

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen am Universitätsklinikum des Saarlandes: Eine retrospektive Studie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von:

Melanie Anneliese Johanna Freudenberg

geb. am: 29.11.1994 in München

Tag der Promotion: 30.03.2022

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Meyer

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. L. Thurner

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	3
TABELLENVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 ZUSAMMENFASSUNG	7
1.1 Deutsche Zusammenfassung	7
1.2 Abstract	8
2 EINLEITUNG	10
2.1 Epidemiologie	10
2.2 Geschichte	11
2.3 Pathomechanismus	13
2.4 Klinik	14
2.5 Risikofaktoren	16
2.6 Diagnostik	16
2.6.1 Klinische Untersuchungen	17
2.6.2 Liquorpunktion	17
2.6.3 Bildgebung	18
2.6.4 Weitere Diagnostikmethoden	20
2.7 Therapie und Komplikationen	20
2.8 Ziel der Arbeit und Fragestellung	22
3 MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 Patientenkollektiv	24
3.1.1 Patientenspezifische Primärdaten	24
3.1.2 Diagnostische Methoden	25
3.1.3 Therapiemöglichkeiten und Rezidiv	26
3.2 Einschlusskriterien	26
3.3 Ausschlusskriterien	27
3.4 Methodik	27
3.5 Datenerhebung	28
3.6 Statistik	29
3.7 Ethikantrag	30
4 ERGEBNISSE	31
4.1 Demographische Daten	31
4.2 Klinische Symptomatik	35

4.3	Diagnostikmethoden	38
4.3.1	Liquorpunktion.....	38
4.3.2	Bildgebende Verfahren	40
4.3.3	Weitere Diagnostikmethoden.....	41
4.4	Therapeutische Maßnahmen	41
4.4.1	Konservative Therapie	41
4.4.2	Medikamentöse Therapie	41
4.4.3	Chirurgische Behandlung.....	43
4.5	Rezidiv	44
5	DISKUSSION.....	49
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	49
5.2	Diskussion der Methoden.....	49
5.3	Diskussion der Ergebnisse	51
5.3.1	Geschlechts- und Altersverteilung	51
5.3.2	Gewichtsverteilung	52
5.3.3	Symptomatik	53
5.3.4	Diagnostik	54
5.3.5	Therapie.....	57
5.3.6	Rezidiv	59
5.4	Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll	61
5.5	Schlussfolgerung.....	63
6	LITERATURVERZEICHNIS	65
7	PUBLIKATION / DANKSAGUNG	71
7.1	Publikation	71
7.2	Danksagung.....	71
8	LEBENS LAUF.....	72
9	ANHANG	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorgeschlagene Pathomechanismen für erhöhte intrakranielle Hypertension bei Erwachsenen [43].....	14
Abbildung 2: Stauungspapille [42].....	17
Abbildung 3: MRT Befunde bei Pseudotumor cerebri [43].....	19
Abbildung 4: Seitliche Röntgenaufnahme des Kopfes mit ventrikulo-peritonealem Shuntsystem und Darstellung der Ventileinheiten [68].....	21
Abbildung 5: Röntgenbild mit Darstellung des Shuntverlaufs [68].....	22
Abbildung 6: Anzahl der Diagnosestellungen pro Jahr am UKS.....	31
Abbildung 7: Datenanalyse	32
Abbildung 8: Einteilung der Patienten nach Alterskategorie	34
Abbildung 9: Einteilung der Patienten in BMI Kategorien.....	35
Abbildung 10: Alterskategorien und Übergewicht.....	35
Abbildung 11: Vergleich der Symptomatik	36
Abbildung 12: Liquoröffnungsdruck mit Grenzwerten vom UKS.....	38
Abbildung 13: Liquoröffnungsdruck mit Grenzwerten nach Friedman et al.	39
Abbildung 14: Liquorpunktion: Glucosewerte und Normbereiche.....	40
Abbildung 15: cMRT Befunde.....	40
Abbildung 16: Medikamentöse Therapie	42
Abbildung 17: VP-Shunt Implantation.....	43
Abbildung 18: Rezidiv	44
Abbildung 19: Verteilung des Geschlechtes bei den Patienten mit Pseudotumor-cerebri-Rezidiv	45
Abbildung 20: Verteilung des Übergewichtes bei den Patienten mit Rezidiv	46
Abbildung 21: Verteilung der Alterskategorien bei den Patienten mit Rezidiv.....	46
Abbildung 22: Kaplan Meier Kurve - Dauer vom Absetzen der Therapie bis Rezidiv (Zeit in Tagen)	47
Abbildung 23: Kaplan Meier Kurve - Dauer von Diagnosestellung bis Rezidiv (Zeit in Tagen).....	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 24: Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes Teil 1	61
Abbildung 25: Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes Teil 2	62
Abbildung 26: Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes Teil 3	62
Abbildung 27: Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes Teil 4	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte Dandy Kriterien/Modified Dandy criteria [35]	11
Tabelle 2: Überarbeitete Diagnosekriterien/Revised diagnostic criteria [27]	12
Tabelle 3: Verteilung der Symptome nach Tibussek et al. [61]	15
Tabelle 4: Symptome aus Matthews et al. Studie [45]	15
Tabelle 5: Veränderungen im cMRT der Studie von Lim et al. [39]	20
Tabelle 6: Einteilung des Body Mass Index (BMI) nach Kategorien [72]	25
Tabelle 7: Auflistung der Patienten	33
Tabelle 8: Symptomkombinationen	36
Tabelle 9: Symptome und Alterskategorien	37
Tabelle 10: Vergleich Symptomatik und Übergewicht	37
Tabelle 11: Medikamentenkombinationen	42

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Acetazolamid
ANA	antinukleäre Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CSF	Cerebrospinal fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomografie
EEG	Elektroenzephalografie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (international statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
Ig	Immunglobuline
KG	Körpergewicht
LP Shunt	Lumbo-peritonealer Shunt
MRT	Magnetresonanztomografie
OCT	Optische Kohärenztomografie
OP	Operation
PTH	Parathormon
SOP	Standard Operating Procedure
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
VP-Shunt	Ventrikulo-peritonealer Shunt
ZSEUKS	Zentrum für Seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum des Saarlandes

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Beim Pseudotumor cerebri handelt es sich um eine intrakranielle Druckerhöhung unbekannter Ätiologie. Der Pseudotumor cerebri gehört in den Formenkreis der seltenen Erkrankungen und kann sowohl Erwachsene als auch Kinder betreffen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mit Hilfe gesammelter Patientendaten das Krankheitsbild Pseudotumor cerebri im Hinblick auf Symptome, Diagnosestellung, Therapie und Verlauf bei Kindern und Jugendlichen zu analysieren. Demografische Daten wie Alter, Körpergewicht und Body Mass Index (BMI) sowie Informationen zu Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen sowie zu durchgeführter Diagnostik, klinischem Verlauf und durchgeführter Therapiemodalitäten fanden Eingang in die Auswertung. Darauf basierend war es Ziel dieser Arbeit, ein einheitliches Diagnose- und Therapieprotokoll für Kinder und Jugendliche mit einem Pseudotumor cerebri am Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, zu erstellen.

Hierfür wurden Daten für den Zeitraum von 2008-2018 retrospektiv erhoben und ausgewertet. Insgesamt wurden Daten von 28 Patienten analysiert im Alter von 0-17 Jahren mit der Diagnose Pseudotumor cerebri. Diese Daten wurden mit Hilfe der Statistik Software SPSS 27 (IBM SPSS Statistics 27.0, USA) statistisch ausgewertet.

Bei den 28 eingeschlossenen Patienten waren 18 weiblichen und 10 männlichen Geschlechts; das Medianalter betrug 12,00 Jahre (Minimum 3 Jahre – Maximum 16 Jahre). Der überwiegende Anteil der Patienten war im pubertären oder adoleszenten Alter (22 Patienten), weiblichen Geschlechts (18/22 Patienten) und übergewichtig (19/22 Patienten). Die klinische Symptomatik, mit der sich die Patienten vorstellten, bestand überwiegend aus Kopfschmerzen (21/28 Patienten; 75 %) sowie einer Stauungspapille (24/28 Patienten; 85,70%). Der Medianwert für den Liquoröffnungsdruck betrug bei unseren Patienten 33,5 cm H₂O (Minimum 20 cm H₂O – Maximum 84 cm H₂O).

Als diagnostisch wertvollste Vorgehensweise bezüglich der Diagnosestellung Pseudotumor cerebri stellte sich die Zusammenschau aus klinischer Symptomatik (Kopfschmerzen, Stauungspapille) sowie einem pathologisch erhöhten Liquoröffnungsdruck dar.

Eine erfolgreiche Gewichtsreduktion erfolgte lediglich bei 3 der 19 übergewichtigen Patienten. Alle 28 Patienten wurden mit Acetazolamid behandelt. Therapeutisch zeigte Acetazolamid eine sehr gute Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit einem Pseudotumor cerebri. Es stellten sich lediglich 9 Patienten (32,1%) trotz der medikamentösen Behandlung mit Acetazolamid erneut mit Symptomen

vor. Bei 5 Patienten (17,85%), bei denen sich die klinische Symptomatik nicht besserte, wurde ein ventrikulo-peritonealer Shunt zur Liquorableitung implantiert.

Diese Studie dient dem besseren Verständnis des Krankheitsbildes Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen. Durch unsere Datenanalyse war es möglich, das Krankheitsbild Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen besser zu charakterisieren. Auffälligkeiten, wie das pubertäre oder adoleszente Alter, das weibliche Geschlecht und das Übergewicht konnten herausgestellt werden. Unsere Studie zeigte zudem, dass die Bewertung des Liquoröffnungsdrucks in Zusammenschau mit demografischen Daten des Patienten sowie klinischen Symptomen erfolgen muss, um die Diagnose Pseudotumor cerebri zuverlässig stellen zu können.

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen oft fehldiagnostiziert wurde; in unserem Datensatz wurde die Diagnose Pseudotumor cerebri bei 55 Patienten (66,26%) nach genauerer Analyse der Daten revidiert. Mithilfe der erhobenen und ausgewerteten Daten konnte ein standardisiertes Diagnose- und Therapieprotokoll erstellt werden für die Diagnose und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Pseudotumor cerebri in unserem Krankenhaus. Die Daten unserer Untersuchung sind im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Übergewicht sowie altersabhängiger klinischer Symptomatik im Einklang mit den Ergebnissen großer multizentrischer Studien. Die Rezidivquote war in unserer Studie etwas höher im Vergleich zu den bisher publizierten Daten.

Es wäre wünschenswert, größere multizentrische Studien durchzuführen, um somit basierend auf einer soliden Datenlage zukünftig ein einheitliches, deutschlandweites Diagnose- und Therapieprotokoll sowie eine pädiatrische Leitlinie für die Krankheitsentität Pseudotumor cerebri zu erstellen. Die von uns im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten konnten zur Erstellung eines hausinternen Standards für die Diagnosestellung und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit einem Pseudotumor cerebri genutzt werden.

1.2 Abstract

Pseudotumor cerebri is defined as a pathological increase in intracranial pressure of unknown origin. Pseudotumor cerebri is a rare disease affecting both adults and children as well as adolescents.

The aim of this retrospective study was to broaden our understanding and knowledge of pseudotumor cerebri regarding initial clinical symptoms, diagnosis, therapy and the further clinical course in children and adolescents. Demographic data (age, bodyweight, and body mass index (BMI)) as well as information on previous illnesses and medications, diagnostics, the clinical course and therapeutic modalities were collected. Based on these findings, the aim of this work was to establish a uniform diagnostic and therapeutic protocol for children and adolescents with pseudotumor cerebri for the Saarland University Hospital, Clinic for General Paediatrics and Neonatology.

For this purpose, data in the period 2008-2018 were retrospectively collected and analyzed. In total, data from 28 patients aged 0-17 years with a diagnosis of pseudotumor cerebri were analyzed, using SPSS 27 statistical software (IBM SPSS Statistics 27.0, USA) for statistical analysis.

Among the 28 patients, 18 were female and 10 were male with a median age of 12.00 years (minimum 3 years-maximum 16 years). In our study, most patients were of pubertal or adolescent age (22 patients), female (18/22 patients), and overweight (19/22 patients). The clinical symptoms with which the patients presented were predominantly headache (21/28 patients, 75.00%) and papilledema (24/28 patients, 85.70%). The median cerebrospinal fluid (CSF) opening pressure in our patients was 33.5 cm H₂O (minimum 20 cm H₂O-maximum 84 cm H₂O).

The combination of clinical symptoms (headache, papilledema) and pathologically increased CSF opening pressure proved to be the most reliable diagnostic approach with regard to establishing the diagnosis of pseudotumor cerebri.

A successful reduction in weight occurred only in 3 of 19 overweight patients. All 28 patients were treated with acetazolamide; acetazolamide showed very good efficacy in children and adolescents with pseudotumor cerebri. Only 9 patients (32.1%) presented with recurrent symptoms of pseudotumor cerebri despite drug treatment with acetazolamide. In 5 patients (17,85%) in whom clinical symptoms did not improve a ventriculo-peritoneal shunt was implanted.

The purpose of this study was to generate a better understanding of the clinical entity of pseudotumor cerebri in children and adolescents. Distinctive features such as pubertal or adolescent age, female gender, and obesity could be highlighted. Our study also showed that assessment of CSF opening pressure should be performed in conjunction with patient demographics and clinical symptoms in order to correctly establish a diagnosis of pseudotumor cerebri.

Furthermore, we could show that pseudotumor cerebri was often misdiagnosed in children and adolescents; in our data set, the diagnosis of pseudotumor cerebri was revised in 55 patients (66.26%) after closer analysis of the data. With the help of collected and evaluated data, a standardized diagnostic and therapeutic protocol could be established for the diagnosis and treatment of children and adolescents with a pseudotumor cerebri in our hospital. Our data are consistent with large multicenter studies in terms of age, gender, overweight and age-related clinical symptoms. The recurrence rate was slightly higher in our study compared to previously published data.

In the future, it would be desirable to conduct large multicenter studies to establish a uniform national-wide diagnostic and therapeutic protocol as well as a pediatric guideline for children and adolescents with pseudotumor cerebri. The data collected in this study could be used to develop an in-house standard for the diagnosis and treatment of children and adolescents with a pseudotumor cerebri.

2 Einleitung

Der Pseudotumor cerebri ist eine seltene Erkrankung, die sowohl Erwachsene als auch Kinder und Jugendliche betrifft [61][60]. Er ist auch unter den Synonymen „Idiopathische intrakranielle Hypertension“ oder „Benigne intrakranielle Hypertension“ bekannt.

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine pathologische Erhöhung des intrakraniellen Drucks unklarer Ätiologie. Diese Erhöhung wird in der Regel durch Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet und geht oft mit einer Stauungspapille einher. Die Liquorpunktion mit Nachweis eines erhöhten Liquoröffnungsdruck ist bei Pseudotumor cerebri ein zentraler Bestandteil der Diagnostik. Für die Stellung der Diagnose ist es wichtig auszuschließen, dass der erhöhte Druck nicht sekundär entstanden ist, wie zum Beispiel durch eine intrakranielle Raumforderung (zum Beispiel Hirntumor) oder eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS).

Als Therapiemöglichkeit kommt die Gewichtsabnahme infrage und es werden bisher medikamentös erfolgreich Carboanhydrasehemmer (Acetazolamid) eingesetzt. Bei ausbleibender Besserung der Symptomatik und drohender Nervus opticus Schädigung wird ein chirurgischer Eingriff (Anlage eines Liquor-ableitenden Shuntsystems) in Betracht gezogen, um Spätfolgen, insbesondere ein Verlust des Sehvermögens, zu verhindern.

2.1 Epidemiologie

Typischerweise sind vom Pseudotumor cerebri adipöse Frauen im gebärfähigen Alter betroffen. Neuere Studien deuten jedoch darauf hin, dass dieses Krankheitsbild bei Kindern und Jugendlichen häufig unterdiagnostiziert wird und dabei nicht seltener als in der erwachsenen Bevölkerung vorkommt [61][54]. Der Pseudotumor cerebri gilt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern als eine seltene Erkrankung. Laut einer deutschlandweiten Datenerhebung von Tibussek et al. aus dem Jahr 2008 betrug die jährliche Inzidenz von Patienten <18 Jahren 0,5 pro 100 000 Kinder [61].

Dies ist vergleichbar mit den Zahlen der Studie von Matthews et al., bei der die jährliche Inzidenz bei Kindern <16 Jahre in England und Irland bei 0,71 pro 100 000 lag [45]. In der erwachsenen Population beträgt die weltweite jährliche Inzidenz 0,5-2 pro 100 000 [43]. Betrachtet man hingegen übergewichtige Frauen im gebärfähigen Alter, beträgt die weltweite Inzidenz dieser Gruppe 12-20 pro 100 000 [43].

Weitere Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika beschrieben Werte von 0,9 pro 100 000 in der erwachsenen Population [21]. In dieser Studie wurde außerdem über die Inzidenz bei steigendem Übergewicht berichtet. Es wurde bei Frauen im Alter von 20-44 Jahren eine Inzidenz von 13 -14,85 pro

100 000 ermittelt, die sich 10% über dem Idealgewicht befanden und eine Inzidenz von 19,3 pro 100 000 bei Frauen, die sich 20% über dem Idealgewicht befanden [21] [54].

2.2 Geschichte

Historisch gesehen begann die Geschichte des Pseudotumor cerebri im Jahr 1897 [50]. Heinrich Quincke (1842-1922), ein deutscher Internist, führte als Erster eine Lumbalpunktion im Jahre 1891 durch [13]. In seinem Werk „Über Meningitis serosa und verwandte Zustände“ beschrieb er den Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen bei erhöhtem intrakraniellen Druck (19-33 cm H₂O) und die Linderung der Symptomatik durch die entlastende Lumbalpunktion [50].

Der Begriff Pseudotumor cerebri wurde erstmals von Max Nonne in seinem Werk „Über Falle vom Symptomkomplex „Tumor cerebri““ in 1904 als Hirnschwellungszustand mit Stauungspapille ohne auffindbare Ursache bezeichnet [49].

Später wurden Diagnosekriterien 1937 von Walter E. Dandy in seiner Abhandlung „Intracranial pressure without brain tumor – Diagnosis and treatment“ definiert [15].

1955 veröffentlichte John Foley einen Artikel „Benign Forms of intracranial hypertension – „toxic“ and „otitic“ hydrocephalus“ [24]. In diesem wurden insgesamt 60 Fälle mit nachgewiesener intrakranieller Hypertension aufgestellt und analysiert [24].

Wegweisend für die Diagnose von Pseudotumor cerebri war das Jahr 1985 mit den von Dandy und Smith publizierten Diagnosekriterien (Tabelle 1) [35].

Tabelle 1: Modifizierte Dandy Kriterien/Modified Dandy criteria [35]

Dandy Kriterien für die Diagnose von Pseudotumor cerebri (Modifiziert)
1. Anzeichen und Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, vorübergehende Sehstörungen, Papillenödem)
2. Keine anderen lokalisierenden neurologischen Anzeichen mit der einzigen Ausnahme einer ein- oder beidseitigen Parese des Nervus VI
3. Liquorflüssigkeit, die einen erhöhten Druck aufweisen kann, aber ansonsten keine zytologischen oder chemischen Anomalien aufweist
4. Normale bis kleine symmetrische Ventrikel müssen nachgewiesen werden (ursprünglich war eine Ventrikulographie erforderlich, heute ist dies durch eine Computertomografie möglich)
[35]

Später aktualisierten Deborah I., Friedman und Daniel M. Jacobson 2002 die „Modified Dandy Criteria“, welche wiederum 2013 von Friedman erneut an den aktuellen medizinischen Stand angepasst wurden (Tabelle 2) [26][27].

Tabelle 2: Überarbeitete Diagnosekriterien/Revised diagnostic criteria [27]

Diagnostische Kriterien für Pseudotumor cerebri Syndrom
1. Erforderliche Kriterien für die Diagnose von Pseudotumor cerebri Syndrom
A. Stauungspapille
B. Normale neurologische Untersuchung mit Ausnahme von Hirnnervenanomalien
C. Bildgebung: Normales Hirnparenchym ohne Anzeichen eines Hydrozephalus, einer Masse/Raumforderung oder einer strukturellen Läsion und ohne abnormale meningeale Anreicherung im MRT mit und ohne Gadolinium bei typischen Patienten (weiblich und fettleibig) und MRT mit und ohne Gadolinium und Magnetresonanz-Venographie bei anderen Patienten; wenn das MRT nicht verfügbar oder kontraindiziert ist, kann eine kontrastverstärkte CT verwendet werden
D. Normale Liquor-Zusammensetzung
E. Erhöhter Öffnungsdruck der Lumbalpunktion (≥ 250 mm H ₂ O bei Erwachsenen und ≥ 280 mm H ₂ O bei Kindern (250 mm Liquor, wenn das Kind nicht sediert und nicht fettleibig ist) bei einer ordnungsgemäß durchgeführten Lumbalpunktion
2. Diagnose von Pseudotumor cerebri Syndrom ohne Stauungspapille
Beim Fehlen der Stauungspapille, kann die Diagnose eines Pseudotumor-cerebri-Syndroms gestellt werden, wenn die oben genannten Punkte B-E erfüllt sind und der Patient zusätzlich eine ein- oder beidseitige Lähmung des Nervus abducens aufweist.
Beim Fehlen einer Stauungspapille oder einer Lähmung des sechsten Hirnnervs kann die Diagnose eines Pseudotumor-Cerebri-Syndroms vermutet, nicht gestellt aber vermutet werden, wenn die oben genannten Kriterien B-E erfüllt sind und zusätzlich mindestens 3 der folgenden Kriterien der Neurobildgebung erfüllt sind:
i. Leere Sella
ii. Posteriore Abflachung des Bulbus opticus
iii. Erweiterung der Optikusscheiden mit oder ohne gewundenen N. opticus
iv. Transverse Sinusvenenstenose
*Die Diagnose eines Pseudotumor-cerebri-Syndroms ist eindeutig, wenn der Patient die Kriterien A-E erfüllt. Die Diagnose gilt als wahrscheinlich, wenn die Kriterien A-D erfüllt sind, der gemessene Liquordruck jedoch niedriger ist als für eine eindeutige Diagnose angegeben [27].

Der Pseudotumor cerebri wird eingeteilt in einen primären und sekundären Pseudotumor cerebri [27][54][64][43][5]. Der sekundäre Pseudotumor cerebri ist laut Friedman et al. durch folgende Faktoren assoziiert:

- zerebrale Venenanomalien wie Sinusvenenthrombosen, Mittelohr- oder Mastoidinfektionen, erhöhter Druck im rechten Herzen und arteriovenöse Fisteln
- Medikamente (Antibiotika, Vitamin A, Retinoide, Lithium, Thyroxin...)
- Endokrine Störungen (M. Addison, Hypoparathyreoidismus)
- Schlafapnoesyndrom
- Anämie
- Nierenversagen
- Turner Syndrom, Down-Syndrom [27]

2.3 Pathomechanismus

Der zugrundeliegende Pathomechanismus des Pseudotumors cerebri bleibt zum heutigen Stand jedoch weitestgehend ungeklärt [43].

Im physiologischen Zustand enthält das Nervensystem 140-150 ml Liquor; pro Tag werden bei Erwachsenen rund 500-600 ml gebildet. Man vermutet, dass der Liquor über die Arachnoidalgranulationen und Arachnoidalzotten resorbiert wird und dann in den Sinus sagittalis superior ausleitet [14]. Gebildet wird der Liquor größtenteils durch den Plexus choroideus des 3. und 4. Ventrikels [14][65]. Vom 3. Ventrikel über den Aquaeductus cerebri fließend mündet er in den 4. Ventrikel. Vom 4. Ventrikel aus gelangt der Liquor über das Foramen Magendii und das Foramen Luschkae in den äußeren Liquorraum [14].

Ein übliches Verfahren, um die pathologische intrakranielle Liquordrucksteigerung zu messen ist anhand des Liquoröffnungsdrucks bei einer Liquorpunktion.

Bisher wurden unterschiedliche Erklärungsansätze veröffentlicht, die den Pathomechanismus des Pseudotumor cerebri verdeutlichen sollen. Diese werden im Folgenden kurz beschrieben.

Die Studie von Markey et al. beschreibt drei mögliche Pathomechanismen des Pseudotumor cerebri (Abbildung 1) [43]. Zum einen wird eine Liquorhypersekretion als mögliche Ursache für den erhöhten intrakraniellen Druck postuliert. Eine Hypersekretion von Liquor kann beispielsweise bei Choroidea-Plexus-Papillomen vorkommen [65][43]. Zum anderen könnte eine Obstruktion zu einer Behinderung des Liquorabflusses führen und ursächlich in Frage kommen [43]. Ein dritter wichtiger Aspekt, der zum Pathomechanismus beitragen könnte, ist die Erhöhung des Drucks im venösen Sinus aufgrund einer Sinusstenose. Hier wird allerdings diskutiert, ob diese eher eine Folge oder doch die Ursache von Pseudotumor cerebri sein könnte [43].

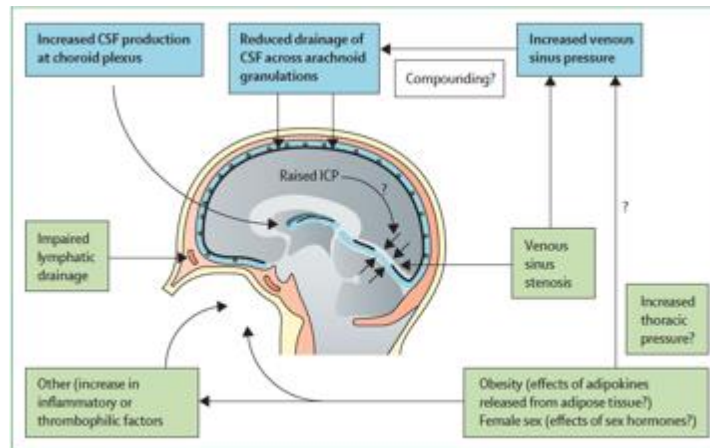


Abbildung 1: Vorgeschlagene Pathomechanismen für erhöhte intrakranielle Hypertension bei Erwachsenen [43]

In der Studie von Sheldon et al., die sich auf den Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen bezieht, wird ebenfalls berichtet, dass der Pseudotumor cerebri mit einer abnormen Liquorproduktion, einem gestörten Liquorabfluss oder aus einer Kombination der beiden möglichen Ursachen besteht [54]. Diese zwei Ansatzpunkte werden auch in weiteren Studien genannt [54][10]. Beim Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen wird in der Studie von Sheldon et al. darauf hingewiesen, dass es wichtig sei, die Beziehung zwischen Alter, Adipositas und Geschlecht zu betrachten, da all diese Punkte einen Einfluss auf die Liquorproduktion haben können [54].

2.4 Klinik

Beim Pseudotumor cerebri stellen sich die betroffenen Kinder und Jugendlichen typischerweise mit Kopfschmerzen, die oft von Übelkeit und Erbrechen (vor allem morgens nach dem Aufwachen) begleitet werden, vor. Ein weiteres charakteristisches Merkmal bei dieser Patientenkohorte ist das Vorliegen einer Stauungspapille. Bei der Stauungspapille handelt es sich um ein Papillenödem, dass die Einmündung des Sehnervs einengt und so zu einer Funktionseinschränkung führt. Die Patienten leiden dabei oft unter Doppelbildern sowie einem eingeschränkten Visus und Sehstörungen [44][60][18].

Neben der Lähmung des N. abducens wird auch ein pulsatiler Tinnitus durch Flussturbulenzen im Sinus transversus berichtet [29][45]. Ein möglicher Erklärungsansatz für die Abduzenslähmung ist, dass der Nerv durch eine Steigerung des intrakraniellen Drucks und einer daraus resultierenden Kaudalverlagerung des Hirnstamms leicht gezerrt werden kann [34].

Bei einigen Kindern und Jugendlichen kann der Pseudotumor cerebri auch asymptomatisch verlaufen oder als Zufallsbefund im Rahmen einer ophthalmologischen Untersuchung als Stauungspapille diagnostiziert werden [37][63].

In einer deutschlandweiten Studie von Tibussek et al. mit einem Patientenkollektiv von 53 Patienten wurden die häufigsten Symptome bei Kindern nach Alterskategorie dargestellt (Tabelle 3) [61].

Tabelle 3: Verteilung der Symptome nach Tibussek et al. [61]

	Präpubertät (n=32)	Pubertät (n=29)
Stauungspapille	26	24
Doppelbilder	10	9
Sehstörungen	7	12
Gestörtes Stereosehen	2	0
Gestörtes Farbsehen	2	0
Gesichtsfeldstörungen	1	5
Augenschmerzen	1	6
Kopfschmerzen	17	23
Schwindel	2	2
Erbrechen	5	1
Nervus facialis Lähmung	2	0
Tinnitus	0	2

Nachfolgend (Tabelle 4) werden die häufigsten Symptome aus einer Studie mit einem großen Patientenkollektiv (n=185) von Matthews et al. aus England und Irland dargestellt [45].

Tabelle 4: Symptome aus Matthews et al. Studie [45]

	1-6 Jahre in % (n=17)	7-11 Jahre in % (n=58)	12-16 Jahre in % (n=110)
Kopfschmerzen	41%	91%	90%
Übelkeit	35%	28%	53%
Erbrechen	35%	26%	30%
Stauungspapille	94%	90%	89%
Doppelbilder	29%	16%	26%
Sehstörungen	53%	34%	33%
Nervus abducens Lähmung	35%	10%	18%
Verschwommensehen	24%	28%	53%
Kurzzeitiger Sehverlust	35%	10%	9%

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hat 2019 die Leitlinie „Idiopathische intrakranielle Hypertension“ überarbeitet und aktualisiert. In dieser aktuellen Leitlinie (gültig bis 2024), welche allerdings nicht explizit auf Kinder und Jugendliche eingeht, werden folgende Leitsymptome erwähnt [66]:

- Kopf- und retrobulbäre Schmerzen (häufig von pulsatilem Charakter)
- Stauungspapillen (selten auch einseitig) unter Umständen begleitet von transienten Obskurationen, periphere Gesichtsfelddefekte
- Tinnitus
- ein- oder doppelseitige Abduzensparese (vor allem bei Kindern)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen die führende klinische Symptomatik bei Pseudotumor cerebri in Form von Kopfschmerzen und einer Stauungspapille vorliegt.

2.5 Risikofaktoren

Es werden unterschiedliche Risikofaktoren diskutiert, die zur Entstehung eines Pseudotumor cerebri beitragen oder mit dem Krankheitsbild Pseudotumor cerebri assoziiert sind.

Ein Risikofaktor, der im Zusammenhang mit Pseudotumor cerebri steht, ist das Vorliegen einer Adipositas [43]. Dieser Zusammenhang wurde durch die Besserung der Symptomatik bei Gewichtsabnahme begründet, allerdings bleibt der Mechanismus hierzu unbekannt [43].

Einige Fallberichte weisen darauf hin, dass es nach langfristiger Behandlung mit Glukokorticoiden indirekt zu einem erhöhten intrakraniellen Druck kommen kann [48]. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür wäre, dass nach Absetzen einer langfristigen Glukokorticoidtherapie der Glukokorticoidstoffwechsel gestört ist und sich erniedrigte Cortisonspiegel zeigen [48][40][54]. Wie dieser relative Cortisonmangel zu Pseudotumor cerebri führen kann, bleibt bisher jedoch ungeklärt [54].

Ein weiterer Risikofaktor, der bei Erwachsenen festgestellt wurde, ist das weibliche Geschlecht [43]. Pseudotumor cerebri tritt typischerweise bei gebärfähigen Frauen auf, sodass hier überlegt wird, ob die Östrogenkonzentrationen mit der Entwicklung beziehungsweise des Auftretens eines Pseudotumor cerebri in Bezug stehen [20][43].

2.6 Diagnostik

Verschiedene Studien zu Pseudotumor cerebri beziehen sich ebenfalls auf die Diagnostik. In den „Revised Diagnostic criteria“ von Friedman et al. [27] (Tabelle 2) werden die nachfolgenden Kriterien herangezogen für die Diagnosestellung eines Pseudotumor cerebri: das Vorliegen einer Stauungspapille; die Patienten zeigen bis auf Pathologien der Hirnnerven (N. abducens und N. facialis) einen unauffälligen neurologischen sowie intrakraniellen Befund und es ist eine physiologische

Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis erforderlich. Zuletzt müssen pädiatrische Patienten bei einer korrekt durchgeführten Lumbalpunktion einen erhöhten Liquordruck von ≥ 28 cm H₂O beziehungsweise bei nicht sedierten und nicht übergewichtigen Kindern ≥ 25 cm H₂O erreichen [27]. Diese Kriterien werden mit Hilfe von neurologischen und ophthalmologischen Untersuchungen, einer Liquorpunktion einschließlich Liquoröffnungsdruckmessung sowie zellulärer und biochemischer Analyse des Liquors und zuletzt mittels Durchführung bildgebender Verfahren (vorzugsweise zerebrale Magnetresonanztomografie (cMRT)) ermittelt.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die diagnostischen Methoden im Detail besprochen.

2.6.1 *Klinische Untersuchungen*

Unverzichtbar ist die vollständige neurologische Untersuchung zum Ausschluss anderer Erkrankungen. Diese sollte bis auf Anomalien der Hirnnerven (N. abducens und N. facialis) unauffällig ausfallen [27].

Dabei muss aus augenärztlicher Sicht eine Funduskopie zur Beurteilung der Papille durchgeführt werden [30]. Durch eine Hirndrucksteigerung, kann eine Schwellung der Papille, am Eingang des Sehnervs in der Netzhaut gesehen werden [31]. Zusätzlich kann auch ein Orbita-Ultraschall durchgeführt werden [54]. Außerdem sollte eine Perimetrie durchgeführt werden, um Gesichtsfeldeinschränkungen zu erkennen. Es sollte eine Visusbestimmung erfolgen sowie die Bulbusmotilität untersucht werden [66].

Die Stauungspapille (Abbildung 2) führt zu Schädigungen des Sehnervs, die irreversibel zu einem Sehverlust führen können [31].



Abbildung 2: Stauungspapille [42]

2.6.2 *Liquorpunktion*

Als diagnostische Methode ist die Liquorpunktion mit einer Liquoröffnungsdruckmessung unentbehrlich. Diese Methode gilt als ein zugängliches Verfahren, um eine Hirndrucksteigerung zu erkennen. Der Grenzwert, welcher die Grenze für einen erhöhten Hirndruck dienen soll, ist hierbei jedoch umstritten: während bei den Diagnosekriterien von Friedman et al. bei Kindern der Druck ab

≥ 28 cm H₂O als erhöht gilt, bewerten andere Autoren eine Liquoreröffnungsdruck ab ≥ 20 cm H₂O als erhöht [27][17].

Rangwala et al. legt den Grenzwert für einen erhöhten Liquoröffnungsdrucks bei 25 cm H₂O fest [51]. Als Ausnahme bezeichnet er Kinder, die <8 Jahre alt sind und eine Stauungspapille vorweisen [51]. Bei diesen Kindern legt er den Grenzwert bei >18 cm H₂O fest [51].

Zum Ausschluss einer symptomatischen Ursache empfiehlt die Leitlinie „Lumbalpunktion und Liquordiagnostik“, welche aber ebenfalls nicht explizit auf Kinder und Jugendliche eingeht, die Liquorparameter zu bestimmen [67]:

- Zellzahl
- Differenzialzellbild
- Glukose-Quotient
- Laktat
- Reiber Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM)
- Oligoklonale IgG Banden

Aufgrund ihrer unabdingbaren Rolle bei der Diagnose eines Pseudotumor cerebri bestehen Empfehlungen zur Durchführung der Liquorpunktion. Für die diagnostische Präzision beziehungsweise Standardisierung der Messung des Liquoreröffnungsdrucks wird empfohlen, die Lumbalpunktion in seitlich liegender Lage durchzuführen [67]. Abel et al. besagen in ihrer Studie, dass zwischen sitzender und liegender Haltung ein Unterschied von 1,2 cm H₂O auftreten kann. Bei Kindern sollte die Lumbalpunktion in tiefer Sedierung durchgeführt werden, da Bewegungen und Schmerzen die Werte verfälschen können [3]. Es wird zudem angenommen, dass erhöhte CO₂-Werte durch eine zu tiefe Sedierung ebenfalls zu einer Erhöhung des Liquoröffnungsdrucks führen können [22][38].

2.6.3 Bildgebung

Die Durchführung einer kranialen Bildgebung ist für die Diagnosestellung eines Pseudotumor cerebri zwingend. Aufgrund der höheren Auflösung der intrakraniellen Strukturen wird vorzugsweise ein cMRT mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt. Alternativ eignet sich hier eine zerebrale Computertomografie (cCT) [54]. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen wird das cMRT bevorzugt, damit diese keiner unnötigen ionisierenden Strahlung ausgesetzt werden müssen. Zusätzlich wird eine Venografie empfohlen, um Thrombosen oder Anomalien der ableitenden Blutgefäße auszuschließen [28]. Zum einen dient das cMRT dem Ausschluss einer Raumforderung, einer abnormalen meningealen Anreicherung oder eines Hydrozephalus [28]. Zum anderen hilft es unterschiedliche Merkmale, die auf das Vorliegen eines Pseudotumor cerebri hinweisen oder auch mit diesem vergesellschaftet sein können, darzustellen (Abbildung 3).

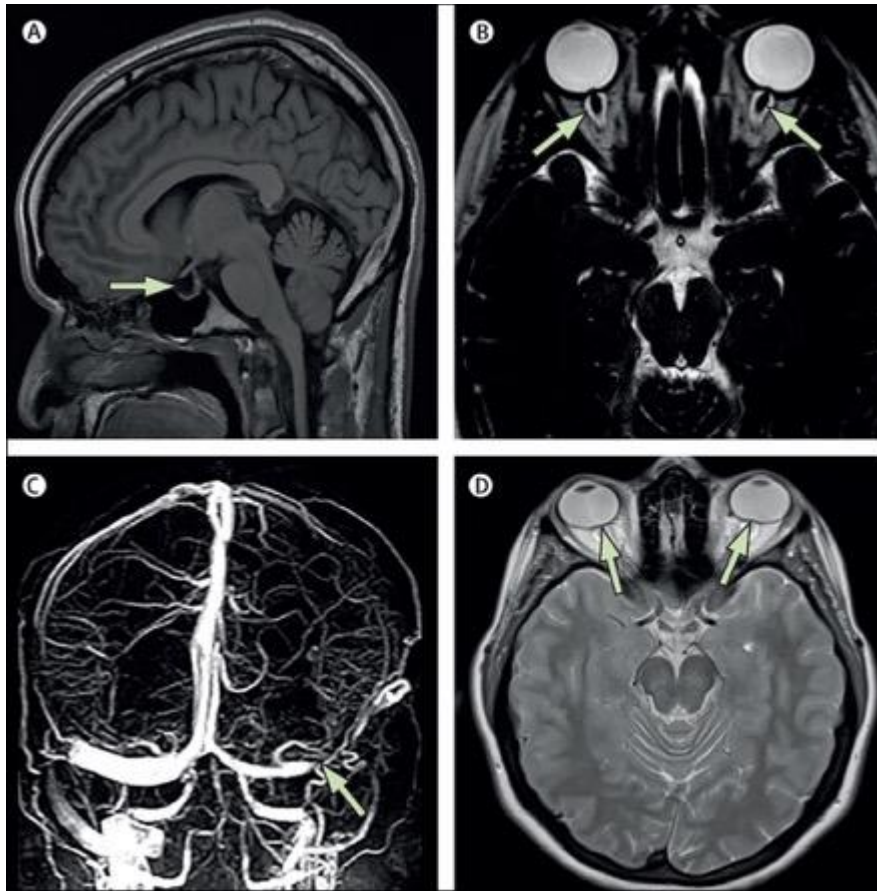


Abbildung 3: MRT Befunde bei Pseudotumor cerebri [43]

In der Abbildung 3 sind folgende Merkmale dargestellt:

A: Leere Sella turcica

B: Erweiterung der Optikusscheiden

C: Hypoplastischer rechter Sinus transversus

D: Posteriore Abflachung des Bulbus opticus [43]

Die Studie von MJ Lim et al. beschäftigt sich mit dem Nutzen der Bildgebung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Pseudotumor cerebri [39]. Dafür wurden Kinder und Jugendliche mit Pseudotumor cerebri und als Kontrollgruppe gleichaltrige Kinder und Jugendliche untersucht und anschließend miteinander verglichen (Tabelle 5) [39]. Diese Studie verdeutlicht, dass die Merkmale im cMRT Hinweise für die Diagnosestellung geben können, jedoch nicht zwingend miteinander verknüpft sind [39].

Tabelle 5: Veränderungen im cMRT der Studie von Lim et al. [39]

	Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertonie	Patienten der Kontrollgruppe
Leere Sella	26%	5%
Erweiterung der Optikusscheiden	65%	35%
Abflachung des Bulbus opticus	61%	40%
Intraokulare Vorwölbung des Sehnervs	17%	0%
Gewundener N. opticus	30%	5%

2.6.4 Weitere Diagnostikmethoden

Bei unklaren cMRT-Befunden oder Kontraindikationen für ein cMRT empfiehlt die Leitlinie „Idiopathische intrakranielle Hypertension“ die Durchführung einer digitalen Subtraktionsangiografie [66]. Außerdem wird in der Leitlinie vorgeschlagen, eine B-Bild Sonografie durchzuführen, um das Vorliegen einer Drusenpapille nachzuweisen beziehungsweise ausschließen zu können, welche durchaus mit einer Stauungspapille verwechselt werden kann [66]. Zudem kann eine optische Kohärenztomografie (OCT) bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Hiermit kann die Makuladicke bestimmt werden, welche mit dem Schweregrad der Stauungspapille übereinzustimmen scheint. Außerdem werden hochauflösende Bilder der Netzhaut und Sehnervenstrukturen erstellt [66][28].

2.7 Therapie und Komplikationen

Um schwerwiegende Komplikationen eines Pseudotumor cerebri zu verhindern ist die rechtzeitige Einleitung und Durchführung einer adäquaten Therapie wichtig. Ein Pseudotumor cerebri kann zu chronischen Kopfschmerzen sowie zu N. opticus Schädigung mit bleibendem Sehverlust führen [43]. Der Sehverlust, der durch eine unbehandelte Stauungspapille entstehen kann, ist die schwerwiegendste Komplikation und kann sowohl in frühen wie späten Krankheitsstadien auftreten [66][7][12].

Ein wichtiger Therapiebestandteil ist die Gewichtsreduktion [43][66][59]. Bei Erwachsenen zeigte sich unter einer kalorien- und natriumarmen Diät eine Verbesserung der klinischen Symptome [47].

Zur medikamentösen Therapie werden bisher Carboanhydrasehemmer (Acetazolamid) erfolgreich eingesetzt. Acetazolamid hemmt die Carboanhydrase, welches die Umwandlung von Wasser und Kohlendioxid in Bikarbonat und Wasserstoffionen katalysiert. Danker et al. nehmen an, dass dadurch die Kapazitäten der Ionentransporter beeinträchtigt werden und es zu einer verringerten Bewegung von Ionen und Wasser durch den Plexus choroideus kommt, wodurch die Liquorproduktion und Liquorsekretion verringert wird [14][46].

Bei Therapieversagen kommen andere Medikamente wie Furosemid und Topiramat zum Einsatz. Furosemid wird empfohlen in Kombination mit Acetazolamid zu verabreichen [53], allerdings gibt es nur wenige Daten, die ihren klinischen Einsatz unterstützen [43].

Topiramat gehört zur Gruppe der Antiepileptika und wird bei Pseudotumor cerebri eingesetzt, da es die Carboanhydrase in geringem Ausmaß hemmt; zudem soll es den Appetit senken [43].

Der Einsatz von Cortison wurde in der Vergangenheit therapeutisch genutzt, allerdings wird aufgrund der hohen Nebenwirkungen eines langfristigen Einsatzes von Steroiden heutzutage davon abgeraten [66].

Sollte unter konservativer Therapie keine Symptombesserung eintreten, muss ein chirurgischer Eingriff in Betracht gezogen, insbesondere bei drohender N. opticus Schädigung. Dieser Eingriff ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch nur selten erforderlich [5]. Chirurgisch stehen verschiedene Optionen zur Auswahl wie beispielsweise die Anlage eines lumbo-peritonealen Shunts, ein ventrikulo-peritonealer Shunt und die Optikusscheidenfensterung [32].

Die Anlage von Shuntsystemen dienen der Liquorableitung und führen damit über eine Senkung des intrakraniellen Drucks zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik [5]. Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4 und Abbildung 5) sind vom Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) durchgeführte ventrikulo-peritoneale Shunts.

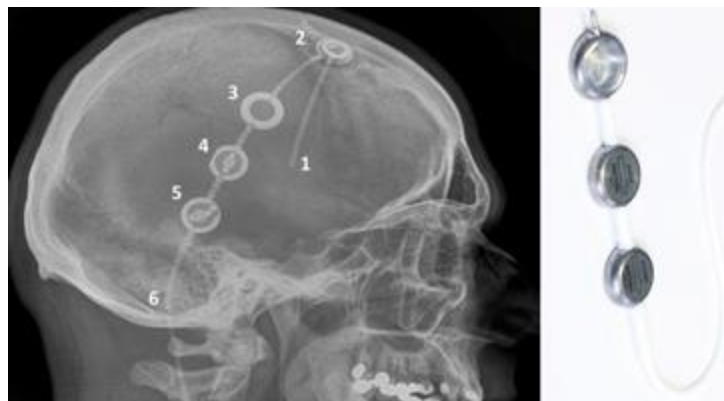


Abbildung 4: Seitliche Röntgenaufnahme des Kopfes mit ventrikulo-peritonealem Shuntsystem und Darstellung der Ventileinheiten [68]

Links: Seitliche Röntgenaufnahme des Kopfes mit einem modernem Shuntsystem (1 Ventrikulkatheter, 2 Sensor Reservoir, 3 Control Reservoir, 4,5 Ventile, 6 peripherer Katheter); Rechts: Darstellung der Ventileinheiten, peripherer Katheter (von oben nach unten: Control-Reservoir, pro GAV-Ventil, proSA-Ventil) [68]

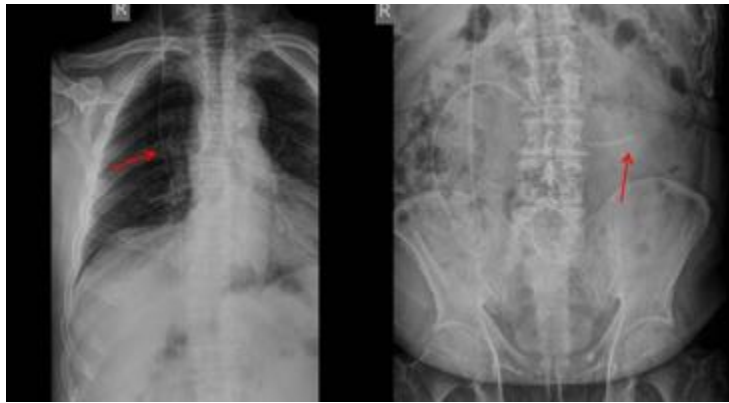


Abbildung 5: Röntgenbild mit Darstellung des Shuntverlaufs [68]

In Abbildung 5 wird dargestellt:

Links: Röntgenbild mit Darstellung des Shuntverlaufs im Bereich des Thorax

Rechts: Röntgenbild mit Darstellung des Shuntverlaufs im Bereich des Abdomen [68]

Aylward et al. beschreiben in ihrer Studie die Notwendigkeit eines multidisziplinären Teams zur Behandlung von Patienten mit einem Pseudotumor cerebri [5]. Sinnvoll erscheint eine interdisziplinäre Kombination aus einem Neurologen und einem Ophthalmologen. Je nach Ausmaß der Erkrankung sollten weitere Fachabteilungen hinzugezogen werden (Diätberatung , Physiotherapie, Psychologie, Hämatologie, Endokrinologie und Neurochirurgie) [5].

2.8 Ziel der Arbeit und Fragestellung

Am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) befindet sich das „Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSEUKS)“. Im Vordergrund steht hierbei die interdisziplinäre klinische Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen [52]. Zudem werden hier Informationen zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie zusammengestellt, um Patienten zukünftig besser versorgen zu können. Das ZSEUKS beschäftigt sich außerdem mit der Forschung zu den jeweiligen seltenen Erkrankungen, um die Lebensqualität zu verbessern [52].

Tibussek et al. beschreiben in ihrer aktuellen Studie, dass vorliegende Diagnosekriterien und Leitlinien nicht ausreichend für die Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen sind. Auch er weist klar auf die Notwendigkeit der Etablierung einheitlicher Standards hin [61].

Das Ziel dieser Arbeit ist – basierend auf einer detaillierten Beschreibung der klinischen Symptomatik sowie der durchgeführten Diagnostik und Therapie - die Etablierung eines standardisierten Untersuchungs- und Therapieprotokolls bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit Pseudotumor cerebri am Universitätskinderklinikum des Saarlandes (UKS), Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie.

Hierdurch soll die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnose schneller erkannt werden und verschiedene Variablen (u. a. epidemiologische Daten, Komorbiditäten und laborchemische Ergebnisse) differenzierter miteinbezogen werden. Außerdem sollen bildgebende Untersuchungsverfahren, laborchemische Untersuchungen sowie neurologische und ophthalmologische Untersuchungen systematisch beurteilt werden und somit die standardisierte Diagnosestellung erleichtern. Zusätzlich werden unterschiedliche Therapieoptionen (z. B. Gewichtsreduktion, Gabe eines Carboanhydrasehemmers, operative Versorgung mit einem Shuntsystem) hinsichtlich des klinischen Outcomes gegenübergestellt und der Verlauf der Erkrankung analysiert, so dass hieraus in Zusammenschau mit den bereits publizierten Daten standardisierte Therapiempfehlungen etabliert werden können. Mit einem standardisierten Diagnose- und Therapieprotokoll ist es möglich, viele der Fehldiagnosen und Komplikationen zu vermeiden.

Des Weiteren werden die Ergebnisse der Analyse der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS mit den Ergebnissen publizierter Studien für diese Alterskohorte verglichen und einer kritischen Bewertung unterzogen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Diese Studie ist eine retrospektive Analyse des Zeitraums 01/2008 bis 12/2018 bei Kindern und Jugendlichen mit einem Pseudotumor cerebri am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie.

Es wurden alle Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren mit der Diagnose: Sonstige Krankheiten des Gehirns: Benigne intrakranielle Hypertension, Pseudotumor cerebri (ICD-Code G.93.2) aus dem Klinikinformationssystem unter Verwendung des Patientenmanagement-Programms SAP (Walldorf, Deutschland) des UKS ausgewählt. Es wurde SAP R/3 benutzt mit den Modulen (IS-H) und dem Klinischen Arbeitssystem (ISH*MED), welche Teile des Klinikinformationssystems (KIS) am UKS sind.

Die demografischen Daten der Patienten, wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, Kopfumfang und Body Mass Index (BMI) wurden miteinander verglichen und statistisch analysiert. Außerdem wurden klinische Symptome (Kopfschmerzen, Stauungspapille, Sehstörungen, etc.), die verwendeten Diagnostikmethoden wie Liquorpunktion, cMRT, EEG und Laborergebnisse (TSH, PTH etc.) ausgewertet. Des Weiteren analysierten wir Therapiemöglichkeiten (konservativ, medikamentös sowie interventionell) und Therapiedauer sowie die Rezidivquote und Rezidivdauer.

Bei unserem Patientenkollektiv wird unter Pseudotumor cerebri der primäre Pseudotumor cerebri aufgefasst.

Es sind stets Personen mit einem männlichen und weiblichen Geschlecht gleichermaßen gemeint, allerdings wird hier aufgrund der einfacheren Lesbarkeit im Folgenden nur die männliche Form verwendet.

3.1.1 Patientenspezifische Primärdaten

Die Patienten wurden zum Vergleich von ausgewählten Variablen in drei Gruppen aufgeteilt [42].

- Gruppe 1: Präpubertät: 0-7 Jahre
- Gruppe 2: Pubertät: 8-13 Jahre
- Gruppe 3: Adoleszenz: 14-17 Jahre

Da es sich um Kinder und Jugendliche handelte, wurden die demografischen Daten mittels Perzentilen dar- und gegenübergestellt. Der Normbereich der Werte für Kinder liegt zwischen der 3. und 97. Perzentile (einschließlich der 3. Perzentile sowie der 97. Perzentile). Alle Werte, die unterhalb der 3. Perzentile gemessen werden, zählen zum Bereich unter der Norm und alle Werte über der 97. Perzentile,

gelten als Bereich oberhalb der Norm [42][69][70]. Für die Berechnung der Körperperzentilen wurden Geschlecht und Alter der Patienten berücksichtigt. Anhand der Körpergröße, des Geschlechts und des Alters wurde der BMI berechnet und in Perzentilen eingeteilt [71]. Die Einteilung des BMI bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich geringfügig von dem BMI der Erwachsenen und wurde in folgende Gruppen unterteilt (Tabelle 6). Als Übergewicht gelten die Werte, die sich im Bereich über der 90. Perzentile befinden [72].

Tabelle 6: Einteilung des Body Mass Index (BMI) nach Kategorien [72]

BMI Perzentile	BMI Kategorie
<10. Perzentile	Untergewicht
10.–90. Perzentile	Normalgewicht
>90.–97. Perzentile	Übergewicht
>97.-99,5. Perzentile	Adipositas
>99,5. Perzentile	Extreme Adipositas

3.1.2 Diagnostische Methoden

Es wurden Daten zur Liquorpunktion (Liquoröffnungsdruck und zelluläre sowie biochemische Parameter der Liquorpunktion) erfasst sowie Informationen zur kraniellen Bildgebung. Außerdem wurden Laborwerte (PTH, TSH, Vitamin A, ANA) erfasst. Des Weiteren wurden Untersuchungsergebnisse der Elektroencephalografie (EEG) – so durchgeführt – miterfasst.

Das Standardvorgehen bei der Durchführung der Lumbalpunktion sieht eine tiefe Sedierung (Ramsay Skala 4) vor, die unter Verwendung von Disoprivan (Propofol®) erfolgt. Die Lumbalpunktion wurde in Seitenlage durchgeführt. Als Lokalanästhetikum wurde ein EMLA-Pflaster (eutektische Mischung aus Lokalanästhetika) auf die Punktionsstelle für eine Dauer von 30 Minuten angebracht. Die Sedierung wurde dann mit Propofol initiiert mit repetitiven Gaben von 1mg/kg/KG bis zum Eintritt einer ausreichenden tiefen Sedierung, die in der Regel nach 2-5 Minuten auftritt. Bei ängstlichen Kindern erfolgte zusätzlich die Gabe von Midazolam 0,1mg/kg/KG mit maximal einmaliger Wiederholung von 0,1 mg/kg/KG Midazolam.

In unserer Analyse wurde der Liquoröffnungsdruck in zwei Kategorien eingeteilt:

- Kategorie 1: Liquoröffnungsdruck mit den Grenzwerten nach Friedman et al. [27]
 - 0-24 cm H₂O: normaler Liquoröffnungsdruck
 - 25-27 cm H₂O: grenzwertig erhöhter Liquoröffnungsdruck (abhängig davon, ob das Kind sediert oder übergewichtig ist)
 - ≥28 cm H₂O: erhöhter Liquoröffnungsdruck

- Kategorie 2: Liquoröffnungsdruck mit den Grenzwerten des UKS [66][17]
 - o 0-19 cm H₂O: normaler Liquoröffnungsdruck
 - o ≥ 20 cm H₂O in Kombination mit einer Stauungspapille: erhöhter Liquoröffnungsdruck
 - o ≥ 25 cm H₂O: erhöhter Liquoröffnungsdruck

Für die Bildgebung spielt das cMRT bei Pseudotumor cerebri eine wichtige Rolle und es wurden im cMRT 4 Merkmale erfasst [27]:

- Merkmal 1: Erweiterung der Optikusscheiden
- Merkmal 2: Leere / abgeflachte Sella turcica
- Merkmal 3: Posteriore Abflachung des Bulbus opticus
- Merkmal 4: Transverse Sinus venosus Stenose

Es wurden Daten von EEG-Untersuchungen, die im Rahmen der Differenzialdiagnose Kopfschmerzen durchgeführt wurden, ebenfalls erfasst. Hier wurden bipolare sowie monopolare Ableitungen im 10/20 System für 20 Minuten im Wachzustand aufgenommen.

3.1.3 Therapiemöglichkeiten und Rezidiv

Des Weiteren wurden die Therapiemöglichkeiten in drei verschiedene Kategorien unterteilt:

- Kategorie 1: konservativ mittels Gewichtsreduktion
- Kategorie 2: medikamentöse Therapie
- Kategorie 3: interventionelle Therapie mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt

Zunächst wurde die konservative und medikamentöse Therapie ausgeschöpft, bevor eine interventionelle Therapie in Anspruch genommen wurde.

Der VP-Shunt dient der Senkung des Hirndrucks, indem der Liquor cerebrospinalis aus den Ventrikeln in das Peritoneum abgeleitet wird. Dieser Shunt besteht in der Regel aus einem dünnen Schlauch und wird im Rahmen einer Operation unter Vollnarkose gelegt [25].

Am UKS wird ein Rezidiv festgestellt, wenn sich die Patienten nach gesicherter Diagnosestellung und erfolgreicher Therapie erneut mit klinischen Symptomen passend zur Krankheitsentität Pseudotumor cerebri am UKS vorstellen.

3.2 Einschlusskriterien

Die Patienten, die in die Auswertung eingeschlossen wurden, erfüllten folgende Kriterien:

- Liquoröffnungsdruck von ≥ 25 cm H₂O
- Liquoröffnungsdruck von ≥ 20 cm H₂O und
 - o Vorliegen einer Stauungspapille oder
 - o ≥ 1 klinisches Symptom passend zu erhöhtem intrakraniell Druck
 - Stauungspapille

- Kopfschmerzen
 - Übelkeit
 - Visusminderung
 - Erbrechen
 - Doppelbilder
 - Gesichtsfeldausfälle
- unauffällige neurologische Untersuchung mit Ausnahme von Hirnnervenabnormalitäten (N. abducens und N. facialis)

3.3 Ausschlusskriterien

Nachfolgend werden die Ausschlusskriterien stichpunktartig aufgezählt:

- Nichterfüllen der Einschlusskriterien
- Patienten ab einem Alter von 18 Jahren
- Liquoröffnungsdruck < 20 cm H₂O ohne Stauungspapille
- Nachweis einer Infektion (z.B. Symptome, die auf eine Infektion hinweisen)
- Nachweis einer Raumforderung in der kraniellen Magnetresonanztomografie (cMRT)
- identifizierbare hirnorganische Ursachen
- identifizierbare organische und nichtorganische Ursachen
- identifizierbare Medikamente mit Nebenwirkungsprofil eines erhöhten Hirndrucks (z. B. Vitamin A-Intoxikation)
- Mikrobiologische Hinweise auf eine Infektion im Liquor und im Labor
- Symptome, die durch eine andere Ursache erklärbar sind (z.B. Hydrozephalus, Blutungen, Abszesse, Inflammation, metabolische Störungen)
- auffällige akute neurologische Untersuchung mit Ausnahme der oben beschriebenen Hirnnervenpathologien [27][66]

3.4 Methodik

Die Datenerhebung der hier vorliegenden Studie erfolgte mittels Durchsicht digitaler Patientenakten, Konsiliarbefunden, Ambulanzbriefen, OP-Berichten und Anästhesieprotokollen an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am UKS, Campus Homburg. Es wurde außerdem das Patientenmanagement Programm SAP (Walldorf, Deutschland, SAP R/3) verwendet und Patienten mit dem Diagnoseschlüssel: Sonstige Krankheiten des Gehirns: Benigne intrakranielle Hypertension, Pseudotumor cerebri (ICD-Code G.93.2) gesucht und eingeschlossen. Zudem wurden auch Papierkrankenakten mit der Diagnose Pseudotumor cerebri von Patienten durchsucht und falls zutreffend, diese Patienten in die Studie eingeschlossen. Die laborchemischen Ergebnisse wurden anhand des klinikinternen SAP-Systems erfasst und dokumentiert.

3.5 Datenerhebung

Die Erhebung der relevanten Information sowie die Erstellung von Tabellen erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Excel für Mac, Version 16.46) sowie dem Programm Word (Microsoft Word für Mac, Version 16.46). Es wurden folgende Informationen aus dem SAP-Programm des UKS in Tabellen aufgelistet:

- Patientenname (pseudoanonymisiert)
- Geschlecht
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren
- Gewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Kilogramm
- Körpergröße in Zentimetern
- Kopfumfang in Zentimetern
- Vorerkrankungen/Komorbiditäten
- Symptome (ja/nein)
 - Kopfschmerzen
 - Stauungspapille
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Visusminderung
 - Doppelbilder
 - Gesichtsfeldausfälle
 - Hirnnervenausfälle
- Liquorpunktion (ja/nein)
- Liquordiagnostik
 - Albumin in mg/dl
 - Glucose in mg/dl
 - Laktat in mmol/l
 - Eiweiß in mg/dl
 - Zellzahl in Zellen/ μ l
 - Mikrobiologie/Virologie
- Liquoröffnungsdruck in Zentimeter H₂O
- Labor Durchführung (ja/nein)
- Labordiagnostik
 - Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) in μ IU/ml
 - Parathormon (PTH) in pg/ml
 - Vitamin A in μ g/dl
 - antinukleäre Antikörper (ANA)

- Mikrobiologie
- cMRT Durchführung (ja/nein)
- Raumforderung/Pathologie sichtbar im cMRT (ja/nein)
- cMRT Befunde (ja/nein)
 - o Erweiterung der Optikusscheiden
 - o Leere abgeflachte Sella turcica
 - o Posteriore Abflachung vom Bulbus opticus
 - o Transverse Sinus venosus Stenose
- EEG-Durchführung (ja/nein); EEG auffällig (ja/nein)
- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Gewichtsreduktion nach Diagnosestellung (ja/nein)
- Medikamentöse Therapie (ja/nein)
 - o Carboanhydrasehemmer
 - o Glucocortikoide
 - o Schleifendiuretika
 - o Topiramat
- Dosierung der medikamentösen Therapie
- VP-Shunt Implantation (ja/nein)
- Zeitpunkt VP-Shunt Implantation
- Absetzen der Therapie (ja/nein)
- Datum des Absetzens der Therapie
- Rezidiv (ja/nein)
- Zeitpunkt des Rezidivs
- Weitere Rezidive (ja/nein)

3.6 Statistik

Die Erhebung der relevanten Informationen sowie die Erstellung von Tabellen erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Excel für Mac, Version 16.46) sowie dem Programm Word (Microsoft Word für Mac, Version 16.46).

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes (Dir. Prof. Dr. S. Wagenpfeil) mit der Hilfe von Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil. Die Auswertung wurde mit der Statistik Software SPSS 27 (IBM SPSS Statistics 27.0, USA) durchgeführt.

Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Zunächst wurden die patientenspezifischen Parameter/Variablen auf Häufigkeiten sowie absolute und relative Anzahl untersucht. Außerdem wurden die Patientencharakteristika als Minimum und Maximum und Median angegeben bei nicht

normalverteilten Werten. Des Weiteren wurden Werte der Liquoröffnungsdruckmessung, Liquorparameter, Laborparameter sowie cMRT Merkmale analysiert. Außerdem wurden die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten untersucht, miteinander verglichen und die Häufigkeit eines Rezidivs wurde ermittelt. Die Zusammenhänge zwischen Alter, Gewicht und Geschlecht wurden analysiert und es wurde untersucht, ob Parallelen zwischen dem erhöhten Liquoröffnungsdruck und der gleichzeitigen Ausprägung der Symptome bestanden. Ferner wurde überprüft, ob Zusammenhänge zwischen den jeweiligen Symptomen und dem Übergewicht beziehungsweise der Altersgruppe bestanden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, wurde auf eine weitergehende statistische Auswertung verzichtet.

3.7 Ethikantrag

Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kenn-Nr. 219/18) befand nach Prüfung des eingereichten Antrags am 19.11.2018, dass es weder berufliche noch ethische Bedenken bezüglich dieser Studie gibt. Auch eine Änderung des Antrags (Kenn-Nr 219/18) wurde am 25.06.2021 genehmigt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 83 Patienten nach dem ICD Code G93.2: Sonstige Krankheiten des Gehirns: Benigne intrakranielle Hypertension ermittelt. Diese Patienten waren alle am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Behandlung oder haben sich in unserem Zentrum ambulant vorgestellt. Nach genauerer Analyse der Patientendaten wurde festgestellt, dass 55 Patienten fehldiagnostiziert wurden und somit nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten, sodass insgesamt 28 Patienten in die endgültige Datenauswertung eingeschlossen wurden (Abbildung 7).

In der Abbildung 6 werden die Anzahl der Diagnosestellungen pro Jahr am UKS dargestellt.

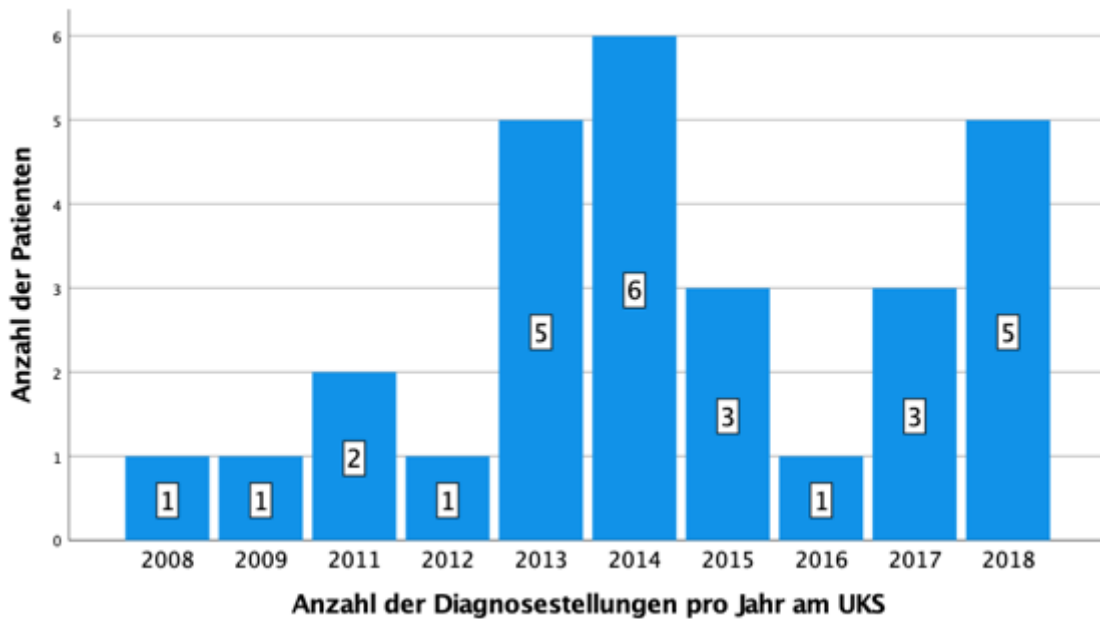


Abbildung 6: Anzahl der Diagnosestellungen pro Jahr am UKS

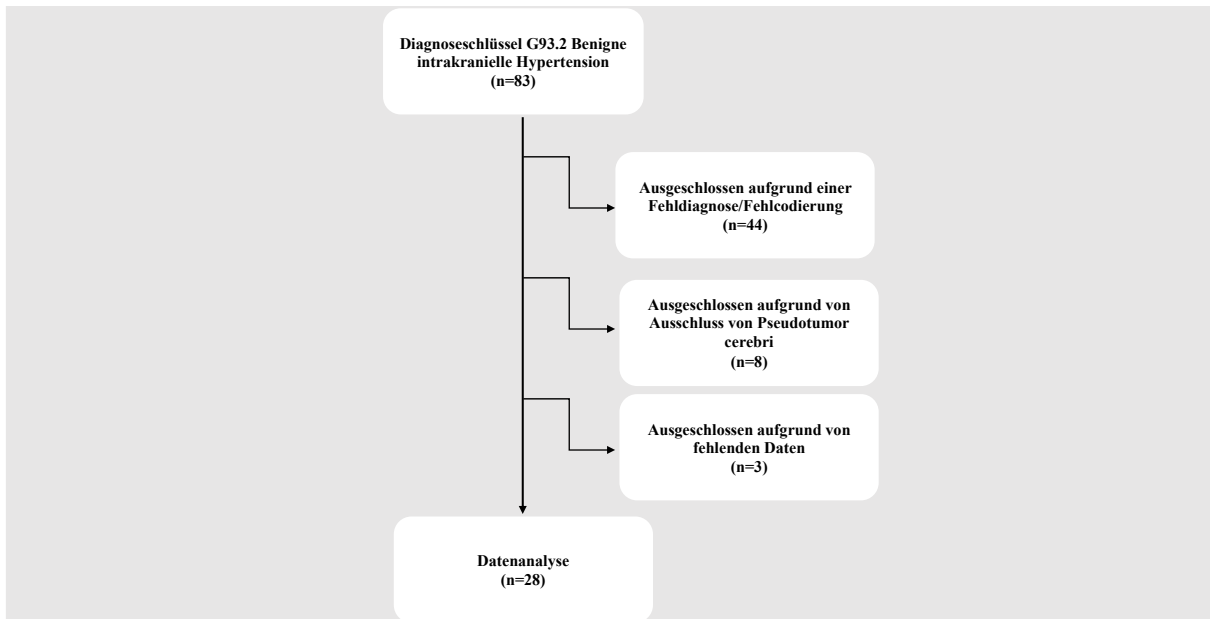


Abbildung 7: Datenanalyse

Die Patienten, die aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, waren ebenfalls im Alter von 0-17 Jahren. Von den 55 Patienten waren 30 männlich und 25 weiblich.

Gründe für die Fehldiagnostik waren nach Komplettierung der Diagnostik Ausschluss eines Pseudotumor cerebri bei unauffälligem Liquoröffnungsdruck (8 Patienten) sowie Fehlcodierungen (7 Patienten). Weitere Gründe waren Hydrozephalus (6 Patienten) und Makrozephalus (6 Patienten). Außerdem wurden Patienten mit Kopfschmerzen ohne erhöhten Liquoröffnungsdruck (4 Patienten) nicht in die Auswertung übernommen. Auch bei ehemaligem Frühgeborenen mit Zustand nach Ventrikelblutung und Implantation von einem VP-Shunt kam es zu Fehldiagnosen (4 Patienten). Bei 3 Patienten bestand die Verdachtsdiagnose eines Pseudotumor cerebri, allerdings wurden die Termine zur Diagnosebestätigung nicht wahrgenommen (3 Patienten). Des Weiteren wurde Erbrechen nach Schädelhirntrauma (3 Patienten) ausgeschlossen. Zudem konnten Patienten nicht in die Auswertung aufgenommen werden, die sich zwar mit Hirndrucksymptomatik vorstellten, welche jedoch auf ein nicht-funktionierendes VP-Shuntsystem zurückzuführen war (2 Patienten). Patienten mit Infektionen (1 Patient) und Migräne (1 Patient) wurden ebenso nicht in die Auswertung aufgenommen. Ferner wurden Patienten mit Ventrikulomegalie, Hypophysenadenom, Astrozytom, einem chronisch subduralen Hämatom, Epilepsie, Optikusatrophie, Horner-Syndrom, Skaphozephalus, Mikrozephalie und Morbus Coat (je 1 Patient) von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

Tabelle 7: Auflistung der Patienten

PATIENT	GESCHLECHT	ALTER	ÜBERGEWICHT	KLINIK	LIQUORÖFFNUNGSDRUCK	THERAPIE	REZIDIV	FOLLOW UP
1	m	11	ja	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille	30	Acetazolamid, Furosemid, Glucocorticoid, VP-Shunt	nein	5 Jahre
2	w	4	nein	Stauungspapille	40	Acetazolamid, Furosemid, Glucocorticoid, VP-Shunt	nein	2 Jahre
3	w	10	nein	Kopfschmerzen, Stauungspapille, Visusminderung, Doppelbilder	20	Acetazolamid	ja	7 Jahre
4	m	8	ja	Kopfschmerzen, Stauungspapille, Doppelbilder	35	Acetazolamid, VP-Shunt	ja	7 Jahre
5	m	3	nein	Kopfschmerzen, Stauungspapille, Visusminderung	20	Acetazolamid	nein	2 Jahre
6	m	16	nein	Kopfschmerzen, Stauungspapille, Visusminderung, Doppelbilder	25	Acetazolamid	nein	2 Jahre
7	w	11	ja	Stauungspapille	22	Acetazolamid	nein	1 Jahr
8	m	14	nein	Stauungspapille	31	Acetazolamid	nein	5 Jahre
9	w	5	nein	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille	52	Acetazolamid	nein	1 Jahr
10	w	4	nein	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille	25	Acetazolamid	ja	1 Jahr
11	w	13	ja	Kopfschmerzen	45	Acetazolamid	nein	1 Jahr
12	w	13	ja	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille, Visusminderung, Doppelbilder, Gesichtsfeldausfälle	27	Acetazolamid, VP-Shunt, Topiramid	ja	4 Jahre
13	m	13	ja	Kopfschmerzen	40	Acetazolamid	nein	2 Jahre
14	w	16	ja	Kopfschmerzen	32	Acetazolamid	ja	4 Jahre
15	w	16	ja	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille, Visusminderung, Doppelbilder, Gesichtsfeldausfälle	80	Acetazolamid, Furosemid, Glucocorticoid, VP-Shunt	nein	2 Jahre
16	w	9	nein	Stauungspapille	40	Acetazolamid	nein	2 Jahre
17	w	12	ja	Stauungspapille, Gesichtsfeldausfälle	-	Acetazolamid, Furosemid	ja	6 Jahre
18	w	10	ja	Kopfschmerzen, Stauungspapille	55	Acetazolamid	nein	2 Jahre
19	m	5	ja	Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille, Gesichtsfeldausfälle	35	Acetazolamid	nein	2 Jahre
20	w	14	ja	Kopfschmerzen, Stauungspapille	-	Acetazolamid	nein	1 Jahr
21	w	14	ja	Kopfschmerzen, Stauungspapille	32	Acetazolamid, VP-Shunt	ja	2 Jahre
22	w	12	ja	Kopfschmerzen, Stauungspapille, Visusminderung, Doppelbilder, Gesichtsfeldausfälle	32	Acetazolamid	nein	1 Jahr
23	m	6	ja	Stauungspapille	30	Acetazolamid	nein	1 Jahr
24	m	11	ja	Kopfschmerzen, Stauungspapille, Visusminderung	84	Acetazolamid	nein	5 Monate
25	w	16	ja	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille	35	Acetazolamid	ja	9 Monate
26	m	15	ja	Kopfschmerzen, Stauungspapille	53	Acetazolamid, VP-Shunt	nein	10 Monate
27	w	16	nein	Kopfschmerzen, Stauungspapille	31	Acetazolamid	nein	5 Monate
28	w	15	ja	Kopfschmerzen, Stauungspapille	40	Acetazolamid	ja	9 Monate

Tabelle 7 stellt eine Auflistung der Patienten, die in dieser Studie ausgewertet wurden, dar. Von diesen 28 Patienten waren 18 Patienten weiblichen (64,29%) und 10 Patienten männlichen Geschlechts (35,71%). Eine der Patientinnen hat eine Geschlechtsumwandlung von männlich zu weiblich durchführen lassen. Bei der Diagnosestellung hatte sie bereits ein weibliches Geschlecht und wurde somit als weiblich gezählt.

Das Medianalter der Gesamtkohorte bei Diagnosestellung betrug 12,00 Jahre (Minimum 3 Jahre – Maximum 16 Jahre). Die weiblichen Patienten hatten ein Medianalter von 12,50 Jahren (Minimum 4 Jahre-Maximum 16 Jahre) und die männlichen Patienten ein Medianalter von 11,00 Jahren (Minimum 3 Jahre-Maximum 16 Jahre). Die Mehrheit der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Pubertät oder im adoleszenten Alter (22 Patienten, 78,57%) (Abbildung 8).

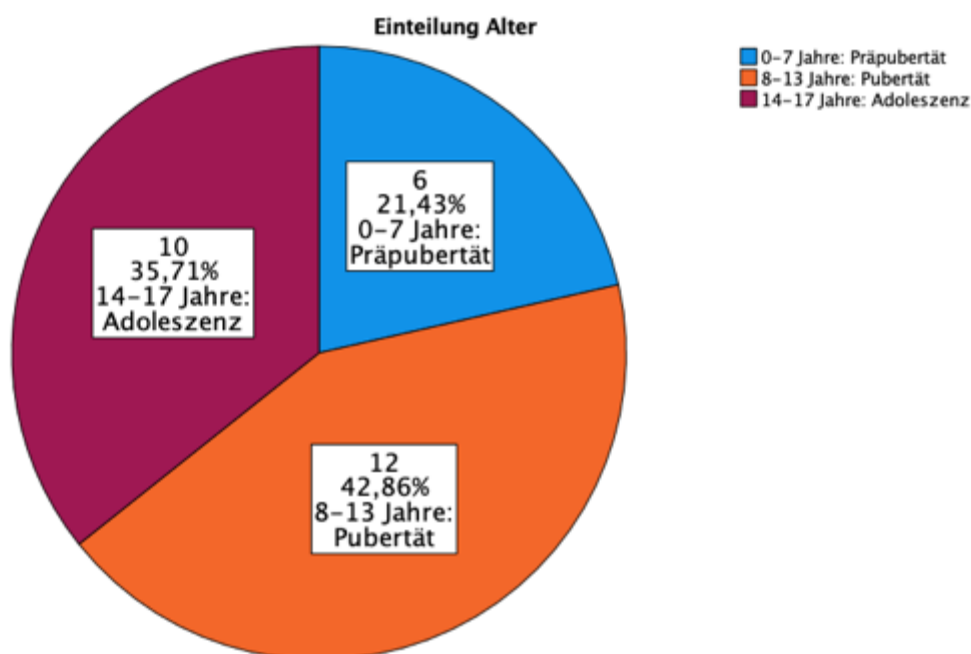


Abbildung 8: Einteilung der Patienten nach Alterskategorie

Bei der Körpergröße lagen 24 Patienten im Normbereich (85,70%), 1 Patient war großwüchsig (3,60%) und 3 Patienten kleinwüchsig (10,70%). Der Kopfumfang konnte bei nur 9 Patienten angegeben werden, da bei den restlichen Patienten keine Angaben zum Kopfumfang erfasst wurden. Von diesen 9 Patienten, befanden sich 8 Patienten in der Norm (88,90%) und 1 Patient über der Norm (11,10%) [16].

Patienten mit Pseudotumor cerebri wiesen mehrheitlich einen BMI über der 90. Perzentile auf (Abbildung 9); 19 Patienten (67,90%) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung übergewichtig (12 weiblich; 7 männlich). Das Medianalter aller übergewichtigen Patienten betrug 13,00 Jahre (Minimum 5 Jahre-Maximum 16 Jahre). Die Verteilung der übergewichtigen Patienten in die verschiedenen Altersgruppen wurde ausgewertet und in drei Gruppen aufgeteilt (Abbildung 10).

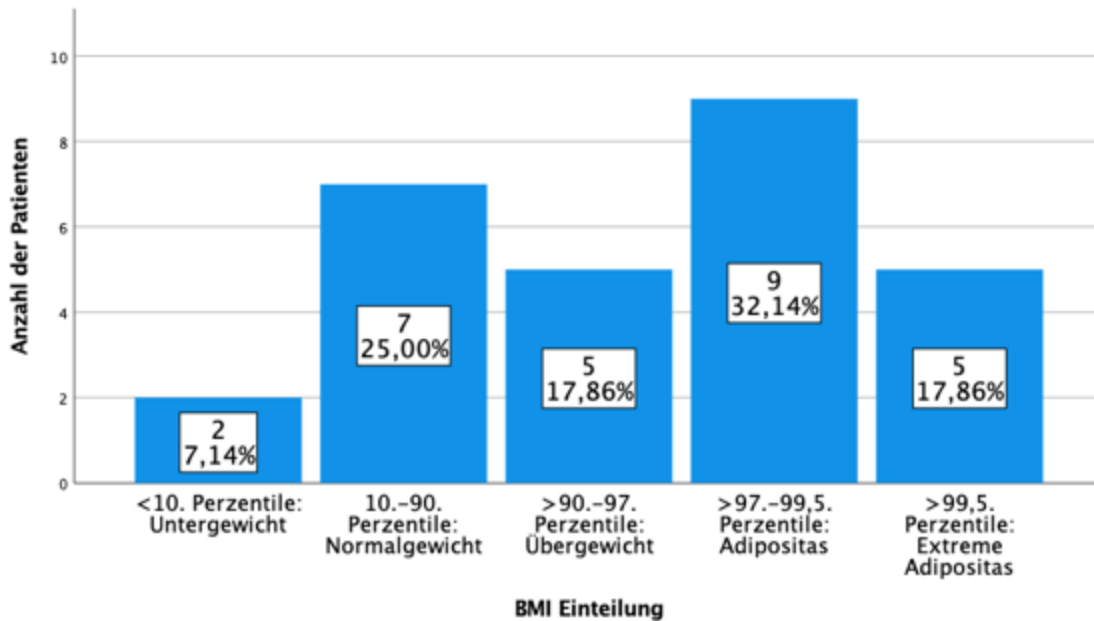


Abbildung 9: Einteilung der Patienten in BMI Kategorien

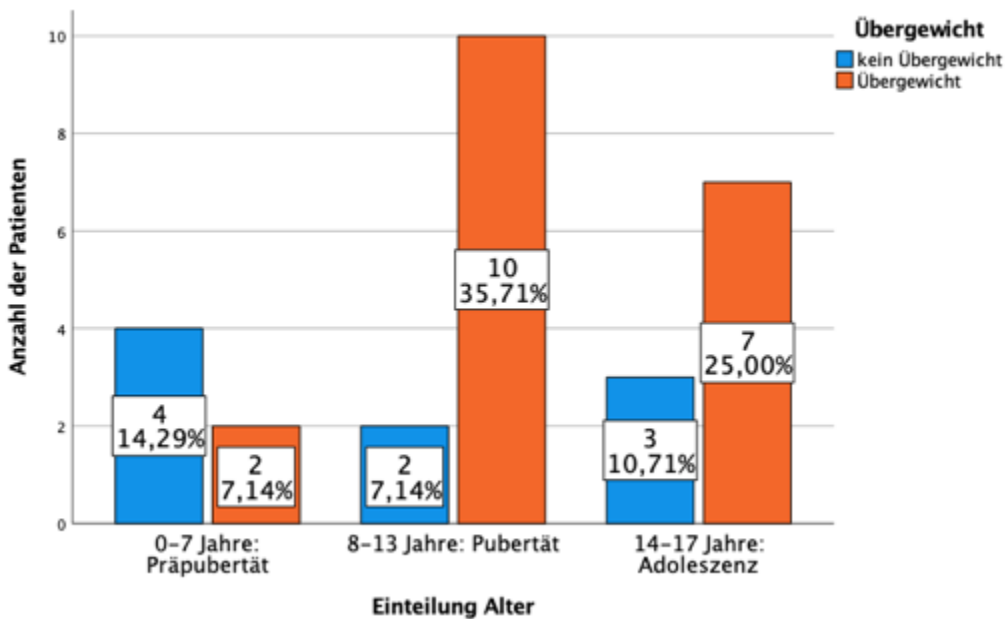


Abbildung 10: Alterskategorien und Übergewicht

4.2 Klinische Symptomatik

Die Mehrheit der Patienten, insgesamt 21 Patienten (75,00%) wiesen Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf. Neben den Kopfschmerzen zeigten sich auch weitere Symptome, wie in Abbildung 11 in absteigender Häufigkeit aufgeführt.

Weiterhin wurden die Patienten hinsichtlich ihrer anamnestischen Informationen ausgewertet. Bei 3 Patienten (10,71%) imponierte als Begleitsymptom ein länger bestehender Strabismus.

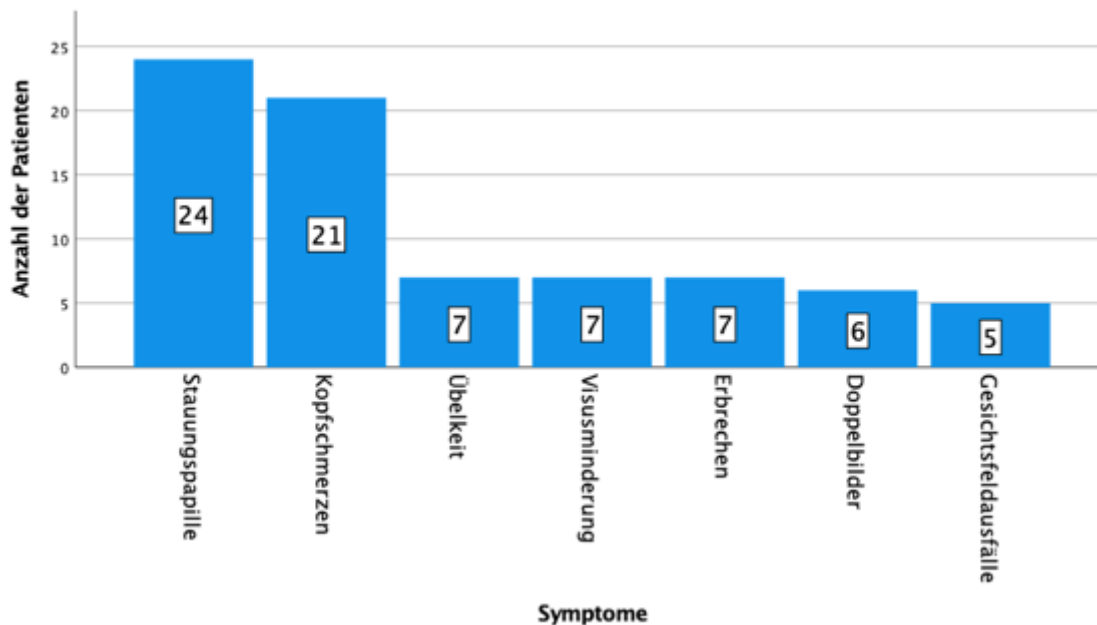


Abbildung 11: Vergleich der Symptomatik

Die meisten Patienten litten unter mehreren Symptomen gleichzeitig; die Verteilung hierzu zeigt sich in der Tabelle 8. Kopfschmerzen als alleiniges Symptom (3 Patienten; 10,70%) und Stauungspapille als alleiniges Symptom (4 Patienten; 14,30%) kamen gehäuft vor. Bei der Mehrzahl, nämlich 17 Patienten (60,71%), zeigten sich Kopfschmerzen und das gleichzeitige Vorliegen einer Stauungspapille. Die Kombination aus Kopfschmerzen, Stauungspapille, Übelkeit und Erbrechen zeigte sich bei 4 Patienten (14,30%). Lediglich 2 Patienten (7,15%) wiesen alle Symptome gleichzeitig auf. Ansonsten war die Kombination der Symptome bei den Patienten sehr unterschiedlich. Die Tabelle mit der Auflistung der Patienten auf Seite 33 stellt die unterschiedlichen Symptomkombinationen dar (Tabelle 7).

Tabelle 8: Symptomkombinationen

Symptomkombinationen	Anzahl der Patienten
1 Symptom	8 Patienten
2 Symptome	7 Patienten
3 Symptome	3 Patienten
4 Symptome	7 Patienten
5 Symptome	1 Patient
6 Symptome	0 Patienten
7 Symptome	2 Patienten

Aus der nachfolgenden Tabelle wurde ersichtlich, dass sich bei den Symptomen Stauungspapille, Übelkeit, Erbrechen, Visusminderung und Gesichtsfeldausfälle keine außergewöhnlichen Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Alterskategorien zeigten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Symptome und Alterskategorien

	0-7 Jahre: Präpubertät	8-13 Jahre: Pubertät	14-17 Jahre: Adoleszenz
Stauungspapille	6 Patienten	9 Patienten	9 Patienten
Kopfschmerzen	3 Patienten	9 Patienten	9 Patienten
Übelkeit	3 Patienten	2 Patienten	3 Patienten
Erbrechen	3 Patienten	2 Patienten	2 Patienten
Visusminderung	1 Patient	4 Patienten	2 Patienten
Doppelbilder	0 Patienten	4 Patienten	2 Patienten
Gesichtsfeldausfälle	1 Patient	3 Patienten	1 Patient

In der nachfolgenden Tabelle wurde untersucht, ob es Überschneidungen zwischen den Symptomen und dem Übergewicht gab (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich Symptomatik und Übergewicht

	Anzahl der Patienten (Prozentangabe)
Patienten mit Kopfschmerzen + Übergewicht	15/21 (71,43%)
Patienten mit Stauungspapille + Übergewicht	15/24 (62,50%)
Patienten mit Übelkeit + Übergewicht	5/7 (71,40%)
Patienten mit Visusminderung + Übergewicht	4/7 (57,10%)
Patienten mit Erbrechen + Übergewicht	5/7 (71,40%)
Patienten mit Doppelbildern + Übergewicht	4/6 (66,70%)
Patienten mit Gesichtsfeldausfällen + Übergewicht	5/5 (100%)

4.3 Diagnostikmethoden

4.3.1 Liquorpunktion

Bei 27 Patienten wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt. Bei einer Patientin war die geplante Liquorpunktion aufgrund von Adipositas nicht möglich. Bei einer Patientin fehlte der genaue Wert für den Liquoröffnungsdruck; allerdings wurde im Arztbrief ein pathologischer Liquoröffnungsdruck beim Vorliegen von passenden klinischen Symptomen eines Pseudotumor cerebri beschrieben. Bei sehr gutem Ansprechen auf die Therapie wurde die Diagnose Pseudotumor cerebri bei ihr gestellt.

Liquoröffnungsdruck

Der Medianwert des Liquoröffnungsdrucks war 33,5 cm H₂O (Minimum 20 cm H₂O – Maximum 84 cm H₂O). Bezogen auf die UKS-Grenzwerte der Universitätskinderklinik zeigten alle Patienten einen erhöhten Liquoröffnungsdruck (Abbildung 12).

Wenn man sich auf die Grenzwerte von Friedman et al. bezieht, befanden sich 3 Patienten im Normbereich, 3 im grenzwertigen Bereich (25-27 cm H₂O) und 20 Patienten zeigten einen erhöhten Liquoröffnungsdruck (Abbildung 13).

Alle Patienten, die einen Liquoröffnungsdruck zwischen 20 cm H₂O und 27 cm H₂O aufwiesen, fielen mit einer Stauungspapille auf. Es zeigten 4 Patienten keine Stauungspapille, obwohl sie einen Liquoröffnungsdruck von über 28 cm H₂O aufwiesen.

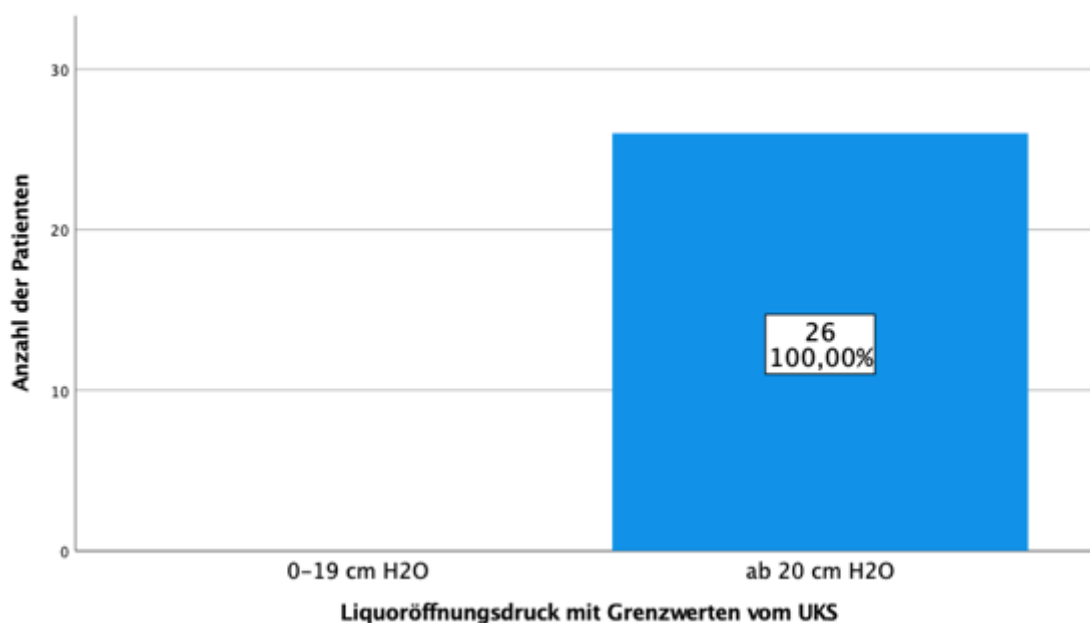


Abbildung 12: Liquoröffnungsdruck mit Grenzwerten vom UKS

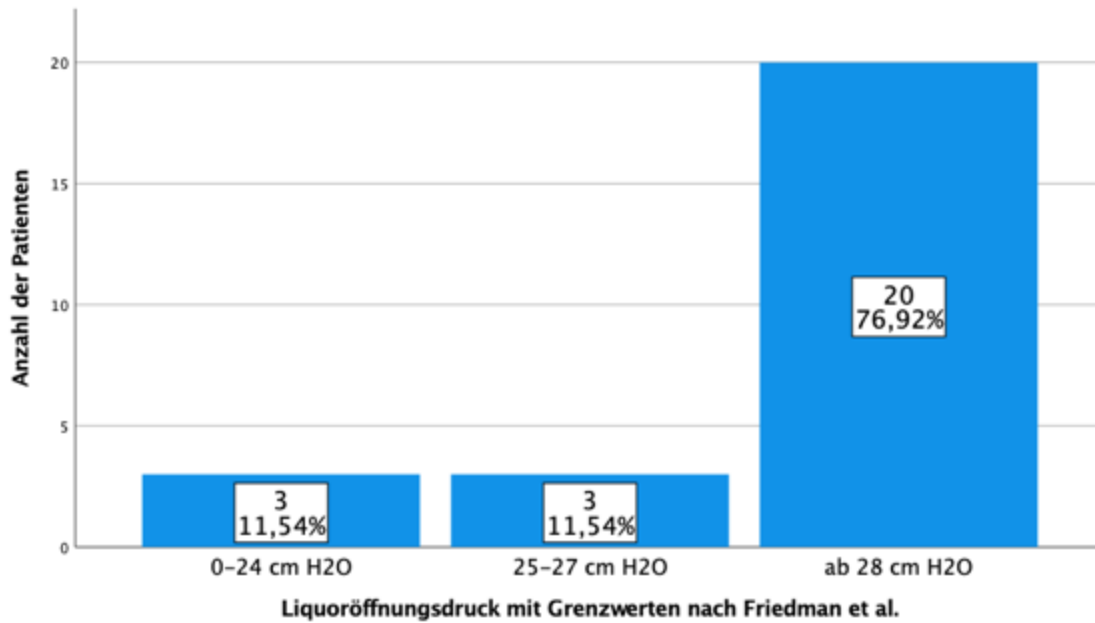


Abbildung 13: Liquoröffnungsdruck mit Grenzwerten nach Friedman et al.

Liquorwerte

Die Albumin- und Laktatwerte befanden sich, soweit angegeben, allesamt im Normbereich. Die Eiweiß-Werte befanden sich zu 96,00% in der Norm und die Werte der Zellzahl zu 85,30%. Bei einem Patienten war der Eiweiß-Wert leicht unterhalb der Norm bei 11mg/dl. Bei 4 Patienten, bei denen die Zellzahlwerte sich leicht oberhalb des Normbereiches (6/ μ l, 7/ μ l, 15/ μ l, 20/ μ l) befanden, bestand keine Infektsymptomatik. Die bakteriologische und virologische Auswertung zeigte keine Auffälligkeiten. Auffälligkeiten zeigten sich hingegen bei den Glucosewerten, die bei insgesamt 25 Patienten erhoben wurden. Hier waren lediglich 20,00% normwertig (Abbildung 14).

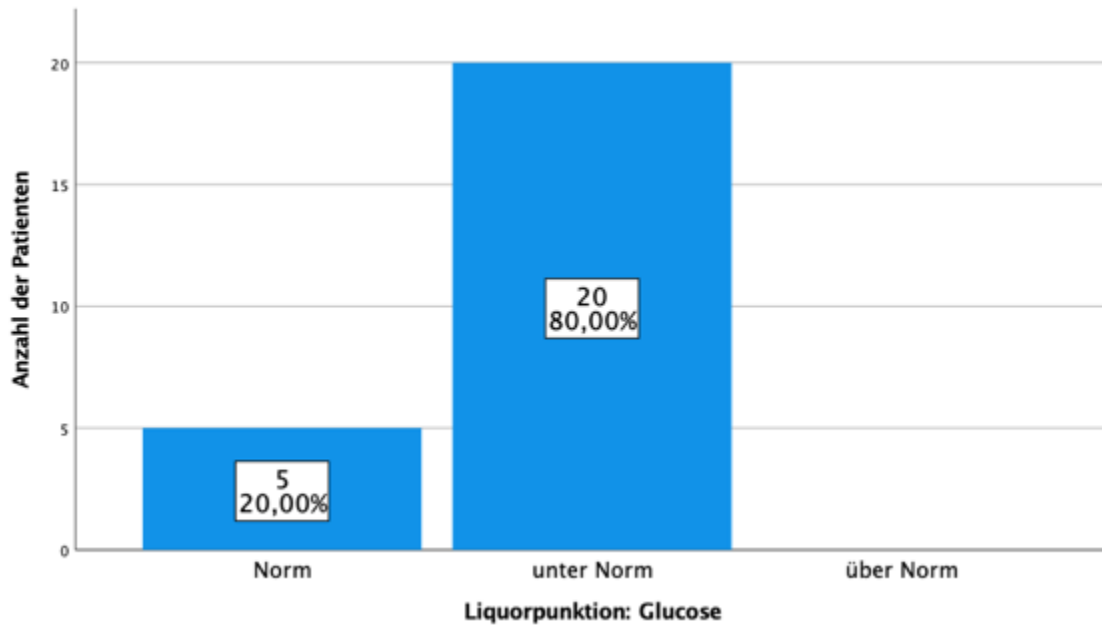


Abbildung 14: Liquorpunktion: Glucosewerte und Normbereiche

4.3.2 Bildgebende Verfahren

Das cMRT zeigte bei keinem der Patienten Hinweise auf eine Raumforderung. Bei 9 Patienten (32,10%) zeigte sich eine Erweiterung der Optikuscheiden. Abbildung 15 zeigt die Ausprägung der unterschiedlichen Merkmale im cMRT.

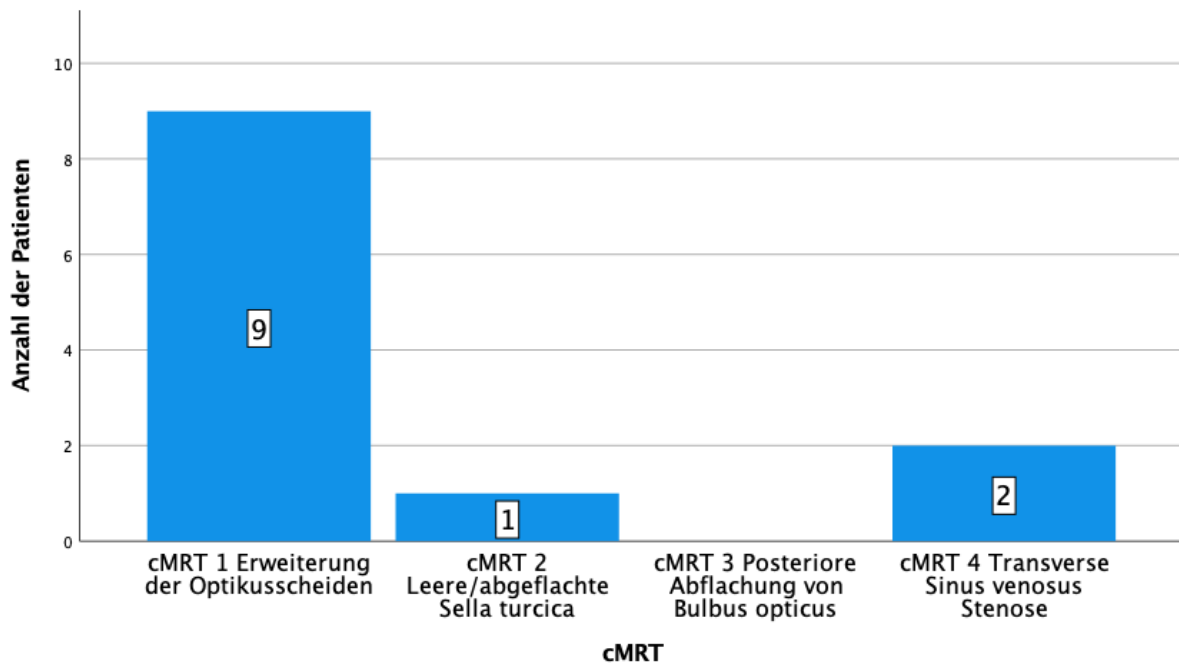


Abbildung 15: cMRT Befunde

4.3.3 Weitere Diagnostikmethoden

Laborchemische Ergebnisse

Weiterhin wurden bei den Patienten die laborchemischen Werte ausgewertet. Folgende Laborparameter wurden miteinander verglichen:

- TSH
- PTH
- Vitamin A
- ANA
- Mikrobiologie

Bei 21 Patienten (75%) wurden TSH-Werte erhoben. Diese waren alle im Normbereich. Der PTH-Wert erschien lediglich bei 2 Patienten, bei denen er sich im Normbereich befand. Die Ergebnisse der Vitamin-A-Messungen (insgesamt bei 11 Patienten) waren zu 81,80% im Normbereich; bei 2 Patienten war der Wert leicht erniedrigt (24,9 µg/dl und 28,4 µg/dl). Die erfassten ANA-Werte von 4 Patienten, waren zu 75% normwertig. In der mikrobiologischen Auswertung zeigten sich keine Auffälligkeiten und keine Anzeichen für eine Infektion.

EEG

Bei 17 Patienten wurde außerdem eine EEG-Untersuchung durchgeführt. Das EEG zeigte bei keinem der untersuchten Patienten Auffälligkeiten.

4.4 Therapeutische Maßnahmen

4.4.1 Konservative Therapie

Insgesamt waren 19 Patienten übergewichtig und von diesen Patienten haben lediglich 3 Patienten (15,80%) während des Untersuchungszeitraums von 21 Monaten, 4 Monaten und 1 Monat an Gewicht abgenommen. Der Großteil der übergewichtigen Patienten (16 Patienten (84,20%)) verlor kein Gewicht.

4.4.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie des Pseudotumor cerebri umfasste am UKS folgende Medikamente:

- Carboanhydrasehemmer
- Schleifendiuretika
- Glucocorticoide
- Topiramat

Die medikamentöse Therapie wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung angesetzt. Die Dauer vom Therapiebeginn bis zum Absetzen der Therapie war im Median 192 Tage (Minimum 1-Maximum 853 Tage).

Alle 28 Patienten wurden zunächst mit Carboanhydrasehemmern behandelt. Die genaue Dosierung von Carboanhydrasehemmern wird nachfolgend dargestellt. Die genaue Verteilung der Medikamente auf die Anzahl der Patienten ist in der Abbildung 16 dargestellt. Die Medikamente wurden teilweise miteinander kombiniert; siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Medikamentenkombinationen

	Anzahl der Patienten
Acetazolamid	23 Patienten
Acetazolamid + Furosemid + Glucocorticoid	3 Patienten
Acetazolamid + Furosemid	1 Patient
Acetazolamid + Furosemid	1 Patient

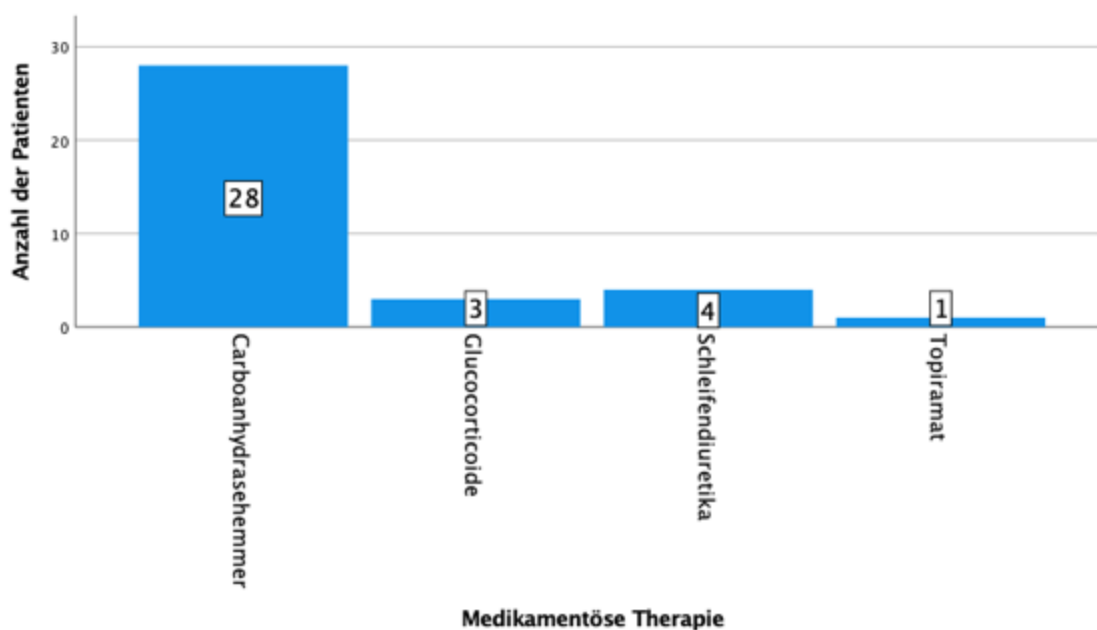


Abbildung 16: Medikamentöse Therapie

Außerdem wurde die genaue Dosierung für die Behandlung mit dem Carboanhydrasehemmer, Acetazolamid erfasst. Die Dosierung von Acetazolamid wurde dabei in zwei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Bei einem Körpergewicht < 40 kg: maximale Dosierung betrug 20mg/kg/KG pro Tag
- Gruppe 2: Bei einem Körpergewicht von 40 kg und >40 kg: maximale Dosierung betrug 2000 mg pro Tag

Bei einer Patientin fehlten die genauen Angaben zur Dosierung, daher wurde sie hier nicht mitausgewertet.

Insgesamt wogen 9 Patienten unter 40 kg. Diese Patienten verteilten sich auf die folgenden Gruppen mit den Dosierungen:

- 1/9 Patienten: <10 mg/kg KG
- 3/9 Patienten: 10-20 mg/kg KG
- 5/9 Patienten: >20 mg/kg KG

Die übrigen 18 Patienten, die 40 kg oder über 40 kg wogen, verteilten sich mit den Dosierungen auf die folgenden Gruppen:

- 7/18 Patienten: <1000 mg
- 6/18 Patienten: 1000-2000 mg
- 5/18 Patienten: >2000 mg

Hier wurde gezeigt, dass 10 Patienten von 27 Patienten (37,70%) mit genauen Angaben zur Dosierung mehr als die Maximaldosis von > 20 mg/kg KG oder >2000 mg erhielten.

4.4.3 Chirurgische Behandlung

Von den 28 Patienten wurden 5 Patienten (17,90%) mit einem VP-Shunt versorgt (Abbildung 17).

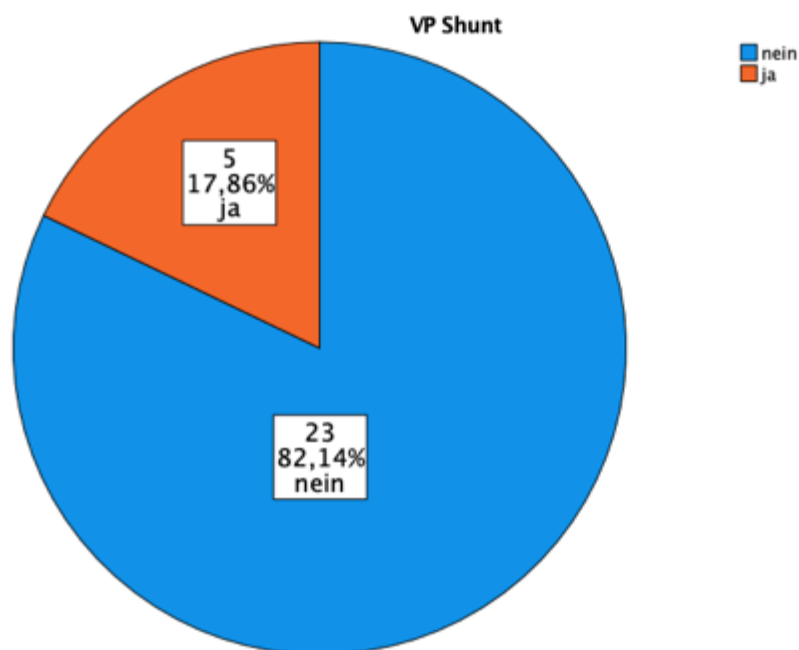


Abbildung 17: VP-Shunt Implantation

Nachfolgend werden die Gründe für die Entscheidung zur operativen VP-Shuntanlage dargestellt.

Bei einer Patientin waren die Therapiemöglichkeiten mit Acetazolamid, Schleifendiuretika und Glucocorticoide ausgeschöpft, daher wurde bei anhaltender klinischer Symptomatik die Entscheidung getroffen, einen VP-Shunt zu implantieren. Ein weiterer Patient hatte trotz der Therapie mit Acetazolamid weiterhin Kopfschmerzen, sodass bei ihm die Medikation abgesetzt und ein VP-Shunt eingesetzt wurde. Hierunter zeigte dieser Patient eine deutliche Besserung der Symptome. Eine andere

Patientin vertrug das Acetazolamid nicht, woraufhin Topiramamat eingesetzt wurde. Bei ausbleibender Besserung der Symptome, wurde erfolgreich ein VP-Shunt eingesetzt. Ein weiterer Patient zeigte trotz Acetazolamid anhaltende Symptome und einen anhaltenden erhöhten Hirndruck, sodass ein Shunt implantiert und kurz darauf die Medikation abgesetzt wurde. Hier zeigte sich jedoch keine Besserung, sodass die Medikation wieder angesetzt werden musste. Der letzte Patient mit einem VP-Shunt, bei dem eine alternative Medikation von der Mutter nicht erwünscht war, wurde mit dem Einsatz eines VP-Shunt therapiert, da dieser von der Mutter bevorzugt wurde.

Die Dauer von der Diagnosestellung bis zur Implantation eines VP-Shunt betrug bei den fünf Patienten: 16 Tage, 18 Tage, 72 Tage, 347 Tage sowie 3,3 Jahre.

Zusammenfassend ist hier zu bemerken, dass bei 2 von 5 Patienten, die mit einem VP-Shunt therapiert wurden, zuvor eine medikamentöse Therapie maximal ausgeschöpft wurde. Bei den übrigen 3 Patienten erfolgte aufgrund klinischer Erfahrung eine VP-Shunt Implantation, obgleich die medikamentöse Therapie noch nicht vollends ausgeschöpft wurde.

4.5 Rezidiv

Von 28 Patienten unseres Patientenguts trat bei 9 Patienten ein Rezidiv auf (Abbildung 18).

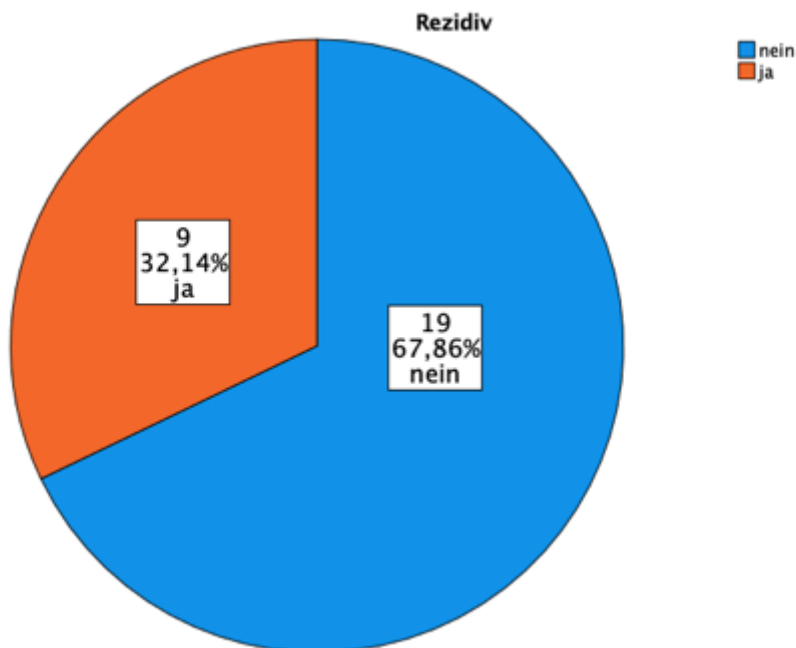


Abbildung 18: Rezidiv

Diese 9 Patienten teilten sich in 8 weibliche Patienten und 1 männlicher Patient (Abbildung 19) auf. Auffallend war, dass 7 Patienten (77,78%) übergewichtig waren (Abbildung 20); von diesen 7 übergewichtigen Patienten waren 6 weiblich und 1 männlich.

Das Medianalter der Patienten mit einem Rezidiv betrug 13,00 Jahre (Minimum 4 Jahre-Maximum 16 Jahre). Die weiblichen Patienten mit Rezidiv hatten ein Medianalter von 13,50 Jahren (Minimum 4 Jahre-Maximum 16 Jahre) und der männliche Patient war 8,0 Jahre alt. Abbildung 21 stellt diesbezüglich die Verteilung der verschiedenen Alterskategorien dar.

Von diesen 9 Patienten erhielten 3 Patienten (33,33%) einen VP-Shunt.

Die Dauer von Diagnosestellung bis zum Rezidiv betrug im Median 400 Tage (Minimum 6 Tage-Maximum 2082 Tage).

Nennenswert war, dass 8 von diesen Patienten (88,89%) die medikamentöse Therapie abgesetzt hatten und daraufhin ein Rezidiv erlitten; ein Patient erlitt trotz durchgeführter medikamentöser Therapie ein Rezidiv. Gründe für das Absetzen der Medikation waren Unverträglichkeit, geplantes Absetzen und eigenständiges Absetzen. Bei allen Patienten mit einem Rezidiv erfolgte die korrekte Dosierung von 10-20 mg/kg/KG Acetazolamid.

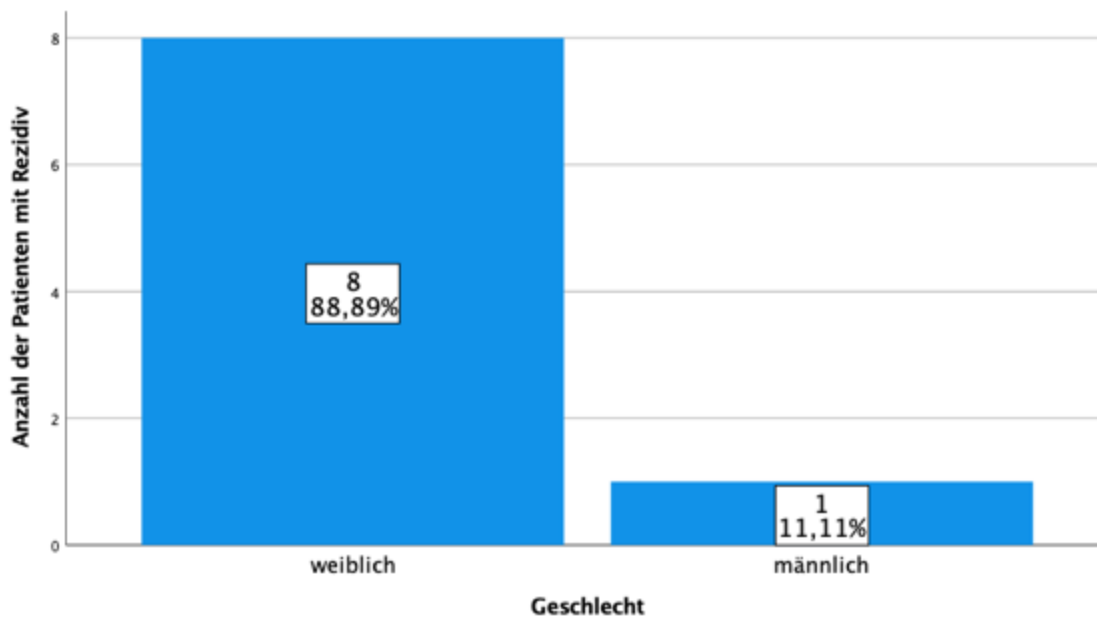


Abbildung 19: Verteilung des Geschlechtes bei den Patienten mit Pseudotumor-cerebri-Recidiv

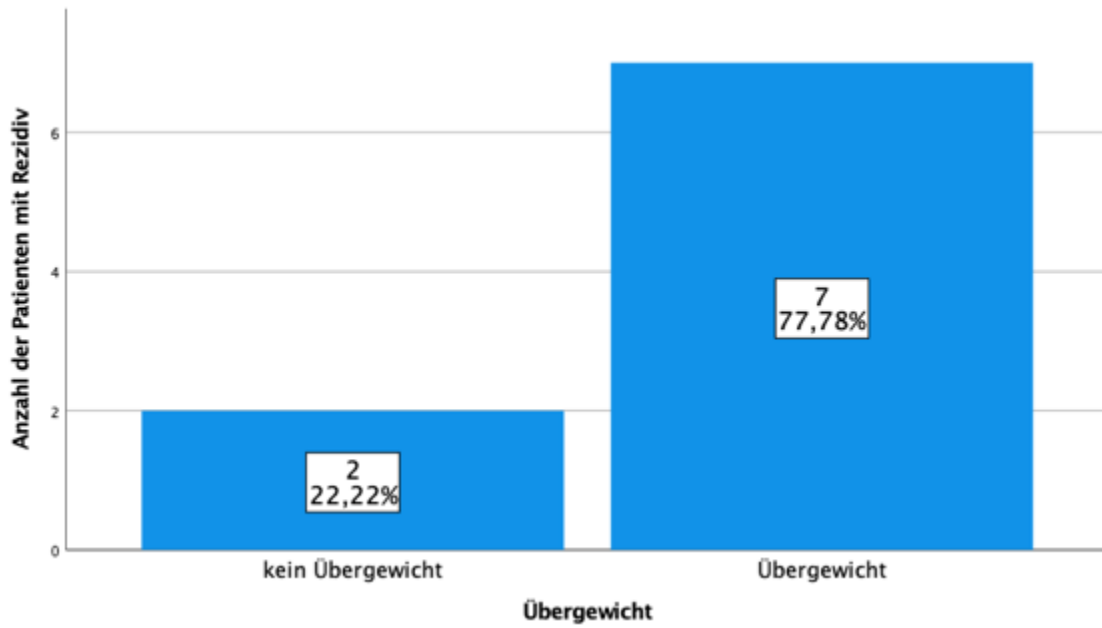


Abbildung 20: Verteilung des Übergewichtes bei den Patienten mit Rezidiv

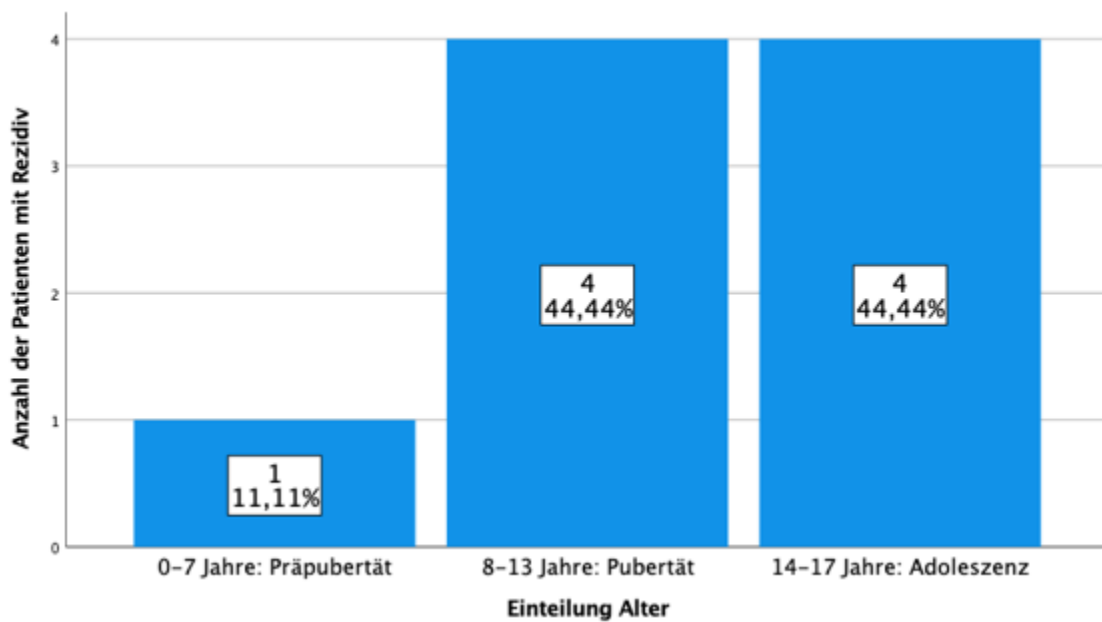


Abbildung 21: Verteilung der Alterskategorien bei den Patienten mit Rezidiv

Die Dauer vom Therapiebeginn bis zum Absetzen der Therapie bei den Patienten betrug im Median 192 Tage (Minimum 1 Tag-Maximum 853 Tage).

Die Dauer vom Therapiebeginn bis zum Absetzen der Therapie bei den Patienten mit einem Rezidiv lag im Median bei 197 Tagen (Minimum 35 Tage-Maximum 700 Tage). Im Vergleich zu den Patienten, die kein Rezidiv erlitten, zeigte sich hier also kein nennenswerter Unterschied.

Außerdem wurde bei den Patienten mit einem Rezidiv die Zeitspanne vom Absetzen der Therapie bis zum Rezidiv untersucht. Hier lag der Median bei 237,5 Tagen (Minimum 14 Tage-Maximum 1852 Tage). Patienten mit einem Rezidiv zeigten hinsichtlich der klinischen Symptomatik, des Liquoröffnungsdrucks sowie bezüglich des cMRT-Befundes keine Besonderheiten.

Die nächsten Abbildungen zeigen Kaplan Meier Kurven, die sowohl die Dauer vom Absetzen der Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs darstellen als auch die Dauer von der Diagnosestellung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Abbildung 22 Und Abbildung 23) bei Patienten mit einem Rezidiv.

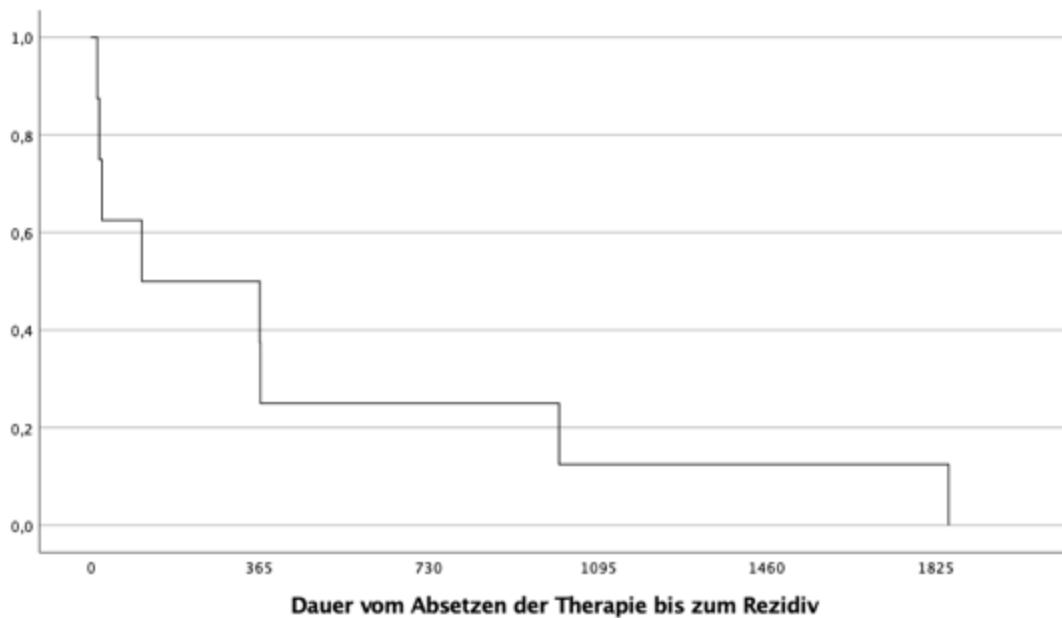


Abbildung 22: Kaplan Meier Kurve - Dauer vom Absetzen der Therapie bis Rezidiv (Zeit in Tagen)

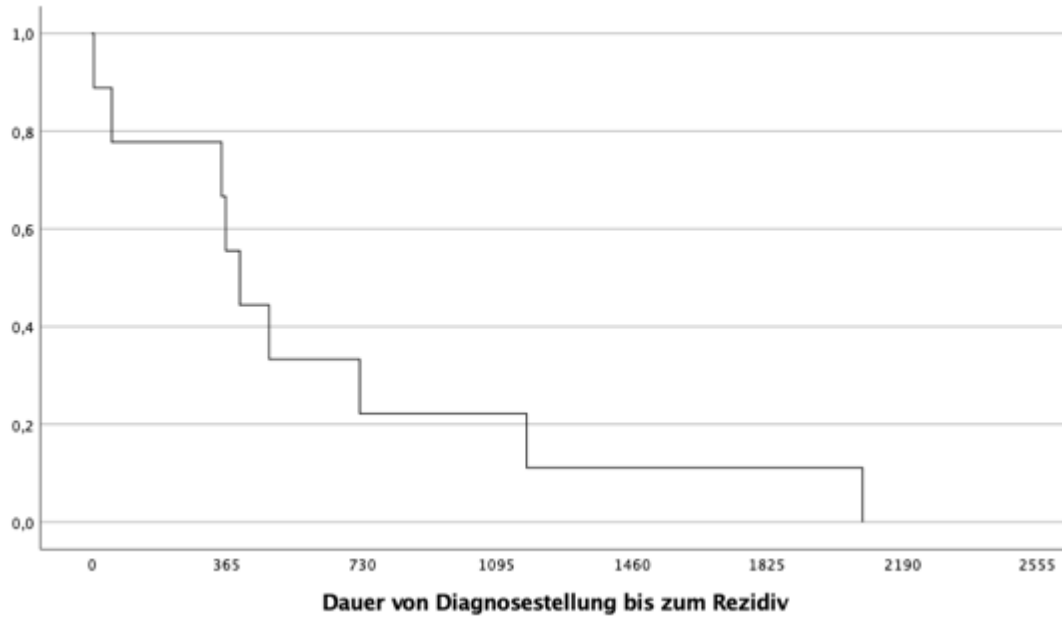


Abbildung 23: Kaplan Meier Kurve - Dauer von Diagnosestellung bis Rezidiv (Zeit in Tagen)

Charakteristisch für Patienten mit einem Rezidiv waren: Übergewicht, das weibliche Geschlecht sowie das pubertäre und adoleszente Alter.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Beim Pseudotumor cerebri handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild mit einer geschätzten Inzidenz von 0,5 pro 100.000 bei Kindern und Jugendlichen [61][60], bei dem es zu einer pathologischen Erhöhung des intrakraniellen Druckes unbekannter Ätiologie kommt. Kinder und Jugendliche mit Pseudotumor cerebri stellen sich meist mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen vor. Des Weiteren weisen diese Kinder und Jugendlichen im ophthalmologischen Befund oft eine Stauungspapille auf. In den publizierten Daten finden sich unterschiedliche Diagnosekriterien, sodass die Notwendigkeit eines einheitlichen Diagnoseprotokoll (SOP=Standard Operating Procedure) am UKS bestand [27][64][45].

In der vorliegenden Studie zum Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen wurden insgesamt 28 Patienten untersucht, welche die Diagnosekriterien Pseudotumor cerebri des UKS erfüllten. In dieser Arbeit wurden Merkmale zu den demografischen Daten der Patienten, der klinischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie im weiteren Verlauf, den diagnostischen Untersuchungen, den therapeutischen Maßnahmen sowie der Prognose der Erkrankung Pseudotumor cerebri untersucht und analysiert.

Nachfolgend zusammengefasst sind die aus der Studie hervorgegangenen Ergebnisse im Wesentlichen: Der überwiegende Anteil der Patienten war zwischen 8 und 17 Jahren, übergewichtig und weiblich. Klinisch führend waren Kopfschmerzen und das Vorliegen einer Stauungspapille. Diagnostisch wegweisend war die Zusammenschau aus demografischen Patientendaten, Symptomen sowie dem Liquoröffnungsdruck. Die wirksamste Therapie bestand aus der Gabe des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid. Bei einem kleineren Anteil der Patienten wurde eine Operation mit einer VP-Shunt Implantation durchgeführt. Weiterhin ergab sich ein Zusammenhang zwischen Rezidiv und weiblichem Geschlecht sowie Alter und Übergewicht.

Zuletzt konnte durch diese Studie dargelegt werden, dass ein einheitliches Schema zur Diagnosestellung und Therapie des Pseudotumor cerebri wünschenswert wäre. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten dienen als Grundlage für die Erstellung eines hausinternen Standards zur Diagnosestellung und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose Pseudotumor cerebri.

5.2 Diskussion der Methoden

Die Daten dieser retrospektiven Studie wurden für den Zeitraum 2008 – 2018 an der Universitätskinderklinik am UKS erhoben. Im Vergleich zu einer prospektiven Studie, können in einer retrospektiven Arbeit die Daten nicht nachgeholt werden, sodass es zu Lücken kommen kann. Ein

weiterer Nachteil dieser Studie besteht in der Limitierung der Aussagen; es können Hypothesen aufgestellt, jedoch nicht bewiesen werden. Beim Pseudotumor cerebri handelt es sich um eine seltene Erkrankung, sodass die meisten publizierten Studien einen retrospektiven Charakter aufweisen [64][60].

Initial stellten sich 83 Patienten mit der Verdachtsdiagnose „Sonstige Krankheiten des Gehirns: Benigne intrakranielle Hypertension, Pseudotumor cerebri“ in diesem Zeitraum am UKS vor. Nach Prüfung der Diagnosekriterien des UKS wurde festgestellt, dass 55 Patienten nicht die Diagnosekriterien des UKS erfüllten. Schließlich konnten 28 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen werden, die diese Diagnosekriterien erfüllten. Aufgrund des seltenen Charakters von Pseudotumor cerebri und der daraus folgenden mangelnden Erfahrung sind viele Patienten fehldiagnostiziert worden.

Die Diagnose wurde mittels der Diagnosekriterien des UKS gestellt. Diese beinhalteten einen erhöhten Liquoröffnungsdruck (≥ 25 cm H₂O oder ≥ 20 cm H₂O + Stauungspapille), Symptome, die zu einem erhöhten intrakraniellen Druck (z.B. Kopfschmerzen, Stauungspapille, Übelkeit etc.) passen und eine unauffällige neurologische Untersuchung (mit Ausnahme von Hirnnervenabnormalitäten vom N. abducens und N. facialis). Zudem mussten Infektionen, Raumforderungen im cMRT sowie weitere erklärbare Ursachen für den Hirndruck ausgeschlossen werden. Die Patienten, bei denen diese Diagnose gestellt wurde, befanden sich im Alter von 0 – 17 Jahren und stellten sich am UKS ambulant vor oder wurden stationär behandelt. Patienten mit einem Liquoröffnungsdruck von < 20 cm H₂O und einer Stauungspapille wurden hier nicht mitgezählt.

Eine einheitliche Bestimmung der Liquoröffnungsdruckgrenzen, wurde bei Kindern bisher nicht etabliert. Der Grenzwert ab wann der Liquoröffnungsdruck als erhöht gilt, liegt zwischen 18 cm H₂O und 28 cm H₂O [51][60][27].

Die Daten wurden aus den Patientenakten, Befunden und Arztbriefen der Patienten entnommen. Es wurden Informationen, wie das Alter, das Geschlecht, das Gewicht und die Körpergröße zusammengestellt sowie die verschiedenen Diagnostikmethoden. Außerdem wurden verschiedene Symptome als auch Informationen zu den Therapieoptionen und den Rezidiven abgeleitet. Zentraler Bestandteil dieser Auswertung war es, Gemeinsamkeiten, Auffälligkeiten und Unterschiede zum Krankheitsbild Pseudotumor cerebri bei Kindern zu beschreiben.

Der Zeitraum der Datenerfassung in dieser retrospektiven Studie betrug 11 Jahre. Hierbei zeigte sich, dass die primäre Datenerhebung und Datenqualität im Rahmen der Diagnostik und Behandlung der Kinder und Jugendlichen mit Pseudotumor cerebri sehr heterogen war. Zudem ist festzuhalten, dass es keine einheitliche Definition des Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen in publizierter Form gibt und dass für die Diagnosestellung die hierfür am UKS, Kinderklinik gebräuchliche Definition verwendet wurde.

Für die Diagnosestellung der Krankheitsentität eignet sich grundsätzlich die AWMF Leitlinie [66]. In dieser Leitlinie wird allerdings nicht zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen unterschieden. Ab wann der Liquoröffnungsdruck als erhöht gilt, ist insbesondere bei Kindern weiterhin umstritten; aus diesem Grund stellt die Diagnosestellung weiterhin eine Herausforderung dar.

Andere Studien beziehen sich auf die „Revised Diagnostic Criteria“, welche sich wiederum auf die „Dandy Kriterien“ stützen [27][15][35]. Die Studien unterscheiden sich im Liquoröffnungsdruck: im Vergleich zu unserer Studie, wird in den Revised Diagnostic criteria die Diagnose Pseudotumor cerebri bei Patienten erst ab einem Liquoröffnungsdruck von ≥ 28 cm H₂O gestellt [27]. Tibussek et al. beziehen sich auf einen Liquoröffnungsdruck von ≥ 20 cm H₂O [60].

Ein weiterer Kritikpunkt unserer Studie besteht in der kleinen Fallzahl der eingeschlossenen Patienten.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den 28 Kindern, die in diese Studie aufgenommen wurden, waren 35,70% männlichen Geschlechts (10 Patienten) und 64,30% weiblichen Geschlechts (18 Patienten). In einer retrospektiven Studie von Yamamoto et al. wurden insgesamt 165 Kinder über einen Zeitraum von 23 Jahren (1995-2017) untersucht [64]. Das Ziel dieser Studie war es, das klinische Erscheinungsbild, das diagnostische Vorgehen und durchgeführte Therapien sowie das klinische Outcome bei Kindern und Jugendlichen mit einem Pseudotumor cerebri zu untersuchen [64]. In Übereinstimmung mit unserer Studie, wird in Yamamotos et al. Studie beschrieben, dass zwei Drittel (63%) der untersuchten Patienten weiblich waren.

Die Verteilung von Alter und Geschlecht wurde außerdem mit einer Studie von Matthews et al. verglichen [45]. Diese Multicenterstudie mit einem großen Patientenkollektiv von 185 Patienten im Alter von 0-16 Jahren wurde in England und Irland über eine Zeitspanne von 25 Monaten durchgeführt [45]. Diese Patienten wurden im Hinblick auf Inzidenz, klinische Symptomatik und Risikofaktoren analysiert.

Die Arbeit von Matthews et al. unterteilte die Patienten in: jüngere (<7 Jahre) und ältere (≥ 7 Jahre) Patienten [45]. In dieser Studie wurde aufgezeigt, dass es bei Patienten mit einem Pseudotumor cerebri <7 Jahre, keinen Unterschied in Bezug auf das Geschlecht gab [45]. Bei Kindern, die älter als 7 Jahre alt waren, überwog das weibliche Geschlecht. Es wurde zudem gezeigt, dass bei den übergewichtigen Jugendlichen zwischen 12-15 Jahren, doppelt so viele Mädchen betroffen waren im Vergleich zu Jungen [45].

In einer Studie von Aylward et al. wurde ebenfalls die Verteilung des Geschlechts bei Kindern und Jugendlichen mit Pseudotumor cerebri untersucht [5][4]. Von insgesamt 142 diagnostizierten Patienten,

waren 103 weiblichen Geschlechts (72,5%) [4]. Auch hier wurde beschrieben, dass bei den präpubertären (<11 Jahre) Kindern das Geschlecht ausgeglichen war (48,5%) und bei postpubertären (\geq 11 Jahre) Patienten das weibliche Geschlecht überwog (85,4%) [4].

In unserer Arbeit wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt, um die unterschiedlichen Altersstufen und das Geschlecht miteinander zu vergleichen. Die verschiedenen Altersgruppen teilten sich in präpubertär (0-7 Jahre), pubertär (8-13 Jahre) sowie adoleszent auf (14-17 Jahre). Auch hier zeigt sich, dass das Geschlecht bei den präpubertären Kindern ausgeglichen war (3 Patienten männlich, 3 Patienten weiblich). Des Weiteren dominierte bei den pubertären (4 Patienten männlich, 7 Patienten weiblich) sowie adoleszenten (3 Patienten männlich und 7 Patienten weiblich) Kindern das weibliche Geschlecht. Der Grund für diese Verteilung bleibt jedoch unbekannt.

In der Zusammenschau der erhobenen Daten zeigte unsere Studie, dass sich die meisten Patienten (79%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im pubertären (8-13 Jahre) oder im adoleszenten (14-17 Jahre) Alter befanden. Unsere Daten sind vergleichbar mit der Studie von Yim-Yee Matthews et al. bei der 91% der Patienten älter als 7 Jahre waren [45] und der Studie von Aylward et al. mit 66,4% der Patienten im postpubertären Alter [4].

Dadurch kann man erkennen, dass es sich in unserer Analyse der Erkrankung Pseudotumor cerebri trotz des kleineren Patientenkollektivs ebenfalls um vornehmlich ältere Kinder beziehungsweise Jugendliche handelte, welche von diesem Krankheitsbild betroffen waren.

5.3.2 Gewichtsverteilung

Ferner ist es wichtig zu nennen, dass das Übergewicht eine wichtige Rolle beim Krankheitsbild Pseudotumor cerebri spielt [45][54][41].

In der Studie von Yim-Yee Mathew et al. wird zwischen nicht übergewichtigen (<85. Perzentile), übergewichtigen (\geq 85. Perzentile bis <95. Perzentile) und stark übergewichtigen (\geq 95. Perzentile) Patienten unterschieden [45]. Daraus ergab sich, dass 24% aller analysierten Patienten kein Übergewicht, 65% Übergewicht und 11% starkes Übergewicht aufwiesen [45]. Daraus folgt, dass die Mehrheit der untersuchten Kinder an Übergewicht litt [45].

In unserer Analyse wurde zwischen keinem Übergewicht (10. – 90. Perzentile), Übergewicht (>90. Perzentile – 97. Perzentile), Adipositas (>97. Perzentile – 99,5. Perzentile) und extremer Adipositas (>99,5. Perzentile) unterschieden. Zur Vereinfachung wurden die Patienten dann in zwei Gruppen unterteilt: kein Übergewicht (10. – 90. Perzentile) und Übergewicht (>90. Perzentile). Auch in unserer Untersuchung stellte sich heraus, dass 68% der Kinder übergewichtig waren. Daraufhin wurde untersucht, in welcher Altersstufe sich die übergewichtigen Kinder befanden. Hier stellte sich heraus, dass sich die Mehrheit der Patienten (61%) mit Übergewicht im pubertären oder adoleszenten Alter befanden (>7 Jahre).

Als Vergleich eignet sich hier ebenso die Untersuchung von Matthews et al. [45]. Hier zeigte sich, dass 41% der 1-6-Jährigen, 50% der 7-11-Jährigen und 76% der 12-16-Jährigen Übergewicht hatten [45]. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass Kinder über 7 Jahre häufiger Übergewicht aufweisen [45]. Diese Aussage würde die Behauptung bekräftigen, dass bei Pseudotumor cerebri häufiger ältere übergewichtige Kinder betroffen sind [11].

Dessardo et al. untersuchte über einen Zeitraum von 12 Jahren 19 Patienten mit der Diagnose Pseudotumor cerebri [19]. Hier wurde zwischen Übergewicht (BMI >85. Perzentile) sowie Adipositas (BMI >95. Perzentile) unterteilt und bei diesem untersuchten Patientenkollektiv zeigten 26% der Patienten Übergewicht und 48% Adipositas auf [19].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Vorliegen von Übergewicht in unserer Studie ebenfalls im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild Pseudotumor cerebri steht. Dieser Zusammenhang steht im Einklang mit anderen Studien [45][36][9].

Kontrovers diskutiert wird, ob Übergewicht ein Risikofaktor für die Entstehung des Pseudotumor cerebri ist oder ob der durch den Pseudotumor cerebri hervorgerufene erhöhte intrakranielle Druck zur Gewichtszunahme führt [11][27].

In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen Adipositas und Pseudotumor cerebri untersucht [55]. Hier wird vermutet, dass eine Dysregulation von Entzündungs- und Adipositas verbundenen Proteinen zu einer veränderten Liquordynamik führen kann und somit zu einem erhöhten intrakraniellen Druck [55].

5.3.3 *Symptomatik*

Die Symptomatik, über die sich die meisten Patienten beklagten, waren Kopfschmerzen (75% der Patienten). Kopfschmerzen ist ein relativ ubiquitäres und unspezifisches Symptom, sodass es nicht als Diagnosekriterium alleine gewertet werden kann [27]. Bei Patienten mit Pseudotumor cerebri kommt es allerdings häufig vor und stellt ein klinisches Leitsymptom dar.

Matthews et al. beschreibt das klinische Erscheinungsbild des Pseudotumor cerebri als Trias aus folgenden Symptomen: erhöhter intrakranieller Druck, Stauungspapille sowie erhöhter Liquoröffnungsdruck [45]. Er berichtet zudem, dass in seiner Studie 87% der Patienten über Kopfschmerzen klagten [45].

Auch in weiteren Studien, wie beispielsweise in der Studie von Michael Wall, wird über täglich vorkommende Kopfschmerzen als typisches Erscheinungsbild von Pseudotumor cerebri berichtet [62].

Im Einklang zu unserer Arbeit ermittelte Yamamoto et al., dass auch in seinem Patientenkollektiv 75 % der Patienten Kopfschmerzen beklagten [64].

Aylward et al. beschrieben in ihrer Studie, dass das klinische Erscheinungsbild der intrakraniellen Hypertonie bei pädiatrischen Patienten variieren kann [5]. Es wurde beschrieben, dass Kopfschmerzen

das am häufigsten auftretende Symptom ist (96,5%) und sich im Laufe des Tages verändern kann [5][4]. Morgens durch die längere horizontale Lagerung beim Liegen, kann eine Schmerzaggravation auftreten [5].

Als Nächstes spielt das Vorliegen einer Stauungspapille bei der Diagnosestellung eines Pseudotumor cerebri eine wichtige Rolle. Sie gilt zum Teil als Diagnosekriterium und kommt bei der Mehrheit der untersuchten Patienten vor [27]. Sie ist allerdings kein obligatorisches Diagnosekriterium, da ansonsten viele Fälle von Pseudotumor cerebri fehldiagnostiziert und unerkant blieben [60][8]. Beri et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass die Diagnose eines Pseudotumor cerebri auch ohne das Vorkommen einer Stauungspapille und bei Kindern, deren Kopfschmerzen nicht auf eine standardisierte Medikation ansprechen in Betracht gezogen werden müsste [8]. Insbesondere bei chronischen Kopfschmerzen sowie starken Schmerzen nach dem Aufwachen sollte an die Diagnose Pseudotumor cerebri gedacht werden.

Die Studie von Faz et al., in der 27 pädiatrische Patienten mit einem Liquoröffnungsdruck von ≥ 20 cm H₂O mit der Diagnose Pseudotumor cerebri untersucht wurden zeigte, dass 48% der Patienten keine Stauungspapille aufwiesen [23]. Auch hier wurde darauf hingewiesen, die Diagnosekriterien zu überarbeiten, da eine Stauungspapille keine Voraussetzung für das Vorliegen eines Pseudotumor cerebri sein sollte. In dieser Studie wurde erwähnt, dass bei Verdacht auf Pseudotumor cerebri, auch ohne Stauungspapille, nicht gezögert werden sollte eine Lumbalpunktion durchzuführen, um keine Fälle von Pseudotumor cerebri zu verpassen [23].

In unserem untersuchten Patientenkollektiv zeigten 85,70% der Patienten (24/28 Patienten) in der ophthalmologischen Untersuchung eine Stauungspapille. Die Stauungspapille wurde teilweise von Doppelbildern, Visusminderung und Gesichtsfeldausfällen begleitet.

Die Patienten, die keine Stauungspapille aufwiesen, zeigten andere Symptome passend zu Pseudotumor cerebri. Matthews et al. beschrieben bei 89% der Patienten, Aylward et al. bei 87,1% und Yamamotos et al. bei 93% der Patienten das Vorliegen einer Stauungspapille [45][64][4].

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Symptome gleichen denen der Multicenterstudie von Matthews et al. [45], auch wenn hier ein kleineres Patientenkollektiv vorliegt.

In dieser Studie wurden, bis auf das Vorliegen von Kopfschmerzen, keine weiteren Merkmale, wie beispielsweise Lokalisation, Intensität und Häufigkeit der Kopfschmerzen erfasst. Zukünftig wäre es vorteilhaft, diese Informationen systematisch zu dokumentieren (z. B. Kopfschmerzskala) um den Therapieerfolg besser evaluieren zu können.

5.3.4 Diagnostik

Pseudotumor cerebri wird beschrieben als pathologisch erhöhter intrakranieller Druck bei unauffälliger Bildgebung (Ausschluss primär organischer Ursachen, wie Hirntumoren, Entzündungen des ZNS, etc.) sowie unauffälligen zellulären und biochemischen Liquorwerten, einer normalen neurologischen

Untersuchung und dem Fehlen einer erkennbaren Ursache [64]. Die Liquorpunktion mit Bestimmung des Liquoröffnungsdrucks und die Bestimmung der Liquorparameter zum Ausschluss einer organischen Ursache ist für die Diagnosestellung von Pseudotumor cerebri essenziell.

Für die Diagnosestellung eines Pseudotumor cerebri ist es unerlässlich den Liquoröffnungsdruck zu bestimmen. Pseudotumor cerebri wird definiert als ein erhöhter intrakranieller Druck. Welcher Liquoröffnungsdruck als erhöht gilt, ist allerdings weiterhin umstritten.

Friedman et al. definiert bei Kindern einen erhöhten Wert ab ≥ 28 cm H₂O [27]. Hier wird noch abgegrenzt, dass bei nicht sedierten und nicht übergewichtigen Kindern, der Liquoröffnungsdruck schon ab 25 cm H₂O als erhöht gilt [27]. Demnach richten sich die „Revised Diagnostic Criteria“ von Friedman et al. von 2013 nach einem Liquoröffnungsdruck von 25 cm H₂O [27].

Als Reaktion auf diese Veröffentlichung bekannte sich Roberto De Simone et al. in seiner „Authors Response“ zu den „Revised Diagnostic criteria“ von Friedman et al. [17]. Hier empfiehlt er die Grenze für den erhöhten Liquoröffnungsdruck bei 20 cm H₂O zu belassen, da ansonsten viele Fälle unentdeckt blieben [17]. Diese Behauptung begründet er unter anderem durch große Schwankungen innerhalb des Tagesverlaufs [17][3].

In der Leitlinie für „Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH)“ aus 03/2019 ist der Grenzwert mit einer Grenzwertfestlegung ab 25 cm H₂O beziehungsweise bei 20 cm H₂O bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls umstritten [66].

Avery et al. beschrieb in seiner Studie, dass unterschiedliche Parameter Einfluss auf den Liquoröffnungsdruck nehmen und beachtet werden sollten [3]. Er berichtet, dass jeder Fall als individuell und in Verbindung mit dem klinischen Erscheinungsbild angesehen werden sollte und begründet dies durch die tageszeitlichen Fluktuationen des intrakraniellen Drucks [3]. Zudem spielen die Tiefe der Sedierung, Medikamente und der BMI eine wichtige Rolle [3][26]. Avery et al. beschreibt, dass eine leichte Hyperkapnie ursächlich für eine Erhöhung des Liquoröffnungsdrucks angenommen wird [3]. Avery et al. beschreibt außerdem die Wichtigkeit einer Etablierung von Sedierungsprotokollen, um diese Behauptungen beweisen zu können [3]. Wichtig ist außerdem, in welcher Verfassung das Kind sich während der Lumbalpunktion befunden hat. Bewegung und Aufregung sind Parameter, die beim Liquoröffnungsdruck eine Rolle spielen und diesen erhöhen können [3].

Das Fehlen von einheitlichen Leitlinien zeigt sich auch daran, dass an der Universitätskinderklinik Homburg am UKS eigene Grenzwerte für eine pathologischen Liquoreröffnungsdruck festgelegt wurden. Unsere Diagnostik richtete sich nach den Diagnosekriterien des UKS und diese legen fest, dass ein Pseudotumor cerebri ab einem Liquoröffnungsdruck ≥ 25 cm H₂O oder ab einem Liquoröffnungsdruck von ≥ 20 cm H₂O und das gleichzeitige Vorliegen einer Stauungspapille diagnostiziert wird.

In unserer Studie wurde bei 26 Patienten ein exakter Liquoröffnungsdruck angegeben. Der Medianwert des Liquoröffnungsdrucks betrug hier 33,5 cm H₂O (Minimum 20 cm H₂O – Maximum 84 cm H₂O). Zwei Patienten wiesen einen Liquoröffnungsdruck von 80 cm H₂O sowie 84 cm H₂O. Aufgrund des hohen Wertes wurden diese Patienten näher untersucht und es stellte sich heraus, dass sie einen BMI der 97.-99,5. Perzentile und >99,5. Perzentile aufwiesen. Matthews et al. beschrieb in seiner Studie einen Median von 35,5 cm H₂O, Aylward et al. von 33,5 cm H₂O und Yamamoto et al. einen Median von 36,5 cm H₂O [45][4][64]. Auch hier lassen sich Übereinstimmungen zwischen den Studien erfassen.

Bei der Auswertung der Liquorpunktion waren die Werte für Albumin und Laktat normwertig. Bei einem Patienten war der Eiweiß-Wert leicht unterhalb der Norm. Die Zellzahl war bei 4 Patienten leicht oberhalb der Norm, sodass es am ehesten auf eine sogenannte „blutige“ Punktion zurückzuführen war. Auffallend war jedoch, dass die Liquorpunktionen von 20 Patienten Glukosewerte unterhalb der Norm aufwiesen. Keiner dieser Patienten bot Zeichen einer Infektion, sodass diese als Zufallsbefund angenommen werden müssen. Eine mögliche Erklärung hierfür waren die langen Nüchternheitszeiten, die vor einer Punktion in tiefer Sedierung eingehalten werden mussten.

Für zukünftige Studien wäre es von Vorteil, wenn standardisierte Protokolle für die Liquorpunktion vorgehalten werden würden. Wegweisend wäre eine Dokumentation über Position, Sedierung, Medikamentengabe, Vitalparameter sowie Zustand des Kindes während der Lumbalpunktion.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man die Grenze für den Liquoröffnungsdruck nicht als alleiniges Diagnosekriterium sehen sollte. In aktuellen Diskussionen geht es vor allem darum, ab wann genau der Druck als erhöht gewertet werden sollte. Aufgrund der großen Altersspanne in der Pädiatrie (0-17 Jahre) ist eine Differenzierung der Grenzen für einen pathologischen Liquoreröffnungsdruck sicherlich sinnvoll. In kommenden Untersuchungen zum Pseudotumor cerebri wäre es zudem förderlich, die Symptome und die demografischen Daten des Patienten sowie den Liquoröffnungsdruck in Zusammenschau zu betrachten und sich nach einheitlichen Normwerten zu richten.

Ebenfalls ausschlaggebend für die Diagnosestellung ist die Durchführung einer kraniellen Magnetresonanztomografie (cMRT). Das cMRT ist entscheidend, um intrakranielle Raumforderungen und Pathologien auszuschließen. Zudem lassen sich mittels cMRT intrakranielle Auffälligkeiten nachweisen, die für die Diagnosestellung eines Pseudotumor cerebri hilfreich sein können.

In Friedman et al. „Revised diagnostic criteria“ von 2013 wurden cMRT Befunde beschrieben, die häufiger bei Patienten mit Pseudotumor cerebri vorgekommen sind:

1. Erweiterung der Optikusscheiden
2. Leere/ abgeflachte Sella turcica
3. Posteriore Abflachung vom Bulbus opticus
4. Transverse Sinus venosus Stenose [27]

In unserer Studie war auffallend hoch, dass 9 Patienten (32,10%) eine Erweiterung der Optikuscheiden aufwiesen; eine transverse Sinus venosus Stenose zeigte sich bei 2 Patienten und bei einem Patienten fiel eine leere/abgeflachte Sella turcica auf. Der Anteil (32,1%) unserer Patienten, die eine Erweiterung der Optikuscheide aufwiesen, war im Vergleich zu anderen Studien (2,7% - 6,7%) höher [64][2]. Yamamotos et al. beschrieben, dass in deren untersuchten Patientenkollektiv bei 150 Patienten ein MRT durchgeführt wurde [64]. Von diesen 150 Kindern und Jugendlichen zeigten lediglich 4 Patienten (2,7%) eine Erweiterung der Optikuscheiden und 2 Patienten (1,3%) eine leere Sella turcica [64].

Agid et al. untersuchten die cMRT Befunde von 30 erwachsenen Patienten, um Auffälligkeiten in der Bildgebung, die mit dem Krankheitsbild Pseudotumor cerebri in Verbindung gebracht werden, zu bewerten [2]. Hier stellte sich heraus, dass eine Abflachung vom Bulbus opticus, eine Erweiterung der Optikuscheiden, eine Schlingelung des Sehnervs, eine Hypophysendeformität und eine leere Sella turcica signifikant mit Pseudotumor cerebri assoziiert wurden [2]. Allerdings wird auch hier darauf hingewiesen, dass sich diese Anzeichen im klinischen Gebrauch für die Diagnosestellung oder den Ausschluss von Pseudotumor cerebri nicht als hilfreich erwiesen haben [2]. Agid et al. behaupten in ihrer Studie, dass das einzige Merkmal, das klinisch einen nennenswerten Hinweis zur Diagnosestellung von Pseudotumor cerebri gibt, die posteriore Abflachung des Bulbus opticus sei [2].

Um am UKS Kopfschmerzen besser differenzieren zu können, wurde ein EEG veranlasst. Allerdings zeigte die Durchführung eines EEG bei Pseudotumor cerebri, dass es nicht sinnvoll ist bei Pseudotumor cerebri ein EEG durchzuführen. Dies sollte zukünftig in der Routine nicht durchgeführt werden.

5.3.5 Therapie

Als therapeutische Methoden wurden in unserer Studie drei Ansätze verfolgt. Zum einen zählte die konservative Methode mittels Gewichtsreduktion dazu, zum anderen war es die Medikamenteneinnahme und zudem eine operative Methode mit Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunt (VP-Shunt). Dieses Vorgehen ähnelt dem vorgeschlagenen Therapieprotokoll der Leitlinie für „Idiopathische intrakranielle Hypertension“ [66]. Die erste Therapiestufe der Leitlinie beinhaltet Gewichtsabnahme, die Gabe von Acetazolamid und die Gabe von Furosemid [66]. Die zweite Stufe baut auf die erste Therapiestufe auf und sieht wiederholte Lumbalpunktionen zur Senkung des Hirndrucks vor [66]. Als dritte Stufe wird das Therapieschema durch einen interventionellen Eingriff vervollständigt [66]. Diese Leitlinie geht allerdings nicht gesondert auf Kinder und Jugendliche ein.

Im vorliegenden Kollektiv haben von den übergewichtigen Patienten nur die wenigsten (3/19 Patienten; 15,80%) an Gewicht verloren, sodass man hier keine relevante Aussage über diese Methode treffen konnte.

Sinclair et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 25 weibliche erwachsene Patienten mit einem diagnostizierten Pseudotumor cerebri [56]. Diese Patienten nahmen innerhalb von 3 Monaten 15% von ihrem Körpergewicht durch eine sehr kalorienarme Diät (425kcal/Tag) ab [56]. Dadurch zeigte sich,

dass der intrakranieller Druck sich erheblich verringerte (8 cm H₂O) und die Symptome sowie die Stauungspapille sich besserten [56]. Zukünftig sollte mehr auf die Gewichtsreduktion geachtet werden. Eine Anbindung an einen Ernährungsberater oder auch die Teilnahme an einer Therapie mit körperlichen Aktivitäten sowie psychische Beratung wäre wünschenswert.

Als medikamentöse Therapie haben in unserer Studie alle Patienten Acetazolamid erhalten. Therapeutisch wird in den meisten Fällen als First-Line Therapie Acetazolamid eingesetzt [66][51][42][27]. Claire A. Sheldons et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass es bisher keine evidenzbasierte Studien für die Therapie des Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen gibt [54]. Die empfohlene Dosis für Acetazolamid bei Kindern beträgt 15-25mg/kg/d, bei einer Maximaldosis 2000mg/d [54]. Nach genauerer Analyse der Dosierungen wurde festgestellt, dass 37,70% der Patienten mehr als die Maximaldosis erhalten haben. In unserer Studie erhielten die Kinder mit einem Körpergewicht < 40 kg 20mg/kg/KG Acetazolamid pro Tag und die Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg 2000mg pro Tag.

Genauere Nebenwirkungen wurden bei unseren Patienten nicht vermerkt, es wurde lediglich von Verträglichkeiten oder Unverträglichkeiten berichtet. Häufige Nebenwirkungen von Acetazolamid wären beispielsweise eine erhöhte Diurese, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Parästhesien und ein metallischer Geschmack sowie insbesondere eine Hyperpnöe aufgrund der metabolischen Azidose [44].

Therapeutisch wird in den meisten Fällen als First-Line Therapie Acetazolamid eingesetzt [66][51][42][27].

Die multizentrische Studie der idiopathischen intrakraniellen Hypertonie (IIHTT= Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial) von Smith et al. untersucht fast alle verfügbaren Ergebnisse zur Behandlung des mit Pseudotumor cerebri verbundenen Sehverlusts mit Acetazolamid und Gewichtsabnahme, die seit 2014 in der Literatur veröffentlicht wurden (14 Artikel) [57]. Hier wurde gezeigt, dass Acetazolamid und eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung des Sehens führen; es traten zwar Nebenwirkungen auf, allerdings berichteten die untersuchten Patienten von milden und gutartigen Nebenwirkungen [57]. Durch Acetazolamid verbesserte sich die Stauungspapille bei den untersuchten Patienten signifikant [57]. Zusammenfassend lieferte diese Studie Beweise für den sicheren Einsatz von Acetazolamid und Gewichtsverlust zur Verbesserung des intrakraniellen Drucks, der Symptomatik sowie der Lebensqualität von Patienten mit Pseudotumor cerebri [57].

Bisherige Studien beziehen sich in der Regel auf die erwachsene Population, sodass es wichtig wäre ein einheitliches Vorgehen bei Kindern festzulegen. Um ein einheitliches Therapieprotokoll bei Kindern und Jugendlichen zu erstellen, wäre es vorteilhaft die genaue Dosierung, Nebenwirkungen sowie die Wirksamkeit zu dokumentieren. Das Gewicht bei Diagnosestellung sowie im Verlauf der Erkrankung sollte dokumentiert und mit dem Verlauf der Symptomatik verglichen werden.

Eine der häufigsten Indikationen für eine chirurgische Intervention ist die progrediente Sehminderung trotz Ausschöpfung der medikamentösen Therapie [58]. Als operative Methode wurde in unserer Studie bei 5 Patienten ein VP-Shunt implantiert (17,90%). Bei 4 Patienten, bei denen zum einen die Medikation ausgeschöpft wurde, oder zum anderen die Medikation von der Mutter nicht erwünscht war, oder drittens die Medikation nicht vertragen wurde verbesserte der VP-Shunt die Symptomatik; bei dem fünften Patienten besserte sich die Symptomatik trotz des VP-Shunts nicht.

Die Anlage eines VP-Shunts hat den Vorteil, dass ein konstanter Abfluss von Liquor eine Senkung des intrakraniellen Drucks bewirkt und zu bemerkbaren Senkung von Kopfschmerzen führt [25]; als möglicher Nachteil von einem VP-Shunt ist das Risiko einer Infektion, die Entwicklung von einer Shunt Dysfunktion und unter anderem eine hohe Inzidenz von Shuntversagen zu nennen [6].

Azad et al. untersuchten 1082 Patienten, um die Unterschiede, Vor- und Nachteile zwischen einem lumbo-peritonealen Shunt (Abkürzung: LP-Shunt) und VP-Shunt bei Patienten mit Pseudotumor cerebri zu untersuchen [6]. Hierbei wurde festgestellt, dass LP und VP-Shunts ähnliche Ergebnisse bezüglich des postoperativen Outcomes (Fehler und Komplikationen) zeigen [6]. An der Universitätskinderklinik des Saarlandes am UKS hat sich die Anlage eines VP-Shunt bei Patienten mit Pseudotumor cerebri durchgesetzt, da sich herausgestellt hat, dass ein LP-Shunt schwer „steuerbar“ ist. Bei unserem Patientenkollektiv wurden ausschließlich VP-Shuntsysteme verwendet.

Auch anhand unserer Daten lässt sich ableiten, dass die Anlage eines VP-Shunts erfolgreich war und die Symptomatik dadurch gemildert wurde (bei 4/5 Patienten; 80%).

Folgende Schlüsse zur Therapie lassen sich aus der vorliegenden Studie ziehen. Der Verlauf des Körpergewichts der Patienten sollte unbedingt kontrolliert und festgehalten werden, sodass zukünftig die Abnahme von Gewicht als Therapiemaßnahme sichtbar gemacht werden kann.

Zum anderen wurde bei unserem Patientenkollektiv (Kinder und Jugendliche) ersichtlich, dass sich Acetazolamid als medikamentöse Therapie erfolgreich eignet und zukünftig weiter eingesetzt werden sollte. Diese Tatsache steht im Einklang mit anderen Studien, in denen Acetazolamid als Therapie empfohlen wird [57][66].

5.3.6 Rezidiv

Als weiterer Gesichtspunkt wurde bei unseren Patienten analysiert, wie viele Patienten ein Rezidiv erlitten haben. Von 28 Patienten stellten sich 9 Patienten (32,14%) mit einem Rezidiv vor. Nach genauerer Analyse dieser 9 Patienten ergab sich, dass diese Kinder vorwiegend weiblich, übergewichtig und im adoleszenten Alter (Medianalter 13,00 Jahre) waren.

Zum Vergleich eignet sich eine retrospektiven Studie mit 53 Patienten im Alter von 0-17 Jahren, die über einen Zeitraum von 10 Jahren von Tibussek et al. durchgeführt wurde [60]. In der Studie von Tibussek et al. betrug die Rezidivquote 20%, etwas weniger als bei unseren Patienten [60]. Im

Unterschied zu unserer Studie erfolgte das Rezidiv bei den Patienten von Tibussek et al. Studie bei 70% trotz Einnahme von Acetazolamid [60].

Dieses Ergebnis weicht von unserer Studie ab, da bei uns alle Patienten bis auf einen die Medikation abgesetzt hatten und daraufhin erneut Symptome zeigten. Das lässt bei unseren Patienten vermuten, dass Acetazolamid eine hohe Wirksamkeit zeigt und seine Absetzung zu schnellen Rezidiven führen kann.

Diese Erkenntnis würde im Einklang mit der Studie von Yamamotos et al. stehen, in welcher beschrieben wurde, dass sich bei 75,9% der Patienten unter Behandlung mit Acetazolamid eine vollständige Remission der Symptomatik zeigte [64].

Die mediane Dauer des Zeitraums der Einnahme von Acetazolamid betrug bei unseren Patienten 6,3 Monate (Minimum 1 Tag – Maximum 853 Tage). In Tibusseks et al. Arbeit betrug die mediane Dauer 7 Monate, welche sich fast mit den Ergebnissen unserer Studie deckt [60].

In einer Studie von Hilely et al. wurde über Langzeit Follow-up der Pseudotumor cerebri Erkrankung bei präpubertären Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen berichtet [33]. Hier wurden insgesamt 65 Patienten retrospektiv untersucht [33]. Es wurde berichtet, dass Pseudotumor cerebri in einem Drittel der Fälle einen rezidivierenden Verlauf aufweist [33]. In dieser Arbeit traten Rezidive nach Absetzen der medikamentösen Therapie innerhalb von 1,3 Jahren bei Kindern und 3,8 Jahren bei Jugendlichen auf [33].

Bei unseren Patienten betrug die mediane Dauer vom Absetzen der Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs 0,64 Jahre (Minimum 14 Tage – Maximum 1852 Tage). Dieser Unterschied könnte auch auf die kleine Anzahl von Patienten mit einem Rezidiv und auf die Dauer des Follow-up zurückzuführen sein.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass es in unserer Studie einen Zusammenhang zwischen dem Rezidiv und dem Geschlecht, Alter sowie Übergewicht gibt.

Abschließend ist es wichtig zu erwähnen, dass die Nachbeobachtung der Kinder eine wichtige Rolle beim Krankheitsbild Pseudotumor cerebri spielt. Anhand dieser Beobachtung kann man die Wirksamkeit von Medikamenten beurteilen sowie die Compliance der Patienten überprüfen. Außerdem kann man bei Nichtansprechen der Therapie rechtzeitig einen interventionellen Eingriff planen und somit die Spätfolgen vermeiden, so denn indiziert.

Eine weitere Schwäche unserer Studie war die Patientennachsorge. Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie, konnten keine ausreichenden und systematischen Daten erhoben werden. Eine ausführliche Dokumentation der Nachsorge ist daher zu empfehlen. Diese Dokumentation sollte Gewicht, klinische Symptome, Stauungspapille und den Erfolg der Medikation beinhalten und die Rezidivquote sowie die nachfolgende Therapie dokumentieren.

5.4 Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll

Angesichts dieser Doktorarbeit wurde klar, dass das Krankheitsbild Pseudotumor cerebri ein dynamisches Krankheitsbild darstellt. In den nachfolgenden Abbildungen wird das vorgeschlagene Diagnose- und Therapieprotokoll dargestellt.

Teil 1 des Diagnose- und Therapieprotokoll geht auf die allgemeinen diagnostischen Schritte ein, die beim Verdacht auf Pseudotumor cerebri durchgeführt werden sollten. Im 2. Teil des Protokolls werden die Voraussetzungen genannt, um die Diagnose Pseudotumor cerebri zu stellen. Teil 3 des Protokolls bezieht sich auf Patienten, welche die Voraussetzungen für die Diagnosestellung Pseudotumor cerebri nicht erfüllen, jedoch der Verdacht weiterhin besteht. Ohne Therapie, kann sich der Verlauf verschlimmern, sodass auch schon bei Verdacht auf Pseudotumor cerebri engmaschige Kontrollen und ein großzügiger Therapiebeginn empfohlen werden. Im 4. Teil werden dann die Therapiemöglichkeiten sowie die Nachsorge erläutert.

Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes (Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27):

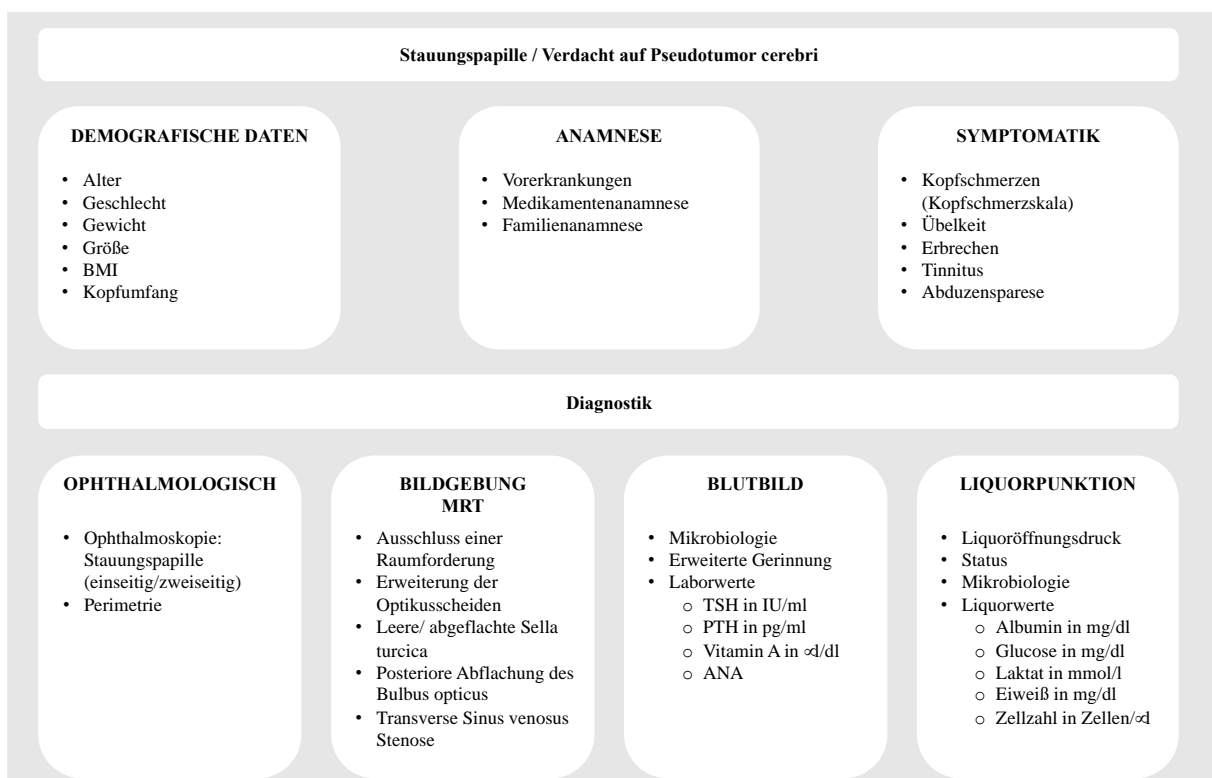


Abbildung 24: Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes Teil 1

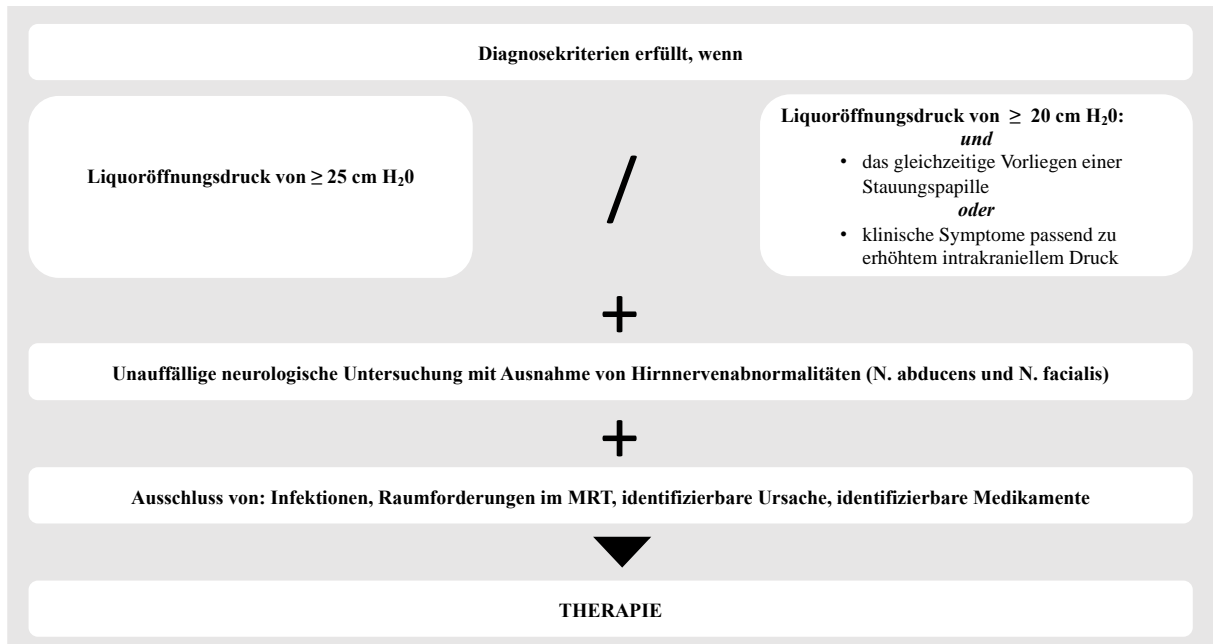


Abbildung 25: Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes Teil 2

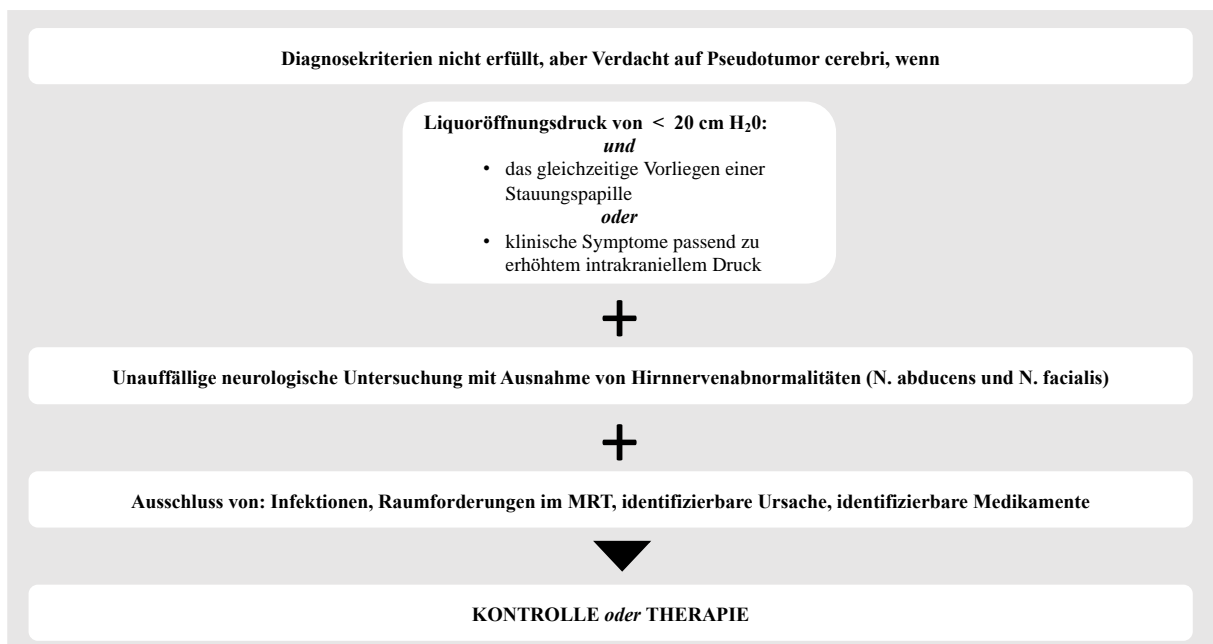


Abbildung 26: Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes Teil 3

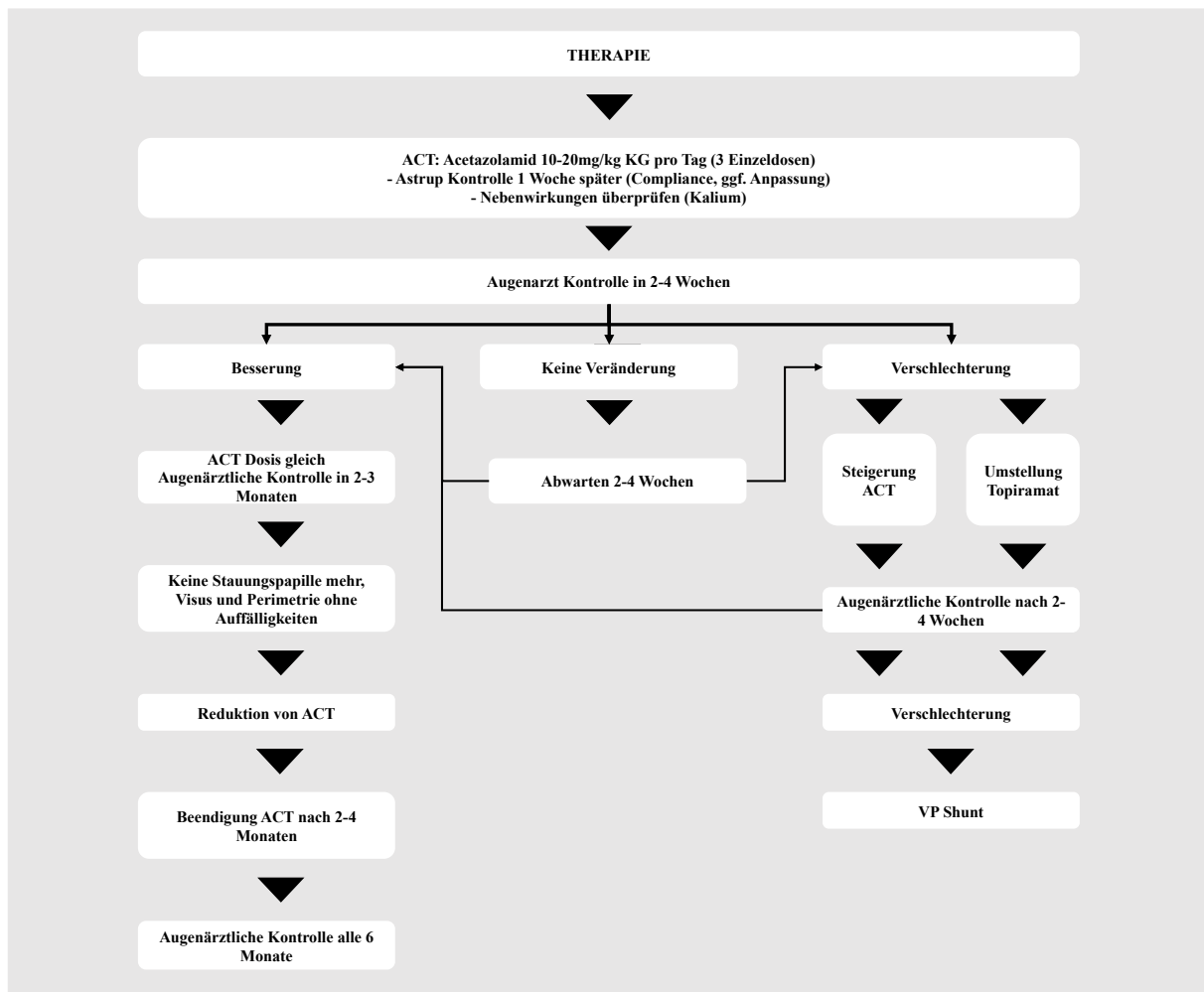


Abbildung 27: Vorgeschlagenes Diagnose- und Therapieprotokoll für die Universitätskinderklinik des Saarlandes Teil 4

5.5 Schlussfolgerung

Bei der Krankheitsentität des Pseudotumor cerebri bei Kindern und Jugendlichen handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild.

Die Dokumentation der Diagnosestellung, des Krankheitsverlaufs sowie der Therapie und der Nachsorge erfolgt bei den meisten unserer Patienten in nicht standardisierter Form, sodass für die Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit einem Pseudotumor cerebri die Erstellung von Leitlinien sehr hilfreich wären. Besonders für zusätzliche Diagnostikmethoden, wie beispielsweise eine Venographie, eine optische Kohärenztomografie oder auch eine digitale Subtraktionsangiographie wäre eine einheitliche Vorgehensweise von Bedeutung.

Durch die Verwendung von standardisierten Leitlinien würde es auch besser gelingen, dieses Krankheitsbild und seinen Verlauf besser zu beschreiben und Therapien leichter zu evaluieren.

Perspektivisch ist festzuhalten, dass unsere Daten in Zusammenhang mit bereits publizierten Daten aus Deutschland dazu beitragen könnten, standardisierte nationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie

bei Kindern und Jugendlichen mit einem Pseudotumor cerebri zu erstellen. Auf der Basis standardisierter Leitlinien wäre auch die Durchführung von multizentrischen Studien vorteilhaft.

Durch die erhobenen Daten war es möglich, ein einheitliches Diagnoseschema für das UKS zu erstellen, mit Hilfe dessen in Zukunft die Diagnose Pseudotumor cerebri einfacher zu diagnostizieren wäre. Auf dieses Diagnoseschema könnten Ärzte am UKS zugreifen und daraus ableiten, welches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei den Kindern angewendet werden sollte. Beispielsweise könnte bei einem adipösen, weiblichen und pubertären oder auch postpubertären Patienten, der in der Notaufnahme mit Kopfschmerzen vorstellig wird, die Diagnose Pseudotumor cerebri erwogen werden.

Als Veränderung des diagnostischen Vorgehens sollte berücksichtigt werden, dass die Fusion aus Liquoröffnungsdruck, Klinik sowie Alter, Geschlecht und Gewicht als Zusammenschau gewertet werden sollte. Therapeutisch sollte beachtet werden, dass eine Gewichtsreduktion empfohlen werden sollte. Anders als zuvor, wäre empfehlenswert nur noch Acetazolamid zu geben und nur bei Unverträglichkeit auf andere Medikamente zuzugreifen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abel AS, Brace JR, McKinney AM, Friedman DI, Smith SD, Westesson PL, Nascene D, Ott F, Lee MS (2014) Effect of Patient Positioning on Cerebrospinal Fluid Opening Pressure. *J Neuroophthalmol* 34:218–222
2. Agid R, Farb RI, Willinsky RA, Mikulis DJ, Tomlinson G (2006) Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology* 48:521–527
3. Avery R (2014) Reference Range of Cerebrospinal Fluid Opening Pressure in Children: Historical Overview and Current Data. *Neuropediatrics* 45:206–211
4. Aylward SC, Waslo CS, Au JN, Tanne E (2016) Manifestations of Pediatric Intracranial Hypertension From the Intracranial Hypertension Registry. *Pediatr Neurol* 61:76–82
5. Aylward SC, Reem RE (2017) Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatr Neurol* 66:32–43
6. Azad TD, Zhang Y, Varshneya K, Veeravagu A, Ratliff JK, Li G (2020) Lumboperitoneal and Ventriculoperitoneal Shunting for Idiopathic Intracranial Hypertension Demonstrate Comparable Failure and Complication Rates. *Neurosurgery* 86:272–280
7. Baker RS, Carter D, Hendrick EB, Buncic JR (1985) Visual Loss in Pseudotumor Cerebri of Childhood: A Follow-up Study. *Arch Ophthalmol* 103:1681–1686
8. Beri S, Gosalakal JA, Hussain N, Balky AP, Parepalli S (2010) Idiopathic Intracranial Hypertension Without Papilledema. *Pediatr Neurol* 42:56–58
9. Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A (2012) Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension and Extreme Childhood Obesity. *J Pediatr* 161:602–607
10. Burkett JG, Ailani J (2018) An Up to Date Review of Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 18:33:1–7
11. Bursztyjn LLC, Sharan S, Walsh L, LaRoche GR, Robitaille J, De Becker I (2014) Has rising pediatric obesity increased the incidence of idiopathic intracranial hypertension in children? *Can J Ophthalmol* 49:87–91
12. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, Hopson D (1982) Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol* 39:461–474
13. Cozanitis DA (2013) Heinrich Irenaeus Quincke (1842–1922): The Nobel Prize but for the problem of age. *Presse Médicale* 42:464–470
14. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J (2013) Cerebrospinal Fluid Secretion by the Choroid

Plexus. *Physiol Rev* 93:1847–1892

15. Dandy WE (1937) INTRACRANIAL PRESSURE WITHOUT BRAIN TUMOR: DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Ann Surg* 106:492–513
16. Daniel Graefe (2008) Ped(z) Kinderarzt Rechner. URL: <https://www.pedz.de/de/rechner.html>
17. De Simone R, Ranieri A, Montella S, Friedman DI, Liu GT, Digre KB (2014) Author Response: Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 82:1011–1012
18. Değerliyurt A, Teber S, Karakaya G, Güven A, Şeker ED, Arhan EP, Şayli TR (2014) Pseudotumor cerebri/idiopathic intracranial hypertension in children: an experience of a tertiary care hospital. *Brain Dev* 36:690–699
19. Dessardo NS, Dessardo S, Sasso A, Sarunić AV, Dezulović MS (2010) Pediatric idiopathic intracranial hypertension: clinical and demographic features. *Coll Antropol* 34 Suppl 2:217–221
20. Donaldson JO, Horak E (1982) Cerebrospinal fluid oestrone in pseudotumour cerebri. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:734–736
21. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M (1988) The Incidence of Pseudotumor Cerebri: Population Studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 45:875–877
22. Eidlitz-Markus T, Stiebel-Kalish H, Rubin Y, Shuper A (2005) CSF pressure measurement during anesthesia: an unreliable technique. *Paediatr Anaesth* 15:1078–1082
23. Faz G, Butler IJ, Koenig MK (2010) Incidence of papilledema and obesity in children diagnosed with idiopathic „benign“ intracranial hypertension: case series and review. *J Child Neurol* 25:1389–1392
24. Foley J (1955) BENIGN FORMS OF INTRACRANIAL HYPERTENSION—“TOXIC” AND “OTITIC” HYDROCEPHALUS. *Brain* 78:1–41
25. Fowler JB, De Jesus O, Mesfin FB (2021) Ventriculoperitoneal Shunt. *Ventriculoperitoneal Shunt* 1–10
26. Friedman DI, Jacobson DM (2002) Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 59:1492–1495
27. Friedman DI, Liu GT, Digre KB (2013) Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 81:1159–1165
28. Gilbert AL, Heidary G (2016) Update on the evaluation of pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 27:493–497
29. Grefkes-Hermann C, Fink GR (2021) Idiopathische intrakranielle Hypertension. *DGNeurologie*

384–386

30. Heckmann, Josef G V Ivana, Lang, Christoph J. G., Pitz, Susanne (2018) Neuro-Ophthalmology at the Bedside: A Clinical Guide. *J Neurosci Rural Pract* 561–573
31. Heidary G (2018) Pediatric Papilledema: Review and a Clinical Care Algorithm. *Int Ophthalmol Clin* 58:1–9
32. Herzau V, Baykal HE (1998) Langzeitergebnisse nach Optikusscheidenfensterung bei Pseudotumor cerebri. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 213:154–160
33. Hilely A, Hecht I, Goldenberg-Cohen N, Leiba H (2019) Long-Term Follow-up of Pseudotumor Cerebri Syndrome in Prepubertal Children, Adolescents, and Adults. *Pediatr Neurol* 101:57–63
34. Hopf HC, Kömpf D, Herausgeber (2006) Erkrankungen der Hirnnerven, Optomotorische Hirnnerven: N. abducens. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. URL: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-37739>
35. J. L. Smith, M.D. (1985) Whence Pseudotumor Cerebri? *J Neuroophthalmol* 5:55–56
36. Jan Hoffmann, Arne May (2017) Neues beim Pseudotumor cerebri (Idiopathische intrakranielle Hypertension). *Aktuelle Neurol* 466–475
37. Johnston IH, Duff J, Jacobson EE, Fagan E (2001) Asymptomatic intracranial hypertension in disorders of CSF circulation in childhood--treated and untreated. *Pediatr Neurosurg* 34:63–72
38. Lim MJ, Lin J-P (2009) The effects of carbon dioxide on measuring cerebral spinal fluid pressure. *Childs Nerv Syst* 25:783–784
39. Lim MJ, Pushparajah K, Jan W, Calver D, Lin J-P (2010) Magnetic resonance imaging changes in idiopathic intracranial hypertension in children. *J Child Neurol* 25:294–299
40. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ (1994) High-dose Methylprednisolone and Acetazolamide for Visual Loss in Pseudotumor Cerebri. *Am J Ophthalmol* 118:88–96
41. L.J. Balcer, G.T. Liu, S. Forman, K. Pun, N.J. Volpe, S.L. Galetta, M.G. Maguire (1999) Idiopathic intracranial hypertension: Relation of age and obesity in children | *Neurology*. *Neurology* 52:4
42. Ludwig Gortner, Sascha Meyer (2018) Pädiatrie. *Duale Reihe Pädiatr* 869, 237–242, 927–930
43. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ (2016) Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol* 15:78–91
44. Mathews MK, Sergott RC, Savino PJ (2003) Pseudotumor cerebri. *Curr Opin Ophthalmol* 14:364–370
45. Matthews Y-Y, Dean F, Lim MJ, Mclachlan K, Rigby AS, Solanki GA, White CP, Whitehouse

- WP, Kennedy CR (2017) Pseudotumor cerebri syndrome in childhood: incidence, clinical profile and risk factors in a national prospective population-based cohort study. *Arch Dis Child* 102:715–721
46. McCarthy KD, Reed DJ (1974) The Effect of Acetazolamide and Furosemide on Cerebrospinal Fluid Production and Choroid Plexus Carbonic Anhydrase Activity. *J Pharmacol Exp Ther* 189:194–201
47. Newborg B (1974) Pseudotumor Cerebri Treated: by Rice-Reduction Diet. *Arch Intern Med* 133:802–807
48. Newton M, Cooper BT (1994) Benign intracranial hypertension during prednisolone treatment for inflammatory bowel disease. *Gut* 35:423–425
49. Nonne M (1904) Über Fälle vom Symptomenkomplex „Tumor cerebri“ mit Ausgang in Heilung (Pseudotumor cerebri). Über letal verlaufene Fälle von „Pseudotumor cerebri“ mit Sektionsbefund. *Dtsch Z Für Nervenheilkd* 27:169–216
50. Quincke H (1896) Ueber Meningitis serosa und verwandte Zustände. *Dtsch Z Für Nervenheilkd* 9:149–168
51. Rangwala LM, Liu GT (2007) Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Surv Ophthalmol* 52:597–617
52. Sascha Meyer, Martin Poryo, Marina Flotats-Bastardas, Barbara Oehl-Jaschkowitz, Walter J. Schulz-Schaeffer, Ulrich Dillmann, Nasenien Nourkami-Tutdibi, Matthias Riemenschneider, Gerrit Fischer, Michael Zemlin, Daniel Ebrahimi-Fakhari, Sabine Heine, Eva Möhler, Tabea Reinardt, Robert Bals (2021) Das Zentrum für Seltene Erkrankungen am UKS (ZSEUKS): Eine pädiatrische Perspektive. *Saarländisches Ärztebl* 74. Jahrgang:10–19
53. Schoeman JF (1994) Childhood Pseudotumor Cerebri: Clinical and Intracranial Pressure Response to Acetazolamide and Furosemide Treatment in a Case Series. *J Child Neurol* 9:130–134
54. Sheldon CA, Paley GL, Beres SJ, McCormack SE, Liu GT (2017) Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome: Diagnosis, Classification, and Underlying Pathophysiology. *Semin Pediatr Neurol* 24:110–115
55. Sinclair AJ, Ball AK, Burdon MA, Clarke CE, Stewart PM, Curnow SJ, Rauz S (2008) Exploring the pathogenesis of IIH: An inflammatory perspective. *J Neuroimmunol* 201–202:212–220
56. 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 (2010) Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ* 341:c2701:1–8
57. Smith SV, Friedman DI (2017) The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: A

Review of the Outcomes. *Headache J Head Face Pain* 57:1303–1310

58. Spennato P, Ruggiero C, Parlato RS, Buonocore MC, Varone A, Cianciulli E, Cinalli G (2011) Pseudotumor cerebri. *Childs Nerv Syst* 27:215–235
59. Sugerman HJ, Felton WL, Salvant JB, Sismanis A, Kellum JM (1995) Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology* 45:1655–1659
60. Tibussek D, Schneider DT, Vandemeulebroecke N, Turowski B, Messing-Juenger M, Willems PHGM, Mayatepek E, Distelmaier F (2010) Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri complex in children. *Childs Nerv Syst* 26:313–321
61. Tibussek D, Distelmaier F, Kries R von, Mayatepek E (2013) Pseudotumor Cerebri in Childhood and Adolescence – Results of a Germany-wide ESPED-survey. *Klin Pädiatr* 225:81–85
62. Wall M (2017) Update on Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurol Clin* 35:45–57
63. Weig SG (2002) Asymptomatic idiopathic intracranial hypertension in young children. *J Child Neurol* 17:239–241
64. Yamamoto E, Farber D, Rothner D, Moodley M (2021) Assessment of Pediatric Pseudotumor Cerebri Clinical Characteristics and Outcomes. *J Child Neurol* 36:341–349
65. AWMF (2018): Intrakranieller Druck, AWMF-Leitlinien Register Nr. 030/105, Stand: 04/2018. URL: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030105_LL_Intrakranieller_Druck_2018.pdf
66. AWMF (2019): Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH), AWMF-Leitlinien Register Nr. 030/093, Stand: 03/2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-093l_S1_Idiopathische-intrakranielle-Hypertension-IIH_2020-04.pdf
67. AWMF (2019): Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, AWMF-Leitlinien Register Nr. 030/141, Stand: 07/2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-141l_S1_Lumbalpunktion_und_Liquordiagnostik_2020-01.pdf
68. Universitätsklinikum des Saarlandes - Shunt-Implantation. URL: https://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/neurochirurgie/patienteninfo/behandlungsschwerpunkte/hydrocephalus/shunt_implantation/
69. AWMF (2016): Kleinwuchs, AWMF-Leitlinien Register Nr. 174/004, Stand: 12/2016. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-004l_S1_Kleinwuchs_2017-03.pdf
70. AWMF (2011): Hochwuchs, AWMF-Leitlinien Register Nr. 027/024, Stand: 01/2011. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-024l_S1_Hochwuchs_2011-abgelaufen.pdf
71. BMI – Adipositas Gesellschaft. URL: <https://adipositas-gesellschaft.de/bmi/>
72. AWMF (2019): Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter, AWMF-

Leitlinien Register Nr. 050-002, Stand: 08/2019. URL:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-002I_S3_Therapie-Prävention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf

7 Publikation / Danksagung

7.1 Publikation

Eine Publikation zur Einreichung in die „Klinische Pädiatrie“ ist in Vorbereitung.

7.2 Danksagung

Zunächst bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Sascha Meyer für zahlreiche Korrekturen und Hilfen, die diese Arbeit zum Gelingen gebracht haben. Er hat mich stets motiviert und bei allen Fragen unterstützt. Seine konstruktiven Vorschläge und sein großes Engagement waren mir eine große Hilfe.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Marina Flotats-Bastardas bedanken, die mich mit ihrer äußerst geduldigen und liebevollen Art, durch den gesamten Prozess der Dissertation unterstützt hat. Ich bedanke mich für die produktiven Gespräche, ihre aufbauenden Worte und ihre konstruktiven Ideen. Vielen Dank für die außergewöhnliche Betreuung und die fachliche Unterstützung.

Sowohl meine Betreuerin Frau Dr. Marina Flotats-Bastardas als auch mein Doktorvater Herr Prof. Dr. Meyer standen mir jederzeit beiseite.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Zemlin möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, diese Dissertation an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchführen zu können.

Sehr dankbar bin ich außerdem Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universität des Saarlandes, für ihre zahlreichen Ratschläge und ihre geduldige und äußerst hilfreiche Art mir bei der statistischen Auswertung des Datensatzes beizustehen.

Danke an die Korrektoren meiner Arbeit, deren wertvolle Vorschläge mir sehr geholfen haben.

Außerdem würde ich gerne meinen Freunden und meinen Schwestern für ihre Unterstützung, Motivation und den Rückhalt während der Dissertation danken. Vielen Dank an meine Freunde, die mich mit vielen lieben Zusprüchen während dieser Arbeit begleitet haben. Ein weiterer großer Dank geht an meine Eltern, die mir während des ganzen Studiums Rückhalt gegeben hat und mir mein Studium ermöglicht haben.

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

9 Anhang

Bescheid Ethik-Kommission:

Ärztekammer
des Saarlandes
Körperschaft
des öffentlichen Rechts



Ärztekammer des Saarlandes - Postfach 10 02 62 - 66102 Saarbrücken
Ethik-Kommission

Frau
Dr. med. Marina Flotats Bastardas
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg

Ethik-Kommission
Geschäftsstelle
Feldstraße 4
66111 Saarbrücken
Telefon Durchwahl (06 91) 40 03 - 216, -218
Telefax (06 91) 40 03 - 394
E-Mail ethikkommission@saarland.de
Internet www.aerztekammer-saarland.de
Kontaktzeit: Mo. bis Do. 9.30 bis 11.30 Uhr und
13.30 bis 15.15 Uhr, Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Unser Zeichen: Bu 219/18
Ihr Schreiben vom:
Ihr Zeichen:
Datum: 07. Jan. 2019

Retrospektive Analyse der Versorgung der Patienten mit Pseudotumor cerebri am UKS, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Unsere Kenn-Nr. 219/18 (Bitte stets angeben!)

Sehr geehrte Frau Dr. Flotats Bastardas!

Wir nehmen Bezug auf das Schreiben per E-Mail vom 19.11.2018, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird.

Die Unterlagen wurden entsprechend § 6 unseres Statuts vom Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt.

Gegen die Durchführung der o. g. Studie im Prüfzentrum Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum Homburg/ Frau Dr. Flotats Bastardas, bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken.

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist. Auch müssen neu teilnehmende Prüfzentren der Ethik-Kommission gemeldet werden.

-1-

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der aktuellen Novelle AMG 1989, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung und nach § 25g der Röntgenverordnung registriert.

Commerzbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 53 89 200
BLZ 550 400 00

Ör. Apotheken- und Arztbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 0 011 909 209
BLZ 550 909 20

Postbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 65 15 098
BLZ 592 100 00

Bank 1 Saar Saarbrücken
Kto.-Nr. 157 5007
BLZ 691 900 00

-2-

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abzubrechen ist.

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. U. Grundmann
Vorsitzender

Ärztekammer
des Saarlandes
Körperschaft
des öffentlichen Rechts



Ärztekammer des Saarlandes - Postfach 10 02 62 - 66002 Saarbrücken
Ethikkommission

Ethikkommission

Geschäftsstelle

Falkenstr. 4
66111 Saarbrücken

Sachbearbeitung:
D. Burod + Telefon (06 81) 40 03 - 218
N. Heiler + Telefon (06 81) 40 03 - 218

Telefax (06 81) 40 03 - 43 94
E-Mail: ethikkommission@saarland.de
Internet: www.aerztekammer-saarland.de

Kameralfunktion:
Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr
Fr. 8.00 bis 12.00 Uhr

Frau
Dr. med. Marina Flotats Bastardas
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg

Unser Zeichen:
Bu 219/18

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:

25. JUNI 2021

Retrospektive Analyse der Versorgung der Patienten mit Pseudotumor cerebri am UKS, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Unsere Kenn-Nr. 219/18 (Bitte stets angeben!)

Sehr geehrte Frau Heckstedt!

Wir bestätigen den Erhalt des Schreibens per E-Mail vom 19.04.2021 von Frau Melanie Freudenberg bezüglich einer nachträglichen Änderung zu o.g. Studie mit folgenden Unterlagen:

- Checkliste NEU Melanie Freudenberg März 2021.doc/Klinischer Prüfplan V2.0

Die Unterlagen wurden vom stellvertretenden Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt.

Wir teilen Ihnen mit, dass unsererseits weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken bestehen, da die Nutzen-Risiko-Relation durch die nachträgliche Änderung nicht in einer für die Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit relevanten Weise verändert ist.

Mit freundlichen Grüßen

Sven Lichtschlag-Traut
Fachanwalt für Medizinrecht
Stellvertretender Vorsitzender

Seite 1 von 1

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP sowie des AMG und des MPG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufskammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 30 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz registriert.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsunterlagen werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kurzrechtlich geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Commerzbank Saarbrücken
IBAN: DE35 5504 0001 0508 0000 00
BIC: COBADE33XXX

Sparkasse Saarbrücken
IBAN: DE89 3006 0001 0001 0062 00
BIC: SAASDE33XXX

Bank 1 Saar Saarbrücken
IBAN: DE83 8919 0000 0001 0750 07
BIC: SABA3303XXX