

Klinik, Diagnostik und Therapie der idiopathischen intrakraniellen Hypertension im Kindesalter. Ein Update

D. TIBUSSEK¹, F. DISTELMAIER²

¹ Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Leverkusen, Am Gesundheitspark 5, D-51375 Leverkusen

² Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf

Zusammenfassung

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) ist ein im Kindesalter seltenes Krankheitsbild. Die fehlende Routine im Umgang mit betroffenen Kindern und Jugendlichen führen oft zu Unsicherheiten bezüglich der optimalen Diagnostik und Therapie. Leitlinien für diese Altersgruppe fehlen, weshalb das Management sich weitgehend an Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin orientiert. Allerdings berücksichtigen vorliegende Diagnosekriterien und Leitlinien für das Management der IIH wichtige pädiatrische Aspekte nicht hinreichend. Diese Übersicht soll das Bewusstsein für die IIH auch in der Pädiatrie schärfen und zu einem besseren Verständnis altersgebundener Besonderheiten beitragen.

Schlüsselwörter

Idiopathische intrakranielle Hypertension – Pseudotumor cerebri – Stauungspapille – Liquoröffnungsdruck – Acetazolamid.

Presentation, diagnosis and therapy of idiopathic intracranial hypertension in childhood. An Update

Abstract

Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is a rare disease in childhood. The lack of routine in dealing with affected children and adolescents often lead to uncertainties concerning optimal diagnosis and treatment. Guidelines for this age group are lacking. Therefore, management is largely following experiences made in adult medicine. However, in existing diagnostic criteria and guidelines for the management of IIH important pediatric

aspects are not sufficiently be taken into consideration. This overview is intended to raise awareness of the IIH in pediatrics and contribute to a better understanding of age-related features.

Keywords

Idiopathic intracranial hypertension – pseudotumor cerebri – papilledema – CSF opening pressure – acetazolamide

Bibliography

Neuropädiatrie 2013; 12: 64–72, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Einleitung

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH; Synonym: Pseudotumor cerebri) gilt als ein im Kindesalter seltenes Krankheitsbild. Neuere Daten deuten aber daraufhin, dass die Häufigkeit möglicherweise unterschätzt wird. Andererseits führen diagnostische Unsicherheiten immer wieder zu der Fehldiagnose IIH (17).

Die Erkrankung ist bis heute ätiologisch ungeklärt. Sie weist im Kindesalter im Vergleich zum erwachsenen Patienten einige Besonderheiten auf, die bei der Diagnostik und Therapie berücksichtigt werden müssen.

Terminologie

Die Terminologie des Pseudotumor cerebri hat im Laufe der Jahrzehnte einen Wandel erfahren und ist bis heute nicht einheitlich (12). Während in der ursprünglichen Beschreibung von Quincke (1897) unter der Vorstellung einer infektiösen Genese noch von „seroer Meningitis“, später auch vom „otitic hydrocephalus“ die Rede war, setzte sich nach Jahren

der Bezeichnung als „benigne intrakranielle Hypertension“ zunächst der Begriff „Pseudotumor cerebri“ durch. Dies trug vor allem der Tatsache Rechnung, dass angesichts des Risikos bleibender Sehstörungen der Begriff „benigne“ nicht angebracht erschien. In den letzten Jahren findet international der Begriff „idiopathische intrakranielle Hypertension“ die meiste Verbreitung. Die **idiopathische** intrakranielle Hypertension (IIH) wird von der **sekundären** intrakraniellen Hypertension abgegrenzt. Im letzteren Fall finden sich anamnestisch, klinisch oder laborchemisch Hinweise auf eine zugrunde liegende Ursache, z. B. eine Sinusvenenthrombose. Angesichts häufig zu identifizierender potentiell kausaler Komorbiditäten wurde von einigen Autoren diese Trennung verlassen und von „Pseudotumor cerebri Syndrom“ oder auch „Pseudotumor cerebri Komplex“ gesprochen (26).

Dieser begriffliche Wandel spiegelt letztlich aber auch das unvollständige Verständnis dieses Krankheitsbildes wider, das möglicherweise ein heterogenes Krankheitsspektrum darstellt, dessen gemeinsamer Nenner die intrakranielle Hypertension ist.

Klinisch bedeutsam ist, dass männliche Patienten sowie präpubertäre Kinder als „atypische“ IIH eingestuft werden und bei diesen Patienten eine sekundäre Ursache als wahrscheinlicher angesehen wird (11).

Diagnosekriterien

Die IIH ist primär durch klinische Kriterien definiert (10). Per definitionem handelt es sich um eine Störung, die charakterisiert ist durch klinische Zeichen und Symptome, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck zurückzuführen sind, begleitet von einem messbar erhöhten intrakraniellen Druck sowie einer normalen Liquorzusammensetzung. Mittels Liquordiagnostik und zerebraler Bildgebung

müssen sekundäre Ursachen ausgeschlossen sein.

Die Stauungspapille ist kein Diagnosekriterium im Sinne einer *conditio sine qua non*. Allerdings muss bei Fehlen einer Stauungspapille jenseits des Säuglingsalters die Diagnose besonders kritisch hinterfragt werden.

Es muss betont werden, dass bisherige Diagnosekriterien einige aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse nicht berücksichtigen. Wichtigstes Beispiel ist, dass noch gültige Diagnosekriterien einen Liquoröffnungsdruck von $> 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ fordern (10). Zusätzlich wurden altersadaptierte Grenzwerte formuliert (21).

2010 ergab dann aber die bis heute methodisch beste Studie zur Definition von Referenzwerten für den Liquoröffnungsdruck im Kindes- und Jugendalter einen obersten Normwert von Wert von $28 \text{ cm H}_2\text{O}$ (90er Perzentile) ab einem Alter von 1 Jahr (2; Abb. 1). Entgegen früherer Annahmen konnten keine signifikanten Altersunterschiede gefunden werden.

Eine weitere Erkenntnis dieser Studie war, dass selbst gesunde Kinder Drücke von $> 40 \text{ cm H}_2\text{O}$ haben können. Dies bestätigt die klinische Erfahrung, dass bei der Interpretation der Druckwerte unbedingt berücksichtigt werden muss, dass diese Messwerte eine Momentaufnahme darstellen und immer im Kontext des klinischen Gesamtbildes gesehen werden müssen. Kinder mit einem Liquoröffnungsdruck von $> 28 \text{ cm H}_2\text{O}$ können gesund sein. Zusätzlich gibt es wenig Zweifel, dass die Diagnose IIH auch bei einem Druck von $< 28 \text{ cm H}_2\text{O}$ gestellt werden kann, wenn die übrigen Kriterien zutreffen und die Patienten eindeutig klinisch auf eine druckreduzierende Therapie ansprechen (7).

Auch die „normale“ zerebrale Bildgebung als diagnostisches Kriterium muss im

Zusammenhang zunehmend differenzierter Bildgebungstechnik relativiert werden. Verschiedene pathologische MRT-Befunde können die Diagnose sogar bestätigen (s. u.).

Epidemiologie

Während die jährliche Inzidenz der IIH bei Erwachsenen mit ca. 0,9 pro 100.000 angegeben wird, existieren für das Kindesalter kaum valide Daten. Die Ergebnisse einer aktuellen deutschlandweiten ESPED-Erhebung ergaben eine Inzidenz von 0,5:100.000 Kinder < 18 Jahren. Berücksichtigt man hier eine zu erwartende Dunkelziffer, so könnte die tatsächliche Inzidenz bei Kindern kaum geringer sein als im Erwachsenenalter. Die IIH tritt damit prinzipiell in jeder Altersgruppe auf. Die im Erwachsenenalter bekannten Haupt-Risikofaktoren, Adipositas und das weibliche Geschlecht, konnten bei Kindern nicht bestätigt werden. Sie spielen aber bei fortgeschrittener Pubertät eine relevante Rolle. In dieser Altersgruppe muss angesichts der Zunahme extremer Adipositas mit einer Zunahme der PTC-Fälle gerechnet werden muss. Eine aktuelle Studie aus den USA liefert hierfür erste Hinweise (5).

Eine differenzierte Betrachtung von IIH bei präbärtären Kindern und Jugendlichen ist daher sinnvoll.

Pathophysiologie

Obwohl der Pseudotumor cerebri bereits 1897 durch Quincke beschrieben wurde, ist die Pathophysiologie bis heute weitgehend unbekannt.

Prinzipiell kann eine gestörte Liquorzirkulation bzw. Liquordynamik als Grundlage der intrakraniellen Druckerhöhung vermutet werden. Dabei ist es hilfreich, sich

bei pathophysiologischen Überlegungen, aber auch bei der Differentialdiagnostik das enge Verhältnis zwischen der Liquorzirkulation einerseits und dem arteriellen, venösen und lymphatischen System andererseits zu vergegenwärtigen (Abb. 2).

Folgende theoretische Erklärungsmodelle werden als mögliche Mechanismen diskutiert (3; 4):

- 1) Erhöhte Liquorproduktion: gilt als primärer Pathomechanismus als unwahrscheinlich.
- 2) Erhöhtes Hirnwasservolumen („diffuses Hirnödem“): die wissenschaftlichen Daten hierzu, die vor allem bildgebend erhoben wurden, sind widersprüchlich und ergeben bisher kein klares Bild.
- 3) Reduzierte Liquor-Absorption: Hinweise auf eine gestörte Absorption fanden sich im Rahmen von Isotopen-Zisternographien, die eine gestörte Liquor-Clearance zeigten. Ob die Abflussstörung jedoch auf Niveau der Arachnoidalen Villi oder der venösen Sinus liegt, konnte damit nicht hergeleitet werden.
- 4) Erhöhter zerebraler venöser Druck: Diese Theorie hat in den letzten Jahren große Popularität erfahren. Sinusvenostenosen und -strikturen sowie ein erhöhter venöser Druck konnten bei Patienten mit IIH nachgewiesen werden. Die Frage, ob es sich hierbei um Sekundärphänomene handelt oder um die primäre Ursache, ist weiterhin in den meisten Fällen unklar.
- 5) Sekundäre Fälle von spinalen Raumforderungen deuten daraufhin, dass auch spinale Resorptionsstörungen eine kausale Rolle spielen können (6).
- 6) Erst in den letzten Jahren rückte das lymphatische System in den Fokus wissenschaftlichen Interesses. So ist heute tierexperimentell bekannt, dass ein relevanter Anteil des Liquorabflusses

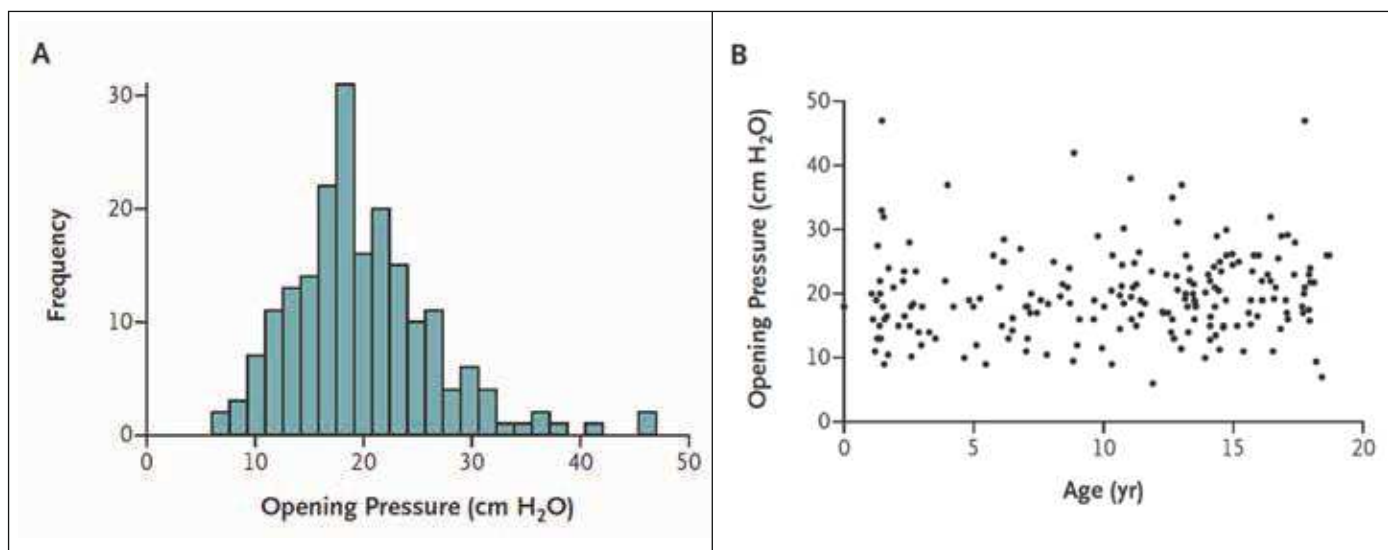


Abb. 1: Referenzwerte für den Liquoröffnungsdruck. A: Verteilung der Druckwerte in einer pädiatrischen Normpopulation. B: Kein signifikanter Effekt des Alters auf den Liquoröffnungsdruck (2; mit freundlicher Genehmigung des Verlags).

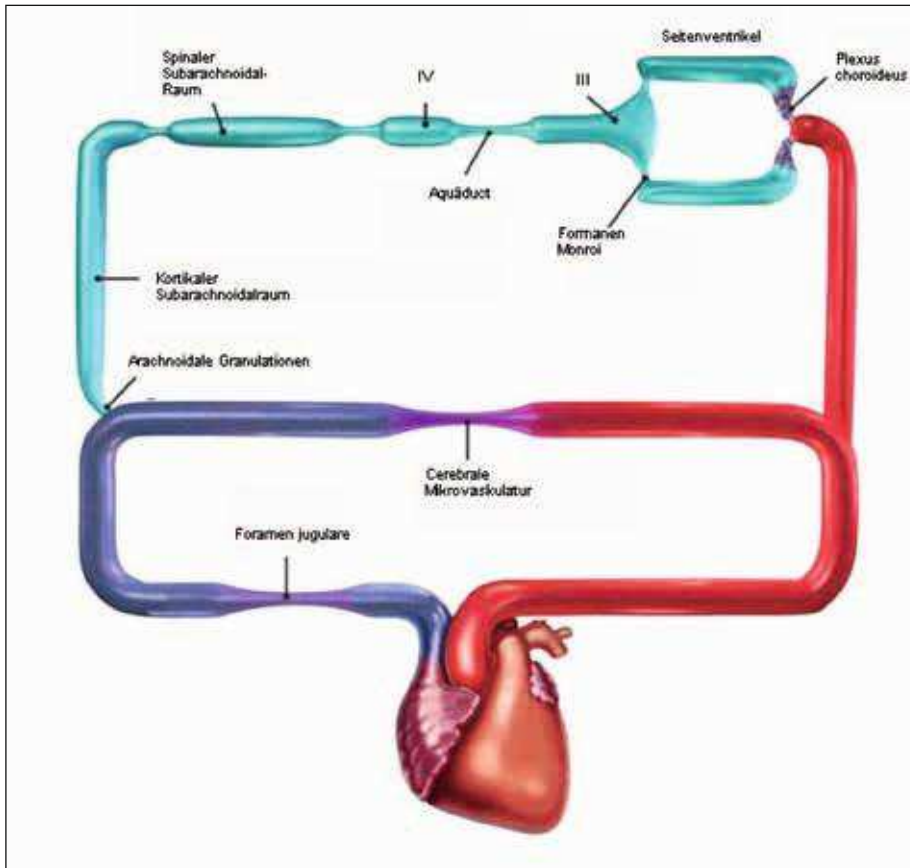


Abb. 2: Schematische und vereinfachte Darstellung des engen Zusammenhangs zwischen Liquorzirkulation und Herzkreislaufsystem (mit freundlicher Genehmigung des Verlags).

über das lymphatische System stattfindet (12).

7) Metabolisch-endokrinologische Ursachen:

- a. Vitamin A: Ein gestörter Vitamin-A-Metabolismus im Zusammenhang mit IIH wird seit langem diskutiert. Grundlage hierfür war die Erfahrung von Pseudotumor-Fällen bei Vitamin-A-Hypervitaminosen. Obwohl jüngere Arbeiten erhöhte Retinol-Liquorwerte bei IIH-Patienten zeigen konnten, ist letztlich ist die Rolle des Vitamin-A-Metabolismus weiter unklar.
- b. Adipokine: Der Zusammenhang zwischen Adipositas und IIH legte eine kausale Rolle zwischen IIH und Adipokinen (z. B. Leptin, Ghrelin) nahe. Bisherige Untersuchungsergebnisse dazu sind nicht konklusiv.

flüsse zu identifizieren. Wiederholt konnten in pädiatrischen Studien bei bis zu 70% der Fälle potentiell kausale Komorbiditäten identifiziert werden. Überzeugende Hinweise für einen echten pathophysiologischen Zusammenhang gibt es allerdings nur für wenige dieser Assoziationen (19).

Für das Kindes- und Jugendalter sind hier sind zu nennen:

Medikamente:

Wachstumshormon-Therapie bei Minderwuchs und chronischen Nierenerkrankungen, L-Thyroxin-Therapie bei Hypothyreose, besonders bei rascher Dosissteigerung, Kortikosteroid-„Entzug“ nach langfristiger immunsuppressiver Therapie, Tetracyclinie und Derivate in der Akne-Therapie, Vitamin A und Derivate, Chemotherapeutika (z. B. Cytarabin).

Ätiologie und Komorbiditäten

In der wissenschaftlichen Diskussion über Ätiologie und Pathophysiologie der IIH entsteht insgesamt der Eindruck, dass die Unterscheidung zwischen idiopathischer und sekundärer intrakranieller Hypertension etwas künstlich ist und die Zuordnung nicht zuletzt mit dem Aufwand zusammenhängt, der betrieben wird, um Komorbiditäten oder andere Sekundärein-

<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen <ul style="list-style-type: none"> – Migräne-artig – „Chronic daily“ – „Augenschmerzen“ – Nicht gekannte Stärke 	<ul style="list-style-type: none"> • Augensymptome <ul style="list-style-type: none"> – Doppelbilder – Sehinderung – Transient visual obscuration (TVO) (Erwachsene)
<ul style="list-style-type: none"> • Sonstige <ul style="list-style-type: none"> – Pulsatiler Tinnitus – Nüchternbrechen 	<ul style="list-style-type: none"> • Säuglinge <ul style="list-style-type: none"> – Nüchternbrechen – Gespannte Fontanelle – Abducensparese

Tab. 1: Suggestive klinische Zeichen bei Verdacht auf idiopathische intrakranielle Hypertension

Infektionen:

Eine Vielzahl von Infektionen wird im Zusammenhang mit IIH genannt. Bisher gibt es wenig überzeugende Hinweise, dass bestimmte Erreger besonders zum IIH prädisponieren. Die Otitis media könnte neben der Sinusitis ätiologisch deshalb von Bedeutung sein, weil beide Infektionen auch als Ursachen von Sinusvenenthrombosen im Kindesalter in Frage kommen.

Die Beschreibung der Lyme-Borreliose als Ursache einer IIH erfüllte nicht die Kriterien der IIH (Pleozytose) und muss angezweifelt werden.

Anämie:

Die Assoziation von IIH mit verschiedenen Anämien ist gut dokumentiert. Neben der schweren Eisenmangelanämie sind hämolytische Anämien und aplastische Anämien zu nennen. Ein Einfluss auf die Hämodynamik wird hier als Pathophysiologie vermutet.

Diagnosestellung

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die zweifelsfreie Diagnosestellung einer IIH im Kindesalter schwierig ist. Ein möglichst standardisiertes Vorgehen bei der Diagnostik erleichtert dabei die Diagnosesicherung und den Ausschluss von wichtigen Differentialdiagnosen.

Symptomatik

Das klinische Spektrum bei Manifestation einer IIH ist außerordentlich vielfältig (s. Tab. 1). Eine Diagnosestellung alleine aufgrund der Symptomatik wird allerdings selten möglich sein.

Besonders im Säuglings- und Kleinkindalter ist die Diagnose oft dadurch erschwert, dass die Symptome häufig unspezifisch sind oder von den Patienten gar nicht geäußert werden (können). Eine Stauungspapille ist bei offener Fontanelle nicht regelhaft zu erwarten! Nicht selten beobachtet man in dieser Altersgruppe aber eine Abducensparese (Abb. 3).

Im Kleinkindalter wird die Diagnose nicht selten aufgrund des Zufallsbefundes

einer ein- oder beidseitigen Stauungspapille gestellt, erhoben im Rahmen einer ophthalmologischen Routineuntersuchung bei einem ansonsten völlig unbeeinträchtigten Kind.

Viele Patienten, vor allem im Jugendalter, stellen sich primär mit chronischen Dauerkopfschmerzen oder Migräneartigen rezidivierenden Kopfschmerzen vor. Werden nächtliche Kopfschmerzen angegeben, so ist dies immer als Alarmsymptom zu werten. Ein IIH-spezifischer Kopfschmerz existiert aber wahrscheinlich nicht. Nach eigenen Erfahrungen werden lediglich retrobulbäre Schmerzen häufiger berichtet.

Sehstörungen können in allen Altersgruppen das erste Symptom sein. Dies betrifft vor allem eine Visusminderung und Doppelbilder. Selten spontan berichtet, aber im Rahmen der augenärztlichen Untersuchung nachweisbar sind zudem Gesichtsfeldeinschränkungen, eine gestörte Kontrastsensitivität und gestörtes Farbsehen.

Die für das Erwachsenenalter als typisch beschriebenen TVO („transient visual obscuration“), Sekunden dauernde Sehbeeinträchtigungen, werden im Kindesalter extrem selten berichtet. Insgesamt untermauert das Spektrum der ophthalmologischen Befunde die Notwendigkeit einer versierten pädiatrisch (neuro-)ophthalmologischen Mitbetreuung betroffener Kinder.

Augenärztliche Diagnostik

Besteht der Verdacht auf eine IIH so gilt es zunächst, die Diagnose zu sichern. Aus augenärztlicher Sicht betrifft dies primär die Darstellung einer Stauungspapille (Abb. 4).

Danach gilt es das Ausmaß der möglicherweise bestehenden Sehstörung zu bestimmen.

Grundsätzlich besteht hier die Problematik, dass die Qualität verschiedener Untersuchungstechniken von der Mitarbeit der oft sehr jungen Patienten abhängt. Auch ist die Qualität der Durchführung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse abhängig vom Untersucher. Damit sind diese Ergebnisse nicht immer objektiv. Die Erfahrung der Orthoptisten und Ophthalmologen im Umgang mit Kindern spielt hier nach unserer Einschätzung eine große Rolle bei der verlässlichen neuroophthalmologischen Diagnostik.

Die Stauungspapille stellt einen Verlaufparameter dar, weshalb optimalerweise eine Photodokumentation zum Vergleich erfolgen sollte. Zudem sollte nach Möglichkeit ein Pseudopapillenödem (z. B. Drusenpapille) ausgeschlossen werden. Ein



Abb. 3: Abducensparese bei Kleinkind mit Pseudotumor cerebri

Pseudopapillenödem stellt eine der häufigsten Ursachen für Fehldiagnosen der IIH dar (17). Zur besseren Differenzierung sollte hier eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt werden. Dies ist allerdings bei jungen Kindern wegen mangelnder Kooperation teilweise nicht möglich.

Danach gehört die Suche nach Augenmotilitätsstörung (Abducensparese) ebenso dazu wie eine Visustestung, eine Gesichtsfeldprüfung sowie ein Farbsehtest. Im Kleinkindalter stellt diese Diagnostik eine besondere Herausforderung dar und ist nicht immer verlässlich möglich. Dies erschwert besonders die Schweregradeinschätzung (s. Tab. 2) der funktionellen Sehnervschädigung, die sehr wesentlich bei der Therapieentscheidung ist.

Uneinheitlich sind Empfehlungen zur Bestimmung der Kontrastsensitivität. Von einigen Autoren wird der Verlust der Kontrastsensitivität als mögliches Frühzeichen einer Sehnervschädigung angesehen (15).

Eine Bewertung der optischen Kohärenz-Tomographie zur quantitativen Bestimmung der Dicke der unterschiedlichen Netzhautschichten auch als der Verlaufparameter ist aktuell noch nicht abschließend möglich. Die OTC wird aber zunehmend häufig als ergänzendes Diagnostikinstrument eingesetzt (9). Weiterentwicklungen dieser Technik, wie etwa die kürzlich publizierte „3D spectral domain optical coherence tomography“ (SDOCT) (13), lassen hoffen, dass diese nicht-invasiven Techniken in der Zukunft eine wichtige Rolle in der Diagnostik haben werden.

Die Messung des Durchmessers der Opticusseheide mittels Opticus-Sonographie, zuletzt vermehrt in der Intensivmedizin als weiteres nicht-invasives Instrument zur orientierenden Diagnostik eines erhöhten intrakraniellen Drucks eingesetzt (8), ist bei Kindern nicht ausreichend validiert und kann aktuell nicht als Standardmessinstrument empfohlen werden.

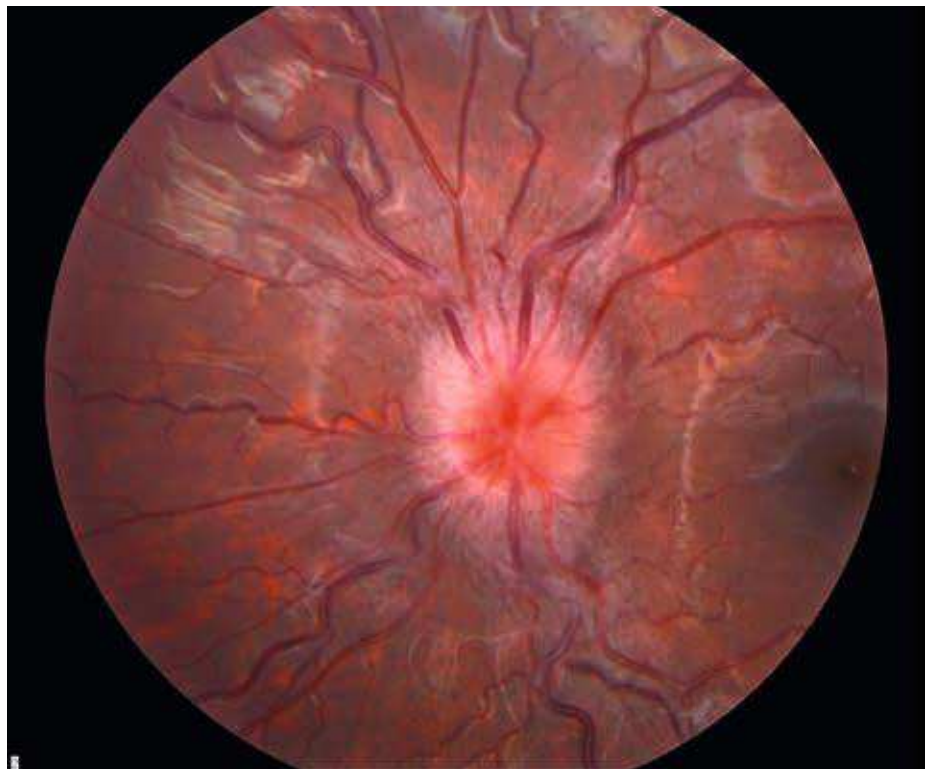


Abb. 4: Stauungspapille derselben Patientin (s. Abb. 3)

Stufe 0: Druckentlastung im Rahmen der LP!
Stufe 1: Kein Sehverlust: – Symptomatische Kopfschmerztherapie – Gewichtsreduktion, sekundäre Ursachen beseitigen (Anämie, ...) – Wenn nötig, Acetazolamid
Stufe 2: Milder Sehverlust: – Acetazolamid – Furosemid – (Topiramate) – Gewichtsreduktion, wenn nötig
Stufe 3: Schwerer Sehverlust; Progression (Interdisziplinäre Entscheidung): – Optic nerve sheath decompression (ONSD) – High-dose IV Steroide und Acetazolamid – Lumboperitonealer Shunt bei gescheiterter ONSD oder therapieresistenten Cephalgien
EXPERIMENTELL: Sinusvenen-Stent, Adipositaschirurgie, Medikation: Bumetanid, Zonisamid?

Tab. 2: Beispiel eines Stufenschemas für eine Schweregrad-basierte Therapie (modifiziert nach 15)

Auch die visuell evozierten Potentiale spielen bei der Diagnostik eine untergeordnete Rolle und sind typischerweise bei IIH normal (11, 15). Sie können aber bei unsicherer Diagnose von differentialdiagnostischem Wert sein.

Zerebrale Bildgebung

Nach Objektivierung der ophthalmologischen Befunde ist die zerebrale Bildgebung zum Ausschluss einer intrakraniellen Pathologie zwingend. Da präbubertäre Kinder per definitionem als atypische IIH-Patienten angesehen werden sollten, ist eine kombinierte MRT + MR-Venographie sinnvoll, um cerebrale Sinusvenenthrombosen/-stenosen darstellen zu können.

Die „normale“ zerebrale Bildgebung als Diagnosekriterium wurde in den letzten Jahren relativiert. Insbesondere bei Erwachsenen werden häufig einseitige Sinusvenenstenosen des Sinus transversus beschrieben. Zudem können mit verbesserter Bildgebungstechnik inzwischen weitere Befunde als bestätigend bei Verdacht auf IIH beschrieben werden (14):

- „empty sella“
- Abflachung des posterioren Bulbus
- Protrusion des Sehnervenkopfes
- Erweiterung der Opticusnervenscheide
- Vertikale Torquierung des Opticusnerves

Während die Spezifität dieser Befunde bei Erwachsenen gut zu sein scheint (16), ist die Sensitivität gering, sodass trotz fehlender radiologischer Auffälligkeiten ein IIH immer möglich ist.

Liquoröffnungsdruckmessung

Es gibt keinen umfassenden Konsens, wie eine methodisch korrekte Messung

des Liquoröffnungsdruck erfolgen sollte. Dies beginnt schon mit der Frage der Analgosedierung, die in Deutschland sehr uneinheitlich gehandhabt wird (26). Wegen der relativ hohen Wahrscheinlichkeit, dass wiederholte Druckmessungen mittels LP notwendig werden, propagieren wir eine LP immer unter Analgosedierung durchzuführen, schon alleine, um eine Traumatisierung zu vermeiden. Weitere relevante Vorteile sind: Schmerzlosigkeit, keine Traumatisierung (Wiederholungsrisiko hoch bei IIH!), höhere Erfolgsquote, bessere Vergleichbarkeit bei standardisiertem Regime.

Die optimale Medikation zur Analgosedierung ist umstritten und Änderungen des intrakraniellen Druckes durch Medikamenteneffekte können generell nicht ausgeschlossen werden. Häufig existieren sinnvollerweise Hausschemata, die sich an internationalen Empfehlungen orientieren sollten (1). Es gibt Hinweise darauf, dass eine minimale Sedierung den geringsten Störeinfluss auf die Liquoröffnungsdruckwerte hat (2). Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass in diesem Fall am ehesten eine Hypoventilation (Sedierungstiefe) und eine Hyperventilation (Stress, Schmerz) verhindert werden kann. Ein CO₂-Monitoring zur Dokumentation einer Normokapnie erscheint daher sinnvoll.

Die Interpretation der Druckmessung ist auch bei optimaler Methodik nicht immer einfach. Trotz der solideren Grundlage für die Definition eines oberen Grenzwertes für den Liquoröffnungsdruck, zeigen sich im klinischen Alltag immer wieder Konstellationen, die Zweifel an den erhobenen Druckwerten aufkommen lassen.

So sind gut dokumentierte Fälle publiziert, die zeigen, dass klassische klinische

Zeichen eines Pseudotumor cerebri (z. B. Stauungspapille plus chronische Dauerkopfschmerzen) gut auf Druckentlastung und Acetazolamid ansprechen, obwohl der Liquoröffnungsdruck normal gemessen wurde (7). In Einzelfällen zeigten solche Patienten bei Re-LP dann eindeutig pathologische Druckwerte (26).

Auf der anderen Seite finden sich immer wieder überraschend hohe Druckwerte bei Patienten ohne weitere überzeugende Hinweise auf das Vorliegen einer IIH (2).

Ätiologische Diagnostik/ Differentialdiagnostik

Bei allen Patienten sollte eine Ausgangsdiagnostik erfolgen mit dem Ziel sekundäre Ursachen für die Erhöhung des intrakraniellen Druckes auszuschließen.

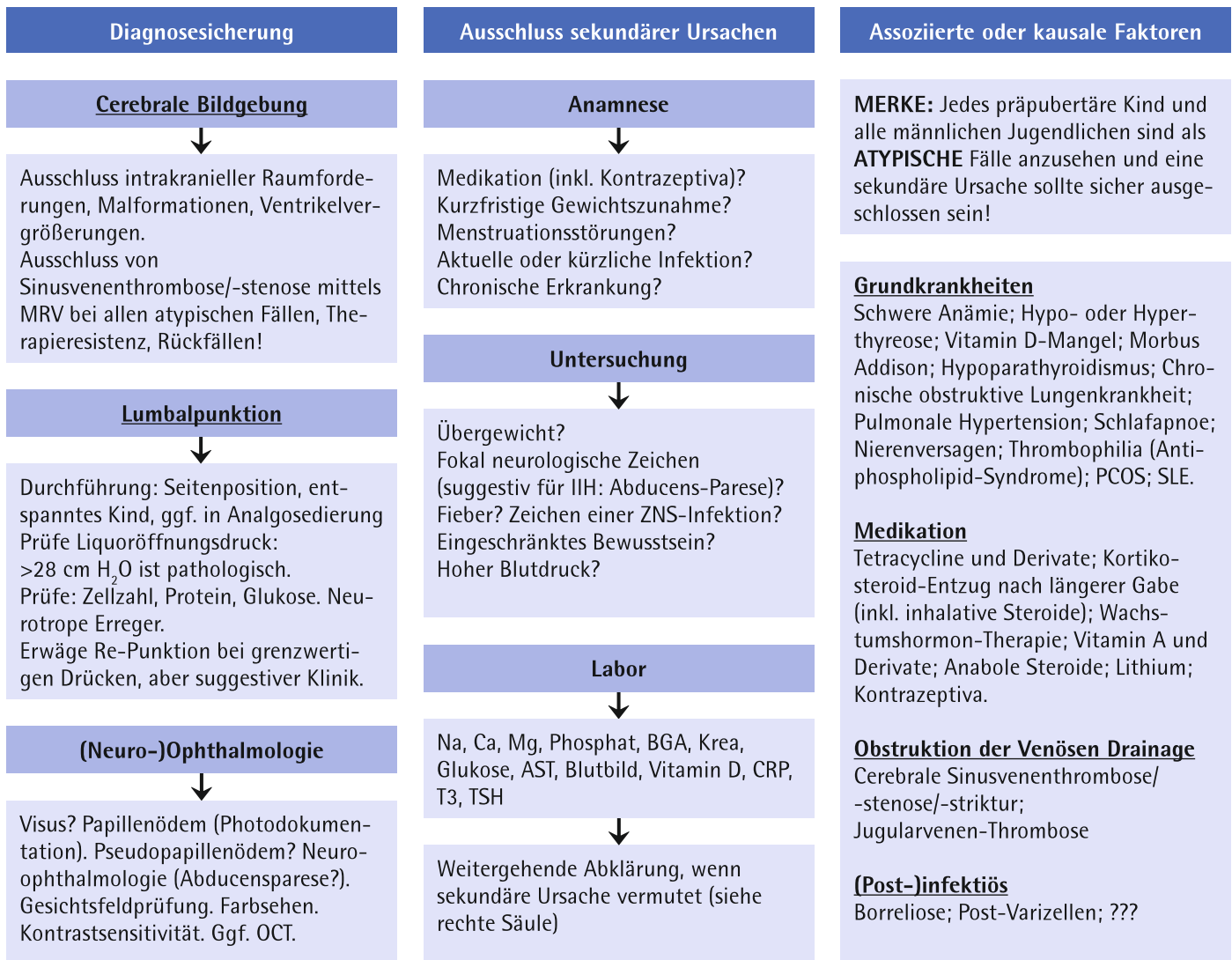
Es ist wichtig, die wichtigsten dieser sekundären Ursachen zu kennen, um diese über Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen mit hoher Sicherheit zu identifizieren (s. Tab. 3).

Fehler und Fallstricke bei der Diagnosestellung

Im klinischen Alltag zeigen sich regelmäßig Fälle, in denen die Diagnose verzögert oder fälschlicherweise gestellt wurde. Es ist daher wichtig, wesentliche Fehlerquellen bei der Diagnosestellung zu kennen und bei der Interpretation von Befundkonstellationen zu berücksichtigen.

1. Die Diagnose wird gestellt, obwohl die Diagnosekriterien nicht komplett erfüllt sind:
 - Die Liquoranalyse ist nicht unauffällig (besonders häufig: erhöhte Zellzahl).
 - Die zerebrale Bildgebung ist nicht unauffällig (z. B. Hirnfehlbildungen).
2. Die Stauungspapille ist KEINE. Nicht selten werden Drusenpapillen als Stauungspapille fehlgedeutet. Wenn möglich sollte VOR der diagnostischen Lumbalpunktion immer der Ausschluss einer Papillenanomalie durch erfahrene pädiatrische Ophthalmologen erfolgen. Auch bei vermeintlich Therapie-refraktären Fällen von IIH ist die Relevanz des augenärztlichen Befundes kritisch zu prüfen.
3. Die Diagnose wird wegen fehlender Symptome nicht oder verzögert gestellt.

Die subjektive klinische Symptomatik korreliert sehr schlecht mit dem Ausmaß der Sehbeeinträchtigung. Von erwachsenen Männern ist sogar bekannt, dass das Fehlen von Kopfschmerzen ein prognostisch ungünstiger Faktor ist.



Tab. 3: Vorschlag für ein Diagnostik- und Differentialdiagnostik-Schema bei Verdacht auf idiopathisch intrakranielle Hypertension

- Die Diagnose wird wegen fehlender oder nur einseitiger Stauungspapille nicht gestellt. Es ist inzwischen bei Erwachsenen gut belegt, dass auch bei fehlender Stauungspapille ein Pseudotumor cerebri mit hoch-pathologischen Druckwerten vorliegen kann. Zunehmend wird dies auch bei Jugendlichen und Kindern beschrieben. Die Stauungspapille ist kein zwingendes Diagnosekriterium und das Fehlen schließt eine IIH nicht sicher aus! Eine mögliche Erklärung sind anatomische Varianten des gekammerten Liquorsystems, das den Opticusnerv umgibt (Abb. 6).
- Die Liquoröffnungsdruckmessung ist überhöht. Wegen des Risikos vielfältiger Einflussmöglichkeiten von fehlender Analgosedierung, aber auch von Medikamenteneffekten durch eine suffiziente Analgosedierung kommt es immer wieder zu falschen positiven Messergebnissen. Hier gilt es, die Plausibilität der Messergebnisse immer kritisch im Zusammenhang mit den übrigen diagnostischen Befunden zu prüfen.

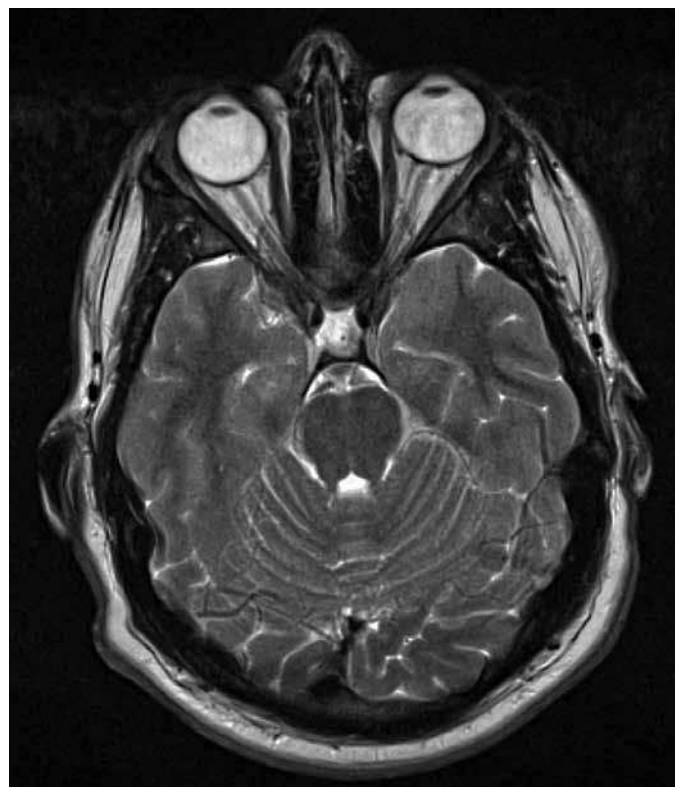


Abb. 5: Axiales T2-gewichtetes cMRT mit Darstellung einer Erweiterung der Opticusscheide, als bestätigender MRT-Befund bei IIH

Therapie

Kausale Therapie

Angesichts des unbefriedigenden Verständnisses der Ätiologie und Pathophysiologie der IIH bieten sich nur in Einzelfällen Ansätze für eine kausale Therapie. Dies gilt vor allem dann, wenn sekundäre Ursachen angenommen werden können, die im optimalen Fall therapierbar oder im Sinne einer Sekundärprävention korrigierbar sind (Anämie, Adipositas, Absetzen einer Medikation, Behandlung einer Schilddrüsenfunktionsstörung).

Dass die Behandlung der Adipositas sich günstig auf die Prognose der IIH auswirkt, ist inzwischen bei Erwachsenen gut belegt (20). Die Effekte sind aber nicht akut zu erwarten. Die Bedeutung der Gewichtsreduktion wird aber weiter unterstützt durch die Beobachtung bei Erwachsenen, dass das visuelle Outcome sich kontinuierlich mit dem zunehmenden Ausmaß der Adipositas verschlechterte (24).

Drucksenkung

Der nächste therapeutische Schritt ist immer die Druckentlastung durch LP und Liquorabfluss! Die Dokumentation des

normalen Druckes nach Punktion sollte zur Routine gehören. Bisweilen müssen erhebliche Liquormengen bei Jugendlichen abgelassen werden (> 20 ml), um einen Druck < 20 cm H₂O zu erreichen. Eine Einklemmung ist im Zusammenhang mit der Entlastung eines Pseudotumor cerebri in der Literatur nicht beschrieben und somit keine potentielle Gefahr.

Es ist nicht selten, dass eine einmalige Druckentlastung mittels LP zu einer anhaltenden Remission führt (4). Theoretisch wäre dies durch einen normalisierten venösen Rückstrom über die wieder entfalteten cerebral-venösen Sinus zu erklären.

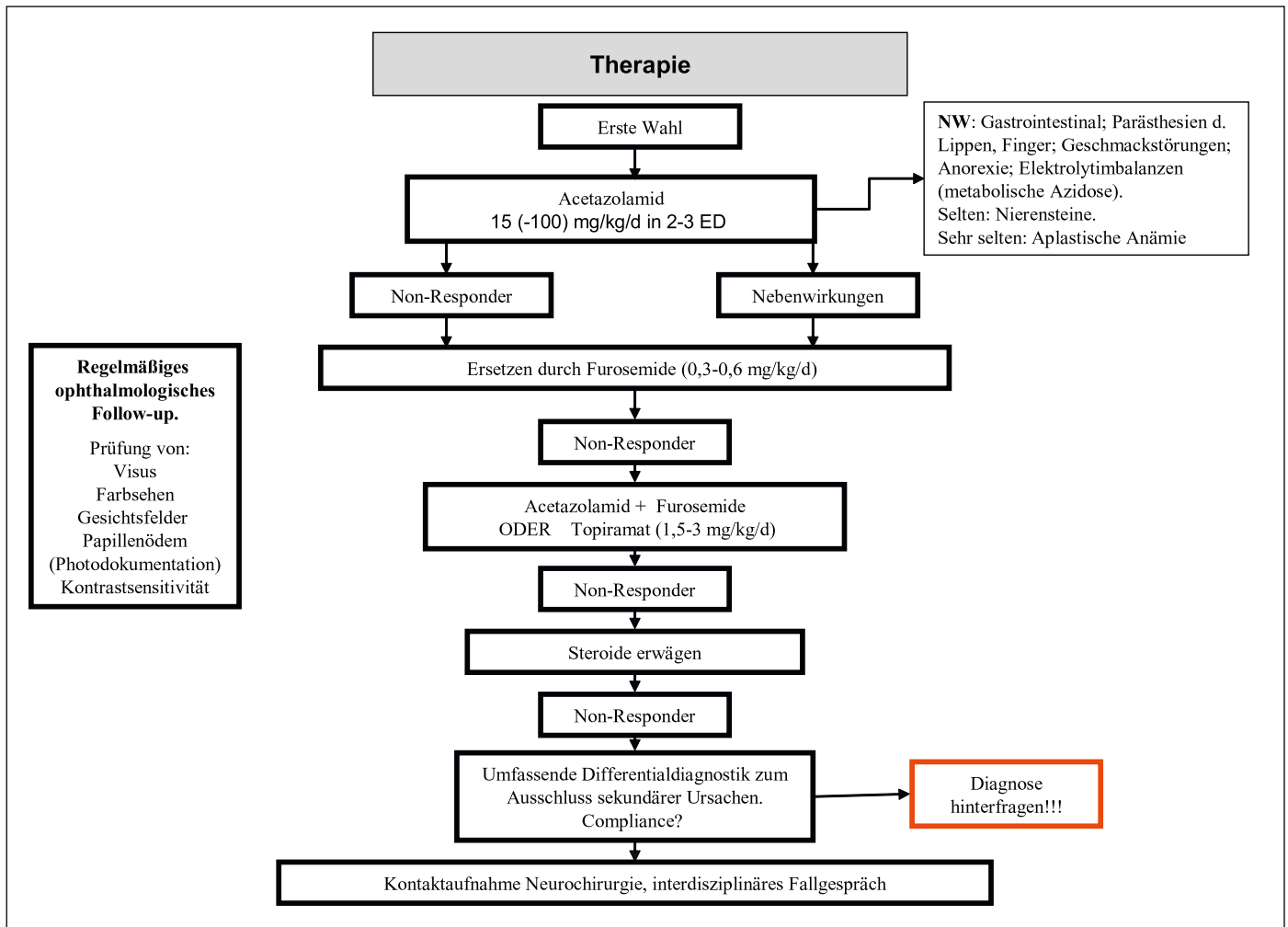
Medikamentöse Therapie

In aller Regel wird man eine medikamentöse Therapie anschließen. Für keine der in im Folgenden aufgeführten Medikamente existiert eine solide Studienbasis und die Therapie beruht derzeit alleine auf theoretischen Überlegungen und empirischen Beobachtung, die in verschiedene Therapie-Algorithmen berücksichtigt werden (22; 15). Durchgesetzt hat sich überwiegend ein Schweregrad-basiertes therapeutisches Vorgehen (s. Tab. 4).

Mittel der ersten Wahl ist weiterhin Acetazolamid (15 (-100) mg/kg/d in 2-3

Einzeldosen; max. 2 g/d), ein Karboanhydrase-Hemmer. Es ist wichtig, dass die Dosierungen bei unbefriedigendem Ansprechen bis an die Unverträglichkeitsgrenze ausgereizt werden, um eine unnötige Eskalation, vor allem in Hinblick auf invasive Therapien zu vermeiden. Der exakte Wirkmechanismus ist unbekannt, der klinische Erfolg aber überwiegend sehr gut. Die Therapie wird in der Regel gut vertragen. Unter Therapie sollten regelmäßige BGA-Kontrollen (inklusive Elektrolyte) erfolgen, da insbesondere bei höheren Dosen eine Azidose und eine Hypokaliämie (bei Kindern seltener als bei Erwachsenen) auftreten. Ein Base Excess bis - 9 mmol/l wird klinisch überwiegend gut toleriert. Ist der Base Excess nicht nennenswert negativ, so kann dies ein Hinweis auf mangelnde Compliance sein.

Häufigste Nebenwirkung sind Parästhesien im Mund/Gesicht und an den Fingern, Geschmackstörungen (v. a. bei Genuss kohlesäurehaltiger Getränke), gastrointestinale Symptome und selten bei Langzeittherapie Nierensteine oder eine Nephrokalzinose. Aus diesem Grund sollten bei einer Therapie > 6 Monate regelmäßige sonographische Kontrollen erfolgen.



Tab. 4: Therapieflussdiagramm Abbildungen

Unter dieser Therapie sollten zunächst monatliche augenärztliche Kontrollen erfolgen. Es ist wichtig, dass eine Normalisierung der Stauungspapille oft monatelang dauert und nicht selten ein Restbefund über Jahre persistiert. Bei unauffälliger Sehfunktion ist dies meist kein Hinweis auf Therapieresistenz!

Die Therapie wird mindestens 3 Monate fortgeführt und kann danach entsprechend den augenärztlichen Kontrollen ausgeschlichen werden.

Bei schwerwiegenderen Sehstörungen, wie Gesichtsfeldeinschränkungen, Visusminderung und Farbsehstörungen, sollten Kontrollen nach Ermessen der Augenärzte engmaschiger erfolgen.

Routinemäßige LP-Kontrollen halten wir wegen der Störanfälligkeit der Druckmessung in der Regel für verzichtbar. Bei Persistenz visueller Defizite oder Progredienz der Stauungspapille ist allerdings eine erneute Druckdokumentation und ggf. Entlastung unabdingbar.

Bei fehlendem Ansprechen auf die Acetazolamid-Therapie ist eine Eskalation der Therapie notwendig.

Es ist festzustellen, dass die bessere Wirksamkeit der in der Tab. 4 aufgeführten Medikamente bzw. Kombinationstherapien nicht gut belegt ist. Additive Effekte von Acetazolamid und Furosemid wurden berichtet. Allerdings ist auch das Risiko einer Hypokaliämie höher.

Topiramat, ein Antiepileptikum mit ebenfalls hemmender Wirkung auf die Karboanhydrase, findet zunehmend Anwendung bei adipösen Patienten, bei denen man hofft, sich den Appetit-hemmenden Effekt therapeutisch zu Nutze zu machen. Zusätzlich wird ein günstiger Einfluss auf die oft begleitenden Kopfschmerzen propagiert. Beide Effekte, Appetitminderung und Linderung von Kopfschmerzen, sind aber wissenschaftlich bei pädiatrischen IIH-Patienten nicht belegt.

Die Dosierungen werden niedrig gewählt (1,5-3 mg/kg/d in 2 ED; maximal 2 x 100 mg/d), da besonders bei höheren Dosen kognitive Nebenwirkungen auch im Kindes- und Jugendalter gut bekannt sind.

Obwohl unter Fachleuten kontrovers diskutiert, empfehlen wir wegen guter persönlicher Erfahrung bei Therapie-schwierigen Fällen weiterhin die serielle Lumbalpunktion unter sehr enger Überwachung der neuroophthalmologischen Befunde.

Kortikosteroide werden von einigen Experten in den Fällen, bei denen chirurgische Interventionen drohen, als Puls-therapie empfohlen.

Operative Therapie

Operative Verfahren stellen eine Reserve-Therapie dar, insbesondere in Fäl-

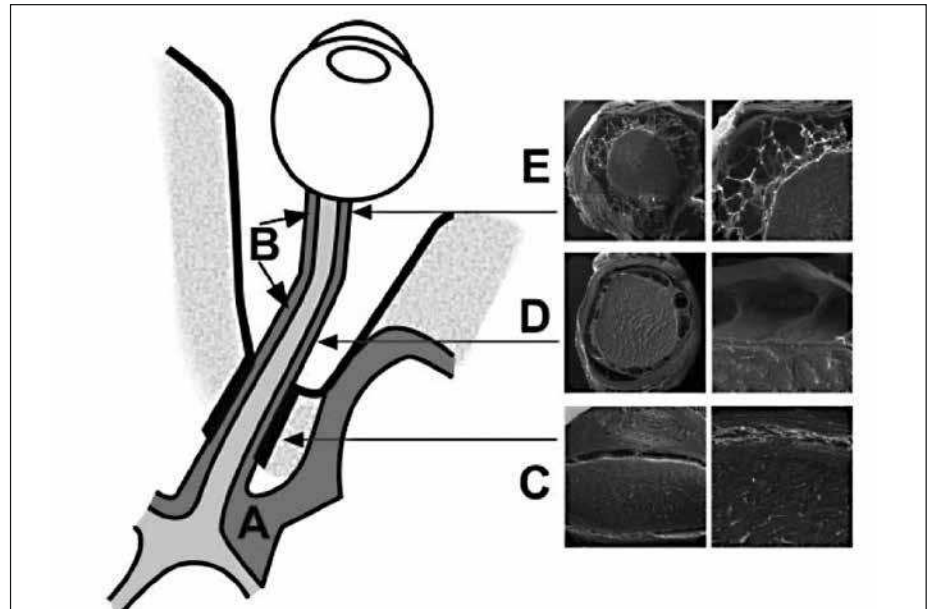


Abb. 6: Schematische Darstellung des den N. opticus umgebenden Liquorraums. Man beachte das septierte und trabekulierte Gerüst (mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

len, bei denen irreversible Schäden des N. opticus zu befürchten sind und/oder die Option der seriellen Lumbalpunktion nicht toleriert wird bzw. nicht zum Ziel führt.

Selten, zum Beispiel bei den Ausnahmefällen einer fulminanten IIH mit rascher Sehverschlechterung zum Teil innerhalb von Tagen, besteht eine klare Indikation zur frühen operativen Therapie.

Oftmals ist die Indikationsstellungen aber nicht klar definiert, woraus sich von Klinik zu Klinik erhebliche Abweichungen der Operationsraten ergeben, die von < 10% der IIH-Fälle bis zu 68% der Fälle reichen (26).

Die zur Verfügung stehenden Verfahren sind:

- Ventrikulo-peritonealer (VP) Shunt
- Lumbo-peritonealer (LP) Shunt
- Opticusscheiden-Fenestrierung
- Sinusvenen-Stents

Die Diskussion der Vor- und Nachteile der unterschiedlichen OP-Verfahren ist kontrovers. Das bevorzugte Verfahren richtet sich letztlich häufig nach den lokal vorhandenen Kompetenzen. Die überwiegende Zahl der Patienten wird in Deutschland immer noch mit einem VP-Shunt versorgt werden. Dies ergibt sich nicht zuletzt aus der größten Erfahrung mit diesem Verfahren im Kindesalter.

Alle operativen Verfahren sind mit erheblichen, zum Teil langfristigen Risiken verbunden. Dies gilt es im Kindesalter ganz besonders vor dem Hintergrund zu berücksichtigen, dass in diesem Alter die komplette Remission der IIH die Regel ist.

Rezidive

Rezidive kommen auch im Kindesalter vor und sind möglicherweise häufiger als

angenommen (26). In einer pädiatrischen Studie wurde in 25% der Fälle mindestens ein Rückfall beobachtet.

Nach einem ersten Rezidiv ist in der Regel eine erneute Acetazolamid-Therapie Erfolg versprechend. Bei einem Rezidiv unter Therapie ist eine Therapieeskalation, wie oben beschrieben, indiziert.

Es muss aber betont werden, dass besonders bei wiederholten Rezidiven und bei ungewöhnlich therapierefraktären Fällen die Diagnose kritisch in Frage gestellt werden muss und erneute Differentialdiagnostik zwingend indiziert ist.

Analgesie

Neben der Vermeidung einer bleibenden Sehschädigung stellt die Behandlung der Kopfschmerzen für viele, vor allem jugendliche Patienten das wichtigste Therapieziel dar. Die Lebensqualität kann durch die oft als Dauerkopfschmerzen in Erscheinung tretenden Cephalgien erheblich beeinträchtigt werden.

Nicht selten berichten Betroffene nach der LP mit Druckentlastung erstmals nach Monaten diesbezüglich über anhaltende Beschwerdefreiheit. In anderen Fällen kann das Management dieser Kopfschmerzen aber eine Herausforderung sein. Dies beginnt mit der Klärung der Frage, ob die Persistenz der Kopfschmerzen wirklich druckbedingt ist, was anhand der Druckmessung häufig nicht bestätigt werden kann. Chronische Kopfschmerzen werden auch nach Remission der IIH nicht selten als ein persistierendes Problem der Patienten beschrieben. Hier muss eine unnötige Eskalation der Therapie unter der Vorstellung druckbedingter Beschwerden unbedingt vermieden werden. Die Auto-

ren überblicken mehrere Fälle, in denen eine multimodale Kopfschmerztherapie ein invasives Vorgehen mittels Shunt verhindern konnte.

Selbst wenn der Zusammenhang zwischen Kopfschmerzpersistenz und erhöhtem Druck belegt ist, so steht neben den eskalierenden drucksenkenden Maßnahmen die schmerztherapeutische Betreuung an erster Stelle. Dies gilt vor allem, wenn aus ophthalmologischer Sicht keine akute Gefährdung von Gesichtsfeld und Visus gesehen wird.

Compliance

Stellen sich unter Therapie keine überzeugenden Erfolge ein, so ist insbesondere bei Jugendlichen an fehlende Compliance zu denken. In einer Studie konnte das Jugendalter per se als Risikofaktor für ein schlechtes Outcome gefunden werden (23). Einfachste Testmethode der Compliance unter Acetazolamid ist der Base Excess in der BGA, der nahezu immer negativ ist (meist -5 bis -9).

Follow-up und Prognose

Ohne frühzeitige Therapie drohen den Kindern bleibende Sehschäden, wobei das Spektrum von leichten Visusminderungen, gestörtem Farbsehen, über Gesichtsfeld-einschränkungen bis hin zu bleibender Blindheit reichen. Diese Sehschäden können schon bei Präsentation, unter Therapie oder erst im Rahmen eines Rezidivs auftreten.

Gut definierte Risikofaktoren für ein schlechtes visuelles Outcome existieren für das Kindesalter nicht, sodass alle Patienten primär als potentiell gefährdet angesehen werden müssen. Zwar stellen schwere Spätfolgen bei suffizienter Therapie, guter Compliance und einem standardisiertem Follow-up eine Seltenheit dar. Trotzdem ist eine Überwachung der Kinder auch nach Absetzen der medikamentösen Therapie von großer Bedeutung.

Betroffene Kinder und Jugendliche sollten periodisch mindestens 1 Jahr lang neuropädiatrisch und neuroophthalmologisch verfolgt werden. Nach eigenen Erfahrungen ist die Rückfallrate insgesamt höher als gemeinhin angenommen (bis zu 30%) und Rezidive treten zum Teil später als 1 Jahr nach Beendigung der Therapie auf. Problematisch ist, dass besonders jüngere Kinder dabei nicht unbedingt über Symptome klagen. Die Qualität der Follow-up-Untersuchungen entscheidet daher ganz wesentlich über das Langzeit-Outcome der Patienten. Hier spielen Augenärzte eine herausragende Rolle.

Eine enge Anbindung an Spezialabteilungen gewährleistet möglicherweise auch eine verbesserte Compliance.

Schlussfolgerung

Die IIH ist ein relativ seltenes pädiatrisches Krankheitsbild, mit dem Kinderärzte und speziell Neuropädiater aber immer wieder konfrontiert werden. Die Sicherung der Diagnose kann außerordentlich schwierig sein. Daher ist ein standardisiertes und interdisziplinäres Management dieser Patienten essentiell. Dies betrifft Diagnostik, Differentialdiagnostik, Therapie und Follow-up gleichermaßen. In einem guten interdisziplinären Setting ist die Prognose bei Kindern und Jugendlichen überwiegend sehr gut. Operative Therapien sind hierbei insgesamt die Ausnahme.

Literatur

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs (2002) Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: Addendum. *Pediatrics* 110: 836–838.
2. Avery RA, Shah SS, Licht DJ et al. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med.* 2010; 363: 891–3.
3. Ball AK, Clarke CE. Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 433–42.
4. Biousse V, Bruce BB, Newman NJ. Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 May; 83 (5): 488–94.
5. Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A. Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr.* 2012 Oct; 161 (4): 602–7.
6. Brass SD, Dinkin MJ, Williams Z, Krishnamoorthy KS, Copen WA, Freeman SH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2009; a 16-year-old boy with paroxysmal headaches and visual changes. *NEJM* 2009; 361: 2367–2378.
7. Distelmaier F, Mayatepek E, Tibussek D. Probable idiopathic intracranial hypertension in pre-pubertal children. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 356–7.
8. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1059–1068.
9. El-Dairi MA, Holgado S, O'Donnell T, Buckley EG, Asrani S, Freedman SF. Optical coherence tomography as a tool for monitoring pediatric pseudotumor cerebri. *J AAPOS* 2007; 11: 564–570.
10. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002; 59: 1492–5.
11. Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuro-Ophthalmol* 2004; 24: 138–145.
12. Johnston I. The historical development of the pseudotumor concept. *Neurosurg Focus.* 2001; 11 (2): E2.

13. Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J et al. Optic Nerve Head Quantification in Idiopathic Intracranial Hypertension by Spectral Domain OCT. *PLoS ONE* 2012; 7: e36965.
14. Lim MJ, Pushparajah K, Jan W, Calver D, Lin JP. Magnetic Resonance Imaging Changes in Idiopathic Intracranial Hypertension in Children. *J Child Neurol* 2010; 25: 294–299.
15. Liu GT 2011 in: *Neuro-Ophthalmology, Diagnosis and Management*, Saunders, Elsevier.
16. Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, Chakraborty S, Kingstone M, Patel V, Zackon D, Bussièrè M. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Clin Radiol.* 2012; 67: 656–63.
17. Mishra A, Mordekar SR, Rennie IG, Baxter PS. False diagnosis of papilloedema and idiopathic intracranial hypertension. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007; 11: 39–42.
18. Quincke H (1897) Ueber Meningitis serosa und verwandte Zustände. *Dtsch Z Nervenheil* 9: 140–168.
19. Rangwala LM, Liu GT. Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Surv Ophthalmol.* 2007; 52: 597–617.
20. 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.* 2010; 341: 2701.
21. Soler D, Cox T, Bullock P, Calver DM, Robinson RO. Diagnosis and management of benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child* 1998; 78: 89–94.
22. Standridge MS. Idiopathic intracranial hypertension in children: a review and algorithm. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 377–390.
23. Stiebel-Kalish H, Kalish Y, Lusky M, Gatton DD, Ehrlich R, Shuper A. Puberty as a risk factor for less favorable visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 279–283.
24. Szewka AJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Idiopathic Intracranial Hypertension: Relation Between Obesity and Visual Outcomes. *J Neuroophthalmol.* 2012 Jan 3. [Epub ahead of print]
25. Tibussek D, Distelmaier F, Kummer S, von Kries R, Mayatepek E. Sedation of children during measurement of CSF opening pressure: lack of standardisation in German children with pseudotumor cerebri. *Klin Padiatr.* 2012 Jan; 224 (1): 40–2.
26. Tibussek D, Schneider DT, Vandemeulebroecke N, et al. Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri complex in children. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 313–321.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Daniel Tibussek
Klinik für Kinder und Jugendliche
Klinikum Leverkusen
Am Gesundheitspark 4
D-51375 Leverkusen
Tel.: +49 214 133165
E-Mail: daniel.tibussek@gmx.net

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.