

Aus dem Institut für Neuroradiologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Korrelation und Quantifizierung von Magnetresonanz-Parametern mit  
klinischen Symptomen bei Patienten mit Idiopathischer intrakranieller  
Hypertension vor und nach Liquorpunktion**

zur Erlangung des akademischen Grades:

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Maria Kreuz

aus Offenburg

Datum der Promotion: 18.12.2020

Meiner Familie und meinen Freunden,

weil sie Licht in mein Leben bringen

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) .....	9
1.1.1 Epidemiologie.....	9
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	9
1.1.3 Diagnostik.....	10
1.1.4 Therapie .....	14
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>16</b>
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>17</b>
3.1 Ethik .....	17
3.2 Patientendaten .....	17
3.3 Methoden .....	19
3.3.1 Neuroimaging.....	21
3.3.2 Morphometrische Analyse.....	23
3.4 Statistik.....	27
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>41</b>
5.4 Limitationen.....	46
5.5 Fazit und Ausblick .....	49
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>50</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>LV</b>
<b>Anteilsklärung an den ausgewählten Publikationen .....</b>	<b>LVI</b>
<b>Publikationen.....</b>	<b>LVIII</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>LXXXVI</b>
<b>Vollständige Publikationsliste .....</b>	<b>LXXXVII</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>LXXXVIII</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Diagnosekriterien der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage.....	<b>10</b>
<b>Tabelle 2:</b> Diagnostik der Idiopathischen intrakraniellen Hypertension .....	<b>11</b>
<b>Tabelle 3:</b> Übersicht der Magnetresonanztomographie-Techniken der Studien I bis III.....	<b>21</b>
<b>Tabelle 4:</b> Übersicht der Diffusions-Tensor-Imaging-Techniken der Studien I bis III .....	<b>22</b>
<b>Tabelle 5:</b> Studienparameter der Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension der Studie I .....	<b>30</b>
<b>Tabelle 6:</b> Werte der fraktionellen Anisotropie (FA) der Studie I .....	<b>33</b>
<b>Tabelle 7:</b> Klinische Daten der Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension der Studie II .....	<b>33</b>
<b>Tabelle 8:</b> Zusammenfassung der Veränderungen der morphometrischen Daten durch Reduktion der Cerebrospinalflüssigkeit bei Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension in der Studie II .....	<b>34</b>
<b>Tabelle 9:</b> Soziodemographische und klinische Variablen der Studienteilnehmer der Studie III.....	<b>37</b>
<b>Tabelle 10:</b> Zeitintervalle und Liquordrücke aller Probanden der Studie III.....	<b>37</b>
<b>Tabelle 11:</b> Einzelergebnisse der Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension bei den Geruchstests vor und nach Liquorpunktion sowie der Durchmesser der Sehnervenscheide und die Liquordrücke aus der Studie III .....	<b>38</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Therapieschema der aktuellen Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Neurologie.....	<b>14</b>
<b>Abbildung 2:</b> Studienpopulation der Studie I .....	<b>18</b>
<b>Abbildung 3:</b> Patientenfragebogen der Studien I bis III .....	<b>20</b>
<b>Abbildung 4:</b> Region of Interest eingezeichnet in magnetization-prepared rapid gradient echo Sequenzen mit Darstellung des Sehnerven und der Sehbahn .....	<b>24</b>
<b>Abbildung 5:</b> Standardablauf und Vorgehensweise der Studie II .....	<b>25</b>
<b>Abbildung 6:</b> Coronares T2w-Bild der Orbitaspule und coronares T2w-Diffusionsmapping sowie Diffusions-Tensor-Imaging-Messungen und Magnetresonanz-Traktographie des Sehnerven .....	<b>26</b>
<b>Abbildung 7:</b> Ergebnisse der Korrelation zwischen den Werten der fraktionellen Anisotropie des Sehnerven und des Durchmessers der Sehnervenscheide, der Hypophysenhöhe und der maximalen Kopfschmerzintensität in Studie I.....	<b>31</b>
<b>Abbildung 8:</b> Receiver-Operating-Characteristic-Kurven der fraktionellen Anisotropie-Werte des gesamten Gehirns, des Sehnerven und der Sehbahn der Studie I.....	<b>32</b>
<b>Abbildung 9:</b> Veränderung der Werte von fraktioneller Anisotropie und mittlerer Diffusionsfähigkeit, des Sehnerv-Durchmessers sowie der metrischen T2-Werte vor und nach der Liquorpunktion in der Studie II.....	<b>35</b>
<b>Abbildung 10:</b> Darstellung des F-Tests, der Signifikanz und der Effektstärke des Punktwertes im Geruchstest vor und nach der Liquorpunktion in Studie III .....	<b>40</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DTI	Diffusions-Tensor-Imaging
FA	fraktionelle Anisotropie
FOD	Fibre Orientation Distribution
ICP	intracranial pressure, dt. intrakranieller Druck
iFOD <sub>2</sub>	2nd Order Integration over Fibre Orientation Distributions
IH	Intrakranielle Hypertension
IIH	Idiopathische intrakranielle Hypertension
KI	Konfidenzintervall
KSI	Kopfschmerzintensität
LP	Liquorpunktion
MD	mittlere Diffusionsfähigkeit
MRT	Magnetresonanztomographie
ON	optic nerve, dt. Sehnerv (Nervus opticus)
ONS	optic nerve sheath, dt. Sehnervenscheide
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
ROI	Region of Interest
TDI-Score	Threshold-Discrimination-Identification-Score
TE	Echo Time
t1	erste Geruchstestung
t2	zweite Geruchstestung
VAS	Visuelle Analogskala

## Zusammenfassung

**Einführung:** Die Liquorpunktion (LP) stellt ein wichtiges diagnostisches Verfahren bei der Beurteilung der Idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH) dar. Zur Erforschung des Zusammenhangs von makroskopischen Veränderungen und mikrostrukturellen Parametern, welche mit einer intrakraniellen Druckerhöhung einhergehen, ist die Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten mit IIH entscheidend. Studien zu Pathologien des retrolaminaren Anteils des Sehnerven (ON) oder des Geruchsempfindens sind, vor allem in Zusammenhang mit dem Kurzzeiteffekt der Normalisierung des Hirndruckes auf diese Veränderungen, rar. Ziel der Arbeit war es, strukturelle und klinische Verbesserungen durch eine Liquordrainage zu identifizieren.

**Material und Methoden:** Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde eine Idiopathisch intrakranielle Hypertension diagnostiziert. Sie wurden einer hochauflösenden MRT, einer Diffusions-Tensor-Imaging (DTI)-Messung sowie klinischen Tests zu Kopfschmerzen, Geruchs- und visuellem Empfinden unterzogen. Die Daten aller Studienteilnehmer wurden hinsichtlich epidemiologischer Parameter, zeitlicher Verläufe und des klinischen Erscheinungsbildes ausgewertet. Es wurde die Korrelation zwischen den Resultaten und dem Liquoröffnungsdruck untersucht.

**Ergebnisse:** Nach Normalisierung des intrakraniellen Druckes (ICP) blieben die morphometrischen MRT-Untersuchungen unverändert. Die DTI-Messung zeigte, als Ausdruck einer Reduktion des Papillenödems nach LP, eine Verringerung der fraktionellen Anisotropie (FA). Korrespondierend verbesserten sich das Riechvermögen, die Kopfschmerzen und die Begleitsymptome deutlich. Insgesamt zeigte die Riechtestung in allen Untersuchungen eine signifikante Verbesserung (je  $p < 0,003$ ). Der Liquoröffnungsdruck korrelierte signifikant mit einem Anstieg der Punktzahl im Schwellenwert- (T), Diskriminierungs- (D) und Geruchsidentifikations- (I) Test nach der Drainage der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) ( $r = 0,609$ ;  $p = 0,021$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Analyse der Daten zeigt, dass die IIH mit klinischen und mikrostrukturellen Veränderungen einhergeht. Diese können als direkte Folge eines chronisch erhöhten Hirndruckes auftreten. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass eine Kompression des ON den axoplasmatischen Fluss verschlechtert und dadurch ein prälaminares Papillenödem verursacht. Die klinischen Symptome besserten sich innerhalb von Stunden nach der Normalisierung des ICP.

## Abstract

**Introduction:** Lumbar puncture (LP) is an important diagnostic procedure for the assessment of Idiopathic intracranial hypertension (IIH). To investigate the correlation of macroscopic changes and microstructural parameters with intracranial pressure (ICP), cranial magnetic resonance imaging (MRI) of patients with IIH is crucial. Studies on possible pathologies of the retrolaminar area of the optic nerve (ON) or the sense of smell and the short-term effect of normalization of intracranial pressure on these alterations are rare. The aim of the studies was to identify structural and clinical improvements attained in patients with IIH through cerebrospinal fluid (CSF) drainage.

**Material and methods:** Idiopathic intracranial hypertension was diagnosed in all included patients. They underwent high-resolution MRI, diffusion tensor imaging (DTI) measurement, and clinical tests on headache as well as olfactory and visual senses. All study participants were evaluated with regards to epidemiological parameters, disease progression, and clinical appearance. The correlation between the results and the CSF opening pressure was evaluated.

**Results:** After normalization of the ICP, the morphometric MRI examinations remained unchanged. The DTI measurement showed a reduction in fractional anisotropy (FA), which indicates an expression of a reduction in papillary edema after LP. In accordance with this, there were significant improvements in clinical symptoms, both in the smell test and in the questionnaires on headaches and their accompanying symptoms. Overall, the smell tests showed a significant improvement ( $p < 0.003$ ) in all examinations. The CSF opening pressure correlated significantly with an improvement of the threshold (T) value, the discrimination (D) and the scent identification (I) score after CSF drainage ( $r = 0.609$ ;  $p = 0.021$ ).

**Conclusion:** The analyses indicate that IIH is associated with clinical and microstructural changes. These can be a direct result of the chronically increased intracranial pressure. The data supports the hypothesis that compression of the ON deteriorates the axoplasmic flow and thereby causes the prelaminar papilla edema. Clinical symptoms improved within hours of ICP normalization.



# 1 Einleitung

## 1.1 Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)

### 1.1.1 Epidemiologie

Die IIH, auch Pseudotumor cerebri genannt, ist definiert als ein neu aufgetretener Kopfschmerz oder eine signifikante Verschlechterung bereits bestehender Kopfschmerzen, welche von weiteren Symptomen verursacht oder begleitet werden. Sie weisen sowohl IIH-typische klinische als auch bildgebende Anzeichen auf (1). Die IIH ist ein seltenes Kopfschmerzsyndrom mit einer Inzidenz von circa 0,03-2,36 Fällen pro 100.000 Einwohner (2) und ähnelt am ehesten der Migräne oder Kopfschmerzen vom Spannungstyp (1). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 8:1). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr. Die Erkrankten sind insbesondere übergewichtig oder fettleibig (3). Es kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz in den nächsten Jahrzehnten weiter ansteigen wird, da die Prävalenz von Übergewicht von Jahr zu Jahr weltweit zunimmt (4).

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die IIH zeichnet sich durch einen erhöhten intrakraniellen Druck mit normaler Zusammensetzung der CSF ohne einen Hydrocephalus oder eine Massenläsion aus (3). Leitsymptome sind der unspezifische Kopf- bzw. der retrobulbäre Schmerz und die meist beidseitigen Stauungspapillen (5, 6). Die Kopfschmerzen zeigen häufig einen pulsatilen Charakter und sind unter Umständen von transienten Obskurationen, peripheren Gesichtsfelddefekten, Visusverlust und binokularen, horizontalen Diplopien begleitet (4-10). Die Beeinträchtigung durch Sehstörungen ist häufig progredient und in bis zu 25 % der Fälle anhaltend (11). Zusätzlich können weitere Symptome wie Lähmungen der Hirnnerven (3), Geruchsstörungen (12-14), pulsatiler Tinnitus (5, 7) und kognitive Defizite (15) auftreten. Aktuelle Studien haben ihren Fokus vermehrt auf die Hyposmie gelegt, welche typischerweise durch eine erhöhte Geruchsschwelle gekennzeichnet ist (13, 16). In der Tat zeigen Geruchsstörungen eine ähnliche Prävalenz, wie andere mit IIH assoziierte Hauptsymptome (13). Die Pathophysiologie der IIH bleibt weitestgehend unklar, obwohl eine gestörte Dynamik der CSF eine ICP-Erhöhung auszulösen scheint (4). Daten über den Effekt einer IIH auf die weiße Substanz und die Konnektivität des

Gehirns sind kaum publiziert. Insbesondere sind die Mechanismen, welche den visuellen Veränderungen bei der überwiegenden Mehrheit an IIH-Patienten (8, 17) zugrunde liegen, nicht vollständig verstanden.

### 1.1.3 Diagnostik

Trotz einer steigenden Inzidenz ist die Diagnostik der IIH nach wie vor eine Herausforderung. Eine endgültige Diagnose basiert auf folgenden Zeichen:

- unauffällige neurologische Untersuchung, mit Ausnahme der Hirnnerven
- Symptome eines erhöhten Liquordrucks i.d.R. mit Stauungspapillen
- normale Anatomie des Gehirns in der Computertomographie und der MRT
- normale Liquorzusammensetzung
- erhöhter Liquoröffnungsdruck > 25 cmH<sub>2</sub>O
- Ausschluss einer strukturellen und vaskulären Läsion in der MRT und der Magnetresonanzenvenographie

Tabelle eins veranschaulicht die Diagnosekriterien für die IIH.

*Tabelle 1: Diagnosekriterien der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage (ICHD-3 = International Classification of Headache Disorders, Version 3) (1). ICP = intracranial pressure, dt. intrakranieller Druck, IIH = Idiopathische, intrakranielle Hypertension*

<b>A:</b> neuer Kopfschmerz oder deutliche Verschlechterung eines vorbestehenden Kopfschmerzes*, der das Kriterium <b>C</b> erfüllt
<b>B:</b> <u>beide</u> der folgenden Punkte sind erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IIH wurde diagnostiziert</li> <li>- ICP übersteigt 25 cmH<sub>2</sub>O (bei adipösen Kindern 28 cmH<sub>2</sub>O)</li> </ul>
<b>C:</b> <u>einer</u> der beiden Punkte ist erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kopfschmerz hat sich in zeitlichem Zusammenhang zur IIH entwickelt und deutlich verschlechtert oder führte zu ihrer Entdeckung</li> <li>- Kopfschmerz tritt in Begleitung von einem oder beiden Punkten auf</li> <li>- Pulsierender Tinnitus</li> <li>- Papillenödem</li> </ul>
<b>D:</b> Kopfschmerz kann durch andere ICHD-3 Diagnose nicht besser erklärt werden

*\*Ein tägliches Auftreten der Kopfschmerzen ist für die Diagnose nicht erforderlich (1).*

Auf den folgenden Seiten wird eine Übersicht der diagnostischen Untersuchungen für die IIH gezeigt.

*Tabelle 2: Diagnostik der Idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH). MRT = Magnetresonanztomographie, ICP = intracranial pressure, dt. intrakranieller Druck*

<b>Anamnese und klinische Untersuchung</b>	<b>Bildgebung durch Neuroimaging Techniken</b>	<b>Liquorpunktion</b>
<p><u>Anamnese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinischer Verlauf mit genauer Evaluation bzgl. unspezifischer, chronisch-störender Kopfschmerzen</li> <li>• Berücksichtigung klinischer Leitsymptome einer intrakraniellen Drucksteigerung</li> <li>• Ausschluss von Einflussfaktoren, die auf eine Sekundäre intrakranielle Hypertension hindeuten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamenteneinnahme (v.a. Tetracykline)</li> <li>- endokrine Besonderheiten</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>MRT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• essenzielle Komponente der diagnostischen Aufarbeitung, um sekundäre Ursachen auszuschließen und typische morphometrische Veränderungen zu identifizieren (3, 5)</li> <li>• ist in Kombination mit einer Magnetresonanzenvenographie das Routine-Diagnostikum der Wahl</li> <li>• charakteristische Befunde:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausdünnung der Hypophyse (Empty-Sella-Syndrom)</li> <li>- gewundener Nervus opticus mit aufgetriebener Sehnervenscheide (Optikusscheidenhydrops)</li> <li>- Erweiterung des perineuralen Subarachnoidalraumes, Abflachung des Bulbus oculi (1, 3, 18)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose und Überwachung der Therapie der IIH erfordert eine Einschätzung des ICP durch Liquorpunktion</li> <li>• erfolgt zur eindeutigen Druckbestimmung in der Seitenlage</li> <li>• es werden Zellzahl und Eiweißgehalt bestimmt, zusätzlich wird eine Reiber-Analyse durchgeführt (6)</li> <li>• bei eindeutiger Klinik, aber normalem ICP, Wiederholung der Messung oder kontinuierliche lumbale Liquordruckmessung (6, 24)</li> </ul>

Anamnese und klinische Untersuchung	Bildgebung durch Neuroimaging Techniken	Liquorpunktion
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schlaf (v.a. obstruktives Schlafapnoesyndrom)</li> <li>- Gewichtsentwicklung (Adipositas, rasche Gewichtszunahme)</li> </ul> <p><u>Neurologische und ophthalmologische Untersuchung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prominente Sehnervenpapillen</li> <li>• Gesichtsfeld</li> <li>• Visus</li> <li>• Bulbusmotilität</li> <li>• Funduskopie mit Fotodokumentation</li> <li>• Perimetrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anlagevarianten der intrakraniellen venösen Blutleiter, Pacchionische Granulationen oder Sinusvenenthrombosen deuten auf Sekundäre intrakranielle Hypertension hin</li> </ul> <p><u>Diffusions-Tensor-Imaging:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Beurteilung der Eigenschaften von mikrostrukturellem Gewebe (19) mittels: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mittlerer Diffusionsfähigkeit – räumlich gemittelte Mobilität der Wassermoleküle</li> <li>- fraktioneller Anisotropie – Mobilitätsunterschiede von Wassermolekülen innerhalb der drei Raumrichtungen</li> </ul> </li> <li>• wird genutzt, um Erkrankungen der weißen Substanz in vivo zu untersuchen</li> <li>• Verwendung für den Nachweis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- axonaler Degenerationen bei Glaukomen (20)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• falls Druckbestimmung noch nicht zufriedenstellend, wird anhand von zwei Messpunkten zwischen Bulbus venae jugularis und Sinus sagittalis (6) gemessen</li> <li>• das Auftreten einer Kopfschmerzlinderung nach Ablassen von Liquor durch Verbesserung des venösen Abstroms unterstützt die Diagnose, ist jedoch kein gesicherter diagnostischer Wert (25), da auch bei Patienten mit anderen Kopfschmerztypen eine Linderung auftreten kann (Sensitivität 72%; Spezifität 77% für IIH) (1)</li> <li>• sollte immer erst nach der MRT erfolgen: zum Ausschluss sekundärer Ursachen und da die MRT-Daten sonst verändert werden</li> </ul>

Anamnese und klinische Untersuchung	Bildgebung durch Neuroimaging Techniken	Liquorpunktion
<p><u>CAVE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durch unspezifische Begleitsymptome, welche weniger signifikant erscheinen, wird die frühzeitige Diagnose einer IIH zusätzlich erschwert</li> <li>• andere Differentialdiagnosen erscheinen gegebenenfalls wahrscheinlich und Fehldiagnosen sind aufgrund der Ähnlichkeit zu anderen Kopfschmerztypen, wie bspw. der Migräne, möglich (9, 10)</li> <li>• insbesondere Sehstörungen können dauerhaft sein und machen eine Verzögerung der Diagnose umso gefährlicher</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wallerscher Degenerationen bei erworbener Blindheit (21)</li> <li>- prä- und postchiasmatischer Diffusionstensoranomalien bei Kindern mit septooptischer Dysplasie (22)</li> </ul> <p><u>Vor- und Nachteile:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obwohl diese Techniken eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, gibt es keinen eindeutigen pathognomonischen Befund für die IIH (23)</li> <li>• invasive Maßnahmen zur Beurteilung des Liquordrucks können nicht ersetzt werden</li> <li>• relativ hohe Kosten, sind aber durch konstante und objektive Verfahren (nicht untersucherabhängig, keine Strahlenbelastung) gerechtfertigt</li> <li>• insgesamt kann der Einsatz bildgebender Verfahren die diagnostische Sicherheit aber signifikant erhöhen</li> </ul>	<p><u>CAVE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der kurzzeitige Benefit einer Druckentlastung durch die einfache Punktion ist nicht objektiv gesichert</li> <li>• dies ist insbesondere der Fall für Symptome, welche IIH-bezogene Kopfschmerzen begleiten (Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Tinnitus)</li> <li>• erfordert ein hohes Maß an Erfahrung</li> <li>• anatomische Gegebenheiten (Übergewicht, knöcherne Degenerationen) erschweren häufig die Durchführung der Liquorpunktion</li> </ul>

### 1.1.4 Therapie

An erster Stelle steht die rasche Senkung des Liquordrucks bzw. die Linderung des Papillenödems, da infolge der Druckerhöhung ein Visusverlust als gefürchtete, schwere Komplikation eintreten kann (6). Die Beeinträchtigung des Sehvermögens ist entscheidend für die Dringlichkeit der Behandlung, die Kopfschmerzintensität (KSI) ist zweitrangig (6).

Die folgende Abbildung veranschaulicht das Therapieschema der IIH:

*Abbildung 1: Therapieschema der aktuellen Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Neurologie (6). ICP = intracranial pressure, dt. intrakranieller Druck*

<b>Stufe 1</b> (leichte Stauungspapille)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gewichtsabnahme<ul style="list-style-type: none"><li>+ Acetazolamid (2 x 500 mg, max. 2000 mg/d)</li><li>- (alternativ Topiramat (25-100 mg/d))</li></ul></li><li>+ Furosemid 20-40 mg/d unter Kontrolle des Serumkaliums</li></ul>
<b>Stufe 2</b> (deutliche Stauungspapille, Visusminderung, Gesichtsfelddefekt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• wie Stufe 1</li><li>+ wiederholte Liquorpunktion bis ICP &lt; 20 cmH<sub>2</sub>O (bis 2x/Woche)</li></ul>
<b>Stufe 3</b> (progrediente Visusminderung, Gesichtsfelddefekt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• wie Stufe 2</li><li>+ neuroradiologische Intervention mittels:<ul style="list-style-type: none"><li>- Stent bei Sinusstenose und Liquordruckgradient</li><li>- Optikuscheidenfensterung zur Dekompression des Nervus opticus</li><li>- dauerhafte Liquorableitung durch lumboperitoneale oder ventrikuloperitoneale Shunts</li></ul></li></ul>

#### 1.1.4.1 Konservative Therapie

Eine konsequente Gewichtsreduktion beeinflusst die Kopfschmerzen, das Papillenödem und den Liquordruck nachhaltig zum Positiven (6, 26). Viele Studien zeigen, dass die Effektivität und die Sicherheit einer konservativen Therapie durch eine zusätzliche Gabe von Acetazolamid weiter gesteigert werden kann (4, 6, 7, 27). Dies stellt daher das Standardtherapieverfahren einer IIH dar (6). Der Vorteil einer konservativen Therapie ist nicht nur die Vermeidung eines Gewebetraumas, sondern auch die Umgehung einer Allgemeinanästhesie. Vermieden werden die

damit einhergehenden Risiken sowie die negativen Folgen einer Operation auch in Hinblick auf die spätere häusliche Versorgung bzw. die Gefahr eines Verlustes des sozialen Umfeldes.

Zu beachten ist, dass nach wie vor kein Medikament offiziell zur Behandlung einer IIH zugelassen ist. Die bisherigen Daten zur konservativen Therapie beziehen sich ausschließlich auf erwachsene Populationen und beschränken sich auf Patienten mit einer unkomplizierten IIH, ohne daraus resultierende Folgeschäden.

#### 1.1.4.2 Operative Therapie

Die Indikation zur interventionellen Therapie und einer internen Liquorableitung wird laut Leitlinie auch bei stabilem Visus und erst bei anhaltenden, therapierefraktären Kopfschmerzen gestellt (6).

Während mittels LP im Sinne einer externen Liquorableitung eine kurzfristige Wirkung erzielt wird, können über die interne Ableitung eine langfristige Normalisierung des ICP und eine Kopfschmerzlinderung erreicht werden. Es existieren lumboperitoneale und ventrikuloperitoneale Shunts. Das Problem einer Überdrainage (Kopfschmerzen im Stehen, Kleinhirntonsillientiefstand), insbesondere bei lumboperitonealen Shunts, wird durch lageabhängige Schwerkraftventile vermieden (6).

Ein weiteres Verfahren stellt die Optikusscheidenfensterung dar. Sie führt bei fast 90 % der Patienten zu einer anhaltenden Stabilisierung der Symptome (6, 28). Ballon- und stentgestützte Techniken mit anschließender Thrombozytenfunktionshemmung kommen hingegen insbesondere bei Sekundärer intrakranieller Hypertension zur Anwendung (6). Eine Adipositaschirurgie bringt die Besserung aller Symptome (6), sollte allerdings erst bei einer Adipositas per magna erwogen werden (29).

Trotz der Fortschritte in den operativen Verfahren stellt die chirurgische Therapie eher eine Ausnahme dar. Hierbei spielen nicht nur die hohen Kostengründe eine Rolle, sondern vielmehr die guten Erfolgsraten der konservativen Therapie. Einen weiteren Nachteil der chirurgischen Intervention stellt die längere stationäre Verweildauer dar.

## 2 Fragestellung

Die Zielsetzung der durchgeführten Studien war es, herauszufinden, welchen Einfluss der erhöhte ICP auf die mikrostrukturellen Eigenschaften des Hirngewebes hat und wie sich die klinischen Symptome der Patienten nach LP verändern. Da nicht bekannt ist, ob und in welchem Zeitraum sich die Pathologien durch eine Druckentlastung über eine Liquorpunktion umkehren, wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Können unter Verwendung modernster DTI-MRT-Techniken mikrostrukturelle Muster innerhalb des ON durch die Verringerung des CSF-Drucks beeinflusst werden und korrelieren diese Werte mit den morphometrischen Anomalien?
2. Bessern sich IIH-bedingte Symptome wie Kopfschmerzen oder Hyposmie nach Normalisierung des Liquoröffnungsdrucks bereits innerhalb weniger Stunden?
3. Welche klinischen Parameter können das Verständnis der Erkrankung verbessern und möglicherweise die diagnostische Genauigkeit erhöhen?



## **3 Material und Methoden**

Alle Patienten der hier genannten Studien wurden in der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt. Bei den vorliegenden Arbeiten handelt es sich um klinische, retrospektive und prospektive Datenanalysen. Die Patientendaten wurden jeweils von einem Doktoranden, einer Doktorandin und zwei Fachärzten unabhängig voneinander gesichtet und in gemeinsamer Konsensfindung ausgewertet. Ein erfahrener wissenschaftlicher Mitarbeiter der Studiengruppe kontrollierte sowohl alle Messungen als auch die Ergebnisse der Fragebögen. Aus Datenschutzgründen wurden alle Patienten durch eine Fallzahl verschlüsselt, sodass nur Personal mit Zugang zu dem internen Charité-SAP-System die Daten rückverfolgen kann.

### **3.1 Ethik**

Für alle hier aufgeführten Daten der ersten Studie wurde ein Ethikvotum unter der Antragsnummer EA1/266/09 eingeholt. Ein generelles Einverständnis für anonymisierte Datenanalysen wurde routinemäßig von allen Patienten eingeholt. Die prospektiven Studien II und III wurden durch das örtliche Ethikkomitee der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Antragsnummer EA1/005/15 genehmigt. Auch hier gaben alle teilnehmenden Patienten und gesunden, freiwilligen Kontrollprobanden eine schriftliche Einverständniserklärung vor jeder studienspezifischen Prozedur ab.

### **3.2 Patientendaten**

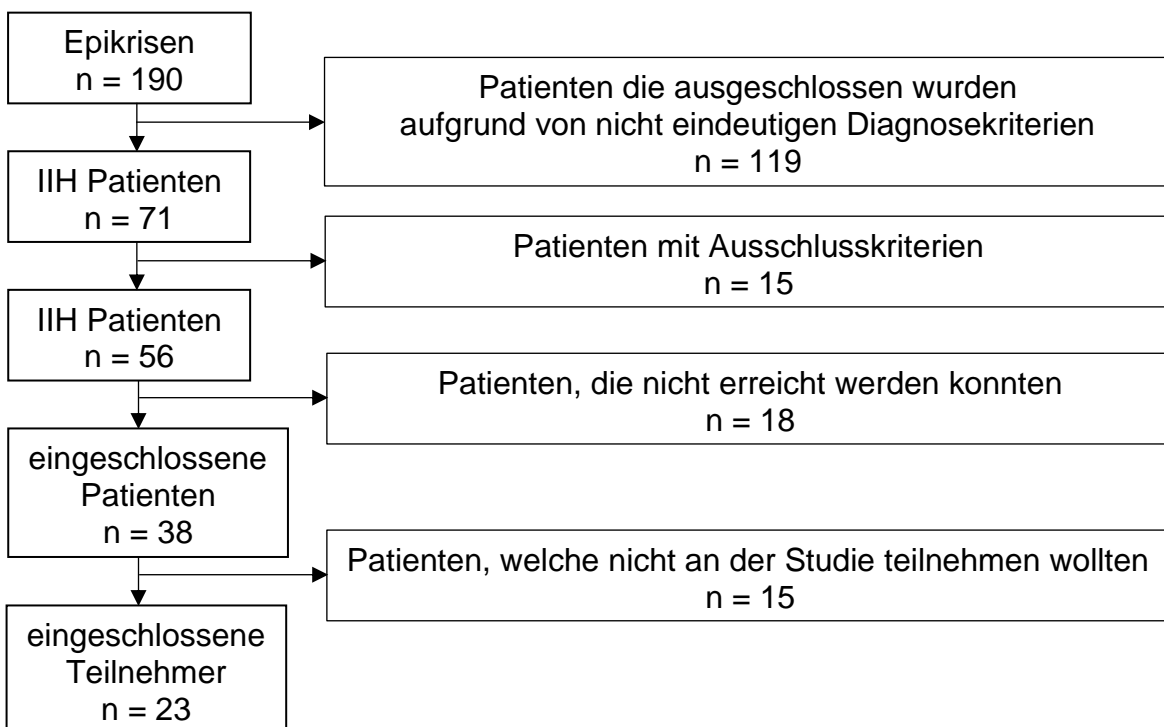
Bei den eingeschlossenen Patienten wurde in allen drei Studien, übereinstimmend mit den überarbeiteten Kriterien von Friedman et al. (3), eine Idiopathisch intrakranielle Hypertension diagnostiziert (3). Patienten mit einem Alter von 18 Jahren oder älter wurden als geeignet definiert. Zu den Ausschlusskriterien gehörten systemische Verhältnisse, chirurgische Eingriffe oder Medikamente, die einen Effekt auf die Liquorzirkulation haben könnten. Patienten mit Sekundärer intrakranieller Hypertension, signifikantem Gewichtsverlust, inadäquaten Kontrolluntersuchungen, Schwangerschaft oder postpartalem Status, einem Körpergewicht > 160 kg, Depressionen oder Klaustrophobie wurden ausgeschlossen. Die Patientendaten wurden im Softwareprogramm Excel (Microsoft Office Professional Plus 2016) erfasst. Patienten, die mehrfach

aufgeführt wurden, beispielsweise bei Wiederaufnahme, wurden lediglich einfach gelistet. Die Studiendesigns wurden, basierend auf Erfahrungen früherer Studien, als explorative Pilotstudien konzipiert (13, 14, 30).

### 3.2.1 Studie I

Retrospektiv wurden die Daten von 23 Patienten mit IIH mit den Daten von 23 gesunden Freiwilligen verglichen. Alle Patienten und Kontrollprobanden waren kaukasischer Abstammung. Bereits im Jahr 2010 wurden die Epikrisen von 190 Patienten mit IIH auf die zehnte Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme (ICD-10, International Classification of Diseases and Related Health Problem), Klassifizierungscode G.93.2 überprüft. Es wurden 71 Patienten mit definitiven Diagnosekriterien identifiziert. Die geeigneten Patienten wurden in der Zeit von November 2005 bis Mai 2010 an die Universitätsklinik überwiesen. Von diesen wurden 15 Patienten durch folgende Kriterien ausgeschlossen: Shunt-OP (n = 6), Klaustrophobie (n = 4), Körpergewicht > 160 kg (n = 3), Majordepression (n = 1) und Schwangerschaft (n = 1). 18 Patienten konnten weder telefonisch noch schriftlich erreicht werden. 15 Patienten lehnten eine Studienteilnahme ab. Resultierend nahmen 23 Patienten an der Studie teil. Die klinischen Daten und die MRT-Daten aus den Jahren 2010 und 2011 wurden nun retrospektiv ausgewertet.

Abbildung 2: Studienpopulation der Studie I. n entspricht der Anzahl der Patienten.



### **3.2.2 Studie II**

Bei acht Patienten kaukasischer Abstammung wurde zum Studienzeitpunkt im Jahr 2015 innerhalb der letzten 18 Monate die Diagnose einer IIH gestellt. Sie wurden in die prospektive Studie aufgenommen und erhielten eine LP (CSF-Volumen:  $23,38 \pm 1,70$  ml). IIH-assoziiertes Kopfschmerz wurde entsprechend der festgelegten Kriterien der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage (International Classification of Headache Disorders, Version 3 = ICHD-3) diagnostiziert (31). Eine LP innerhalb der letzten sechs Monate führte zu einem sofortigen Ausschluss.

### **3.2.3 Studie III**

Das Probandenkollektiv bestand aus 14 Patienten mit IIH, 14 neurologischen Kontrollpatienten und 14 gesunden Probanden. Zur neurologischen Kontrollgruppe zählten Patienten mit uncharakteristischem Kopfschmerz als Begleiterscheinung. Wenn eine diagnostische LP indiziert war, wurde dem Patienten die Teilnahme an der Studie angeboten. Soweit möglich, wurden die IIH-Patienten und die gesunden Probanden bezüglich des Geschlechtes, Alters, Raucherstatus und Body-Mass-Indexes (BMI) aufeinander abgestimmt.

## **3.3 Methoden**

Zu Beginn der Studien wurde ein Fragebogen entworfen, welcher visuelle, neurologische und olfaktorische Symptome der Patienten erfragt. Dieser wurde entweder einmalig oder mehrmals im Verlauf von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Nach der ersten Untersuchung und der ersten MRT wurde bei allen Patienten eine fluoroskopisch geführte LP durchgeführt und der Liquoröffnungsdruck in der seitlichen Dekubitusposition gemessen. Jeder Patient erhielt mindestens eine MRT: In Studie I ausschließlich vor der LP, in den Studien II und III jeweils vor und nach der LP. Die folgende Abbildung veranschaulicht die Befragung der Patienten anhand des Fragebogens.

### Abbildung 3: Patientenfragebogen der Studien I bis III.

#### Studien-Kurztitel: Klinischer, laborchemischer und morphologischer Verlauf bei Idiopathischer Intrakranieller Hypertension

- Bitte füllen Sie den Fragebogen anonym aus und lassen Sie das Feld „Patienten-ID“ frei! Danke! -

Patienten-ID: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

#### Wöchentlicher Fragebogen:

##### Kopfschmerz

- Lokalisation**
- bilateral       unilateral (in diesem Fall:  links oder  rechtsseitig)
- frontal (vorne)     temporal (an der Seite)     occipital (hinten)
- retroorbital (hinter den Augen)
- Intensität**
- A)  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
0 = kein Kopfschmerz, 10 = extremer Vernichtungskopfschmerz
- B) Zunahme der Intensität bei körperlicher Belastung?       ja  nein
- C)  attackenförmig (wie lange \_\_\_\_\_)       Dauerkopfschmerz
- D) tageszeitl. Aggravation (morgens oder abends schlimmer?)       ja  nein  
wenn ja, wann:       morgens     mittags     abends     nachts
- Qualität:**
- stechend     pulsierend     dumpf-drückend     bohrend  
 brennend
- Begleitsymptome**
- Übelkeit       Erbrechen     Lichtempfindlichkeit
- Geräuschempfindlichkeit       Geruchsempfindlichkeit
- Lakrimation (tränenende Augen)     Rhinorrhoe (laufende Nase)
- Ptosis (hängendes Augenlid)
- Allodynie (schmerzhafte Überempfindlichkeit der Haut)
- Tinnitus (Ohrgeräusche)      ( pulsierend?)
- andere Begleitsymptome: \_\_\_\_\_

##### Sehstörungen

- Auftreten von Sehbeschwerden       ja  nein
- wenn ja, welche?       neblig     Schleier     Gesichtsfeldausfälle
- Visusminderung (Verschlechterung der Sehschärfe)       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Lichterscheinungen (welche \_\_\_\_\_)       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Obskurationen („Schatten“)       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Skotome (Gesichtsfeldausfälle)       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Doppelbilder       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Andere: \_\_\_\_\_

##### Augenerkrankungen

- Retinaablösung (Netzhautablösung)       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Vergrößerung des blinden Fleckes       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Stauungspapille/Papillenödem       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Optikusatrophie       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- „Blurred Vision“ (Verschwommensehen)       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Abduzensparese (Sind jemals Doppelbilder aufgetreten?)       ja  nein    wenn ja:    rechts  links
- Glaukom (grüner Star) / Katarakt (grauer Star)       ja  nein    wenn ja:    rechts  links

##### Riechstörungen

Riechtestung       Datum \_\_\_\_\_ / Zeit \_\_\_\_\_ / Befund \_\_\_\_\_

Subjektiv empfundene Geruchsstörungen:  ja  nein      wenn ja, wie äußerten sich diese?

##### Aktuelle Medikation

Liquordruck-senkende Verordnungen:

### 3.3.1 Neuroimaging

Die Tabellen drei und vier fassen die technischen Daten der bildgebenden Methoden zusammen.

*Tabelle 3: Übersicht der Magnetresonanztomographie-Techniken der Studien I bis III. Magnetresonanztomographie = MRT, TR = Time to Repeat, TSE = Turbo Spin Echo, TE = Echo Time, FOV = Field of View, TA = Acquisition Time, TOF = Time-of-Flight*

MRT
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1,5 Tesla Scanner (Siemens Avanto Magnetom, Erlangen, Deutschland)</li><li>• zu der zirkulär polarisierten Kopfspule zusätzlich Schleifenoberflächenspule (Durchmesser: 7 cm) genutzt<ul style="list-style-type: none"><li>- diese wurde über dem stärker betroffenen Auge (durch ophthalmologische Untersuchung festgelegt) platziert und fixiert</li></ul></li></ul>
<u>Untersuchung Sehnerv und Sehnervenscheide:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• coronare T2-TSE Sequenzen – TR: 6960 ms; TE: 99 ms; FOV: 85 x 85 mm<sup>2</sup>; Matrixgröße: 256 x 256 mm<sup>2</sup> (in ebener Auflösung: 0,332 x 0,332 mm<sup>2</sup>); Schichtdicke: 2 mm; TA: 7 min 20 s</li></ul>
<u>Hypophyse und Ventrikelgröße:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• axiale und sagittale T2-gewichtete TSE Sequenzen – TR: 5170 ms; TE: 99 ms; FOV: 170 x 170 mm<sup>2</sup>; Matrixgröße: 256 x 320 mm<sup>2</sup> (in ebener Auflösung: 0,664 x 0,531 mm<sup>2</sup>); Schichtdicke: 3 mm; TA: 5 min 27 s</li></ul>
<u>Magnetresonanz-Angiographie</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2D-TOF-Venographie zum Ausschluss einer Sinusvenenstenose oder Sinusvenenthrombose als Gründe für Sekundäre intrakranielle Hypertension – TR: 23 ms; TE: 6,5 ms; FOV: 250 x 250 mm<sup>2</sup>; Matrixgröße: 512 x 512 mm<sup>2</sup> (in ebener Auflösung: 0,488 x 0,488 mm<sup>2</sup>); Schichtdicke: 2 mm; TA: 7 min. 40 s</li></ul>

*Tabelle 4: Übersicht der Diffusions-Tensor-Imaging-Techniken der Studien I bis III. Diffusions-Tensor-Imaging = DTI, TR = Time to Repeat, TE = Echo Time, FOV = Field of View, TA = Acquisition Time, FA = fraktionelle Anisotropie, MD = mittlere Diffusionsfähigkeit*

<b>DTI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• axiale Single-Shot-Spin-Echo Planar Imaging-Sequenzen – TR: 5448 ms; TE: 88 ms; FOV: 192 x 192 mm<sup>2</sup>; Matrixgröße: 128 x 128 mm<sup>2</sup> (in ebener Auflösung: 1,5 x 1,5 mm<sup>2</sup>); Schichtdicke: 3 mm; TA: 11 min 44 s</li> <li>• Diffusionsrichtung mit b-Werten von 0 und 1000 s/mm<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilder mit Diffusionsgradienten in 126 Richtungen und Anzahl von sechs Aufnahmen</li> <li>- umfassten jeweils 41 Schnitte des gesamten Gehirns mit Schichtdicke von jeweils 3 mm (insgesamt 12,3 cm eingeschlossen) (32)</li> </ul> </li> <li>• Datenkonversion vom DICOM- zu NIFTI-Format mit dcm2nii (Dicom office toolkit DCMTK, Oldenburg, Deutschland, 2014, 64bit BSD License)</li> <li>• voxelweise statistische Analysen von FA- und MD-Daten mittels FMRIB Software Library (FSL 4.1.8., Oxford, UK) (33, 34)</li> <li>• DTI-Daten wurden hinsichtlich Wirbelstromverzerrungen und -bewegungen durch FMRIB Software Library korrigiert und für Traktographiezwecke einer Bias-Feldkorrektur unterzogen (35, 36)</li> <li>• unter Verwendung des Brain Extraction Tool wurden die b0-Daten für die Gehirnsegmentierungen benutzt (37), für die Segmentierung von weißer und grauer Substanz wurde die Fourier Acquired Steady State genutzt</li> <li>• FA- und MD-Werte wurden durch die Rekonstruktion von Diffusionstensenoren unter Verwendung der FMRIB Diffusion Toolbox und des Fitting Diffusion Tensors berechnet</li> <li>• FA- und MD-Daten wurden in 1 x 1 x 1 mm Standardfelder durch Tract-Based Spatial Statistics mit FMRIBs Nonlinear Image Registration Tool angepasst (37, 38)</li> <li>• für die Region of Interest-Analyse wurden der Sehnerv und die Sehbahn manuell auf magnetization-prepared rapid gradient echo Sequenzen umrissen und durch Amira 5.3.2. (Visage Imaging Inc., San Diego, CA, USA) auf die mitregistrierten FA- und MD-Bilder übertragen (20)</li> </ul>

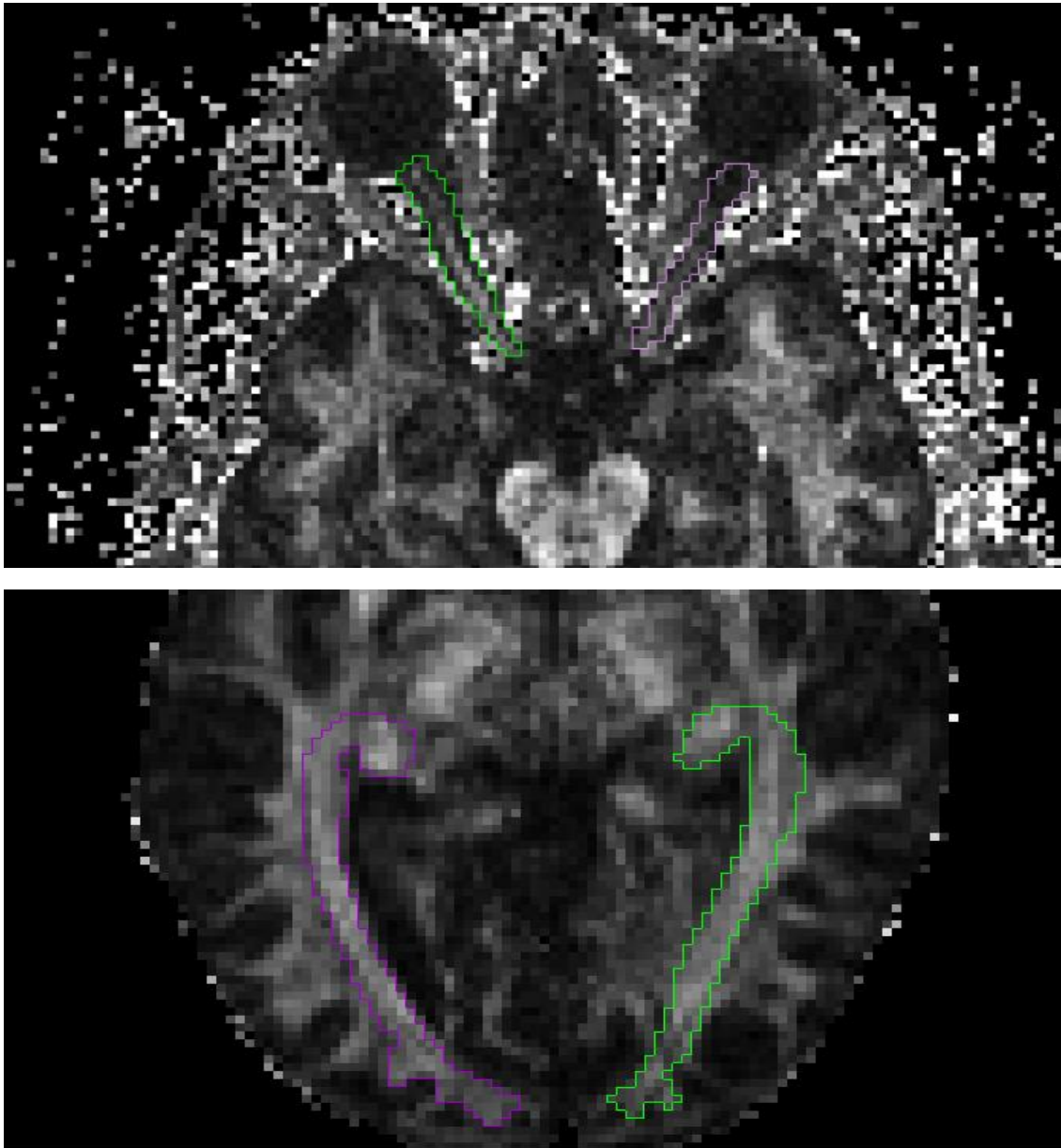
### **3.3.2 Morphometrische Analyse**

Die Bilddaten wurden von einem Neuroradiologen und einer Doktorandin blind bewertet. Um den statistischen Zusammenhang zwischen makroskopischen Befunden und potentiellen mikroskopischen Veränderungen zu testen, wurde eine zweidimensionale morphometrische Analyse durchgeführt. Die maximalen ON- und Sehnervenscheiden (ONS)-Durchmesser im stärker betroffenen Auge wurden in coronaren T2-gewichteten Bildern der Oberflächenspule senkrecht zum ON in der Schicht mit dem maximalen ONS gemessen und mit den durch eine Region of Interest (ROI) gemessenen FA- und MD-Werten korreliert.

### **3.3.3 Studie I**

Zu Beginn der Studie füllten alle Teilnehmer den entworfenen Fragebogen aus. Alle Patienten unterlagen nach Befragung und MRT einer LP bei welcher der Liquoröffnungsdruck bestimmt wurde. Der mittlere Öffnungsdruck lag bei  $37,6 \pm 6,9$  cmH<sub>2</sub>O (Spanne: 29-50 cmH<sub>2</sub>O). Alle Patienten und gesunden Probanden erhielten zusätzlich eine Optische Kohärenztomografie, um das Vorhandensein eines Papillenödems zu beurteilen. Die MRT-Messungen fanden im Zeitraum zwischen Juni 2010 und April 2011 statt. Eine unabhängige Analyse zur volumetrischen Beurteilung der ONS und der Hypophyse wurde an der gleichen Studienpopulation durchgeführt und separat publiziert (18). Die maximale Höhe der Hypophyse wurde in mittelsagittalen T2-gewichteten Bildern gemessen. Zentrale Sinusvenenstenosen wurden durch den Grad der Stenose in axialen Bildern und den Projektionsbildern mit maximaler Intensität definiert. Als nächstes wurden die Bilder der DTI-Analyse erzeugt und dezimiert, um ein Gerüst, welches das Zentrum aller gemeinsamen Trakte darstellt, zu erhalten. Die ausgerichteten FA- und MD-Daten jedes Teilnehmers wurden dann auf das Gerüst des Traktes der weißen Substanz projiziert und die resultierenden Daten unter Verwendung einer voxelweisen, schwellenfreien, clusterverstärkten Permutationsanalyse verglichen (38). Zusätzlich wurde eine ganzheitliche Analyse der FA- und MD-Werte des gesamten Gehirns von den Patienten und der Kontrollgruppe mittels Amira 5.3.2. gegenübergestellt (Visage Imaging Inc., San Diego, CA, USA). Die Sehbahn wurde durch Einstellen von Schwellenwerten identifiziert. Dabei wurden Voxel mit FA-Werten unter 0,3 ausgeschlossen (20).

Abbildung 4: Region of Interest eingezeichnet in magnetization-prepared rapid gradient echo Sequenzen mit Darstellung des Sehnerven (oben) und der Sehbahn (unten) (39).

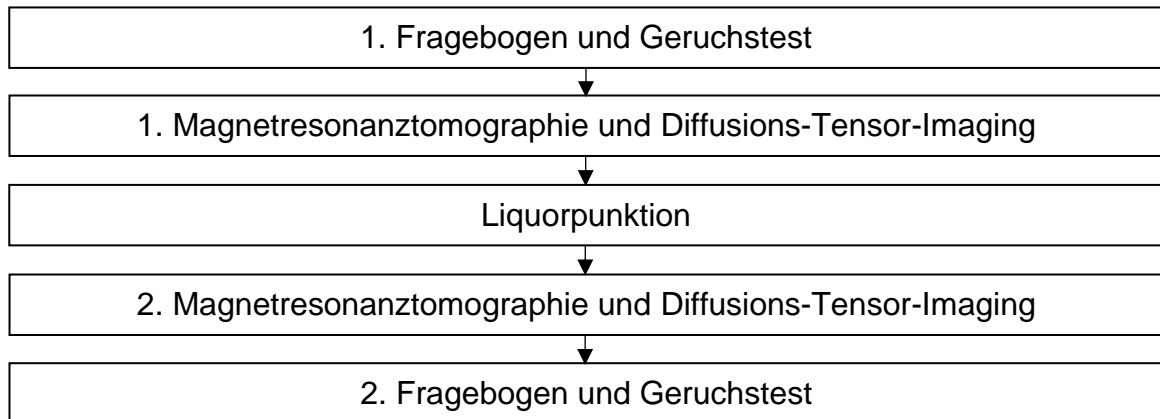


### 3.3.4 Studie II

Zusätzlich zu den Effekten auf mikrostrukturelle Veränderungen des ON wurden in dieser Studie Veränderungen der Begleitsymptome wie Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit und trigeminoautonome Symptome ausgewertet. In einigen Fällen war die LP in der Studie nicht die diagnostische Punktion, sondern eine Verlaufskontrolle. Es wurde aber sichergestellt, dass keiner der Patienten in den letzten sechs Monaten eine LP erhalten hatte, da dies zu einem Studienausschluss geführt hätte.

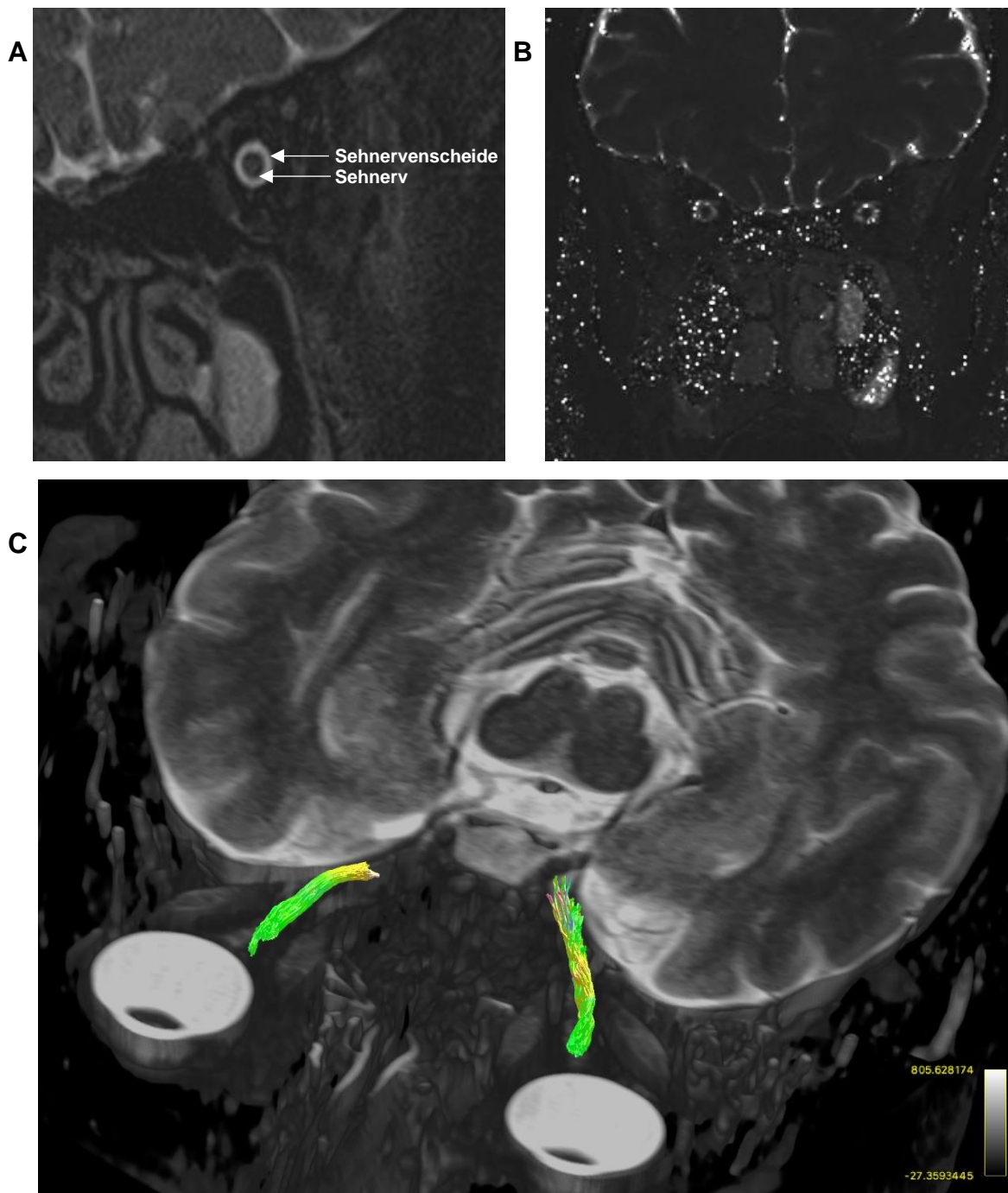


Abbildung 5: Standardablauf und Vorgehensweise der Studie II.



MRT-Messungen wurden zwischen dem 11.02.2015 und 25.11.2015 durchgeführt. Die Patienten erhielten zwei MRTs während des Studienzeitraumes, eins vor der LP und das zweite innerhalb von 26 Stunden (im Durchschnitt 15,54 h) danach. Die MRT-Daten wurden unter Anwendung eines Rauschunterdrückungsverfahrens akquiriert, Wirbelströme und Bewegungsartefakte mittels FMRIB Software Library (FSL 4.1.8., Oxford, UK) korrigiert und für Traktographiezwecke einer Bias-Feldkorrektur unterzogen (35, 36). Die probabilistische Traktographie wurde mit einem iFOD<sub>2</sub>-Algorithmus (2nd Order Integration over Fibre Orientation Distributions) und unter Verwendung der platzierten sphärischen ROI an der vorderen und hinteren Position des ON durchgeführt. Verlaufsparemeter wurden mit einem FOD-Amplitudengrenzwert von 0,05 auf eine Stromlinien-Mindestlänge von fünffacher Voxelgröße und Maximallänge von 100-facher Voxelgröße gesetzt. Das somit entstandene Bild demonstriert 5000 Stromlinien, die den linken und rechten Sehnerv eines Patienten voneinander abgrenzen. T2w-Abbildungen wurden unter Verwendung einer voxelweisen, monoexponentiellen, nichtnegativen Anpassungsanalyse der kleinsten Quadrate (MapIt, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Voxelgröße von 1,9 x 1,0 x 3 mm<sup>3</sup> rekonstruiert. Um die FA- und MD-Werte zu erhalten, wurde auf den T2w-Diffusions-Karten manuell jeweils eine ROI um den Sehnerv herum eingezeichnet.

Abbildung 6: Coronares T2w-Bild der Orbitaspule (A) und coronares T2w-Diffusionsmapping (B) sowie Diffusions-Tensor-Imaging-Messungen und Magnetresonanztomographie des Sehnerven (C) (40).



### 3.3.5 Studie III

Die dritte Arbeit wurde von April 2015 bis September 2018 durchgeführt. Diese Studie konzentrierte sich auf die olfaktorischen Einschränkungen der Patienten. Hyposmie ist definiert als reduzierte Geruchsfunktion unter der 10. Perzentile der normalen Bevölkerung des gleichen Geschlechts und Alters (41).

Geruchsstörungen, die auf andere Ursachen zurückzuführen waren (z.B. Infektionen, Traumata, Allergien, tumorbedingt oder Nebenwirkungen von Medikamenten) wurden durch eine genaue klinische Untersuchung und Anamnese ausgeschlossen. Der Raucherstatus wurde vermerkt. Der orthonasale Geruchssinn wurde mit dem ausgedehnten „Sniffin Sticks“-Test (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland) beurteilt. Dieses „Sniffin Sticks“-Verfahren ist eine detaillierte Untersuchung des Riechvermögens und besteht aus drei Untertests: einem Schwellentest (Threshold: T), einem Diskriminationstest (Discrimination: D) und einem Identifikationstest (Identification: I). Es wurde darauf geachtet, dass das Intervall zwischen LP und dem zweiten Geruchstest bei IIH-Patienten und neurologischen Kontrollen vergleichbar war. Die Geruchstests wurden von Untersuchern durchgeführt, welche zum Zeitpunkt des Tests die Ergebnisse der LP nicht kannten. Die Studienteilnehmer wurden erst nach Durchführung des zweiten Geruchstests über die Ergebnisse der olfaktorischen Testung informiert. Es wurden altersentsprechende Normwerte für das Verfahren der „Sniffin Sticks“ verwendet (41, 42). Auch in dieser Studie erhielten die Patienten zwei MRT-Messungen, jeweils vor und nach der LP. Um IIH-Patienten besser zu charakterisieren, wurde die Ausdehnung der ONS gemessen (39).

### **3.4 Statistik**

Die deskriptiven Daten wurden zur Erfassung von Häufigkeiten verwendet. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozente angegeben, kontinuierliche Variablen als Mittelwert ( $\bar{x}$ )  $\pm$  Standardabweichung ( $\sigma$ ) und Standardfehler ( $SE_{\bar{x}}$ ). Ergebnisse wurden als Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95% und Vergleiche der Gruppenmittelwerte als Median [5. und 95. Perzentile] dargestellt. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ . Bei den Datenanalysen der Studie II und III wurden Stichprobengrößen anhand von Post-hoc-Leistungsanalysen mit \*G Power (43) berechnet, um suffiziente Teststärken und Effektgrößen zu zeigen.

#### **3.4.1 Studie I und II**

Die statistische Analyse wurde mit XLSTAT (Addinsoft SARL, New York, NY, USA; Version 2016.5) durchgeführt. Die Normalität der Daten wurde mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft. Basierend auf der Quantilschätzfunktion von XLSTAT

wurde für den Vergleich der Gruppenmittelwerte der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Um die Stärke der Parameter abschätzen zu können, wurden der Korrelationskoeffizient nach Pearson und die Korrelationsmatrizen berechnet. In Studie I wurde anhand von Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) ein optimaler Schnittpunkt für die Vorhersage ausgewählt und der Vorhersagewert hinsichtlich seiner Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit bewertet (44). Die Auswahl des optimalen Schnittpunktes basierte auf dem Youden-Index ( $Y = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ ). Das 95%-KI für die Area Under the Curve (AUC) wurde durch eine Bootstrap-Stichprobenwiederholung ermittelt. Das Cronbachsche  $\alpha$  wurde genutzt, um die Interrater-Variabilität bei der morphometrischen Analyse für den ON-Durchmesser und die FA-Werte zu testen.

### **3.4.2 Studie III**

Die Daten wurden mit IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) analysiert. Es wurden Methoden deskriptiver Statistiken verwendet, um die Merkmale von Studiengruppen zusammenzufassen. Gruppenunterschiede in soziodemographischen Variablen oder Zeitintervallen wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen (Geschlecht, Raucherstatus), des Mann-Whitney-U-Tests für nicht normalverteilte Variablen (BMI, Zeitintervall) und des Student's-t-Tests für normalverteilte Variablen (Alter) untersucht. Wiederholte Varianzanalysen (Analysis of Variance – ANOVA) wurden verwendet, um die Geruchsfunktion vor und nach der LP in Abhängigkeit des Gruppenfaktors zu vergleichen. Mit dem zusammengesetzten Threshold-Discrimination-Identification-Score (TDI-Score) und den einzelnen Untertests (T, D, I) wurden vier unterschiedliche Analysen als abhängigen Variablen durchgeführt. Die Normalitätsannahme der abhängigen Variablen wurde sowohl durch den Kolmogorov-Smirnov-Test, als auch durch visuelle Inspektionen der Q-Q-Diagramme überprüft. Gemäß dessen können die abhängigen Variablen wie der zusammengesetzte TDI-Score und die drei Untertests als normal- oder fast normalverteilt betrachtet werden. Die zwei Messpunkte wurden als subjektinterner Faktor definiert und die drei Studiengruppen als subjektübergreifender Faktor angegeben. Der BMI wurde in den Modellen als Kovariate eingegeben. Die Pearson-Korrelation wurde verwendet, um zu untersuchen, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den Parametern Liquordruck und Geruchssinn besteht.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studie I

Die erste Studie befasste sich mit der Korrelation zwischen Liquordruck und mikrostrukturellen Besonderheiten der MRT-Messungen vor der Liquorpunktion. 16 der 23 Patienten (69,6 %) gaben Kopfschmerzen an. Die mittlere und die Standardabweichung der berichteten Schmerzintensität war, gemäß der visuellen Analogskala (VAS),  $2,2 \pm 2,5$  (Spanne: 0,0-7,5) und der Durchschnitt der maximalen Schmerzintensität belief sich auf  $7,1 \pm 2,6$  (Spanne: 1,0-9,9). Sehstörungen wurden von 95,7 % der Patienten berichtet. Tinnitus wurde von 39,1 % der Patienten beschrieben, dabei gaben 44,4 % den Tinnitus als pulsatil an. Lichtempfindlichkeit (60,9 %) und Geräuschempfindlichkeit (52,2 %) sowie Schwindel (60,9 %) waren übliche Symptome.

Die FA-Werte des ON unterschieden sich signifikant mit einer Differenz von -0,045 (95%-KI: -0,072 zu -0,024;  $p < 0,001$ ) zwischen den Patienten (0,204 [0,147-0,248]) und den Probanden (0,249 [0,200-0,331]). Im Gegensatz dazu ergab die voxelweise Permutationsanalyse der Diffusionsdaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den IIH-Patienten und der Kontrollgruppe. Die FA-Werte des gesamten Gehirns zeigten bei den IIH-Patienten (0,201 [0,181; 0,213]) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (0,199 [0,182; 0,208]) bei einer Differenz von 0,002 (95%-KI: -0,006 zu 0,010;  $p = 0,693$ ) keine signifikanten Unterschiede. Die Werte der Sehbahn bei IIH-Patienten (0,487 [0,444; 0,526]) im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe (0,475 [0,450; 0,512]) waren mit einem Unterschied von 0,011 (95% KI: -0,003 zu 0,028;  $p = 0,235$ ) nicht signifikant. Der Shapiro-Wilk-Test ergab keine Normalverteilung der FA-Werte für den ON ( $p = 0,385$ ), die Sehbahn ( $p = 0,402$ ) und das gesamte Gehirn ( $p = 0,499$ ). Auch die MD-Werte des gesamten Gehirns ( $p = 0,811$ ) und der Sehbahn ( $p = 0,884$ ) waren nicht normalverteilt. Die Analyse der MD-Werte des gesamten Gehirns sowie von ON und der Sehbahn ergaben keine signifikanten Veränderungen zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen ( $p > 0,05$ ). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der T2-gewichteten Bilder, die keine Anzeichen von ON-Ödemen zeigten. Es konnte keine Normalverteilung für den ONS-Durchmesser gezeigt werden ( $p = 0,584$ ). Die Werte der ONS-Durchmesser der IIH-Patienten waren signifikant größer (6,00 mm [3,54 mm; 7,26 mm]) als die der gesunden Probanden

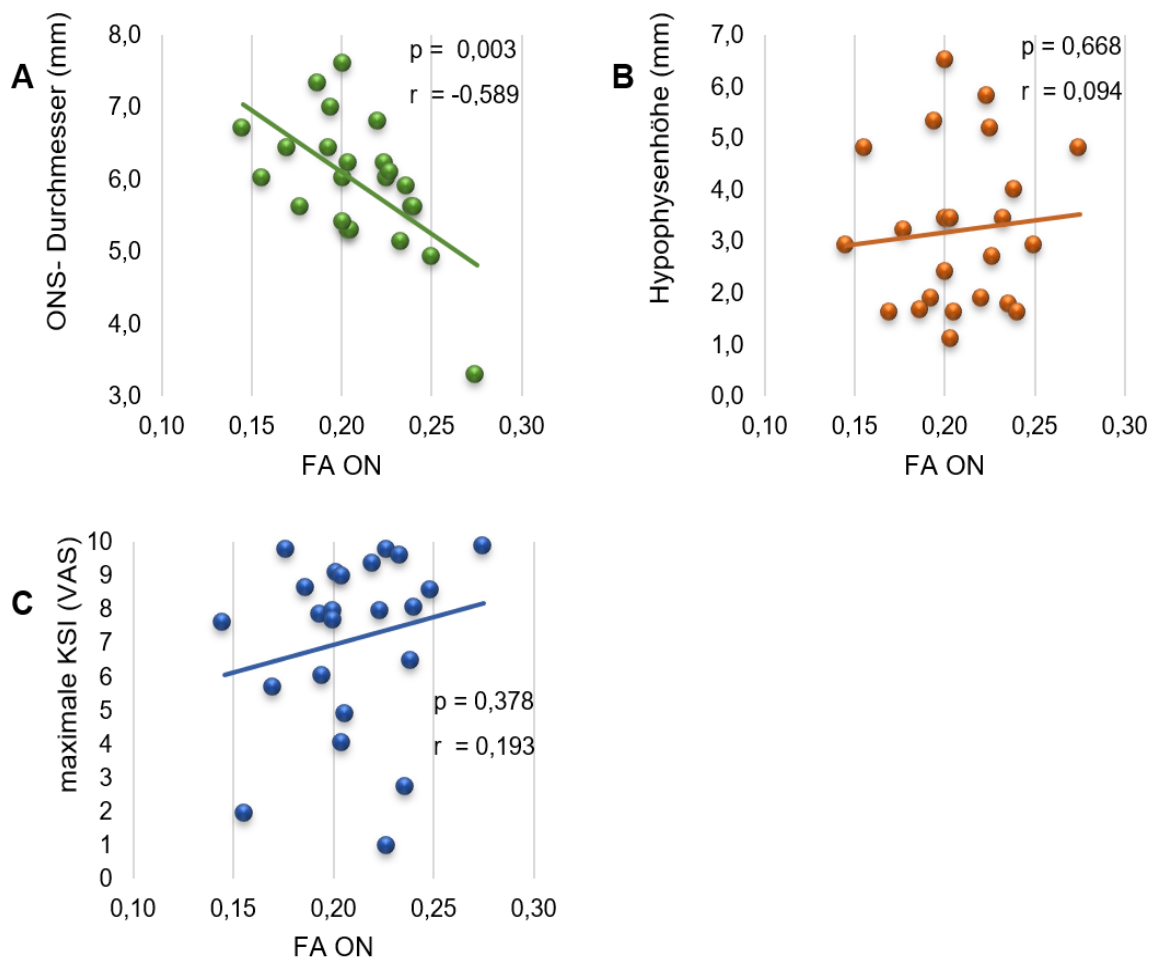
(4,35 mm [3,45 mm; 5,49 mm];  $p < 0,0001$ ). Für die Werte der Durchschnittshöhe der Hypophyse wurde eine Normalverteilung identifiziert ( $p = 0,045$ ). Die Hypophyse zeigte sich bei Patienten signifikant kleiner ( $3,21 \pm 1,55$  mm [1,10-6,5 mm]) als bei den Kontrollprobanden ( $5,50 \pm 1,28$  mm [2,20-8,5 mm];  $p < 0,0001$ ). Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht der gemessenen Parameter der IIH-Patienten dar.

*Tabelle 5: Studienparameter der Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension der Studie I (39). Die Ergebnisse sind als Verhältnis, Prozent (%) oder Mittelwert ( $\bar{x}$ ) + Standardabweichung ( $\sigma$ ) angegeben. BMI = Body-Mass-Index, KSI = Kopfschmerzintensität, ONS = optic nerve sheath, dt. Sehnervenscheide, FA = fraktionale Anisotropie*

n	Geschlecht	Alter (a)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	max. Liquor- Öffnungsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	max. KSI (VAS)	Sehstörungen	Durchmesser ONS (mm)	Hypophysen- höhe (mm)	FA-Wert Sehnerv	FA-Wert Sehbahn	FA-Wert Gehirn gesamt
1	♀	61	38,14	32,0	7,97	+	6,2	5,80	0,22	0,45	0,19
2	♀	46	49,01	30,0	0,95	+	6,0	5,20	0,23	0,48	0,19
3	♀	33	54,57	32,5	8,51	+	4,9	2,90	0,25	0,49	0,21
4	♀	30	28,28	-	1,89	-	6,0	4,80	0,16	0,46	0,22
5	♀	25	31,22	40,0	9,80	+	6,1	2,70	0,23	0,51	0,21
6	♀	28	31,71	43,0	9,30	+	6,8	1,90	0,22	0,53	0,21
7	♀	20	33,56	42,0	9,86	+	3,3	4,80	0,28	0,49	0,21
8	♀	41	25,88	43,0	7,84	+	6,4	1,90	0,19	0,47	0,20
9	♀	27	30,46	30,0	7,57	+	6,7	2,90	0,15	0,50	0,20
10	♀	21	24,09	39,0	7,97	+	7,6	2,40	0,20	0,48	0,20
11	♂	32	28,41	31,0	4,00	+	5,3	1,10	0,20	0,49	0,20
12	♂	61	33,65	31,0	4,86	+	5,3	1,60	0,21	0,45	0,19
13	♀	20	29,40	50,0	9,05	+	5,4	6,50	0,20	0,47	0,20
14	♀	40	40,90	35,0	9,59	+	5,1	3,40	0,23	0,49	0,20
15	♀	41	32,32	40,0	9,73	+	5,6	3,20	0,18	0,52	0,19
16	♂	27	29,04	31,0	2,70	+	5,9	1,80	0,24	0,48	0,21
17	♀	20	31,64	31,0	6,00	+	7,0	5,30	0,19	0,52	0,21
18	♀	44	32,02	50,0	8,65	+	7,3	1,65	0,19	0,44	0,18
19	♀	35	36,76	36,0	6,49	+	5,6	4,00	0,24	0,53	0,20
20	♀	63	26,29	50,0	5,68	+	6,4	1,60	0,17	0,50	0,18
21	♀	33	26,61	29,0	7,70	+	6,0	3,40	0,20	0,46	0,19
22	♀	56	30,85	42,0	9,00	+	6,2	3,40	0,20	0,50	0,20
23	♀	48	46,02	40,0	8,00	-	5,6	1,60	0,24	0,49	0,19
	♀: ♂ = 20:3	$\bar{x} = 37,04$ $\sigma = \pm 13,72$	$\bar{x} = 33,51$ $\sigma = \pm 7,67$	$\bar{x} = 37,61$ $\sigma = \pm 6,93$	$\bar{x} = 7,09$ $\sigma = \pm 2,62$	91,30 %	$\bar{x} = 5,94$ $\sigma = \pm 0,90$	$\bar{x} = 3,21$ $\sigma = \pm 1,55$	$\bar{x} = 13,34$ $\sigma = \pm 3,49$	$\bar{x} = 0,48$ $\sigma = \pm 0,03$	$\bar{x} = 0,1990$ $\sigma = \pm 0,0099$

Der Durchmesser der ONS zeigte eine inverse Korrelation zu den FA-Werten des ON ( $r = -0,589$ ,  $p = 0,003$ ). Es wurde aber keine Wechselwirkung zwischen FA-Werten des ON und der Hypophysenhöhe gefunden ( $r = 0,094$ ,  $p = 0,668$ ). Ebenso wurden keine Zusammenhänge zwischen FA-Werten des ON und der maximalen Kopfschmerzintensivität ( $r = 0,193$ ;  $p = 0,378$ ) oder des maximalen Liquoröffnungsdruckes ( $r = 0,078$ ;  $p = 0,378$ ) gefunden.

Abbildung 7: Ergebnisse der Korrelation zwischen den Werten der fraktionellen Anisotropie des Sehnerven und des Durchmessers der Sehnervenscheide (ONS) (A), der Hypophysenhöhe (B) und der maximalen Kopfschmerzintensivität (KSI) (C) in Studie I (39).



Es konnten keine Zusammenhänge für den ONS-Durchmesser und der Hypophysenhöhe durch FA-Werte des gesamten Gehirns ( $r = -0,216$ ,  $p = 0,323$ ;  $r = 0,213$ ,  $p = 0,329$ ) oder der Sehbahn ( $r = -0,005$ ,  $p = 0,980$ ;  $r = -0,050$ ,  $p = 0,821$ ) identifiziert werden. Darüber hinaus wurden keine Korrelationen zwischen maximaler KSI und FA-Werten des gesamten Gehirns ( $r = -0,006$ ,  $p = 0,980$ ) und der Sehbahn ( $r = 0,251$ ;  $p = 0,248$ ) festgestellt.

FA- und MD-Werte des gesamten Gehirns, des ON, der Sehbahn und des ONS korrelierten nicht mit dem maximalen Liquoröffnungsdruck ( $r = 0,053$ ,  $p = 0,814$ ;  $r = 0,230$ ,  $p = 0,302$ ). Ausgewählte Punkte der ROC-Kurve wiesen eine hohe Sensitivität mit höchst möglicher Spezifität auf. Die ROC-Analyse zeigte einen Grenzwert von 0,266 für die ON FA-Werte (Sensitivität: 0,783; 95%-KI [0,575; 0,906]; Spezifität: 0,739; 95%-KI [0,531 0,876]; Genauigkeit: 0,761). Für die FA-Werte der Sehbahn war der Grenzwert 0,481 (Sensitivität: 0,609; 95%-KI [0,407; 0,778]; Spezifität: 0,652; 95%-KI [0,447; 0,812]; Genauigkeit: 0,630) ohne signifikante Unterschiede (AUC = 0,603,  $p = 0,216$ ). Für die FA- (AUC = 0,535;  $p = 0,691$ ) und MD-Werte (AUC = 0,500;  $p = 1$ ) des Gehirns und die MD-Werte der Sehbahn (AUC = 0,389;  $p = 0,190$ ) wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt. Die Ergebnisse werden durch die folgende Abbildung und Tabelle veranschaulicht.

Abbildung 8: Receiver-Operating-Characteristic-Kurven der fraktionellen Anisotropie-Werte des gesamten Gehirns (gelb), des Sehnerven (blau) und der Sehbahn (grün) der Studie I (39).

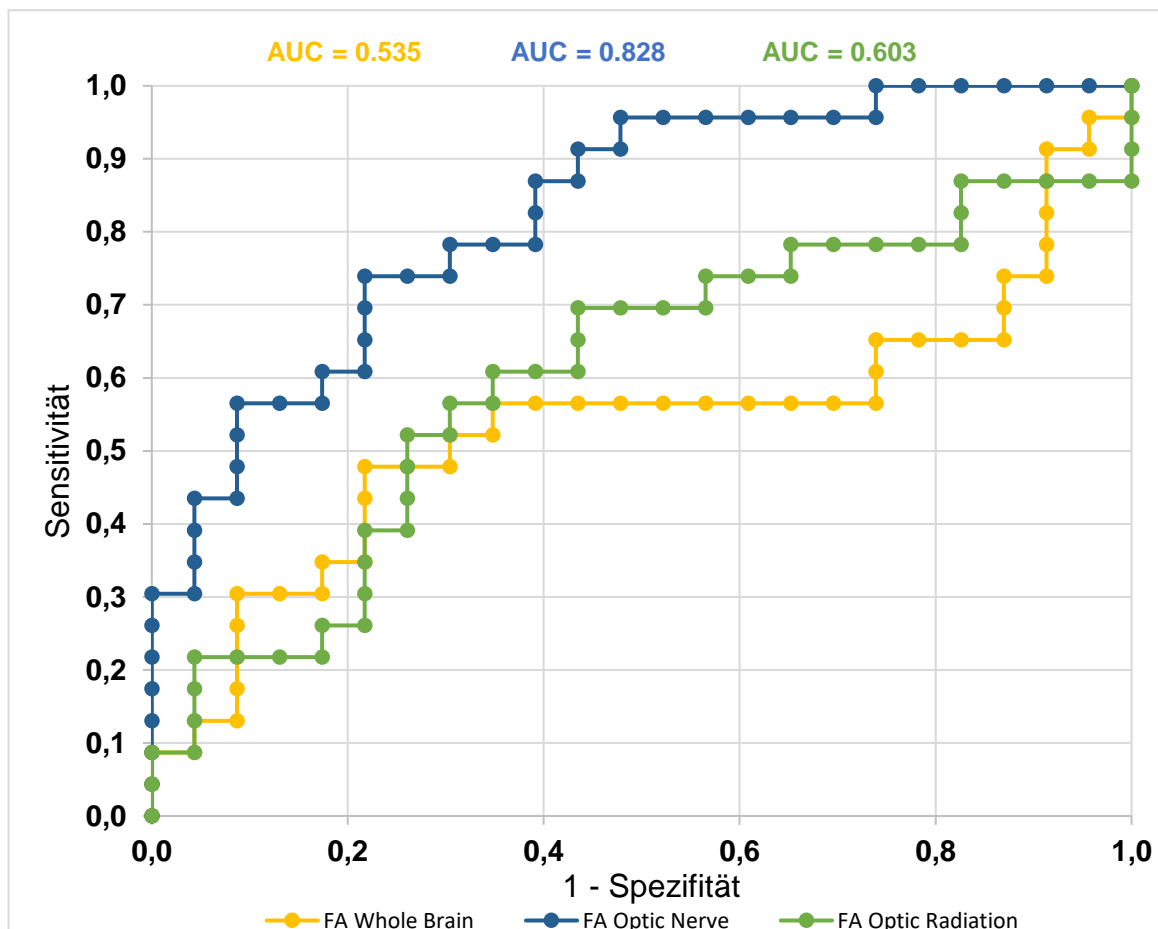




Tabelle 6: Werte der fraktionellen Anisotropie (FA) der Studie I. AUC entspricht der Area Under the Curve,  $SE_{\bar{x}}$  dem Standardfehler,  $p$  dem Signifikanzniveau und 95%-KI dem 95 %-Konfidenzintervall (39).

Parameter	AUC	$SE_{\bar{x}}$	$p$	95%-KI		Grenzwerte
				Untergrenze	Obergrenze	
FA Sehnerv	0,828	0,054	< 0,0001	0,721	0,935	0,226
FA Sehbahn	0,603	0,083	0,216	0,440	0,766	0,481
FA Gehirn gesamt	0,535	0,088	0,691	0,363	0,707	-----

## 4.2 Studie II

Diese Studie betrachtete den Einfluss der LP auf die klinischen Symptome der IIH-Patienten. Bei der Eingangsuntersuchung hatten 7 von 8 Patienten (87,5 %) Kopfschmerzen. Die durchschnittliche KSI lag bei  $2,94 \pm 1,02$  entsprechend der VAS von 0-10 an. Die Mehrzahl der IIH-Patienten hatte mindestens ein Begleitsymptom wie Übelkeit, Tinnitus, Phono-, Photo- oder Osmophobie und etwas mehr als ein Drittel hatte trigeminoautonome Symptome wie Lakrimation oder Rhinorrhoe. Tabelle sieben zeigt die Veränderung der Symptome nach LP.

Tabelle 7: Klinische Daten der Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension der Studie II (40). Die Kopfschmerzintensität wird als Zahlenwert der visuellen Analogskala (VAS) in Mittelwert ( $\bar{x}$ )  $\pm \sigma$  angegeben, alle anderen Symptome in Prozent (%).

<b>Kopfschmerzintensität in VAS (<math>\bar{x} \pm \sigma</math>)</b>	
vor LP: $2,94 \pm 1,02$	nach LP: $0,56 \pm 0,32$
<b>Photophobie (%)</b>	
vor LP: 50,00 (4/8 Patienten)	nach LP: 25,00 (2/8 Patienten)
<b>Phonophobie (%)</b>	
vor LP: 37,50 (3/8 Patienten)	nach LP: 0,00 (0/8 Patienten)
<b>Osmophobie (%)</b>	
vor LP: 25,00 (2/8 Patienten)	nach LP: 0,00 (0/8 Patienten)
<b>Nausea (%)</b>	
vor LP: 50,00 (4/8 Patienten)	nach LP: 0,00 (0/8 Patienten)
<b>Tinnitus (%)</b>	
vor LP: 50,00 (4/8 Patienten)	nach LP: 0,00 (0/8 Patienten)
<b>Lakrimation (%)</b>	
vor LP: 37,50 (3/8 Patienten)	nach LP: 0,00 (0/8 Patienten)
<b>Rhinorrhoe (%)</b>	
vor LP: 25,00 (2/8 Patienten)	nach LP: 0,00 (0/8 Patienten)

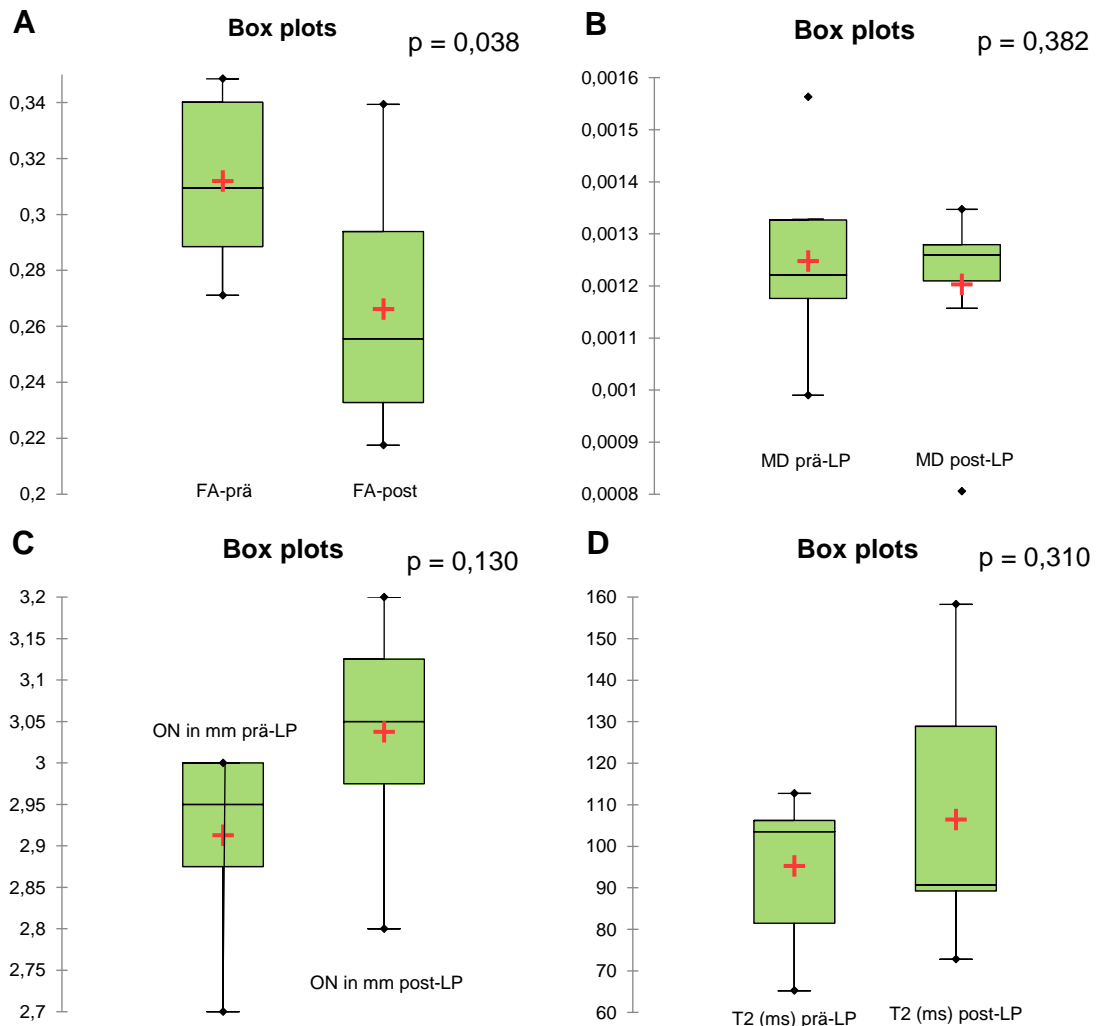
Zu Studienbeginn betrug der mittlere Liquordruck  $31,00 \pm 2,2$  cmH<sub>2</sub>O und wurde auf  $12,19 \pm 1,06$  cmH<sub>2</sub>O reduziert. Im Durchschnitt wurden  $24 \pm 4,8$  ml an Liquor

entnommen. Nach der LP wurde innerhalb von 26 h eine zweite MRT-Untersuchung und eine Reevaluation der klinischen Befunde (Kopfschmerzen und Begleitsymptome) durchgeführt. Nach Normalisierung des ICP verbesserte sich der Schweregrad der Kopfschmerzen bei über 60 % und die Photophobie bei 50 % der Patienten. Alle anderen Begleitsymptome (Übelkeit, Tinnitus, Phonophobie, Osmophobie) und die trigeminoautonomen Beschwerden (Lakrimation, Rinorrhoe) verschwanden innerhalb des beobachteten Zeitrahmens von 26 h vollständig. Die Korrelation von Symptomen und MRT-Veränderungen wurde vor und nach der LP untersucht. Die Änderung der KSI korrelierte nicht mit der Veränderung der FA-Werte ( $r = -0,626$ ;  $p = 0,097$ ) oder der metrischen T2-Werte ( $r = -0,754$ ;  $p = 0,084$ ) des ON. Darüber hinaus wurden keine Korrelationen zwischen Liquordruck vor und nach der LP und der Veränderung der FA- ( $r = 0,323$ ,  $p = 0,435$ ) und der metrischen T2-Werte ( $r = -0,314$ ,  $p = 0,544$ ) des ON beobachtet. Auch der Vergleich der metrisch ermittelten T2-Werte des ON vor und nach der LP zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,310$ ). Es wurden keine Veränderungen in den MD-Werten der DTI-Analyse beobachtet.

*Tabelle 8: Zusammenfassung der Veränderungen der morphometrischen Daten durch Reduktion der Cerebrospinalflüssigkeit bei Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension in der Studie II (40). p entspricht dem Signifikanzniveau, Werte vor und nach Liquorpunktion werden als Median [5.; 95. Perzentile] ausgedrückt. FA = fraktionelle Anisotropie, MD = mittlere Diffusionsfähigkeit, Ø = Durchmesser.*

	<b>vor Liquorpunktion</b>	<b>nach Liquorpunktion</b>	<b>p</b>
Liquor-Öffnungsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	28,5000 [26,00; 43,00]	12,0000 [7,00; 17,00]	< 0,0001
FA	0,3090 [0,271; 0,354]	0,2590 [0,218; 0,339]	= 0,0380
MD	0,0012 [0,0001; 0,0013]	0,0013 [0,0001; 0,0014]	= 0,3820
T2-Werte (ms)	90,8900 [59,00; 211,41]	114,4400 [89,25; 177,81]	= 0,3100
Ø Sehnerv (mm)	2,9500 [2,70; 3,00]	3,0000 [2,80; 3,20]	= 0,1300
Ø Sehnervenscheide (mm)	5,0000 [4,50; 6,90]	4,9500 [4,50; 7,40]	= 0,7980

Abbildung 9: Veränderung der Werte von fraktioneller Anisotropie (FA) und mittlerer Diffusionsfähigkeit (MD) (A und B), des Sehnerv (ON)-Durchmessers (C) sowie der metrischen T2-Werte (D) vor und nach der Liquorpunktion in der Studie II (40).



Daraus ergibt sich, dass die Beeinflussung des retrolaminaren Bereichs des ON keinen ödematösen Prozess beinhaltet. In Bezug auf die morphometrische Analyse stellte sich heraus, dass die CSF-Druckreduktion den mittleren ON- und ONS-Durchmesser der IIH-Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums nicht beeinflusste (ON:  $p = 0,130$ ; ONS:  $p = 0,798$ ). Das Cronbachsche  $\alpha$  für den ON-Durchmesser ergab 0,72, was im Hinblick auf die geringe Patientenzahl ( $n = 8$ ) genau ist. Im Vergleich zu den Basismessungen waren die FA-Werte des Sehnervs nach der LP signifikant geringer ( $p = 0,038$ ). Im Gegensatz dazu blieb die Analyse der MD-Werte des Sehnervs durch die LP unbeeinflusst ( $p = 0,382$ ). Das Cronbachsche  $\alpha$  für die FA-Werte lag hier bei 0,48. Die Studie legt nahe, dass sich in der MRT beobachtete Veränderungen des ON und klinische Symptome

(Kopfschmerzen und Begleitsymptome) innerhalb von Stunden nach Drucknormalisierung verbessern können.

### 4.3 Studie III

Basierend auf einem früheren Fallbericht der Studiengruppe (12) wurde die damals festgelegte Hypothese, dass eine Reduktion des ICP durch eine LP zu einem verbesserten Geruchsempfinden führt, getestet. 14 Patienten mit IIH, 14 neurologische Kontrollpatienten und 14 gesunde Teilnehmer, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI auf die IIH-Patienten abgestimmt waren, wurden in die Studien aufgenommen. Die durchschnittliche Zeit seit der Erstdiagnose der IIH betrug 9,6 Monate (Median: 5,5 Monate; Zeitspanne: 0-60 Monate).

Patienten der neurologischen Kontrollgruppe hatten folgende Diagnosen:

- Spannungskopfschmerz (n = 3)
- Ischämischer Schlaganfall (n = 2)
- Migräne mit Aura (n = 1)
- Cluster-Kopfschmerz (n = 1)
- Vestibuläre Neuritis (n = 1)
- Polyneuropathie (n = 1)
- Primäre progressive Multiple Sklerose (n = 1)
- Kontroll-LP 6 Monate nach Behandlung bei viraler Meningitis (n = 1)
- Autoimmun Enzephalitis (n = 1)
- Optikusneuritis (n = 1)
- Venöse Sinusthrombose (n = 1)

Keiner der neurologischen Kontrollpatienten zeigte einen bedeutsam erhöhten Hirndruck. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Alter, Geschlecht oder Raucherstatus zwischen den Gruppen (je  $p > 0,05$ ). Der BMI der neurologischen Kontrollgruppe war signifikant geringer im Vergleich zu den IIH-Patienten sowie zu den gesunden Studienteilnehmern (je  $p < 0,001$ ). Eine Übersicht der klinischen Parameter ist in Tabelle neun dargestellt.

Tabelle 9: Soziodemographische und klinische Variablen der Studienteilnehmer der Studie III (45). Alter, Body-Mass-Index (BMI), Zeit nach Erstdiagnose (ED) der Idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH) und Sehnervenscheiden-Durchmesser (ONS-Ø) werden als Median ( $\tilde{x}$ ), Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) angegeben,  $n$  entspricht der Anzahl,  $n_R$  der Anzahl der Raucher\*innen.

	IIH-Patienten			neurologische Kontrolle			gesunde Kontrolle		
	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	$\sigma$	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	$\sigma$	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	$\sigma$
<b>n</b>	14			14			14		
<b>n der ♀</b>	10			8			8		
<b>n<sub>R</sub></b>	5			5			5		
<b>Alter (a)</b>	33,5	36,9	11,5	46,0	46,0	12,6	39,0	40,5	11,3
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	34,5	36,4	9,5	24,5	25,3	4,0	36,9	37,9	6,8
<b>Zeit nach ED der IIH (Monate)</b>	5,5	9,6	9,7	nicht anwendbar			nicht anwendbar		
<b>ONS-Ø (mm)</b>	5,3	5,5	0,8	nicht anwendbar			nicht anwendbar		

Das Intervall zwischen der ersten (t1) und der zweiten (t2) Geruchstestung unterschied sich nicht signifikant zwischen IIH-Patienten (im Durchschnitt: 57,8 h) und gesunden Studienteilnehmern (im Durchschnitt: 60,1 h) ( $p > 0,05$ ). Das Intervall der neurologischen Kontrollgruppe (im Durchschnitt: 33,6 h) war im Vergleich zur IIH-Gruppe etwas kürzer ( $p = 0,044$ ). Die Länge zwischen der LP und dem zweiten Geruchstest bei IIH-Patienten (im Durchschnitt: 18,1 h) und neurologischen Kontrollprobanden (im Durchschnitt: 14,3 h) war ähnlich ( $p > 0,05$ ).

Tabelle 10: Zeitintervalle und Liquordrücke aller Probanden der Studie III (45). Die Ergebnisse sind als Median ( $\tilde{x}$ ), Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) angegeben, IIH = Idiopathische intrakranielle Hypertension, t2 = zweiter Geruchstest.

	Patienten mit IIH			Neurologische Kontrollgruppe			Gesunde Kontrollgruppe		
	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	$\sigma$	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	$\sigma$	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	$\sigma$
<b>Liquor-Öffnungsdruck (cmH<sub>2</sub>O)</b>	27,5	30,3	8,9	15,5	16,3	3,0	nicht anwendbar		
<b>Liquor-Drainage (ml)</b>	19,0	19,7	6,8	3,0-5,0			nicht anwendbar		
<b>Liquor-Enddruck (cmH<sub>2</sub>O)</b>	11,3	11,6	3,5	nicht anwendbar			nicht anwendbar		
<b>Zeit zwischen den Geruchstests (h)</b>	49,8	57,8	33,2	29,0	33,6	13,1	66,0	60,1	14,6
<b>Zeit zwischen der Liquorpunktion und t2 (h)</b>	17,5	18,1	3,8	16,5	14,3	8,3	nicht anwendbar		

Basierend auf normativen Daten zu Alter und Geschlecht hatten 43 % der IIH-Patienten, 29 % der neurologischen Kontrollpatienten, aber nur 7 % der gesunden Kontrollprobanden eine Hyposmie. Darüber hinaus zeigten 86 % der IIH-Patienten, 64 % der neurologischen Kontrollpatienten und 21 % der gesunden Teilnehmer eine unterdurchschnittliche Geruchsfunktion. Obwohl nur 21 % (n = 3) der IIH-Patienten von ihrem Geruchsverlust wussten, berichteten alle IIH-Patienten über eine deutlich subjektive Verbesserung des Geruchsinns nach der LP. Nach erneuter Testung war der Anteil der Patienten mit Hyposmie in der IIH-Gruppe auf 7 % gesunken, während 21 % der neurologischen Patienten und 7 % der gesunden Probanden immer noch Hyposmien zeigten. Eine Verbesserung im TDI-Score um 5,5 Punkte oder sogar noch mehr ist mit einer relevanten Verbesserung der Geruchsfunktion assoziiert, die von der Mehrheit der Patienten auch als solche wahrgenommen wird (46). Während 43 % (n = 6) der IIH-Patienten eine derartige Verbesserung erzielten, erreichte keiner der neurologischen Patienten und keiner der gesunden Probanden diesen Grenzwert.

*Tabelle 11: Einzelergebnisse der Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension bei den Geruchstests (TDI; T, D, I) vor (t1) und nach (t2) Liquorpunktion sowie der Durchmesser (Ø) der Sehnervenscheide (ONS) und die Liquordrücke aus der Studie III (45).*

Patient	TDI t1			ONS-Ø (mm)	Liquor-Öffnungsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	Liquor-Drainage (ml)	Liquor-Enddruck (cmH <sub>2</sub> O)	TDI t2		
	T	D	I					T	D	I
1	27			4,9	50	15	15,0	41		
	5	10	12					11	14	16
2	35			4,5	28	18	12,0	41		
	9	13	13					10	16	15
3	23			6,9	43	20	10,5	25		
	4	11	8					3	9	13
4	28			6,4	30	25	8,0	35		
	2	11	15					6	14	15
5	31			5,8	26	30	15,0	33		
	7	13	11					6	15	12
6	34			5,0	27	30	5,0	39		
	7	13	14					9	14	16
7	35			6,3	23	10	15,0	38		
	7	15	13					10	14	14
8	32			5,7	26	12	8,0	32		
	4	14	14					4	14	14

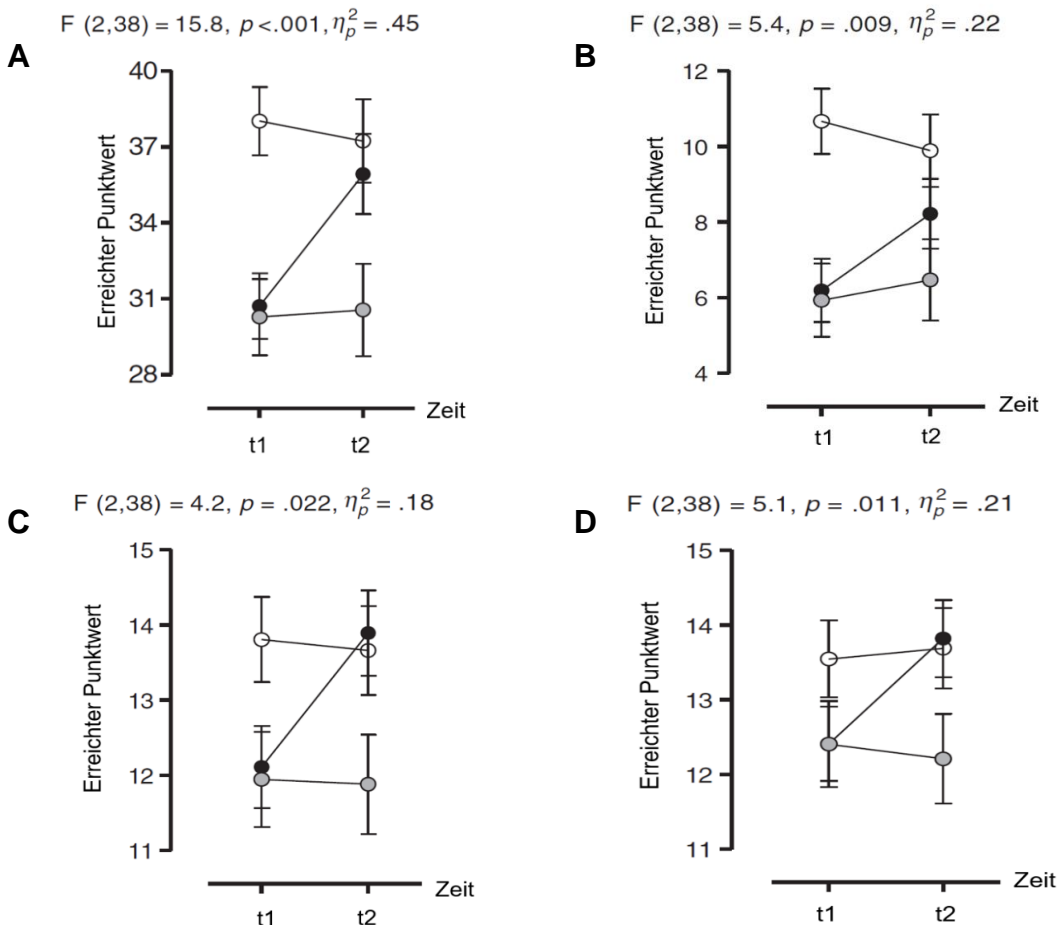
Patient	TDI t1			ONS- Ø (mm)	Liquor- Öffnungsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	Liquor- Drainage (ml)	Liquor- Enddruck (cmH <sub>2</sub> O)	TDI t2		
	T	D	I					T	D	I
9	31			4,9	17*	10	10,0	36		
	5	12	14					6	15	15
10	32			6,4	25	16	11,5	38		
	5	14	13					7	16	15
11	30			5,0	31	25	11,0	35		
	5	11	14					7	15	13
12	24			4,7	43	23	17,0	35		
	1	11	12					9	13	13
13	28			4,9	27	25	9,0	33		
	10	9	9					11	12	10
14	33			5,6	28	17	15,0	39		
	10	11	12					12	14	13

*\*Bei diesem Patienten ergab vier Monate zuvor eine LP einen CSF-Öffnungsdruck von 32 cmH<sub>2</sub>O. Bei der Aufnahme in die Studie berichtete der Patient trotz Therapie mit Acetazolamid erneut über Kopfschmerzsymptome wie bei der Erstmanifestation der IIH und die MRT-Untersuchung ergab einen erhöhten Durchmesser der Sehnervenscheide. Insgesamt stimmte die Präsentation des Patienten am besten mit der IIH überein.*

Es wurden vier separate Analysen als abhängige Variablen mit dem zusammengesetzten TDI-Score und den einzelnen drei Untertests durchgeführt. Alle Analysen offenbarten eindeutige Interaktionseffekte zwischen den Riechtestungen. Paarweise Vergleiche demonstrieren, dass der zusammengesetzte TDI-Score und der Schwellenwert-Untertest in der IIH-Gruppe und der neurologischen Kontrollgruppe zu Studienbeginn niedriger waren als bei den gesunden Studienteilnehmern (alle Vergleiche:  $p < 0,002$ ). Ebenso zeigten IIH-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine beeinträchtigte Geruchsfunktion im Diskriminierungsuntertest ( $p = 0,029$ ). Der zusammengesetzte TDI-Score änderte sich nicht signifikant von t1 zu t2, weder in der neurologischen ( $p = 0,772$ ) noch in der gesunden Gruppe ( $p = 0,369$ ). Gleiches galt auch für die drei Untertests (alle Vergleiche:  $p > 0,05$ ). Im Gegensatz dazu verbesserten sich IIH-Patienten in allen Scores (alle Änderungen:  $p < 0,003$ ;  $\eta^2_p > 0,22$ ), wobei der zusammengesetzte TDI-Score einen eindeutigen Effekt von  $\eta^2_p = 0,51$  ( $p < 0,001$ ) zeigte. Die Wahrscheinlichkeit eines Typ-1-Fehlers scheint eher gering zu sein. Darüber hinaus zeigte eine Post-hoc-Leistungsanalyse mit \*G Power (43), dass mit

einer Stichprobengröße von  $n = 42$ , aufgeteilt in drei Gruppen und zwei Messungen (interkorreliert um  $r = 0,70$ ), Zwei-Gruppen-Effekte von  $\eta^2 = 0,035$  mit einem  $\alpha$  von  $0,05$  und einer Potenz von  $0,80$  festgestellt wurden. Dies deutet auf kleine bis mäßige Effekte hin. Ein höherer CSF-Öffnungsdruck war mit einer stärkeren Verbesserung der Geruchsfunktion in der IIH-Gruppe (zusammengesetzter TDI-Score:  $r = 0,609$ ;  $p = 0,021$ ; Untertest T:  $r = 0,509$ ,  $p = 0,063$ ; Untertest D:  $r = 0,011$ ,  $p = 0,971$ ; Untertest I:  $r = 0,557$ ,  $p = 0,038$ ), jedoch nicht in der neurologischen Kontrollgruppe (je  $p > 0,3$ ) verbunden. Die Effektgröße der Korrelation zwischen Liquoröffnungsdruck und Verbesserung der Geruchsfunktion, die mit dem TDI-Score bewertet wurden, blieb in der IIH-Gruppe nahezu unverändert, wenn Alter und BMI für die Verwendung einer partiellen Korrelation kontrolliert wurden ( $r = 0,603$ ;  $p = 0,038$ ).

Abbildung 10: Darstellung des Punktwertes im Geruchstest (Y-Achse) vor ( $t_1$ ) und nach ( $t_2$ ) der Liquorpunktion (X-Achse) in Studie III (45). A: zusammengesetzter Geruchstest, B: Schwellenwert-Test, C: Diskriminations-Test, D: Identifizierungs-Test,  $\circ$  = neurologische Kontrollgruppe,  $\oplus$  = gesunde Kontrollgruppe,  $\bullet$  = Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension,  $F$  = F-Test,  $p$  = Signifikanz,  $\eta^2_p$  = Effektstärke





## 5 Diskussion

### 5.1 Studie I

Ziel der Studie war die Überprüfung, ob eine IIH mit mikrostrukturellen Anomalien von ON und ONS, als Resultat eines chronisch erhöhten ICPs, assoziiert ist. Des Weiteren wurde eine potentielle Korrelation zu morphometrischen und klinischen Befunden analysiert. Die MRT-Bilder sind von steigender Wichtigkeit für die diagnostische Aufarbeitung und die klinischen Kontrolluntersuchungen. Sie ersetzen aber aktuell nicht die Messung des Liquoröffnungsdrucks. Bildgebende Zeichen, wie strukturelle Anomalien der Hypophyse und der ONS, sind üblicherweise mit einer IIH assoziiert. Sie erreichen jedoch noch keine Spezifität, die es zuverlässig ermöglicht, klinische Schlussfolgerungen zu ziehen. Sehstörungen als Hauptsymptome von IIH stellen in den meisten Fällen eine direkte Folge des Papillenödems dar, welches aus dem erhöhten Liquordruck und der druckinduzierten Abnahme des axoplasmatischen Flusses resultiert. Die Verschlechterung der Sehschärfe und der funktionellen Leitfähigkeit des ON sind normalerweise durch ophthalmologische Messungen und die Bewertung durch visuell evozierte Potenziale beurteilt. In dieser Studie wurde demonstriert, dass die makroskopischen Veränderungen des ON und der ONS von mikrostrukturellen Abnormalitäten begleitet werden. Es wird vermutet, dass die mikrostrukturellen Abnormalitäten die zugrunde liegende Ursache für Funktionsstörungen des ON sind. In Übereinstimmung mit morphologischen Messungen, welche keine Veränderungen im optischen Trakt zeigten, konnten mit einem DTI-basierten Ansatz in diesem Bereich keine signifikanten Änderungen beobachtet werden. Die Studienergebnisse zeigen allerdings, dass mikrostrukturelle Anomalien des ON mit morphologischen Veränderungen der ONS korrelieren. Interessanterweise konnte keine Korrelation zwischen mikrostrukturellen Abnormalitäten und anderen morphometrischen Veränderungen, wie der Hypophysenhöhe oder klinischen Symptomen, einschließlich der KSI identifiziert werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass mikrostrukturelle und klinische Anomalien dem erhöhten Hirndruck mit einer signifikanten Verspätung folgen. Die fehlende Korrelation von makro- und mikrostrukturellen Abnormalitäten mit dem Liquoröffnungsdruck und der KSI können darauf zurückgeführt werden, dass diese Parameter über relativ kurze Zeiträume erheblich variieren können. Einerseits legt die Studie mikrostrukturelle

Anomalien dar, die höchstwahrscheinlich zu einer funktionellen Verschlechterung des Sehvermögens führen, andererseits erklärt sie das Papillenödem als zugrundeliegenden Mechanismus. Angesichts dieser Tatsache kann postuliert werden, dass eine IIH mit einer erhöhten Wasserdiffusion im Gehirn verbunden ist und der transepidermale Fluss intrazelluläre Wasseransammlungen und interstitielle Hirnödeme induzieren kann (47). Diese Hypothese wird unterstützt durch eine Studie, welche zeigt, dass sich geringe FA-Werte, die bei vasogenen Hirnödemen gemessen wurden, nach Auflösung des Ödems nicht erholen (48). Andere Mechanismen, wie gestörter zerebraler Blutfluss und zerebrales Blutvolumen können von erheblicher Relevanz sein. Es bleibt unklar, in welchem Ausmaß das Gehirn in vivo komprimierbar ist und ob die Ventrikelmorphologie durch den erhöhten ICP beeinflusst wird. MD-Veränderungen bei Normaldruckhydrocephalus-Patienten scheinen beispielsweise ein höheres Risiko für mikrostrukturelle Veränderungen aufzuzeigen, wenn intrakranielle Druckveränderungen vorliegen (49, 50).

## **5.2 Studie II**

In Studie II wurden die IIH-bedingten Veränderungen des Sehnervs und der ONS, sowie deren Entwicklung nach Normalisierung des ICP beurteilt. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des ICP durch eine LP bei Patienten mit IIH keine Verringerung des ON- und des ONS-Durchmessers innerhalb des kurzen Zeitrahmens von 26 h (im Durchschnitt: 15:54 h) bewirkt, mikrostrukturelle Abnormalitäten aber rückgängig gemacht werden können. Der Anstieg des Liquordrucks innerhalb der Sehnervenscheide tritt mit einer erheblichen Verzögerung im Vergleich zum intrakraniellen Liquordruck auf. Die Vermutung liegt nahe, dass bei Druckentlastung die Ausdehnung des komprimierten Nervs zeitverzögert auftritt. Aus klinischer Sicht ist die potentielle Reversibilität dieser Befunde nach Normalisierung des ICP aber deutlich wichtiger. Während eine steigende Anzahl an Publikationen eine Verbesserung insbesondere der transversalen Sinusvenenstenosen (25) berichtet, bleiben strukturierte prospektive Studien in Bezug auf ON und ONS rar. Darüber hinaus ergab die DTI-Analyse des ON, dass eine Reduktion des Liquordrucks eine Abnahme der FA-Werte induziert. Dies deutet darauf hin, dass ein erhöhter ICP die mikrostrukturelle Integrität des ON beeinflusst. Die druckinduzierte Kompression des ON-Gewebes führt zu einer Erhöhung der Direktionalität der Molekulardiffusion. Eine Konsequenz, die sich

innerhalb von Stunden nach Druckentlastung umkehrt und sich in verringerter Richtungseinschränkung der Molekulardiffusion widerspiegelt. In Kontrast dazu blieben die MD-Werte des ON nach der LP, ebenso wie die metrischen T2-Werte, unbeeinflusst. Das weist darauf hin, dass die Funktionsstörung wahrscheinlich keinen ödematösen Prozess beinhaltet. Das druckinduzierte Ödem scheint somit auf die prälaminaire Papille und Netzhaut beschränkt zu sein (51), ohne den postlaminaren myelinisierten Teil des ON zu beeinflussen (52). Der prälaminaire erhöhte Gewebedruck führt zu einem Ungleichgewicht des intraaxonalen Druckgradienten, welcher den axoplasmatischen Fluss zu Gunsten einer axoplasmatischen Stase im Sehnervenkopf beeinflusst. Diese führt wiederum zu einer Schwellung des Sehnervenkopfes und der Papille, die unbehandelt in Netzhautblutungen und -ischämien und schließlich in einer Atrophie der Papille enden kann. Der physiologische axoplasmatische Fluss hängt von dem intraaxonalen Druckgradienten zwischen dem okulärem Teil des ON und dem extraokulären Teil des ON ab. Die Erhöhung des intrakraniellen- und Sehnervenscheiden-Liquordrucks führt zu einem Anstieg des retrolaminaren Gewebedruckes. Dies spiegelt sich in den DTI-Messungen wider. Die langsame Geschwindigkeit des axoplasmatischen Flusses und die damit benötigte Zeit, um bei mechanischer Obstruktion eine axoplasmatische Stase und ein Ödem zu erzeugen, sowie die kapilläre Kommunikation des Liquors im Sehnervkanal, erklären die Verzögerung zwischen der Erhöhung des Hirndrucks und des Papillenödems. Sie zeigen, warum diese Veränderungen nur bei chronischen, nicht aber bei akuten Erhöhungen des Hirndrucks beobachtet werden (53).

Während die Prävalenz der Begleitsymptome (Übelkeit, Photo-, Phono- und Osmophobie) und der trigeminoautonomen Symptome bei der Erstvorstellung der IIH-Patienten ähnlich der von Yri et al.(10, 54) waren, zeigt die Studie II, dass bis auf die Lichtempfindlichkeit alle Symptome innerhalb von Stunden nach ICP-Normalisierung verschwinden. Interessanterweise beobachteten Yri et al., dass trotz der Normalisierung des ICP Kopfschmerzen und Begleitsymptome einen Monat nach Druckentlastung bestehen bleiben oder zurückkehren können (9, 10, 54). Die Beobachtungen legen nahe, dass Liquordruckentlastung eine kurzfristige Verbesserung von Kopfschmerzen und Begleitsymptomen hervorruft. Diese könnten jedoch durch die Erwartung der Patienten auf eine Verbesserung erklärt werden und würden bei einer signifikanten Anzahl von Patienten nicht anhalten. Die

Gründe für diesen Rückfall, trotz Normalisierung des Liquordrucks, bleiben spekulativ. Die hierzu aufgestellte These lautet wie folgt: Der initial erhöhte ICP führt zu einer Aktivierung der Trigemini-Neurone. Nach Druckabfall durch die LP kommt es zu einer Regredienz der Kopfschmerzen. Diese kehren zurück, sobald sich die Aktivierungsschwelle der Neurone an die neuen Bedingungen angepasst hat und es somit zu einer anhaltenden Sensibilisierung der Trigemini-Neurone kommt. Die Zeitverzögerung zwischen dem Beginn der Liquordruckerhöhung und der Feststellung dieser strukturellen Veränderungen bleibt unklar (51).

### **5.3 Studie III**

Studie III ist nach aktuellem Kenntnisstand die erste prospektive Studie an IIH-Patienten, in welcher Veränderungen der Geruchswahrnehmung nach Liquordrainage untersucht wurden. Nach der LP berichteten die Patienten von einer raschen Verbesserung der Riechfunktion innerhalb von durchschnittlich weniger als einem Tag. Bei IIH-Patienten hängt eine Verbesserung der Geruchswahrnehmung somit mit der CSF-Drainage zusammen. Dieser Effekt erscheint spezifisch für IIH-Patienten und wurde bei neurologischen Kontrollpatienten mit einem ähnlichen Grad an Hyposmie nicht beobachtet. Im Rahmen der Untersuchung wurde festgelegt, dass diese spezifische Kontrollgruppe mit einbezogen wird, um einen möglichen Effekt des LP-Verfahrens als solches auf die Riechleistung abzuschätzen. Die Studie bestätigt daher die Vermutung, dass eine olfaktorische Beeinträchtigung ein übliches Merkmal einer IIH ist. Die große Mehrheit an Patienten in der IIH-Stichprobe zeigte eine unterdurchschnittliche Geruchsfunktion. Darüber hinaus litten 43 % der IIH-Patienten an einer Hyposmie. Interessanterweise waren sich anfangs die meisten Patienten ihrer verminderten Geruchsfunktion nicht bewusst. Frühere Untersuchungen legen nahe, dass eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hyposmie häufig vorkommt (13, 16, 55). Es konnte gezeigt werden, dass die IIH-Patienten nach der LP eine Geruchsfunktion erreichten, welche mit der von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollprobanden vergleichbar ist. Die Arbeit ist ebenso der erste Bericht, der zeigt, dass die Geruchsfunktion in IIH-Patienten innerhalb weniger Stunden nach einem Absenken des Liquordrucks durch die LP wiederhergestellt werden kann. Daraus kann geschlossen werden, dass die IIH-bedingte Geruchsstörung generell behandelbar ist und in Relation zum erhöhten Liquordruck steht. Die Absenkung des erhöhten Liquordrucks würde somit eine Rolle in der Normalisierung des

Riechens spielen. Insbesondere IIH-Patienten mit stark erhöhtem ICP könnten von einer Verbesserung der Geruchsfunktion nach der LP profitieren. Interessanterweise scheint dieser Zusammenhang bei IIH relativ spezifisch für olfaktorische Dysfunktionen zu sein. Dies ist klinisch relevant, da der Geruchssinn eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme und Ernährungsgewohnheiten spielt, welche wiederum zu erhöhtem Gewicht und Adipositas führen können. Die Normalisierung des ICP bei IIH-Patienten stellt somit einen denkbaren Lösungsansatz beider Probleme dar. Auch die Erkennung von Gefahren, Steuerung sozialer Interaktionen und Beeinflussung emotionaler Zustände werden durch Gerüche gelenkt (56). Die relativ niedrigen TDI-Scores, die bei den neurologischen Kontrollpatienten beobachtet wurden, unterstreichen die Dringlichkeit, dass olfaktorischen Symptomen bei neurologischen Patienten, insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen (57), mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. Eine Verschlechterung der Geruchskapazität im zunehmenden Alter ist gut belegt (41, 42). Zwischen den drei Studiengruppen gab es jedoch keine statistisch signifikanten Altersunterschiede. Zusammenfassend zeigten weder gesunde Teilnehmer noch neurologische Kontrollen beim zweiten Geruchstest eine verbesserte Riechleistung. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die signifikante Verbesserung der Riechfunktion bei IIH-Patienten nicht auf Lerneffekte oder andere Effekte der LP neben der Entfernung von CSF zurückzuführen ist.

In Übereinstimmung mit den erreichten Ergebnissen zeigten Bershad et al., dass eine Neigung des Kopfes nach unten, welche die Verlagerung der Flüssigkeit nach vorne und einen erhöhten Hirndruck fördert, die olfaktorische Beeinträchtigung bei der IIH verschlimmert (16). Daher kann angenommen werden, dass der Effekt der CSF-Entfernung weit über die Liquordrucksenkung hinausgeht. Johnston et al. vermuten, dass die Wirkung einer einzelnen Spinalpunktion auf den Liquordruck bei bestimmten Patienten möglicherweise nur einige Stunden anhält (58). Es ist daher wahrscheinlich, dass die Ergebnisse auch auf funktionelle Effekte zweiter Ordnung zurückzuführen sind. Die Studienergebnisse legen nahe, dass in der Behandlung von IIH-Patienten Geruchstests als zusätzliches Element zur Beobachtung der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden sollte. Das Hauptergebnis, welches sowohl die Änderung im zusammengesetzten TDI-Score in der IIH-Patientengruppe als auch die Veränderung in allen Untertests (T; D; I) ist, zeigt eine vergleichsweise

gute Effektgröße. IIH-Patienten verbesserten sich in allen Tests (alle Änderungen:  $p < 0,003$ ;  $\eta^2_p > 0,22$ ), wobei der zusammengesetzte TDI-Score einen großen Effekt von  $\eta^2_p = 0,51$  ( $p < 0,001$ ) zeigt. Eine weitere unerwartete Beobachtung dieser Studie war, dass sich Geruchsunterscheidung und -identifizierung parallel zu dem erhöhten Schwellenwerttest verbesserten. Geruchsdiskrimination und -identifizierung sind normalerweise eher auf zentrale, als auf periphere Beeinträchtigungen zurückzuführen, weshalb die diesbezüglichen Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind (16).

Insgesamt entspricht das konsistente Ergebnismuster der aufgestellten Hypothese. Aus klinischer Sicht am wichtigsten zeigten die vorliegenden Resultate, dass zumindest bei den hier untersuchten Patienten langfristige strukturelle Veränderungen keine Voraussetzung für eine IIH-bedingte Hyposmie sind. Obwohl das olfaktorische System eine hohe Kapazität zur strukturellen Regeneration besitzt, würden die beteiligten zellulären Mechanismen (z. B. Neuroblastenmigration, Neurogenese) einen Zeitrahmen von Wochen bis Monaten anstelle von Stunden erfordern (59, 60). Es wurde spekuliert, dass ein chronischer Überfluss von Liquor entlang der Riechkolbenscheide der Hyposmie bei IIH zugrunde liegen könnte. Es wird angenommen, dass analoge Mechanismen für die Funktionsstörung anderer Hirnnerven verantwortlich sind (61). Durch Erosion der cribiformen Platte kann ein chronischer Liquorüberfluss sogar zu spontaner Liquorrhinorrhoe führen, einem weiteren nicht seltenen Symptom von IIH (62). Kapoor et al. schlugen vor, dass eine Dysfunktion des ausgedehnten lymphatischen Netzwerkes um die Riechnerven ursächlich mit IIH zusammenhängen könnte (63). Die neusten Erkenntnisse des glymphatischen (System zur Entsorgung zellulärer Abfallstoffe im Zentralnervensystem; Störungen wurden mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht) und lymphatischen Systems des Gehirns haben zu einer verbesserten Hypothese der IIH-Genese geführt, welche sich auf die Überlastung der venoglymphatischen Verbindungen konzentriert (61).

## **5.4 Limitationen**

Eine generelle Einschränkung der vorliegenden Studien ist die relativ geringe Fallzahl. Insbesondere die zweite Studie zeigt mit acht Patienten explorativen Charakter. Die geringe Patientenzahl lässt sich dadurch erklären, dass die eingeschlossenen Patienten nicht vorbehandelt sein durften und es sich bei der IIH

um ein seltenes Krankheitsbild handelt.

#### **5.4.1 Studie I**

Die relativ geringe räumliche Auflösung im DTI ermöglicht keine bessere Unterscheidung der anatomischen Strukturen, insbesondere zwischen ON und ONS. Eine höhere Auflösung könnte bessere anatomische Zuordnungen der mikrostrukturellen Abnormalitäten bieten. Es bleibt unwahrscheinlich, dass sich dadurch normale mikrostrukturelle Gegebenheiten aufzeigen. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus den Einschlusskriterien der gesunden Kontrollgruppe. Diese wurde über den BMI ermittelt und aus ethischen Gründen wurde keine LP durchgeführt, sodass ein möglicherweise vorhandener, erhöhter Hirndruck nicht diagnostiziert werden konnte. Da alle gesunden Probanden keinerlei Zeichen für einen erhöhten Hirndruck zeigten (Kopfschmerzen, Sehstörungen) und eine unauffällige Optische Kohärenztomographie ohne Zeichen eines Papillenödems hatten, erscheint dies allerdings unwahrscheinlich. Schließlich wurden aufgrund der von der Ethikkommission auferlegten Einschränkungen Time-of-Flight-Magnetresonanzvenographien anstelle von kontrastmittelverstärkten Methoden verwendet. Daher wurden möglicherweise kleine venöse Pathologien übersehen, welche auf eine sekundär intrakranielle Hypertension hindeuten könnten.

#### **5.4.2 Studie II**

Die DTI-Ergebnisse sind angesichts der begrenzten Anzahl von Patienten nur wenig aussagekräftig signifikant. Des Weiteren ist das Fehlen einer Kontrollgruppe ein limitierender Faktor. Um die FA-Werte auszuwerten, müssten sie in Bezug auf Anatomie, Pathologie und Erhöhung des intra- und extrazellulären Wassergehaltes interpretiert werden. Aufgrund des Größenunterschiedes zwischen den Axonen und den Voxeln ist es mittels DTI ausschließlich möglich die Mikrostruktur des ON aus makroskopischer Sicht zu beurteilen. Darüber hinaus kann ein einzelnes Voxel aus Faserstrukturen mit unterschiedlicher räumlicher Ausrichtung bestehen. Dies führt zu einer Durchschnittszunahme des FA und ist nicht auf Veränderung der axonalen Struktur zurückzuführen. Daher ist die FA nicht immer ein verlässlicher Marker für die Integrität der weißen Substanz und muss mit Vorsicht interpretiert werden, insbesondere in Bezug auf klinische Daten (64, 65). Während das Papillenödem der

Patienten vor der LP durch eine ophthalmologische Untersuchung diagnostiziert wurde, erfolgte nach der LP keine erneute Evaluierung des Befundes. Daher konnte die Veränderung des Sehnervs, welche durch Änderungen der FA in Bezug auf das Papillenödem gemessen wurde, nicht untersucht werden. In Anbetracht des Pathomechanismus ist es jedoch sehr unwahrscheinlich, dass sich das Papillenödem in einem so kurzem Zeitrahmen trotz der im Sehnerv gemessenen Unterschiede signifikant verbessert hätte. In Bezug auf die klinischen Ergebnisparameter wäre eine objektivere Bewertung der Kopfschmerzen und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität wünschenswert gewesen. Angesichts der Konzentration auf die Kurzzeiteffekte nach der LP gab es keinen längeren Nachbeobachtungszeitraum, der es erlaubt hätte, strukturierte Fragebögen zur Lebensqualität oder -einschränkung zu verwenden.

### **5.4.3 Studie III**

In dieser Studie sollte berücksichtigt werden, dass Kopfschmerzsymptome möglicherweise die Geruchsleistung beeinträchtigen können. Für zukünftige Studien an IIH-Patienten könnte es daher sinnvoll sein, beide Symptome (Kopfschmerzen mit seinen Begleiterscheinungen und Geruchsstörungen) sowohl in Relation zueinander, als auch im Zusammenhang mit dem Liquordruck zu untersuchen. Die relativ geringe Menge an CSF, die bei der routinemäßigen diagnostischen LP der neurologischen Patienten entfernt wurde (zwischen 3 und 5 ml), spiegelt möglicherweise die Konsequenzen der Entfernung von viel größeren Mengen an CSF, wie bei therapeutischen LPs bei IIH-Patienten üblich, nicht vollständig wider. Um dieser Kritik zu begegnen, sollten zukünftige Studien Patienten, die an Normaldruckhydrocephalus leiden, als neurologische Kontrollgruppe einbeziehen, da diese bei der diagnostischen LP üblicherweise größere Mengen an Liquor punktiert bekommen. Ebenso muss die Gültigkeit des „Sniffin´ Sticks“-Verfahrens in anderen Populationen als gesunden Kontrollgruppen weiter untersucht werden. Schließlich sollte angemerkt werden, dass keine genaue Raucheranamnese erhoben wurde.



## 5.5 Fazit und Ausblick

Bisher gab es noch keine prospektiven Studien bezüglich des kurzzeitigen Effekts von Drucknormalisierung bei IIH-Patienten. Die hier vorgelegten Ergebnisse werfen ein neues Licht auf die Pathophysiologie der Zirkulation der Cerebrospinalflüssigkeit bei diesen Patienten. Viele erleben eine vorübergehende Besserung der Symptome nach der LP. Da diese, insbesondere bei Kopfschmerzen, allerdings sehr subjektiv ist, bedarf es in Zukunft validierter und objektiver Messmethoden. Der fehlende Zusammenhang zwischen CSF-Öffnungsdruck und Kopfschmerzverbesserung (66) ist nicht überraschend, da intrakranielle Hypotension nach der LP ebenso Kopfschmerzen verursachen kann (67). Hier ist zur besseren Identifizierung eine genauere Kopfschmerzunterscheidung nötig. Ein entferntes Ziel wäre es, die Rolle von druckinduzierten Ödemen als potentielle Ursache für mikrostrukturelle Schäden aufzuklären. Es bleibt unklar, ob diese Veränderungen ausschließlich die Papille beeinflussen oder ob auch andere Regionen betroffen sein können. Ob der ON in seinem myelinisierten, retrobulbären Segment unter den druckinduzierten mikrostrukturellen Veränderungen des Umgebungsgewebes leidet (39) und ob diese eine direkte Folge des erhöhten ICP sind, bleibt weiterhin ungeklärt. Auch wurde noch nicht untersucht, wie lange es braucht, um ein Papillenödem zu entwickeln. Die langsame Entwicklung legt nahe (51), dass entweder eine Erhöhung des ICP zu einem verzögerten Druckanstieg im cerebrospinalen Raum um den Sehnerv herum führt oder dass zusätzliche Mechanismen, welche über direkte druckinduzierte Effekte hinausgehen, die funktionellen Veränderungen ergänzen. Basierend auf den Forschungen im Gebiet des Geruchssinns sollte dieser für die Beurteilung der Krankheitsaktivität bei IIH verstärkt eingesetzt werden (12-14, 16, 55). Die vorliegenden Ergebnisse haben Auswirkungen auf die Pathophysiologie der Geruchsstörung bei IIH. Der mögliche Zusammenhang zwischen neurologischen, visuellen und olfaktorischen IIH-Merkmalen stellt einen Bestandteil kommender Studien dar.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2018;38(1):1-211.
2. McCluskey G, Doherty-Allan R, McCarron P, Loftus AM, McCarron LV, Mulholland D, McVerry F, McCarron MO. Meta-analysis and systematic review of population-based epidemiological studies in idiopathic intracranial hypertension. *European journal of neurology*. 2018;25(10):1218-27.
3. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81(13):1159-65.
4. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *The Lancet Neurology*. 2016;15(1):78-91.
5. Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jensen RH, Sinclair AJ. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):93.
6. deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapien in der Neurologie , Idiopathische Intrakranielle Hypertension (IIH) March 2019 [Available from: [https://www.dgn.org/images/030093\\_LL\\_IIH\\_2019.pdf](https://www.dgn.org/images/030093_LL_IIH_2019.pdf)].
7. Madriz Peralta G, Cestari DM. An update of idiopathic intracranial hypertension. *Current opinion in ophthalmology*. 2018;29(6):495-502.
8. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, McDermott MP. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA neurology*. 2014;71(6):693-701.
9. Yri HM, Jensen RH. Idiopathic intracranial hypertension: Clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. A case-control study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2015;35(7):553-62.
10. Yri HM, Ronnback C, Wegener M, Hamann S, Jensen RH. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study. *European journal of neurology*. 2014;21(12):1458-64.
11. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Idiopathic intracranial hypertension. *Acta neurologica Scandinavica*. 2010;121(2):71-82.
12. Becker N, Kronenberg G, Harms L, Wiener E, Kreutz K, Eltiri A, Schmidt F, Hoffmann J, Kunte H. Rapid improvement of olfaction after lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *Headache*. 2016;56(5):890-2.
13. Kunte H, Schmidt F, Kronenberg G, Hoffmann J, Schmidt C, Harms L, Goektas O. Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2013;81(4):379-82.
14. Schmidt C, Wiener E, Hoffmann J, Klingebiel R, Schmidt F, Hofmann T, Harms L, Kunte H. Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension. *PLoS one*. 2012;7(4):e35221.

15. Yri HM, Fagerlund B, Forchhammer HB, Jensen RH. Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective case-control study. *BMJ open*. 2014;4(4):e004376.
16. Bershada EM, Urfy MZ, Calvillo E, Tang R, Cajavilca C, Lee AG, Venkatasubba Rao CP, Suarez JI, Chen D. Marked olfactory impairment in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(9):959-64.
17. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, Krishnan A, Chavda SV, Ramalingam S, Edwards J, Hemmings K, Williamson M, Burdon MA, Hassan-Smith G, Digre K, Liu GT, Jensen RH, Sinclair AJ. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(10):1088-100.
18. Hoffmann J, Schmidt C, Kunte H, Klingebiel R, Harms L, Huppertz HJ, Ludemann L, Wiener E. Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysis in idiopathic intracranial hypertension. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(3):513-8.
19. Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, Sato R, Ishikawa M, Sawaura H, Hori M, Mizusawa H. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(1):97-103.
20. El-Rafei A, Engelhorn T, Warntges S, Dorfler A, Hornegger J, Michelson G. Glaucoma classification based on visual pathway analysis using diffusion tensor imaging. *Magnetic resonance imaging*. 2013;31(7):1081-91.
21. Schoth F, Burgel U, Dorsch R, Reinges MH, Krings T. Diffusion tensor imaging in acquired blind humans. *Neuroscience letters*. 2006;398(3):178-82.
22. Salmela MB, Cauley KA, Nickerson JP, Koski CJ, Filippi CG. Magnetic resonance diffusion tensor imaging (MRDTI) and tractography in children with septo-optic dysplasia. *Pediatric radiology*. 2010;40(5):708-13.
23. Rohr AC, Riedel C, Fruehauf MC, van Baalen A, Bartsch T, Hedderich J, Alfke K, Doerner L, Jansen O. MR imaging findings in patients with secondary intracranial hypertension. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011;32(6):1021-9.
24. Bono F, Salvino D, Tallarico T, Cristiano D, Condino F, Fera F, Lanza P, Lavano A, Quattrone A. Abnormal pressure waves in headache sufferers with bilateral transverse sinus stenosis. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010;30(12):1419-25.
25. Scoffings DJ, Pickard JD, Higgins JN. Resolution of transverse sinus stenoses immediately after CSF withdrawal in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(8):911-2.
26. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, Jacks A, Lawden M, Clarke CE, Stewart PM, Walker EA, Tomlinson JW, Rauz S. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c2701.
27. Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, Kupersmith MJ. Effect of acetazolamide on visual

function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Jama*. 2014;311(16):1641-51.

28. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurologic clinics*. 2010;28(3):593-617.

29. Fridley J, Foroozan R, Sherman V, Brandt ML, Yoshor D. Bariatric surgery for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neurosurgery*. 2011;114(1):34-9.

30. Hoffmann J, Huppertz HJ, Schmidt C, Kunte H, Harms L, Klingebiel R, Wiener E. Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33(13):1075-84.

31. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33(9):629-808.

32. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA. White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? *NeuroImage*. 2003;20(3):1601-8.

33. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*. 2012;62(2):782-90.

34. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*. 2009;45(1 Suppl):S173-86.

35. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, Gee JC. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE transactions on medical imaging*. 2010;29(6):1310-20.

36. Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, Ades-Aron B, Sijbers J, Fieremans E. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *NeuroImage*. 2016;142:394-406.

37. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*. 2002;17(3):143-55.

38. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*. 2006;31(4):1487-505.

39. Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, Kreutz KM, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. Does IHH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. *Headache*. 2017;57(5):746-55.

40. Hoffmann J, Kreutz KM, Csapo-Schmidt C, Becker N, Kunte H, Fekonja LS, Jadan A, Wiener E. The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):59.

41. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hahner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2019;276(3):719-28.

42. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2007;264(3):237-43.
43. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. 2007;39(2):175-91.
44. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. *Critical care (London, England)*. 2004;8(6):508-12.
45. Becker NJ, Enge S, Kreutz KM, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2020:333102420908875.
46. Gudziol V, Lotsch J, Hahner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope*. 2006;116(10):1858-63.
47. Sorensen PS, Thomsen C, Gjerris F, Henriksen O. Brain water accumulation in pseudotumour cerebri demonstrated by MR-imaging of brain water self-diffusion. *Acta neurochirurgica Supplementum*. 1990;51:363-5.
48. Zhao FY, Kuroiwa T, Miyasakai N, Tanabe F, Nagaoka T, Akimoto H, Ohno K, Tamura A. Diffusion tensor feature in vasogenic brain edema in cats. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2006;96:168-70.
49. Ivkovic M, Liu B, Ahmed F, Moore D, Huang C, Raj A, Kovanlikaya I, Heier L, Relkin N. Differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus by MRI mean diffusivity histogram analysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(6):1168-74.
50. Lorberboym M, Lampl Y, Kesler A, Sadeh M, Gadot N. Benign intracranial hypertension: correlation of cerebral blood flow with disease severity. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2001;103(1):33-6.
51. Hayreh SS. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Progress in retinal and eye research*. 2016;50:108-44.
52. Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure. III. A pathologic study of experimental papilledema. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1977;95(8):1448-57.
53. Patterson DF, Ho ML, Leavitt JA, Smischney NJ, Hocker SE, Wijdicks EF, Hodge DO, Chen JJ. Comparison of Ocular Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging for Detection of Increased Intracranial Pressure. *Frontiers in neurology*. 2018;9:278.
54. Yri HM, Wegener M, Sander B, Jensen R. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. *Journal of neurology*. 2012;259(5):886-94.
55. Dotan G, Cohen E, Klein A, Kesler A. Reduced Suprathreshold Odor Identification in Patients with Pseudotumor Cerebri: A Non-Randomized Prospective Study. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2018;20(1):34-7.

56. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schopf V, Mainland JD, Martens J, Ngai J, Duffy VB. Anosmia-A Clinical Review. *Chemical senses*. 2017;42(7):513-23.
57. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, Lopez-Chacon M, Haehner A, Hummel T, Mullol J. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current allergy and asthma reports*. 2018;18(8):42.
58. Johnston I, Paterson A. Benign intracranial hypertension. II. CSF pressure and circulation. *Brain : a journal of neurology*. 1974;97(2):301-12.
59. Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtas S, van Roon-Mom WM, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RL, Eriksson PS. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science (New York, NY)*. 2007;315(5816):1243-9.
60. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical record*. 2002;269(1):33-49.
61. Lenck S, Radovanovic I, Nicholson P, Hodaie M, Krings T, Mendes-Pereira V. Idiopathic intracranial hypertension: The veno lymphatic connections. *Neurology*. 2018;91(11):515-22.
62. Perez MA, Bialer OY, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Primary spontaneous cerebrospinal fluid leaks and idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2013;33(4):330-7.
63. Kapoor KG. Do patients with idiopathic intracranial hypertension suffer from hyposmia? *Medical hypotheses*. 2008;71(5):816-7.
64. Lanfermann H, Schindler C, Jordan J, Krug N, Raab P. Pharmacological MRI (phMRI) of the Human Central Nervous System. *Clinical neuroradiology*. 2015;25 Suppl 2:259-66.
65. Qin YY, Li MW, Zhang S, Zhang Y, Zhao LY, Lei H, Oishi K, Zhu WZ. In vivo quantitative whole-brain diffusion tensor imaging analysis of APP/PS1 transgenic mice using voxel-based and atlas-based methods. *Neuroradiology*. 2013;55(8):1027-38.
66. Yiangou A, Mitchell J, Markey KA, Scotton W, Nightingale P, Botfield H, Ottridge R, Mollan SP, Sinclair AJ. Therapeutic lumbar puncture for headache in idiopathic intracranial hypertension: Minimal gain, is it worth the pain? *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2019;39(2):245-53.
67. Hoffmann J. The utility of the lumbar puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2019;39(2):171-2.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Maria Kreuz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Korrelation und Quantifizierung von Magnetresonanz-Parametern mit klinischen Symptomen bei Patienten mit Idiopathischer intrakranieller Hypertension vor und nach Liquorpunktion*

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum, Unterschrift

# Anteilerklärung an den ausgewählten Publikationen

Katharina Maria Kreutz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

## Publikation 1:

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IIH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

- Datenerfassung und Ausmessung der MRT-Bilder
- Datenkonversion vom DICOM- zu NIFTI-Format
- Aufarbeitung und Auswertung der MRT-Daten durch statistische Analysen mittels FMRIB Software Library
- Überarbeitung des geistigen Inhaltes des Manuskriptes durch Kontrolllesen und Verbesserungsvorschläge
- Endgültige Genehmigung des fertigen Manuskriptes

## Publikation 2:

Hoffmann J\*, **Kreutz KM\***, Csapo-Schmidt C, Becker N, Kunte H, Fekonja LS, Jadan A, Wiener E. **The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension.** The journal of headache and pain. 2019;20(1):59.

\* Jan Hoffmann und Katharina Maria Kreutz haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen. Alle Autoren haben das endgültige Manuskript gelesen und genehmigt. Folgenden Anteil hatte dabei Katharina Maria Kreutz an der Publikation:

- Konzeption der Hypothese und Entwicklung des Studiendesigns gemeinsam mit Dr. med. J. Hoffmann
- Definition der Ein- und Ausschlusskriterien
- Mitwirkung bei der Erstellung des Ethikantrages und der Erstellung des MRT-Protokolls
- Patientenakquise (Telefonate und Anschreiben), Rekrutierung der Probanden, Koordination der Messungen und Untersuchungstermine
- Erstellung des klinischen Fragebogens und Organisation der Kontroll-Befragungen
- Datenerhebung und Betreuung der Studienmessungen



- Aufarbeitung und Auswertung der klinischen Parameter als auch der radiologischen Daten mittels XLSTAT
- Erstellung der Abbildungen 1, 2, 3 und 4 und der Tabellen 1 und 2
- Verfassung und Überarbeitung des Manuskriptes
- Endgültige Genehmigung des fertigen Manuskriptes

Publikation 3:

Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** Cephalalgia : an international journal of headache. 2020:333102420908875.

- Erstellung des klinischen Fragebogens
- Definition der Ein- und Ausschlusskriterien
- Einleitung der Zusammenarbeit Neurologie und Neuroradiologie
- Organisation und Betreuung der Patiententermine
- Erfassung, Analyse und Interpretation der klinischen Daten und der MRT-Daten
- Erstellung des Manuskriptes
- Genehmigung der zu veröffentlichenden Version
- Kritische Überarbeitung des Manuskriptes für wichtige geistige Inhalte

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## Publikationen

### Studie I:

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does I/H Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IIH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does I/H Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IIH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IHH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IIH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does I/H Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>



Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IIH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IHH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IIH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach. Headache.** 2017;57(5):746-55.

<https://doi.org/10.1111/head.13039>

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

The effect of CSF drain on the optic nerve  
in idiopathic intracranial hypertensionJan Hoffmann<sup>1,2†</sup>, Katharina Maria Kreutz<sup>1,3†</sup>, Christoph Csapó-Schmidt<sup>3</sup>, Nils Becker<sup>1,3</sup>, Hagen Kunte<sup>1,4</sup>,  
Lucius Samo Fekonja<sup>5</sup>, Anas Jadan<sup>3</sup> and Edzard Wiener<sup>3\*</sup>**Abstract****Background:** Elevation of intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension induces an edema of the prelaminar section of the optic nerve (papilledema). Beside the commonly observed optic nerve sheath distention, information on a potential pathology of the retrolaminar section of the optic nerve and the short-term effect of normalization of intracranial pressure on these abnormalities remains scarce.**Methods:** In this exploratory study 8 patients diagnosed with idiopathic intracranial hypertension underwent a MRI scan (T2 mapping) as well as a diffusion tensor imaging analysis (fractional anisotropy and mean diffusivity). In addition, the clinical presentation of headache and its accompanying symptoms were assessed. Intracranial pressure was then normalized by lumbar puncture and the initial parameters (MRI and clinical features) were re-assessed within 26 h.**Results:** After normalization of CSF pressure, the morphometric MRI scans of the optic nerve and optic nerve sheath remained unchanged. In the diffusion tensor imaging, the fractional anisotropy value was reduced suggesting a tissue decompression of the optic nerve after lumbar puncture. In line with these findings, headache and most of the accompanying symptoms also improved or remitted within that short time frame.**Conclusion:** The findings support the hypothesis that the elevation of intracranial pressure induces a microstructural compression of the optic nerve impairing axoplasmic flow and thereby causing the prelaminar papilledema. The microstructural compression of the optic nerve as well as the clinical symptoms improve within hours of normalization of intracranial pressure.**Keywords:** Idiopathic intracranial hypertension, MRI, DTI, Optic nerve, Intracranial pressure, Lumbar puncture**Introduction**

Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is defined as an elevation of intracranial pressure (ICP) without hydrocephalus or mass lesion and with normal CSF composition [1]. Currently the incidence is estimated at 0.03–2.36 cases per 100,000 of the general population [2–7] but it may be assumed that this figure will increase over the next decades as the disorder occurs mainly in obese women and the prevalence of obesity is increasing worldwide from year to

year [8, 9]. The clinical picture of IIH is mainly characterized by a rather unspecific and highly variable headache [10] and visual deficits which result mainly from a pressure-induced papilledema [10–19]. While these symptoms are the main reasons for patients to seek medical advice, other symptoms such as cranial nerve palsies [20–24], olfactory disturbances [25–28] and cognitive impairment [29–32] may occur.

Visual alterations are observed in the vast majority of IIH patients [12, 33–35] but even so, the detailed mechanisms underlying this functional deficit remain far from being entirely understood. It may seem obvious that the elevation of ICP induces papilledema which in turn causes visual deterioration. However, there are many questions that remain unanswered. For example, it remains unclear if the pressure-induced changes affect exclusively the papilla of

\* Correspondence: [jan.hoffmann@kcl.ac.uk](mailto:jan.hoffmann@kcl.ac.uk); [edzard.wiener@charite.de](mailto:edzard.wiener@charite.de)

†Jan Hoffmann and Katharina Maria Kreutz contributed equally to this work.

<sup>2</sup>Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, Wellcome Foundation Building, Denmark Hill Campus, London SE5 9PJ, UK<sup>3</sup>Department of Neuroradiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

the optic nerve (ON) or if other regions along the visual pathway may be affected as well. It may be assumed that beyond the significant abnormalities observed in the papillary region, the ON suffers pressure-induced microstructural alterations in its myelinated retrobulbar segment [36] but it remains unclear if they are the direct consequence of elevated CSF pressure. In this context it is not known if and in which time frame these abnormalities would reverse upon a pressure relief obtained by a lumbar puncture. This aspect is particularly important as it is still unknown how long it takes to develop a papilledema after the increase of ICP. However, given its pathomechanism it is commonly accepted that the development does not occur immediately but requires a certain amount of time to develop upon an elevation of ICP [37, 38]. This delay suggests, that either an elevation of ICP does not immediately lead to an increase in pressure in the CSF space surrounding the ON or that additional mechanisms that go beyond the direct pressure-induced effects complement the functional changes that lead to visual deterioration. This hypothesis is supported by the observations that IIH-associated headache does not correlate to ICP [39, 40], papilledema [41] or any other IIH-related symptom [30] and that pressure relief does not induce a long-term remission of the head pain in the majority of patients [10, 42]. However, even in regard to the assumed short-term benefit of pressure-relief, objective data is limited. This is particularly the case for symptoms that may accompany IIH-related headache, such as nausea, photo- and phonophobia as well as tinnitus. These symptoms seem less significant at first, but in fact they may hamper the early diagnosis of IIH as they can lead the clinician to a misdiagnosis due to the clinical similarity to other headaches such as migraine [10, 11].

Quantitative diffusion tensor imaging (DTI) has been used to investigate various white matter diseases in vivo. It was shown that DTI is sensitive enough to detect axonal degeneration in rat glaucoma model [43] or the wallerian degeneration in acquired blindness [44] or to demonstrate pre- and post-chiasmatic diffusion tensor abnormalities in children with septo-optic dysplasia [45].

The aims of the present study were twofold. First, we sought to investigate if microstructural patterns within the ON may be affected by normalization of CSF pressure using state-of-the-art DTI magnetic resonance (MR) techniques. Secondly, we aimed at dissecting the characteristics of IIH-related headache and its accompanying symptoms as well as to analyze a potential improvement after the reduction of CSF opening pressure.

## Methods

The study was approved by the local ethics committee of the Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA1/005/15). All patients participating in the study provided written informed consent. MRI measurements were performed

between Feb. 11, 2015 and Nov. 25, 2015. Patients received two MRI scans during the study, one prior to the lumbar puncture and the second within 26 h (mean 15,54 h) after the lumbar puncture. In several of the cases the lumbar puncture in the study was not the diagnostic puncture, but all patients had no lumbar puncture within the last six months. Beyond the effect on microstructural alterations of the ON, changes of accompanying symptoms such as nausea, photo-, phono-, osmophobia and trigeminoautonomic symptoms were evaluated within that time frame.

## Patients

Eight patients of Caucasian descent (one male, seven female, mean age:  $39,4 \pm 3,7$  years, BMI:  $34,9 \pm 1,5$  kg/m<sup>2</sup>) diagnosed before with IIH according to the revised criteria established by Friedman et al. [1] were included in the study. Time of IIH diagnosis was within the last 18 months. Exclusion criteria included any medical conditions, IIH specific medications, surgical procedure that may affect ICP, significant weight loss or lumbar puncture within the last six months. IIH-associated headache was diagnosed according to the diagnostic criteria established by the International Headache Society (ICHD3 beta) [46].

## MR imaging (MRI)

MRI was performed on a 1.5 T scanner (Siemens Avanto Magnetom, Erlangen, Germany). In addition to the circularly polarized head coil, a loop surface coil (7 cm diameter) was placed and fixed over the most affected eye according to visual field defects based on the ophthalmological examination. For the evaluation of the ON and the optic nerve sheath (ONS) a coronal turbo spin echo (TSE) sequence was used (repetition time [TR] 6960 msec, echo time [TE] 99 msec, field of view [FOV]  $85 \times 85$  mm<sup>2</sup>, matrix size of  $256 \times 256$  [in plane resolution  $0.332 \times 0.332$  mm<sup>2</sup>], slice thickness 2 mm and acquisition time [TA] 7 min 20 s). DTI images were acquired through a single-shot echo planar (EPI) sequence in axial orientation (TR 5448 msec, TE 88 msec, FOV of  $192 \times 192$  mm<sup>2</sup>, matrix size of  $128 \times 128$  [in plane resolution  $1.5 \times 1.5$  mm<sup>2</sup>], slice thickness 3 mm, TA 11 min 44 s). The diffusion weighting (b value) was set to 0 and 1000 s mm<sup>-2</sup>. Images were acquired with diffusion gradients in 126 directions with a number of acquisitions of 6, comprising 41 slices covering the whole brain. For the assessment of sinus vein stenoses (SVS) and the exclusion of sinus vein thrombosis (SVT) as secondary causes of intracranial hypertension, a 2D time-of-flight (2D TOF) venography (TR 23 msec, TE 6.5 msec, FOV  $250 \times 250$  mm<sup>2</sup>, matrix size  $512 \times 512$  [in plane resolution  $0.488 \times 0.488$  mm<sup>2</sup>], slice thickness 2 mm, TA 7 min 40 s) was performed.



### Morphometric analysis

To allow a correlation between macroscopic findings and potential microscopic alterations, maximum ONS and ON diameters were measured in the most affected eye on coronal T2w images perpendicular to the ON in the slice with the maximum ONS diameter (Fig. 1a) measured with a MR microscopy surface coil. MRIs were evaluated by a neuroradiologist and a neurologist (E.W., J.H.) in a blinded fashion. To test the interrater agreement, we have calculated Crohnbach's alpha for the ON diameter and for the FA values.

### MR-tractography

The MRI data has been denoised, corrected for eddy currents and motion and underwent a bias field correction for tractography purposes [47–49]. Probabilistic tractography has been performed with the iFOD2 algorithm and by using a seeding and an inclusion spherical region of interest (ROI) at the anterior and posterior positions of the optic nerves [50]. The iFOD2 is a probabilistic algorithm that takes Constrained Spherical Deconvolution (CSD)-estimated fiber orientation distribution (FOD) fields as input. Tracking parameters were set to default with a FOD amplitude cutoff value of 0.05, a streamline minimum length of 5 x voxelsize and a maximum streamline length of 100 x voxelsize.

The depicted image shows 5000 streamlines delineating a patient's left and right optic nerves (Fig. 1c).

### DTI analysis

DTI data were corrected for eddy current distortion and motion and underwent a bias field correction for tractography purposes [47–49]. DTI data were converted from DICOM into NIFTI format using the DICOM to NIFTI format converter dcm2nii (Dicom office toolkit DCMTK, <https://dicom.offis.de/>, Oldenburg, Germany). Voxelwise statistical analyses of fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) data were performed using FSL 4.1.8

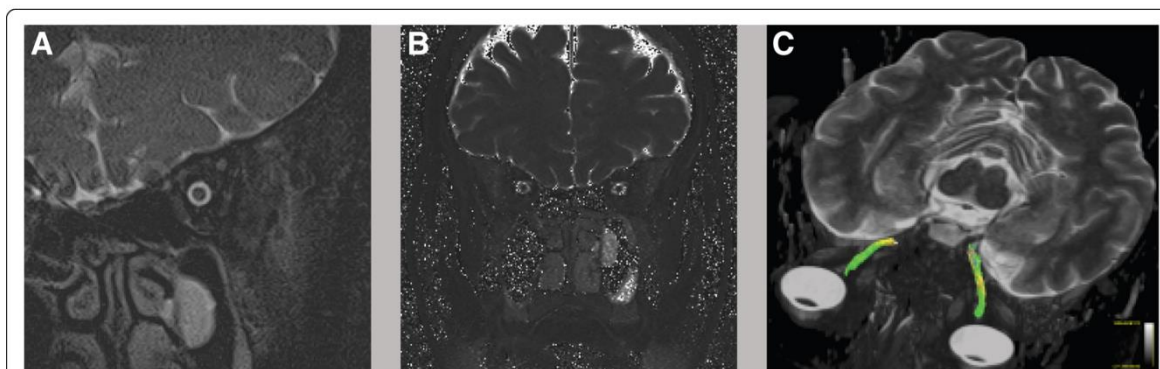
(FMRIB Software Library, Oxford, UK) [48, 51, 52]. The b0 data were used for brain segmentation using BET (Brain Extraction) [53]. For the segmentation of white and grey matter an automatic segmentation tool (FAST) was used. FA and MD values were calculated by reconstruction of diffusion tensors using FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox) and DTIFIT. Subjects' FA and MD data were adjusted into an 1x1x1 mm standard space using tract-based spatial statistics (TBSS) [54] with FNIRT (FMRIB's nonlinear registration tool), which uses a b-spline representation of the registration warp field [55]. For ROI analysis of the optic pathway, optic nerve and optic tract were outlined manually on MPAGE and transferred to coregistered FA and MD images using Amira 5.3.2 (Visage Imaging Inc., San Diego, CA, USA) [56] (Fig. 1c).

### T2 analysis

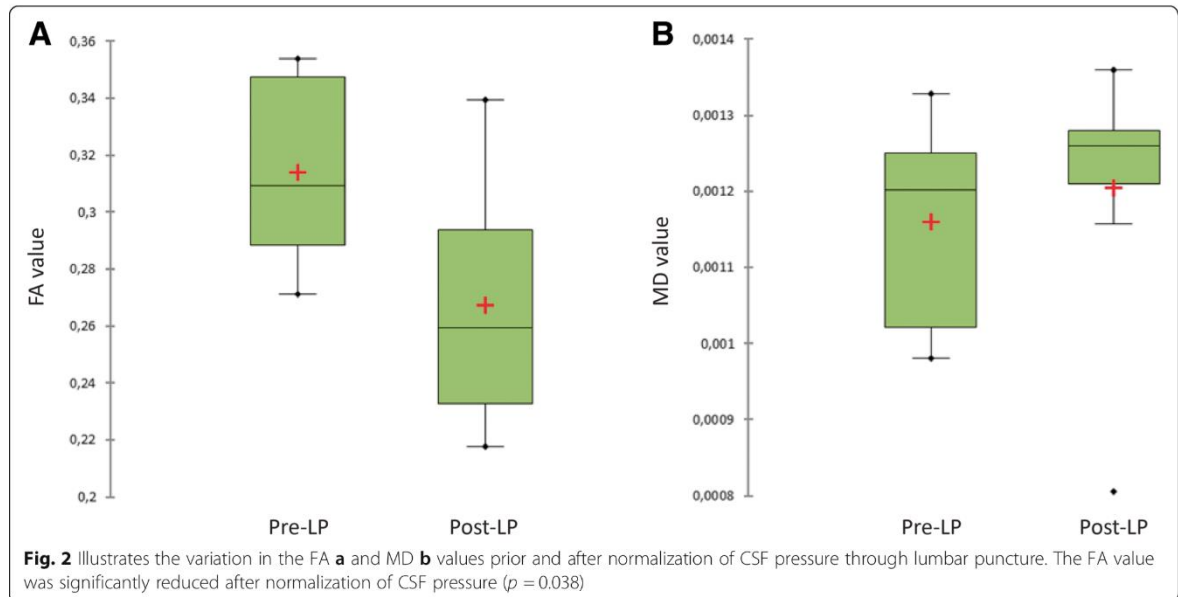
T2 mapping (TR 3100 ms, TE 13,8 ms - 165,6 ms with twelve TEs: 13,8 ms, 27,6 ms, 41,4 ms, 55,2 ms, 69 ms, 82,2 ms, 96,6 ms, 110,4 ms, 124,2 ms, 138 ms, 151,8 ms, 165,6 ms). T2 maps were online reconstructed by using a voxelwise, monoexponential nonnegative least-squares fit analysis (MapIt; Siemens, Erlangen, Germany) with a voxel size of  $1.9 \times 1.0 \times 3 \text{ mm}^3$ . A ROI was manually delineated around the optic nerve on the T2 maps (Fig. 1b).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using XLSTAT Version 2016.5 (Addinsoft SARL, New York, NY, USA). Normality of the data was calculated using the Shapiro-Wilk test. For the comparison of group means, the Mann-Whitney U-Test was used and data were expressed as median with 5th and 95th percentiles. Statistical significance was assumed at  $p < 0.05$ . To estimate the strength of the parameters Pearson's correlation coefficient and correlation matrices were calculated. Crohnbach's alpha was used to test for interrater variability.



**Fig. 1** **a** shows an example of a coronal T2w image of the ON and ONS on which ON and ONS diameters were calculated. **b** shows the coronal T2-mapping. **c** illustrates the DTI measurements of the ON and depicts an MR-tractography of the ON



**Results**

**Morphometric analysis**

The morphometric analysis revealed that CSF pressure reduction through lumbar puncture does not affect median ON and ONS diameters of IIH patients within the investigated time frame (ON  $p = 0.130$ , ONS  $p = 0.798$ ) (Table 1, Fig. 1). Cronbach's alpha for the ON diameter was  $\alpha = 0.72$  which is accurate according to the small patient number.

**DTI analysis**

Compared to the baseline measurement, FA values of the optic nerve were significantly reduced after lumbar puncture ( $p = 0.038$ ) (Fig 2). In contrast, analysis of the MD values of the optic nerve remained unaffected by

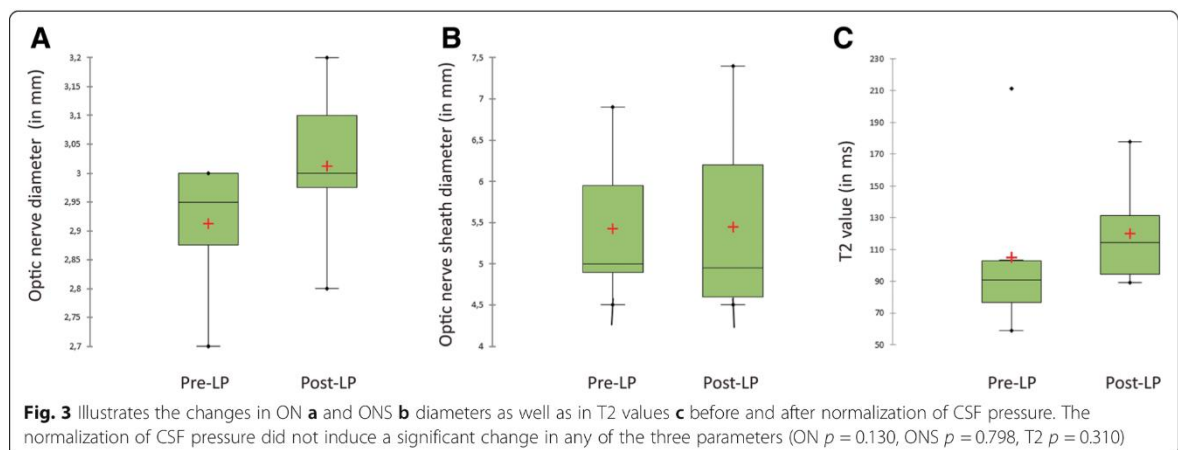
lumbar puncture ( $p = 0.382$ ) (Table 1). Cronbach's alpha for the FA values was  $\alpha = 0.48$  which is acceptable according to the small patient number.

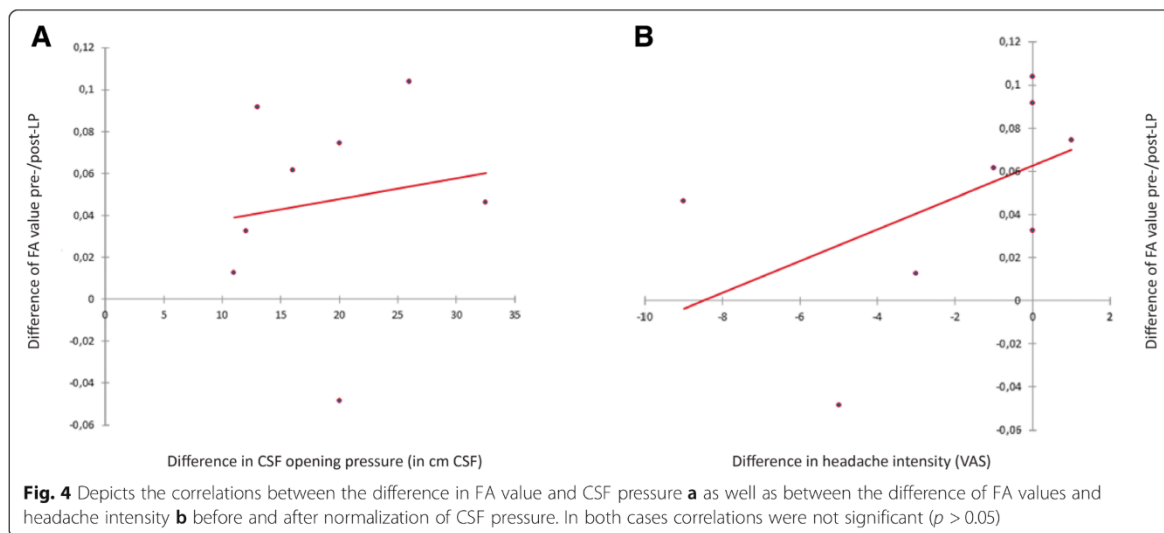
**T2 analysis**

The comparison of the T2 value of the ON before and after lumbar puncture revealed no significant difference ( $p = 0.310$ ) (Table 1, Fig. 3).

**Clinical assessment**

The influence on clinical parameters was assessed in the same time frame. At the initial assessment seven out of eight patients (87,5%) presented with headache. Of those patients reporting headache, mean pain intensity, as assessed on a verbal analog scale ranging from zero to





ten, was  $2,94 \pm 1,02$ . As outlined in Table 2, the majority of the patients had at least one accompanying symptom typically found in migraine, such as nausea, photo-, phono- and osmophobia, and slightly over a third of the patients had trigeminoautonomic symptoms such as lacrimation or rhinorrhea. With the exception of photophobia, which remitted in half of the patients after lumbar puncture, all the other accompanying symptoms including the trigeminoautonomic symptoms remitted completely within the observed time frame. The detailed description of accompanying symptoms as well as their development after lumbar puncture are listed in Table 2.

Following the initial assessment and the first MRI scan all patients underwent a fluoroscopically guided lumbar puncture (E.W.) and CSF opening pressures were measured in the lateral decubitus position. The mean CSF pressure at baseline was  $31,00 \pm 2,20$  cm CSF and was reduced to  $12,19 \pm 1,06$  cm CSF. In the average  $24 \text{ ml} \pm 4.8$  ml of CSF were withdrawn. After lumbar puncture a second MRI scan and a reassessment of the clinical findings (headache and accompanying symptoms) was performed within 26 h. Following normalization of intracranial

pressure headache severity improved in over 60% and photophobia in 50% of the patients. If nausea, photophobia, osmophobia and/or trigeminoautonomic symptoms were present at baseline, these symptoms remitted completely in all of the affected patients within the observation period of 26 h (Table 2). In line with these findings, 50% of patients suffered from tinnitus at baseline and in all affected patients, symptoms remitted after lumbar puncture (Table 2).

**Correlation of imaging parameters with clinical parameters**

The change of the headache intensity before and after lumbar puncture did not correlate with the change in the FA values of the optic nerve ( $r = -0.626, p = 0.097$ ) (Fig. 4) or with the change of the T2 values measured of the optic nerve ( $r = -0.754; p = 0.084$ ). Furthermore, no correlations were observed between the difference of CSF pressure before and after lumbar puncture with the change of the FA ( $r = 0.323; p = 0.435$ ) (Fig. 4) and T2 values ( $r = -0.314, p = 0.544$ ) of the optic nerve.

**Table 1** Summarizes the changes that normalization of CSF pressure induced on several morphometric and DTI measurements

	Pre-LP	Post-LP	Significance
CSF opening pressure [cm H <sub>2</sub> O]	28.50 [26.00; 43.00]	12.00 [7.00; 17.00]	$p < 0.0001$
FA	0.309 [0.271; 0.354]	0.259 [0.218; 0.339]	$p = 0.038$
MD	0.0012 [0.0001; 0.0013]	0.0013 [0.0001; 0.0014]	$p = 0.382$
ON diameter [mm]	2.95 [2.70; 3.00]	3.00 [2.80; 3.20]	$p = 0.130$
ONS diameter [mm]	5.00 [4.50; 6.90]	4.95 [4.50; 7.40]	$p = 0.798$
T2 [ms]	90.89 [59.00; 211.41]	114.44 [89.25; 177.81]	$p = 0.310$

Data are expressed as median with 5th and 95th percentile. Statistical analysis was performed using the non-parametric Mann-Whitney U-Test and significance was assumed at  $p < 0.05$



**Table 2** Summarizes the characteristics of the study population as well as the characteristics of IIH-related headache and its accompanying features prior and after normalization of CSF pressure

Patient data	
Age [a]	39.4 y ± 3.70
Sex [M:F]	1:7
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	34.90 ± 1.50
Volume CSF [ml]	23.38 ± 1.70
Clinical data	
Headache intensity before LP [x/10]	2.94 ± 1.02
Headache intensity after LP [x/10]	0.56 ± 0.32
Photophobia before LP [%]	50.00 (4/8 pat.)
Photophobia after LP [%]	25.00 (2/8 pat.)
Phonophobia before LP [%]	37.50 (3/8 pat.)
Phonophobia after LP [%]	0.00 (0/8 pat.)
Osmophobia before LP [%]	25.00 (2/8 pat.)
Osmophobia after LP [%]	0.00 (0/8 pat.)
Lacrimation before LP [%]	37.50 (3/8 pat.)
Lacrimation after LP [%]	0.00 (0/8 pat.)
Rhinorrhea before LP [%]	25.00 (2/8 pat.)
Rhinorrhea after LP [%]	0.00 (0/8 pat.)
Nausea before LP [%]	50.00 (4/8 pat.)
Nausea after LP [%]	0.00 (0/8 pat.)
Tinnitus before LP [%]	50.00 (4/8 pat.)
Tinnitus after LP [%]	0.00 (0/8 pat.)

## Discussion

In the present study we have shown in IIH patients that a reduction of ICP through a lumbar puncture does not induce a reduction of the ON and ONS diameters within the short time frame of 26 h. Furthermore, the DTI analysis of the ON revealed that the reduction in CSF pressure induced a decrease in the FA value reflecting a reduced restriction of the directionality of molecular diffusion. In contrast MD values remained unaffected after lumbar puncture as were the T2 values, indicating that the dysfunction of the ON is unlikely to involve an edematous process.

Neuroimaging techniques and in particular MRI are an essential component of the diagnostic workup of IIH to exclude secondary causes and to identify typical morphometric alterations commonly observed in IIH [1, 15, 18]. These alterations include the empty sella, a distension of the ONS (perioptic subarachnoid space) and a flattening of the posterior aspect of the optic globe [1, 39, 40]. The time lag between the initiation of the elevation of ICP and the establishment of these structural alterations remains unclear [37]. Perhaps even more important from a clinical perspective is the potential reversibility of these findings after normalization of ICP.

However, if some or all of the abnormalities observed in the MRI improve after normalization of intracranial pressure is still debated. While an increasing number of publications report an improvement, in particular of the transverse sinus stenoses [57, 58], structured prospective studies addressing this question remain scarce and in regard to the ON and the ONS such studies, to the best of our knowledge, do not exist at all.

The present study investigated the IIH-related alterations of the ON and the ONS as well as their development after normalization of ICP using a loop surface coil on the orbita allowing the acquisition of high-resolution images of these structures.

The findings of our study indicate that the normalization of ICP does not have a short-term effect on morphological alterations of the ON. In contrast, the alteration of the FA value seen in the DTI suggests that elevated ICP affects microstructural integrity of the ON as the pressure-induced compression of the ON tissue leads to an increase in the directionality of molecular diffusion, a consequence that is reversed within hours of pressure relief. It may be speculated that the compression of the optic nerve as such and its microstructural consequences could add to the functional visual deficit induced by the papilledema, which is induced by a pressure-induced decrease in axoplasmic flow, but the answering of this question was beyond the scope of our study. The fact that we did not observe an alteration in the MD value of the ON supports the current pathophysiological concept that the pressure-induced edema is limited to the prelaminar part of the ON head [37, 59], which is located in front of the lamina cribrosa, and the adjacent retina [37], without affecting the postlaminar myelinated section of the ON [60].

Physiological axoplasmic flow depends on an intraaxonal pressure gradient between the ocular portion (maintained by intraocular pressure) and the extraocular portion (maintained by the pressure of the ON tissue) of the ON. The elevation of intracranial and ONS CSF pressure causes an increase of the retrolaminar tissue pressure that is reflected in the observations we made in the DTI of the ON. The elevated tissue pressure results in an imbalance of the intraaxonal pressure gradient that affects axoplasmic flow leading to an axoplasmic flow stasis in the ON head and a papilledema. Axoplasmic stasis leads to a swelling of the ON head and optic disc swelling that, if untreated, result in retinal hemorrhages and ischemia and finally to optic disc atrophy. This pathomechanism, the slow velocity of the axoplasmic flow and therefore the time needed to create an axoplasmic stasis and edema upon mechanical obstruction as well as the narrow capillary CSF communication in the optic canal explain the delay between the elevation of intracranial pressure and papilledema and why these changes are only observed in chronic but not in acute elevations of intracranial pressure [61].

Until now it remains to be clarified in which time frame the reduction of intracranial pressure reverses these findings. Studies investigating the effect on normalization of intracranial pressure on papilledema and visual disturbances generally investigate the evolution of these abnormalities in longer time frames. For example the NORDIC trial investigating the effect of acetazolamide assessed these parameters after 1 month [62]. To the best of our knowledge no study has investigated prospectively the short-term effect within hours of pressure normalization on the retrolaminar, myelinated section of the optic nerve using MR imaging techniques. However, previous studies on olfaction in IIH suggested, that the improvement and therefore the structural abnormalities, may improve within hours of normalization of ICP [28]. Our study shows that when tissue pressure on the ON is relieved, microstructural abnormalities are reversed but morphometric alterations remain unaffected within 26 h (mean 15:54 h) of normalization of ICP. While this seems obvious at first, it is surprising as the increase in CSF pressure within the ONS appears with a substantial delay compared to the intracranial CSF pressure and one would therefore suspect that upon pressure relief, the distention of the compressed optic nerve would occur much later.

Beyond the effect of normalization of ICP on microstructural alterations of the ON observed in the DTI, most of the patients presented accompanying symptoms commonly seen in migraine such as nausea, photo-, phono- and osmophobia and some had trigeminoautonomic symptoms. With the exception of photophobia, all the other accompanying symptoms remitted completely within the observed time frame. While the prevalences of these accompanying symptoms at initial presentation are similar to those observed by Yri et al. [10, 42], our study shows that most of these symptoms remit within hours of normalization of ICP. Interestingly Yri et al. observed that despite normalization of ICP headache and accompanying symptoms persist (or return) 1 month after pressure normalization [10, 11, 42]. Taken together, the findings suggest that pressure relief induces a short-lasting improvement of headache and accompanying symptoms which is not sustaining in a significant number of patients. The reasons for this rebound despite a normalization of ICP remain speculative but could be explained by the patients' expectance of an improvement (placebo) as well as through a persistent sensitization of trigeminal neurons. In this case, while initially the elevated pressure may suffice to activate these sensitized neurons, this may not be the case shortly after the sudden fall in intracranial pressure but may return after the activation threshold of trigeminal neurons is adjusted to the new conditions. However, these hypotheses are highly speculative and the clarification of these mechanisms was beyond the scope of our study.

### Limitations

While the described findings are novel to the field, the study has a few but significant limitations that need to be taken into account when interpreting the data. First, the results of this study are based on 8 IIH patients so that they are of an exploratory nature and therefore need to be confirmed by larger studies. In this context the DTI results are only slightly significant given the limited amount of patients in this study. However, considering the exploratory nature of the study, the rather large error margin that affected the significance level and the fact that the decrease in the FA value after lumbar puncture reflects the finding of our previous study showing an increased FA value in IIH patients compared to healthy controls [36], suggest that the results are unlikely to change upon increase of the sample size. Furthermore, small or negative MRI findings in some patients on the second MRI scan could be explained with a faster recovery of intracranial CSF pressure after the lumbar puncture. Therefore, larger studies are clearly needed to confirm these findings.

Secondly, the lack of a control group is another limiting factor. However, as the study required a lumbar puncture and two MRI scans within a short time frame, a healthy control group was not included due to ethical considerations.

Thirdly, from a methodological perspective, the FA values provide a measurement that may be the sum of multiple structures and factors within a voxel. Therefore, FA values have to be interpreted in relation to anatomy, pathology and increase in intra- and extracellular water content. Because of the size differences between the axons and the voxels it is only possible and to observe optic nerve microstructure from a macroscopic point of view with DTI. Furthermore, a single voxel may be composed by fiber populations with different spatial orientation resulting in an average increase in FA, that is not due to changes in axonal structure. Therefore, FA is not always a reliable marker of white matter integrity and FA values have to be interpreted with caution, in particular in relation to clinical data [63, 64].

Fourthly, while papilledema was assessed externally by ophthalmoscopic examination at another campus or by the referring ophthalmologist to establish the diagnosis of IIH, we did not re-assess papilledema after lumbar puncture due to logistical reasons. We therefore had only the confirmation that patients had a papilledema but we did not have information on its extent. Therefore, we could not correlate the alteration of the optic nerve measured by changes of fractional anisotropy in relation to the papilledema. Given that this was intended as an exploratory study this question was beyond its scope. However, considering the pathomechanism of the papilledema induced by an elevation of ICP, it is highly unlikely that the papilledema may improve significantly



in such a short time frame despite the differences measured in the optic nerve. In addition, assuming that the majority of patients had only a mild papilledema we would expect that our findings would have been more pronounced with more severe papilledemas or with higher CSF pressures.

Finally, in respect to the clinical outcome parameters, a more objective assessment of headache and its impact on quality of life would have been desirable. However, given the exploratory nature of the study and the focusing on the short-term effects post-LP we did not have a longer follow-up period that would have allowed us to use structured quality of life or disability questionnaires as these are commonly based on longer observational periods. However, in that context we would assume that the clinical improvement we observed post-LP is most likely of a short-lived nature as other groups have convincingly shown that most IIH patients do not have a long-term improvement of their headache even if opening pressure is normalized [65].

## Conclusion

The findings of our exploratory study show in a DTI analysis that the microstructural abnormalities, which elevation of ICP induces within the ON, can be reversed within 26 h of normalization of ICP. In contrast, high-resolution MRI revealed that morphometric alterations of the retrolaminar, myelinated section of the ON remain unaffected by ICP normalization. As alterations in the T2 values of the morphometric analysis as well as in the MD values of the DTI analysis were also not observed, we deduce that the affection of the retrolaminar section of the ON does not involve an edematous process. Therefore, the pressure-induced edema appears to be restricted to the prelaminar optic disc and retina.

The study further suggests, that alterations of the ON observed in the MRI as well as some clinical features of the disorder (headache and accompanying symptoms) may improve in the hours following normalization of intracranial pressure. Given the exploratory nature of this study, further studies are needed to confirm these findings.

## Key findings

### Before the study

- visual alterations are observed in the vast majority of IIH patients
- visual deficits result mainly from a pressure-induced papilledema
- the underlying mechanisms are only partially understood

## Study adds

- no obvious change in optic nerve T2 values after withdrawal of CSF
- small changes in fractional anisotropy of the optic nerve could be observed after lumbar puncture
- after withdrawal of CSF a small distention of the ON fibers occur

## Abbreviations

BMI: Body Mass Index; CSF: Cerebrospinal fluid; DTI: Diffusion tensor imaging; EPI: Single-shot echo planar; FA: Fractional anisotropy; FOD: Fiber orientation distribution; FOV: Field of view; ICHD: International Classification of Headache Disorders; ICP: Intracranial pressure; IHS: International Headache Society; IIH: Idiopathic intracranial hypertension; MD: Mean diffusivity; MRI: Magnetic resonance imaging; ON: Optic nerve; ONS: Optic nerve sheath; ROI: Region of interest; SVS: Sinus vein stenosis; SVT: Sinus vein thrombosis; TA: Acquisition time; TE: Echo time; TOF: Time of flight; TR: Repetition time; TSE: Turbo spin echo

## Acknowledgements

We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité - Universitätsmedizin Berlin. Fiber tracking was performed using the MRtrix3 package (J-D Tournier, Brain Research Institute, Melbourne, Australia, <https://github.com/MRtrix3/mrtrix3>).

## Funding

not applicable.

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during this study are available from the corresponding author upon reasonable request. This does not apply to data or material that could be traced to specific patients as these data are protected by privacy laws.

## Authors' contributions

JH conceptualized and designed the study, acquired, analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript, revised it for its intellectual content and provided the final approval of the completed manuscript. KMK conceptualized and designed the study, acquired, analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript, revised it for its intellectual content and provided the final approval of the completed manuscript. CC-S conceptualized and designed the study, analyzed the data and revised it for its intellectual content and provided the final approval of the completed manuscript. NB acquired and analyzed the data. He revised the manuscript for its intellectual content and provided the final approval of the completed manuscript. HK acquired and analyzed the data. He revised the manuscript for its intellectual content and provided the final approval of the completed manuscript. LSF analyzed the data. He revised the manuscript for its intellectual content and provided the final approval of the completed manuscript. AJ analyzed the data. He revised the manuscript for its intellectual content and provided the final approval of the completed manuscript. EW conceptualized and designed the study, acquired, analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript, revised it for its intellectual content and provided the final approval of the completed manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Ethics approval and consent to participate

The study has been approved by the local ethics committee of the Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA1/005/15). All patients participating in the study provided written informed consent to participate in the study.

## Consent for publication

N/A

## Competing interests

Jan Hoffmann has consulted for and/or serves on advisory boards for Allergan, Autonomic Technologies Inc. (ATI), Chordate Medical AB, Eli Lilly, Hormosan Pharma, Novartis and Teva. He received honoraria for speaking from Allergan,

Autonomic Technologies Inc. (ATI), Chordate Medical AB, Novartis and Teva. These activities are unrelated to the content of this manuscript. Katharina Maria Kreuz reports no conflict of interest. Christoph Csapó-Schmidt reports no conflict of interest. Nils Becker reports no conflict of interest. Hagen Kunte received personal compensation for speaking from Biogen-Idec, Novartis, Genzyme, Teva, Merck, Mylan, and Bayer. He also received honoraria for participation in advisory boards from Novartis, Roche, Genzyme, and Teva as well as travel support to congresses by Novartis, Genzyme, Teva. Lucius Samo Fekonja reports no conflict of interest. Anas Jadan reports no conflict of interest. Edzard Wiener reports no conflict of interest.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, Wellcome Foundation Building, Denmark Hill Campus, London SE5 9PJ, UK. <sup>3</sup>Department of Neuroradiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>4</sup>Faculty of Natural Sciences, Medical School Berlin, Berlin, Germany. <sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

Received: 10 January 2019 Accepted: 22 April 2019

Published online: 23 May 2019

## References

- Friedman DI, Liu GT, Digre KB (2013) Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 81(13):1159–1165
- Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M (1988) The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 45(8):875–877
- McCluskey G et al (2018) Meta-analysis and systematic review of population-based epidemiological studies in idiopathic intracranial hypertension. *Eur J Neurol* 25(10):1218–1227
- Radhakrishnan K et al (1993) Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol* 50(1):78–80
- Radhakrishnan K et al (1993) Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension: a prospective and case-control study. *J Neurol Sci* 116(1):18–28
- Kesler A et al (2014) The incidence of idiopathic intracranial hypertension in Israel from 2005 to 2007: results of a nationwide survey. *Eur J Neurol* 21(8):1055–1059
- Asensio-Sanchez VM et al (2007) Epidemiology of Pseudotumor Cerebri. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 82:219–222
- Almarzouqi SJ, Morgan ML, Lee AG (2015) Idiopathic intracranial hypertension in the Middle East: a growing concern. *Saudi J Ophthalmol* 29(1):26–31
- Friesner D et al (2011) Idiopathic intracranial hypertension in the USA: the role of obesity in establishing prevalence and healthcare costs. *Obes Rev* 12(5):e372–e380
- Yri HM et al (2014) The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study. *Eur J Neurol* 21(12):1458–1464
- Yri HM, Jensen RH (2015) Idiopathic intracranial hypertension: clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. A case-control study. *Cephalalgia* 35(7):553–562
- Wall M et al (2014) The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol* 71(6):693–701
- Markey KA et al (2016) Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *The Lancet Neurology* 15(1):78–91
- Hoffmann J, Goadsby PJ (2013) Update on intracranial hypertension and hypotension. *Curr Opin Neurol* 26(3):240–247
- Hoffmann J (2015) Headache Attributed to Intracranial Hypertension and Hypotension. In: Mitsikostas DD, Pameleire K (eds) *Pharmacological Management of Headaches*. Springer, pp 189–205
- Hoffmann J, May A (2017) Update on Pseudotumor Cerebri (idiopathic intracranial hypertension). *Neurology International Open* 01(03):E224–E231
- Hoffmann J (2017) Impaired cerebrospinal fluid pressure. In: Deisenhammer F, Teunissen CE, Tuman H (eds) *Cerebrospinal Fluid in Neurological Disorders*. Elsevier B.V., San Diego, pp 171–186
- Hoffmann J et al (2018) European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain* 19(1):93
- Friedman DI et al (2017) Headache in idiopathic intracranial hypertension: findings from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Headache* 57(8):1195–1205
- McCammon A, Kaufman HH, DSears ES (1981) Transient oculomotor paralysis in pseudotumor cerebri. *Neurology* 31(2):182–184
- Lee AG (1995) Fourth nerve palsy in pseudotumor cerebri. *Strabismus* 3(2):57–59
- Davenport RJ, Will RG, Galloway PJ (1994) Isolated intracranial hypertension presenting with trigeminal neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(3):381
- Capobianco DJ, Brazis PW, Cheshire WP (1997) Idiopathic intracranial hypertension and seventh nerve palsy. *Headache* 37(5):286–288
- Soroken C, Lacroix L, Korff CM (2016) Combined VIth and VIIth nerve palsy: consider idiopathic intracranial hypertension! *Eur J Paediatr Neurol* 20(2):336–338
- Schmidt C et al (2012) Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension. *PLoS One* 7(4):e35221
- Kunte H et al (2013) Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 81(4):379–382
- Khoo KF, Kunte H (2014) Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 82(2):189
- Becker N et al (2016) Rapid improvement of olfaction after lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *Headache* 56:890–892
- Sorensen PS, Thomsen AM, Gjerris F (1986) Persistent disturbances of cognitive functions in patients with pseudotumor cerebri. *Acta Neurol Scand* 73(3):264–268
- Yri HM et al (2014) Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective case–control study. *BMJ Open* 4(4):e004376
- Kaplan CP, Miner ME, McGregor JM (1997) Pseudotumour cerebri: risk for cognitive impairment? *Brain Inj* 11(4):293–303
- Kharkar S et al (2011) Cognitive impairment in patients with Pseudotumor Cerebri syndrome. *Behav Neurol* 24(2):143–148
- Wall M, George D (1991) Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 114(Pt 1A):155–180
- Keltner JL et al (2014) Baseline visual field findings in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial (IIHTT). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(5):3200–3207
- Mollan SP et al (2018) Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 89(10):1088–1100
- Schmidt C et al (2017) Does IHH Alter brain microstructures? – a DTI-based approach. *Headache*. <https://doi.org/10.1111/head.13039> Epub ahead of print
- Hayreh SS (2016) Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Prog Retin Eye Res* 50:108–144
- Walsh FB, Hedges TR (1950) Optic nerve sheath hemorrhage. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 55:29–48
- Hoffmann J et al (2014) Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysitis in idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol* 35(3):513–518
- Hoffmann J et al (2013) Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 33(13):1075–1084
- Digre KB et al (2009) A comparison of idiopathic intracranial hypertension with and without papilledema. *Headache* 49(2):185–193
- Yri H et al (2012) Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. *J Neurol* 259(5):886–894
- Hui ES et al (2007) Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007:4312–4315
- Schoth F et al (2006) Diffusion tensor imaging in acquired blind humans. *Neurosci Lett* 398(3):178–182
- Salmela MB et al (2010) Magnetic resonance diffusion tensor imaging (MRDTI) and tractography in children with septo-optic dysplasia. *Pediatr Radiol* 40(5):708–713
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013) The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33(9):629–808

47. Veraart J et al (2016) Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage* 142:394–406
48. Smith SM et al (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23(Suppl 1):S208–S219
49. Tustison NJ et al (2010) N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 29(6):1310–1320
50. Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2010) Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions. In: Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2010, 1670. International Society for Magnetic Resonance in Medicine
51. Woolrich MW et al (2009) Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 45(1 Suppl):S173–S186
52. Jenkinson M et al (2012) FSL. *Neuroimage* 62(2):782–790
53. Smith SM (2002) Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 17(3):143–155
54. Smith SM et al (2006) Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31(4):1487–1505
55. Rueckert D et al (1999) Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 18(8):712–721
56. El-Rafei A et al (2013) Glaucoma classification based on visual pathway analysis using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging* 31(7):1081–1091
57. Lee SW et al (2009) Idiopathic intracranial hypertension; immediate resolution of venous sinus "obstruction" after reducing cerebrospinal fluid pressure to <10cmH(2) O. *J Clin Neurosci* 16(12):1690–1692
58. Scoffings DJ, Pickard JD, Higgins JN (2007) Resolution of transverse sinus stenoses immediately after CSF withdrawal in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(8):911–912
59. Tso MM, Hayreh S (1977) Optic disc edema in raised intracranial pressure: iv. Axoplasmic transport in experimental papilledema. *Arch Ophthalmol* 95(8):1458–1462
60. Tso MM, Hayreh S (1977) Optic disc edema in raised intracranial pressure: iii. A pathologic study of experimental papilledema. *Arch Ophthalmol* 95(8):1448–1457
61. Patterson DF et al (2018) Comparison of ocular ultrasonography and magnetic resonance imaging for detection of increased intracranial pressure. *Front Neurol* 9:278
62. Wall M et al (2014) Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA* 311(16):1641–1651
63. Lanfermann H et al (2015) Pharmacological MRI (phMRI) of the human central nervous system. *Clin Neuroradiol* 25(2):259–266
64. Qin Y-Y et al (2013) In vivo quantitative whole-brain diffusion tensor imaging analysis of APP/PS1 transgenic mice using voxel-based and atlas-based methods. *Neuroradiology* 55(8):1027–1038
65. Yiangou A et al (2019) Therapeutic lumbar puncture for headache in idiopathic intracranial hypertension: minimal gain, is it worth the pain? *Cephalalgia* 39(2):245–253

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



### **Studie III**

Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** Cephalalgia : an international journal of headache. 2020:333102420908875.

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>

Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** Cephalalgia : an international journal of headache. 2020:333102420908875.

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>

Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2020:333102420908875.

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>



Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** Cephalalgia : an international journal of headache. 2020:333102420908875.

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>

Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2020:333102420908875.

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>

Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** Cephalalgia : an international journal of headache. 2020:333102420908875.

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>

Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2020:333102420908875.

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>

Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** Cephalalgia : an international journal of headache. 2020:333102420908875.

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Vollständige Publikationsliste

### Journal-Publikationen:

- ❖ Becker N, Kronenberg G, Harms L, Wiener E, **Kreutz K**, Eltiri A, Schmidt F, Hoffmann J, Kunte H. **Rapid improvement of olfaction after lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension.** Headache. 2016;56(5):890-2.

Impact Factor: 3,749

- ❖ Schmidt C, Wiener E, Ludemann L, Kunte H, **Kreutz KM**, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. **Does IIH Alter Brain Microstructures? - A DTI-Based Approach.** Headache. 2017;57(5):746-55.

Impact Factor: 3,749

- ❖ Hoffmann J, **Kreutz KM**, Csapo-Schmidt C, Becker N, Kunte H, Fekonja LS, Jadan A, Wiener E. **The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension.** The journal of headache and pain. 2019;20(1):59.

Impact Factor: 3,918

- ❖ Becker NJ, Enge S, **Kreutz KM**, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. **Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study.** Cephalalgia : an international journal of headache. 2020:333102420908875.

Impact Factor: 4,438

- ❖ Fehrenbach U, Jadan A, Auer TA, **Kreutz K**, Ziagaki A, Bobbert T, Edzard Wiener E, **Obesity and pituitary gland volume – a correlation study using high-resolution 3-dimensional magnetic resonance imaging.** Neuroradiology Journal. 2020

Impact Factor: 2,504

## Danksagung

An dieser Stelle danke ich all denjenigen herzlich, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit möglich gemacht haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Dipl. Phys. Edzard Wiener für die unermüdliche Förderung, Geduld und das entgegengebrachte Vertrauen über die Jahre. Ich bedanke mich für die ausgezeichnete und engagierte Betreuung und die hervorragende fachliche Unterstützung in jeder Phase der Promotion. Du bist mir stets ein Vorbild wissenschaftlich zu arbeiten und stehst mir weiterhin als Mentor und Kollege zur Seite. Vielen Dank dafür!

Danken möchte ich ebenfalls meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Jan Hoffmann für die großartige Hilfsbereitschaft, die kompetenten Ratschläge und den lebhaften Austausch beim Diskutieren der Ergebnisse und Erstellen des Manuskriptes sowie für die ständige Erreichbarkeit bei kleineren und größeren Fragen und Problemen. Durch dein Verständnis und deine Inspiration standest du mir immer ermutigend zur Seite. Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Christoph Csapo-Schmidt für das Überlassen des Themas und die Einarbeitung in informatisch-technische Grundlagen als auch Herrn Prof. Dr. med. habil Hagen Kunte und Nils Becker für die tolle Zusammenarbeit, insbesondere im Rahmen der dritten Publikation.

Ganz herzlich möchte ich meinen Dank auch allen mitwirkenden Assistentinnen und Assistenten, insbesondere Frau Annett Schreck, für die organisatorische und emotionale Unterstützung aussprechen. Beim Open-Access-Publikationsfonds der Charité bedanke ich mich für die finanzielle Unterstützung. Nicht zuletzt gelten meine Dankbarkeit und mein Respekt den Probandinnen und Probanden, die sich bereit erklärten, an den Untersuchungen teilzunehmen und diese Studien somit erst möglich gemacht haben.

Mein größter Dank jedoch gilt meiner Familie und meinen Freunden für die außerordentliche Motivation und Rücksichtnahme: meinen Eltern Birgit und Ulrich Kreuz für Ihre bedingungslose Unterstützung und den steten Zuspruch und meinen Freunden und Kollegen, mit deren Rückhalt mir nicht nur das Fertigstellen der Dissertation, sondern auch vieles andere im Leben leichter fiel.

Diese Doktorarbeit wäre ohne euch nicht möglich gewesen!