、興奮性アミノ酸による興奮毒性によって脳細胞の代謝異常をきたしていると推定される。元来が病理学的概念であるため、臨床的には脳炎と脳症の用語

の使い分けには限界がある。そのため臨床の現場では、髄液検査で細胞数増多ないし病原体の証明があれば脳炎、なければ脳症として扱っている。

脳症の認識には国際的に差異が存在するようである。いずれも2006年米国からの発刊であるFenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology* 5th ed. やSwainman KF, et al. *Pediatric Neurology* 4th ed. のencephalopathyの記述に代謝性脳症などとともにReye syndrome, hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES)は記載されている。しかしながらインフルエンザ脳症, human herpes virus (HHV) 6, 7脳症, 急性壊死性脳症についての記述は見当たらないか、わずかに触れられる程度である。後者が日本を含むアジアに多く、欧米には少ないことが関係しているのであろう。

高い死亡率を有するインフルエンザ脳症が日本の乳幼児に高頻度であることから、感染性の急性脳症を臨床画像的に分類する試みが日本の研究者から提案されている。塩見らはインフルエンザ脳症を急性壊死性脳症型、HSES型、急性脳腫脹型、けいれん重積型に分類している²⁾。これらの脳症分類はインフルエンザに特有ではなく他のウイルス、特にHHV 6, 7やロタウイルスによっても同様の急性脳症が発症しうる。小児期感染性急性脳症の臨床画像的分類案を表に示す(Table 1)。

脳症患児に対する頭部画像検査として、髄液検査に先んじて著明な脳浮腫が存在しないことを確認する必要もあり、より簡便なCT検査が施行され

ることが多いと思われる。一方で近年のMRIの進歩に伴い、多くの情報を短時間に得ることが可能になっている。従来のT1, T2強調画像, FLAIR画像に加えて、拡散強調画像が短時間で撮像可能となっている。拡散強調画像は種々の疾患で、早期からの病変検出が可能であり、ADC (見かけ上の拡散定数)を測定することで病態(細胞性、血管性、髄鞘性浮腫の鑑別など)を推測しえる。また、状況が許せばMR spectroscopyを撮像することで、脳内代謝動態をも測定することが可能である。

本稿では日本の小児に特有な急性壊死性脳症(acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE]), 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症(二相性脳症, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD])に加え、可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症(clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS])について解説する。

1. 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE])

ANEはMizuguchiらにより提唱された小児期の急性脳症であり、画像上多発性の浮腫性壊死性病変が両側の視床を含む特定の脳領域に左右対称性に生じる^{3, 4)}。東アジアの乳幼児に好発し、欧米にはごくまれである。ANE発症に先行して発熱を伴うウイルス感染症が認められ、インフルエンザ、突発性発疹(HHV 6, 7感染症)、ロタウイルス腸炎の頻度が高い。診断基準を表に示す⁴⁾(Table 2)。

ANEの画像所見の特徴は、浮腫性壊死性病変が視床を含む特定の領域(基底核、大脳白質[56%], 小脳白質[46%], 橋・中脳被蓋[61%])に左右対称性に生じることである(Fig.1)。急性期には拡散強調画像では高信号(拡散能低下)を呈し、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)との鑑別に有用とされる⁵⁾。病変は点状出血、嚢胞化を来しやすい。またMR score, すなわち1. 脳幹病変; 2. 出血; 3. のう胞形成; 4. 大脳・小脳白質病変の陽性項目の数、と臨床予後は相関する⁵⁾。

Table 1 小児期感染性急性脳症の臨床画像的分類案

1. ライ症候群(Reye syndrome)
2. 急性壊死性脳症(acute necrotizing encephalopathy [ANE])
3. 出血性ショック脳症(hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome [HSES])
4. 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD], けいれん重積型急性脳症を含む)
5. 急性脳腫脹型
6. 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症(clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS])

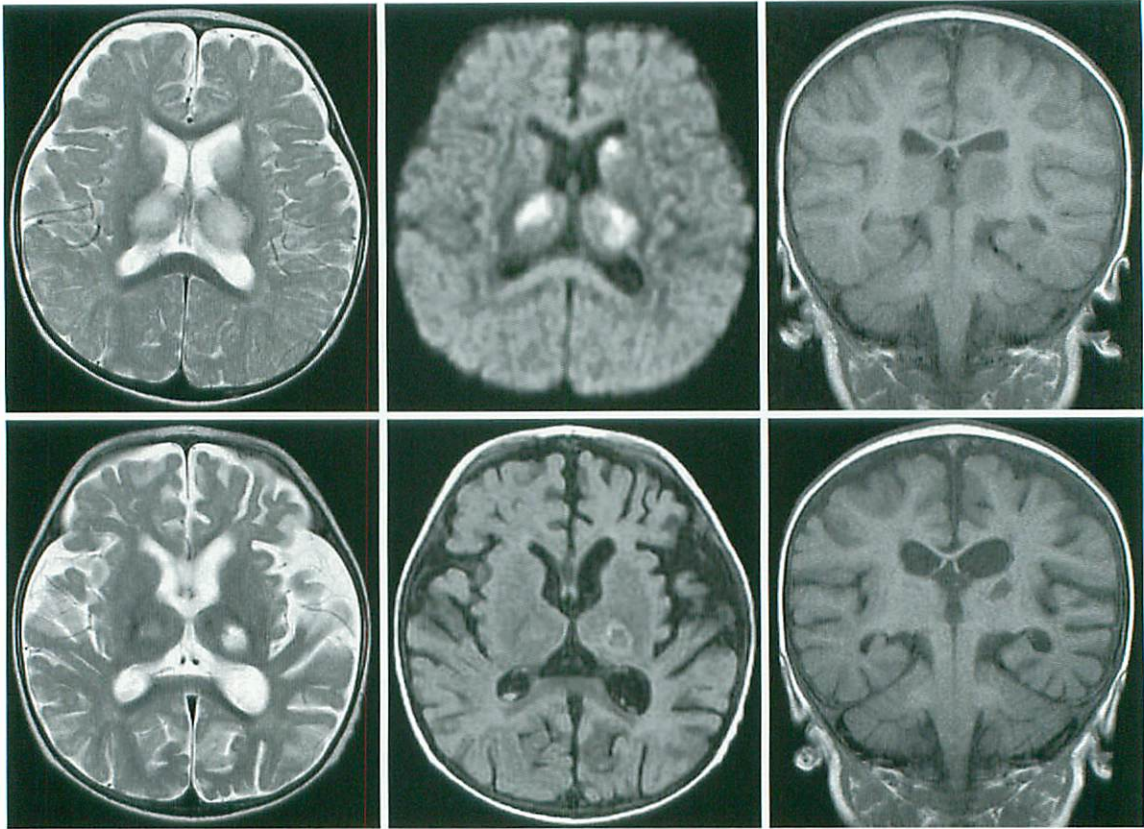


Fig.1 9-month-old girl with acute necrotizing encephalopathy associated with HHV-6 infection a | b | c
MRI on day 2 (a-c) shows T1 and T2 prolongation, and bilateral reduced diffusion in d | e | f
the thalamus, internal capsule, and caudate head nucleus. Cystic changes are seen
in the thalamus on day 15 (d-f).

Table 2 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE]) の診断基準

1. 発熱を伴うウイルス性疾患に続発した急性脳症：意識レベルの急激な低下，けいれん。
2. 髄液検査：髄液細胞増多なし，タンパクはしばしば上昇。
3. 頭部CT, MRIによる両側対称性，多発性脳内病変：両側視床病変，しばしば大脳側脳室周囲白質，内包，被殻，上部脳幹被蓋，小脳白質にも病変，他の脳領域に病変なし。
4. 血清トランスアミナーゼ上昇(アンモニア正常)
5. 類似疾患の除外
a) 臨床的見地からの鑑別診断：重症の細菌・ウイルス感染症，劇症肝炎，中毒性ショック，溶血性尿毒症症候群などの毒素に起因する疾患，Reye症候群，hemorrhagic shock and encephalopathy症候群，熱中症。
b) 放射線学的見地からの鑑別診断：Leigh脳症などのミトコンドリア異常症，グルタル酸尿症，メチルマロン酸尿症，乳児両側線条体壊死，Wernicke脳症，一酸化炭素中毒，急性散在性脳脊髄炎，急性出血性白質脳炎などの脳炎，脳血管炎，動脈性，静脈性梗塞，低酸素・頭部外傷の影響。

2. 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (二相性脳症, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD], Fig.2, Table 3)

AESDは、日本(ないし東アジア)の乳児に多く、欧米からの報告は現時点ではない。発熱24時間以内に多くはけいれん重積で発症し、意識障害はいったん改善傾向となるも、4～6病日にけいれん(多くは部分発作の群発)が再発し、意識障害も増悪する⁶⁻⁹⁾。回復期に不随意運動を一過性に呈することがある。予後は軽度精神発達遅滞(発語の低下、自発性の低下)から、重度の精神運動障害

まで様々である。発症に関与する病原体としてインフルエンザウイルス、HHV 6, 7の頻度が高い。髄液細胞数、タンパクは正常である。けいれん重積型急性脳症(acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus)^{2, 10)}、acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes¹¹⁾、acute encephalopathy with biphasic clinical courses¹²⁾、subacute encephalopathy¹³⁾と重なり合う一群と思われる。

画像上の特徴は、1, 2病日に施行されたMRIは拡散強調画像を含めて正常(5/5例)である⁶⁾(Fig.3)。3～9病日で拡散強調画像にて皮質下白質高信号

Table 3 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD])

臨床像

1. 発熱24時間以内に多くはけいれん重積で発症。
2. 意識障害はいったん改善傾向。
3. 4～6病日にけいれん(多くは部分発作の群発)の再発、意識障害の増悪。
4. 原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV 6, 7の頻度が高い。
5. 軽度精神発達遅滞(発語の低下、自発性の低下)から、重度の精神運動障害までその予後は様々。
6. 日本からのみ報告されている。

画像所見

1. 1, 2病日に施行されたMRIは正常。
2. 3～9病日に拡散強調画像で皮質下白質高信号を認める。T2強調画像、FLAIR画像ではU fiberに沿った高信号を認めうる。病変は前頭部優位であり、中心前・後回は傷害されにくい。
3. 2週以降、脳萎縮が残存。

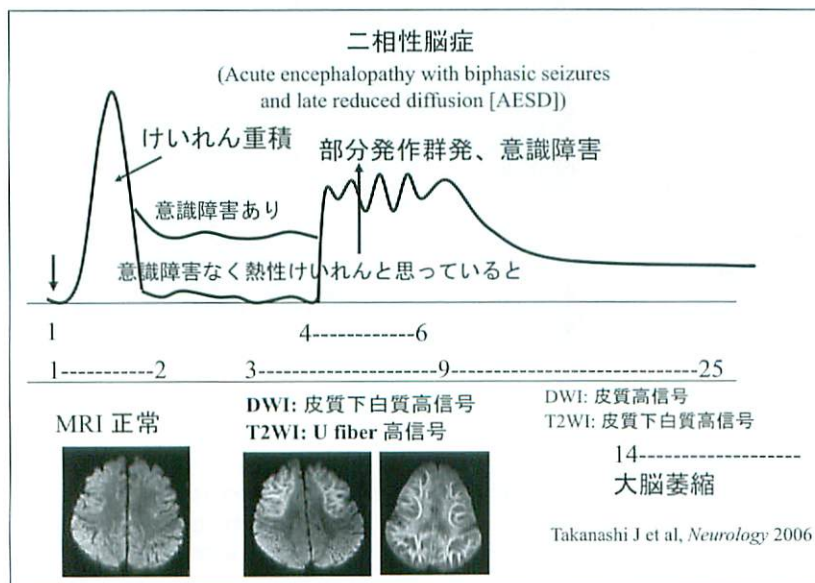


Fig.2

Clinical and radiological schema of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)

This figure shows the temporal relationships among the seizures, level of consciousness, and MRI findings.

(17/17例), T2強調画像, FLAIR画像にてU fiberに沿った高信号(13/17例)を認める。皮質のT2高信号(8/17例)はU fiberに比して軽度である。この時期のMRIは2回目のけいれん後に撮られる例がほとんどであるが, 1例は2回目のけいれん(4病日)前に皮質下白質の病変が確認(3病日)されている。病変は前頭部優位(前頭葉, 前頭頭頂葉)であり, 中心前・後回は障害されにくい。拡散強調画像での皮質下白質の高信号は9~25病日には消失し, 同時期に皮質の拡散強調画像での高信号(11/17例)を認めることがある。2週以降脳萎縮が残存する。

初回けいれん重積の後, 2病日には意識が清明となる症例(5/17例)もあり, 1, 2病日のMRIが正常であることと相まって, 病初期には熱性けいれ

ん重積との鑑別が時に困難である。そのため自施設では熱性けいれん重積の診断のもと入院する乳児は, 5病日まで経過を観察し, できれば3病日にMRI検査を施行している。

MR spectroscopyは, 皮質下白質に高信号を認める時期にN-acethyl aspartate (NAA) 低下, glutamate (Glu)/glutamine (Gln) complex (Glx)の上昇を認める^{6,8)}(Fig.4, 5)。皮質下白質の異常信号消失期にはGlxは正常化し, NAAのみ低値が持続する。興奮性神経伝達物質であるGluが発症に関与していることを示唆している。Gluを毒性の弱いGlnに代謝するGln synthetaseは星状膠細胞にのみ存在し, Glnは細胞浸透圧調整物質でもある。これらのことから, 星状膠細胞にGlnが過剰に蓄積し, 細胞内浸透圧の上昇により細胞性浮腫に陥り,

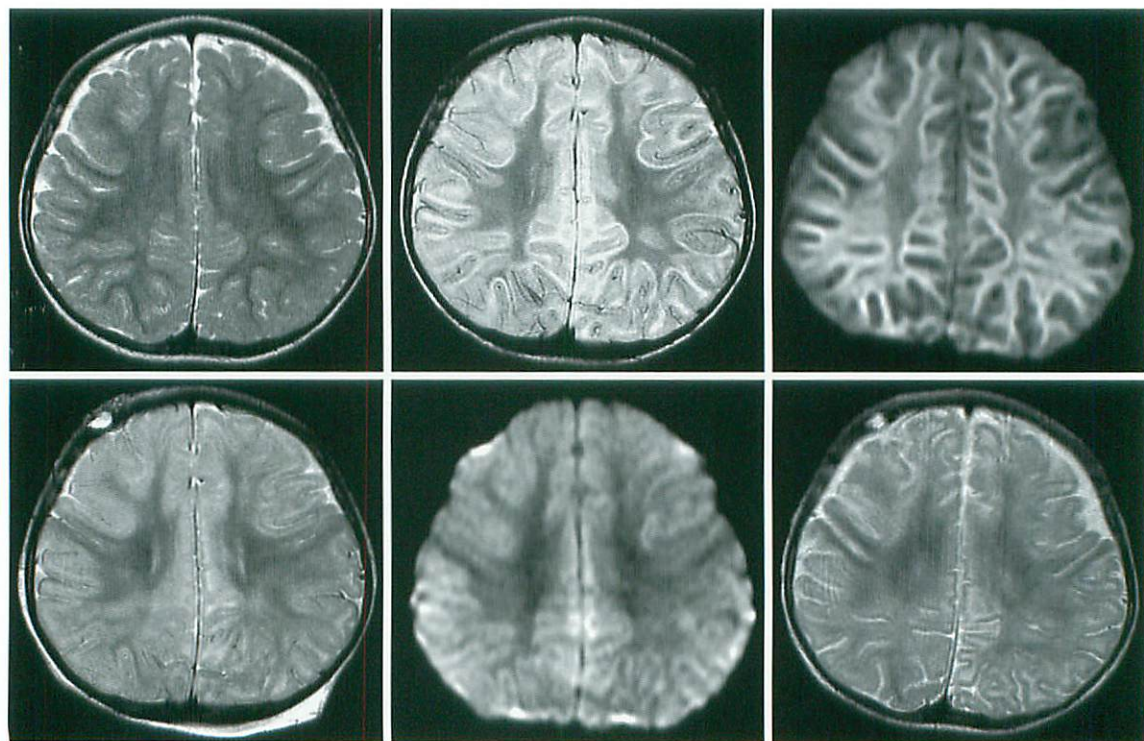


Fig.3 1-year-old boy with AESD

He presented with febrile seizure status at the onset, followed by consciousness disturbance and cluster of complex partial seizures on day 5, finally resulting in severe psychomotor retardation and spastic quadriplegia. MRI on day 2 (a) shows no abnormality. On day 8, T2-weighted (b) and diffusion-weighted images (c) show high signal lesions in the subcortical white matter. On day 15, T2-weighted image (d) shows high signal lesions in the subcortical white matter with no diffusion signal abnormality (e). Cerebral atrophy is recognized on day 22 (f).

a	b	c
d	e	f

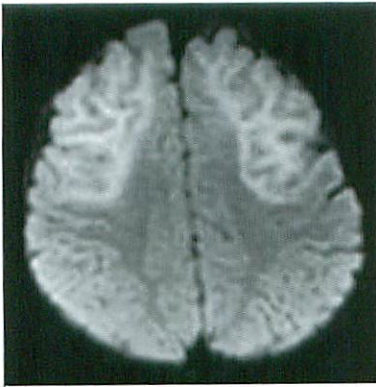
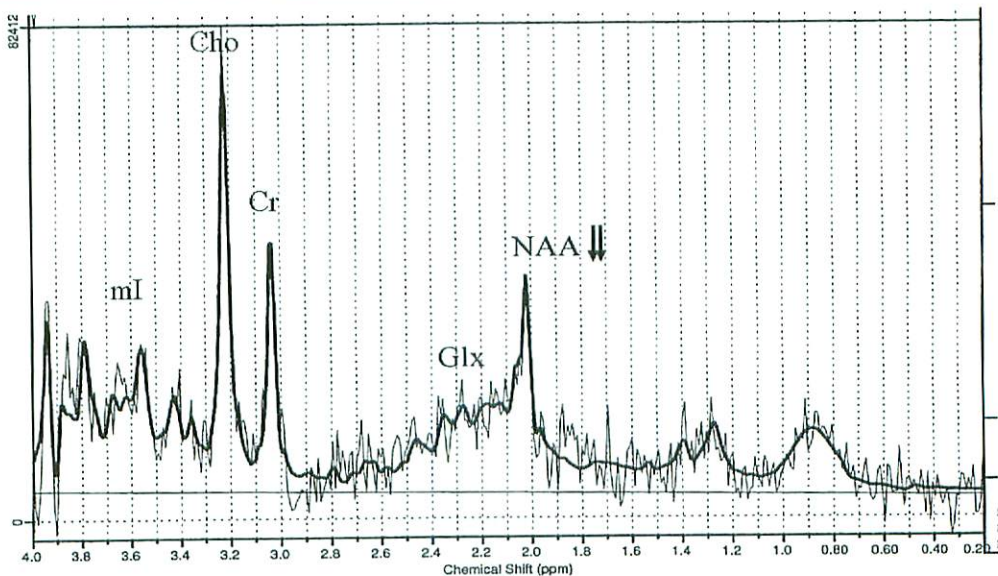
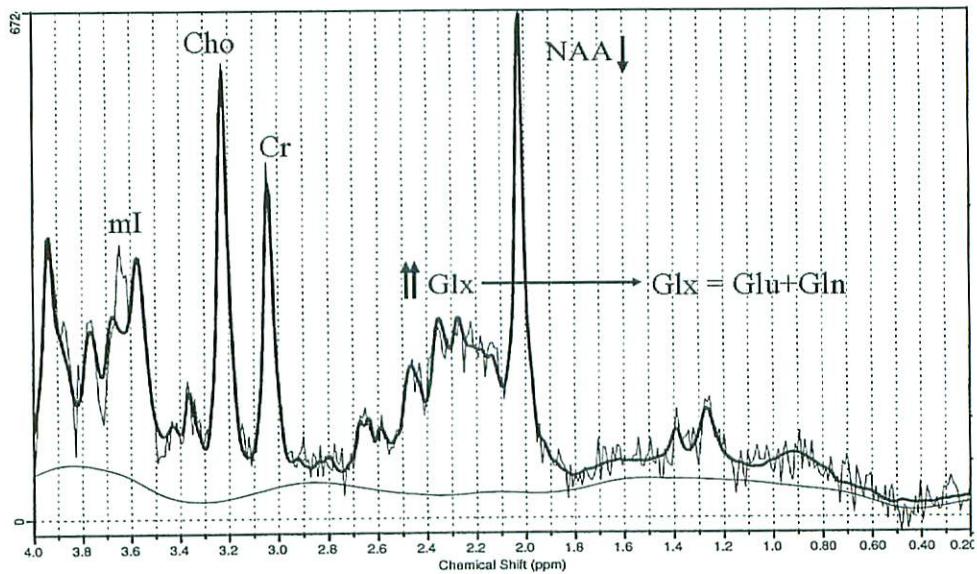


Fig.4 10 month-old girl with AESD associated with HHV-6 infection

Diffusion-weighted image on day 3 (a) shows reduced diffusion in the frontal subcortical white matter. Proton MR spectroscopy on day 3 (b, PRESS, TR/TE/NEX=5000/30/64) reveals decreased NAA, and elevated glutamine/glutamate complex (Glx). MR spectroscopy (c) on day 16 shows reduced NAA with normal Glx.

a
b
c



拡散強調画像で高信号を呈するとも考える⁶⁾。

AESDは初回けいれんが重積する症例が多数を占めるが、必ずしも初回けいれんが重積せずとも同様の臨床・画像経過をたどる症例(AESDの軽症型)が存在する。すなわち、初回けいれんが極

めて短く(1~2分)、意識の回復も良好で単純型熱性けいれんと診断されていたインフルエンザ、HHV 6, 7感染患児にも、5病日前後に2回目のけいれんと軽度の意識レベル低下を来しうる^{7,8)}。同時期に撮像された拡散強調画像では、AESDに特

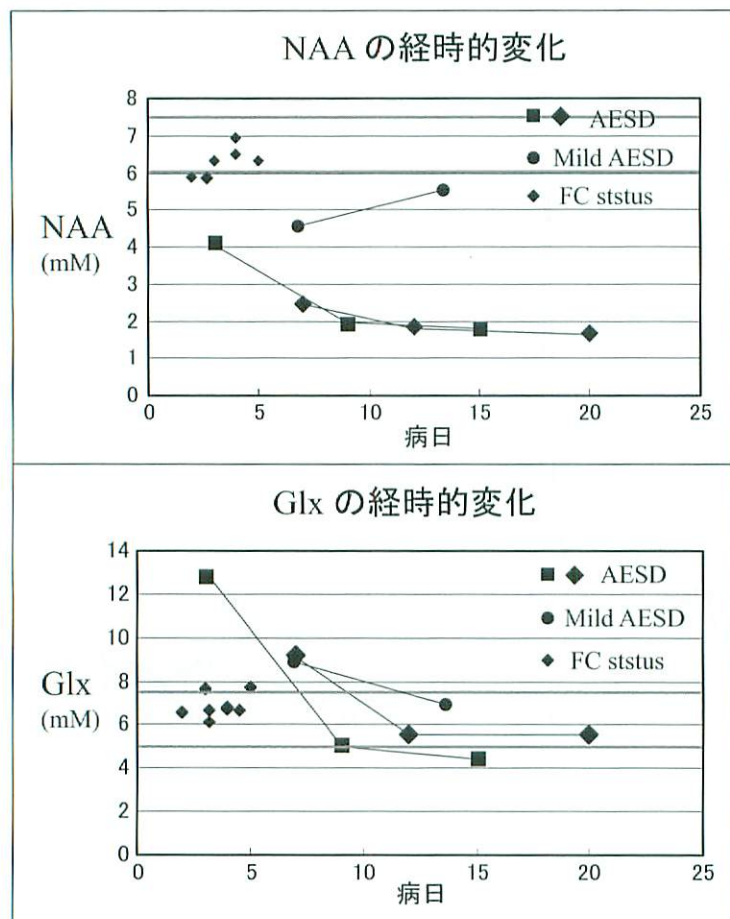


Fig.5
Longitudinal changes of NAA and Glx in patients with MERS

Glutamine (Gln)/glutamate (Glu) complex (Glx) was elevated in the subacute stage during the first week, and normalized afterwards in all three patients. N-acetyl aspartate (NAA) was decreased in the three patients by the end of the first week. In the follow-up study, NAA remained low in the patients with typical AESD but nearly normalized in the patient with mild AESD.

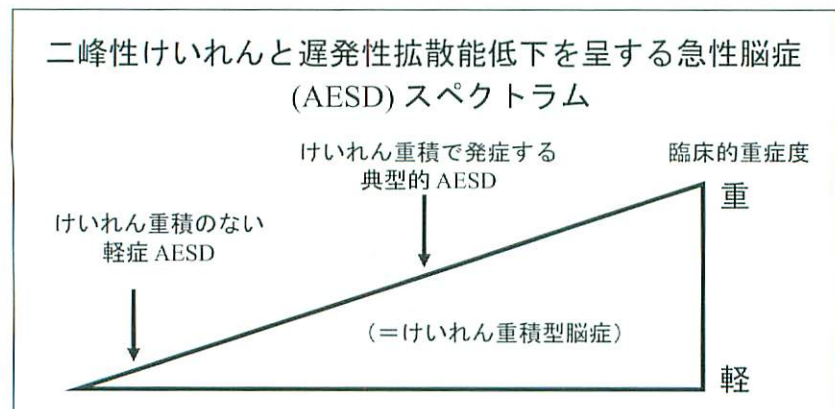


Fig.6
Clinical spectrum of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)

微的な前頭葉皮質下白質の拡散能低下が認められ、最終的に正常ないしごく軽度の萎縮を残す^{7,8)}。MR spectroscopyでは、6病日にはNAA低下、Glxの上昇を認めたが、16病日にはGlxは正常化し、NAAはほぼ正常化していた(Fig.5)⁸⁾。神経学的な予後は、軽症型AESDの自験3例では全く良好であり、NAAの正常化は神経予後と相関している可能性がある。また、軽症型AESDの画像所見から、皮質下白質の遅発性拡散能低下がけいれん重積自体の結果ではない(極短いきれんでも生じうる)ことを示唆している。インフルエンザ、突発性発疹に伴う熱性けいれんではいかに軽症でも、5病日前後のけいれんの再発と意識レベルの低下を来

しうことを小児科医(小児神経科医)は知っておくべきであろう。

上記よりAESDは、その中核はけいれん重積で発症し二相性のけいれんを呈するけいれん重積型急性脳症(塩見)であり²⁾、一方でごく軽いけいれんで発症する軽症型も存在する幅広い臨床・画像スペクトラムを有していると考えられる(Fig.6)。

3. 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS], Fig.7, Table 4)

脳梁膨大部の可逆性病変は、てんかん患者、抗

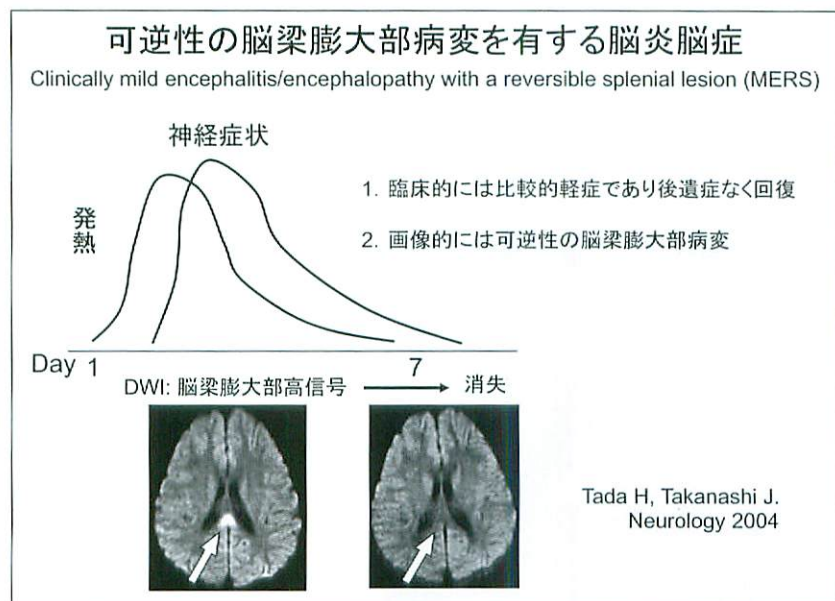


Fig.7
Clinical and radiological
schema of clinically mild
encephalitis/encepha-
lopathy with a reversible
splenial lesion (MERS)

Table 4 可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症
(Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS])

1. 臨床像

発熱後1週以内で、異常言動・行動、意識障害、けいれんなどで発症し、多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復。

2. 画像所見

急性期に脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号(拡散能は均一に低下)を呈する。T1, T2延長は比較的軽度で、造影効果はない。

病変は脳梁全体、対称性白質に拡大しうる。

病変は1週間以内に消失し、信号異常、萎縮は残さない。

3. 検査所見

低ナトリウム血症を呈しやすい。

けいれん剤投与中の患者にけいれんに伴う画像所見ないし抗けいれん剤の副作用として報告された。その後脳炎脳症患者にも同様の画像所見が散発的に報告され、我々は多症例の検討からその臨床像を明らかにした^{14, 15)}。

MERSは臨床的には発熱後1週以内に、異常言動・行動 (29/54例, 54%), 意識障害 (33%), けいれん (24%) などて発症し、多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する¹⁴⁾。発症に関与する病原体は、インフルエンザが最多 (10/54, 15%) で、以下ムンプス、ロタウイルス、VZV、EBウイルス、HHV-6などである。病原体不明例 (22/54, 42%) も多い。インフルエンザに伴うMERSでは、90% (9/10) に異常言動・行動が認められ、インフルエンザ以外のMERSにおける45% (20/44) に比してその発生頻度が高い。MERSの治療としてステロイドが30% (16/54) に投与されていたが、無治療で改善している症例も多い。髄液細胞数増加は検査の施行された22例中9例で認められた。

急性期の脳梁膨大部病変は、T2強調画像では高信号、T1強調画像では等信号ないしわずかに低信号を呈し、造影剤による増強効果は認めない。拡散強調画像では著明な高信号を均一に呈し、ADCは低下する。これらの変化は一過性であり、多くは1週間以内に消失する (Fig.8)。病変のメカニズムとして髄鞘・軸索の浮腫 (intramyelinic, axonal edema)、炎症細胞浸潤が想定される^{14, 16)}。MERSの部位特異性の理由は不明である。

2004年以降の検討で、脳梁膨大部+対称性皮質下白質 (中心溝周囲) に病変を有する症例 (Fig.9)¹⁷⁾、脳梁全体+対称性皮質下白質病変 (中心溝周囲) に病変を有する症例でも¹⁸⁾、臨床画像的にMERSと同一の特徴を有することが報告された。これらの部位に均一な拡散能の低下を認めた場合は、MERSと同一のスペクトラムと考えられる。

抗けいれん薬投与・中断に伴って、ないし高山病 (high altitude cerebral edema) で認めうる脳梁膨大部病変とは信号強度、経時的变化は同一と思

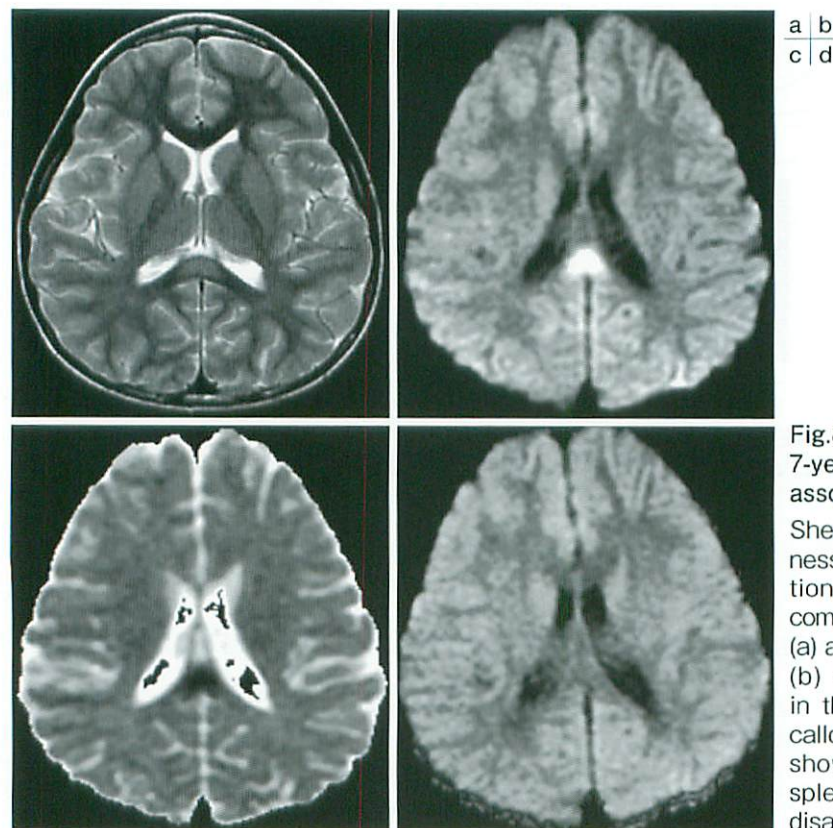


Fig.8
7-year-old girl with MERS
associated with influenza

She presented with consciousness disturbance and hallucination on day 2, and recovered completely on day 4. T2-weighted (a) and diffusion-weighted images (b) show high signal lesions in the splenium of the corpus callosum on day 4. ADC map (c) shows reduced diffusion. The splenial lesion has completely disappeared on day 10 (d).

われる。これら2者の病態として脳浮腫が想定されている。これら2者で見られる脳梁膨大部病変は円形ないし楕円形であるのに対し、MERSのそれは脳梁のより外側まで進展していることが多い。

最近の検討でMERS 30症例において他のタイプの脳症、熱性けいれん症例に比してナトリウムが有意に低値であることが判明した¹⁹⁾ (Fig.10)。低ナトリウム血症に伴う脳浮腫が抗けいれん薬投

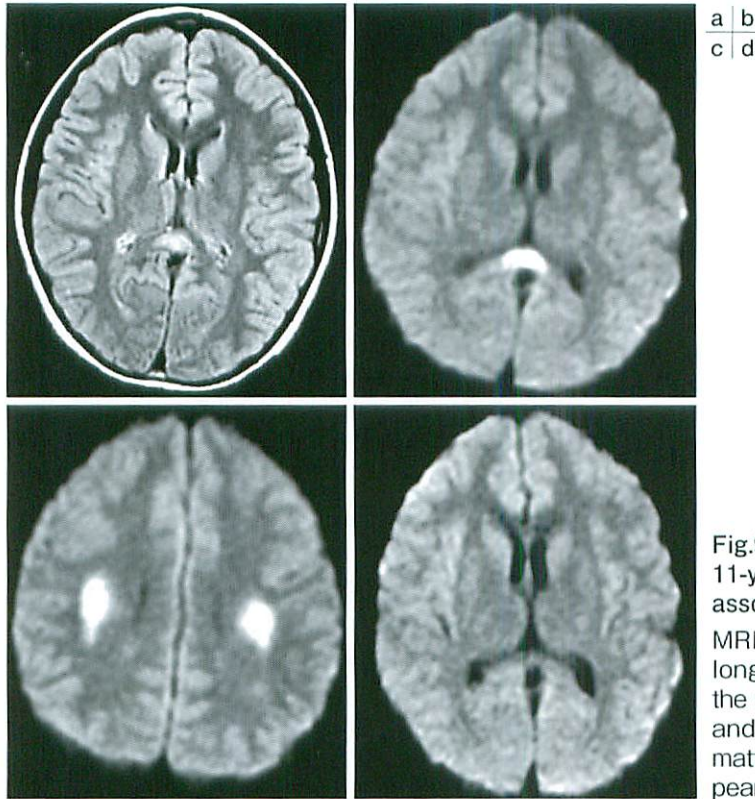


Fig.9

11-year-old boy with MERS associated with influenza

MRI on day 5 (a-c) shows T2 prolongation and reduced diffusion in the splenium of the corpus callosum and symmetrical subcortical white matter, which has completely disappeared on day 10 (d).

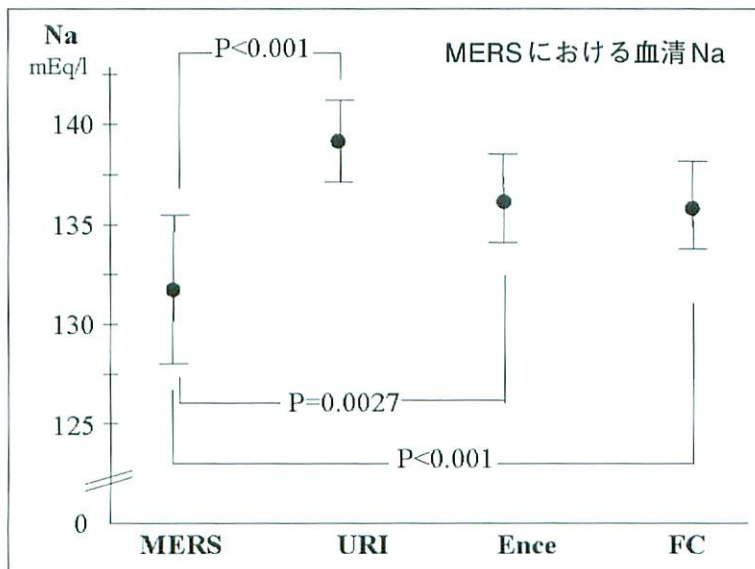


Fig.10

Na in patients with MERS, upper respiratory infection (URI), other type of encephalopathy (Ence), and febrile seizure (FS) showing hyponatremia in those with MERS relative to other three groups.

与・中断、高山病同様に、MERSの発症に関与している可能性を示唆している。またMERSの一部は低ナトリウム性脳症と臨床的に重複していると考えられる。

終わりに

本稿の執筆にあたり、厚生労働省精神・神経研究委託費(20-指14)、てんかん治療研究振興財団研究助成金の補助を受けました。

●文献

- 1) 椎原弘章：序一病因から病態へ。小児内科 2004 ; 36 : 1004-1006.
- 2) 塩見正司：インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム。小児内科 2003 ; 35 : 1676-1681.
- 3) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ; 58 : 555-561.
- 4) Mizuguchi M : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev 1997 ; 19 : 81-92.
- 5) Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, et al : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : correlation of MR findings and clinical outcome. AJNR Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 1919-1923.
- 6) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al : Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology 2006 ; 66 : 1304-1309.
- 7) Takanashi J, Tsuji M, Amemiya K, et al : Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. J Neurol Sci 2007 ; 256 : 86-89.
- 8) Takanashi J, Tada H, Terada H, et al : Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. report of 3 cases. AJNR Am J Neuroradiol in press.
- 9) Tada H, Takanashi J, Terada H, et al : Severe form of acute influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Neuropediatrics in press.
- 10) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichihara T, et al : Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 2007 ; 115 : 45-56.
- 11) Yamanouchi H, Mizuguchi M : Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes (AIEF) : a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. Epilepsy Res 2006 ; 70 : S263-268.
- 12) Maegaki Y, Kondo A, Okamoto R, et al : Clinical characteristics of acute encephalopathy of obscure origin : a biphasic clinical course is a common feature. Neuropediatrics 2006 ; 37 : 269-277.
- 13) Okumura A, Kidokoro H, Itomi K, et al : Subacute encephalopathy : clinical features, laboratory data, neuroimaging, and outcomes. Pediatr Neurol 2008 ; 38 : 111-117.
- 14) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al : Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. Neurology 2004 ; 63 : 1854-1858.
- 15) Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, et al : Influenza encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. AJNR Am J Neuroradiol 2004 ; 25 : 798-802.
- 16) Takanashi J, Maeda M, Hayashi M : A neonate showing a reversible splenic lesion. Arch Neurol 2005 ; 62 : 1481-1482.
- 17) Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, et al : Widening spectrum of a reversible splenic lesion with transiently reduced diffusion. AJNR Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 846-848.
- 18) Takanashi J, Hirasawa K, Tada H : Reversible restricted diffusion of entire corpus callosum. J Neurol Sci 2006 ; 247 : 101-104.
- 19) Takanashi J, Tada H, Maeda M, et al : Encephalopathy with a reversible splenic lesion is associated with hyponatremia. Brain Dev in press.