

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Marianne Dieterich

**Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie zur neuropsychologischen
Testung vor und nach therapeutisch-diagnostischer Liquorpunktion
bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dilan Aydemir

aus Tulln, Österreich

2022



**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Straube

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Andrea Jobst-Heel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Ozan Eren

Dekan: Prof. Dr. med. Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2022

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	8
2. GRUNDLAGEN.....	10
2.1 Definition und Historie.....	10
2.2 Epidemiologie	11
2.3 Klinisches Erscheinungsbild	12
2.4 Diagnostik.....	17
2.4.1 Diagnosestellung	22
2.4.2 Differentialdiagnosen	23
2.5 Pathogenese und Risikofaktoren	25
2.6 Therapie.....	31
2.7 Verlauf und Prognose	36
3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER STUDIE	38
4. MATERIAL UND METHODEN.....	40
4.1 Rahmenbedingungen der prospektiven Studie	40
4.1.1 Studiendesign und Studienkollektiv.....	40
4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	40
4.1.3 Vorbereitung und Planung der Studie	41
4.2 Verwendete neuropsychologische Testverfahren	42
4.2.1 Wechsler Memory Scale-Revised Edition (WMS-R)	42
4.2.2 California Verbal Learning Test (CVLT)	43
4.2.3 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	45
4.2.3.1 Untertest: Alertness.....	45
4.2.3.2 Untertest: Go/Nogo	48
4.2.3. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	50
4.2.4. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	51
4.3. Ablauf der Studie	52
4.4. Statistische Auswertung	55
5. ERGEBNISSE.....	57
5.2. Demographische Daten des Testkollektivs.....	57
5.3. Intergruppenvergleich vor der Liquorpunktion.....	59
5.4. Intragruppenvergleich der IIH-Patienten vor und nach Liquorpunktion	62

6. DISKUSSION	64
6.2. Diskussion des Patientenkollektivs	65
6.2.3. Zusammenhang zwischen ICP und BMI	65
6.2.4. Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und ICP	66
6.2.5. Lebensqualität von IIH-Patienten	68
6.3. Diskussion der Ergebnisse der HADS	69
6.4. Diskussion der Testergebnisse vor der Liquorpunktion	71
6.5. Diskussion der Testergebnisse nach der Liquorpunktion.....	74
6.6. Methodenkritik	76
7. ZUSAMMENFASSUNG	78
8. LITERATURVERZEICHNIS	81
9. TABELLENVERZEICHNIS	94
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	95
11. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	96
12. DANKSAGUNG	98

1. EINLEITUNG

Bereits vor mehr als 100 Jahren beschrieben die deutschen Mediziner Heinrich Quincke (1842-1922) und Max Nonne (1861-1959) die ersten Fälle einer intrakraniellen Druckerhöhung ohne offensichtliches pathologisches Korrelat. Heutzutage wird unter idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) eine neuro-ophthalmologische Erkrankung verstanden, die durch eine Erhöhung des Liquordrucks unklarer Ätiologie nach Ausschluss sekundärer Ursachen (raumfordernde Prozesse, Entzündungen, Medikamente etc.) charakterisiert ist. Pathophysiologisch werden zahlreiche zu Grunde liegende Mechanismen wie eine Störung der Liquorresorption oder des zerebral venösen Abflusses diskutiert. Auch hormonelle Faktoren könnten eine bedeutende Rolle spielen, da insbesondere Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind.

Prinzipiell handelt es sich bei der IIH um eine seltene Erkrankung, deren ausgeprägte Assoziation zum Übergewicht in Anbetracht der stetig zunehmenden Fettleibigkeit in der Bevölkerung zu steigenden Inzidenzraten führt.

Die aktuell von den Leitlinien vertretene Behandlung besteht aus einer Kombination aus Gewichtsreduktion sowie medikamentöser Therapie. Eine invasive Therapie wie der wiederholte Liquorablass mittels Liquorpunktion oder operative Verfahren (ventrikulo-peritonelar Shunt; Fensterung der Nervus optikus-Scheide) wird nur in therapierefraktären Fällen oder bei akutem Handlungsbedarf aufgrund eines drohenden Sehverlusts erwogen.

Das klinische Bild der IIH wird durch relativ unspezifische, häufig holozepale Dauerkopfschmerzen in Verbindung mit kurzzeitigem Visusverlust (sogenannte Obskurationen) und Tinnitus dominiert. Unbehandelt kann die Erkrankung sogar bis zur Blindheit führen.

Erste Symptome für die Schädigung des Sehnervens sind eine Vergrößerung des blinden Fleckes in der Gesichtsfeldperimetrie. In den letzten Jahren haben klinische Studien zunehmend demonstriert, dass die Erkrankung häufig auch mit weiteren Symptomen wie Hirnnervenparesen, Riechstörungen und kognitiven Defiziten einhergehen kann. Trotzdem existieren bislang wenige Studien, welche kognitive Beeinträchtigungen bei IIH-Patienten, die zum Teil von diesen berichtet werden, untersucht haben. Aus diesem Grund war das primäre Ziel der vorliegenden Dissertation die Objektivierung von kognitiven Defiziten bei IIH-Patienten vor einer diagnostischen bzw. therapeutischen Liquorpunktion. Des Weiteren wurde analysiert, ob eine Liquorpunktion einen kurzfristigen Einfluss auf eventuell vorhandene kognitive Defizite hat, ähnlich den Effekten, die man bei einem sogenannten Normaldruckhydrozephalus findet.

Um dies zu untersuchen, wurde vor und nach einer therapeutischen Liquorpunktion, durch die der erhöhte Liquordruck kurzfristig normalisiert wurde, eine neuropsychologische Testbatterie durchgeführt. Beim Normaldruckhydrozephalus, der klinisch durch die typische Trias (sog. Hakim-Trias) von Gangstörung, Urininkontinenz und Demenz gekennzeichnet ist, führt ein Liquorablass häufig schon nach kurzer Zeit (circa 60 Minuten) zu einer signifikanten Verbesserung. Dieses kann auch durch neuropsychologische Tests verifiziert werden [1].

2. GRUNDLAGEN

2.1 Definition und Historie

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) ist ein neurologisches Krankheitsbild, das durch einen erhöhten intrakraniellen Liquordruck gekennzeichnet ist, für den bisher keine Ursache identifiziert werden konnte [2]. Die Erkrankung wurde bereits vor mehr als hundert Jahren erstmalig von Quincke als „meningitis serosa“ beschrieben [3]. Der Hamburger Neurologe Max Nonne prägte im Jahre 1904 den Begriff "Pseudotumor cerebri" (PTC) [4]. Da Symonds häufig Infektionen des Ohres gleichzeitig mit dem Anstieg des Hirndrucks beobachtete, bezeichnete er die Krankheit als "otitic hydrocephalus" [5]. Im Verlauf folgten weitere Bezeichnungen wie „hypertensive meningeal hydrops" [6], "toxic hydrocephalus" [7] und "intracranial pressure without brain tumour" [8]. Hinsichtlich der günstigen Prognose verglichen mit Liquordruckerhöhungen bei Hirntumoren sprach Foley von "benigner intrakranieller Hypertension" [9]. Im Laufe der Jahre erschienen zahlreiche Studien, die aber darauf aufmerksam machten, dass die Erkrankung bis zum vollständigen Verlust der Sehkraft führen kann [10]–[12]. Aufgrund dessen sah Buchheit die Erkrankung nicht als „benigne“ an und schlug entsprechend der unbekannten Ätiologie die heute gültige Bezeichnung „idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)“ vor [13]. Die Bezeichnung „Pseudotumor cerebri Syndrom“ wird heutzutage als Überbegriff einer chronischen Steigerung des Liquordrucks verstanden und teilt sich in eine primäre und sekundäre Form auf. Die IIH, gleichbedeutend zum primären PCT, ist demnach nur bei nicht bekannter Ätiologie anzuwenden. Anderenfalls wird vom sekundärem PCT gesprochen [14].

2.2 Epidemiologie

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse über 15 epidemiologische IIH Studien im Zeitraum von 1960 bis Juni 2017 zeigte, dass die jährliche Inzidenz eine große Varianz aufweist und zwischen 0,03-2,36/100.000 pro Jahr liegt. Es wird angenommen, dass die Varianz durch die starke Korrelation mit der länderspezifischen Prävalenz für Übergewicht zu erklären ist [15]. Zum Beispiel wurden für die USA im Laufe der Jahre folgende Inzidenzraten ermittelt: Ducran et al. 1988: 0,9/100 000 pro Jahr [16], Radhakrishnan et al. 1993: 0,9/100.000 pro Jahr [17], Kilgore et al. 2017: 1,8/100 000 pro Jahr [18]. Die jährliche Inzidenz in Ländern des Nahen Ostens ist zudem höher als die der westlichen Länder und wurde allgemein auf 2,02–2,2/100.000 geschätzt [19].

Aufgrund der deutlich niedrigeren Prävalenz von Übergewicht in der Gesamtbevölkerung verzeichnen zum Beispiel Japan (0,03/100 000 pro Jahr) [20] und Schweden (0,65/100 000 pro Jahr) [21] deutlich niedrigere Inzidenzraten. Seit den 1990er Jahren ist eine steigende Inzidenz der IIH zu verzeichnen [18]. Im Hinblick auf die jährlich steigende Prävalenz der Fettleibigkeit in der Bevölkerung [22] ist somit von einer weiteren Zunahme der Prävalenz der IIH in Zukunft auszugehen.

In circa 90% der Fälle sind übergewichtige Frauen im gebärfähigem Alter betroffen [23] und repräsentieren somit den „typischen“ IIH-Patienten. Für Frauen im Alter zwischen 15 und 44 Jahren liegt die jährliche Inzidenz zwischen 3,5-6,8/100 000 [16], [18]. Sie steigt auf 19,3/100 000 für Frauen (20-44 Jahre), deren Körpergewicht 20 Prozent oder mehr über dem Idealgewicht liegt [16]. Demnach sind Männer deutlich seltener betroffen als Frauen. Die jährliche Inzidenz für Männer beträgt 0,3/100.000 und steigt auf 1,5/100.000 bei übergewichtigen Männern, deren Körpergewicht 20% über dem idealen Körpergewicht liegt [24]. Ferner waren in einer

groß angelegten retrospektiven Studie mit 721 IIH-Patienten nur 9% der Patienten männlich [25]. Trotz vieler Studien ist die Ursache für die Prädilektion von Frauen weitestgehend unbekannt. Interessanterweise zeigt sich erst bei postpubertären Kindern eine Assoziation der höheren Inzidenz mit dem weiblichen Geschlecht und Übergewicht, sodass vermutlich hormonelle Faktoren eine wichtige Rolle spielen [26], [27].

2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Bild der IIH ist heterogen und kann eine Vielzahl an unspezifischen Symptomen vereinen. Dies resultiert nicht selten in einer Verzögerung der Diagnosestellung [28]. Die klassischen Leitsymptome der IIH sind Kopfschmerzen, Sehstörungen und ein pulsatiler Tinnitus [29]–[31]. Kopfschmerzen sind das häufigste klinische Symptom und werden von bis zu 90% der Patienten berichtet [30], [31]. Die aktuelle (dritte) Auflage der internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) ordnet die Erkrankung den sekundären Kopfschmerzen zu und definiert die Diagnosekriterien für IIH-assoziierte Kopfschmerzen (siehe Tabelle 1) [32].

Für die Diagnosestellung müssen die Kriterien A bis D vorliegen. Dabei ist es wichtig, dass eine Kausalität zwischen den Kopfschmerzen und dem erhöhten intrakraniellen Druck ($>25 \text{ cmH}_2\text{O}$) belegt wird, indem mindestens zwei der unten aufgelisteten Kriterien unter dem Punkt C erfüllt sind.

Kriterien	Beschreibung
A	Alle Kopfschmerzen, die das Kriterium C erfüllen
B	Eine idiopathische intrakranielle Hypertension wurde diagnostiziert, mit erhöhtem Liquordruck von >25 cmH ₂ O (bestimmt durch Lumbalpunktion im Liegen ohne sedierende Medikamente oder durch epidurales oder intraventrikuläres Monitoring)
C	Hinweise für Kausalität durch mind. zwei der folgenden Faktoren: 1. Kopfschmerz entwickelte sich in zeitlichem Zusammenhang zur IIH bzw. führte zu deren Diagnose 2. Kopfschmerz bessert sich nach Reduktion des intrakraniellen Liquordrucks 3. Kopfschmerz verschlechtert sich im zeitlichen Zusammenhang mit einer Zunahme des intrakraniellen Liquordrucks
D	Nicht besser durch eine andere Diagnose aus der Klassifikation erklärbar

Tabelle 1: Diagnosekriterien des Kopfschmerzes bei IIH gemäß der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (ICHD-3) [32]

Im Gegensatz zur Voraufgabe (ICHD-2) [33] wurde auf eine nähere Beschreibung des Kopfschmerzcharakters in den Diagnosekriterien verzichtet. Außerdem ist eine Linderung der Kopfschmerzen nach Druckentlastung nun ein unterstützendes, jedoch kein obligates Diagnosekriterium mehr. Eine Studie berichtet, dass Patienten auch einige Zeit nach der Druckentlastung sowie bei einem langfristig normalen Liquordruckwert noch unter persistierenden Kopfschmerzen leiden können [34]. IIH-assoziierte Kopfschmerzen können sich klinisch äußerst heterogen darstellen und sind nicht durch spezifische Merkmale gekennzeichnet [35]. Meist handelt es sich um bilateral und frontal-retroorbital betonte Kopfschmerzen von dumpf-drückendem Charakter, die nahezu täglich auftreten [32], [34]. Aber auch einseitige oder pulsierende Kopfschmerzen sind nicht ausgeschlossen [36], [37] [38]. Mögliche Begleitsymptome sind Phono- und Photophobie, Übelkeit sowie Erbrechen [34], [38], die an eine Migräne denken lassen würden. IIH-Patienten berichten, dass ihre Kopfschmerzen ungewöhnlich stark seien [36] und geben einen durchschnittlichen Schweregrad von $6,3 \pm 1,9$ auf einer 10-Punkte Skala an. In einem Drittel der

Patienten wurde ein Übergebrauch von Analgetika festgestellt [38]. Nicht selten besteht deshalb zusätzlich der Verdacht auf einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch [39]. Eine Aggravation der Kopfschmerzen kann durch Husten, Pressen, Vornüberbeugen oder durch körperliche Belastung erreicht werden [34]. Es ist anzumerken, dass sich die IIH klinisch in seltenen Fällen durchaus ohne Kopfschmerzen präsentieren kann. Diese Konstellation ist insbesondere bei männlichen Patienten, jungen Erwachsenen, Kindern und Patienten mit niedrigem BMI häufiger anzutreffen [40].

Sehstörungen sind für Patienten besonders besorgniserregend und mit circa 70% das zweithäufigste Symptom bei IIH-Patienten [29], [31]. Sie können minimal ausgeprägt, lange unentdeckt und sowohl in der Frühphase als auch in der Spätphase der Erkrankung auftreten [10], [41]. In der Regel sind sie zurückzuführen auf ein beidseitiges, symmetrisches Papillenödem, welches sich bei nahezu jedem Patienten in der Funduskopie nachweisen lässt und als Kardinalzeichen der IIH gilt [42]. Es kann jedoch auch asymmetrisch oder gelegentlich einseitig ausgeprägt sein [43]. Pathophysiologisch führt der erhöhte intrakranielle Druck in erster Linie zu einem Anstieg des Drucks im Bereich der Sehnervenscheiden, der wiederum in einer Störung des axonalen Transports in den Sehnervenfaser mit Gefäßstauungen resultiert. Es kommt zu einer Schwellung des Sehnerven und folglich der Papille mit Austritt von extrazellulärer Flüssigkeit und schließlich zur Entstehung eines Papillenödems [44]. Einen erhöhten Augendruck konnte man bei IIH-Patienten jedoch nicht nachweisen [45]. Bei ausbleibender drucksenkender Therapie kann es zu einer Optikusatrophie mit irreversiblen Funktionsverlust des Sehnerven kommen [46]. Dies stellt die schwerwiegendste Komplikation bei IIH-Patienten dar. Der Schweregrad des Papillenödems korreliert dabei nicht mit der Kopfschmerzstärke

[47], was die große Bedeutung der regelmäßigen augenärztlichen Untersuchung betont. Zu den am häufigsten beschriebenen Sehstörungen zählen sogenannte transiente visuelle Obskurationen (TVO). Hierbei handelt es sich um Episoden von einem vorübergehenden Sehverlust, die im Allgemeinen unter einer Minute andauern. Meistens sind sie jedoch von kürzerer Dauer (5 bis 30 Sekunden) und können sowohl ein als auch beide Augen betreffen. Das zeitliche Auftreten der TVO ist sehr variabel [30]. Als Ursache wird eine vorübergehende Ischämie des Sehnervkopfes durch den erhöhten Hirndruck angenommen [48]. Bei Erstdiagnose wurde eine Beeinträchtigung der Sehschärfe bei 13% der Patienten festgestellt [30]. Pathologische Befunde in der Gesichtsfeldmessung zeigten sich bei über 90% der Patienten. Ungefähr die Hälfte dieser Patienten hatten Defekte in der Gesichtsfeldperipherie, die die täglichen Aktivitäten jedoch kaum beeinträchtigen [30]. Zu den typischen Befunden in der Gesichtsfeldmessung gehören eine Vergrößerung des blinden Flecks sowie ein inferonasaler oder ein partiell bogenförmiger Gesichtsfeldausfall [49], [50]. Weitere mögliche Sehstörungen sind Flimmersehen, Photopsien und Verschwommensehen [30]. Risikofaktoren für eine schlechte visuelle Prognose sind ein ausgeprägtes Papillenödem, das männliche Geschlecht sowie eine Visusminderung im frühen Krankheitsverlauf [51].

Ein pulsatiler Tinnitus wird von 52 bis 60% der IIH-Patienten berichtet und kann unilateral oder bilateral vorliegen. [29]–[31]. Er ist spezifischer für eine IIH und weniger häufig anzutreffen als bei anderen primären Kopfschmerzformen [52]. Die intrakraniellen Geräusche werden mit denen eines Wasserfalls oder eines rauschenden Bachs verglichen [30]. Weitere Beschreibungen reichen von pochend, summend bis Windrauschen und Herzschlag im Ohr [31]. Bei den meisten Patienten tritt der pulsatile Tinnitus täglich bis mehrmals pro Woche auf [30]. Die genaue

Ursache der Ohrgeräusche ist bislang nicht geklärt. Man nimmt an, dass hörbare Strömungsturbulenzen im Bereich einer oder mehrerer Sinusstenosen ursächlich sein könnten [53]. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass bei Patienten mit pulsatilem Tinnitus und Stenosen im Sinus transversus nach endovaskulärer Stentangioplastie noch am Behandlungstag der Tinnitus sistierte. Während der zweijährigen Nachbehandlungsphase zeigte sich bei 10% der Patienten eine Restenosierung mit erneutem Auftreten des Tinnitus [54].

Ferner kann das klinische Krankheitsbild der IIH mit Hirnnervenlähmungen einhergehen. Meistens handelt es sich um eine Abduzensparese, die in ungefähr 10 bis 20% der Fälle auftritt und sowohl unilateral als auch bilateral ausgeprägt sein kann [30], [55]. Klinisch kommt es zum Auftreten von horizontal versetzten Doppelbildern. Interessanterweise zeigten IIH-Patienten mit begleitender Lähmung des N. abducens einen höheren Body Mass Index (BMI) sowie einen höheren Liquoreröffungsdruck im Vergleich zu Patienten ohne begleitender Lähmung [56]. Darüber hinaus sind Lähmungen von anderen Hirnnerven beschrieben, zum Beispiel des Nervus oculomotorius [57] oder des Nervus facialis [58], die vergleichsweise aber deutlich seltener sind. Die Prädilektion des sechsten Hirnnerven ist weitestgehend unklar. Es wird vermutet, dass der Hirnstamm durch den erhöhten Hirndruck leicht nach unten verlagert wird, wodurch ein Zug am Nerven ausgeübt wird [56]. Der Nervus abducens tritt gerade aus dem Hirnstamm aus, während andere Hirnnerven schräg oder quer austreten, weshalb er anfälliger ist für mechanische Einflüsse [55]. In aller Regel ist bei entsprechender Therapie des erhöhten Hirndrucks von einer guten Prognose bezüglich der Rückbildung der Hirnnervenparesen auszugehen [30], [58].

Das Vorhandensein von Riechstörungen im Rahmen einer IIH ist erst seit kurzem bekannt [59], [60]. Eine Hyposmie ist bei etwa 80 % der IIH-Patienten vorhanden. Sie ist jedoch meist nur leicht bis mittelgradig ausgeprägt und bleibt höchstwahrscheinlich aus diesem Grund lange unentdeckt. Kunte et al. haben in ihrer Studie mittels sogenannter "sniffin sticks" feststellen können, dass Geruchsdiskrimination und –identifikation bei der Mehrzahl der Patienten signifikant beeinträchtigt sind [59]. Eine Volumenreduktion des Bulbus olfactorius, insbesondere bei IIH-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer wurde nachgewiesen [61]. Die Frage, ob eine direkte Druckeinwirkung auf den Bulbus olfactorius die Ursache ist, bleibt offen. Eine Druckentlastung mittels Liquorpunktion führt jedoch schon innerhalb kürzester Zeit (16 Stunden danach) zu einer deutlichen Verbesserung des Riechvermögens [62].

Auch seltenere Symptome können bei atypischer Klinik möglicherweise auf eine IIH hinweisen. Dazu gehören Nackensteifigkeit, Parästhesien der distalen Extremitäten, Gelenk- und Rückenschmerzen, Gangataxien [63] sowie Schwindel und Nykturie [29].

2.4 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine IIH sollte eine neuroophthalmologische Untersuchung, zerebrale Bildgebung und eine Liquorpunktion mit Druckmessung erfolgen [64]. Zudem ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben mit Fokus auf Kopfschmerz- und Medikamentenanamnese, endokrine Besonderheiten, Gewichtsentwicklung sowie klinische Leitsymptome einer intrakraniellen Drucksteigerung [65].

Aufgrund der potentiell irreversiblen Schäden am Sehnerven ist die ophthalmologische Untersuchung von essentieller Bedeutung [28]. Hierbei sollte

insbesondere eine Perimetrie und Funduskopie samt Fotodokumentation erfolgen [65]. Gelegentlich sind Patienten asymptomatisch und werden erst beim Feststellen eines Papillenödems in einer routinemäßigen Augenuntersuchung behandelt [66]. Ein Papillenödem zu erkennen sowie die Unterscheidung eines Papillenödems von einem Pseudopapillenödem kann unter Umständen schwierig sein. Eine Studie demonstrierte, dass in fast 40% der Fälle fälschlicherweise die Diagnose einer IIH gestellt wurde, was überwiegend auf fehlerhafte funduskopische Befunde zurückzuführen war [67]. Deshalb ist es unerlässlich Ursachen für ein Pseudopapillenödem auszuschließen. Hierzu gehören beispielsweise eine Drusenpapille, eine Glaskörpertraktion oder eine kleine hypermetrische Papille [68].

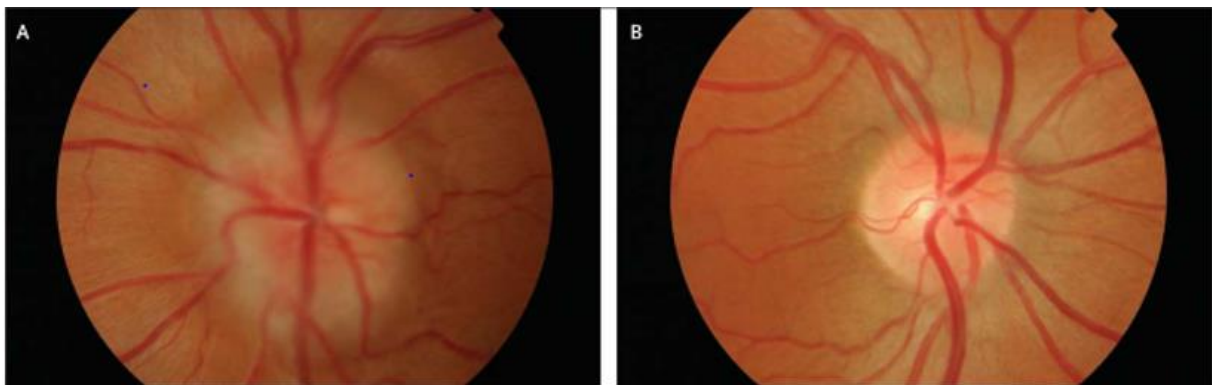


Abbildung 1: Asymmetrisches Papillenödem in der Fundoskopie. A: linkes Auge mit Papillenödem, B: rechtes Auge mit Normalbefund [2]

Zur genaueren Diagnosestellung kann außerdem eine optische Kohärenztomografie (OCT) hilfreich sein. Mit dieser ist es unter anderem möglich eine Verdickung des peripapillären retinalen Nervenfasergewebes (retinal nerve fiber layer, RFNL) als Zeichen eines Stauungsödems nachzuweisen. Auch zur Verlaufskontrolle ist dieses Verfahren sehr vorteilhaft [69]. Vorsicht ist jedoch geboten, da eine sich im Verlauf normalisierende Verdickung der RFNL bei Papillenödem einerseits auf eine tatsächliche Abnahme der axonalen Schwellung hinweisen oder eine „Pseudonormalisierung“ bei beginnender Papillenatrophie vortäuschen kann [70].

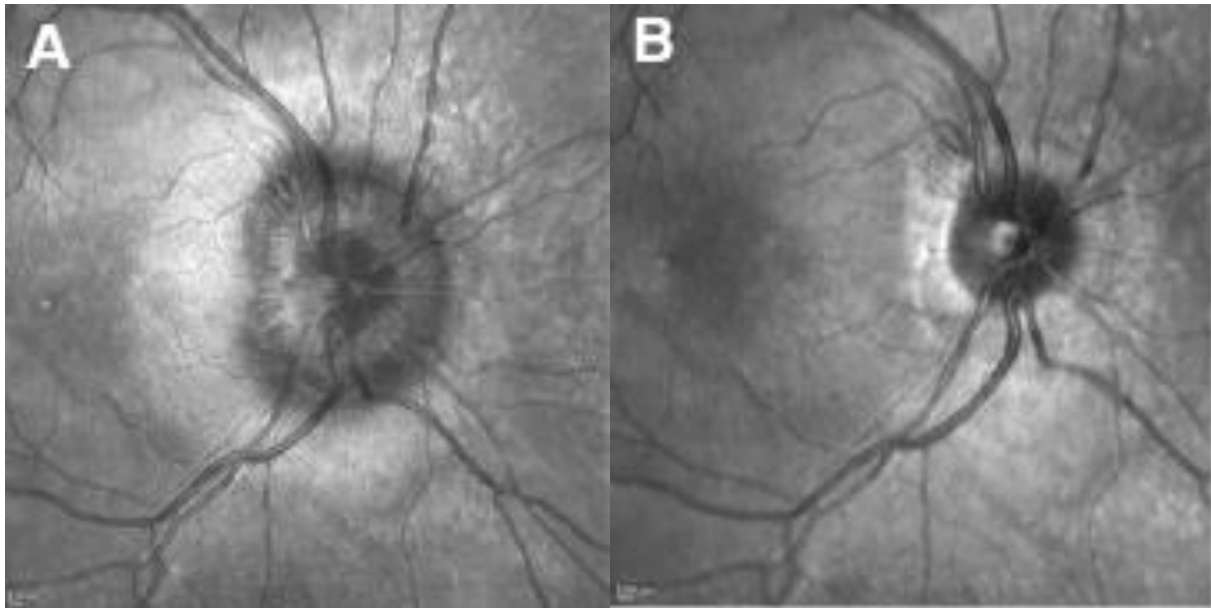


Abbildung 2: Verlaufskontrolle eines Papillenödems in der OCT nach sechswöchiger Diät. A: Infrarot Bild eines Papillenödems des rechten Auges, B: Verlaufskontrolle nach sechswöchiger Diät [68]

Die transorbitale B-Sonographie (TOS) stellt ein weiteres nicht invasives Verfahren dar, mit dem eine Vergrößerung des Durchmessers der Sehnervenscheiden gemessen werden kann. Ein Durchmesser größer als 5 mm konnte mit einer Sensitivität von 88% und Spezifität von 93% einen Liquordruck größer oder gleich 20 cmH₂O vorhersagen [71]. Die Untersuchung kann vor allem hilfreich bei Patienten sein, bei denen eine IIH differentialdiagnostisch im Raum steht [72].

Die zerebrale Bildgebung ist ein fundamentaler Bestandteil in der diagnostischen Abklärung der IIH. Die Magnetresonanztomographie des Kopfes (cMRT) mit kontrastmittelgestützter MR-Venografie (MRV) ist die Methode der Wahl [65]. Bei fehlender Verfügbarkeit einer MRT oder bei Kontraindikationen sollte eine kontrastmittelgestützte kraniale Computertomographie (cCT) erfolgen. Das Hirnparenchym und das Ventrikelsystem stellen sich bei der IIH unauffällig dar [73]. Die Bildgebung dient daher primär zum Ausschluss sekundärer Ursachen eines erhöhten Hirndrucks. Möglicherweise können auch IIH-assoziierte strukturelle Veränderungen im MRT identifiziert werden. Hierzu gehören eine „empty sella“, eine

Erweiterung der Sehnervenscheiden, eine Abflachung des posterioren Bulbus oculi, eine Papillenprominenz sowie ein vermehrt geschlängelter Verlauf des Nervus opticus [74], [75]. Das Phänomen der „empty sella“ ist zurückzuführen auf eine druckbedingte Erweiterung der Sella turcica, welche zu einer Aussackung des liquorgefüllten Subarachnoidalraums in das Diaphragma der Sella turcica führt [76], [77]. Die Hypophyse wird dadurch auf den Boden der Sella turcica gedrückt und diese scheint daher „leer“. Das Volumen des Sehnerven und der Hypophyse sind nicht verändert [78].

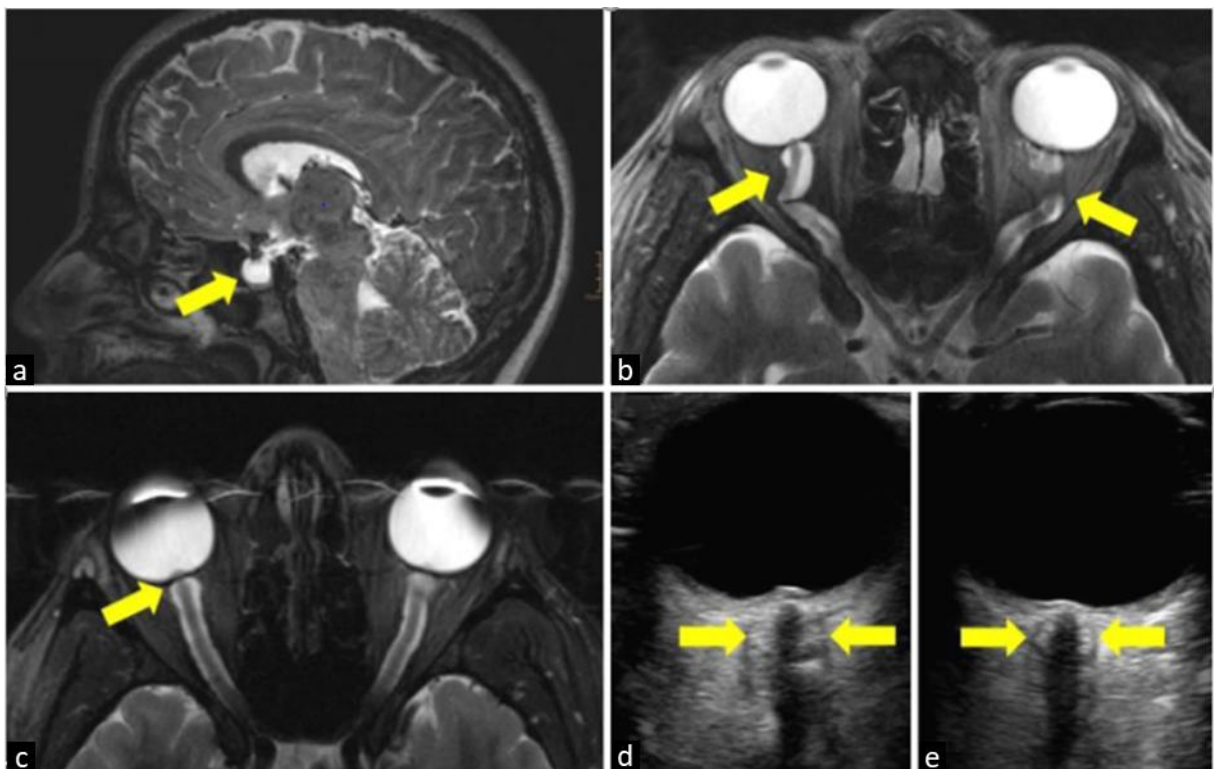


Abbildung 3: Bildgebung bei der IIH. a–c: Magnetresonanztomographie, d–e: transorbitaler Ultraschall. a: Empty sella, b: Elongation und Erweiterung der Optikusscheide, c: Abflachung der hinteren Sklera und Papillenprominenz, d: erweiterte Optikusscheide vor Lumbalpunktion, e: Normalisierung der Optikusscheide nach Lumbalpunktion [28]

Die MRV dient zum Ausschluss von Sinus- oder Hirnvenenthrombosen. Diese können auch in Form von klinisch inapparenten Mikrothrombosen zu einer Obstruktion des venösen Abflusses und folglich zu einem sekundär erhöhten

Hirndruck führen [79]. Sie kann zudem uni- oder bilaterale Stenosen des Sinus transversus darstellen, die in 30-93% der IIH-Patienten nachweisbar sind. Sowohl Stenosen des Sinus transversus als auch die des Sinus sigmoideus haben eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 93% für die IIH [80]. Laut Morris et al. sei diese Veränderung das sensitivste Korrelat für eine IIH in der MR-Bildgebung [81]. Kein Bildgebungsbefund ist jedoch pathognomonisch für die IIH. Trotzdem können die radiologischen Befunde die Diagnose einer IIH wesentlich stützen [68], [69] und differentialdiagnostisch wertvoll sein, wenn sie in der Diagnostik von Kopfschmerzpatienten identifiziert werden [64].



Abbildung 4: Magnetresonanztomographie mit Darstellung einer Sinus transversus Stenose. [23]

Der Nachweis eines erhöhten Liquoreröffnungsdrucks ($>25 \text{ cmH}_2\text{O}$) mittels Liquorpunktion (LP) ist ein obligater Bestandteil in der Diagnostik der IIH [65]. Sie erfolgt vor der Liquorentnahme am liegenden entspannten Patienten mit leicht angewinkelten Beinen. Dabei sollte neben der Messung des Liquordrucks auch die

Bestimmung der Liquorparameter (Zellzahl, Differentialzellbild, Glukose-Quotient, Laktat, Reiber-Diagramm, oligoklonale Banden) erfolgen, um sekundäre Ursachen einer Hirndruckerhöhung auszuschließen. Die Lumbalpunktion erfolgt bei Erstdiagnostik nach bildgebendem Ausschluss (cCT, cMRT) einer intrakraniellen Raumforderung. Das Vorliegen einer Stauungspapille ist im Fall der IIH keine Kontraindikation für eine Entlastungspunktion. Der Normwert für den Liquordruck in liegender Position beträgt 10–25 cmH₂O [82]. Studien weisen auf eine Korrelation des BMI mit dem Liquordruck hin [83], [84]. Ein Zusammenhang des Liquordrucks mit dem Alter oder Geschlecht besteht nicht [83]. Wenn möglich sollte keine Sedierung erfolgen, da die damit einhergehende Hyperkapnie zu einer Steigerung des Liquordrucks führt [85]. Zudem können Valsalva Manöver (z.B. Atemanhalten oder Weinen) zu falsch hohen Messwerten führen [86]. Dies kann sogar bei nur leicht erhöhten Druckwerten zu einer Fehldiagnose beitragen. Da der Liquordruck im Tagesverlauf Schwankungen unterliegt sollte bei eindeutiger Klinik, aber normalem Liquordruck, die Messung wiederholt werden oder ein kontinuierliches (24 Stunden) Liquordruckmonitoring erfolgen [65]. Hier lassen sich B- und Platau-Wellen nachweisen [82].

2.4.1 Diagnosestellung

Die aktuellen Diagnosekriterien von Friedman et al. wurden im Jahre 2013 veröffentlicht und sind der Tabelle 2 zu entnehmen [14]. Im Gegensatz zu früheren Versionen wurde nun die Stauungspapille als obligates Diagnosekriterium aufgenommen. Für die Diagnosestellung einer IIH müssen die Kriterien A bis E erfüllt sein.

Kriterien	Beschreibung
A	Stauungspapille
B	Fehlen von fokal neurologischen Defiziten mit Ausnahme einer ein- oder beidseitigen Parese des Nervus abducens
C	MR und MR-Venographie mit normalem Hirnparenchym, ohne Hydrozephalus, ohne intrakranielle Raumforderung, ohne meningeale Kontrastmittelaufnahme, ohne Sinusvenenthrombose. Falls eine MR nicht durchführbar oder verfügbar ist, kann alternativ eine CT mit Kontrastmittel erfolgen
D	Keine zytologische oder laborchemische Liquorveränderungen
E	Liquoreröffnungsdruck ≥ 25 cmH ₂ O bei Erwachsenen in Seitenlage und ≥ 28 cmH ₂ O bei Kindern (bei nicht-sedierten und normalgewichtigen Kindern ≥ 25 cmH ₂ O)

Tabelle 2: Diagnosekriterien der IIH nach Friedman et al. [14]

Die Diagnose der selteneren Form der IIH ohne Papillenödem (IIHWOP) kann gestellt werden, wenn zusätzlich zu den Kriterien B bis E eine uni- oder bilaterale Abduzensparese vorliegt. Wenn diese fehlen sollte, kann nur von einer möglichen IIHWOP gesprochen werden, sofern mindestens 3 der folgenden 4 typischen IIH-Merkmale in der kraniellen MR nachgewiesen werden: eine Empty Sella, eine Abflachung des posterioren Anteils des Bulbus oculi, eine Erweiterung des Subarachnoidalraums um den Nervus opticus (mit oder ohne geschlängeltem Verlauf des Sehnerven) und eine uni- oder bilaterale Stenose des Sinus transversus [14].

2.4.2 Differentialdiagnosen

Für die Diagnosestellung der IIH ist es essentiell andere Ursachen eines erhöhten intrakraniellen Drucks auszuschließen [73]. Bei identifizierbarer Ursache wird demnach von einer sekundären intrakraniellen Hypertension (SIH) [65] bzw. sekundärem PTC [14]. gesprochen. Von differentialdiagnostischer Relevanz sind hierbei insbesondere neurologische Erkrankungen wie beispielsweise eine intrakranielle Raumforderung oder eine Sinus- und Hirnvenenthrombose. Das klinische Bild einer IIH kann zudem durch zahlreiche Systemerkrankungen und

Medikamente, die eine sekundäre intrakranielle Hypertension verursachen, initiiert werden (siehe Tabelle 3).

Ursache	Beispiele
Intrakranielle Raumforderung	Tumor, Hirnabszess
Venöse Abflussstörung	Sinus- und Hirnvenenthrombose, durale arteriovenöse Fistel, Vena cava superior Syndrom, Rechtsherzversagen, pulmonale Hypertension
Verschlusshydrozephalus	Tumor
Verminderte Liquorresorption	Zustand nach Meningitis oder Subarachnoidalblutung
Verstärkte Liquorproduktion	Plexuspapillom
Systemerkrankungen	Nierenversagen, Anämie, obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)
Medikamente	Insbesondere Tetrazykline, Vitamin A und Retinoide, Wachstumshormone, Lithium u.a.
Endokrine Störungen	Nebenniereninsuffizienz, Hypoparathyreodismus, Morbus Cushing, Steroidentzug

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der IIH und sekundäre Ursachen einer intrakraniellen Hypertension [28], [14], [87], [88]

Nicht selten ähneln IIH-assoziierte Kopfschmerzen klinisch dem Bild von Migräne- oder Spannungskopfschmerzen [34], [37], [38] und können zudem mit diesen koexistieren [39]. Insbesondere eine IIHWOP kann in ihrer klinischen Erscheinung schwer von einer chronischen Migräne oder einem chronischen Spannungskopfschmerz zu differenzieren sein. Das Vorhandensein von Übergewicht und ein pulsatiler Tinnitus können auf eine IIHWOP hinweisen [89]. Kopfschmerzen zurückzuführen auf eine IIH oder eine IIHWOP sind eine wichtige Differentialdiagnose zu neuen, täglichen und anhaltenden Kopfschmerzen [66]. Etwa 10% der Patienten mit (therapierefraktären) chronischen, täglichen Kopfschmerzen (auch chronischer Migräne) sollen unter einer intrakraniellen Hypertension leiden, sodass auch ohne klinisch manifeste Stauungspapillen eine Liquordruckmessung

empfohlen wird [90]. Die Prävalenz der IIHWOP in Patienten mit chronischen therapierefraktären Kopfschmerzen soll laut einer aktuellen Studie 2,5% betragen [91]. Interessanterweise ist die IIHWOP durch einen weniger hohen Liquoreröffungsdruck gekennzeichnet [47], was möglicherweise in diesen Fällen die fehlende Ausbildung eines Papillenödems erklären könnte.

2.5 Pathogenese und Risikofaktoren

Bis heute bleibt die exakte Pathogenese der IIH unklar [2]. Es gibt hierzu eine Vielzahl von Theorien, von denen es jedoch keine bislang geschafft hat, alle Aspekte der Erkrankung hinreichend zu erklären. Wahrscheinlich tragen mehrere koexistierende Mechanismen zur Erkrankung bei [92], weshalb nach aktuellem Kenntnisstand von einer multifaktoriellen Genese auszugehen ist.

Im Allgemeinen gilt als Grundlage für einen erhöhten Hirndruck, dass das Gehirn sich in einem durch den Schädelknochen fest begrenzten Raum befindet und aus drei nahezu nicht komprimierbaren Elementen besteht: Hirngewebe, Liquor und Blut. Die Zunahme eines dieser drei Elemente resultiert in einem Anstieg des Hirndrucks [93]. Folglich kann theoretisch eine Vielzahl von unterschiedlichen Mechanismen eine dieser drei Faktoren beeinflussen, wie zum Beispiel ein Hirnödem, ein erhöhtes zerebrales Blutvolumen (durch Weitstellung der Gefäße), eine erhöhte Liquorproduktion, eine Liquorresorptionsstörung oder auch eine venöse Abflussbehinderung [94].

Ältere MR-Studien lieferten indirekt Beweise für ein möglicherweise zu Grunde liegendes Hirnödem indem sie einen erhöhten Wassergehalt des Gehirns [95] und eine Wasserdiffusion in der subkortikalen weißen Substanz [96] präsentierten. Diese Ergebnisse konnte aber eine aktuellere MR-Studie nicht reproduzieren [97]. Zudem

gab es bei histologischen postmortem Untersuchungen keine Hinweise auf ein Hirnödem bei IIH-Patienten [98].

Des Weiteren hielt man eine Erhöhung des zerebralen Blutvolumen als Folge einer autoregulatorischen Dysfunktion für ursächlich [8]. Diese konnte mittels Tracer-Injektion in die Arteria carotis an IIH-Patienten demonstriert werden [99], [100]. Im Verlauf konnte später jedoch mittels Positronenemissionstomographie kein signifikanter Unterschied des zerebralen Blutvolumens bei IIH-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden [101].

Eine Beeinträchtigung der Liquorrückresorption wird ebenfalls als eine mögliche Ätiologie der IIH gesehen [102]–[105]. Eine verringerte Liquorrückresorption durch die Arachnoidalzotten kann zu einer Erhöhung des Abflusswiderstands führen [106]. Laut Studien liegt bei circa 75 bis 100% der IIH-Patienten ein erhöhter Abflusswiderstand in der Liquordrainage vor [103], [104], [107], [108]. Die meisten Beweise hierfür wurden aus Liquor-Infusionsstudien gewonnen. Eine Studie zur Überprüfung der Laufzeit eines radioaktiv markierten Tracers, der in den Liquorraum injiziert wurde (Radioisotopen-Zisternographie), hat eine verzögerte Liquorzirkulation bei IIH-Patienten ergeben [102]. Ähnliche Studien konnten mit dieser oder anderen Techniken ebenfalls eine veränderte Liquorrückresorption demonstrieren [107], [109], [110].

Neben der Liquordrainage über die Arachnoidalzotten, soll laut neueren Studien ein zuvor unbekanntes ZNS-Lymphsystem (das glymphatische System), welches zur Liquordrainage beiträgt, existieren. Es soll sich entlang der großen venösen Blutgefäße im Gehirn befinden und den Flüssigkeitsaustausch zwischen Liquor und der interstitiellen Flüssigkeit im Gehirn fördern [111]. Einige Autoren vertreten die Hypothese, dass eine Dysfunktion im glymphatischen System der zu Grunde

liegende Pathomechanismus der IIH ist [112], [113]. Um endgültige Aussagen treffen zu können, sind allerdings hierzu weitere Studien nötig.

Das klinische Bild der IIH ähnelt dem einer Sinusvenenthrombose. Typischerweise geht auch diese im Akutstadium mit einem erhöhten Liquordruck einher, weshalb diskutiert wurde, ob der IIH ein erhöhter zerebraler Venendruck zu Grunde liegen könnte. In diesem Fall sollen jedoch nicht Thromben ursächlich sein, sondern die in der Bildgebung häufig feststellbaren uni- oder meist bilateralen Stenosen im Bereich des Sinus transversus, welche ein venöses Abflusshindernis darstellen [80], [81]. Diese Stenosierung führt zu einem erhöhten venösen Druck und damit zu einem erhöhten Widerstand bezüglich der Liquorrückresorption in den Parachionischen Granulationen. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass diese Stenosen in bis zu 90% der IIH-Patienten nachweisbar sind und eine endovaskuläre Therapie eine wirksame Behandlungsoption der IIH darstellt [80], [114], [115]. Dabei werden die venösen Stenosen mit Hilfe eines venösen Stents aufgedehnt. Im Gegensatz dazu zeigte jedoch eine Studie mit 14 IIH-Patienten und bilateralen Stenosen des Sinus transversus, welche sich im Rahmen eines sechsjährigen Follow-up zusätzlich zur medikamentösen Hirndrucktherapie wiederholt Lumbalpunktionen und einer MR-Venographie (vor LP) unterzogen, dass die Sinusstenosen bei allen Patienten persistieren, obwohl sich der Hirndruck bei 64% der Patienten während dieser Zeit normalisierte [116]. Ob die Stenosen ursächlich für die IIH sind oder sekundär der erhöhte intrakranielle Druck zu einer nachfolgenden Kompression der Sinus führt, ist bislang nicht abschließend geklärt.

Viele Tatsachen unterstützen die Beobachtung, dass Übergewicht eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der IIH spielt. Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen Übergewicht und erhöhtem Hirndruck bleibt bislang jedoch

ungeklärt. Über 90% der IIH-Patienten sind übergewichtig. Der Body-Mass-Index (BMI) korreliert mit dem Risiko der Entwicklung einer IIH sowie mit dem Risiko eines IIH-induzierten Sehverlusts ($\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$) [117]. Eine moderate Gewichtszunahme von 5 bis 15% war sowohl bei adipösen als auch bei nicht adipösen Patienten mit einem höheren IIH-Risiko assoziiert. Interessanterweise berichten IIH-Patienten im Vergleich zu Kontrollen über eine höhere Gewichtszunahme im ersten Jahr vor der Manifestation der Krankheit [118]. Ko et al. legten ferner dar, dass bei Patienten, die ein Rezidiv erlebten eine Gewichtszunahme von lediglich 6% des Gesamtkörpergewichts dafür ausreichend war [119]. Pathophysiologisch könnte postuliert werden, dass Übergewicht über einen erhöhten intraabdominellen Druck, erhöhte intrathorakale und kardiale Füllungsdrücke erzeugt, die wiederum zu einem erhöhten Druck in der Vena jugularis und folglich zu einer Zunahme des zerebral venösen Drucks und einer Abnahme der Liquorrückresorption führt [120]. Der Umstand, dass der Großteil der übergewichtigen Frauen nicht an einer IIH erkrankt und an IIH erkrankte Kinder im Gegensatz zu Erwachsenen meist nicht übergewichtig sind [26] verdeutlicht, dass Übergewicht nur zusammen mit anderen Faktoren wohl zur Manifestation der Erkrankung führt.

Im Zusammenhang mit Übergewicht wird auch über eine pathophysiologische Relevanz von proinflammatorischen Zytokinen diskutiert. Das Hormon Leptin wird von Adipozyten des Fettgewebes produziert und ist an der Regulation des Körpergewichts beteiligt. Die Konzentration von Leptin im Serum ist direkt proportional zur Körperfettmasse [121]. In der Studie von Lampl et al. wurden Serum-Leptin-Spiegel von IIH-Patienten mit denen von adipösen und normalgewichtigen Kontroll-Patienten verglichen. Es wurden signifikant höhere Serum-Leptin-Spiegel bei IIH-Patienten als in den Kontrollen festgestellt, welche jedoch im Gegensatz zu den

Kontrollgruppen nicht mit dem BMI korrelierten [122]. In einer anderen Studie korrelierten erhöhte Leptin-Spiegel im Liquor von IIH-Patienten ebenfalls nicht mit dem BMI [123]. Infolgedessen scheint Übergewicht allein nicht die Leptin Dysregulation im Serum von IIH-Patienten zu erklären. Diskutiert wird beispielsweise eine zentrale Leptin-Resistenz [124].

Des Weiteren wird eine potentielle Rolle des Glukokortikoid-Stoffwechsels in der Pathogenese der IIH diskutiert. Die 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase Typ 1 (11 β -HSD1) ist ein intrazelluläres Enzym, welches inaktives Kortison in aktives Kortisol umwandelt und so unabhängig von der systemischen Kortisolkonzentration die lokale Glukokortikoid-Aktivität verstärken kann. Sie wurde zusammen mit anderen essentiellen Elementen des Glukokortikoid-Signalwegs in den Epithelzellen des Plexus choroideus nachgewiesen [125], [126]. Es konnte zudem demonstriert werden, dass sich die Sekretionsmechanismen des Ziliarepithels des Auges und die des Plexus choroideus-Epithels ähneln [125]–[127]. Interessanterweise fördert die 11 β -HSD1 die Kammerwasserproduktion und 11 β -HSD Inhibitoren senken den Augeninnendruck [128]. Möglicherweise liegt der IIH eine erhöhte 11 β -HSD1-Aktivität zu Grunde, was zu einer Hypersekretion von Liquor führt und gleichzeitig die Assoziation der Erkrankung mit Übergewicht erklären könnte. Die 11 β -HSD1-Aktivität nahm bei IIH-Patienten unter therapeutischer Gewichtsreduktion ab und korrelierte mit einer Reduktion des ICP [126]. 11 β -HSD1-Inhibitoren wie AZD4017 wurden ursprünglich für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und des metabolischen Syndroms entwickelt. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde AZD4017 als neuartige therapeutische Option für die IIH untersucht. Es konnte eine signifikante Reduktion des intrakraniellen Drucks (ICP) in der mit AZD4017 behandelten Gruppe dokumentiert werden. Die Reduktion des ICP korrelierte zudem

mit einer signifikanten Reduktion des Serum Kortisol-Kortison Verhältnisses. Die Analyse des Unterschieds zwischen den Gruppen nach 12 wöchiger Behandlungsdauer erreichte jedoch keine statistische Signifikanz [129]. Eine Reduktion des BMI oder der Fettmasse konnte in einer ähnlichen Studie ebenso nicht verzeichnet werden [130]. Weitere Studien zur Bewertung des Stellenwerts von 11 β -HSD1-Inhibitoren in der Behandlung der IIH sind notwendig.

Die Rolle von Sexualhormonen in der Pathogenese der IIH ist noch ungeklärt. Für eine Beteiligung sprechen aber sowohl das deutliche Überwiegen der Erkrankung bei postpubertären und prämenopausalen Frauen [25] als auch die fehlende Geschlechterpräferenz vor der Pubertät [131]. Studien implizieren als mögliche Pathophysiologie der IIH eine Dysregulation im Androgenhaushalt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, dass Frauen mit IIH einen Androgenüberschuss aufweisen mit höheren Spiegeln von Testosteron im Liquor und Serum als alters- und BMI angepasste Frauen mit dem Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) oder Frauen mit alleiniger Adipositas. Zusätzlich wurde in vivo gezeigt, dass Testosteron über die Modifikation des Plexus choroideus die Liquorsekretion erhöhen kann [132]. Auch Fallberichte über Transgender-Männer unter Testosterontherapie sowie Frauen unter Therapie mit anabolen Steroiden, die hierunter einen erhöhten Hirndruck entwickelten, sprechen für eine mögliche Beteiligung des Androgenhaushaltes [133]–[136].

Die Erkenntnisse einer aktuellen in vitro-Studie an Nagetieren mit erhöhtem ICP könnten ebenso zum Verständnis der Pathogenese der IIH beitragen. Das Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ist ein Inkretin mit gewichtsmodifizierenden Eigenschaften und beteiligt an der Regulation des Glukosestoffwechsels. Es wurde veranschaulicht, dass GLP-1 durch die Hemmung des Na⁺/H⁺ Austauschers des proximalen

Nierentubulus eine natriuretische Wirkung hat. Die Liquorsekretion wird durch die Na^+/K^+ -ATPase kontrolliert und ähnelt in der Funktion dem renalen Na^+/H^+ -Austauscher [137]. GLP-1-Rezeptoren wurden am humanen Plexus choroideus nachgewiesen. Der GLP-1 Rezeptor Agonist Exendin-4 führte in vivo zu einer signifikanten Reduktion des ICP. Es kam zu einer Abnahme des ICP um 44% schon innerhalb kürzester Zeit (10 Minuten) nach Dosisgabe und dieser Effekt hielt 24 Stunden an [137]. Eine doppelblinde und placebokontrollierte klinische Studie testete deshalb Exenatid, ein synthetisch hergestelltes Exendin-4 an einer IIH-Patientengruppe [138]. Die Ergebnisse sind noch nicht publiziert.

Zu weiteren diskutierten Mechanismen gehören eine genetische Prädisposition [139] und eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) [140], auf die hier jedoch nicht weiter gesondert eingegangen werden soll.

2.6 Therapie

Das Ziel aller therapeutischen Verfahren ist die rasche Senkung des Liquordrucks. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt ein Vorgehen nach einem Stufenschema. Dieses soll entsprechend des Schwergrads der Sehverschlechterung und der Ausprägung des Papillenödems eskaliert werden (siehe Tabelle 4) [65].

Stufe	Befund	Maßnahmen
1	Leichte Stauungspapille	• Gewichtsabnahme • Azetazolamid (2 × 500 mg/Tag bis 2 × 1000 mg/Tag), ggf. zusätzlich Furosemid (20–40 mg/Tag) • alternativ: Topiramat (25–100 mg/Tag), ggf. zusätzlich Furosemid (20–40 mg/Tag)
2	Ausgeprägte Stauungspapille und/ oder Visusminderung/ Gesichtsfelddefekt ohne rasche Progredienz	wie Stufe 1, zusätzlich • wiederholte LP bis Liquordruck <20 cmH₂O (ca. 2 × pro Woche), danach wöchentlich
3	Schwere Visusminderung und/ oder rasch progrediente Visusminderung/ Gesichtsfelddefekt	wie Stufe 1 und 2, zusätzlich • interne Liquorableitung (ventrikulo-peritonealer oder lumbo-peritonealer Shunt) oder • Optikusscheidenfenestration (ONSF) oder • endovaskuläre Stentangioplastie bei Sinusstenose

Tabelle 4: Stufentherapie der IIH nach der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [65]

Die konservative Therapie umfasst eine Gewichtsreduktion, welche einen essentiellen Bestandteil einer langfristig erfolgreichen Therapie der IIH darstellt. Bereits eine alleinige konsequente Gewichtsreduktion mittels niedrigkalorischer Diät über drei Monate (425 kcal/Tag) kann Kopfschmerzen, Liquordruck und Papillenödem signifikant reduzieren [141]. Unklar ist jedoch, wie viel Gewichtsverlust erzielt werden sollte und welche als optimale Methode dazu gilt [68]. Darüber hinaus sind Diäten bekanntermaßen mühsam und langwierig, weshalb in diesem Zusammenhang die bariatrische Chirurgie zunehmend eine Rolle in der IIH-Therapie einnimmt. Ein Review über IIH-Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, zeigte, dass es in 100% der Fälle zu einer Auflösung des Papillenödems

und in 90% der Fälle zu einer Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik kam [142]. Jedoch sind operative Verfahren aufgrund der Invasivität bislang therapierefraktären Fällen vorbehalten. Aktuell wird eine randomisierte Kontrollstudie (IIH Weight Trail) zur Bewertung der Wirksamkeit der bariatrischen Chirurgie im Vergleich zu diätetischen Maßnahmen hinsichtlich einer langfristigen Gewichtsreduktion bei IIH-Patienten durchgeführt. Diese könnte möglicherweise Auswirkungen auf das IIH-Behandlungskonzept haben [143].

Neben strikten Maßnahmen zur Gewichtsreduktion bedarf es meist einer medikamentösen Therapie. Als First-Line Medikament gilt Acetazolamid (AZA) [68]. Durch die Inhibition der Carboanhydrase senkt AZA die Liquorproduktion [144]. Die Wirksamkeit von AZA wurde vor wenigen Jahren durch die Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT) belegt. Die IIHTT repräsentiert die bislang größte randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie bestehend aus 165 neu diagnostizierten IIH-Patienten mit milder Visusminderung. Sie demonstrierte, dass die Kombination aus AZA (bis zu 4 g/Tag) und niedrigkalorischer Diät einer alleinigen Diät überlegen ist. In der mit AZA behandelten Gruppe besserte sich signifikant der Grad des Papillenödems. Der unter AZA verzeichnete medikamentöse Nebeneffekt der signifikanten Gewichtsabnahme trägt wahrscheinlich ebenso zur Wirksamkeit bei [145]. Des Weiteren resultierte die Behandlung trotz Nebenwirkungsprofil in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität [146]. Als mögliche Nebenwirkungen wurden Parästhesien, Geschmacksstörungen, Hypokaliämie, Erbrechen, Durchfall, Unwohlsein, Müdigkeit und Depressionen beschrieben [147], [148]. Die IIHTT liefert eine nachgewiesene Therapieempfehlung der Evidenzklasse II für AZA. Bislang ist jedoch kein Medikament in der Behandlung der IIH offiziell zugelassen. Vielleicht könnte zumindest eine „Off-Label-Indikation“ erreicht werden [65].

Alternativ zur Erstlinientherapie mit AZA kann Topiramat (TPM), ein milder Carboanhydrasehemmer zum Einsatz kommen [65]. Eine randomisierte Studie demonstrierte, dass TPM (100–150 mg/Tag) gleichwertig ist zu AZA (1–1,5 g/Tag) hinsichtlich der Verbesserung des Gesichtsfeldes, des Grades des Papillenödems und der Kopfschmerzen nach einem Zeitintervall von 3, 6 und 12 Monaten (ICP wurde nicht gemessen) [149]. Eine kürzlich veröffentlichte in-vivo Studie an Nagetieren zeigte außerdem, dass sowohl die subkutane als auch die orale Verabreichung von Topiramat den ICP signifikant senkte im Gegensatz zu anderen getesteten Medikamenten wie Azetazolamid, Furosemid und Octreotid [150]. Außerdem führt TPM ebenso häufig zusätzlich zu einer Gewichtsabnahme [151], [152]. Eine klinisch relevante Nebenwirkung von TPM ist jedoch die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, die bei 10–30% der Patienten auftreten kann [153]. Eine medikamentöse Behandlungsoption stellt die Kombination von Azetazolamid oder Topiramat mit Furosemid dar [65]. Furosemid senkt ebenfalls die Liquorproduktion über die Hemmung der Carboanhydrase [154], wobei über die Wirksamkeit nur wenige Daten existieren. Eine Senkung des ICP um 20% konnte in Tierexperimenten demonstriert werden [155].

Weitere Studien berichten außerdem über eine Wirksamkeit des Somatostatin-Analagon Octreotid in der Behandlung der IIH. Es wird vermutet, dass Octreotid über die Somatostatin-Rezeptoren am Plexus choroideus die Liquorproduktion beeinflusst [156]. Die Daten legen nahe, dass Octreotid zu einer erheblichen Verbesserung des Papillenödems und der Kopfschmerzen führen kann [157]–[160].

Insbesondere in der Akutphase oder bei fulminanten Verläufen mit eventuell drohendem Sehverlust können regelmäßige Entlastungspunktionen (2 bis 3 Mal pro Woche) nötig sein um rasch eine Druckentlastung am Sehnerven zu bewirken [161].

Sie kommen insbesondere auch dann zur Anwendung, wenn die Medikation wegen Nebenwirkungen oder bestehender Schwangerschaft nicht möglich ist. Dies stellt jedoch nur eine überbrückende und keine langfristige Therapieoption dar.

Bei rasch progredientem Visusverlust oder Therapieresistenz muss eine chirurgische bzw. interventionelle Therapieeskalation erwogen werden [68]. Zur Verfügung stehen die interne Liquorableitung, die Optikusscheidenfenestration (ONSF) sowie die endovaskuläre Stentangioplastie [46]. In der klinischen Praxis kommt bevorzugt die interne Liquorableitung zum Einsatz [28]. Hierbei wird durch die Anlage eines Shunts der physiologische Liquorabflussweg umgangen und so eine Reduktion des Liquordrucks bewirkt [162]. Prinzipiell kann ein ventrikulo-peritonealer oder lumbo-peritonealer Shunt sowie seltener ein ventrikulo-atrialer Shunt angewandt werden [68]. Sowohl der ventrikulo-peritoneale, als auch der lumbo-peritoneale Shunt zeigen sehr gute Resultate hinsichtlich einer Verbesserung der Kopfschmerzen und des Papillenödems (jeweils ungefähr 90%) [163]. Dabei besteht jedoch eine Überlegenheit des ventrikulo-peritonealen Shunts aufgrund der niedrigeren Revisionsrate [164]. Mögliche Komplikationen sind eine Shuntinfektion, eine Shuntdislokation, ein Shuntverschluss, Liquorunterdruckkopfschmerzen (bei Überdrainage) sowie ein subdurales Hämatom [165], [166]. Eine ausschließliche Behandlung von (therapierefraktären) Kopfschmerzen mittels Shuntanlage wird nicht empfohlen [68].

Bei der Optikusscheidenfenestrierung (ONSF) wird eine Druckentlastung am Nervus opticus herbeigeführt, indem eine Inzision in die den Nervus opticus umgebenden Meningen erfolgt [162]. Die Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion des Papillenödems konnte in mehreren Studien gezeigt werden [167], [168]. Der Eingriff führt in etwa 90% zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der Sehfähigkeit und

des Gesichtsfelds [169]. Ein positiver Effekt auf die Kopfschmerzsymptomatik ist variabel (keine Verbesserung bei einem Drittel bis der Hälfte der Patienten) [170]. Die meisten auftretenden Komplikationen sind von transienter Natur [163].

Eine endovaskuläre Stentangioplastie kann beim Nachweis von ein oder mehreren Stenosen im Sinus transversus eine wirksame Therapiemöglichkeit darstellen [115], [171]. Grundlegender Gedanke hierbei ist, dass die Beseitigung der Stenose zu einer Verbesserung des venösen Abflusses (niedrigerer venöser Druck) und folglich zu einer Zunahme der Liquorresorption führt. Dies reduziert wiederum den ICP [172], [173]. Teleb et al. berichteten in ihrer Übersichtsstudie von 207 mit Stenting behandelten IIH-Patienten, dass es bei fast 85% der Patienten zu einer Verbesserung oder Remission von IIH assoziierten Symptome gekommen ist [174]. Auch eine aktuelle prospektive Studie mit 13 IIH-Patienten stellt ähnlich positive Ergebnisse dar [114]. Das Stenting zeigte sowohl in Bezug auf das Sehvermögen als auch der Kopfschmerzen zufriedenstellende Resultate [163]. Trotzdem sollte dieses Verfahren nur in Einzelfällen wie beispielsweise bei progredienter Erkrankung trotz genannter chirurgischer Eingriffe in Erwägung gezogen werden [28]. Mögliche Komplikationen sind eine Stentmigration, eine In-Stent-Thrombose oder ein Subduralhämatom infolge einer Sinusperforation [174].

2.7 Verlauf und Prognose

Der klinische Verlauf und insbesondere die Prognose für das Sehvermögen sind im Allgemeinen als gutartig zu betrachten [46]. Die meisten Patienten mit IIH weisen einen monophasischen Krankheitsverlauf mit Remission auf [66]. Die Krankheit kann jedoch auch einen chronischen Verlauf annehmen und nach einer mehrjährigen Stabilitätsphase wieder auftreten oder sich verschlechtern [175]. Eine erneute Gewichtszunahme nach erfolgreichem Gewichtsverlust ist mit einem erhöhten Risiko

für das Wiederauftreten der Erkrankung assoziiert [119]. Ebenso sind fulminante Verläufe mit akuter Symptomanifestation und ausgeprägtem Papillenödem möglich [176]. Bei neu diagnostizierter IIH liegt die Inzidenz zu erblinden bei circa 1-2% pro Jahr [177]. Die Prognose des Sehvermögens verschlechtert sich, je länger der erhöhte Hirndruck unbehandelt bleibt [178]. Bis zu 24% der IIH-Patienten erleiden einen permanenten partiellen Sehverlust [45]. Ein Jahr nach Diagnosestellung leiden 68% der Patienten trotz Normalisierung des ICP an chronischen Kopfschmerzen [34]. Neue Forschungserkenntnisse signalisieren zudem, dass es sich bei der Erkrankung vielmehr um eine neurometabolische Krankheit handelt. Es konnte demonstriert werden, dass Frauen mit IIH ein zweifach erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben im Vergleich zu alters-, -geschlechts und insbesondere BMI-angepassten Kontrollen [179].

3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER STUDIE

Neben den typischerweise häufig anzutreffenden und das Krankheitsbild definierenden Symptomen wie Kopfschmerzen und Sehstörungen häufen sich seit längerer Zeit Hinweise, welche eine Assoziation des Krankheitsbildes mit kognitiven Defiziten in den Fokus rücken. Initial beruhte diese Annahme nur auf Fallberichten und kleinen klinischen Studien ohne Kontrollgruppe, in denen nur einzelne Aspekte der kognitiven Funktion getestet wurden [180]–[182]. Zuletzt demonstrierten Yri et al. in ihrer prospektiven Fall-Kontroll-Studie allerdings, dass IIH-Patienten häufig unter einer globalen kognitiven Dysfunktion leiden [37]. Auch in der Studie der IIHTT berichteten 20 % der IIH-Patienten über kognitive Defizite als Erstsymptom [29]. Der zu Grunde liegende Mechanismus ist bislang unbekannt. Vor diesem Hintergrund war das primäre Ziel dieser Studie der quantitative Nachweis einer kognitiven Beeinträchtigung von IIH-Patienten gegenüber einer gesunden, gematchten Kontrollpopulation mithilfe diverser neuropsychologischer Testungen.

In einer zweiten Fragestellung sollte außerdem untersucht werden, ob die kurzfristige Normalisierung des Liquordrucks durch eine therapeutische Liquorpunktion zu einer messbaren Änderung in den neuropsychologischen Testergebnissen führt. Diese Frage ergibt sich aus den Effekten, die man bei therapeutischen Liquorpunktionen beim sogenannten Normaldruckhydrozephalus (NPH) sieht. Diese Erkrankung ist durch eine (intermittierende) intrakranielle Druckerhöhung gekennzeichnet und zeigt kognitive Defizite, meist in Form einer mittelgradigen, exekutiv-betonten, subkortikal-frontalen Demenz. Subkortikale Defizite äußern sich durch reduziertes psychomotorisches Tempo und verringerte Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung. Frontalhirnfunktionen wie Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und Exekutivfunktionen sind ebenfalls beeinträchtigt. Weiterhin sind

Defizite im Bereich des sofortigen und verzögerten Abrufs (verbales Gedächtnis) vorhanden [82]. Anders als bei IIH kommt es aber zu einer typischen Aufweitung der inneren Liquorräume, insbesondere der Seitenventrikel. Allgemein ist bekannt, dass sich bei einem Vorliegen eines NPHs die kognitiven Defizite durch eine Senkung des Liquordrucks bessern. Insgesamt profitieren 52–80% der NPH-Patienten von einer Ventrikeldrainage, vor allem in den Bereichen verbales Gedächtnis und psychomotorisches Tempo, weniger im Bereich der Exekutivfunktionen. So gehört es zum diagnostischen Standard eine neurokognitive Testung vor und nach einer Liquorpunktion und Ablass von 30-50 ml Liquor bei Verdacht auf einen Normaldruckhydrozephalus durchzuführen [183].

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1 Rahmenbedingungen der prospektiven Studie

4.1.1 Studiendesign und Studienkollektiv

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, nicht placebokontrollierte Fall-Kontroll-Studie mit einem Inter- und Intragruppenvergleich. Es wurden 15 einwilligungsfähige IIH-Patienten nach vordefinierten, unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern und Campus Innenstadt in Behandlung. Anschließend erfolgte eine Zuordnung zu 15 gesunden Kontrollprobanden gemäß dem Alter, des Geschlechts und des Ausbildungsstands. Die Studie wurde im Zeitraum zwischen April 2017 und Oktober 2018 durchgeführt.

4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Diagnose einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension nach den Kriterien von Friedmann et al.
- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Patientenalter zwischen 18-70 Jahre
- Stabile Medikation seit mindestens einer Woche und keine Einnahme von zentralwirksamen Medikamenten direkt vor der Testung

Ausschlusskriterien:

- Begleitende vorbekannte Erkrankung, die ebenfalls Auswirkungen auf die kognitive Leistung haben könnte, insbesondere organisch nachweisbare kognitive Defizite (z.B. Demenz)
- Medizinische Kontraindikationen bezüglich einer Liquorpunktion
- Schwere internistische oder psychiatrische Erkrankung
- Akuter Drogen- oder Substanzmissbrauch
- Fehlende Fähigkeit (z.B. eingeschränktes Sehvermögen) und Motivation zur Testung

4.1.3 Vorbereitung und Planung der Studie

Für die Patientenrekrutierung wurden neben dem Archiv der Neurologischen Klinik und Poliklinik Großhadern aus den Jahren 2011 bis 2016 auch aktuell behandelte Patienten (Januar 2017 bis Oktober 2018) der Neurologischen Poliklinik des Klinikums der Universität München am Campus Großhadern und Campus Innenstadt herangezogen. Patienten mit einer gesicherten Diagnose einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension wurden telefonisch, oder wenn dies nicht möglich war, postalisch kontaktiert und über die Studie und den Ablauf informiert.

Die Durchführung der ausgewählten neuropsychologischen Tests erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuropsychologie der Neurologie Großhadern (Leitung Prof. A. Danek und Prof. T. Schenk). Die Liquorpunktion war stets aus studienunabhängigen Gründen indiziert. Der zusätzliche Zeitaufwand wurde für Patienten und Kontrollprobanden mit einer Aufwandsentschädigung entlohnt. Ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität (Projekt-Nummer 17-340) liegt vor.

4.2 Verwendete neuropsychologische Testverfahren

Die Quantifizierung des kognitiven Defizits erfolgte mittels standardisierter und computerisierter bzw. in Papierform vorliegender neuropsychologischer Tests. Die Auswahl der Tests erfolgte in enger Abstimmung mit der Abteilung der klinischen Neuropsychologie der Neurologie Großhadern und beruht auf dem Protokoll zur Evaluierung von Patienten mit Normaldruckhydrozephalus, wobei das unterschiedliche Erkrankungsalter berücksichtigt wurde. Bei jedem Patienten bzw. Kontrollprobanden wurden die Tests in der gleichen Reihenfolge durchgeführt.

4.2.1 Wechsler Memory Scale-Revised Edition (WMS-R)-deutsche Adaptation der revidierten Fassung

Der Wechsler Gedächnistest-Revidierte Fassung ist eine Testbatterie bestehend aus 13 Untertests [184]. Er umfasst ein breites Spektrum verbaler und nonverbaler Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisaufgaben sowie Aufgaben zur Aufmerksamkeit bzw. Konzentration. Die Untertests „logisches Gedächtnis I & II“ erlauben eine Beurteilung des verbalen Gedächtnisses. Es erfolgt eine unmittelbare und verzögerte freie Wiedergabe zweier auditiv dargebotener Kurzgeschichten (Geschichte A und B) [185]. Die beiden Geschichten werden dem Patienten jeweils einmal vorgelesen. Die Aufgabe des Patienten ist es unmittelbar nach dem Vorlesen jeder Geschichte diese möglichst wortwörtlich und detailgenau nachzuerzählen („logisches Gedächtnis I“). Danach wird der Patient gebeten die Geschichten nicht zu vergessen, da er später erneut dazu befragt werde. Nach einem Zeitabstand von circa 20 bis 30 Minuten erfolgt der Untertest „logisches Gedächtnis II“. Hier soll der Patient die beiden Geschichten des Untertests „logisches Gedächtnis I“ nochmals möglichst detailliert nacherzählen. Die Antworten des Patienten werden protokolliert und anhand exakter Auswertungsrichtlinien des Testmanuals ausgewertet. Die Geschichten sind in kurze

Segmente unterteilt, die bei richtiger Wiedergabe mit jeweils einem Punkt bewertet werden. Es können so maximal 25 Punkte pro Geschichte erreicht werden. Es wurden die Rohwerte für die Auswertung herangezogen.

Aufgrund fehlender Parallelversionen wurde in der Studie die Geschichte A für die Testung vor der Liquorpunktion und die Geschichte B für die Testung nach der Liquorpunktion benutzt.

Die wichtigsten Variablen für dieses Testverfahren sind:

- Unmittelbare Wiedergabe (UWG): Sie wird aus dem Ergebnis des Untertests „logisches Gedächtnis I“ gebildet und gilt als Maß verbale Informationen kurzfristig behalten zu können
- Verzögerte Wiedergabe (VWG): Sie wird aus dem Ergebnis des Untertests „logisches Gedächtnis II“ gebildet und gilt als Maß verbale Informationen mittelfristig behalten zu können

4.2.2 California Verbal Learning Test (CVLT)-deutsche Adaptation in der

Kurzversion

Bei dem California Verbal Test (CVLT) [186] handelt sich um einen Test zur Überprüfung der verbalen Lern- und Gedächtnisleistung [185]. In der Studie wurde ausschließlich mit der Kurzversion, welche in den Parallelversionen (K1 und K2) existiert, gearbeitet. Der Test besteht aus einer Wortliste aus neun Wörtern, die sich drei Kategorien zuordnen lassen. Der Untersucher protokolliert die Antworten des Patienten auf einem Protokollbogen. Die Wörter werden dem Probanden nacheinander vorgelesen. Bei Version K1 handelt es sich um folgende Wörter: Schulter, Kastanie, Boot, Niere, Weide, Kutsche, Zahn, Rotbuche und Moped. Die Wörter sind so angeordnet, dass nie ein Wort aus derselben Kategorie

aufeinanderfolgt. Die Wortliste wird dem Patienten insgesamt viermal vorgelesen. Nach jedem Vorlesen sollen möglichst viele der behaltenen Worte in einer beliebigen Reihenfolge wiedergegeben werden. Nach dem vierten Mal Vorlesen und Wiedergabe durch den Probanden, stellt der Untersucher eine Stoppuhr auf eine Minute. In diesem Zeitraum soll der Proband von 100 rückwärts zählen. Hierbei kommt es nicht auf Schnelligkeit oder Richtigkeit an. Nach dieser Minute sollen die vom Patienten gemerkten Wörter erneut ohne vorherige Präsentation durch den Untersucher wiedergegeben werden (Verzögerte Freie Wiedergabe I/Short Delay Free Recall).

Im Anschluss ist ein Zeitintervall von circa 20 Minuten vorgesehen. Zur Überbrückung der Zeit können andere nonverbale Testverfahren durchgeführt werden. Danach erfolgt die langfristige freie Wiedergabe durch den Probanden (Verzögerte Freie Wiedergabe II/Long Delay Free Recall), bei der wieder die Wortliste ohne vorheriges Vorlesen wiedergegeben werden soll. Anschließend gibt der Proband die Wortliste in drei Wortkategorien geordnet wieder (Wiedergabe mit Abrufhilfe). Dabei werden dem Probanden die Kategorien vorgegeben, zu die er die zugehörigen Wörter nennen muss (Version K1: Bäume, Körperteile, Fortbewegungsmittel).

Zum Abschluss findet eine Wiedererkennensprüfung („Ja/Nein-Wiedererkennung“) statt, in der dem Probanden 27 Worte nacheinander vorgelesen werden. Darunter befinden sich auch die neun Wörter aus der ursprünglichen Wortliste. Der Proband wird gebeten nach jedem vorgelesenen Wort zu entscheiden, ob das genannte Wort in der Wortliste enthalten ist. Die Frage soll dabei mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Optional (nicht in der Studie) kann nach einer 10-minütigen Pause die „forced choice Wiedererkennung“ durchgeführt werden. Hier werden dem Probanden

8 Wortpaare (z.B. Version K1: Zahn oder Blech?) vorgelesen. Der Proband soll dann nennen, welches Wort des Wortpaares von der ursprünglichen Wortliste stammt.

Die wichtigen Variablen bei diesem Testverfahren sind [186]:

- Durchgang 1 (DG 1): Anzahl der genannten Worte im Lerndurchgang 1 als Maß der auditiven Aufmerksamkeitsspanne und unmittelbaren Behaltensleistung
- Lernsumme (LS): Gesamtsumme der genannten Worte in den Lerndurchgängen 1-4 als globales Maß für die verbale Gedächtnisleistung
- Verzögerte Freie Wiedergabe II (VFW II): Anzahl der genannten Wörter nach einem Intervall von 20 Minuten als Maß für das mittelfristige Erinnerungsvermögen

4.2.3 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Bei der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) handelt es sich um ein Computertestsystem, welches aus 13 voneinander unabhängigen Untertests besteht und mit der unterschiedliche Teilaspekte der Aufmerksamkeit untersucht werden können [187]. Für die Studie wurden die beiden Untertests „Alertness“ und „Go/Nogo“ durchgeführt. Vor Beginn jedes Untertests erscheint am Bildschirm eine standardisierte Testinstruktion mit Abbildung des entsprechenden Zielreizes. Das Instruktionsverständnis wird mittels eines Vortests sichergestellt.

4.2.3.1 Untertest: Alertness

Unter Alertness ist zunächst der allgemeine Wachzustand zu verstehen, der uns eine schnelle und angemessene Reaktion auf konkrete Anforderungen erlaubt. Sie ist somit Voraussetzung für ein adäquates Handeln und die Basis jeder Aufmerksamkeitsleistung. Der Begriff kann weiter in eine tonische Alertness, phasische Alertness und intrinsische Alertness differenziert werden. Die tonische Alertness bezeichnet den allgemeinen, durch Tagesschwankungen charakterisierten

Wachheitszustand. Die phasische Alertness beschreibt die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit kurzfristig in Erwartung eines kritischen Reizes zu fokussieren. Sie wäre mit der Situation vergleichbar, in der ein Sportler auf das Ertönen des Startsignals wartet. Das Aufrechterhalten der Reaktionsbereitschaft über eine längere Zeitspanne wird hingegen als intrinsische Alertness bezeichnet.

Der eigentliche Test hat das Ziel die Reaktionszeit (RZ) unter zwei Bedingungen zu bestimmen. Einmal als einfache Reaktionszeitmessung ohne Warnton, bei der es die Aufgabe des Probanden ist, auf ein in zufällig variierenden Intervallen erscheinendes weißes Kreuz („x“) in der Mitte Computerbildschirms so schnell wie möglich mit einem Tastendruck zu reagieren. Hierdurch wird die intrinsische Alertness erfasst.

Bei der zweiten Bedingung handelt es sich um eine Reaktionszeitmessung bei der als Ankündigung ein akustisches Signal (Warnton) vor der Darbietung jedes Kreuzes ertönt. Der Patient soll erst bei Erscheinen des Kreuzes nach dem Warnton auf die Reaktionstaste drücken. Dadurch wird die „phasische Alertness“ erfasst. Die Testung besteht insgesamt aus vier Durchgängen, wovon zwei mit Warnton sind. Pro Durchgang werden dem Probanden 20 Kreuze dargeboten. Die Durchführung erfolgt nach einem ABBA-Design (A: Durchführung ohne Warnton, B: Durchführung mit Warnton) um Ermüdungseffekte vorzubeugen. Zu Beginn eines Testdurchgangs weist eine Ankündigungsseite daraufhin, ob es sich um einen Durchgang mit oder ohne Warnton handelt. Die Auswertung erfolgt automatisiert im Computerprogramm [187].

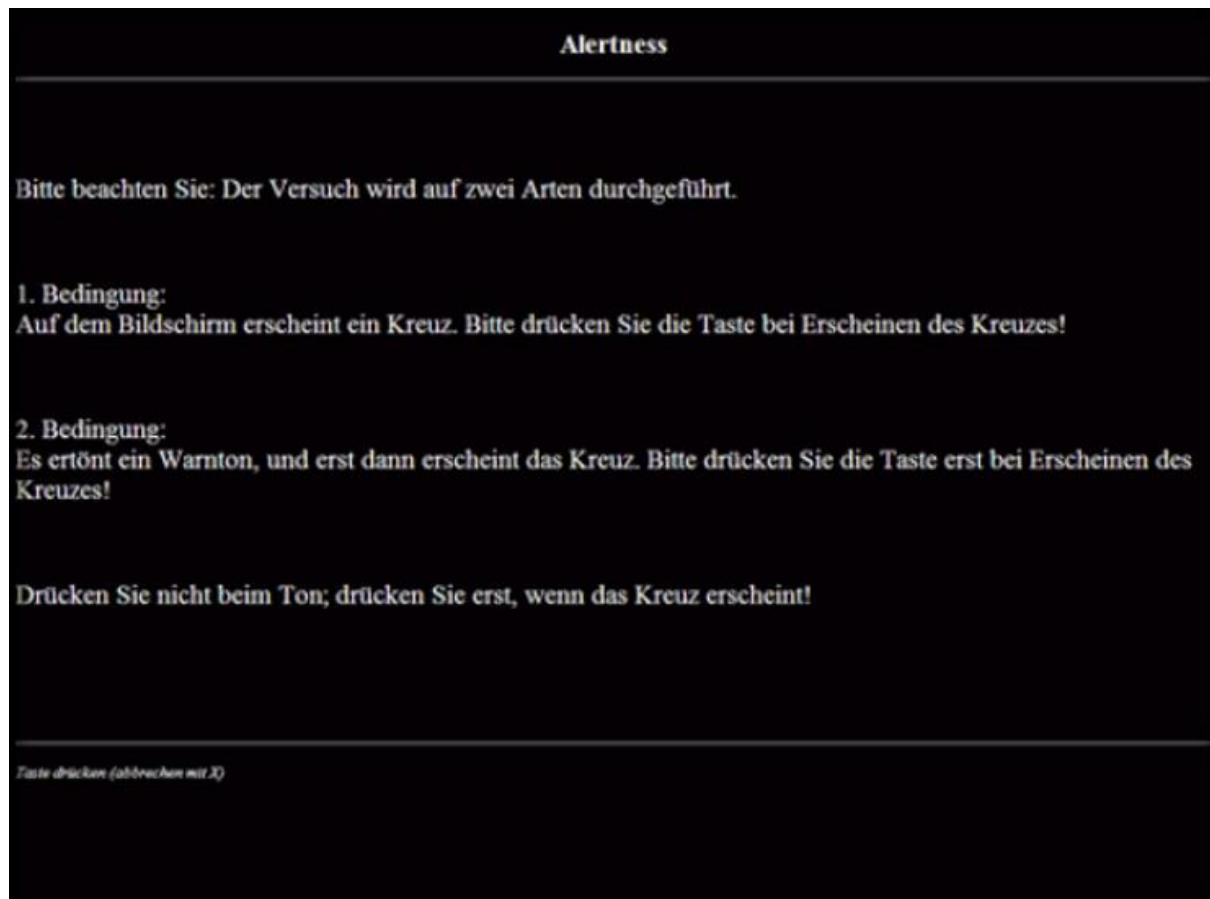


Abbildung 5: Screenshot der Instruktionsseite des Untertests „Alertness“ der TAP Version 2.2. [187]

Folgende Werte werden für jeden Durchgang ausgegeben: der Median, der Mittelwert, die Standardabweichung der Reaktionszeit, die Auslassungen (keine Reaktionen), die Anzahl korrekter Reaktionen, die Antizipationen (Fehlreaktionen auf den Warnton) sowie die Ausreißer (Reaktionszeiten größer als die mittlere Reaktionszeit plus 2,35-mal die Standardabweichung der Reaktionszeiten). Der Kennwert für die phasische Alertness wird automatisch ausgegeben. Er berechnet sich über die Differenz der Mediane der Reaktionszeiten für die Durchgänge mit und ohne Warnton.

Die Reaktionsgeschwindigkeit wird anhand des Medians der Reaktionszeiten für die Durchgänge ohne Warnton beurteilt. Eine allgemeine Verlangsamung der Reaktionszeit würde sich in allen Reaktionszeitmessungen manifestieren. Bei einem

Unvermögen eine hohe Reaktionsbereitschaft aufrechtzuerhalten (intrinsische Alertness) wäre hingegen die Reaktionszeit im Untertest „Go/Nogo“ normgerecht. Die Standardabweichungen der Reaktionszeiten für die Durchgänge ohne Warnton gibt Auskunft über die Stabilität der Leistungen (Konstanz der Fokussierung der Aufmerksamkeit) [187].

4.2.3.2 Untertest: Go/Nogo

Das Testverfahren Go/Nogo der TAP dient zur Untersuchung der selektiven Aufmerksamkeit. Hierunter versteht man die spezifische Fähigkeit die Aufmerksamkeit auf bestimmte (kritische) Reize zu fokussieren und Reaktionen auf irrelevante (nicht-kritische) Reize zu unterdrücken. Somit wird die Fähigkeit zur Verhaltenskontrolle überprüft. Für die Studie wurde die Durchführungsform „1 aus 2“ (ein kritischer Reiz bei 2 vorhandenen Reizen) verwendet. In der Mitte des Computerbildschirms wird ein stehendes Kreuz („+“) und ein liegendes Kreuz („x“) dargeboten. Bei dem liegenden Kreuz handelt es sich um den kritischen Reiz, bei dessen Erscheinen der Proband so schnell wie möglich mit einem Tastendruck reagieren soll. Bei Darbietung eines stehenden Kreuzes soll hingegen keine Reaktion erfolgen. Der Test besteht aus einem Durchgang, bei dem 40 Reize angeboten werden (20 kritische Reize und 20 nicht-kritische Reize). Die Darbietung der Reize ist sehr kurz (200 Millisekunden) und in zufälliger Reihenfolge. Die Auswertung erfolgt ebenfalls computerbasiert [187].

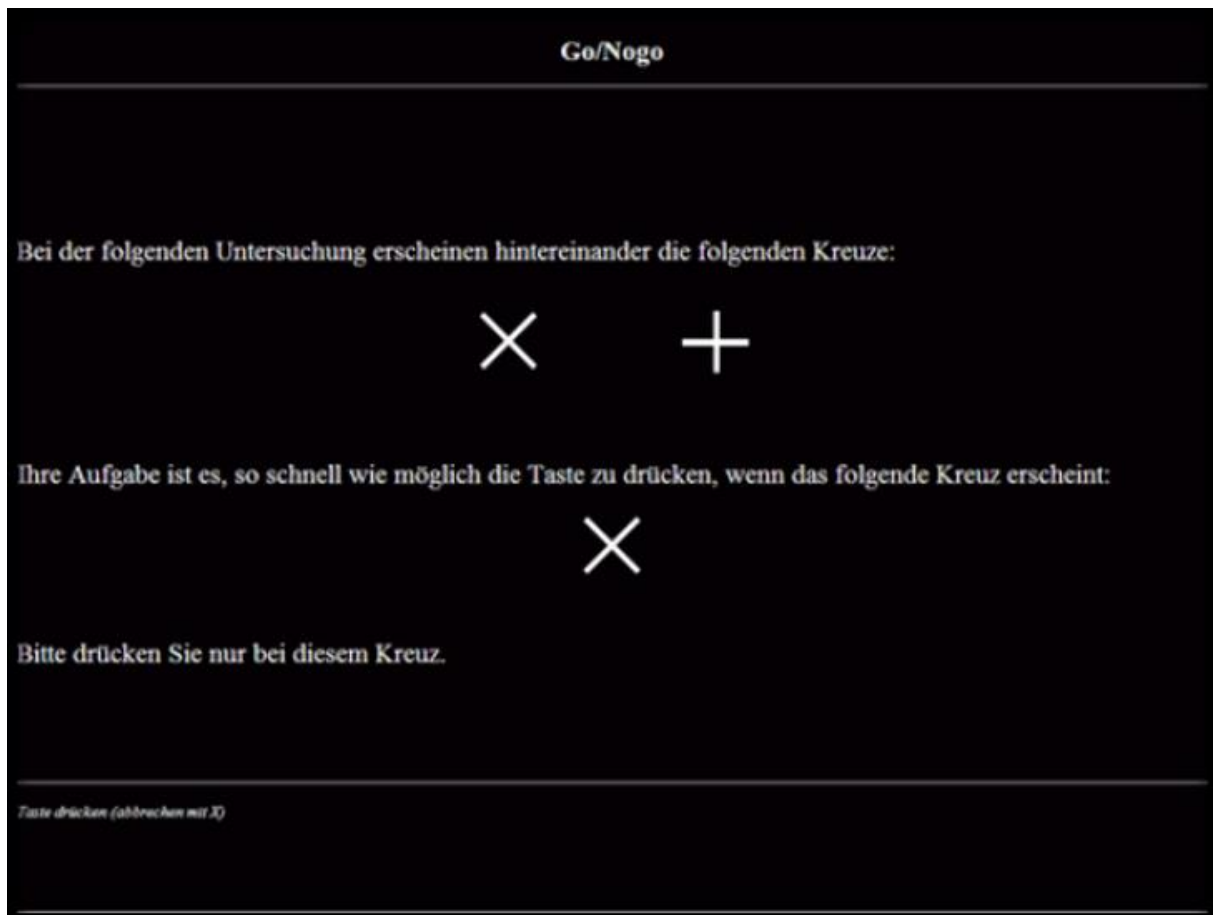


Abbildung 6: Screenshot der Instruktionsseite des Untertests „Go/Nogo“ Bedingung 1 aus 2 der TAP Version 2.2. [187]

Wichtige ausgegebene Variablen sind der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung der Reaktionszeit. Daneben werden die Auslassungen, Ausreißer, Anzahl der Fehler und die Anzahl der richtigen Reaktionen ermittelt. Eine erhöhte Anzahl an Fehlreaktionen ist ein Indikator für eine gestörte Impulskontrolle, die sich auch in den Durchgängen mit Warnton beim Untertest „Alertness“ durch eine erhöhte Anzahl von Antizipationen, von Ausreißern und oder eine erhöhte Variabilität der Reaktionszeiten widerspiegelt. Die Ursache liegt darin, dass der Warnton fälschlicherweise einen Reaktionsimpuls auslöst. Der Median der Reaktionszeiten gibt Auskunft über die Geschwindigkeit des Entscheidungsprozesses [187].

4.2.3. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) [188] besteht aus 14 Untertests, welche auch einzeln durchgeführt werden können. Er erfasst die Wortflüssigkeit, welches als ein Maß des divergenten Problemlösens gilt. Divergente Aufgaben sind als offene Probleme definiert, bei denen möglichst viele Lösungsmöglichkeiten angestrebt werden. Der Test stellt Anforderungen an das strategische Denken und an die exekutiven Funktionen. Wichtige kognitive Basisleistungen, die für den Test benötigt werden sind die Fähigkeit zur spontanen Wortproduktion, lexikalisches und semantisches Wissen, Gedächtnisabruf sowie die flexible Anwendung von Strategien zur Problemlösung (kognitive Flexibilität) [189].

Die Aufgabe des Patienten ist es innerhalb einer gewissen Zeit möglichst viele Wörter nach einem vorgegebenen Kriterium mündlich zu generieren. Es existieren vier unterschiedliche Gruppen von Kriterien: formallexikalisch oder phonologisch (bestimmter Anfangsbuchstabe), formallexikalisch mit Wechsel, semantisch (bestimmte Kategorie) sowie semantisch im Wechsel [189]. Dabei gibt es gewisse Regeln einzuhalten, ansonsten erfolgt keine Wertung. Als Regelverstöße gelten Wortwiederholungen, Wörter mit demselben Wortstamm, Fremdwörter, Wortneuschöpfungen, Städte, Länder und Eigennamen. Es ist jedoch erlaubt sowohl Substantiv-, Verb- als auch Adjektivform zu nennen. Alle genannten Worte werden protokolliert und die Gesamtsumme korrekt produzierter Wörter nach Abzug der Fehler für alle drei Bedingungen ermittelt. Im Rahmen der Studie wurden drei Bedingungen getestet, die in der Testung vor und nach Liquorpunktion identisch waren. In der ersten Bedingung sollten vom Patienten möglichst viele Vornamen mit dem Anfangsbuchstaben „A“ genannt werden. Danach sollte der Patient so viele

Wörter aus der Kategorie „Tiere“ zu nennen. Abschließend wurde der Patient gebeten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „K“ zu nennen.

4.2.4. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-deutsche Version

Die Intention des Einsatzes der Hospital Anxiety and Depression Scale [190] war es, einen potentiellen negativen Effekt einer begleitenden depressiven und/oder ängstlichen Verstimmung auf die Gedächtnisleistung zu überprüfen. Dabei handelt es sich um einen kurzen Selbstbeurteilungsbogen zur Erfassung von depressiven Symptomen und Angstsymptomen. Er ist als ein Screeningverfahren zu verstehen mit dem Ziel leichtere Störungsformen zu erkennen. Auffällige Werte ermöglichen keine Diagnosestellung, rechtfertigen jedoch die Einleitung weiterer Diagnostik. Der Fragebogen besteht aus 14 Fragen mit je sieben Fragen zur Depression und sieben Fragen zur Angst, welche thematisch abwechselnd dargeboten werden. Der Fokus der Fragen auf mögliche vorliegende Ängste liegt im Bereich der generalisierten Angststörung und der Panikattacken. Erfasst werden Bereiche wie allgemeine Befürchtungen, Sorgen, Nervosität sowie motorische Spannungs- bzw. Entspannungsdefizite. In Hinblick auf die Depressivität werden Symptome wie Verlust an Lebensfreude, Interessensverlust, Freudlosigkeit, Motivationsverlust sowie Antriebslosigkeit erfasst. Der Proband soll die Fragen so beantworten, wie es für ihn persönlich anhand der letzten Woche am ehesten zutraf. Zu jeder Frage gibt es vier Antwortmöglichkeiten. Pro Frage ist nur eine Antwort anzukreuzen. Für jede Antwortmöglichkeit ist ein Punktwert von einer Skala von null bis drei zugeordnet. Bei der Auswertung des Tests kann durch Addition der zugeordneten Punktzahl der Antworten ein HADS-Angstwert (HADS-A) und HADS-Depressionswert (HADS-D) gebildet werden. Das Ergebnis ist wie folgt zu interpretieren: 0–7 Punkte: unauffällig, 8–10 Punkte: suspekt, ≥ 11 Punkte: auffällig.

4.3. Ablauf der Studie

Die Patienten wurden vorab gebeten sich circa eine Stunde vor dem eigentlichen Termin zur Liquorpunktion in der Neurologischen Poliklinik vorzustellen. Es erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung des Patienten bezüglich Ziele und Ablauf der Studie. Nach Einholung der schriftlichen Einverständnis- und Datenschutzerklärung fand ein geführtes Anamnesegespräch mittels eines Fragebogens statt. Dabei wurden die Patientendaten Alter, Gewicht, Größe, Bildungsstand, Zeitpunkt der Erstdiagnose, aktuelle Medikation, Symptome sowie subjektive Beeinträchtigung von kognitiven Fähigkeiten erhoben. Die neuropsychologischen Testungen erfolgten in einem ruhigen Untersuchungsraum ohne die Anwesenheit dritter Personen. Eine neuropsychologische Testung dauerte im Schnitt 40 Minuten. Unmittelbar nach der ersten neuropsychologischen Testung (Zeitpunkt 1) erfolgte die Liquorpunktion des IIH-Patientenkollektivs. Anschließend wurde eine einstündige Pause bis zur zweiten neuropsychologischen Testung (Zeitpunkt 2) eingelegt. An den Kontrollprobanden wurde lediglich die erste neuropsychologische Testung ohne darauffolgende Liquorpunktion durchgeführt.

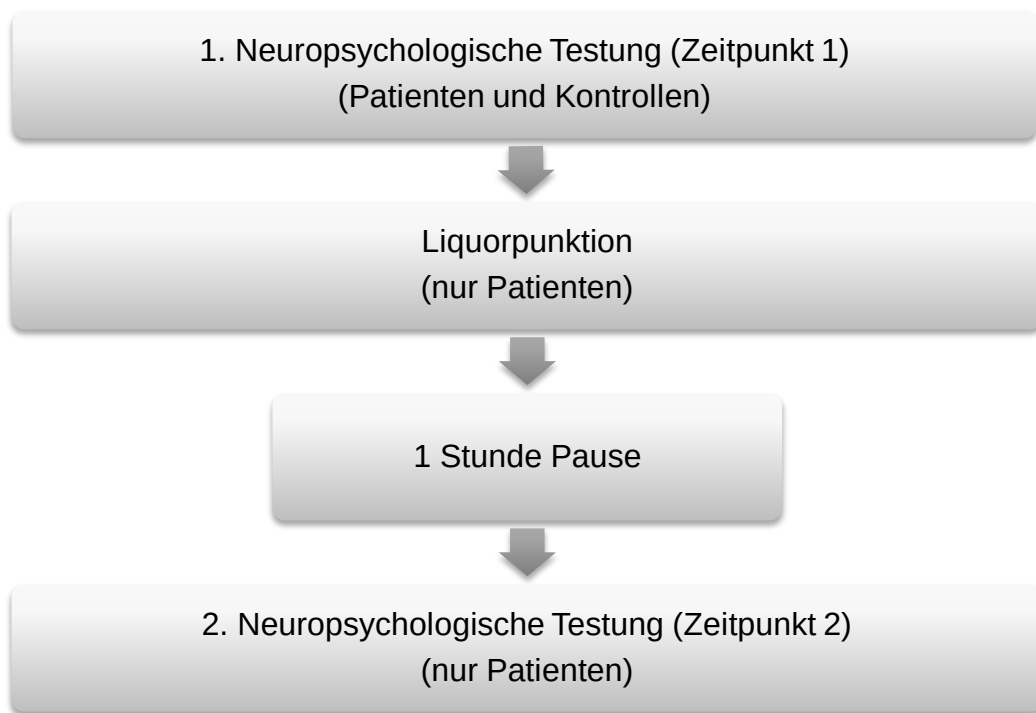


Abbildung 7: Studienablauf

Für die Testung vor und nach der Liquorpunktion lagen jeweils Parallelversionen der Testverfahren bereit. Ausgenommen davon waren die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung und der Regensburger Wortflüssigkeitstest. In diesem Fall war die Testung vor und nach Liquorpunktion identisch. Auf die Hospital Anxiety and Depression Scale wurde in der zweiten Testung verzichtet. Um einheitliche Testanweisungen sicher zu stellen, wurde ein schriftliches Skript verwendet.

Der exakte Testablauf gliederte sich wie folgt:

1. Neuropsychologische Testsitzung

1. Aufklärung über Studienablauf sowie Einholung der Einverständnis- und Datenschutzerklärung
2. Geführtes Anamnesegespräch
3. Wechsler Memory Scale-Revised Edition (WMS-R)-in deutscher Adaption: „logisches Gedächtnis I“ (Geschichte A)
4. California Verbal Learning Test in Kurzversion (K1): Durchgänge 1 bis 4, Verzögerte Freie Wiedergabe I
5. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP): Alertness und Go/Nogo
6. Wechsler Memory Scale-Revised Edition (WMS-R)-in deutscher Adaption: „logisches Gedächtnis II“ (Geschichte A)
7. California Verbal Learning Test in Kurzversion (K1): Verzögerte Freie Wiedergabe II, Wiedergabe mit Abrufhilfe, „Ja/Nein-Wiedererkennung“
8. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)
9. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)- deutsche Version
10. **Liquorpunktion (nur IIH-Patienten)**
11. **Zeitabstand von einer Stunde zur Liquorpunktion für die zweite Testung**

2. Neuropsychologische Testsitzung

12. Wechsler Memory Scale-Revised Edition (WMS-R)-in deutscher Adaption: „logisches Gedächtnis I“ (Geschichte B)
13. California Verbal Learning Test in Kurzversion (K2): Durchgänge 1 bis 4, Verzögerte Freie Wiedergabe I
14. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP): Alertness und Go/Nogo

15. Wechsler Memory Scale-Revised Edition (WMS-R)-in deutscher Adaption:
„logisches Gedächtnis II" (Geschichte B)
16. California Verbal Learning Test in Kurzversion (K2): Verzögerte Freie
Wiedergabe II, Wiedergabe mit Abrufhilfe, „Ja/Nein-Wiedererkennung“
17. Regensburger Wortflüssigkeitstest
18. Abschlussgespräch und Rückmeldung über Testergebnisse

Die **Liquorpunktion** erfolgte immer aus studienunabhängigen Gründen. Da die Krankheit oftmals einen chronischen Verlauf zeigt, stellen sich die meisten Patienten in unterschiedlichen Zeitabständen zur Durchführung entweder einer therapeutischen Liquorpunktion oder einer Kontrollpunktion (Messung des Liquordrucks) vor. Nach Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung erfolgte die ordnungsgemäße Liquorpunktion durch die behandelnden Ärzte mit Liquordruckmessung über ein Liquordruckmanometer in liegender Position. In der Regel wurden im Mittel 20ml Liquor entnommen und darauf geachtet, dass der Liquordruck nach Punktion unterhalb von 20 cmH₂O lag.

4.4. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) für Windows. Die demographische Statistik der metrischen Daten erfolgte als Angabe des Mittelwerts und Standardabweichung ($\pm$). Die Angabe der kategorischen Daten erfolgte als Anzahl und entsprechendem Prozentwert an der Gesamtmenge.

Für den Intergruppenvergleich zwischen IIH-Patienten und Kontrollprobanden wurde zum Zeitpunkt 1 vor der Liquorpunktion für nicht-normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Der unabhängige t-Test wurde für normalverteilte

demographische Daten angewendet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Aufgrund des explorativen Charakters wurde hier keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt.

Für den Intragruppenvergleich der IIH-Patienten zu beiden Testzeitpunkten wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewandt. Eine Korrektur auf multiples Testen erfolgte mittels Bonferroni-Korrektur. Die Korrelation erfolgte bei nicht normalverteilten Daten mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman. Das Signifikanzniveau wurde für alle o.g. Tests auf 5% festgelegt.

5. ERGEBNISSE

5.2. Demographische Daten des Testkollektivs

Insgesamt wurden 15 Patienten mit gesicherter Diagnose einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension sowie 15 nach Alter, Geschlecht und Schulbildung parallelisierte gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die IIH-Patienten waren im Durchschnitt $38,6 \pm 12,85$ Jahre alt und die Kontrollen $38,5 \pm 12,48$ Jahre alt. 80 Prozent der IIH-Patienten waren weiblich. Der Body-Mass-Index (BMI) lag bei den Patienten im Mittel bei $36 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$ und bei den Kontrollprobanden bei $24,8 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$, was der einzige signifikant unterschiedliche Wert bezüglich der demographischen Daten war (unverbundener t-Test $p \leq 0.01$). In beiden Gruppen hatten jeweils 4 Studienteilnehmer einen Hauptschulabschluss, 7 Studienteilnehmer einen Abschluss der Mittleren Reife sowie 4 Studienteilnehmer das Abitur (siehe Tabelle 5).

Im nachfolgenden soll, wenn immer nötig IIH für IIH-Patienten und K für Kontrollprobanden/Kontrollen genutzt werden. Der Mittelwert wird mit MW abgekürzt, die Standardabweichung mit SD.

Demographische Daten	IIH-Patienten N=15	Kontrollprobanden N=15
Frauen (%)	12 (80)	12 (80)
Männer (%)	3 (20)	3 (20)
Alter (Jahre)	$38,60 \pm 12,85$	$38,50 \pm 12,48$
BMI (kg/m^2)	$36,03 \pm 6,20$	$24,80 \pm 5,30$
Schulabschluss		
Hauptschulabschluss (%)	4 (26,7)	4 (26,7)
Mittlere Reife (%)	7 (46,7)	7 (46,7)
Abitur (%)	4 (26,7)	4 (26,7)

Tabelle 5: Demographische Daten des Testkollektivs

Im Anschluss erfolgte die deskriptive Auswertung der spezifischen Daten des IIH-Kollektivs. Hierbei ergab sich ein mittlerer Liquoreröffnungsdruck von $33,0 \pm 7,2$ cmH₂O. 73,3 Prozent der IIH-Patienten hatten einen Liquoreröffnungsdruck (ED) $\geq 30,0$ cmH₂O. Auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 („keine Schmerzen/Belastung“) bis 10 („maximale Schmerzen/Belastung“) lag die Kopfschmerzstärke bei $3,5 \pm 3,6$ sowie die subjektive Krankheitsbelastung bei $6,3 \pm 3,2$. Sehstörungen (Verschwommensehen, subjektive Gesichtsfeldeinschränkungen etc.) wurden von 73,3 Prozent der Patienten angegeben. Ein Tinnitus lag bei 66,6 Prozent der Patienten vor. 13 von 15 Patienten nahmen regelmäßig hirndrucksenkende Medikation ein.

Spezifische Daten	IIH-Patienten N=15
Liquoreröffnungsdruck, cmH ₂ O	33 $\pm$ 7,2
Liquoreröffnungsdruck ≥ 25 cmH ₂ O	13 (86,6%)
Liquoreröffnungsdruck ≥ 30 cmH ₂ O	11 (73,3%)
Subjektive Krankheitsbelastung, NRS	6,3 $\pm$ 3,2
Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der ersten Testung	9 (60%)
Kopfschmerzstärke, NRS	3,5 $\pm$ 3,6
Gedächtnis-und Konzentrationsschwierigkeiten	11 (73,3%)
Subjektive Besserung der Kognition nach Lumbalpunktion	11 (73,3%)
Sehstörungen	11 (73,3%)
Tinnitus	10 (66,6%)
Medikation	13 (86,6%)
Azetazolamid	12 (80,0%)
Topiramat	1 (6,6%)
Berufstätigkeit	15 (100,0%)

Tabelle 6: Spezifische Daten des IIH-Testkollektivs

Eine statistisch signifikante Korrelation mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zeigte sich entsprechend untenstehender Tabelle zwischen dem BMI und Liquoreröffnungsdruck (Spearman 0,676, $p < 0,01$), aber nicht zwischen der Kopfschmerzstärke und dem Liquoreröffnungsdruck. Interessanterweise korrelierte

der Kopfschmerz aber signifikant mit der subjektiv empfundenen Belastung durch die IIH (Spearman 0,715, $p < 0,01$) sowie statistisch nicht signifikant, aber tendenziell mit dem HADS-Depressionswert (Spearman 0,47, $p = 0,08$) und HADS-Angstwert (Spearman 0,42, $p = 0,12$).

Spearman-Korrelation			BMI	KSS	ED	SB	HADS-D	HADS-A
	BMI		1,00	0,17	0,676*	0,40	0,07	0,06
		p-Wert	XXX	0,56	<0,01*	0,13	0,80	0,82
	KSS		0,17	1,00	-0,15	0,715*	0,47	0,42
		p-Wert	0,56	XXX	0,59	<0,01*	0,08	0,12
	ED		0,676*	-0,15	1,00	0,13	0,18	0,24
		p-Wert	<0,01*	0,59	XXX	0,65	0,51	0,38
	SB		0,40	0,715*	0,13	1,00	0,29	0,14
		p-Wert	0,13	<0,01*	0,65	XXX	0,29	0,61
	HADS-D		0,07	0,47	0,18	0,29	1,00	0,877*
		p-Wert	0,80	0,08	0,51	0,29	XXX	<0,01*
	HADS-A		0,06	0,42	0,24	0,14	0,877*	1,00
		p-Wert	0,82	0,12	0,38	0,61	<0,01*	XXX

Tabelle 7: Korrelation nach Spearman innerhalb der IIH-Patienten. BMI: Body-Mass-Index, KSS: Kopfschmerzstärke, ED: Liquoreröffnungsdruck, SB: subjektive Krankheitsbelastung, HADS-D: HADS-Depressionswert, HADS-A: HADS-Angstwert

Ferner zeigte sich im Mann-Whitney-U Test zeigte kein signifikanter Unterschied ($Z = -0,30$; $p = 0,77$) im durchschnittlichen Liquoreröffnungsdruck zwischen den Patienten mit Kopfschmerzen ($n = 9$, $MW = 32,11 \pm 8,12$ cmH₂O) und ohne Kopfschmerzen ($n = 6$, $MW = 34,33 \pm 6,15$ cmH₂O).

5.3. Intergruppenvergleich vor der Liquorpunktion

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Baseline-Testergebnisse der beiden Gruppen zum Zeitpunkt 1, bevor die IIH-Patienten punktiert wurden. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW) sowie die Standardabweichung (SD). In der rechten Spalte findet sich der entsprechende p-Wert (genutzter Test siehe 4.4), signifikante Gruppenunterschiede sind mit einem * markiert und hervorgehoben.

Intergruppenvergleich Baseline Zeitpunkt 1	IIH-Patienten N=15 (MW±SD)	Kontrollen N=15 (MW±SD)	p-Wert
WMS-R			
UWG	12,53±4,37	15,07±2,84	0,13
VWG	10,73±5,00	14,53±2,47	0,029*
CVLT			
DG1	5,20±1,47	5,60±1,40	0,51
LS	27,40±5,43	29,87±4,14	0,20
VFW II	6,80±2,14	7,80±1,52	0,21
TAP: Alertness			
Korrekte ohne WS	40,00	40,00	1
Korrekte mit WS	40,00	40,00	1
Median der RZ ohne WS	322,37±158,86	245,93±36,61	0,036*
Median der RZ mit WS	317,63±112,30	250,53±37,81	0,054
SD der RZ ohne WS	71,39±82,88	31,97±10,44	0,38
SD der RZ mit WS	72,41±66,29	32,40±10,19	0,14
Antizipationen ohne WS	0,00±0,00	0,00±0,00	1
Antizipationen mit WS	0,87±1,40	0,33±0,72	0,23
Auslassungen ohne WS	0,27±0,59	0,07±0,25	0,28
Auslassungen mit WS	0,07±0,25	0,00±0,00	0,31
Phasische Alertness	-0,01±0,20	-0,01±0,06	0,42
TAP: Go/Nogo			
Korrekte	19,27±1,58	20,0±0,00	0,073
Fehler	1,13±1,72	0,93±1,22	0,95
Median der RZ	449,23±115,66	426,80±82,82	0,62
Standardabweichung der RZ	89,47±61,24	79,07±26,75	0,95
Auslassungen	0,73±1,58	0,00±0,00	0,073
RWT			
Vornamen mit „A“	20,53±6,20	29,00±5,58	0,002*
Kategorie „Tiere“	21,67±5,14	27,53±7,30	0,037*
Wörter mit „K“	11,93±4,56	15,40±4,03	0,053

Tabelle 8: Intergruppenvergleich vor der Liquorpunktion. WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised Edition, UWG: unmittelbare Wiedergabe, VWG: verzögerte Wiedergabe, CVLT: California Verbal Learning Test, DG 1: Durchgang 1, LS: Lernsumme, VFW II: verzögerte freie Wiedergabe II, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, WS: Warnsignal, RZ: Reaktionszeit, RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest

Intergruppenvergleich HADS	IIH-Patienten N=15 (MW±SD)	Kontrollen N=15 (MW±SD)	p-Wert
HADS-D	5,60±4,27	1,87±2,20	0.007*
HADS-A	7,20±4,50	4,40±3,20	0.081
HADS-G	12,80±8,51	6,27±4,67	0.033*

Tabelle 9: Intergruppenvergleich der Ergebnisse der HADS. HADS-D: HADS-Depressionswert, HADS-A: HADS-Angstwert, HADS-G: HADS-Gesamtwert

Im Untertest „logisches Gedächtnis II“ (VWG) der Wechsler Memory Scale zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied im Mann-Whitney-U-Test ($Z=2,190$, $p=0,029$) mit höheren Werten in der Kontrollgruppe (IIH: $10,73 \pm 5,00$ vs. K: $14,53 \pm 2,47$). Im Untertest „Alertness“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($Z=2,095$, $p=0,036$) in den Reaktionszeiten in Millisekunden ohne Warnsignal mit besseren Werten in der Kontrollgruppe (IIH: $322,37 \pm 158,86$ ms vs. K: $245,93 \pm 36,61$ ms). Auch im Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) konnten die Kontrollprobanden signifikant mehr Wörter nennen ($Z=3,030$, $p=0,002$) als die IIH-Patienten (IIH: $54,13 \pm 13,96$ vs. K: $71,93 \pm 14,35$). In der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erzielten die IIH-Patienten einen signifikant ($Z=2,691$, $p=0,007$) höheren Depressionswert als die Kontrollprobanden (IIH: $5,60 \pm 4,27$ vs. K: $1,87 \pm 2,20$). In allen anderen Tests zeigte sich im Mann-Whitney-U Test kein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 8). Um den Einfluss der erhöhten Depressions-Scores auf die erhobenen Werte zu verstehen, erfolgte die Berechnung einer linearen Regression mit der unabhängigen Variable HADS-D auf die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse der IIH-Patienten (WMS-R: VWG, TAP: Median der RZ ohne WS sowie RWT). Hier zeigte sich lediglich ein Einfluss auf den Regensburger Wortflüssigkeitstest ($F=8,67$, $p=0,011$; korrigiertes $R^2=0,35$), der für jeden Punkt mehr im HADS-D das Ergebnis im RWT um -2,01 Punkte reduzierte.

5.4. Intragruppenvergleich der IIH-Patienten vor und nach

Liquorpunktion

Der Wilcoxon-Test zum Vergleich der Testergebnisse von IIH-Patienten vor (Zeitpunkt 1) und nach (Zeitpunkt 2) Liquorpunktion zeigte eine signifikante Verbesserung ($Z=-2,533$, $p=0,011$) im Teilbereich „Vornamen mit A“ des RWT nach der Liquorpunktion (Zeitpunkt 1: $20,53 \pm 6,20$ vs. Zeitpunkt 2: $25,27 \pm 7,80$). Nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ist der Unterschied nicht mehr signifikant bei einem angepassten Signifikanzniveau von $p \leq 0,01$. In allen anderen Testbereichen zeigten die IIH-Patienten, auch ohne Korrektur, keinen statistisch relevanten Unterschied vor und nach der Liquorpunktion, lediglich eine gewisse Tendenz für die TAP Go/Nogo im Bereich Fehler ($p=0,08$).

IIH-Patienten	Zeitpunkt 1 (MW $\pm$ SD)	Zeitpunkt 2 (MW $\pm$ SD)	p-Wert
WMS			
UWG	12,53 $\pm$ 4,37	12,33 $\pm$ 4,43	0,83
VWG	10,73 $\pm$ 5,00	11,60 $\pm$ 4,82	0,42
CVLT			
DG1	5,20 $\pm$ 1,47	5,33 $\pm$ 1,67	0,87
LS	27,40 $\pm$ 5,43	27,93 $\pm$ 5,78	0,67
VFW II	6,80 $\pm$ 2,14	6,67 $\pm$ 3,03	0,79
TAP: Alertness			
Korrekte ohne WS	40,00 $\pm$ 0,00	40,00 $\pm$ 0,00	1
Korrekte mit WS	40,00 $\pm$ 0,00	40,00 $\pm$ 0,00	1
Median der RZ ohne WS	322,37 $\pm$ 158,86	281,76 $\pm$ 47,90	0,70
Median der RZ mit WS	317,63 $\pm$ 112,30	278,96 $\pm$ 61,53	0,47
SD der RZ ohne WS	71,39 $\pm$ 82,88	49,85 $\pm$ 43,71	0,41
SD der RZ mit WS	72,41 $\pm$ 66,29	58,91 $\pm$ 50,94	0,53
Antizipationen ohne WS	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	1
Antizipationen mit WS	0,87 $\pm$ 1,40	0,60 $\pm$ 0,82	0,4
Auslassungen ohne WS	0,27 $\pm$ 0,59	0,06 $\pm$ 0,25	0,18
Auslassungen mit WS	0,07 $\pm$ 0,25	0,00 $\pm$ 0,00	0,32
Phasische Alertness	-0,01 $\pm$ 0,20	0,01 $\pm$ 0,12	0,173
TAP: Go/Nogo			
Korrekte	19,27 $\pm$ 1,58	19,73 $\pm$ 0,79	0,18

Fehler	1,13±1,72	1.93±2,34	0,08
Median der RZ	449,23±115,66	445,93±86,95	0,69
Mittelwert der RZ	434,42±116,59	455,54±86,09	0,46
SD der RZ	89,47±61,24	99,06±33,62	0,11
Auslassungen	0,73±1,58	0,27±0,79	0,12
RWT			
Vornamen mit „A“	20,53±6,20	25,27±7,80	0,011*
Kategorie „Tiere“	21,67±5,14	23,87±4,53	0,15
Wörter mit „K“	11,93±4,56	13,47±4,60	0,18

Tabelle 10: Intragruppenvergleich der IIH-Patienten vor und nach Liquorpunktion.

WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised Edition, UWG: unmittelbare Wiedergabe, VWG: verzögerte Wiedergabe, CVLT: California Verbal Learning Test, DG 1: Durchgang 1, LS: Lernsumme, VFW II: verzögerte freie Wiedergabe II, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, WS: Warnsignal, RZ: Reaktionszeit, RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest

6. DISKUSSION

Die kognitive Leistungsfähigkeit von IIH-Patienten wird routinemäßig in der klinischen Praxis nicht beurteilt. Während ein einzelner Fallbericht [181] keine kognitive Beeinträchtigung objektivieren konnte, lassen Erkenntnisse aus anderen Studien Defizite in mehreren kognitiven Bereichen schlussfolgern.

Die vorliegende Dissertation hatte das Ziel zu untersuchen, ob bei IIH-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine kognitive Beeinträchtigung nachzuweisen ist. Hierzu wurden neuropsychologische Tests mit IIH-Patienten unmittelbar vor einer therapeutischen Liquorpunktion durchgeführt und mit gesunden Kontrollen verglichen. Außerdem sollte die Hypothese überprüft werden, ob sich vorhandene Defizite bei IIH-Patienten durch eine Senkung des intrakraniellen Drucks verbessern würden. Hierfür erfolgte eine Stunde nach der therapeutischen Liquorpunktion eine zweite neuropsychologische Testung.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass sich im Intergruppenvergleich zum Zeitpunkt 1 (vor der Liquorpunktion) signifikante Unterschiede in der Wechsler Memory Scale („logisches Gedächtnis II“), in der TAP Alertness („Median ohne Warnsignal“) sowie im Regensburger Wortflüssigkeitstest fanden, mit insgesamt besseren Resultaten in der Kontrollgruppe.

Im Intragruppenvergleich der IIH-Patienten vor und nach Liquorpunktion zeigte sich von o.g. Tests lediglich der Regensburger Wortflüssigkeitstests signifikant gebessert, wobei man hier am ehesten von einem Lerneffekt ausgehen darf und nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen das angepasste Signifikanzniveau nicht mehr erreicht wurde.

6.2. Diskussion des Patientenkollektivs

Der Anteil an IIH-Patientinnen überwog wie zu erwarten deutlich. Dies steht in Einklang mit mehreren Studien, die einen Frauenanteil von 82,4% [191] bis 87% [15] berichteten. Die Studie von Mollan et al. zeigte, dass das mediane Alter für Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung circa 28 Jahre (21-38 Jahre) betrug und lässt sich mit unseren Ergebnissen vereinbaren [191]. Die Ursache der Geschlechterverteilung ist noch weitestgehend ungeklärt. Hormonellen Faktoren wird insbesondere aufgrund der Prädisposition von Frauen im gebärfähigen Alter eine bedeutende Rolle zugeschrieben [46]. Zahlreiche Studien berichteten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, dass über 90% der IIH-Patienten übergewichtig (BMI 25-29,9 kg/m²) oder adipös (BMI ≥30 kg/m²) sind [117], [192]. In unserer Studie waren darüber hinaus alle weiblichen IIH-Patienten adipös und ein Viertel davon extrem adipös (BMI ≥ 40 kg/m²). Neuere Studien vermuten, dass eine Kombination aus fehlreguliertem Fettgewebe und diversen Hormonen an der IIH-Pathogenese beteiligt sein sollen [138].

6.2.3. Zusammenhang zwischen ICP und BMI

Es bestand eine positive Korrelation des Liquoreröffnungsdruck mit dem BMI (Spearman-Korrelationskoeffizient $r_s = 0,68$; $p < 0,01$). Der Einfluss des BMI auf den ICP ist in der Literatur umstritten [193], [194]. Nichtsdestotrotz gibt es auch andere Studien, die ebenfalls eine positive Korrelation des BMI mit dem ICP [84], [195] beschreiben. In der Studie von Berdahl et al. resultierte beispielsweise ein Anstieg des BMI von 18 kg/m² auf 39 kg/m² in einer Steigerung des Liquoreröffnungsdrucks um 37,7% [84]. Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen Übergewicht und der IIH ist noch nicht vollständig verstanden. Das Vorhandensein von Übergewicht stellt einen bedeutsamen jedoch nicht den einzigen Faktor in der

Pathogenese der IIH dar. Fest steht allerdings, dass ein hohes Maß an Übergewicht einen Risikofaktor für eine schlechte Prognose, insbesondere auch für eine schlechte Sehfunktion darstellt. Eine Gewichtsabnahme ist, wenn auch konservativ nicht immer realisierbar, unerlässlich [196].

6.2.4. Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und ICP

Zum Zeitpunkt der Vorstellung gaben 9 der 15 IIH-Patienten (60%) Kopfschmerzen an. Die Kopfschmerzhäufigkeit wird bei erstdiagnostizierten bzw. nicht therapierten IIH-Patienten in der Literatur weitaus höher angegeben mit 75 bis 92 Prozent [36], [38], [197]. Acetazolamid wurde von 80 Prozent der Patienten regelmäßig eingenommen. Interessanterweise gab es in der Studie der IIHTT keinen signifikanten Behandlungseffekt hinsichtlich der Kopfschmerzbeeinträchtigung gemessen am Headache Impact Test (HIT). Nach 6 Monaten berichteten nämlich 69 Prozent der mit Acetazolamid therapierten Patienten und 68 Prozent der Placebo-Patienten weiterhin über Kopfschmerzen [145].

Die durchschnittliche Kopfschmerzstärke betrug $3,5 \pm 3,6$ auf einer numerischen Ratingskala (0: „keine Schmerzen“ bis 10: „unerträgliche Schmerzen“). In einer prospektiven Studie betrug der Schweregrad vergleichbar mit den vorliegenden Daten $4,2 \pm 2,8$ [141]. Andere Studien berichteten allerdings über weitaus höhere Schweregrade von $5,6 \pm 2,5$ [198] oder $6,3 \pm 1,9$ [146]. Im Allgemeinen scheint der Schweregrad der IIH-assoziierten Kopfschmerzen mittelschwer bis schwer zu sein [35].

Der durchschnittliche Liquoreröffnungsdruck unseres Patientenkollektivs betrug $33,00 \pm 7,24$ cmH₂O und ist vergleichbar mit anderen Studien [199], [200]. 73,3% der IIH-Patienten hatten hierbei einen Liquoreröffnungsdruck ≥ 30 cmH₂O. Interessanterweise bestand keine Korrelation des Liquoreröffnungsdruck mit der

Kopfschmerzstärke (Spearman-Korrelationskoeffizient $r_s = -0,15$; $p > 0,05$). Außerdem zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($Z = -0,30$; $p = 0,77$) im durchschnittlichen Liquoreröffnungsdruck zwischen den Patienten mit Kopfschmerzen und ohne Kopfschmerzen. Eine Einnahme von Schmerzmitteln am Untersuchungstag oder eine andere Kopfschmerzdiagnose lag bei keinem unserer Patienten vor. Die Ergebnisse lassen demnach vermuten, dass der ICP und die Kopfschmerzintensität zwei unabhängige Faktoren in der IIH darstellen. Auch andere Studien haben eine Dissoziation zwischen den Kopfschmerzen und der Höhe des intrakraniellen Drucks in IIH-Patienten registriert [102]. Es konnte ferner demonstriert werden, dass ein experimentell induzierter erhöhter Hirndruck beim Menschen nur zu inkonsistenten Kopfschmerzreaktionen führte [201]. Die Erkenntnisse von Friedmann et al. aus der Studie der IIHTT bekräftigen diese Aussage indem es keine Korrelation zwischen der Kopfschmerzintensität und dem ICP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und auch nach sechsmonatiger Therapie mit Azetazolamid zu verzeichnen gab [38]. Möglicherweise sind IIH-assoziierte Kopfschmerzen auf komplexere Mechanismen zurückzuführen als auf eine simple Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Einige Studien berichten, dass ein Großteil der IIH-Patienten (ohne eine andere bestehende Kopfschmerzdiagnose) auch bei langfristig normalen Liquordruckwerten noch unter persistierenden Kopfschmerzen leidet [34], [39], [202]. Der zu Grunde liegende Mechanismus ist noch nicht bekannt. Der erhöhte intrakranielle Druck könnte zu einer Sensibilisierung des Trigeminus führen, die auch nach der Normalisierung des intrakraniellen Drucks anhält. Diese Trigeminiussensibilisierung könnte ähnlich wie bei Migränekopfschmerzen die Unterdrückung von inadäquaten Schmerzimpulsen beeinflussen [203].

6.2.5. Lebensqualität von IIH-Patienten

Die Patienten wurden gebeten auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10 anzugeben, wie stark die Erkrankung subjektiv ihre Lebensqualität belaste von 0 („kein Verlust“) bis 10 („maximaler Verlust“) an Lebensqualität. Im Durchschnitt wurde ein Wert von $6,27 \pm 3,17$ angegeben, was auf eine deutliche Einschränkung schließen lässt. Mehrere Studien konnten unter Verwendung des Short Form Gesundheitsfragebogen (SF-36) ebenso eine eingeschränkte Lebensqualität von IIH-Patienten zeigen [118], [145], [204]. Die Ursachen hierfür können vielfältig sein.

Nicht nur die allgemeine, sondern auch die sehspezifische Lebensqualität von IIH-Patienten ist eingeschränkt. Das Ausmaß dieser Beeinträchtigung ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten mit nur milder Seheinschränkung mit dem anderer chronischer neurologischer Erkrankungen vergleichbar wie beispielsweise der Multiplen Sklerose [146]. Interessanterweise wiesen in der Studie von Daniels et al. IIH-Patienten mit sechsmonatiger Krankheitsdauer ($n=34$) einen signifikanten Unterschied ($p=0.003$) im Sinne einer niedrigeren allgemeinen und sehspezifischen Lebensqualität im Vergleich zu altersangepassten Patienten mit anderen neuro-ophthalmologischen Erkrankungen und identischer Krankheitsdauer auf [118].

Übergewichtige Patienten haben nachweislich eine niedrigere Lebensqualität als normalgewichtige Kontrollen [205]. Interessanterweise zeigte sich jedoch bei IIH-Patienten keine Assoziation der reduzierten Lebensqualität mit dem Übergewicht [146]. IIH-Patienten wiesen auch gegenüber alters- und BMI angepassten Kontrollpersonen eine niedrigere Lebensqualität auf [204]. Zudem ging eine signifikante therapeutische Gewichtsreduktion nicht mit einer verbesserten Lebensqualität einher [206]. Übergewicht allein scheint demnach nicht der ausschlaggebende Faktor zu sein. Wie andere Studien zuvor zeigte auch die Studie

von Mulla et al., dass eine therapeutische Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung etlicher klinischer Parameter wie beispielsweise Sehvermögen, Perimetrie, Papillenödem und ICP führt. Keiner dieser Parameter war jedoch mit einer verbesserten Lebensqualität assoziiert. Nur eine Reduktion der Kopfschmerzen ging mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität einher [206]. Auch in der vorliegenden Studie korrelierte die Kopfschmerzstärke signifikant mit der subjektiv empfundenen Belastung durch die IIH (Spearman 0,715, $p < 0,01$).

Die Stufentherapie der IIH ist im Allgemeinen aufgrund des Risikos zu Erblinden vielmehr auf die Reduktion des Liquordrucks konzentriert als auf die aktive Behandlung der Kopfschmerzen. Aktuelle Studien betonen jedoch die klinische Relevanz der gezielten Behandlung der IIH-assoziierten Kopfschmerzen mit resultierender Verbesserung der Lebensqualität [198], [206]

Eventuell eintretende Nebenwirkungen von Medikamenten waren kein ausschlaggebender Faktor für die eingeschränkte Lebensqualität, da diese bereits vor Beginn einer medikamentösen Therapie reduziert war [146].

6.3. Diskussion der Ergebnisse der HADS

Depressionen liegen bei chronischen Schmerzpatienten häufig vor und haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität [207]. Auch eine damit assoziierte Angststörung kann eine bedeutende Rolle spielen [208]. In der vorliegenden Studie wurde die deutsche Version der Hospital-Anxiety-Scale (HADS) als Selbstbeurteilungsbogen zur Erfassung von depressiven und ängstlichen Symptomen angewandt. 20% der IIH-Patienten waren im HADS bezüglich einer Depression und 27% bezüglich einer Angststörung auffällig. Bei den IIH-Patienten lag zudem im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant häufiger eine

Depressivität vor. Auch der Gesamtwert der HADS war in der IIH-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe, was darauf hindeutet, dass bei IIH-Patienten häufiger eine allgemeine psychische Beeinträchtigung vorliegt. Bezüglich der Angabe von Symptomen der Ängstlichkeit zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollpersonen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Angststörungen die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen in den Industrieländern darstellen und ein Viertel der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens betreffen [209]. Die HADS erlaubt zwar keine Diagnosestellung, dient jedoch als Orientierung und kann leichtere Ausprägungsformen einer Depressivität und/oder einer Angststörung erkennen, welche für die Lebensqualität eines Patienten hochrelevant sein können. In der Studie von Kleinschmidt et al. litten IIH-Patienten ebenfalls signifikant häufiger an Depressionen (gemessen mit dem Beck-Depressions-Inventar) als normalgewichtige Kontrollprobanden [204]. Zu berücksichtigen ist, dass unsere Kontrollpersonen nicht gewichtsangepasst sind. Die reziproke Beziehung von Übergewicht und Depressionen ist bekannt [210]. Es zeigte sich nämlich statistisch gesehen in Hinsicht einer Depressivität kein signifikanter Unterschied zwischen IIH-Patienten und gewichtsangepassten Kontrollprobanden. Die Depression der IIH-Patienten war jedoch schwerwiegender („milde“ Depression für gewichtsadaptierte Kontrollpersonen und „moderate“ Depression für IIH-Patienten) [204].

Aus einer aktuellen Studie ging hervor, dass psychiatrische Erkrankungen bei IIH-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung siebenmal häufiger auftreten. Bei 45% der IIH-Patienten (n= 51) war eine psychiatrische Erkrankung vorbestehend, was mit einem schlechteren subjektiven Outcome einherging. In 37% der Fälle bestand eine Major Depression als häufigste psychiatrische Komorbidität [211]. Eine Online Umfrage mit 306 teilnehmenden IIH-Patienten unter Anwendung von

standardisierten Fragebögen ergab, dass 59 % der Patienten an einer mittelschweren oder schweren Depression leiden (gemessen am Major Depression Inventory). 60% der Patienten klagten über mangelnde psychologische Betreuung [212]. In unserem IIH-Kollektiv zeigte sich ein negativer Einfluss eines erhöhten Depression-Scores gemessen im HADS-D lediglich für den Regensburger Wortflüssigkeitstest. Der signifikante Unterschied im HADS-D in beiden Gruppen war zumindest laut dem korrigierten R^2 für 35% der Streuung im RWT verantwortlich und für jeden Punkt mehr im HADS-D reduzierte sich das Ergebnis im RWT um -2,01 Punkte.

Studien betonen die Notwendigkeit IIH-Patienten mit einem multidisziplinären Team zu behandeln. Die Anwendung von strukturierten Fragebögen können hierbei helfen die Bedürfnisse der Patienten früh zu erkennen [212], [213].

6.4. Diskussion der Testergebnisse vor der Liquorpunktion

Die verbale Lern- und Gedächtnisleistung wurde mit dem Untertest „logisches Gedächtnis I & II“ der revidierten Fassung des Wechsler Gedächnistests (WMS-R) sowie mit der Kurzversion des California Verbal Learning Tests (CVLT) untersucht. Im WMS-R („logisches Gedächtnis II“) zeigten IIH-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine signifikante Beeinträchtigung des verbalen Langzeitgedächtnisses bei nicht vorhandenem Unterschied im verbalen Kurzzeitgedächtnis („logisches Gedächtnis I“). Die Studie von Kharker et al. [182] demonstrierte ebenfalls unter Verwendung des Untertests „logisches Gedächtnis“ Defizite im verbalen Gedächtnis, jedoch im Gegensatz zu unserer Studie auch im Kurzzeitgedächtnis. Zudem stellte hier das verbale Gedächtnis den am häufigsten und stärksten betroffenen kognitiven Bereich dar. Auch die Studie von Arseni et al.

[214] entdeckte bei 24% der 85 von ihr mit dem Wechsler Gedächtnistest untersuchten IIH-Patienten Defizite des verbalen Gedächtnisses.

In allen Variablen des CVLT zeigte sich kein signifikanter Unterschied der IIH-Patienten zu den Kontrollprobanden. Insbesondere in Anbetracht der Ergebnisse des „logischen Gedächtnis II“ wäre auch bei der verzögerten freien Wiedergabe der Wortliste ein signifikanter Unterschied zu erwarten gewesen. Diese Diskrepanz könnte man dadurch erklären, dass beim CVLT das Lernen und die Merkfähigkeit verbaler Einzelinformationen (analog einer Einkaufsliste) erfolgt, während beim „logischen Gedächtnis“ das Lernen und Merken komplexer verbaler Informationen gefordert wird. Zudem besteht ein Unterschied, ob eine Wortliste zuvor viermal vorgelesen wird oder eine komplexere Geschichte nur einmal vorgelesen wird. Das Ergebnis des ersten Durchgangs des CVLT ist jedoch hinsichtlich des Ergebnisses des „logischen Gedächtnis I“ in sich stimmig, da bei den Patienten keine Störung des Kurzzeitgedächtnisses und der unmittelbaren Wiedergabe vorlag. Der fehlende signifikante Gruppenunterschied der Variable „Lernsumme“ des CVLT deutet darauf hin, dass keine Beeinträchtigung der verbalen Lernleistung vorlag.

Im Untertest „Alertness“ der TAP zeigte sich ein signifikanter Unterschied der IIH-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden hinsichtlich Reaktions- und Verarbeitungsgeschwindigkeit (mittlere Reaktionszeit der Durchgänge ohne Warnton), was auf das spezifische Problem testet, eine hohe Reaktionsbereitschaft über eine längere Zeitspanne aufrechtzuerhalten (intrinsische Alertness). Dieses Erkenntnis steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den prospektiven Fall-Kontrollstudien von Yri et al. [215] und Elbanhawy et al. [216]. Bei der phasischen Alertness, also der kurzfristigen Steigerung der Aufmerksamkeit auf ein erwartetes Ereignis war kein signifikanter Gruppenunterschied zu verzeichnen. Aus den

Ergebnissen des Untertests „Go/Nogo“ lässt sich schließen, dass in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu den Kontrollprobanden keine Störung der selektiven Aufmerksamkeit vorlag. Auch eine Verlangsamung von Entscheidungsprozessen (mittlere Reaktionszeit) sowie eine Beeinträchtigung der Reaktions- bzw. Impulskontrolle, was sich in einer signifikant höheren Fehleranzahl im Untertest „Go/Nogo“ manifestieren würde, lag bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden nicht vor. Das ist insofern mit den Ergebnissen der „Alertness“ schlüssig, da sich in den Durchgängen mit Warnton kein statistisch relevanter Unterschied in der Anzahl von Antizipationen, von Ausreißern und/oder eine erhöhte Variabilität der Reaktionszeiten beobachtet werden konnte, was andernfalls darauf gedeutet hätte, dass der Warnton fälschlicherweise einen Reaktionsimpuls ausgelöst habe.

Mit der Wortflüssigkeit wurde eine weitere verbale Funktion geprüft, die zusätzlich Anforderung an kognitive Basisleistungen wie exekutive Funktionen, strategisches Denken und Gedächtnisabruf stellte. Die IIH-Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit (Nennen von Vornamen und Tieren), was in Übereinstimmung mit der Studie von Yri et al. steht [215]. Diese zeigte jedoch abgesehen von der semantischen Wortflüssigkeit auch Defizite in der phonologischen Wortflüssigkeit, die in unserer Studie nur die Tendenz zur statistischen Relevanz erreichte. Laut Shao et al. ist diese Diskrepanz insofern vereinbar, da die semantische Wortflüssigkeit stärker die verbale Funktion und die phonologische Wortflüssigkeit stärker die Exekutivfunktion repräsentiert und zudem beides von unterschiedlichen Hirnarealen geleistet wird [217].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass IIH-Patienten vor der Liquorpunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe Defizite in den Bereichen verbales Gedächtnis,

Reaktions- und Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit aufwiesen.

6.5. Diskussion der Testergebnisse nach der Liquorpunktion

Der Intragruppenvergleich der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests der IIH-Patienten nach der drucksenkenden Liquorpunktion zeigte eine signifikante Besserung im Bereich der Wortflüssigkeit. Diese war im Bereich eines üblichen zu erwartenden Lerneffekts. Zudem wurde das mittels Bonferroni-Korrektur angehobene Signifikanzniveau nicht mehr erreicht.

Sonst zeigte sich im Intragruppenvergleich keine signifikante Besserung bei IIH-Patienten nach erfolgter Liquorpunktion der neurokognitiven Leistungsfähigkeit, lediglich eine tendenzielle Besserung in der TAP: Go/Nogo im Bereich Fehler.

Die Vermutung liegt nahe, dass Kopfschmerzen die Testleistung wesentlich beeinflussen könnten. Zum Zeitpunkt der ersten Testung gaben 60% der Patienten Kopfschmerzen an und diese neun Patienten äußerten entweder gleichbleibende Kopfschmerzen oder keine Verbesserung der Kopfschmerzen nach der Liquorpunktion. Es bestand jedoch abgesehen von der Wortflüssigkeit keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Kopfschmerzen und der erbrachten Testleistung. In anderen Studien korrelierte die Kopfschmerzintensität ebenfalls mit keinem der getesteten kognitiven Bereiche [215], [216]. Die Kontrollprobanden waren zum Testzeitpunkt kopfschmerzfrei.

Die Hypothese durch eine drucksenkende Liquorpunktion eine kurzfristige Verbesserung der kognitiven Leistung zu verzeichnen, konnte hiermit nicht verifiziert werden. Die Ursache der kognitiven Beeinträchtigung bei IIH-Patienten bleibt rein spekulativ. Möglicherweise stellt die direkte Auswirkung der intrakraniellen

Drucksteigerung gar nicht die Ursache für die kognitiven Defizite dar, was auch die Ergebnisse unserer Studie unterstützen würden. Auch die Studie von Yri et al., die die kognitive Funktion von 31 IIH-Patienten innerhalb der ersten 7 Tage nach Erhalt der Diagnose und in einer Follow-up Testung mit Messung des intrakraniellen Drucks nach dreimonatiger Therapie mit Acetazolamid untersuchte, kam zu einem ähnlichen Urteil. In der Follow-up Untersuchung zeigte sich dort trotz Verbesserung des ICP und der Kopfschmerzen keine signifikante Besserung der Defizite in den meisten kognitiven Domänen. Des Weiteren schnitten die Patienten, bei denen sich der ICP normalisierte ($<25 \text{ cmH}_2\text{O}$) nicht besser ab als die Patienten, bei denen ein erhöhter ICP persistierte [215].

Wahrscheinlich liegen komplexere und nachhaltige Ursachen zugrunde als eine simple mechanische Kompression mit resultierender Dysfunktion der grauen und/oder weißen Gehirnsubstanz wie beim Normaldruckhydrozephalus [218]. Die kognitive Beeinträchtigung beim NPH soll zudem insbesondere auf ein durch die Liquordiapedese entstehendes periventrikuläres Ödem mit resultierender lokaler Ischämie basieren, die zu Demyelinisierung und Ansammlung von neurometabolischen Toxinen führt [219]. Manifestationsorte dieser zerebralen Hypoperfusion sind vor allem die Thalamus- und Basalganglienregion als auch der Bereich des Kortex mit Prädominanz des Frontallappens [220]. Eine solche Liquordiapedese findet sich bei der IIH nicht, da hier eine andere Störung der Liquordynamik vermutet wird. Zerebrale strukturelle Veränderungen als mögliche Erklärung der kognitiven Defizite, wie bei NPH Patienten identifiziert [221], liegen bei IIH-Patienten ebenso nicht vor.

6.6. Methodenkritik

Die Aussagekraft der Studie ist durch die relativ geringe Patientenanzahl limitiert. Als Ursachen sind einerseits die Seltenheit der Erkrankung und die Nichteignung jedes Patienten für die Studie (beispielsweise durch ein eingeschränktes Sehvermögen) zu nennen. Es existieren bislang lediglich zwei vergleichbare prospektive Fall-Kontroll Studien mit jeweils 31 Patienten [215] und 20 Patienten [216].

Als diskussionswürdig erscheint zudem der Aspekt, dass der Zeitabstand von einer Stunde nach der Liquorpunktion zur zweiten neuropsychologischen Testung nicht ausreichend war, um eine Verbesserung zu detektieren. Auch von unserer Seite wäre ein längerer Zeitabstand oder eine erneute Testung am darauffolgenden Tag wünschenswert gewesen. Der zusätzliche Zeitaufwand war jedoch seitens der Patienten nicht immer akzeptabel, weshalb ein Zeitabstand von einer Stunde veranschlagt wurde, um einheitliche Bedingungen zu schaffen. Nichtsdestotrotz deutet beispielsweise die Verbesserung des Riechvermögens (16 Stunden nach LP) daraufhin [62], dass zur Verzeichnung einer Symptombesserung möglicherweise ein längerer Zeitabstand vorteilhafter gewesen wäre.

Als weiteren wichtigen Punkt ist anzuführen, dass die Kontrollprobanden nicht hinsichtlich BMI, Vorhandensein von Kopfschmerzen oder Depressionen gematched waren. Die Auswirkung von Kopfschmerzen auf die Kognition wurde diskutiert [222]–[224]. Ein umfassendes Review kam zum Entschluss, dass es im Allgemeinen keine Hinweise für eine kognitive Dysfunktion bei Migräne-Patienten gibt [225]. Dennoch ist bekannt, dass chronische Schmerzpatienten in ausgewählten kognitiven Bereichen Defizite aufweisen [226], [227]. Es ist jedoch unklar, ob die kognitive Beeinträchtigung durch die Schmerzen oder durch eine gleichzeitig bestehende Depression bedingt werden [228]. Aufgrund der Vielzahl an Faktoren mit potentieller

Auswirkung auf die kognitive Leistung sowie die Heterogenität der Patientengruppe gestaltete sich die Auswahl einer idealen Kontrollgruppe nicht einfach.

Ferner ist zu erwähnen, dass bei vorliegender Studie Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsdauer rekrutiert wurden. Eine aktuelle Studie verdeutlicht, dass eine langjährige Krankheitsdauer mit einer Beeinträchtigung in mehreren kognitiven Bereichen assoziiert ist [216]. Eine andere Studie hingegen stellte keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und kognitiver Funktion fest [229]. Aufgrund von bereits oben genannten Gründen war eine Rekrutierung von Patienten mit nahezu identischer Krankheitsdauer schwierig.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH) handelt es sich um eine seltene neurologische Erkrankung mit einer zuletzt ansteigenden Inzidenz und Prävalenz. Das klinische Erscheinungsbild ist in erster Linie durch weitgehend unspezifische Kopfschmerzen sowie progrediente, potentiell irreversible Sehstörungen charakterisiert. Pathophysiologisch werden zahlreiche Mechanismen diskutiert wie beispielsweise eine Störung der Liquorrückresorption oder des zerebral venösen Abflusses. Die Prädilektion von vorwiegend übergewichtigen Frauen im gebärfähigen Alter, lässt auch hormonellen Faktoren eine bedeutende Rolle zukommen. Die genaue Ätiologie ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Die Therapie basiert primär auf eine strikte Gewichtsreduktion und der oralen Gabe von Carboanhydrasehemmern. Regelmäßige Liquorpunktionen können insbesondere in der Akutphase zur raschen Drucksenkung nötig sein. Nur in therapierefraktären oder fulminanten Fällen mit drohendem Sehverlust sollten invasive Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen werden.

Einzelne Studien ließen vermuten, dass die IIH auch mit kognitiven Defiziten einhergehen soll. Nichtsdestotrotz liegen diesbezüglich nur wenig veröffentlichte Daten vor. Aus diesem Grund war es das vorrangige Ziel der Studie IIH-Patienten mit gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer kognitiven Funktionen zu vergleichen. Ferner galt es die Hypothese zu überprüfen, ob sich vorhandene Defizite durch eine Senkung des intrakraniellen Drucks mittels Liquorpunktion im kurzfristigen Verlauf verbessern. Der Grundgedanke der letzteren Fragestellung geht auf eine andere klinisch unterschiedliche Erkrankung der Liquorhämöostase zurück: dem Normaldruckhydrozephalus. Diese Erkrankung ist neben einer (intermittierenden)

intrakraniellen Druckerhöhung durch kognitive Defizite meist in Form einer mittelgradigen subkortikal-frontalen Demenz gekennzeichnet. Allgemein ist hierbei bekannt, dass nach Drucksenkung mittels Liquorpunktion eine temporäre Besserung der kognitiven Defizite zu verzeichnen ist.

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine monozentrische prospektive nicht placebokontrollierte Fall-Kontroll-Studie mit Inter- und Intragruppenvergleich. Es wurden 15 IIH-Patienten eingeschlossen, welche mit 15 gesunden Kontrollprobanden dem Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand entsprechend verglichen wurden. Die Quantifizierung des kognitiven Defizits erfolgte mittels fünf standardisierter und computerisierter bzw. in Papierform vorliegender neuropsychologischer Testverfahren. Bei den IIH-Patienten erfolgten die Testungen unmittelbar vor und eine Stunde nach der therapeutischen Liquorpunktion.

Als Hauptergebnis zeigte sich, dass IIH-Patienten vor Liquorpunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe Defizite in folgenden kognitiven Bereichen aufweisen: Verbales Gedächtnis, Reaktions- und Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit sowie Wortflüssigkeit. Dies steht auch in Einklang mit der aktuellen Studienlage. Es scheint also einen Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und chronisch erhöhtem Hirndruck zu geben. Die kognitive Leistungsfähigkeit von IIH-Patienten wird routinemäßig in der klinischen Praxis nicht beurteilt. Bei Angabe von kognitiven Defiziten in der Anamnese sollten demnach vermehrt neuropsychologische Testverfahren zum Einsatz kommen, um das gesamte Ausmaß der Erkrankung zu erfassen.

Nennenswert ist zudem die häufiger vorliegende allgemeine psychische Beeinträchtigung, Depressivität sowie reduzierte Lebensqualität der IIH-Patienten gegenüber den gesunden Kontrollprobanden. Die Ursachen hierfür können vielfältig

sein. Wichtig erscheinen hier unter anderem die gezielte Behandlung der Kopfschmerzen und eine interdisziplinäre Versorgung der Patienten.

Die Hypothese der Verbesserung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit von IIH-Patienten direkt nach drucksenkender Liquorpunktion konnte nicht bestätigt werden. Daher ergibt sich aus unseren Ergebnissen, dass der erhöhte intrakranielle Druck möglicherweise nicht allein die Ursache für die kognitiven Defizite darstellt. Es scheinen vermutlich komplexere und nachhaltigere Ursachen zu Grunde zu liegen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. J. Halperin, R. Kurlan, J. M. Schwalb, M. D. Cusimano, G. Gronseth, und D. Gloss, „Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology“, *Neurology*, Bd. 85, Nr. 23, S. 2063–2071, Dez. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000002193.
- [2] A. K. Ball und C. E. Clarke, „Idiopathic intracranial hypertension“, *Lancet Neurol.*, Bd. 5, Nr. 5, S. 433–442, Mai 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70442-2.
- [3] H. Quincke, „Ueber Meningitis serosa und verwandte Zustände“, *Dtsch. Z. Für Nervenheilkd.*, Bd. 9, Nr. 3–4, S. 149–168, Nov. 1896, doi: 10.1007/BF01668270.
- [4] M. Nonne, „Über Fälle vom Symptomenkomplex ‚Tumor cerebri‘ mit Ausgang in Heilung (Pseudotumor cerebri). Über letal verlaufene Fälle von ‚Pseudotumor cerebri‘ mit Sektionsbefund“, *Dtsch. Z. Für Nervenheilkd.*, Bd. 27, Nr. 3–4, S. 169–216, Nov. 1904, doi: 10.1007/BF01667111.
- [5] C. P. Symonds, „OTITIC HYDROCEPHALUS“, *Brain*, Bd. 54, Nr. 1, S. 55–71, 1931, doi: 10.1093/brain/54.1.55.
- [6] L. M. Davidoff und C. G. Dyke, „Hypertensive Meningeal Hydrops“, *Am. J. Ophthalmol.*, Bd. 20, Nr. 9, S. 908–927, Sep. 1937, doi: 10.1016/S0002-9394(37)92558-3.
- [7] D. McALPINE, „TOXIC HYDROCEPHALUS“, *Brain*, Bd. 60, Nr. 2, S. 180–203, Juni 1937, doi: 10.1093/brain/60.2.180.
- [8] W. E. Dandy, „INTRACRANIAL PRESSURE WITHOUT BRAIN TUMOR“, *Ann. Surg.*, Bd. 106, Nr. 4, S. 492–513, Okt. 1937.
- [9] J. Foley, „BENIGN FORMS OF INTRACRANIAL HYPERTENSION—“TOXIC” AND “OTITIC” HYDROCEPHALUS“, *Brain*, Bd. 78, Nr. 1, S. 1–41, 1955, doi: 10.1093/brain/78.1.1.
- [10] J. J. Corbett, „Visual Loss in Pseudotumor Cerebri: Follow-up of 57 Patients From Five to 41 Years and a Profile of 14 Patients With Permanent Severe Visual Loss“, *Arch. Neurol.*, Bd. 39, Nr. 8, S. 461, Aug. 1982, doi: 10.1001/archneur.1982.00510200003001.
- [11] J. C. Orcutt, N. G. R. Page, und M. D. Sanders, „Factors Affecting Visual Loss in Benign Intracranial Hypertension“, *Ophthalmology*, Bd. 91, Nr. 11, S. 1303–1312, Jan. 1984, doi: 10.1016/S0161-6420(84)34149-5.
- [12] M. Wall, „Visual Loss in Pseudotumor Cerebri: Incidence and Defects Related to Visual Field Strategy“, *Arch. Neurol.*, Bd. 44, Nr. 2, S. 170, Feb. 1987, doi: 10.1001/archneur.1987.00520140040015.
- [13] W. A. Buchheit, C. Burton, B. Haag, und D. Shaw, „Papilledema and Idiopathic Intracranial Hypertension“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 280, Nr. 17, S. 938–942, Apr. 1969, doi: 10.1056/NEJM196904242801707.
- [14] D. I. Friedman, „Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children“, S. 8, 2013.
- [15] G. McCluskey u. a., „Meta-analysis and systematic review of population-based epidemiological studies in idiopathic intracranial hypertension“, *Eur. J. Neurol.*, Bd. 25, Nr. 10, S. 1218–1227, Okt. 2018, doi: 10.1111/ene.13739.
- [16] F. J. Durcan, J. J. Corbett, und M. Wall, „The Incidence of Pseudotumor Cerebri: Population Studies in Iowa and Louisiana“, *Arch. Neurol.*, Bd. 45, Nr. 8, S. 875, Aug. 1988, doi: 10.1001/archneur.1988.00520320065016.
- [17] K. Radhakrishnan, „Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri): Descriptive Epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990“, *Arch. Neurol.*, Bd. 50, Nr. 1, S. 78, Jan. 1993, doi: 10.1001/archneur.1993.00540010072020.
- [18] K. P. Kilgore u. a., „Re-Evaluating the Incidence of Idiopathic Intracranial Hypertension in an Era of Increasing Obesity“, *Ophthalmology*, Bd. 124, Nr. 5, S. 697–700, Mai 2017, doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.006.

- [19] S. J. Almarzouqi, M. L. Morgan, und A. G. Lee, „Idiopathic intracranial hypertension in the Middle East: A growing concern“, *Saudi J. Ophthalmol.*, Bd. 29, Nr. 1, S. 26–31, 2015, doi: 10.1016/j.sjopt.2014.09.013.
- [20] I. Yabe, F. Moriwaka, A. Notoya, M. Ohtaki, und K. Tashiro, „Incidence of idiopathic intracranial hypertension in Hokkaido, the northern-most island in Japan“, *J. Neurol.*, Bd. 247, Nr. 6, S. 474–475, Juni 2000, doi: 10.1007/s004150070182.
- [21] A. Sundholm, S. Burkill, O. Sveinsson, F. Piehl, S. Bahmanyar, und A. I. M. N. Remahl, „Population-based incidence and clinical characteristics of idiopathic intracranial hypertension“, *Acta Neurologica Scandinavica*, 1. November 2017. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ane.12742> (zugegriffen 22. Juli 2019).
- [22] „World Health Organization. Obesity and overweight. WHO <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (2016).“
- [23] M. Wall, „Idiopathic Intracranial Hypertension“, *Neurol. Clin.*, Bd. 28, Nr. 3, S. 593–617, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.003.
- [24] D. K. Binder, J. C. Horton, M. T. Lawton, und M. W. McDermott, „Idiopathic Intracranial Hypertension“, *Neurosurgery*, Bd. 54, Nr. 3, S. 538–552, März 2004, doi: 10.1227/01.NEU.0000109042.87246.3C.
- [25] B. B. Bruce u. a., „Idiopathic intracranial hypertension in men“, *Neurology*, Bd. 72, Nr. 4, S. 304–309, Jan. 2009, doi: 10.1212/01.wnl.0000333254.84120.f5.
- [26] C. A. Sheldon u. a., „Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension“, *Ophthalmology*, Bd. 123, Nr. 11, S. 2424–2431, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.004.
- [27] M. W. Ko und G. T. Liu, „Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)“, *Horm. Res. Paediatr.*, Bd. 74, Nr. 6, S. 381–389, 2010, doi: 10.1159/000321180.
- [28] J. Bäuerle, K. Egger, und A. Harloff, „Idiopathische intrakranielle Hypertension“, *Nervenarzt*, Bd. 88, Nr. 2, S. 191–200, Feb. 2017, doi: 10.1007/s00115-016-0279-6.
- [29] M. Wall u. a., „The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial“, *JAMA Neurol.*, Bd. 71, Nr. 6, S. 693–701, Juni 2014, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.133.
- [30] M. Wall und D. George, „Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients“, *Brain J. Neurol.*, Bd. 114 (Pt 1A), S. 155–180, Feb. 1991.
- [31] V. Giuseffi, M. Wall, P. Z. Siegel, und P. B. Rojas, „Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): A case-control study“, *Neurology*, Bd. 41, Nr. 2, Part 1, S. 239–239, Feb. 1991, doi: c.
- [32] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), „The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)“, *Cephalalgia*, Bd. 33, Nr. 9, S. 629–808, Juli 2013, doi: 10.1177/0333102413485658.
- [33] J. Olesen und T. J. Steiner, „The international classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II)“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 75, Nr. 6, S. 808–811, Juni 2004, doi: 10.1136/jnnp.2003.031286.
- [34] H. M. Yri, C. Rönnbäck, M. Wegener, S. Hamann, und R. H. Jensen, „The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study“, *Eur. J. Neurol.*, Bd. 21, Nr. 12, S. 1458–1464, 2014, doi: 10.1111/ene.12512.
- [35] S. P. Mollan, J. Hoffmann, und A. J. Sinclair, „Advances in the understanding of headache in idiopathic intracranial hypertension“, *Curr. Opin. Neurol.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 92–98, Feb. 2019, doi: 10.1097/WCO.0000000000000651.
- [36] M. Wall, „The Headache Profile of Idiopathic Intracranial Hypertension“, *Cephalalgia*, Bd. 10, Nr. 6, S. 331–335, Dez. 1990, doi: 10.1046/j.1468-2982.1990.1006331.x.
- [37] H. M. Yri und R. H. Jensen, „Idiopathic intracranial hypertension: Clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. A case-control study“, *Cephalalgia*, Bd. 35, Nr. 7, S. 553–562, Juni 2015, doi: 10.1177/0333102414550109.
- [38] D. I. Friedman u. a., „Headache in Idiopathic Intracranial Hypertension: Findings From the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial“, *Headache J. Head Face Pain*, Bd. 57, Nr. 8, S. 1195–1205, Sep. 2017, doi: 10.1111/head.13153.

- [39] D. I. Friedman und E. A. Rausch, „Headache diagnoses in patients with treated idiopathic intracranial hypertension“, *Neurology*, Bd. 58, Nr. 10, S. 1551–1553, Mai 2002, doi: 10.1212/WNL.58.10.1551.
- [40] Y. Eren, „IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION WITHOUT HEADACHE: A CASE REPORT and LITERATURE REVIEW“, *Ağrı - J. Turk. Soc. Algol.*, 2017, doi: 10.5505/agri.2017.70370.
- [41] K. Radhakrishnan, J. E. Ahlskog, J. A. Garrity, und L. T. Kurland, „Idiopathic Intracranial Hypertension“, *Mayo Clin. Proc.*, Bd. 69, Nr. 2, S. 169–180, Feb. 1994, doi: 10.1016/S0025-6196(12)61045-3.
- [42] R. Wang, A. Kini, B. A. Othman, und A. G. Lee, „Pseudotumor Cerebri and Papilledema“, *Differ. Diagn.*, S. 4, 2019.
- [43] F. E. Lepore, „Unilateral and highly asymmetric papilledema in pseudotumor cerebri“, *Neurology*, Bd. 42, Nr. 3, S. 676–676, März 1992, doi: 10.1212/WNL.42.3.676.
- [44] S. S. Hayreh, „Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure“, *Prog. Retin. Eye Res.*, Bd. 50, S. 108–144, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.10.001.
- [45] J. J. Corbett, „Visual Loss in Pseudotumor Cerebri: Follow-up of 57 Patients From Five to 41 Years and a Profile of 14 Patients With Permanent Severe Visual Loss“, *Arch. Neurol.*, Bd. 39, Nr. 8, S. 461, Aug. 1982, doi: 10.1001/archneur.1982.00510200003001.
- [46] K. A. Markey, S. P. Mollan, R. H. Jensen, und A. J. Sinclair, „Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions“, *Lancet Neurol.*, Bd. 15, Nr. 1, S. 78–91, Jan. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00298-7.
- [47] K. B. Digre, B. K. Nakamoto, J. E. A. Warner, W. J. Langeberg, S. K. Baggaley, und B. J. Katz, „A Comparison of Idiopathic Intracranial Hypertension With and Without Papilledema“, *Headache*, Bd. 49, Nr. 2, S. 185–193, Feb. 2009, doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01324.x.
- [48] A. A. Sadun, J. N. Currie, und S. Lessell, „Transient visual obscurations with elevated optic discs“, *Ann. Neurol.*, Bd. 16, Nr. 4, S. 489–494, 1984, doi: 10.1002/ana.410160410.
- [49] J. L. Keltner, C. A. Johnson, K. E. Cello, und M. Wall, „Baseline Visual Field Findings in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT)“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Bd. 55, Nr. 5, S. 3200–3207, Mai 2014, doi: 10.1167/iovs.14-14243.
- [50] L. Pollak, E. Zohar, Y. Glovinsky, und R. Huna-Baron, „Reevaluation of presentation and course of idiopathic intracranial hypertension - a large cohort comprehensive study“, *Acta Neurol. Scand.*, Bd. 127, Nr. 6, S. 406–412, Juni 2013, doi: 10.1111/ane.12060.
- [51] M. Wall u. a., „Risk factors for poor visual outcome in patients with idiopathic intracranial hypertension“, *Neurology*, Bd. 85, Nr. 9, S. 799–805, Sep. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001896.
- [52] E. Rudnick und A. Sismanis, „Pulsatile Tinnitus and Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea: Indicators of Benign Intracranial Hypertension Syndrome“, *Otol. Neurotol.*, Bd. 26, Nr. 2, S. 166–168, März 2005.
- [53] E. R. Hofmann, R. M. Behr, T. Neumann-Haefelin, und K. A. Schwager, „Pulsatile tinnitus: imaging and differential diagnosis.“, *Dtsch. Arzteblatt Int.*, Bd. 110, Nr. 26, S. 451–458, 2013, doi: 10.3238/arztebl.2013.0451.
- [54] S. Boddu, M. Dinkin, M. Suurna, K. Hannsgen, X. Bui, und A. Patsalides, „Resolution of Pulsatile Tinnitus after Venous Sinus Stenting in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension“, *PLOS ONE*, Bd. 11, Nr. 10, S. e0164466, Okt. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0164466.
- [55] A. Larner, „False localising signs“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 74, Nr. 4, S. 415–418, Apr. 2003, doi: 10.1136/jnnp.74.4.415.
- [56] J. E. Reid, R. E. Reem, S. C. Aylward, und D. L. Rogers, „Sixth Nerve Palsy in Paediatric Intracranial Hypertension“, *Neuro-Ophthalmol.*, Bd. 40, Nr. 1, S. 23–27, Jan. 2016, doi: 10.3109/01658107.2015.1117498.
- [57] A. McCammon, H. H. Kaufman, und E. S. Sears, „Transient oculomotor paralysis in pseudotumor cerebri“, *Neurology*, Bd. 31, Nr. 2, S. 182–182, Feb. 1981, doi: 10.1212/WNL.31.2.182.

- [58] D. J. Capobianco, P. W. Brazis, und W. P. Cheshire, „Idiopathic Intracranial Hypertension and Seventh Nerve Palsy“, *Headache J. Head Face Pain*, Bd. 37, Nr. 5, S. 286–288, 1997, doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3705286.x.
- [59] H. Kunte u. a., „Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension“, *Neurology*, Bd. 81, Nr. 4, S. 379–382, Juli 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e31829c5c9d.
- [60] K. F. Khoo, H. Kunte, F. Schmidt, J. Hoffmann, L. Harms, und G. Kronenberg, „Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension“, *Neurology*, Bd. 82, Nr. 2, S. 189–189, Jan. 2014, doi: 10.1212/01.wnl.0000442872.80558.6c.
- [61] C. Schmidt u. a., „Structural Olfactory Nerve Changes in Patients Suffering from Idiopathic Intracranial Hypertension“, *PLoS ONE*, Bd. 7, Nr. 4, Apr. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0035221.
- [62] N. Becker u. a., „Rapid improvement of olfaction after lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension“, *Headache J. Head Face Pain*, Bd. 56, Nr. 5, S. 890–892, Mai 2016, doi: 10.1111/head.12802.
- [63] R. Round und J. R. Keane, „The minor symptoms of increased intracranial pressure: 101 patients with benign intracranial hypertension“, *Neurology*, Bd. 38, Nr. 9, S. 1461–1461, Sep. 1988, doi: 10.1212/WNL.38.9.1461.
- [64] C. Gaul und C. Gerloff, „Idiopathische intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri)“, *Aktuelle Neurol.*, Bd. 39, Nr. 04, S. 186–191, Mai 2012, doi: 10.1055/s-0032-1311613.
- [65] D. U. Wüllner, „Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)“, *Leitlinien Für Diagn. Ther. Neurol.*, S. 24, 2019.
- [66] D. I. Friedman, „The Pseudotumor Cerebri Syndrome“, *Neurol. Clin.*, Bd. 32, Nr. 2, S. 363–396, Mai 2014, doi: 10.1016/j.ncl.2014.01.001.
- [67] A. Fisayo, B. B. Bruce, N. J. Newman, und V. Biousse, „Overdiagnosis of idiopathic intracranial hypertension“, *Neurology*, Bd. 86, Nr. 4, S. 341–350, Jan. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002318.
- [68] J. Hoffmann, S. P. Mollan, K. Paemeleire, C. Lampl, R. H. Jensen, und A. J. Sinclair, „European Headache Federation guideline on idiopathic intracranial hypertension“, *J. Headache Pain*, Bd. 19, Nr. 1, Okt. 2018, doi: 10.1186/s10194-018-0919-2.
- [69] J. W. Chan, „Current concepts and strategies in the diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension in adults“, *J. Neurol.*, Bd. 264, Nr. 8, S. 1622–1633, Aug. 2017, doi: 10.1007/s00415-017-8401-7.
- [70] G. Rebolleda und F. J. Muñoz-Negrete, „Follow-up of Mild Papilledema in Idiopathic Intracranial Hypertension with Optical Coherence Tomography“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Bd. 50, Nr. 11, S. 5197–5200, Nov. 2009, doi: 10.1167/iovs.08-2528.
- [71] H. H. Kimberly, S. Shah, K. Marill, und V. Noble, „Correlation of Optic Nerve Sheath Diameter with Direct Measurement of Intracranial Pressure“, *Acad. Emerg. Med.*, Bd. 15, Nr. 2, S. 201–204, 2008, doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x.
- [72] P. Lochner u. a., „Feasibility and usefulness of ultrasonography in idiopathic intracranial hypertension or secondary intracranial hypertension“, *BMC Neurol.*, Bd. 16, Juni 2016, doi: 10.1186/s12883-016-0594-3.
- [73] S. Dhungana, B. Sharrack, und N. Woodroffe, „Idiopathic intracranial hypertension“, *Acta Neurol. Scand.*, Bd. 121, Nr. 2, S. 71–82, Feb. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01172.x.
- [74] J. Hoffmann u. a., „Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension“, *Cephalalgia*, Bd. 33, Nr. 13, S. 1075–1084, Okt. 2013, doi: 10.1177/0333102413484095.
- [75] A. J. Degnan und L. M. Levy, „Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings“, *Am. J. Neuroradiol.*, Bd. 32, Nr. 11, S. 1986–1993, Dez. 2011, doi: 10.3174/ajnr.A2404.
- [76] S. Ranganathan u. a., „Magnetic resonance imaging finding of empty sella in obesity related idiopathic intracranial hypertension is associated with enlarged sella turcica“, *Neuroradiology*, Bd. 55, Nr. 8, S. 955–961, Aug. 2013, doi: 10.1007/s00234-013-1207-0.

- [77] S. E. Kyung, J. V. Botelho, und J. C. Horton, „Enlargement of the sella turcica in pseudotumor cerebri“, *J. Neurosurg.*, Bd. 120, Nr. 2, S. 538–542, Feb. 2014, doi: 10.3171/2013.10.JNS131265.
- [78] J. Hoffmann u. a., „Volumetric Assessment of Optic Nerve Sheath and Hypophysis in Idiopathic Intracranial Hypertension“, *Am. J. Neuroradiol.*, Bd. 35, Nr. 3, S. 513–518, März 2014, doi: 10.3174/ajnr.A3694.
- [79] R. M. Ahmed u. a., „Transverse Sinus Stenting for Idiopathic Intracranial Hypertension: A Review of 52 Patients and of Model Predictions“, *Am. J. Neuroradiol.*, Bd. 32, Nr. 8, S. 1408–1414, Sep. 2011, doi: 10.3174/ajnr.A2575.
- [80] R. I. Farb u. a., „Idiopathic intracranial hypertension: The prevalence and morphology of sinovenous stenosis“, *Neurology*, Bd. 60, Nr. 9, S. 1418–1424, Mai 2003, doi: 10.1212/01.WNL.0000066683.34093.E2.
- [81] P. P. Morris, D. F. Black, J. Port, und N. Campeau, „Transverse Sinus Stenosis Is the Most Sensitive MR Imaging Correlate of Idiopathic Intracranial Hypertension“, *Am. J. Neuroradiol.*, Bd. 38, Nr. 3, S. 471–477, März 2017, doi: 10.3174/ajnr.A5055.
- [82] „LL 030 141 Lumbalpunktion und Liquordiagnostik 2019“, 2019. <https://www.dgn.org/leitlinien/3807-II-030-141-lumbalpunktion-und-liquordiagnostik-2019> (zugegriffen 1. September 2019).
- [83] W. Whiteley, R. Al-Shahi, C. P. Warlow, M. Zeidler, und C. J. Lueck, „CSF opening pressure: Reference interval and the effect of body mass index“, *Neurology*, Bd. 67, Nr. 9, S. 1690–1691, Nov. 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000242704.60275.e9.
- [84] J. P. Berdahl, D. Fleischman, J. Zaydlarova, S. Stinnett, R. R. Allingham, und M. P. Fautsch, „Body mass index has a linear relationship with cerebrospinal fluid pressure“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Bd. 53, Nr. 3, S. 1422–1427, März 2012, doi: 10.1167/iovs.11-8220.
- [85] R. A. Avery u. a., „Reference Range for Cerebrospinal Fluid Opening Pressure in Children“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 363, Nr. 9, S. 891–893, Aug. 2010, doi: 10.1056/NEJMc1004957.
- [86] L. Neville und R. A. Egan, „Frequency and amplitude of elevation of cerebrospinal fluid resting pressure by the Valsalva maneuver“, *Can. J. Ophthalmol.*, Bd. 40, Nr. 6, S. 775–777, Dez. 2005, doi: 10.1016/S0008-4182(05)80100-0.
- [87] S. P. Mollan u. a., „Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management“, S. 13, 2018.
- [88] M. G. Tan, B. Worley, W. B. Kim, M. ten Hove, und J. Beecker, „Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes“, *Am. J. Clin. Dermatol.*, Nov. 2019, doi: 10.1007/s40257-019-00485-z.
- [89] S.-J. Wang, S. D. Silberstein, S. Patterson, und W. B. Young, „Idiopathic intracranial hypertension without papilledema: A case-control study in a headache center“, *Neurology*, Bd. 51, Nr. 1, S. 245–249, Juli 1998, doi: 10.1212/WNL.51.1.245.
- [90] R. De Simone, A. Ranieri, S. Montella, R. Erro, C. Fiorillo, und V. Bonavita, „Sinus venous stenosis-associated IIHWOP is a powerful risk factor for progression and refractoriness of pain in primary headache patients: a review of supporting evidences“, *Neurol. Sci.*, Bd. 32, Nr. S1, S. 169–171, Mai 2011, doi: 10.1007/s10072-011-0536-1.
- [91] V. Favoni u. a., „Idiopathic Intracranial Hypertension Without Papilledema (IIHWOP) in Chronic Refractory Headache“, *Front. Neurol.*, Bd. 9, 2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00503.
- [92] V. Biousse, B. B. Bruce, und N. J. Newman, „Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 83, Nr. 5, S. 488–494, Mai 2012, doi: 10.1136/jnnp-2011-302029.
- [93] J. E. Ahlskog, „Pseudotumor Cerebri“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 97, Nr. 2, S. 249, Aug. 1982, doi: 10.7326/0003-4819-97-2-249.
- [94] M. Skau, J. Brennum, F. Gjerris, und R. Jensen, „What is New About Idiopathic Intracranial Hypertension? An Updated Review of Mechanism and Treatment“, *Cephalalgia*, Bd. 26, Nr. 4, S. 384–399, Apr. 2006, doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01055.x.

- [95] F. Moser, S. Hilal, G. Abrams, J. Bello, H. Schipper, und A. Silver, „MR imaging of pseudotumor cerebri“, *Am. J. Roentgenol.*, Bd. 150, Nr. 4, S. 903–909, Apr. 1988, doi: 10.2214/ajr.150.4.903.
- [96] P. Gideon, P. S. Sorensen, C. Thomsen, F. Stahlberg, F. Gjerris, und O. Henriksen, „Increased Brain Water Self-diffusion in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension“, S. 9, 1995.
- [97] M. E. Bastin, „Diffuse brain oedema in idiopathic intracranial hypertension: a quantitative magnetic resonance imaging study“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 74, Nr. 12, S. 1693–1696, Dez. 2003, doi: 10.1136/jnnp.74.12.1693.
- [98] M. Wall, „Idiopathic Intracranial Hypertension: Lack of Histologic Evidence for Cerebral Edema“, *Arch. Neurol.*, Bd. 52, Nr. 2, S. 141, Feb. 1995, doi: 10.1001/archneur.1995.00540260045014.
- [99] M. E. Raichle, R. L. Grubb, M. E. Phelps, M. H. Gado, und J. J. Caronna, „Cerebral hemodynamics and metabolism in pseudotumor cerebri“, *Ann. Neurol.*, Bd. 4, Nr. 2, S. 104–111, 1978, doi: 10.1002/ana.410040203.
- [100] N. T. Mathew, J. S. Meyer, und E. O. Ott, „Increased cerebral blood volume in benign intracranial hypertension“, *Neurology*, Bd. 25, Nr. 7, S. 646–646, Juli 1975, doi: 10.1212/WNL.25.7.646.
- [101] D. J. Brooks, R. P. Beaney, K. L. Leenders, J. Marshall, D. J. Thomas, und T. Jones, „Regional cerebral oxygen utilization, blood flow, and blood volume in benign intracranial hypertension studied by positron emission tomography“, *Neurology*, Bd. 35, Nr. 7, S. 1030–1030, Juli 1985, doi: 10.1212/WNL.35.7.1030.
- [102] I. Johnston und A. Paterson, „BENIGN INTRACRANIAL HYPERTENSION: II. CSF PRESSURE AND CIRCULATION“, *Brain*, Bd. 97, Nr. 1, S. 301–312, 1974, doi: 10.1093/brain/97.1.301.
- [103] V. P. Calabrese, J. B. Selhorst, und J. W. Harbison, „CSF infusion test in pseudotumor cerebri“, *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, Bd. 103, S. 146–150, 1978.
- [104] P. Janny, J. Chazal, G. Colnet, B. Irthum, und A.-M. Georget, „Benign intracranial hypertension and disorders of CSF absorption“, *Surg. Neurol.*, Bd. 15, Nr. 3, S. 168–174, März 1981, doi: 10.1016/0090-3019(81)90131-2.
- [105] J. Malm, B. Kristensen, P. Markgren, und J. Ekstedt, „CSF hydrodynamics in idiopathic intracranial hypertension: A long-term study“, *Neurology*, Bd. 42, Nr. 4, S. 851–851, Apr. 1992, doi: 10.1212/WNL.42.4.851.
- [106] S. P. Mollan, F. Ali, G. Hassan-Smith, H. Botfield, D. I. Friedman, und A. J. Sinclair, „Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 87, Nr. 9, S. 982–992, Sep. 2016, doi: 10.1136/jnnp-2015-311302.
- [107] F. Gjerris, P. Soelberg Sørensen, S. Vorstrup, und O. B. Paulson, „Intracranial pressure, conductance to cerebrospinal fluid outflow, and cerebral blood flow in patients with benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri)“, *Ann. Neurol.*, Bd. 17, Nr. 2, S. 158–162, Feb. 1985, doi: 10.1002/ana.410170209.
- [108] P. Gideon, P. S. Sørensen, C. Thomsen, F. Ståhlberg, F. Gjerris, und O. Henriksen, „Assessment of CSF dynamics and venous flow in the superior sagittal sinus by MRI in idiopathic intracranial hypertension: a preliminary study“, *Neuroradiology*, Bd. 36, Nr. 5, S. 350–354, Juli 1994, doi: 10.1007/BF00612116.
- [109] A. N. Martins, „Resistance to drainage of cerebrospinal fluid: clinical measurement and significance.“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 36, Nr. 2, S. 313–318, 1973, doi: 10.1136/jnnp.36.2.313.
- [110] G. Orefice, L. Celentano, M. Scaglione, M. Davoli, und S. Striano, „Radioisotopic cisternography in benign intracranial hypertension of young obese women. A seven-case study and pathogenetic suggestions.“, *Acta Neurol. (Napoli)*, Bd. 14, Nr. 1, S. 39–50, Feb. 1992.
- [111] J. J. Iliff u. a., „A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β “, *Sci. Transl. Med.*, Bd. 4, Nr. 147, S. 147ra111, Aug. 2012, doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.

- [112] M. L. de S. Bezerra, A. C. A. de F. Ferreira, und R. de Oliveira-Souza, „Pseudotumor Cerebri and Glymphatic Dysfunction“, *Front. Neurol.*, Bd. 8, Jan. 2018, doi: 10.3389/fneur.2017.00734.
- [113] S. Lenck, I. Radovanovic, P. Nicholson, M. Hodaie, T. Krings, und V. Mendes-Pereira, „Idiopathic intracranial hypertension: The veno glymphatic connections“, *Neurology*, Bd. 91, Nr. 11, S. 515–522, 11 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006166.
- [114] M. J. Dinkin und A. Patsalides, „Venous Sinus Stenting in Idiopathic Intracranial Hypertension: Results of a Prospective Trial“, *J. Neuroophthalmol.*, Bd. 37, Nr. 2, S. 113–121, Juni 2017, doi: 10.1097/WNO.0000000000000426.
- [115] R. M. Ahmed u. a., „Transverse Sinus Stenting for Idiopathic Intracranial Hypertension: A Review of 52 Patients and of Model Predictions“, *Am. J. Neuroradiol.*, Bd. 32, Nr. 8, S. 1408–1414, Sep. 2011, doi: 10.3174/ajnr.A2575.
- [116] F. Bono u. a., „Transverse sinus stenoses persist after normalization of the CSF pressure in IIH“, *Neurology*, Bd. 65, Nr. 7, S. 1090–1093, Okt. 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000178889.63571.e5.
- [117] S. Subramaniam und W. A. Fletcher, „Obesity and Weight Loss in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Narrative Review“, *J. Neuroophthalmol.*, Bd. 37, Nr. 2, S. 197–205, Juni 2017, doi: 10.1097/WNO.0000000000000448.
- [118] A. B. Daniels u. a., „Profiles of Obesity, Weight Gain, and Quality of Life in Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)“, *Am. J. Ophthalmol.*, Bd. 143, Nr. 4, S. 635–641.e1, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.ajo.2006.12.040.
- [119] M. W. Ko u. a., „Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: A case-control study“, *Neurology*, Bd. 76, Nr. 18, S. 1564–1567, Mai 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182190f51.
- [120] H. J. Sugerman, E. J. DeMaria, W. L. Felton, M. Nakatsuka, und A. Sismanis, „Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri“, *Neurology*, Bd. 49, Nr. 2, S. 507–511, Aug. 1997, doi: 10.1212/WNL.49.2.507.
- [121] Y. Zhang und P. J. Scarpace, „The role of leptin in leptin resistance and obesity“, *Physiol. Behav.*, Bd. 88, Nr. 3, S. 249–256, Juni 2006, doi: 10.1016/j.physbeh.2006.05.038.
- [122] Y. Lampl u. a., „Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 72, Nr. 5, S. 642–643, Mai 2002, doi: 10.1136/jnnp.72.5.642.
- [123] A. K. Ball u. a., „Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance?“, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, Bd. 70, Nr. 6, S. 863–869, Juni 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03401.x.
- [124] K. A. Markey u. a., „Idiopathic intracranial hypertension, hormones, and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases“, *J. Pain Res.*, Bd. 9, S. 223–232, Apr. 2016, doi: 10.2147/JPR.S80824.
- [125] A. J. Sinclair u. a., „Corticosteroids, 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Isozymes and the Rabbit Choroid Plexus“, *J. Neuroendocrinol.*, Bd. 19, Nr. 8, S. 614–620, Aug. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2826.2007.01569.x.
- [126] A. J. Sinclair u. a., „Cerebrospinal Fluid Corticosteroid Levels and Cortisol Metabolism in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension: A Link between 11 β -HSD1 and Intracranial Pressure Regulation?“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 95, Nr. 12, S. 5348–5356, Dez. 2010, doi: 10.1210/jc.2010-0729.
- [127] C. Aleci, C. Mannone, und N. Rebaudengo, „On the Relationship between Ocular and Ventricular Fluid Dynamics. Advancing a Joint Classification and a Pilot Study in Patients Suffering from Nonocclusive Hydrocephalus“, *Neuro-Ophthalmol. Vis. Neurosci.*, Bd. 1, Nr. 1, Art. Nr. 1, Jan. 2015, doi: 10.12691/novn-1-1-6.
- [128] S. Rauz u. a., „Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 lowers intraocular pressure in patients with ocular hypertension“, *QJM*, Bd. 96, Nr. 7, S. 481–490, Juli 2003, doi: 10.1093/qjmed/hcg085.

- [129] K. Markey *u. a.*, „11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 inhibition in Idiopathic Intracranial Hypertension: a double-blind randomized controlled trial“, *Clinical Trials*, preprint, Mai 2019. doi: 10.1101/648410.
- [130] R. S. Hardy *u. a.*, „11 β HSD1 Inhibition with AZD4017 Improves Lipid Profiles and Lean Muscle Mass in Idiopathic Intracranial Hypertension“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 106, Nr. 1, S. 174–187, Jan. 2021, doi: 10.1210/clinem/dgaa766.
- [131] G. S. Cinciripini, S. Donahue, und M. S. Borchert, „Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome“, *Am. J. Ophthalmol.*, Bd. 127, Nr. 2, S. 178–182, Feb. 1999, doi: 10.1016/S0002-9394(98)00386-9.
- [132] M. W. O'Reilly *u. a.*, „A unique androgen excess signature in idiopathic intracranial hypertension is linked to cerebrospinal fluid dynamics“, *JCI Insight*, Bd. 4, Nr. 6, doi: 10.1172/jci.insight.125348.
- [133] A. D. Mowl, J. A. Grogg, und J. Klein, „Secondary pseudotumour cerebri in a patient undergoing sexual reassignment therapy“, *Clin. Exp. Optom.*, Bd. 92, Nr. 5, S. 449–453, 2009, doi: 10.1111/j.1444-0938.2009.00404.x.
- [134] S. Park, C. P. Cheng, L. T. Lim, und D. Gerber, „Secondary Intracranial Hypertension from Testosterone Therapy in a Transgender Patient“, *Semin. Ophthalmol.*, Bd. 29, Nr. 3, S. 156–158, Mai 2014, doi: 10.3109/08820538.2013.788678.
- [135] C. Hornby *u. a.*, „What Do Transgender Patients Teach Us About Idiopathic Intracranial Hypertension?“, *Neuro-Ophthalmol. Aeolus Press*, Bd. 41, Nr. 6, S. 326–329, 2017, doi: 10.1080/01658107.2017.1316744.
- [136] A. Shah, T. Roberts, I. N. McQueen, J. G. Graham, und K. Walker, „Danazol and benign intracranial hypertension.“, *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, Bd. 294, Nr. 6583, S. 1323, Mai 1987.
- [137] H. F. Botfield *u. a.*, „A glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus“, *Sci. Transl. Med.*, Bd. 9, Nr. 404, S. ean0972, Aug. 2017, doi: 10.1126/scitranslmed.aan0972.
- [138] C. Hornby, S. P. Mollan, H. Botfield, M. W. O'Reilly, und A. J. Sinclair, „Metabolic Concepts in Idiopathic Intracranial Hypertension and Their Potential for Therapeutic Intervention“, *J. Neuroophthalmol.*, Bd. 38, Nr. 4, S. 522–530, Dez. 2018, doi: 10.1097/WNO.0000000000000684.
- [139] A. Klein, G. Dotan, und A. Kesler, „Familial Occurrence of Idiopathic Intracranial Hypertension“, Bd. 20, S. 4, 2018.
- [140] J. Brettschneider, N. Hartmann, V. Lehmensiek, H. Mogel, A. C. Ludolph, und H. Tumani, „Cerebrospinal fluid markers of idiopathic intracranial hypertension: is the renin-angiotensinogen system involved?“, *Cephalalgia Int. J. Headache*, Bd. 31, Nr. 1, S. 116–121, Jan. 2011, doi: 10.1177/0333102410375726.
- [141] A. J. Sinclair *u. a.*, „Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study“, *BMJ*, Bd. 341, Nr. jul07 2, S. c2701–c2701, Juli 2010, doi: 10.1136/bmj.c2701.
- [142] J. H. Manfield, K. K.-H. Yu, E. Efthimiou, A. Darzi, T. Athanasiou, und H. Ashrafian, „Bariatric Surgery or Non-surgical Weight Loss for Idiopathic Intracranial Hypertension? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses“, *Obes. Surg.*, Bd. 27, Nr. 2, S. 513–521, 2017, doi: 10.1007/s11695-016-2467-7.
- [143] R. Ottridge *u. a.*, „Randomised controlled trial of bariatric surgery versus a community weight loss programme for the sustained treatment of idiopathic intracranial hypertension: the Idiopathic Intracranial Hypertension Weight Trial (IIH:WT) protocol“, *BMJ Open*, Bd. 7, Nr. 9, Sep. 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2017-017426.
- [144] R. C. Rubin, E. S. Henderson, A. K. Ommaya, M. D. Walker, und D. P. Rall, „The Production of Cerebrospinal Fluid in Man and Its Modification by Acetazolamide“, *J. Neurosurg.*, Bd. 25, Nr. 4, S. 430–436, Okt. 1966, doi: 10.3171/jns.1966.25.4.0430.
- [145] NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee *u. a.*, „Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild

- visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial“, *JAMA*, Bd. 311, Nr. 16, S. 1641–1651, Apr. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.3312.
- [146] K. B. Digre u. a., „Quality of life in idiopathic intracranial hypertension at diagnosis: IIH Treatment Trial results“, *Neurology*, Bd. 84, Nr. 24, S. 2449–2456, Juni 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001687.
- [147] M. W. ten Hove, D. I. Friedman, A. D. Patel, I. Irrcher, M. Wall, und M. P. McDermott, „Safety and Tolerability of Acetazolamide in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial“, *J. Neuroophthalmol.*, Bd. 36, Nr. 1, S. 13–19, März 2016, doi: 10.1097/WNO.0000000000000322.
- [148] D. L. Epstein, „Carbonic Anhydrase Inhibitor Side Effects: Serum Chemical Analysis“, *Arch. Ophthalmol.*, Bd. 95, Nr. 8, S. 1378, Aug. 1977, doi: 10.1001/archophth.1977.04450080088009.
- [149] N. Çelebisoy, F. Gökçay, H. Şirin, und Ö. Akyürekli, „Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study“, *Acta Neurol. Scand.*, Bd. 116, Nr. 5, S. 322–327, Nov. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00905.x.
- [150] W. J. Scotton u. a., „Topiramate is more effective than acetazolamide at lowering intracranial pressure“, *Cephalalgia*, S. 0333102418776455, Juni 2018, doi: 10.1177/0333102418776455.
- [151] V. Biton u. a., „A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures“, *Neurology*, Bd. 52, Nr. 7, S. 1330–1330, Apr. 1999, doi: 10.1212/WNL.52.7.1330.
- [152] A. Gordon und L. H. Price, „Mood Stabilization and Weight Loss With Topiramate“, *Am. J. Psychiatry*, Bd. 156, Nr. 6, S. 968a–9969, Juni 1999, doi: 10.1176/ajp.156.6.968a.
- [153] D. W. Loring, D. J. Williamson, K. J. Meador, F. Wiegand, und J. Hulihan, „Topiramate dose effects on cognition“, *Neurology*, Bd. 76, Nr. 2, S. 131–137, Jan. 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e318206ca02.
- [154] F. Carta und C. T. Supuran, „Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: a patent and literature review (2005 – 2013)“, *Expert Opin. Ther. Pat.*, Bd. 23, Nr. 6, S. 681–691, Juni 2013, doi: 10.1517/13543776.2013.780598.
- [155] B. P. Vogh und M. R. Langham, „The effect of furosemide and bumetanide on cerebrospinal fluid formation“, *Brain Res.*, Bd. 221, Nr. 1, S. 171–183, Sep. 1981, doi: 10.1016/0006-8993(81)91071-4.
- [156] S. E. Katz, D. D. Klisovic, M. S. O’Dorisio, R. Lynch, und M. Lubow, „Expression of Somatostatin Receptors 1 and 2 in Human Choroid Plexus and Arachnoid Granulations: Implications for Idiopathic Intracranial Hypertension“, *Arch. Ophthalmol.*, Bd. 120, Nr. 11, S. 1540–1543, Nov. 2002, doi: 10.1001/archophth.120.11.1540.
- [157] A. Antarakis, G. Piadites, J. Vergados, A. Andreou, und C. Chlouverakis, „Octreotide in benign intracranial hypertension“, *The Lancet*, Bd. 342, Nr. 8880, S. 1170, Nov. 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)92150-R.
- [158] G. N. Panagopoulos u. a., „Octreotide: a therapeutic option for idiopathic intracranial hypertension“, *Neurol. Neurophysiol. Neurosci.*, S. 1, Juli 2007.
- [159] S. N. Deftereos, G. Panagopoulos, D. Georgonikou, C. E. Karageorgiou, E. Karageorgiou, und G. Piadites, „Treatment of idiopathic intracranial hypertension: Is there a place for octreotide?“, *Cephalalgia*, Bd. 31, Nr. 16, S. 1679–1680, Dez. 2011, doi: 10.1177/0333102411424211.
- [160] P. M. House und S. R. G. Stodieck, „Octreotide: The IIH therapy beyond weight loss, carbonic anhydrase inhibitors, lumbar punctures and surgical/interventional treatments“, *Clin. Neurol. Neurosurg.*, Bd. 150, S. 181–184, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.clineuro.2016.09.016.
- [161] J. Hoffmann und S. Förderreuther, „Kopfschmerz bei Liquorüberdruck“, *Nervenheilkunde*, Bd. 37, Nr. 01/02, S. 21–28, Jan. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1642073.
- [162] J. Hoffmann und A. May, „Neues beim Pseudotumor cerebri (Idiopathische intrakranielle Hypertension)“, *Aktuelle Neurol.*, Bd. 44, Nr. 07, S. 466–475, Sep. 2017, doi: 10.1055/s-0043-113037.

- [163] A. V. Kalyvas u. a., „Efficacy, complications and cost of surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature“, *Acta Neurochir. (Wien)*, Bd. 159, Nr. 1, S. 33–49, Jan. 2017, doi: 10.1007/s00701-016-3010-2.
- [164] R. P. Menger u. a., „A comparison of lumboperitoneal and ventriculoperitoneal shunting for idiopathic intracranial hypertension: an analysis of economic impact and complications using the Nationwide Inpatient Sample“, *Neurosurg. Focus*, Bd. 37, Nr. 5, S. E4, Nov. 2014, doi: 10.3171/2014.8.FOCUS14436.
- [165] A. J. Sinclair, S. Kuruvath, D. Sen, P. G. Nightingale, M. A. Burdon, und G. Flint, „Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? A 10-year review“, *Cephalalgia*, Bd. 31, Nr. 16, S. 1627–1633, Dez. 2011, doi: 10.1177/0333102411423305.
- [166] K. Abubaker, Z. Ali, K. Raza, C. Bolger, D. Rawluk, und D. O’Brien, „Idiopathic intracranial hypertension: lumboperitoneal shunts versus ventriculoperitoneal shunts – case series and literature review“, *Br. J. Neurosurg.*, Bd. 25, Nr. 1, S. 94–99, Feb. 2011, doi: 10.3109/02688697.2010.544781.
- [167] T. C. Spoor, „Long-term Effectiveness of Optic Nerve Sheath Decompression for Pseudotumor Cerebri“, *Arch. Ophthalmol.*, Bd. 111, Nr. 5, S. 632, Mai 1993, doi: 10.1001/archophth.1993.01090050066030.
- [168] S. E. Kelman, R. Heaps, A. Wolf, und M. J. Elman, „Optic Nerve Decompression Surgery Improves Visual Function in Patients with Pseudotumor Cerebri“, *Neurosurgery*, Bd. 30, Nr. 3, S. 391–395, März 1992, doi: 10.1227/00006123-199203000-00013.
- [169] J. T. Banta und B. K. Farris, „Pseudotumor cerebri and optic nerve sheath decompression“, *Ophthalmology*, Bd. 107, Nr. 10, S. 1907–1912, Okt. 2000, doi: 10.1016/S0161-6420(00)00340-7.
- [170] S. Uretsky, „Surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension“, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, Bd. 20, Nr. 6, S. 451–455, Nov. 2009, doi: 10.1097/ICU.0b013e3283313c1c.
- [171] A. Arac, M. Lee, G. K. Steinberg, M. Marcellus, und M. P. Marks, „Efficacy of endovascular stenting in dural venous sinus stenosis for the treatment of idiopathic intracranial hypertension“, *Neurosurg. Focus*, Bd. 27, Nr. 5, S. E14, Nov. 2009, doi: 10.3171/2009.9.FOCUS09165.
- [172] B. K. Owler u. a., „Pseudotumor cerebri syndrome: venous sinus obstruction and its treatment with stent placement“, *J. Neurosurg.*, Bd. 98, Nr. 5, S. 1045–1055, Mai 2003, doi: 10.3171/jns.2003.98.5.1045.
- [173] B. K. Owler u. a., „Cranial Venous Outflow Obstruction and Pseudotumor Cerebri Syndrome“, in *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Bd. 30, J. D. Pickard, N. Akalan, C. Di Rocco, V. V. Dolenc, R. Fahlbusch, J. Lobo Antunes, M. Sindou, N. de Tribolet, und C. A. F. Tulleken, Hrsg. Vienna: Springer Vienna, 2005, S. 107–174. doi: 10.1007/3-211-27208-9_4.
- [174] M. S. Teleb u. a., „Idiopathic Intracranial Hypertension: A Systematic Analysis of Transverse Sinus Stenting“, *Interv. Neurol.*, Bd. 2, Nr. 3, S. 132–143, Mai 2014, doi: 10.1159/000357503.
- [175] V. A. Shah, R. H. Kardon, A. G. Lee, J. J. Corbett, und M. Wall, „Long-term follow-up of idiopathic intracranial hypertension: The Iowa experience“, *Neurology*, Bd. 70, Nr. 8, S. 634–640, Feb. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000299893.43918.a8.
- [176] M. Thambisetty, P. J. Lavin, N. J. Newman, und V. Biousse, „Fulminant idiopathic intracranial hypertension“, *Neurology*, Bd. 68, Nr. 3, S. 229–232, Jan. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000251312.19452.ec.
- [177] J. Best, G. Silvestri, B. Burton, B. Foot, und J. Acheson, „The Incidence of Blindness Due to Idiopathic Intracranial Hypertension in the UK“, *Open Ophthalmol. J.*, Bd. 7, S. 26–29, Juni 2013, doi: 10.2174/1874364101307010026.
- [178] M. Wall, W. M. Hart, und R. M. Burde, „Visual Field Defects in Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)“, *Am. J. Ophthalmol.*, Bd. 96, Nr. 5, S. 654–669, Nov. 1983, doi: 10.1016/S0002-9394(14)73425-7.

- [179] N. J. Adderley u. a., „Association Between Idiopathic Intracranial Hypertension and Risk of Cardiovascular Diseases in Women in the United Kingdom“, *JAMA Neurol.*, Bd. 76, Nr. 9, S. 1088–1098, Sep. 2019, doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1812.
- [180] P. S. Sørensen, A. M. Thomsen, und F. Gjerris, „Persistent disturbances of cognitive functions in patients with pseudotumor cerebri“, *Acta Neurol. Scand.*, Bd. 73, Nr. 3, S. 264–268, März 1986, doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb03273.x.
- [181] C. P. Kaplan, M. E. Miner, und J. M. McGregor, „Pseudotumour cerebri: risk for cognitive impairment?“, *Brain Inj.*, Bd. 11, Nr. 4, S. 293–303, Apr. 1997.
- [182] S. Kharkar u. a., „Cognitive Impairment in patients with Pseudotumor Cerebri Syndrome“, *Behav. Neurol.*, Bd. 24, Nr. 2, S. 143–148, 2011, doi: 10.3233/BEN-2011-0325.
- [183] „LL 030/063 2018 Normaldruckhydrozephalus“, *DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. <https://www.dgn.org/leitlinien/3548-II-030-063-2018-normaldruckhydrozephalus> (zugegriffen 18. November 2019).
- [184] C. Härting, H. J. Markowitsch, H. Neufeld, P. Calabrese, K. Deisinger, und J. Kessler, *Wechsler Gedächtnis Test – revidierte Fassung (WMS-R). Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale von David Wechsler*. Bern: Hans Huber Verlag, 2003.
- [185] D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, und W. Sturm, *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren: Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen*, Auflage 1., Bd. Band 1. Göttingen: Hogrefe Verlag, 2009.
- [186] H. Niemann, W. Sturm, A. I. T. Thöne-Otto, und K. Willmes von Hinckeldey, *CVLT California Verbal Learning Test (CVLT), Deutsche Adaptation*, 1. Auflage. Pearson Assessment & Information GmbH, 2008.
- [187] P. Zimmermann und B. Fimm, *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung : TAP, Version 2.2*. Herzogenrath: Psytest, 2009.
- [188] S. Aschenbrenner und K. W. Lange, *Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*. Göttingen: Hogrefe Verlag, 2000.
- [189] D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann, und W. Sturm, *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren- Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen*, Bd. Band 1. 2009.
- [190] C. Herrmann-Lingen, U. Buss, und R. P. Snaith, *Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*. 2005.
- [191] S. P. Mollan, M. Aguiar, F. Evison, E. Frew, und A. J. Sinclair, „The expanding burden of idiopathic intracranial hypertension“, *Eye*, Bd. 33, Nr. 3, S. 478–485, März 2019, doi: 10.1038/s41433-018-0238-5.
- [192] A. Kesler, A. Hadayer, Y. Goldhammer, Y. Almog, und A. D. Korczyn, „Idiopathic intracranial hypertension: Risk of recurrences“, *Neurology*, Bd. 63, Nr. 9, S. 1737–1739, Nov. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000143067.40281.16.
- [193] J. J. Corbett und M. P. Mehta, „Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri“, *Neurology*, Bd. 33, Nr. 10, S. 1386–1386, Okt. 1983, doi: 10.1212/WNL.33.10.1386.
- [194] F. Bono u. a., „Obesity does not induce abnormal CSF pressure in subjects with normal cerebral MR venography“, *Neurology*, Bd. 59, Nr. 10, S. 1641–1643, Nov. 2002, doi: 10.1212/01.WNL.0000035628.81384.5F.
- [195] R. Ren, N. Wang, X. Zhang, G. Tian, und J. B. Jonas, „Cerebrospinal fluid pressure correlated with body mass index“, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, Bd. 250, Nr. 3, S. 445–446, März 2012, doi: 10.1007/s00417-011-1746-1.
- [196] F. Rowe und N. Sarkies, „The relationship between obesity and idiopathic intracranial hypertension“, *Int. J. Obes.*, Bd. 23, Nr. 1, S. 54–59, Jan. 1999, doi: 10.1038/sj.ijo.0800758.
- [197] D. D’Amico u. a., „Headache prevalence and clinical features in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH)“, *Neurol. Sci.*, Bd. 34, Nr. 1, S. 147–149, Mai 2013, doi: 10.1007/s10072-013-1388-7.

- [198] A. Raggi u. a., „Headache frequency and symptoms of depression as predictors of disability in patients with idiopathic intracranial hypertension“, *Neurol. Sci.*, Bd. 39, Nr. S1, S. 139–140, Juni 2018, doi: 10.1007/s10072-018-3361-y.
- [199] J. C. Kattah, J. H. Pula, L. J. Mejico, M. P. McDermott, M. J. Kupersmith, und M. Wall, „CSF pressure, papilledema grade, and response to acetazolamide in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial“, *J. Neurol.*, Bd. 262, Nr. 10, S. 2271–2274, Okt. 2015, doi: 10.1007/s00415-015-7838-9.
- [200] A. Yiangou u. a., „Therapeutic lumbar puncture for headache in idiopathic intracranial hypertension: Minimal gain, is it worth the pain?“, *Cephalalgia*, S. 033310241878219, Juni 2018, doi: 10.1177/0333102418782192.
- [201] T. Fay, „A new test for the diagnosis of certain headaches: the cephalalgiogram.“, *Dis Nerv System*, 1940.
- [202] H. M. Yri, M. Wegener, B. Sander, und R. Jensen, „Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study“, *J. Neurol.*, Bd. 259, Nr. 5, S. 886–894, Mai 2012, doi: 10.1007/s00415-011-6273-9.
- [203] N. Boyer, R. Dallel, A. Artola, und L. Monconduit, „General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression“, *Pain*, Bd. 155, Nr. 7, S. 1196–1205, Juli 2014, doi: 10.1016/j.pain.2014.03.001.
- [204] J. J. Kleinschmidt, K. B. Digre, und R. Hanover, „Idiopathic intracranial hypertension: Relationship to depression, anxiety, and quality of life“, *Neurology*, Bd. 54, Nr. 2, S. 319–319, Jan. 2000, doi: 10.1212/WNL.54.2.319.
- [205] K. R. Fontaine und I. Barofsky, „Obesity and health-related quality of life“, *Obes. Rev.*, Bd. 2, Nr. 3, S. 173–182, Aug. 2001, doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00032.x.
- [206] Y. Mulla, K. A. Markey, R. L. Woolley, S. Patel, S. P. Mollan, und A. J. Sinclair, „Headache determines quality of life in idiopathic intracranial hypertension“, *J. Headache Pain*, Bd. 16, Mai 2015, doi: 10.1186/s10194-015-0521-9.
- [207] H. Poole, S. White, C. Blake, P. Murphy, und R. Bramwell, „Depression in Chronic Pain Patients: Prevalence and Measurement“, *Pain Pract.*, Bd. 9, Nr. 3, S. 173–180, 2009, doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00274.x.
- [208] L. A. McWilliams, B. J. Cox, und M. W. Enns, „Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample“, *Pain*, Bd. 106, Nr. 1, S. 127–133, Nov. 2003, doi: 10.1016/S0304-3959(03)00301-4.
- [209] R. C. Kessler und P. S. Wang, „The Descriptive Epidemiology of Commonly Occurring Mental Disorders in the United States“, *Annu. Rev. Public Health*, Bd. 29, Nr. 1, S. 115–129, 2008, doi: 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090847.
- [210] F. S. Luppino u. a., „Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies“, *Arch. Gen. Psychiatry*, Bd. 67, Nr. 3, S. 220–229, März 2010, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.
- [211] T. Puustinen u. a., „Psychiatric disorders are a common prognostic marker for worse outcome in patients with idiopathic intracranial hypertension“, *Clin. Neurol. Neurosurg.*, Bd. 186, S. 105527, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105527.
- [212] M. Witry, C. Kindler, J. Weller, A. Linder, und U. Wüllner, „The patients’ perspective on the burden of idiopathic intracranial Hypertension“, In Review, preprint, Mai 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-542088/v2.
- [213] M. F. de Oliveira u. a., „Psychiatric symptoms are frequent in idiopathic intracranial hypertension patients“, *Neurosurg. Rev.*, Bd. 44, Nr. 2, S. 1183–1189, Apr. 2021, doi: 10.1007/s10143-020-01321-3.
- [214] C. Arseni, I. Simoca, I. Jipescu, E. Leventi, P. Grecu, und A. Sima, „Pseudotumor cerebri: risk factors, clinical course, prognostic criteria“, *Rom J Neurol Psychiatry*, S. 30:115-32, 1992.
- [215] H. M. Yri, B. Fagerlund, H. B. Forchhammer, und R. H. Jensen, „Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective case–control study“, *BMJ Open*, Bd. 4, Nr. 4, Apr. 2014, doi: 10.1136/bmjopen-2013-004376.

- [216] I. A. Elbanhawy, G. M. Ramzy, A. S. Ashour, und D. M. Khedr, „Cognitive assessment of idiopathic intracranial hypertension patients“, *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.*, Bd. 55, Nr. 1, S. 33, Dez. 2019, doi: 10.1186/s41983-019-0073-z.
- [217] Z. Shao, E. Janse, K. Visser, und A. S. Meyer, „What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults“, *Front. Psychol.*, Bd. 5, 2014, doi: 10.3389/fpsyg.2014.00772.
- [218] J. L. Iddon, J. D. Pickard, J. J. Cross, P. D. Griffiths, M. Czosnyka, und B. J. Sahakian, „Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer’s disease: a pilot study“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 67, Nr. 6, S. 723–732, Dez. 1999, doi: 10.1136/jnnp.67.6.723.
- [219] K. Bräutigam, A. Vakis, und C. Tsitsipanis, „Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge“, *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.*, Bd. 61, S. 10–13, März 2019, doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.147.
- [220] T. Takeuchi u. a., „Pathophysiology of Cerebral Circulatory Disorders in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus“, *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, Bd. 47, Nr. 7, S. 299–306, 2007, doi: 10.2176/nmc.47.299.
- [221] K. A. Peterson u. a., „Structural correlates of cognitive impairment in normal pressure hydrocephalus“, *Acta Neurol. Scand.*, Bd. 139, Nr. 3, S. 305–312, 2019, doi: 10.1111/ane.13052.
- [222] N. Schmitz u. a., „Frontal lobe structure and executive function in migraine patients“, *Neurosci. Lett.*, Bd. 440, Nr. 2, S. 92–96, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.neulet.2008.05.033.
- [223] F. Le Pira u. a., „Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem?“, *Cephalalgia Int. J. Headache*, Bd. 20, Nr. 5, S. 475–478, Juni 2000, doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00074.x.
- [224] E. J. Mulder, W. H. Linssen, J. Passchier, J. F. Orlebeke, und E. J. de Geus, „Interictal and postictal cognitive changes in migraine“, *Cephalalgia Int. J. Headache*, Bd. 19, Nr. 6, S. 557–565; discussion 541, Juli 1999, doi: 10.1046/j.1468-2982.1999.019006557.x.
- [225] P. M. Rist und T. Kurth, „Migraine and Cognitive Decline: A Topical Review“, *Headache J. Head Face Pain*, Bd. 53, Nr. 4, S. 589–598, Apr. 2013, doi: 10.1111/head.12046.
- [226] O. Moriarty, B. E. McGuire, und D. P. Finn, „The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research“, *Prog. Neurobiol.*, Bd. 93, Nr. 3, S. 385–404, März 2011, doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002.
- [227] C. Block und L. Cianfrini, „Neuropsychological and neuroanatomical sequelae of chronic non-malignant pain and opioid analgesia“, *NeuroRehabilitation*, Bd. 33, Nr. 2, S. 343–366, 2013, doi: 10.3233/NRE-130965.
- [228] S. C. Brown, J. M. Glass, und D. C. Park, „The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients“, *Pain*, Bd. 96, Nr. 3, S. 279–284, Apr. 2002, doi: 10.1016/S0304-3959(01)00457-2.
- [229] D. Zur, E. Naftaliev, und A. Kesler, „Evidence of Multidomain Mild Cognitive Impairment in Idiopathic Intracranial Hypertension“, *J. Neuroophthalmol.*, Bd. 35, Nr. 1, S. 26–30, März 2015, doi: 10.1097/WNO.0000000000000199.

9. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Diagnosekriterien des Kopfschmerzes bei IIH gemäß der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (ICHD-3)	13
Tabelle 2: Diagnosekriterien der IIH nach Friedman et al.....	23
Tabelle 3: Differentialdiagnosen der IIH und sekundäre Ursachen einer intrakraniellen Hypertension	24
Tabelle 4: Stufentherapie der IIH nach der Deutschen Gesellschaft für Neurologie .	32
Tabelle 5: Demographische Daten des Testkollektivs.	57
Tabelle 6: Spezifische Daten des IIH-Testkollektivs.	58
Tabelle 7: Korrelation nach Spearman innerhalb der IIH-Patienten.....	59
Tabelle 8: Intergruppenvergleich vor der Liquorpunktion.....	60
Tabelle 9: Intergruppenvergleich der Ergebnisse der HADS.	61
Tabelle 10: Intragruppenvergleich der IIH-Patienten vor und nach Liquorpunktion..	63

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Asymmetrisches Papillenödem in der Fundoskopie.	18
Abbildung 2: Verlaufskontrolle eines Papillenödems in der OCT nach sechswöchiger Diät.	19
Abbildung 3: Bildgebung bei der IIH.	20
Abbildung 4: Magnetresonanz-Venographie mit Darstellung einer Sinus transversus Stenose.	21
Abbildung 5: Screenshot der Instruktionsseite des Untertests „Alertness“	47
Abbildung 6: Screenshot der Instruktionsseite des Untertests „Go/Nogo“	49
Abbildung 7: Studienablauf.....	53

11. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

11 β -HSD1	11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase Typ 1
AZA	Azetazolamid
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
CVLT	California Verbal Learning Test
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ED	Liquoreröffnungsdruck
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ICHD	International Classification of Headache Disorders
ICP	Intracranial pressure
IIH	Idiopathische intrakranielle Hypertension
IIHTT	Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial
IIHWOP	Idiopathic intracranial Hypertension without papilledema
IIHWP	Idiopathic intracranial hypertension with papilledema
LP	Liquorpunktion
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
MRV	Magnetresonanz Venographie

NPH	Normal pressure hydrozephalus
NRS	Numerische Rating-Skala
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONSF	Optic nerve sheath fenestration
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PCOS	Polyzystisches Ovarial Syndrom
PTC	Pseudotumor cerebri
RFNL	Retinal nerve fiber layer
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
RZ	Reaktionszeit
SIH	Sekundäre intrakranielle Hypertension
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TOS	Transorbitale B-Sonographie
TPM	Topiramate
TVO	Transiente visuelle Obskurationen
WHO	World Health Organisation
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised Edition
WS	Warnsignal
ZNS	Zentrales Nervensystem

12. DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich auf diesem Wege die Möglichkeit ergreifen und mich bei allen bedanken, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Allen voran gilt mein größter Dank Herrn Prof. Dr. Straube, Oberarzt und Leiter des Oberbayerischen Kopfschmerzzentrums am Universitätsklinikum Großhadern für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese wissenschaftliche Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Ozan Eren herzlichst bedanken. Er hat mich vom Anfang bis zum Ende dieser Arbeit bestmöglich unterstützt. Er hatte immer ein offenes Ohr bei jedem Anliegen und stand stets mit Rat und Tat an meiner Seite. Ich bedanke mich von ganzem Herzen für sein Engagement, das einen großen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Seine Menschlichkeit, offene Art und fachliche Kompetenz werden mir stets ein Vorbild sein.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Mag.rer.nat. Elisabeth Wlasich und Frau Dr.phil. Sandra Loosli für die hervorragende Zusammenarbeit und Einarbeitung in die neuropsychologischen Testungen.

Ein ganz großes Dankeschön geht zudem an alle Studienteilnehmer/innen ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Mein aufrichtigster und endloser Dank gebührt meiner Familie, die mir stets Rückhalt in jeder Lebenslage geboten hat. Besonders meinen Eltern danke ich für ihre immerwährende Unterstützung und für ihren Glauben an mich.

Zum Schluss geht mein tiefster Dank an meinen Verlobten Janis. Ohne ihn wäre es wahrscheinlich nicht möglich gewesen diese Arbeit zu Ende zu bringen. Ich danke dir für deinen unermüdlichen Optimismus, für deine Motivation und für deine großartige moralische Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie zur neuropsychologischen Testung vor
und nach therapeutisch-diagnostischer Liquorpunktion bei Patienten mit
idiopathischer intrakranieller Hypertension**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen
sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der
Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder
in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen
Grades eingereicht wurde.

München, 17.11.2022

Dilan Aydemir