

Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) (Pseudotumor cerebri)

Was gibt es Neues?

Topiramate ist eine medikamentöse Alternative zu Acetazolamid mit dem zusätzlichen günstigen Effekt der Gewichtsreduktion (↑).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Kopfschmerz und leichte Stauungspapille, ohne Gesichtsfelddefekt oder Visusminderung: Gewichtsabnahme (B), Acetazolamid (2 × 250 bis 2 × 500 mg/d) (B).
- Kopfschmerz mit deutlicher Stauungspapille, Gesichtsfelddefekt, Visusminderung oder Fokalneurologie ohne rasche Progredienz: zusätzlich Lumbalpunktion (jeden 2. Tag. bis Liquordruck < 180 mmH₂O), dann wöchentlich (C); evtl. interne Liquorableitung.
- Bei Versagen o. g. Maßnahmen oder rasch progredienter Visusminderung: interne Liquorableitung (C).
- Bei Versagen o. g. Maßnahmen zur Visusrettung: mikrochirurgische Dekompression des N. opticus (C).

Definition und Epidemiologie

Die Headache Society definiert die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) folgendermaßen (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004, Friedman u. Jacobsen 2002):

- Normaler klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund (ggf. mit Stauungspapille, vergrößertem blindem Fleck, Gesichtsfelddefekten oder Abduzensparese)
- Erhöhter Liquordruck (in Seitenlage > 20 cmH₂O)
- Normaler biochemischer und zellulärer Liquorbefund
- Ausschluss eines Hydrozephalus internus, eines Tumors, einer Sinusthrombose oder einer anderen strukturellen oder vaskulären Läsion in MRT und MRA
- Keine andere identifizierbare endokrine oder metabolische Ursache (insbesondere keine relevante Medikation) außer Adipositas

Valide Daten über die **Prävalenz** der IIH gibt es nicht; 2002 wurden in den USA 1370 Patienten wegen Shunt-Operationen bei IIH stationär behandelt; hieraus ließe sich eine Inzidenz von 0,35/100000 Einwohner extrapolieren (Curry et al. 2005).

Klinik und Pathophysiologie

Klinische **Leitsymptome** sind die Folgen der ätiologisch heterogenen intrakraniellen Drucksteigerung:

- Kopfschmerz
- Stauungspapille (beidseitig, selten einseitig) mit
 - Obskurationen, Gesichtsfelddefekten, Visusminderung bis zur Erblindung,
 - ein- oder doppelseitiger Abduzensparese (vor allem bei Kindern), Tinnitus

Dieses klinische Bild kann durch Sinus- oder Hirnvenenthrombosen (ST), endokrine Störungen (Schilddrüsenerkrankungen, Hyperaldosteronismus, polyzystisches Ovariensyndrom, Nebenniereninsuffizienz), Vitamin-A-Mangel (und Vitamin-A-Überdosierung) sowie Einnahme bestimmter Medikamente (Tetrazykline, Nitrofurantoin, Nalidixinsäure, Retinoide, orale Kontrazeptiva (alle Steroide auch rebound nach Absetzen), Danazol, Lithium, Tamoxifen, Indometacin, Wachstumshormon, Alpha-Interferon, Ciclosporin, Cimetidin, Amiodaron u. a.) hervorgerufen und mittlerweile in vielen Fällen (ST) durch MRT ätiologisch geklärt werden.

Wenn überzeugende Hinweise für die Assoziation der intrakraniellen Drucksteigerung mit einer anderen Erkrankung oder einer Medikamenteneinnahme bestehen, sollte von sekundärer intrakranieller Hypertension gesprochen werden. Der historische Begriff „Pseudotumor cerebri“ war ursprünglich von Max Nonne für Hirnswellungszustände mit Stauungspapille, deren Ursache nicht auffindbar war, geprägt worden.

In über 80% findet sich eine Adipositas, oft permagna, typischerweise in relativ kurzer Zeit akquiriert. Die Assoziation von IIH und Übergewicht bzw. rascher Gewichtszunahme (wie in der Gravidität) weist auf die Bedeutung des venösen Abflusswiderstands in der **Pathogenese** hin (↑) (Wall u. George 1991). Die Kompression der Jugularvenen (mechanisch oder bei erhöhtem intrathorakalem Druck) verlagert den venösen Abfluss in epidurale Gefäße und steigert den intrakraniellen Druck (Alperin et al. 2005). Obwohl die kausale Bedeutung einer Einengung der Hirnsinus (aufgrund einer ST oder einer Anlageanomalie) nicht unumstritten ist, könnte die verminderte Liquorresorption infolge eines verminderten Druckgradienten vom Subarachnoidalraum zum venösen System zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks führen und die gemeinsame Endstrecke sowohl der sekundären als auch der IIH darstellen (Karahalios et al. 1996, Johnston et al. 2002, Higgins et al. 2003). Die pathogenetischen Mechanismen der medikamentenassoziierten intrakraniellen Hypertension und der verschiedenen endokrinologischen Auffälligkeiten, die mit intrakranieller Drucksteigerung in Verbindung gebracht werden, sind unklar (Clarke u. Bull 2006).

Diagnostik

Notwendig

- Anamnese mit besonderer Berücksichtigung der
 - Kopfschmerz- und Medikamentenanamnese, endokriner Besonderheiten,
 - Gewichtsentwicklung (Adipositas, rasche Gewichtszunahme)
- Neurologische Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung von
 - Papille, Gesichtsfeld, Visus, Bulbusmotilität
- MRT (nativ und mit Kontrastmittel sowie venöser MR-Angiographie)
 - Zum Ausschluss einer intrakraniellen Raumforderung, eines Hydrozephalus, einer ST (insbesondere Sinus transversus), zur Darstellung der Orbita
 - Kein MRT-Befund ist pathognomonisch für IIH; häufig findet man einen verdickten, gewundenen N. opticus, eine „leere Sella“ und eine posteriore Abflachung des Bulbus oculi.
- Augenärztliche Untersuchung: Fundoskopie, Perimetrie, Visusprüfung
- Liquor-Diagnostik (nach MRT): Druckmessung, Zellzahl, Eiweiß, Reiber-Analyse

Im Einzelfall erforderlich

- Bei unklaren MRT-Befunden im Hinblick auf eine ST und bei Kontraindikationen für ein MRT: CT-Angiographie oder konventionelle Angiographie.

Therapie

Die wichtigste Maßnahme ist die rasche und nachhaltige Senkung des Liquordrucks, wobei die Dringlichkeit von Sehvermögen und Kopfschmerzintensität diktiert wird, gefolgt von der Behandlung der womöglich identifizierten Grunderkrankung. Die folgenden Empfehlungen, die sich primär auf die IIH beziehen, können häufig auf sekundäre Formen übertragen werden, insbesondere wenn die Behandlung der Grunderkrankung nicht bzw. nicht schnell genug möglich ist.

Therapie der IIH

Es gibt keine durch randomisierte Studien gesicherte Therapie (Evidenzklasse I oder II). Alle Therapieempfehlungen basieren auf relativ kleinen, selten mehr als 30 Patienten umfassenden Fallserien bzw. auf pathophysiologischer Plausibilität. Immer ist die nachhaltige Gewichtsnormalisierung für eine langfristig erfolgreiche Therapie essenziell. Die erforderliche Gewichtsreduktion benötigt jedoch realistischerweise mehrere Jahre, weswegen initial schnell wirksame Maßnahmen benötigt werden.

Es ist ein am Schweregrad der Symptome orientiertes, abgestuftes Vorgehen anzuraten. Invasive Maßnahmen sollten erwogen werden, wenn eine schwere oder rasch progrediente Visusminderung besteht. Kein Medikament ist explizit zur Behandlung der IIH zugelassen.

o IIH ohne Fokalneurologie

Wenn „lediglich“ Kopfschmerzen und allenfalls eine gering ausgeprägte Stauungspapille vorliegen, aber keine Sehstörung (Perimetrie!) oder Abduzensparese nachgewiesen werden kann:

- Gewichtsabnahme (Kupersmith et al. 1998) (↑)
- Acetazolamid (2 × 250– 1000 mg/d; Inhibition der Carboanhydrase vermindert Liquorproduktion) (↑). Die Dosierung sollte einschleichend erfolgen. Längerfristig ist die Gabe von Acetazolamid wegen der Gefahr von Nierenverkalkungen und Nachlassen der Wirkung kritisch zu sehen. Als Alternative zu Acetazolamid kann Topiramid (Dosen von 25– 100 mg/d; off-label) erwogen werden (Pagan et al. 2002, Palacio et al. 2004), das zusätzlich zur Hemmung der Carboanhydrase häufig zu einer Gewichtsreduktion führt (↑). Das Serumkalium muss kontrolliert werden.
- Die Behandlung kann in Kombination mit Furosemid (30– 80 mg/d) erfolgen, obgleich die Reduktion des erhöhten intrakraniellen Drucks gering ausfällt und keine Studien bei IHH erfolgt sind (↔). Steroide sollten wegen der Rebound-Gefahr und ungünstiger Nebenwirkungen (Gewichtszunahme) nicht eingesetzt werden.

o IIH mit mittelgradig ausgeprägter Fokalneurologie/Visusminderung ohne rasche Progredienz (zusätzlich zu den o. g. Maßnahmen)

- Lumbalpunktion (jeden 2. Tag, bis Liquordruck < 180 mmH₂O), danach wöchentlich (↑), engmaschiges Erfassen des Therapieerfolgs über Perimetrie und Liquordruckbestimmung (Wall u. George 1991). Bei Liquordruck < 180 mmH₂O und Normalisierung der Klinik ist eine schrittweise Reduktion der Acetazolamiddosis (Reduktion um 250 mg pro Woche) unter Kontrolle des Liquordrucks und der klinischen Symptomatik möglich. Die Notwendigkeit (und Wirksamkeit) von wiederholten, regelmäßigen Liquorpunktionen über Wochen stellt eine Indikation für eine dauerhafte Liqueurablenkung dar. Gegebenenfalls kann Adipositaschirurgie erwogen werden (s. u.).

o IIH mit schwerer und/oder rasch progredienter Visusminderung

Bei Versagen der oben genannten Maßnahmen muss eine dauerhafte interne Liquorableitung, evtl. auch eine Optikusscheidenfensterung erfolgen. Da die Komplikationsraten von lumboperitonealen (LP) und ventrikuloperitonealen (VP) Shunts in der Literatur stark schwanken (\leftrightarrow), sollte bei der Auswahl des Verfahrens die lokale Kompetenz berücksichtigt werden. Während einerseits aus einer monozentrischen Serie deutlich höhere Komplikations- und Revisionsraten für LP-Shunts berichtet werden und vor dem Hintergrund der verbesserten Technik (Neuronavigation) VP-Shunts präferiert werden, waren in einer repräsentativen US-amerikanischen Statistik VP-Shunts mit einer Krankenhausletalität von 0,9%, LP-Shunts von nur 0,3% assoziiert; Optikusscheidenfensterungen und Adipositaschirurgie waren ohne Todesfälle (McGirt et al. 2004, Curry et al. 2005). Nebenwirkungen sind Unterdruck-Kopfschmerz (15– 20%; geringer bei Verwendung von Schwerkraftventilen bei LP-Shunts), Katheterprobleme/abdominelle Schmerzen (25%) und radikuläre Reizsymptome (1– 4%) (Rosenberg et al. 1993, Burgett et al. 1997, McGirt et al. 2004, Wang et al. 2007). Shunt dyslokationen treten bei adipösen Patienten häufig wiederholt auf (Revisionsraten von 0,3– 1,44 / Shunt-Jahr).

Bei schwerer und rasch progredienter Visusminderung gibt es die Option der mikrochirurgischen Dekompression des N. opticus. Etwa zwei Drittel der operierten Sehnerven zeigen eine über mehrere Jahre anhaltende Besserung (Herzau u. Baykal 1998, Banta u. Farri 2000) (\uparrow); die positiven Literaturberichte werden aber kontrovers diskutiert.

Experimentell

- **Stent bei Verengung eines Sinus:** Diese Maßnahme oder einfache Ballon-Desobliteration könnte bei einer Subgruppe von Patienten mit eingegengtem Sinus transversus und venöser Hypertension wirksam sein, ist allerdings risikobehaftet: Rezidiv-Stenosen und tödliche Rupturen bei interventionellen Maßnahmen sind bekannt, längere Beobachtungen und größere Kohortenstudien fehlen (Higgins et al. 2003, Donnet et al. 2008) (\uparrow).
- **Adipositaschirurgie** (mit nachfolgender Gewichtsreduktion und Abnahme des thorakalen Abflusswiderstands) bei massiv übergewichtigen Patienten mit IIH führt zu einer Besserung aller Symptome (Sugerman et al. 2003) (\uparrow). Zu bedenken sind die möglicherweise schwerwiegenden Langzeitkomplikationen durch Vitaminmangel. Erfahrungen mit Rimonabant zur Gewichtsreduktion bei IIH liegen noch nicht vor.
- Geräte, die extern über dem Abdomen appliziert, nichtinvasiv einen Unterdruck erzeugen können (mit positiven Befunden bei 7 Patientinnen; Sugerman et al. 2001) sind in Europa nicht verbreitet. Langzeitergebnisse wurden bislang nicht berichtet.

Ambulant/Stationär

Zur Liquordiagnostik mit Druckmessung wie auch zur therapeutischen Liquorpunktion ist in der Regel ein stationärer Aufenthalt erforderlich, ebenso bei erheblicher Visusminderung und operativer Behandlung. Bei leichten Verläufen ohne rasche Progredienz ist die Therapie prinzipiell ambulant durchführbar.

Expertengruppe

PD Dr. A. Aschoff, Neurochirurgische Klinik, Universität Heidelberg

Prof. Dr. R. Haberl, Neurologische Klinik, Klinikum Harlaching, Städtisches Klinikum, München

Prof. Dr. A. Unterberg, Neurochirurgische Klinik, Universität Heidelberg

Prof. Dr. O. W. Witte, Neurologische Klinik, Universität Jena

Prof. Dr. U. Wüllner, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. C. Zimmer, Abteilung für Neuroradiologie, Technische Universität München

Für die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN):

Univ.-Prof. Dr. Chris Wöber, Universitätsklinik für Neurologie, Wien

Für die Schweizer Gesellschaft für Neurologie (SGN):

PD Dr. B. Tettenborn, Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

Federführend: *Prof. Dr. Ullrich Wüllner, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Siegmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn*

E-Mail: wuellner@uni-bonn.de

Diese Leitlinie entstand in einem Konsensusverfahren (modifiziertes Delphi-Verfahren). Die Kosten wurden von der DGN getragen. Es gibt keine Interessenskonflikte.

Literatur

Alperin N, Lee SH, Mazda M, Hushek SG, Roitberg B, Goddwin J, et al. Evidence for the importance of extracranial venous flow in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:129– 132.

Banta JT, Farri BK. Pseudotumor cerebri and optic nerve sheath decompression. *Ophthalmology* 2000;107:1907– 1912.

Burgett RA, Purvin VA, Kawasaki A. Lumboperitoneal shunting for pseudotumor cerebri. *Neurology* 1997;49:734– 739.

Clarke CE, Bull AK. Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurology* 2006;5:433– 442.

Curry WT, Butler WE, Barker FG. Rapidly rising incidence of cerebrospinal fluid shunting procedures for idiopathic intracranial hypertension in the United States, 1988– 2002. *Neurosurgery* 2005;57:97– 108.

Donnet A, Metellus P, Levrier O, Mekkaoui C, Fuentes S, Dufour H, Conrath J, Grisoli F. Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension: clinical and radiologic outcome of 10 consecutive patients. *Neurology* 2008 Feb 19;70(8):641– 7.

Friedman DI, Jacobson DM: Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002;59:1492– 1495.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1– 160.

Herzau V, Baykal HE Long-term outcome of optic nerve sheath fenestration in pseudotumor cerebri. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 1998;213:154– 160.

Higgins JN, Cousins C, Oowler BK, Sarkies N, Pickard JD. Idiopathic intracranial hypertension: 12 cases treated by venous sinus stenting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1662– 1666.

Johnston I, Kollar C, Dunkley S, Assaad N, Parker G. Cranial venous outflow obstruction in the pseudotumor syndrome: incidence, nature and relevance. *J Clin Neurosci* 2002;9:273– 278.

Karahalios DG, Rekatte HL, Khayata MH, Apostolides PJ. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology* 1996;46:198– 202.

Kupersmith MJ, Gamell L, Turbin R, Peck V, Spiegel P, Wall M. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology* 1998;50:1094– 1098.

McGirt MJ, Woodworth G, Thomas G, Miller N, Williams M, Rigamonti D. Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri-associated intractable headache: predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. *J Neurosurg* 2004;101:627– 632.

Pagan FL, Restrepo L, Balish M, Patwa HS, Houff S. A new drug for an old condition? *Headache* 2002;42:695– 696.

Palacio E, Rodero L, Pascual J. Topiramate-responsive headache due to idiopathic intracranial hypertension in Behcet

syndrome. *Headache* 2004;44:436– 437.

Rosenberg ML, Corbett JJ, Smith C, Goodwin J, Sergott R, Savino P, et al. Cerebrospinal fluid diversion procedures in pseudotumor cerebri. *Neurology* 1993;43:1071– 1072.

Sugerman HJ, Felton WL, Salvant JB, Sismanis A, Kellum JM. Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology* 1995;45:1655– 1659.

Sugerman HJ, Felton WL III, Sismanis A, Saggi BH, Soty JM, Blocher C, et al. Continuous negative abdominal pressure device to treat pseudotumor cerebri. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25: 486– 490.

Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 1991;114:155– 180.

Wang VY, Barbaro NM, Lawton MT, Pitts L, Kunwar S, Parsa AT, et al. Complications of lumboperitoneal shunts. *Neurosurgery* 2007; 60:1045– 1048.

Archiv - alte Auflage