

Aus der Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Fassbender

**Monitorisierung der idiopathischen intrakraniellen  
Hypertension mit transorbitaler Sonographie, klinischen  
Parametern und ophthalmologischen Untersuchungen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von:  
Sophia Knodel  
geb. am: 27.03.1993 in Pforzheim



## Abkürzungen:

AR: acute relapse

AUC: area under the curve

B-Mode: Brightness modulation Modus

BCVA: beste korrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)

BMI: Body mass index

CSF: Cerebrospinalflüssigkeit

CT: Computertomographie

FD: first diagnosed

ICP: intrakranieller Druck

IIH: idiopathische intrakranielle Hypertension

LP: Lumbalpunktion

MD: mean defect

MI: mechanischer Index

MRT: Magnetresonanztomographie

MRV: Magnetresonanztomographie-Venographie

MS: mean sensitivity

NRS: numerische Rating-Skala

OCT: optische Kohärenztomographie

ODE: Optic disc elevation

OND: Optic nerve diameter

ONSD: Optic nerve sheath diameter

PSD: Pattern standard deviation

PTCS: Pseudotumor cerebri Syndrom

RNFL: retinale Nervenfaserschicht (retinal nerve fiber layer)

RNFLT: retinale Nervenfaserschichtdicke (retinal nerve fiber layer thickness)

ROC: receiver operating characteristic

sLV: square root of lost variance

TOS: transorbitale Sonographie

TVOS: total obscuration of major vessel segment

UKS: Universitätsklinikum des Saarlandes

VAS: visuelle Analogskala

VRS: verbale Ratingskala

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2 Abstract.....	2
<b>2. EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
2.1 Transorbitale Sonographie und Idiopathische intrakranielle Hypertension.....	4
2.2 Literatur zur Monitorisierung der Idiopathischen intrakraniellen Hypertension.....	7
2.3 Ziel der Arbeit / Fragestellung.....	8
<b>3. MATERIAL UND METHODE.....</b>	<b>9</b>
3.1 Verwendete Geräte .....	9
3.2 Experiment zur Bestimmung der lateralen Auflösung.....	10
3.2.1 Zusammenfassung.....	10
3.2.2 Fragestellung.....	10
3.2.3 Anfertigung der Phantom-Modelle.....	11
3.2.4 Experimentelle Ermittlung der lateralen Auflösung.....	12
3.2.5 Theoretische Ermittlung der lateralen Auflösung.....	14
3.2.6 Ergebnisse und Fazit .....	15
3.3 Eingesetzte Verfahren.....	15
3.3.1 Transorbitale Sonographie (TOS).....	15
3.3.2 Automatisierte statische Computerperimetrie .....	18
3.3.3 Bestimmung des Visus.....	21
3.3.4 Ophthalmoskopie und Fundusfoto .....	21
3.3.5 Bestimmung der Schmerzintensität.....	23

3.3.6 Lumbalpunktion und Eröffnungsdruck .....	23
3.3.7 Weitere klinische Parameter.....	23
3.4 Einschlusskriterien.....	24
3.5 Studienaufbau.....	24
3.6 Auswertungsmethoden.....	26
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>28</b>
4.1 Demographie.....	28
4.2 Ergebnisse der TOS.....	30
4.3 Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen.....	31
4.4 Ergebnisse der Gruppen FD und AR.....	32
4.5 Korrelation von Differenzen.....	34
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>39</b>
5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung .....	39
5.2 Schlussfolgerungen / Konklusionen.....	40
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>41</b>
<b>7. PUBLIKATION / DANKSAGUNG .....</b>	<b>49</b>
7.1 Publikation.....	49
7.2 Danksagung.....	50
<b>8. LEBENSLAUF.....</b>	<b>51</b>
<b>9. ANHANG.....</b>	<b>53</b>
9.1 Tabellenverzeichnis.....	53
9.2 Abbildungsverzeichnis.....	53



# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

In dieser Arbeit behandle ich die Studie „Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: a longitudinal study“ und ihre wissenschaftlichen Hintergründe [42]. Gemeinsam mit meinem Betreuer Dr. med. P. Lochner konzipierte ich die Studie und führte die Ultraschalluntersuchungen zur transorbitalen Sonographie durch. In Kooperation mit der Augenklinik des UKS in Homburg trug ich die Daten zusammen und wertete sie statistisch aus. Die Studie wurde im November 2021 im Journal of the Neurological Sciences von unserer Arbeitsgruppe zur transorbitalen Sonographie mit mir als Erstautorin publiziert.

Im Zentrum dieser Doktorarbeit stehen die Methodik, die Resultate und die Diskussion zu der bereits genannten Studie. Zusätzlich erfolgt die Beschreibung eines Experiments zur Ermittlung der Auflösefähigkeit des verwendeten Ultraschallgerätes, welches vor Beginn der eigentlichen Studie durchgeführt wurde, um die Eignung der Untersuchungsmethode zu belegen. Ich war maßgeblich an der Konzipierung und an der Durchführung des Experiments beteiligt. Die Ergebnisse dieses interdisziplinären Projekts veröffentlichten wir im Jahr 2019 im Journal of Neuroimaging [48].

Ziel der Studie war es die Validität neurosonographischer Parameter und ihr Einsatz bei der Erkennung und Monitorisierung der idiopathischen intrakraniellen Hypertension zu untersuchen. Hierfür wurde eine prospektive single-center case-controlled Studie mit 25 Patienten\* mit idiopathischer intrakranieller Hypertension und 19 Kontrollpatienten durchgeführt. Erhoben wurden verschiedene ophthalmologische und neurologische Parameter zur Beurteilung des Sehnerven und der Papille, sowie zur Beurteilung der Sehfähigkeit. Hierzu zählen die Bestimmung des Visus, Parameter der automatisierten Computerperimetrie, Fundusuntersuchungen und neurosonographische Parameter zur Beurteilung der Größe der Papille (optic disk elevation), des Nervenscheidendurchmessers (optic nerve sheath diameter) und des Nervendurchmessers des Nervus opticus (optic nerve diameter). Die Daten wurden zu Anfang der Studie erhoben und bei den Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension erneut nach sechs Monaten kontrolliert. Wir konnten feststellen, dass sich der Nervenscheidendurchmesser (optic nerve sheath diameter) bei den Studienteilnehmern mit idiopathischer intrakranieller Hypertension ( $6.2 \pm 0.73$  mm) signifikant vergrößert zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $4.99 \pm 0.54$  mm;  $p < 0.001$ ). Eine bilaterale sonographische Vergrößerung der Papille (optic disk elevation) wurde bei 36 von 50 Augen der Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension gefunden, in der Kontrollgruppe wurde sonographisch kein Papillenödem gesehen. Die Kontrolluntersuchungen nach sechs Monaten ergaben eine signifikante Abnahme des Durchmessers der Sehnervenscheide ( $6.0 \pm 0.7$  mm;  $p =$

0.024) und des sonographischen Papillenödems (0.2 mm,  $p < 0.001$ ). Der Visus und der Parameter Defekttiefe (square root of lost variance) der Perimetrie verhielten sich stabil. Die Kopfschmerzintensität verbesserte sich im Verlauf signifikant ( $p < 0.001$ ). Im Vergleich zu den Patienten mit der Erstdiagnose einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension ( $n=18$ ) zeigten sich bei der Gruppe der bereits länger Erkrankten mit erneut akuten Beschwerden ( $n=7$ ) eine geringere, aber dennoch vorhandene, Abnahme des intrakraniellen Drucks. Ebenso konnte in dieser Gruppe eine signifikante Verschlechterung des Visus ( $p < 0.01$ ), sowie des mittleren Defekts der Perimetrie ( $p < 0.012$ ) festgestellt werden. Die Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten ergab eine signifikante Abnahme des sonographisch beurteilten Papillenödems bei Patienten mit Erstdiagnose und bei bereits länger Erkrankten.

Diese Studie bestätigt, dass die transorbitale Sonographie und ophthalmologische Untersuchungen wertvolle und nicht-invasive Methoden darstellen, um einen erhöhten intrakraniellen Druck bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension zu erkennen und zu monitorisieren.

*\* Es sind stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint bei der Verwendung der Bezeichnung Patient/Patienten, Proband/Probanden; aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird im Folgenden nur die männliche Form verwendet.*

## 1.2 Abstract

This thesis deals with the study "Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: a longitudinal study." and its scientific background [42]. Together with my supervisor Dr. med. P. Lochner, I designed the study and carried out the ultrasound examinations for transorbital sonography. In cooperation with the eye clinic of the UKS in Homburg, I collected the data and statistically analysed it. The study was published in the Journal of the Neurological Sciences in November 2021 by our working group on transorbital sonography with me as first author.

The focus of this thesis is on the methods, results and discussion of the afore mentioned study. In addition, there is a description of an experiment to determine the resolving power of the ultrasound device used, which was carried out before the actual study began in order to prove the suitability of the research method. I was significantly involved in the conception of the experiment and in its implementation. The results of this interdisciplinary project were published by our group in the Journal of Neuroimaging in 2019 [48].

Background of the study was to assess the validity of neurosonological parameters (transorbital sonography) for detection and monitoring of patients with idiopathic intracranial hypertension.

This study is a prospective, single-center, case-controlled study in 25 patients with idiopathic intracranial hypertension and 19 controls. Visual parameters of papilledema, visual acuity, computerized static threshold perimetry, fundus examination, and neurosonological parameters



ters of papilledema/opticdisc elevation, optic nerve sheath diameter and optic nerve diameter were recorded at baseline and only for patients with idiopathicintracranial hypertension again within six months.

The results show that the optic nerve sheath diameter was significantly enlarged among individuals with idiopathicintracranial hypertension ( $6.2 \pm 0.73\text{mm}$ ) compared to controls ( $4.99 \pm 0.54\text{mm}$ ;  $p < 0.001$ ). Bilateral optic disk elevation was found in 36/50 eyes in patients at their initial visit and in none of the controls. Re-evaluation six months later showed a significant reduction of optic nerve sheath diameter ( $6.0 \pm 0.7\text{mm}$ ;  $p = 0.024$ ) and optic disk elevation ( $0.2\text{mm}$ ;  $p < 0.001$ ). The Best corrected visual acuity and square root of lost variance remained stable. The Headache intensity (Numeric rating scale) improved significantly  $p < 0.001$ . When compared to patients with first diagnosed idiopathic intracranial hypertension ( $n = 18$ ), the subset of patients with preexisting idiopathic intracranial hypertension with acute relapse ( $n = 7$ ) showed persistent but reduced levels of intracranial pressure increase. They also presented a significant decrease of best corrected visual acuity ( $p = 0.01$ ) and mean defect ( $p = 0.012$ ). Re-evaluation six months later showed significant change in optic disk elevation in both groups.

The study confirmed that the transorbital sonography and ophthalmological parameters are a valuable and non-invasive method to detect and monitor elevated intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension.

## 2 Einleitung

### 2.1 Transorbitale Sonographie und Idiopathische intrakranielle Hypertension

Die transorbitale Sonographie (TOS) ist eine Ultraschallmethode, welche zur Darstellung des Sehnerven, der Sehnervenscheide und der Papille eingesetzt werden kann. Die hierfür wichtigen anatomischen Strukturen des Auges sind schematisch in Abbildung 1 zu sehen. Es kann der Durchmesser des Sehnerven (optic nerve diameter, OND) und der Durchmesser der Sehnervenscheide (optic nerve sheath diameter, ONSD) sowie ein mögliches Papillenödem (optic disk elevation, ODE) gemessen werden. Das Verfahren ist zuverlässig, nicht-invasiv, reproduzierbar und in jeder Klinik verfügbar [27]. Normwerte für den ONSD in der Literatur liegen im Mittel bei 5.95 mm (4.5–7.7 mm) und für den OND bei 3.08 mm (2.1–3.8 mm) [45]. Anfangs wurde die TOS vor allem in der Augenheilkunde zur Diagnostik von beispielsweise okulären Tumoren und Pathologien des Sehnerven eingesetzt [61][22]. Die Neurologie entwickelte besonderes Interesse an der Methode als bekannt wurde, dass Veränderungen des intrakraniellen Drucks (ICP) sich auf die Sehnervenscheide und die Papille auswirken können. Dies geschieht durch eine Verbindung des Liquorsystems zwischen dem Gehirn und dem Nervus opticus [62][2]. Die TOS findet seitdem in der Hirndruckdiagnostik und bei Erkrankungen, die mit erhöhtem Hirndruck assoziiert sind, Anwendung.

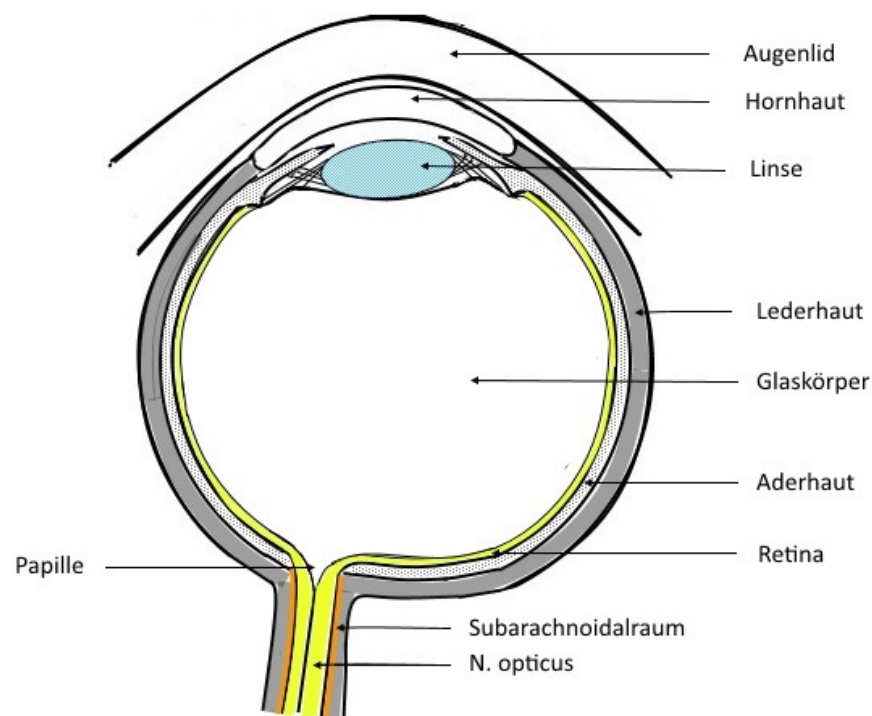


Abbildung 1: Die anatomischen Strukturen des Auges.

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH), ehemals auch als Pseudotumor cerebri Syndrom (PTCS) bezeichnet, gehört zu diesen Erkrankungen. Die Betroffenen leiden unter einem chronisch erhöhten ICP, ohne erkennbare Ursache oder neuroradiologische Auffälligkeiten, abgesehen von Veränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT), die generell bei erhöhtem ICP zu finden sind [23]. Die meisten Betroffenen sind weiblich, typischerweise im gebärfähigen Alter und adipös. Die Inzidenzrate liegt bei 0.5 bis 3 pro 100 000 in der Bevölkerung und variiert abhängig von der geographischen Lokalisation [10] [1]. Der Anteil in der gebärfähigen weiblichen Bevölkerung liegt deutlich darüber [52] [9]. Das Krankheitsbild der IIH ist geprägt durch die charakteristischen Zeichen und Symptome des erhöhten ICP. Dazu zählen Kopfschmerzen, vorübergehende visuelle Ausfälle wie zum Beispiel verschwommenes Sehen und periphere Gesichtsfelddefekte, eine zunehmende Sehschwäche und ein pulssynchroner Tinnitus uni- oder bilateral. Kopfschmerzen stellen das häufigste Symptom der IIH dar [55][72][14]. Sie werden von den Betroffenen häufig als sehr intensiv und fast täglich auftretend, oft frontal oder retroaurikulär, uni- oder bilateral beschrieben [71] [24]. Neben diesen Symptomen können auch eine Stauungspapille, Diplopia, Übelkeit, Schwindel oder Schmerzen in Nacken, Schultern und Armen bei den Patienten auffallen [74]. Langfristig kann die IIH zu permanentem Verlust der Sehfähigkeit führen [33] [11]. Außerdem leiden die Erkrankten vermehrt unter Depressionen und verminderter Lebensqualität [41].

Die Pathophysiologie der IIH ist bisher noch nicht geklärt. Diskutiert werden Fehlregulationen im CSF-Fluss und Veränderungen des venösen Sinusdruckes. Gegenstand aktueller Forschung sind hormonelle und metabolische Faktoren als Ursachen [77].

Zur Diagnostik der IIH gehört eine ausführliche Anamnese und die Abklärung endokrinologischer Auffälligkeiten, um sekundäre Ursachen einer intrakraniellen Hypertension auszuschließen. Bei der sekundären intrakraniellen Hypertension weisen die Patienten ähnliche Symptome auf, allerdings kann hier ein Auslöser für die Erhöhung des ICP identifiziert werden. Klinisch sollten neurologische und ophthalmologische Untersuchungen erfolgen. Hierbei werden insbesondere die Papille, der Visus und das Gesichtsfeld beurteilt. Zur Sicherung der Diagnose werden weitere Verfahren eingesetzt, dazu gehören die Messung des Liquordrucks per Lumbalpunktion (LP), die Liquoranalyse und bildgebenden Verfahren, vorzugsweise die Magnetresonanztomographie und Magnetresonanztomographie-Venographie (MRV). Auch die TOS und die optische Kohärenztomographie (OCT) sind mögliche Instrumente zur Diagnostik [14]. Als Diagnosekriterien werden am häufigsten die Dandy Kriterien herangezogen, die 2013 von Friedman et al. adaptiert wurden. Diese können der Tabelle 1 entnommen werden [23].

Tabelle 1: Diagnose der IIH (Modifizierte Dandy Kriterien, Friedman et al. 2013 [23])

<b>A</b>	Stauungspapille
<b>B</b>	Unauffälliger Befund in der neurologischen Untersuchung (abgesehen von Abnormalitäten des 6. Hirnnerven)
<b>C</b>	Neuro-Imaging: Normales Gehirnparenchym ohne Hinweis auf einen Hydrocephalus, strukturelle oder Massenläsionen, und kein abnormales meningeales Enhancement in der MRT, mit und ohne Gadolinium für typische Patienten (weiblich, adipös), und MRT mit und ohne Gadolinium und MRV für andere (bei Kontraindikation kann eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel durchgeführt werden)
<b>D</b>	Normaler biochemischer und zellulärer Liquorbefund
<b>E</b>	Erhöhter Liquor-Eröffnungsdruck ( $\geq 250\text{mm H}_2\text{O}$ CSF bei Erwachsenen)

→ Klare Diagnose, wenn die Kriterien **A-E** erfüllt sind

→ Diagnose der IIH ohne Stauungspapille:

- Werden **B-E** erfüllt und besteht eine Abduzensparese, kann die Diagnose IIH gestellt werden
- Werden **B-E** erfüllt und sind zudem 3 der 4 der in Klammer stehenden Zeichen in der Bildgebung vorhanden, kann die Diagnose IIH gestellt werden (Empty sella, Abflachung des hinteren Augapfels, Aufweitung des perioptischen subarachnoidalen Raums mit oder ohne gewundenen Sehnerv, Stenose des Sinus transversus venosus)

Therapiert wird die IIH in der Akutsituation mit einer Entlastungspunktion. Dabei wird bei der LP, zur Symptomlinderung je nach Druck, eine entsprechende Menge Liquor abgelassen. Die bisher einzige bekannte langfristig wirksame Therapie stellt die Gewichtsreduktion dar [63]. In der Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial Studie (IIHTT) von 2014 konnte die Wirksamkeit der Kombination aus Gewichtsreduktion und Acetazolamid (Carbonhydrase-Inhibitor) bei mildem Sehverlust bei IIH nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich ein positiver Einfluss der Therapie auf das Papillenödem, den erhöhten ICP und die Lebensqualität der Patienten [75][76]. Andere Therapieoptionen sind wiederholt durchgeführte LP, eine erweiterte Pharmakotherapie und bei fulminanten Verläufen oder Therapieversagen kommen operative Interventionen wie ein operativer Shunt oder eine Fensterung der Sehnervenscheide, in Frage [8] [9]. Im März 2019 veröffentlichte die Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ eine S1 Leitlinie mit einem Stufenschema zur Therapie. Die Stufen sind abhängig von der Ausprägung der Stauungspapille und des Vorliegens von Visus- und Gesichtsfeldeinschränkungen [14].

Bei der IIH kann es durch den anhaltenden Druck zur permanenten Schädigung des Nervus opticus kommen und kann damit zu Gesichtsfeldausfällen und zum dauerhaftem Verlust der Sehfähigkeit führen. Dies macht es unter anderem so wichtig, die Erkrankung in ihrem Verlauf zu überwachen. Um den möglichen Progress eines Seh- und Gesichtsfeldverlustes zu

verhindern, sowie die durch erhöhten ICP bedingten Symptome zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern [7].

## 2.2 Literatur zur Monitorisierung der Idiopathischen intrakraniellen Hypertension

Es ist bekannt, dass die Messung des ONSD und der ODE mit Hilfe der TOS eine zuverlässige und nicht-invasive Methode darstellt, um erhöhten ICP bei verschiedenen neurologischen Dispositionen festzustellen [50] [27]. Auch zum Einsatz der TOS bei der IIH gibt es Daten. Es existieren einige Fall-Kontroll-Studien, welche die Akutsituation der IIH untersuchten und herausfanden, dass die Patienten mit IIH höhere Messwerte für ONSD aufwiesen und dass bei ihnen auch häufiger eine ODE vorlag im Vergleich zu den Kontrollgruppen [6] [57] [15] [46]. Bei der Betrachtung der besagten Parameter in Verlaufskontrollen ergaben sich allerdings kontroverse Ergebnisse. Bäuerle et al. stellten eine Zunahme des ONSD während der Durchführung einer LP bei Patienten mit IIH mit akuten Beschwerden fest. Dieser Umstand ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei der Erkrankung eine Störung der CSF Zirkulation vorliegen kann. Dies wird als Kompartmentsyndrom des Nervus opticus bezeichnet [6]. Singleton et al. fanden in ihrer Fallstudie wiederum eine signifikante Abnahme des ONSD 30 Minuten nach Durchführung einer LP. Zudem korrelierten der ONSD und die Drücke, die zu Beginn und am Ende bei der LP gemessen wurden [65].

Zur längerfristigen Verlaufskontrolle der IIH mit der TOS im Bereich bis zu neun Monaten liegen zwei Studien vor [63][47]. Sie zeigten eine signifikante Abnahme des ONSD nach drei bis sechs Monaten, nachdem die Patienten eine Diät und medizinische Behandlung erhalten hatten. Bei fehlender Intervention wurden weitgehend stabile Parameter beobachtet.

Neben der TOS erwiesen sich auch die wiederholten Anwendungen der Perimetrie, der Visusbestimmung, sowie Fortschritte in der okkulären Bildgebung der IIH als nützlich, um einen Zusammenhang zwischen einem Fortschreiten des Sehverlustes und zahlreichen klinischen Parametern zu zeigen [63][75] [76] [36].

Die Langzeitfolgen der IIH sind durch die Auswirkungen des erhöhten ICP auf das visuelle System bedingt. Ein unentdeckter erhöhter ICP verursacht zu Anfang reversible Gesichtsfeldausfälle und bei Nichtbehandlung droht eine permanente Schädigung des Sehnerven mit dauerhaftem Sehverlust. Es konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung des Papillenödems mit dem Schweregrad des Sehverlustes korreliert und dass chronisch erhöhter ICP die Degeneration der Nervenbündel des Nervus opticus zur Folge hat [74].

Um solche Folgen der IIH wenn möglich zu vermeiden und den Krankheitsverlauf zu überwachen bedarf es geeigneter Untersuchungsmethoden. Das wiederholte Erheben ophthalmologischer Parameter, wie beispielsweise die Kontrolle des Gesichtsfeldes via Perimetrie, stellen wichtige Werkzeuge dar, um die visuellen Beschwerden im Krankheitsverlauf zu objekti-

vieren und sie könnten eventuell auch zur Beurteilung eines Therapieerfolges herangezogen werden [75, 76,36,74, 47, 63].

Mollan et al. kamen in ihrem Review zur Diagnose, Einschätzung und Management der IIH zu dem Schluss, dass die Erkrankung einer multidisziplinären Betreuung durch Ophthalmologen, Neurologen und Neurochirurgen bedarf. Unter anderem schlugen sie zur Überwachung der Sehfähigkeit die Perimetrie vor und zur längerfristigen Kontrolle für das Papillenödem die Funduskopie [54]. Ein multidisziplinäres Vorgehen zur Monitorisierung der IIH wird auch von weiteren Autoren empfohlen [55][37].

Bisher liegen leider nur wenige Studien und Daten zur Monitorisierung des erhöhten Hirndruckes bei der IIH mit Hilfe von neurosonographischen und ophthalmologischen Parametern vor. Nach unserem Kenntnisstand existieren bisher keine Veröffentlichungen zu Verlaufsstudien der IIH mit Betrachtung möglicher Unterschiede von erst diagnostizierter und länger bestehender Erkrankung.

### 2.3 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob sich neurosonologische und ophthalmologische Parameter (TOS) sowie klinische Parameter als nicht-invasive Methoden bei der Erkennung und Monitorisierung der idiopathischen intrakraniellen Hypertension einsetzen lassen.

Es sollte untersucht werden, ob die TOS sowohl Verbesserung als auch Verschlechterung oder eine Stabilisierung im Krankheitsverlauf aufzeigen kann. Und wie sich die bestimmten Parameter in der Verlaufskontrolle im Vergleich zueinander verändern.

Evaluieren wurden zudem, ob es Unterschiede zwischen IIH-Patienten mit Erstdiagnose und bei bereits länger bestehender Erkrankung mit akuten Beschwerden bei Betrachtung der erhobenen Parametern gibt. So sollten mehr Informationen über mögliche Veränderungen der Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf gewonnen werden.

Ziel war es außerdem die Erkenntnisse der bisherigen Publikationen zum Einsatz der TOS bei der längerfristigen Monitorisierung der IIH gegebenenfalls zu stützen und die Datenlage um weitere standardisierte TOS Messungen bei IIH-Patienten zu ergänzen. Es sollte dazu beigetragen werden eine einheitliche Messmethode des ONSD, OND und der ODE weiter zu etablieren, um zukünftig eine noch bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Arbeiten zu erreichen.

In dieser Arbeit wird neben der angesprochenen Studie zusätzlich eine Experimentenreihe zur Ermittlung der Auflösefähigkeit von verschiedenen Sonographiegeräten behandelt. Hier war das Ziel zu überprüfen, ob die laterale Auflösung des verwendeten Ultraschallgerätes ausreichend war, um zur TOS eingesetzt zu werden.

### 3 Material und Methode

In diesem Kapitel gehe ich zuerst auf die Geräte und deren Einstellungen ein, die in der Studie „Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: A longitudinal study.“ verwendet wurden. Hierzu gehören das Sonographiegerät My Lab Gold 25 Esaote für die TOS und das Octopus 900 Perimeter für die Gesichtsfelduntersuchungen.

Im anschließenden Abschnitt beschreibe ich ein Experiment, welches zur Ermittlung der lateralen Auflösefähigkeit zweier Ultraschallgeräte konzipiert und durchgeführt wurde. Dies diente dem Nachweis, dass sich die Geräte zur Einsetzbarkeit bei der TOS eignen. Die Daten wurden von unserer Arbeitsgruppe zur TOS bereits 2019 im Journal of Neuroimaging publiziert [49].

Des Weiteren beschreibe ich in diesem Kapitel die Verfahren, die bei der Datenerhebung der o.g. Studie zum Einsatz kamen. Hier sind im Einzelnen die TOS, die Perimetrie, die Visusbestimmung, die Ophthalmoskopie mit Fundusfoto, die Erfassung der Schmerzintensität und die Durchführung der Lumbalpunktion (LP) samt Messung des Eröffnungsdrucks zu nennen. Der nächste Punkt behandelt den Aufbau der Studie und das Studiendesign. Es werden die Einschlusskriterien, das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer und die Abläufe der Studientermine zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erläutert. Abschließend werde ich einen Überblick über die Methoden zur statistischen Analyse geben, die zur Auswertung der Studiendaten eingesetzt wurden.

#### 3.1 Verwendete Geräte

In der Studie wurde das Ultraschallgerät MyLab F25, Esaote, Genova (Italy) mit folgenden Eigenschaften eingesetzt: 64 Kanäle, 144 Elemente mit einer Neigung von 0.245mm und 6mm Elevation. Das Gerät ist ausgestattet mit einem LA332 Esaote Linear-Schallkopf, hier lassen sich Frequenzen zwischen 3 MHz und 11 MHz einstellen. Folgende Einstellung der Geräte wurde für die TOS-Untersuchungen in dieser Studie verwendet: Brightness modulation Modus (B-Mode), Frequenz 10 MHz mit einem Fokus bei 30 mm. Helligkeit, Kontrast, Tiefe und Zoom wurden je nach Schallbedingungen manuell adaptiert. Zur Schonung des Gewebes wurde entsprechend dem ALARA Konzept mit einem mechanischen Index (MI) von 0,2 und einem thermischen Index (TI) von 0 gearbeitet [17].

Für die Gesichtsfeldmessung wurde in der Klinik für Augenheilkunde am UKS in Homburg/Saar das Octopus 900 Perimeter von Haag Streit International (Koeniz, Schweiz) eingesetzt. Die Grundeinstellungen waren wie folgt: Programm 32 Standard, weiß/weiß/TOP,

30:2 Raster, adaptives Stimulusintervall, Videobildhelligkeit von 50 und Fixationsmarke der Helligkeit von 30.

Für die Anfertigung der Fundusfotos wurde die Funduskamera Zeiss FF 450 plus mit Canon EOS 5D Kamera in 20 Grad Vergrößerung zur optimalen Darstellung der Papille verwendet. Die Helligkeit wurde nach Bedarf angepasst. Die Software für die Funduskamera war das Programm Merge Eye Station von Watson Health Imaging.

## 3.2 Experiment zur Bestimmung der lateralen Auflösung

### 3.2.1 Zusammenfassung

Die laterale Auflösung des Ultraschallgerätes wird als limitierender Faktor in der adäquaten Durchführbarkeit der TOS gesehen [56]. Aufgrund der unbekanntenen Auflösefähigkeit der beiden Geräte Logiq E9 und MyLab 25 und ihrer Sonden wurde ein Experiment zur Ermittlung der lateralen Auflösung durchgeführt. Es wurden sogenannte Phantom-Modelle konstruiert, jedes bestehend aus entweder zwei Kupferdrähten oder zwei PVC-Leisten. Diese Drähte oder Leisten wurden in einem bestimmten Abstand zueinander in eine Tissue mimicking Matrix eingebettet. Mit dem Logiq E9 und dem Esaote Gerät wurden die Phantome sonographiert. Zwei unabhängige Untersucher beurteilten mit bloßem Auge den kleinsten noch differenzierbaren Abstand zwischen den beiden Strukturen und dieser wurde als experimentelle laterale Auflösung des Geräts gewertet. Zusätzlich wurde die experimentell ermittelte Auflösung mit der theoretischen Auflösung verglichen und die Einsetzbarkeit der beiden Geräte bei der TOS in einer wissenschaftlichen Publikation erörtert. Die ermittelte theoretische laterale Auflösung betrug 0.63mm, 0.43mm, und 0.41mm bei Frequenzen von 6.6 MHz, 10 MHz und 15 MHz. Die beste experimentell ermittelte laterale Auflösung 0.44mm bei 10 MHz und 0,4mm bei 15 MHz. Es konnte gezeigt werden, dass beide Geräte für den Einsatz der Messung des Durchmessers der Nervenscheide und dessen Veränderungen geeignet waren [49].

### 3.2.2 Fragestellung

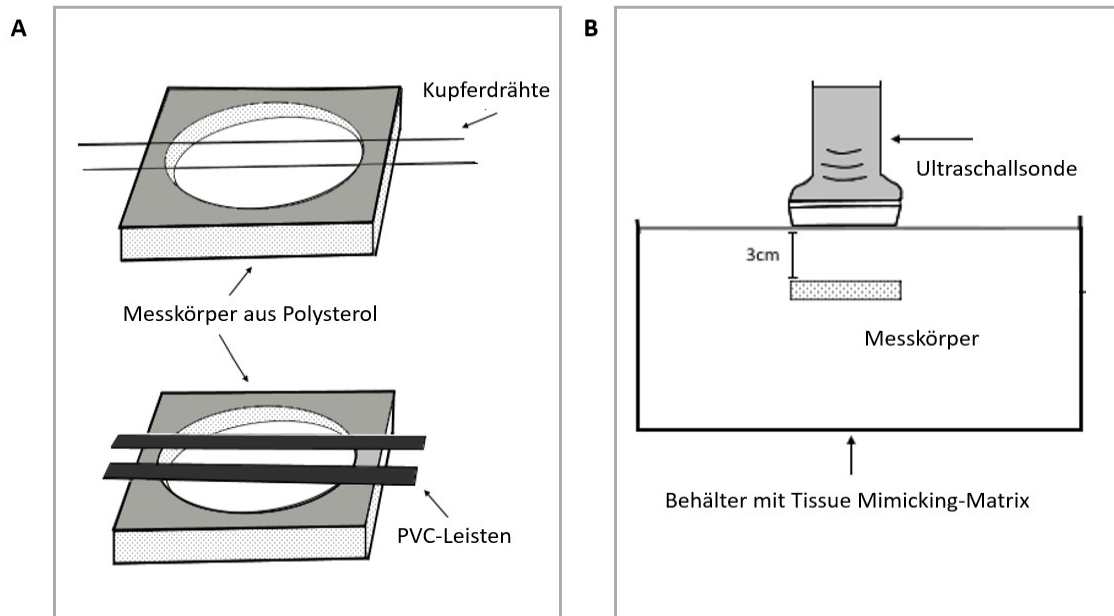
Im Rahmen der Vorbereitung zur Durchführung zweier Forschungsarbeiten zur TOS kam folgende Fragestellung auf: Ist die Auflösung der beiden verwendeten Ultraschallgeräte ausreichend, um die Darstellung und Messung der feinen Strukturen des Sehnerven und der Sehnervenscheide zu gewährleisten und ist sie auch ausreichend, um Veränderungen dieser Strukturen zu messen? Eine laterale Auflösung von  $\leq 0.4\text{mm}$  wurde für die TOS unter der Verwendung hochfrequenter ( $> 7.5\text{ MHz}$ ) Ultraschallgeräte in vorangegangenen Publikationen als ausreichend bewertet [34] [3][26]. Hansen und Stock machen die Angabe, dass eine Auflösung von  $\leq 0.5\text{mm}$  bereits ausreichend ist [31]. Seitens der Hersteller konnten aller-



dings keine Angaben bezüglich der Auflösefähigkeit der beiden Geräte Logiq E9 und MyLab 25 und deren Sonden (ML6-15 (Logiq E9) und LA332 (Esaote)) gemacht werden. Aus diesem Grund wurde ein eigenes Experiment zur Ermittlung der lateralen Auflösung konzipiert und durchgeführt. Bei technischen Fragen bezüglich des Experiments wurde Prof. K.V. Jenderka der Universität Merseburg konsultiert. In einem gemeinsamen Projekt von Lochner et al. kam es zum Vergleich der theoretischen mit der experimentellen lateralen Auflösung der beiden Ultraschallgeräte MyLab 25 und Logiq E9. Zusätzlich wurde im Rahmen dieses Gemeinschaftsprojekt erörtert und bewertet, ob sich die beiden Geräte zum Einsatz bei der TOS eignet.

### 3.2.3 Anfertigung der Phantom-Modelle

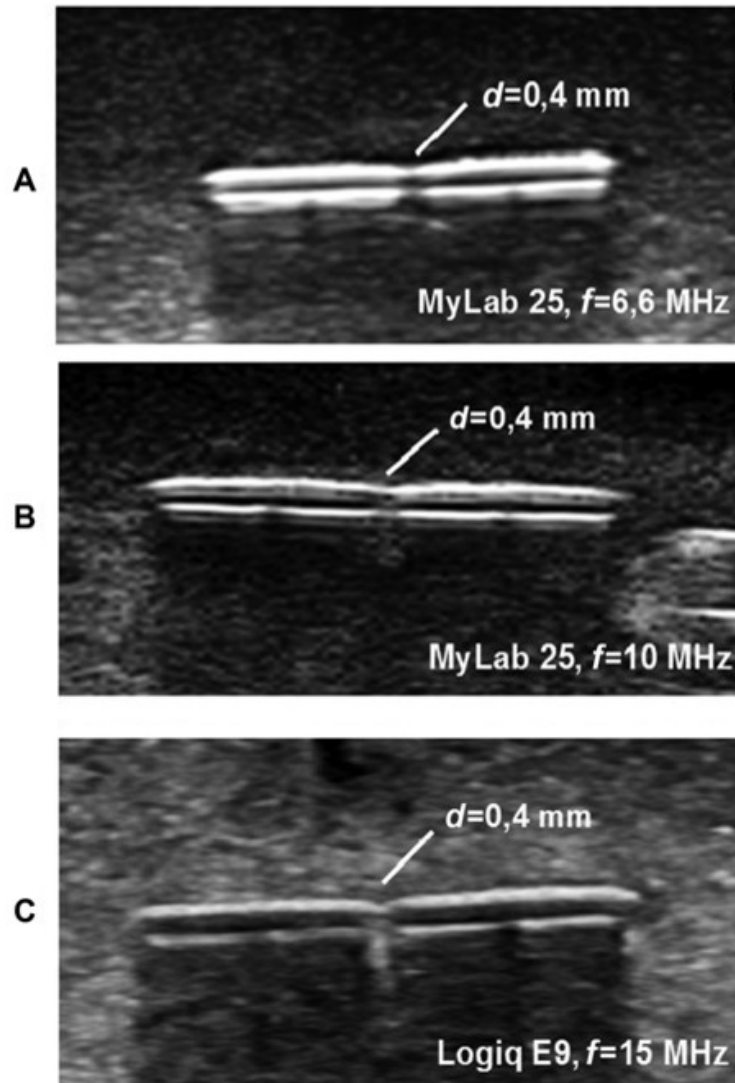
Es wurden Polystyrolplatten mit einer zentralen kreisförmigen Ausstanze als Rahmen des Messkörpers verwendet. Auf diesen Rahmen wurden zwei Kupferdrähte mit 0,05 mm Durchmesser parallel zueinander in einem definierten Abstand durch einen Abstandhalter mit Hilfe von Heißkleber angebracht. Nach dem selben Verfahren wurden zusätzlich Phantom-Modelle mit PVC-Leisten in definierten Abständen angefertigt. Die Abstände wurden lichtmikroskopisch mit dem Leica DM 1000 und der zugehörigen Software (Leica Application Suite) nachgemessen. Aus den Messungen wurde ein Mittelwert gebildet, welcher als echter Abstand der Strukturen zueinander festgelegt wurde. Die Drähte und Leisten wurden im Anschluss in eine Tissue-Mimicking-Matrix eingebettet. Sie besitzt in der Ultraschalluntersuchung ähnliche Eigenschaften wie das menschliche Gewebe. Bei der Herstellung der Matrix orientierten wir uns an einer wissenschaftlichen Arbeit von Madsen et al. [51]. Die Einbettung erfolgte in 3cm Tiefe in einem Plastikbehälter, um die physiologischen Bedingungen am Auge zu simulieren [20]. Es wurde eine Schicht Frischhaltefolie auf die Matrix aufgelegt, nachdem sich diese verfestigt hatte. Auf die Frischhaltefolie wurde dann das Ultraschallgel aufgetragen. Der Versuchsaufbau ist in der Abbildung 2 skizziert.



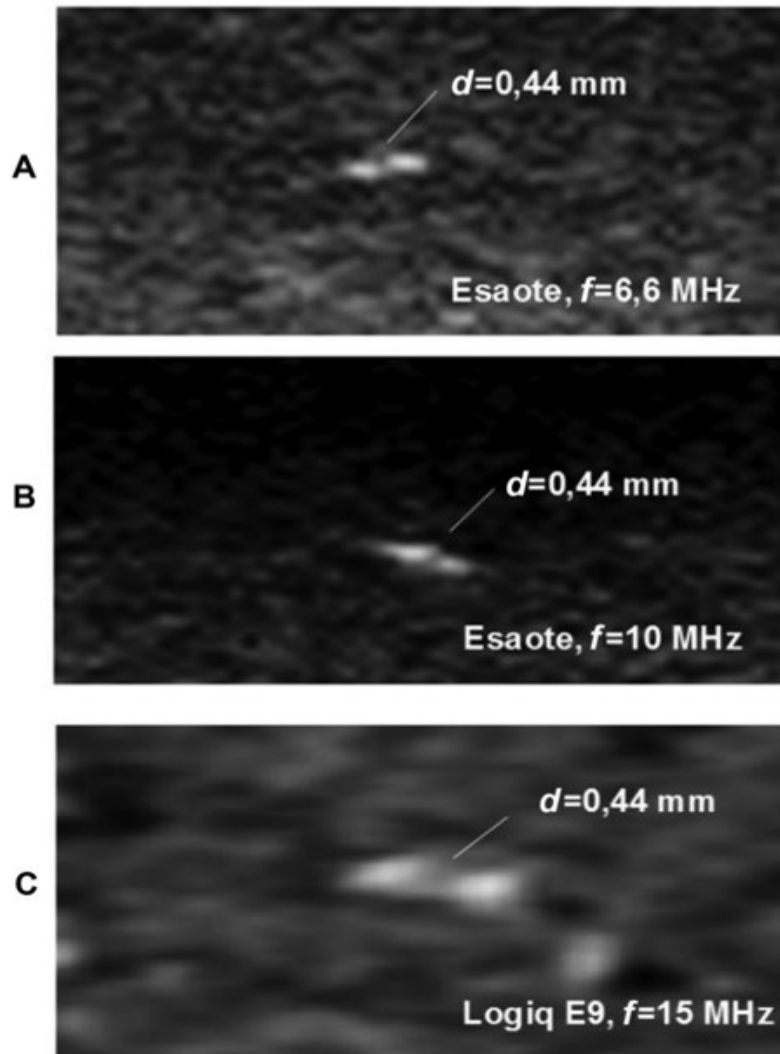
**Abbildung 2:** A) Phantom-Modelle aus Polystyrol mit Kupferdrähten und PVC-Leisten.  
 B) Versuchsaufbau mit in 3cm Tiefe eingebettetem Messkörper und aufgesetztem Linearschallkopf.

### 3.2.4 Experimentelle Ermittlung der lateralen Auflösung

Mit den Ultraschall-Sonden ML6-15 (Logiq E9) und LA332 (Esaote) wurden von zwei unabhängigen Untersuchern Aufnahmen der verschiedenen Phantome angefertigt. Die Aufnahmen erfolgten mit unterschiedlichen Frequenzen: 6.6 Mhz (Esaote), 10 Mhz (Logiq E9 und Esaote) und 15 MHz (Logiq E9). Sonographisch ließen sich die Modelle wie in Abbildung 3 und 4 darstellen. Die Differenzierbarkeit der Drähte bzw. der Leisten wurden mit bloßem Auge bewertet. Der kleinste Abstand, bei welchem die beiden Strukturen mit bloßem Auge noch voneinander abzugrenzen waren, gab die experimentell ermittelte laterale Auflösung an. Die Untersucher konnten folgende Bewertungen abgeben: Gute Differenzierbarkeit, fragliche Differenzierbarkeit, keine Differenzierbarkeit. Die Bewertungen beider Untersucher für die jeweiligen Phantom-Modelle wurden im Anschluss verglichen.



**Abbildung 3:** Sonographische Darstellung der Messkörper mit PVC-Leisten (A-C) mit dem My Lab Esaote bei 6.6 MHz (A) und 10 MHz (B) und dem Logiq E9 bei 15 MHz. Die Linie deutet auf die Distanz  $d$  zwischen den Leisten, welche 0.4mm beträgt und der lateralen Auflösung entspricht. Bei Verwendung einer höheren Frequenz (C) ist die Distanz visuell besser auszumachen als bei der Verwendung niedrigerer Frequenzen (A, B).



**Abbildung 4:** *Sonographische Darstellung der Messkörper mit Kupferdrähten (A-C) mit dem My Lab Esaote bei 6.6 MHz (A) und 10 MHz (B) und dem Logiq E9 bei 15 MHz. Die Markierung deutet auf die Distanz  $d$  zwischen den Kupferdrähten welche 0.44mm beträgt und der lateralen Auflösung entspricht. Aufgrund der Zoom-Funktion kam es zur Unschärfe der Sonographie-Aufnahme in der Abbildung C, die Distanz  $d$  ist dennoch visuell besser abzugrenzen als bei der Verwendung niedrigerer Frequenzen (A, B).*

### 3.2.5 Theoretische Ermittlung der lateralen Auflösung

Das Projekt erfolgte in interdisziplinärer Zusammenarbeit gemeinsam mit Prof. Dr. rer. nat. K.V. Jenderka von der Universität Merseburg (Fachbereich Ingenieur- und Naturwissenschaften) und Prof. Dr. R. Lemor von der Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saar-

landes (Fachbereich Physik, medizinische Gerätetechnik und Innovationsmanagement in der Medizintechnik). Die genannten Personen bestimmten die laterale Auflösung des Logiq E9 und des Esaote theoretisch. Hierzu verwendeten sie das Programm FIELD in einer MATLAB Umgebung (Mathworks, Natick, MA). Für eine genauere Beschreibung der Simulation und Berechnung der theoretischen lateralen Auflösung sei auf den wissenschaftlichen Artikel „Simulation and Experimental Characterization of Lateral Imaging Resolution of Ultrasound Systems and Assessment of System Suitability for Acoustic Optic Nerve Sheath Diameter Measurement“ von Lochner et al. verwiesen [49].

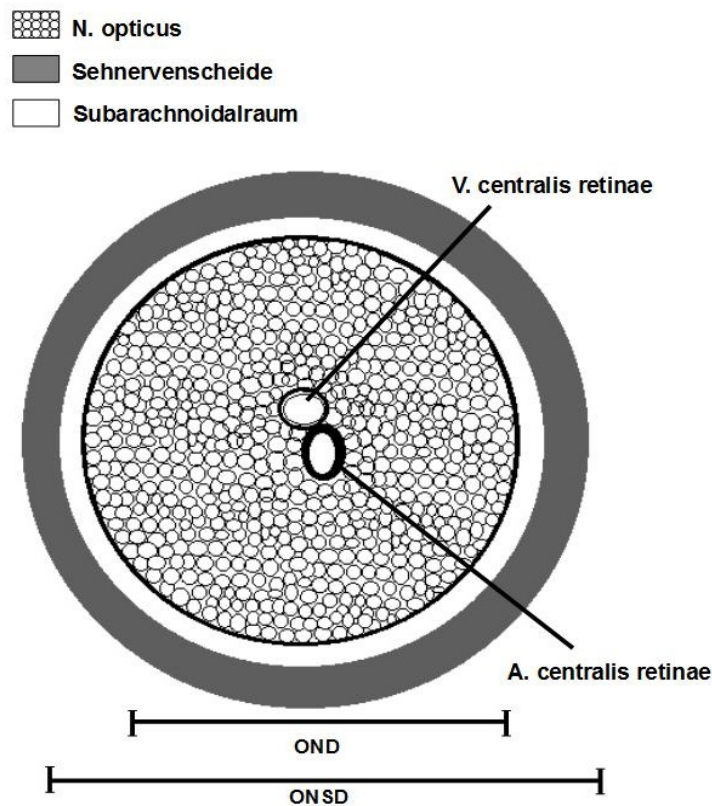
### 3.2.6 Ergebnisse und Fazit

Die errechnete theoretische laterale Auflösung des MyLab 25 Gerätes betrug 0.63mm bei einer Frequenz von 6.6 MHz und 0.43mm bei 10 MHz. Die Auflösung des Logiq E 9 war 0.41mm bei 15 MHz. Die experimentell bestimmten Werte zur lateralen Auflösung des MyLab 25 lagen bei 0.56mm und 0.46mm bei 6.6 MHz und 10 MHz bei der Untersuchung der Phantom-Modelle mit Kupferdrähten. Bei den Modellen mit PVC-Leisten konnten Auflösungen von 0.6mm und 0.47mm bei Frequenzen von 6.6 MHz und 10 MHz ermittelt werden. Das Logiq E9 lieferte eine Auflösung des Kupferdraht-Modells von 0.44mm bei einer Frequenz von 15 MHz. Die Auflösung der PVC-Leisten bei 15 MHz betrug 0.4mm. Die theoretisch und experimentell erhobenen Werte für die Auflösungen sind ineinander stimmig. In der Literatur sind vergleichbare Angaben für die laterale Auflösung verschiedener Sonden von 0.3 – 0.6mm zu finden [68] [32]. Es konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass beide Geräte sich für den Einsatz der Messung des Durchmessers der Nervenscheide und dessen Veränderungen eignen. Allerdings bleibt die Notwendigkeit bestehen diese Ergebnisse in weiteren Studien zu validieren.

## 3.3 Eingesetzte Verfahren

### 3.3.1 Transorbitale Sonographie (TOS)

Verwendet wurde in dieser Studie das bereits vorgestellte Ultraschallgerät My Lab Gold 25, Esaote mit Linearschallkopf. Die hier verwendete Methode für die TOS-Messungen wurde als Erstes von Hansen und Helmke 1994 in dieser Form detailliert vorgestellt [30]. Sie wurde auf ihre Intra- und Interreliabilität untersucht und die Messungen zeigten wenig Abweichung zwischen den verschiedenen Untersuchern [5] [3]. Zudem wurde sie schon vermehrt in wissenschaftlichen Untersuchungen zur IHH eingesetzt [48]. Die anatomischen Strukturen und die Darstellung des N. opticus im Querschnitt mit ONSD und OND werden in den Abbildungen 1 und 5 veranschaulicht.



**Abbildung 5:** Schematische Darstellung des Nervus opticus mit Kennzeichnung der Sehnervenscheide, ihres Durchmessers ONSD, des Subarachnoidalraumes, des Nervendurchmessers OND, und der beiden Gefäße V. und A. centralis retinae.

Für die TOS wurden die Patienten in Rückenlage gebracht. Der Kopf befand sich in einer 20-30 Grad hoch gelagerten Position. Die zu untersuchende Person wurde angeleitet bei geschlossenen Augen den Blick während der Untersuchung gerade zu halten und eine Bewegung der Augen weitestgehend zu vermeiden. Ausreichend Ultraschallgel wurde auf den Linnarschallkopf aufgetragen. Anschließend folgte das Aufsetzen des Schallkopfes auf das temporale Oberlid des geschlossenen Auges ohne Druck, um eine gute Darstellung der verschiedenen Strukturen zu erreichen. Das so erzeugte Ultraschallbild zeigte einen axialen Schnitt des Auges. Aus dieser Position ließen sich folgende Strukturen darstellen: Der Globus (Glaskörper), erkennbar als hypoechogene runde Struktur. Der N. opticus, eine hypoechogene längliche Struktur vom Globus aus nach proximal ziehend. Die hyperechogene Sehnervenscheide, die den Sehnerven umgibt. Bei guten Schallbedingungen ließ sich ebenfalls die Trabekelstruktur der Sehnervenscheide erkennen. Die Sehnervenscheide ist wieder-

um von einem feinen Saum hypoechogener CSF umgeben. Eine sonographische Aufnahme der Strukturen zeigt Abbildung 6. Die Messung des OND und des ONSD erfolgte 3mm proximal der Papille. Seit Helmke und Hansen in einer anatomischen Studie von 1996 zeigten, dass sich bei 3mm 65% der durchschnittlichen Verbreiterungen des ONSD und nur 35% bei 10mm erfassen ließen und dieses Ergebnis auch unter klinischen Bedingungen reproduzieren, ist dieses Vorgehen Konvention bei der TOS [34]. Sowohl der ONSD als auch der OND selbst können in diesem Bereich orthogonal zum longitudinalen Verlauf des N.opticus ausgemessen werden. Bei der Messung des ONSD wurden die Messpunkte so gewählt, dass sie sich zwischen den lateralen Rändern der beiden hyperechogenen Strukturen, die den hypoechogenen Sehnerven umgeben, befanden. Bei der Messung des OND wurden die Cursor auf den lateralen Rändern des hypoechogenen Sehnerven positioniert Abbildung 6. Bei Vorliegen eines Papillenödems durch erhöhten ICP, was bei IIH-Patienten häufig der Fall ist, wurde zusätzlich die ODE gemessen [73]. Bei der ODE handelt es sich um eine Vorwölbung des Bulbus. Sie kann als kuppelförmige hyperechogene Fortsetzung des N.opticus sonographisch erfasst werden. Ihre Höhe wird bestimmt, indem ein Lot zur Retina durch die höchste Stelle der Kuppel bis zu einer reflektierenden Linie, der Lamina cribrosa, gefällt wird (siehe Abbildung 7). Da es für die ODE keine Cut-off Werte gibt, legten wir einen Cut-off Wert von 0.3mm fest, welches bei der verwendeten Frequenz der axialen Auflösung des Ultraschallgerätes entspricht [25]. Die Einstellungen Helligkeit, Kontrast, Tiefe und Zoom wurden vom Untersucher an den jeweiligen Patienten und an die Schallbedingungen angepasst. Jedes Auge wurde dreimalig gemessen und aus den Werten für jedes Auge separat ein Mittelwert gebildet. Dieses Vorgehen wurde von Bäuerle et al. empfohlen, da sie signifikant asymmetrische Befunde zwischen linkem und rechtem Auge für ONSD- und ODE-Werte in ihrer Studie zur TOS bei neurologischen Störungen mit erhöhtem ICP fanden [4]. Bei der Durchführung der Untersuchung wurde darauf geachtet Fehlerquellen zu vermeiden. Derzeit gibt es keine Hinweise auf eine Schädigung des Gewebes, vorausgesetzt die Empfehlungen zur Einstellung des MI nach dem ALARA Prinzip werden beachtet.

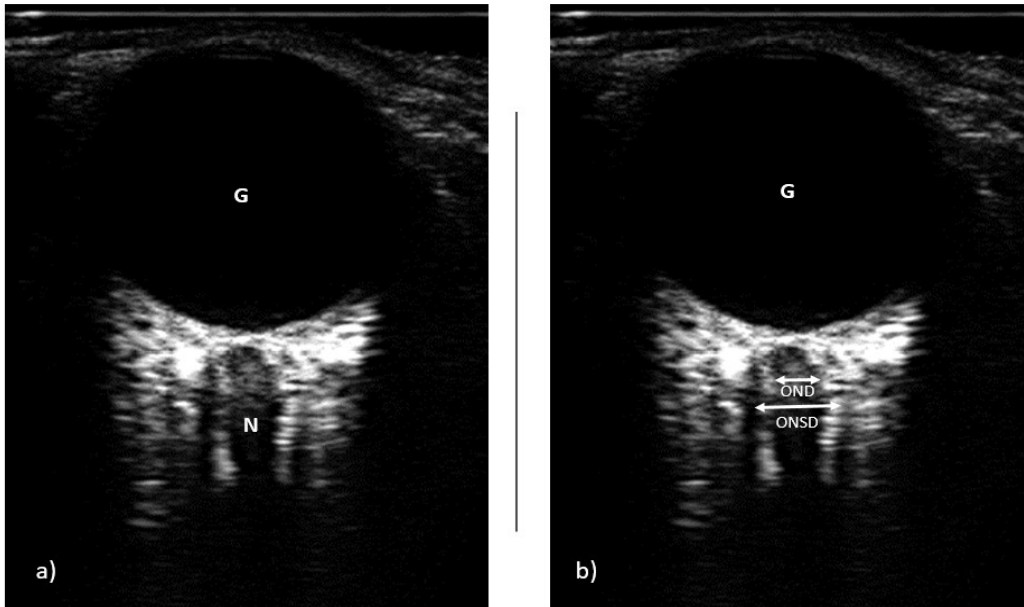


Abbildung 6: Aufnahme der TOS einmal mit (A) und einmal ohne (B) Messungen des ONSD und OND. Der Globus ist mit G markiert, der Nervus opticus mit N.

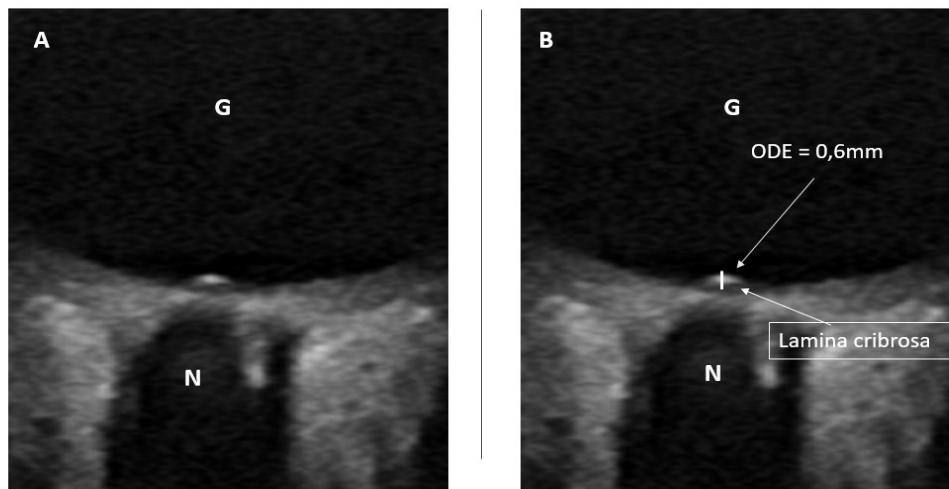


Abbildung 7: TOS mit sonographischer Darstellung eines Papillenödems (ODE), des Globus (G) und der Nervus opticus (N) ohne (A) und mit beschrifteter Lamina cribrosa und ODE Messung (B).

### 3.3.2 Automatisierte statische Computerperimetrie

Die Perimetrie ist eine psychophysikalische Methode und gehört zu den wichtigsten neuroophthalmologischen Untersuchungen. Mit ihr kann das Gesichtsfeld gemessen werden. Ist dieser Bereich eingeschränkt, spricht man von Gesichtsfeldausfällen oder Skotomen.

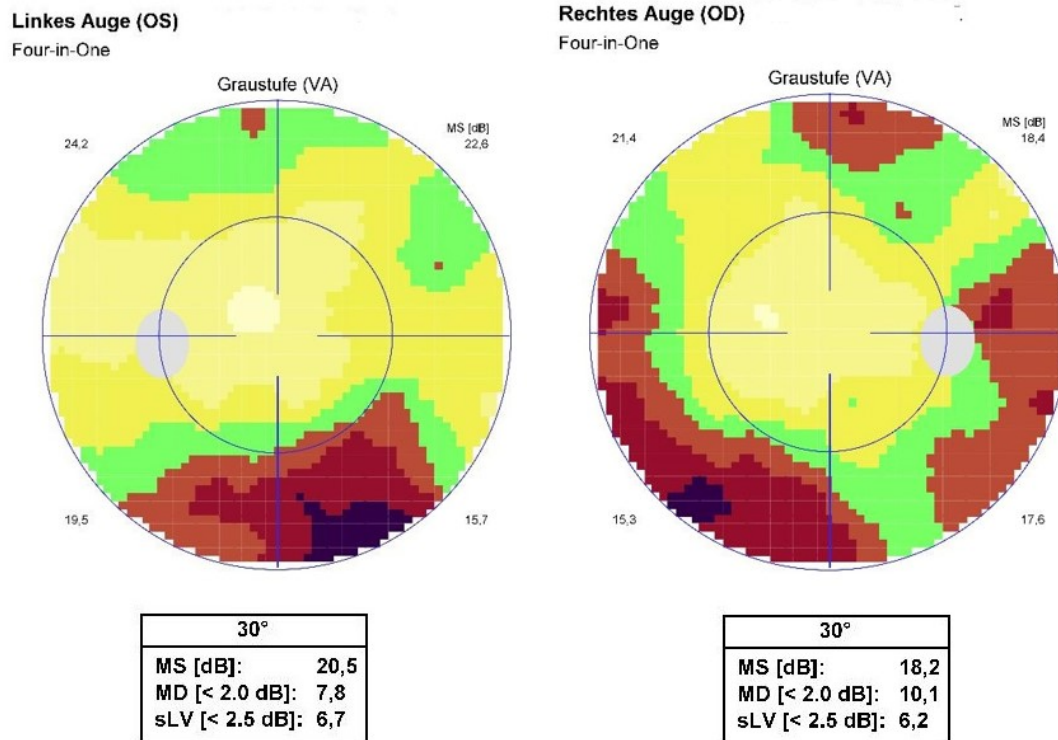


In dieser Studie wurde die automatisierte statische Computerperimetrie eingesetzt, sie gilt als Goldstandard in der Testung des Gesichtsfeldes [70]. Sie stellt zudem die sensitivste Methode zur Messung des Gesichtsfeldes bei der IIH dar und wird für ihre klinische Beurteilung, sowie für Verlaufskontrollen empfohlen [59] [72].

Bei der hier verwendeten automatisierten statischen 30:2 Octopus-Perimetrie lassen sich Parameter der Perimetrie durch die Algorithmen der zugehörigen Software Eye Suite Perimetry berechnen. Zu den Parametern, die in dieser Studie betrachtet wurden zählen die mittlere Defektausprägung (mean defect (MD)) und die Quadratwurzel des Varianzverlusts (square root of lost variance (sLV)) oder auch Defekttiefe. Sie werden als globale Gesichtsfeld-Indices bezeichnet. Diese Indices reduzieren die Datenmenge, die zur Auswertung bei der perimetrischen Untersuchung zu Verfügung steht und vereinfachen die Auswertung, da sich anhand ihres Verhaltens objektiv abschätzen lässt, ob ein Gesichtsfelddefekt fortschreitet oder stabil bleibt [19] [56]. Das erleichtert insbesondere die Beurteilung von Befunden von Kontrolluntersuchungen [70]. Die MD ist das arithmetische Mittel des Verlusts der Lichtsensitivität. Sie repräsentiert die durchschnittlichen Gesichtsfeldverluste im Vergleich zu altersabhängigen Normwerten und wird oft zur Beurteilung des Schweregrads von Gesichtsfelddefekten herangezogen. Die sLV ist die Standardabweichung der Verteilung der Defekte über die gemessenen Punkte verglichen mit altersabhängigen Normwerten. Große sLV-Werte sprechen für lokalisierte Defekte, kleine sLV-Werte für diffus verteilte Defekte [19][56]. Es lässt sich durch die Betrachtung dieses Parameters also eine Aussage über die Verteilung der Gesichtsfeldausfälle treffen. Die sLV entspricht der Muster-Standardabweichung (Pattern standard deviation (PSD)), die geräteabhängig häufiger betrachtet wird [28]. Die altersabhängigen Normwerte, die durch das Gerät zum Vergleich mit den Messungen der Patienten herangezogen werden, entstammen einer normativen Datenbank. Die MD und die sLV beziehungsweise die PSD sind stabile und reproduzierbare Parameter und wurden schon in anderen Studien zur Einschätzung und als Verlaufsparemeter des Gesichtsfeldes bei der IIH eingesetzt [67] [39]. Insbesondere die MD eignet sich, laut den Ergebnissen anderer Autoren, gut, um die Veränderungen in den perimetrischen Untersuchungen bei der IIH zu quantifizieren [60][66]. In unserer Studie wurden die MD und die sLV als Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs der IIH erhoben.

Die Perimetrie wurde an insgesamt 22 Studienteilnehmer (44 Augen) von erfahrenen Untersuchern in der Klinik für Augenheilkunde des UKS in Homburg/Saar zu zwei Zeitpunkten durchgeführt. Die Befunde wurden im Anschluss von erfahrenen Ophthalmologen beurteilt. Bei der Follow-Up Untersuchung nach durchschnittlich sechs Monaten wurde die Progredienz der Gesichtsfeldausfälle evaluiert. Zudem wurden die MD und die sLV durch die Software des Gerätes berechnet. Standardwerte für die MD sind 0-2dB und für die sLV <2,5 dB [21]. Vor der Durchführung der statischen Computerperimetrie wurde eine objektive Refraktionsbestimmung der untersuchten Person mit dem Auto-Refraktometer vorgenommen und

die Gläser des Perimeters dementsprechend angepasst. Dies sollte Fehler während der eigentlichen perimetrischen Untersuchung vermeiden. Die Patienten wurden angeleitet das Kinn auf eine dafür vorgesehene Schale am Gerät abzulegen und die Stirn an einen Bügel anzulehnen, um Kopfbewegungen zu vermeiden. Ein Punkt sollte mit weit geöffneten Augen fixiert werden. Zunächst wurde ein Auge abgedeckt, während das andere Auge Lichtreize präsentiert bekam. Den Patienten wurde ein Knopf in die Hand gegeben und sie wurden instruiert diesen bei Wahrnehmung eines Lichtreizes zu betätigen. Anschließend erfolgte die Untersuchung des zweiten Auges in gleicher Art und Weise. Das Ergebnis der Perimetrie wurde direkt digital in einen Befundbogen eingespeist und die MD und die sLV berechnet. Ein solcher Befund ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Kreise stellen das Gesichtsfeld für je ein Auge dar. Als weißer Kreis nasal ist der blinde Fleck zu sehen. Die Farbkodierung in gelb, grün, rot, violett und schwarz spiegelt die Lichtsensitivität des Auges wieder. Gelb bedeutet, dass eine gute Sensitivität vorliegt, vom Patienten werden Lichtstimuli geringer Intensität erkannt. In schwarzen Bereichen ist die Sensitivität stark vermindert, selbst Stimuli hoher Intensität können nicht erkannt werden, hier besteht ein ausgeprägter Gesichtsfelddefekt.



**Abbildung 8:** Befund eines linken und rechten Auges der standardisierten Computerperimetrie mit dem Octopus 900 Perimeter im 30:2 Raster. Kreisförmige Darstellung des Gesichtsfeldes mit farblich kodierter Lichtsensitivität. Gelb repräsentiert die höchste und schwarz die geringste Lichtsensitivität. Die beiden Tabellen zeigen die Ausgabe der globalen Indices MS, MD und sLV in dB für das linke und rechte Auge bei 30 Grad.

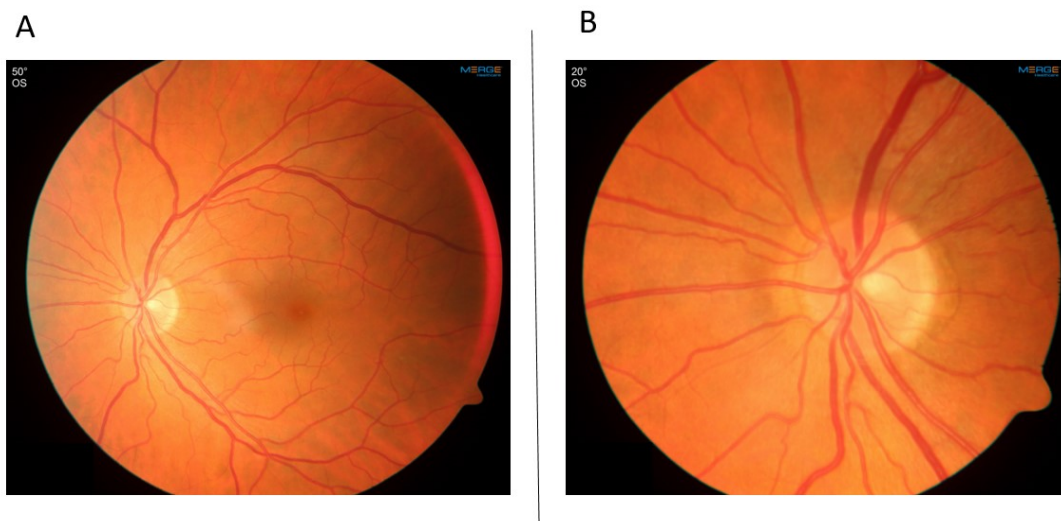
### 3.3.3 Bestimmung des Visus

Die Bestimmung des Visus in dieser Studie erfolgte mit Hilfe von Landolt Ringen. Zuerst wurde die Sehschärfe ohne und anschließend mit Korrekturhilfen gemessen, wobei das nicht-untersuchte Auge jeweils verdeckt wurde. In der Studienevaluierung wurde die BCVA berücksichtigt, da diese valide Informationen über den Verlust der Sehkraft bei der IIH liefert und bereits von verschiedenen Autoren zur Beurteilung der Sehkraft und des visuellen Outcomes von IIH-Patienten eingesetzt wurde [53][59][60][66]. Unter Einbeziehung der Altersgruppe der Studienteilnehmer betrachteten wir 1.0 als physiologischen Visus.

### 3.3.4 Ophthalmoskopie und Fundusfoto

Bei Patienten der Studie wurde eine Ophthalmoskopie durch erfahrene Untersucher der Klinik für Augenheilkunde des UKS in Homburg/Saar durchgeführt und ausgewertet. Das Vorliegen oder Fehlen einer Stauungspapille in der Fundoskopie wurde dokumentiert. Im Verlauf

der Studie etablierte sich zudem die Dokumentation per Aufnahme von Fundusfotos bei weit gestellter Pupille. Der Fokus der Fundusfotografie lag auf der Aufnahme der Papille. Sie erfolgte in 20 Grad Vergrößerung, ein Beispiel findet sich in Abbildung 9. Die Aufnahmen der Papillen wurden durch einen erfahrenen Untersucher der Augenheilkunde nach Frisén Grad 0-5 eingeteilt. Die Stadien 1 und 2 gelten als anfängliche Stadien, das Stadium 3 als moderat und die Stadien 4 und 5 als gravierende Befunde. Die Kriterien für die Einteilung für das Papillenödem nach Frisén können der Tabelle 2 entnommen werden [25]. Bei der Anfertigung der Aufnahmen wurde beachtet, dass die Pupille eine ausreichende Weite aufwies, dass die Papille zentral und scharf eingestellt war und das Bild eine ausreichende Helligkeit besaß.



**Abbildung 9:** Fundusfoto eines normalen Augenhintergrundes in 50 Grad Vergrößerung (A) und Fundusfoto einer normalen Papille in 20 Grad Vergrößerung (B).

**Tabelle 2:** Kriterien zur Einteilung des Papillenödems nach Frisén

Grad	Nasale Unschärfe	Temporale Unschärfe	Periphere TVOS*	Zentrale TVOS*	Totale Verschleierung der Gefäße (smooth dome, filled cup)
0	-	-	-	-	-
1	+	-	-	-	-
2	+	+	-	-	-

3	+	+	+	-	-
4	+	+	+	+	-
5	+	+	+/-	+/-	+

\*TVOS= *Totale Abblassung der großen Gefäßsegmente durch Axone (total obscuration of major vessel segment by axons)*

### 3.3.5 Erfassung der Schmerzintensität

Zur Erfassung der Schmerzintensität wurde eine 11-Punkt-numerische Rating-Skala (NRS) verwendet. Bei der NRS handelt es sich um eine Intervallskala, die eine parametrische Analyse zulässt [78]. Sie ist eine häufig eingesetzte Methode um die Kopfschmerzintensität zu bestimmen. Zudem zeigt sie eine bessere Compliance als andere vergleichbare Skalen [35]. Die NRS stellt in dieser Studie eine numerische Skala von 0 bis 10 dar, wobei 0 für keine Schmerzen stand und 10 für den stärksten vorstellbaren Schmerz. Die Patienten wurden zu beiden Untersuchungszeitpunkten angewiesen die Intensität ihrer Kopfschmerzen anzugeben, indem sie eine Zahl auf der Skala auswählten.

### 3.3.6 Lumbalpunktion und Eröffnungsdruck

Die LP wurde im Rahmen der klinischen Vorstellung der Patienten von erfahrenen Neurologen der Klinik für Neurologie des UKS durchgeführt. Die Indikation zur CSF-Druckmessung wurde ebenfalls von den behandelnden Neurologen gestellt. Nach der erfolgreichen Punktion erfolgte die Messung des Eröffnungsdrucks mit Hilfe eines Steigrohrs in seitlich liegender, entspannter Position. Die Patienten wurden angewiesen die Beine in eine leichte Streckung zu bringen, um falsch hohe Messungen möglichst zu vermeiden. Anschließend wurden 10-15ml Liquor zur Probenanalyse entnommen und je nach Druck eine entsprechende Menge an Liquor zur Entlastung abgelassen. Die angegebenen Normwerte für den CSF-Druck liegen im Bereich 6-25cm H<sub>2</sub>O [12][43]. Ein Liquoreröffnungsdruck von über 25cm H<sub>2</sub>O gehört unter anderem zu den Diagnosekriterien der IIH, nach denen wir uns in dieser Studie richteten [23]. Zudem wurden Patienten deren LP weniger als 24h vor der TOS stattfand von der Studie ausgeschlossen, da der ONSD durch die CSF-Messung und -Entlastung beeinflusst wird und sich zügig nach Durchführung der LP verändert [6] [65].

### 3.3.7 Weitere klinische Parameter

Bei den beiden Untersuchungszeitpunkten wurden die Patienten nach klinischen Symptomen befragt. Hierzu zählten das Vorliegen von Kopfschmerzen, pulsatilem Tinnitus, vorüberge-

hender Sehverschlechterung, Diplopia, Verschwommensehen und Schwindel, welche bei der IIH auftreten können.

Zusätzlich wurde der BMI zu beiden Zeitpunkten bestimmt, um eine potentielle Gewichtsveränderung festzustellen.

### 3.4 Einschlusskriterien

In die Studie wurden zwischen Dezember 2017 und November 2019 25 Patienten mit IIH und 19 Kontrollpersonen eingeschlossen. 18 der Probanden mit IIH zeigten alle Kriterien einer definitiven IIH-Diagnose, bei 7 konnte kein Papillenödem nachgewiesen werden. Auf sie trafen allerdings die Kriterien für eine wahrscheinliche Diagnose nach den überarbeiteten diagnostischen Kriterien von Friedman et al. zu [46].

Es wurden sowohl Neudiagnosen als auch chronische Verläufe mit akuter Verschlechterung berücksichtigt. 18 der 25 Probanden erhielten bei der ersten Untersuchung die Erstdiagnose (first diagnosed, FD) und 7 erlitten einen akuten Rückfall (acute relapse, AR) einer bereits diagnostizierten IIH. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, welche nicht bezüglich des Alters, Geschlechts und BMIs gematched wurden und an verschiedenen anderen neurologischen Erkrankungen ohne erhöhten ICP litten (primärer Kopfschmerz, Synkope, lakunarer Schlaganfall und transiente ischämische Attacke, periphere Neuropathie). In der Vergangenheit hatten die Kontrollpersonen keine LP erhalten. Bei allen Studienteilnehmern durften keine schweren Allgemeinerkrankungen vorliegen, die das Krankheitsbild der IIH überlagern könnten und es wurde darauf geachtet, dass sie nicht an einer neuro-ophthalmologischen Erkrankung litten, deren Symptome mit der IIH konkurrieren könnten. Weitere Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren und die schriftliche Einwilligung der Patienten oder des gesetzlichen Vertreters.

### 3.4 Studienaufbau

Bei der hier durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive single-center Fall-Kontroll-Studie. Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes stimmte der Durchführung der Studie in einem Antrag mit der Kenn-Nummer 110/17 zu. Die Durchführung erfolgte in Übereinstimmung mit dem ethischen Standard der Deklaration von Helsinki von 1964. Die Rekrutierung der Personen für die Patienten- und Kontrollgruppe erfolgte in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum des Saarlandes. Die Einschlusskriterien wurden bereits im vorangegangenen Abschnitt erörtert.

Es wurden zwei Zeitpunkte bestimmt: T0 und T6. T0 bezeichnet die erste Untersuchung und T6 die Kontrolluntersuchung nach durchschnittlich sechs Monaten (range 5-9).

Alle Probanden erhielten an T0 eine generelle medizinische, neurologische und ophthalmologische Untersuchung sowie die üblichen Laboranalysen und CT- und/oder MRT-Aufnahmen des Gehirns. Hier wurde auch die TOS bei der Patienten- und bei der Kontrollgruppe durchgeführt, eine LP und CSF-Messung erfolgte nur bei der Patientengruppe. Ophthalmologische Untersuchungen (Perimetrie, Bestimmung der BCVA und die Fundoskopie), die Erhebung der klinischen Symptome, des BMI und der NRS erfolgten in der Gruppe der IIH-Patienten zu beiden Zeitpunkten. Ebenso wurde zum Zeitpunkt T6 die TOS in der Patientengruppe verlaufskontrolliert.

Die TOS wurde durch mich durchgeführt. Das Management der Patienten wurde unabhängig von mir von zwei weiteren Untersuchern (LP, RS) vorgenommen, wovon eine Person für die medizinischen Daten verantwortlich war und die andere die Probanden betreute und für die Untersuchung vorbereitete. Es wurde versucht den Bias-Effekt für das Untersuchungs-Setting so gering wie möglich zu halten, dennoch konnte durch die typische Konstitution der IIH-Patienten (jung, adipös, weiblich) ein gewisses Maß an Bias nicht vermieden werden. Die Abbildung 10 zeigt das Studiendesign.

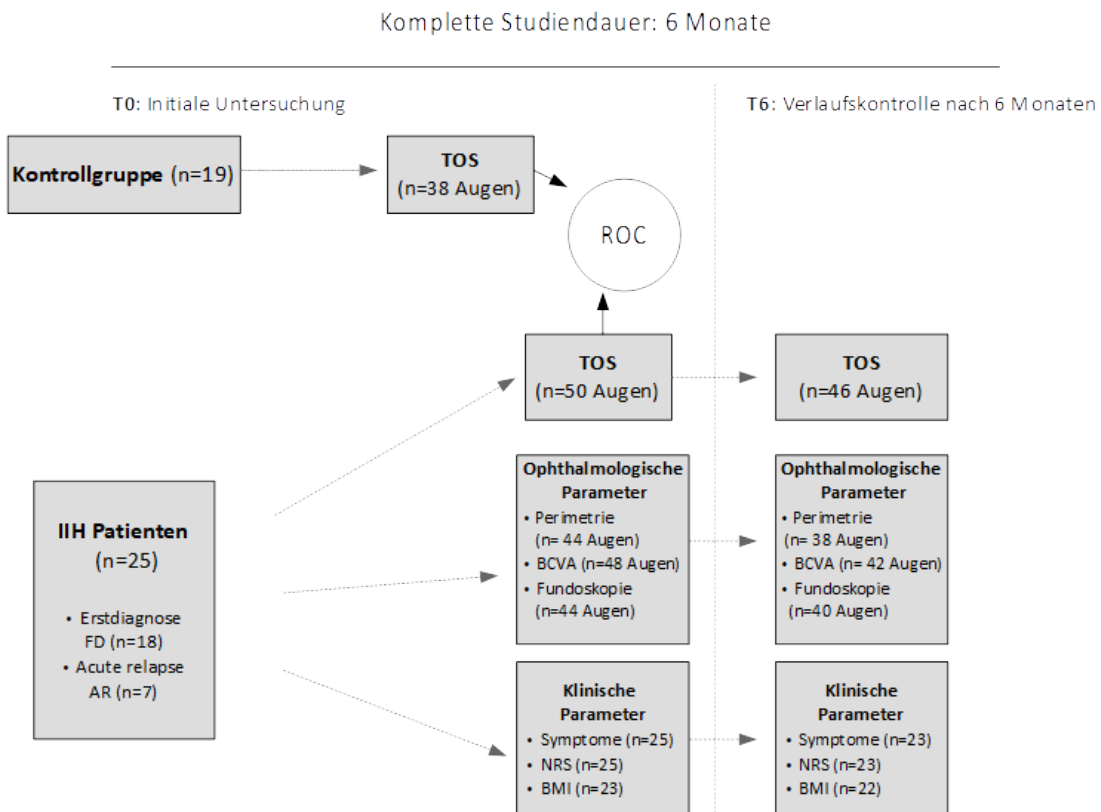


Abbildung 10: Studiendesign.

### 3.5 Auswertungsmethoden

Die Auswertung der erhobenen Daten in dieser Studie führte ich mit dem Statistik-Programm GNU PSPP Version 1.4.1 der Free Software Foundation durch. Fr. Dipl.-Stat. G.Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes beriet mich hierbei.

Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite (Range) wurden von Alter, BMI, NRS, ONSD, OND von T0 und T6 bestimmt. Mittelwert, Standardabweichung und Range wurden ebenfalls von der sLV und ODE zum Zeitpunkt T0 erhoben. Median und Range wurden von BCVA, Frisén und MD von T0 und T6 bestimmt und von der ODE und sLV von T6. Veränderungen der Anzahl der Patienten beim Vorliegen von Symptomen oder eines Papillenödems wurden mit Hilfe des McNemar-Tests verglichen. Hinter den Mittelwerten und Medianen wird im folgenden Text jeweils die zu den Parametern zugehörige Range in Klammern ohne Maßeinheit angegeben.

Der gepaarte t-Test und der Wilcoxon Test wurden bei verbundenen Stichproben verwendet um Veränderungen zwischen T0 und T6 zu untersuchen. Der unabhängige t-Test und der Mann-Whitney-U Test wurden für unabhängige Stichproben genutzt.

Der gepaarte und der unabhängige t-Test wurde für Variablen der Annahme auf Normalverteilung eingesetzt. Der Wilcoxon Test und der Mann-Whitney-U Test wurden bei nicht-normalverteilten Merkmalen angewendet.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der Spearman-Rank-Koeffizient wurden verwendet um Korrelationen zwischen Veränderungen der TOS, den ophthalmologischen Parametern, des BMI und der NRS zwischen den beiden Zeitpunkten T0 und T6 zu untersuchen. P-Werte von  $<0.05$  wurden als statistisch signifikant gewertet, p-Werte von  $<0.01$  als hochgradig signifikant.

Zusätzlich führte ich mit derselben Software eine ROC-Analyse zur Bestimmung eines Cutoff Wertes des ONSD zur Vorhersage eines vorliegenden erhöhten ICP durch.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographie

Untersucht wurden 25 Erwachsene mit einem Durchschnittsalter von  $37 \pm 13$  (18- 59) Jahren. Hiervon wurde bei 18 eine definitive und bei 7 eine wahrscheinliche IIH diagnostiziert. 18 der 25 Personen erhielten eine Erstdiagnose, sie bilden die Gruppe der first diagnosed (FD). 7 hatten eine bereits diagnostizierte IIH in einer Phase mit erneut akuten Beschwerden, sie bezeichne ich als acute relapse Gruppe (AR). Nur 23 der 25 Probanden durchliefen die komplette Studie, da die perimetrischen Ergebnisse von zwei Personen aufgrund von technischen Problemen bei der Datenerhebung nicht eingeschlossen werden konnten. Es wurden 19 Personen für die Kontrollgruppe rekrutiert. Diese waren nicht gematched worden bezüglich Alter, Geschlecht und BMI. Das durchschnittliche Alter in der Kontrollgruppe betrug  $72 \pm 14$  (22-84) Jahre.

22 der Patienten waren weiblich (88%) und frei männlich (22%). Der CSF bei Erstvorstellung betrug im Mittel  $35 \pm 8$  (25-50) cmH<sub>2</sub>O. Der Mittelwert des BMI betrug zum Ausgangszeitpunkt  $35.62 \pm 7.53$  (26-51.7) kg/m<sup>2</sup> und nach sechs Monaten  $33.12 \pm 7.66$  (23-48.7) kg/m<sup>2</sup>.

Klinische Symptome zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung waren Kopfschmerzen bei allen Patienten mit einer Intensität auf der NRS von durchschnittlich  $7 \pm 1.9$  (4-10). Zusätzlich gaben 12 von 25 pulsatilen Tinnitus, 10 von 25 Diplopie, 17 von 25 vorübergehende Sehstörungen, 17 von 24 Verschwommensehen und 9/23 Schwindel an. Bei der Kontrolluntersuchung, welche durchschnittlich nach 6.39 (5-9) Monaten durchgeführt wurde, berichteten 22 von 23 der Untersuchten weiterhin über Kopfschmerzen mit einer durchschnittlichen Intensität von  $4 \pm 1.8$  (0-7) auf der NRS. Des Weiteren klagten 5 von 22 weiterhin über einen pulsatilen Tinnitus, 3 von 21 über Diplopie, 8 von 21 über vorübergehende Sehstörungen, 6 von 21 über Verschwommensehen und 6 von 21 über Schwindel.

Der BMI reduzierte sich zwischen den Zeitpunkten T0 und T6 signifikant ( $p=0.002$ ). Die Intensität der Kopfschmerzen auf der NRS nahm im Vergleich von T0 und T6 ebenfalls signifikant ab ( $p \leq 0.001$ ). Des Weiteren verringerte sich die Anzahl der Patienten, die über verschwommenes Sehen geklagt hatten signifikant. Die weiteren bereits genannten Symptome veränderten sich nicht statistisch relevant.

Diese und weitere Daten sind in der Tabelle 3 veranschaulicht.

**Tabelle 3: Demographische und klinische Merkmale der Patienten mit IIH zum Ausgangszeitpunkt T0 und nach sechs Monaten T6.**

	Patienten mit IIH * T0 (n=25)	Nach 6 Monaten T6 (n=23)	p-Wert
Alter (Jahre)	37±13		
Geschlecht			
Weiblich	22 ( 88 %)	20 (87%)	
Männlich	3 (12 %)	3 (13%)	
CSF Eröffnungsdruck (cmH <sub>2</sub> O)	35±8		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35.62±7.53	33.12±7.66	<b>p=0.002</b> (t=3.64)
Kopfschmerz	25/25 (100%)	22/23 (96%)	p=1 <sup>y</sup>
Pulsatiler Tinnitus	12/25 (48%)	5/22 (23%)	p=0.25 <sup>y</sup>
Transient visual obscurations (TVO)	17/25 (68%)	8/21 (38%)	p=0.125 <sup>y</sup>
Diplopia	10/25 (40%)	3/21 (14%)	p=0.125 <sup>y</sup>
Verschwommen Sehen	17/24 (71%)	6/21 (29%)	<b>p=0.04<sup>y</sup></b>
Schwindel	9/23 (39%)	6/21 (29%)	p=0.25 <sup>y</sup>

Age, CSF, BMI sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Geschlecht und Symptome werden als Anzahl und prozentualer Anteil an der Stichprobe angegeben. Der p-Wert wird für Differenzen verwendet.

n=25 zum Ausgangszeitpunkt

<sup>y</sup>McNemar Test

Signifikante Ergebnisse sind mit fettgedruckter Schrift hervorgehoben.

Nach der Diagnosestellung erhielten die Patienten Empfehlungen zur Therapie. Einige Patienten wurden angewiesen eine Therapie mit Acetazolamid zu beginnen, hier betrug der Mittelwert der Dosis 701±460 (250-2000) mg/d. Als Alternative zu Acetazolamid bei vorliegenden Kontraindikationen erhielten einige Patienten Topiramate in einer mittleren Dosierung von 62±53 (25-100) mg/d. Es wurde empfohlen bei Vorliegen von Übergewicht die medikamentöse Therapie durch eine gesunde Ernährung zur Gewichtsreduktion zu ergänzen. In einem Fall wurde die Medikation mit Acetazolamid noch um Furosemid (10mg/d) erweitert.

5 von 25 IIH-Patienten erhielten nur Acetazolamid und 3 von 25 verfolgten lediglich eine gesündere Ernährung. Die meisten erhielten eine kombinierte Therapie. 13 von 25 nahmen Acetazolamid ein und ernährten sich gesünder. Zwei Personen nahmen Topiramate ein kombiniert mit einer gesunden Ernährung.

Bei einer Patientin wurde innerhalb der sechs Monate zwischen den Untersuchungen aufgrund eines fulminanten Krankheitsverlaufs eine Shunt-Anlage durchgeführt.

## 4.2 Ergebnisse der TOS

Der Mittelwert des ONSD der IIH-Gruppe betrug  $6.2 \pm 0.7$  mm zum Zeitpunkt T0. Dieser zeigte sich im Vergleich zu den Werten aus der Kontrollgruppe mit  $4.99 \pm 0.55$  ( $p < 0.001$ ) signifikant erhöht. Der Mittelwert der ONSD Messung der Kontrolluntersuchung betrug  $6 \pm 0.7$  mm, hier konnte im Vergleich zur Ausgangsmessung eine signifikante Reduktion des ONSD beobachtet werden ( $p = 0.024$ ). Der OND zeigte sich entsprechend der gängigen Literatur im Normbereich und wies keine statistisch relevante Veränderung nach sechs Monaten auf.

Ein Papillenödem lag zum Zeitpunkt T0 sonographisch bei 36 von 50 Augen der IIH-Patienten vor, in der Kontrollgruppe wurde keine ODE nachgewiesen. 15 der 25 Patienten hatten ein Papillenödem beidseits. Nach sechs Monaten konnte bei 15 von 46 Augen sonographisch ein Papillenödem festgestellt werden. Bei T0 wies die ODE einen Mittelwert von  $0.6 \pm 0.5$  mm auf, bei T6 hatte diese sich auf 0.2 mm signifikant verringert ( $p < 0.001$ ).

Es zeigten sich keine Korrelationen zwischen der Höhe des CSF und jeweils den Ausgangswerten des ONSD ( $p = 0.79$ ,  $r = -0.055$ ), der ODE ( $p = 0.186$ ,  $r = 0.27$ ) und dem BMI ( $p = 0.86$ ,  $r = -0.04$ ). Diese und ergänzende Daten finden sich in der Tabelle 4.

Mit der ROC Kurven-Analyse (receiver operating characteristic, ROC) des Statistik-Programms GNU PSPP erstellte ich eine ROC-Kurve und konnte hierdurch den optimalen Cut-off Wert des ONSD bestimmen, ab wann am wahrscheinlichsten ein erhöhter ICP vorliegt. Er liegt in dieser Studie bei 5.8 mm. Der Wert zur Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) beläuft sich auf 0,91. Das Konfidenzintervall, in welchem sich 95% der Werte befinden beträgt 0.86-0.96,  $p = 0.0001$ . Der ausgewählte Cut-off Wert von 5.8 mm wies eine Spezifität von 92% und eine Sensitivität von 74% auf. Abbildung 11 bildet die erstellte ROC-Kurve ab.

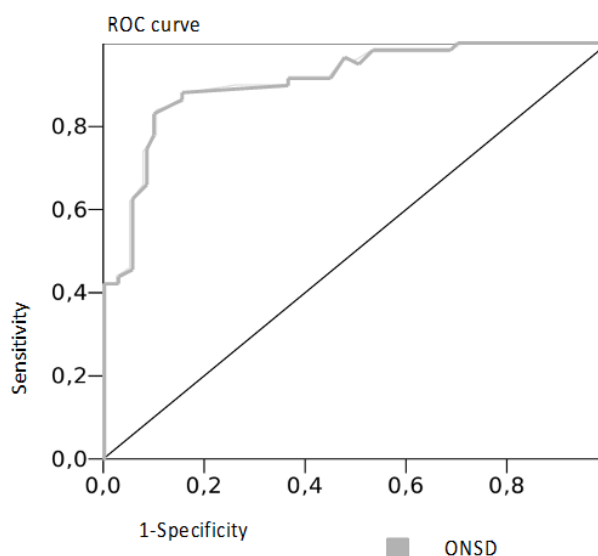


Abbildung 11: ROC Kurve und Bestimmung des Cut-off Wertes des ONSD (5.8mm AUC 0.91, CI 0.86-0.96) zum wahrscheinlichen Vorliegen von erhöhtem ICP. Spezifität von 92%, Sensitivität von 74%.

#### 4.3 Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen

Die global indices der Perimetrie zeigten im Durchschnitt von der Norm abweichende Werte. 84% der Untersuchten wiesen anfangs pathologische MD-Werte auf, nach sechs Monaten waren es 82.5%. Der Mittelwert der MD betrug bei der initialen Untersuchung der IIH-Patienten  $6.4 \pm 5.8$ dB und in der Verlaufskontrolle  $6.1 \pm 6.1$ dB. Der Unterschied zeigt sich als nicht signifikant  $p=0.631$ . Der Mittelwert der sLV zum Zeitpunkt T0 betrug  $4.2 \pm 2.1$ dB, der Median der sLV bei T6 3.7dB. Es liegt keine signifikante Veränderung vor ( $p=0,07$ ).

Der Median der BCVA lag zu beiden Zeitpunkten T0 und T6 bei 0.9 ( $p=0.631$ ). Je 29% der untersuchten Augen zu beiden Zeitpunkten wiesen dabei pathologische BCVA Werte von  $<1$  auf. Bei 7.5% (3 von 40) der Augen konnte im Verlauf eine Verschlechterung der zentralen Sehschärfe beobachtet werden, 82.5% (33 von 40) zeigten keine Veränderung. Bei 10% (4 von 40) der untersuchten Augen kam es zu einer Verbesserung. Weitere Daten der Perimetrie und des Visus sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Die Frisén Skala konnte auf die Fundusfotos von 14 der eingeschlossenen Patienten angewendet werden. Dies hängt damit zusammen, dass die Aufnahme von Fundusfotos zu Beginn der Datenerhebung noch kein Routineprocedere darstellte, lediglich die schriftliche Dokumentation des fundoskopisch eingesehen Augenhintergrundes. Der Median für Frisén bei den vorliegenden Fundusfotos lag bei 0. Bei 6 von 28 (21.4%) konnte eine Abnahme des Grades gesehen werden, bei 16 von 28 (57.1%) gab es keine Veränderung und bei 6 von 28 (21.4%) zur Zunahme des Grades des Papillenödems nach Frisén.

Fundoskopisch wurden zum Ausgangszeitpunkt bei 25 von 44 Augen eine Stauungspapille gesehen, in der Verlaufskontrolle bei 23 von 40 Augen. Bei fünf Augen konnte das Papillenödem nach sechs Monaten nicht mehr festgestellt werden, allerdings trat bei fünf Augen eine Stauungspapille neu auf.

**Tabelle 4:** *Neuro-ophthalmologische, neurosonographische und klinische Daten im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt T0 und nach sechs Monaten T6.*

<b>Parameter</b>	<b>T0</b>	<b>T6</b>	<b>p-Wert</b>
ONSD (mm)	6.2±0.7 (4.8-7.8) n=25*	6±0.7 (4.4-7.5) n=23*	p= 0.024 <sup>α</sup>
OND (mm)	2.7±0.5 (2-3.3)	2.9±0.3 (2.7-3.1)	p= 0.153 <sup>α</sup>
ODE (mm)	0.6±0.5 (0-1.5)	0.2 (0-1)	p= <0.001 <sup>α</sup>
NRS (0-10)	7±1.9 (4-10)	4±1.8 (0-7)	p=<0.001 <sup>α</sup>
MD (dB)	6.4 (0-21.4)	6.1 (0-22.2)	p= 0.547 <sup>β</sup>
sLV (dB)	4.2±2.1 (1.2-8.3)	3.7 (1.6-11.4)	p= 0.07 <sup>β</sup>
BCVA	0.9 (0.1-1.2)	0.9 (0-1.6)	p= 0.631 <sup>β</sup>
Sonographisches Papillenödem	36/50 (72%)	15/46 (33%)	<b>P&lt;0.001</b> <sup>γ</sup>
bilateral	13/25 (52%)	6/23 (26%)	<b>p=0.021</b> <sup>γ</sup>
unilateral rechts	1/25 (4%)	3/23 (13%)	p=0.62 <sup>γ</sup>
unilateral links	5/25 (20%)	0/23 (0%)	p=0.063 <sup>γ</sup>

*Es werden jeweils der Mittelwert bzw. Median mit Range angegeben.*

*BCVA: best corrected visual acuity; MD: Mean defect; NRS: Numeric rating scale für die Kopfschmerzintensität; ODE: Optic disc elevation; OND: Optic nerve diameter; ONSD: Optic nerve sheath diameter; sLV: square root loss of variance.*

*\*Eine Anzahl von 25 Patienten erhielt die TOS bei akuten Beschwerden, 23 von ihnen erhielten nach sechs Monaten eine Verlaufskontrolle.*

*<sup>α</sup>t-test, <sup>β</sup>Wilcoxon, <sup>γ</sup>McNemar*

*Signifikante Ergebnisse sind mit fettgedruckter Schrift hervorgehoben.*

#### 4.4 Ergebnisse der Gruppen FD und AR

Bei Betrachtung der Ergebnisse der beiden bereits beschriebenen Gruppen FD und AR wurden keine statistisch relevanten Unterschiede der neurosonographischen Parameter ONSD, OND und ODE zwischen den Gruppen gefunden. In der FD-Gruppe ergaben sich eine signi-

signifikante Abnahmen von ONSD ( $p=0.008$ ), OND ( $p=0.027$ ) und ODE ( $p\leq 0.001$ ) nach sechs Monaten. In der AR-Gruppe zeigte sich lediglich die ODE zum Zeitpunkt T6 signifikant rückläufig ( $p=0.012$ ).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen FD und AR wurden beim Alter gefunden. Der Mittelwert des Alters der FD-Gruppe betrug  $34\pm 14$  Jahre und das der AR-Gruppe  $44\pm 8$  Jahre,  $p=0.023$ . Außerdem wies die FD-Gruppe mit  $34.8\pm 7.7$  einen signifikant höheren ICP auf im Vergleich zur AR-Gruppe mit  $27.7\pm 2.3$ ,  $p=0.023$ .

Weitere signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bei der Betrachtung der ophthalmologischen Parameter. Hier zeigten sich in der AR-Gruppe signifikant höhere MD-Werte zu beiden Untersuchungszeitpunkten (T0  $11.2\pm 6.2$ ; T6  $10.7\pm 7.6$ ) als in der FD-Gruppe (T0  $3.6\pm 3.7$   $p=0.012$ ; T6  $2.7$ ,  $p=0.005$ ). Die BCVA zeigte sich bei der AR-Gruppe (T0  $0.8\pm 0.3$ ; T6  $0.7\pm 0.4$ ) im Vergleich zur FD-Gruppe (T0  $1$ ,  $p=0.011$ ; T6  $1$ ,  $p=0.01$ ) signifikant reduziert zu beiden Zeitpunkten. Bei der sLV konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden, jedoch nahm die sLV in der Gruppe der FD Patienten signifikant zwischen den beiden Zeitpunkten T0 ( $4.7\pm 3.7$ ) und T6 ( $2.3$ ,  $p=0.022$ ) ab. Die Daten der FD- und AR-Gruppen sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5:** Vergleich von klinischen, neurosonographischen und neuro-ophthalmologischen Daten bei Patienten mit Erstdiagnose (FD) oder bereits bekannter IIH mit erneut akuten Beschwerden (AR).

Merkmale	FD	AR	p-Wert
Alter	$34.4\pm 14.1$ (18-59) (n=18)	$44.4\pm 8.3$ (33-53) (n=7)	<b><math>p=0.022^a</math></b>
CSF	$34.8\pm 7.6$ (25-50) (n=18)	$27.7\pm 2.3$ (25-31) (n=7)	<b><math>p=0.023^a</math></b>
BMI T <sub>0</sub>	$36.6\pm 6$ (26-51.7) (n=17)	$32.3\pm 7.6$ (26-45) (n=6)	$p= 0.764^a$
BMI T <sub>6</sub>	$33.5\pm 7.5$ (23-48.7) (n=16) <b><math>p= 0.004^a</math></b>	$32.3\pm 7.6$ (24.2-45) (n=6) $p=0.692^a$	$p= 0.884^a$
NRS T <sub>0</sub>	$7.11\pm 1.6$ (4-10) (n=18)	$6.2\pm 2.3$ (3.5-10) (n=7)	$p= 0.247^a$
NRS T <sub>6</sub>	$4.8\pm 2.0$ (0-8) (n=17) <b><math>p= &lt;0.001^a</math></b>	$5\pm 1.6$ (3-7) (n=7) $p=0.71^a$	$p= 0.565^a$
ONSD T <sub>0</sub>	$6.2\pm 0.8$ (4.8-7.8) (36 Augen)	$6.2\pm 0.7$ (5.2-7.4) (14 Augen)	$p= 0.432^a$

<b>ONSD T<sub>6</sub></b>	6±0.8 (4.4-7.5) (32 Augen) <b>p=0.008<sup>α</sup></b>	6.1±0.5 (5.1-7.1) (14 Augen) p=0.599 <sup>α</sup>	p= 0.133 <sup>α</sup>
<b>OND T<sub>0</sub></b>	2.8±0.5 (1.9-4.2) (35 Augen)	2.7±0.4 (2.1-3.3) (14 Augen)	p= 0.346 <sup>α</sup>
<b>OND T<sub>6</sub></b>	2.6±0.3 (2-3.1) (32 Augen) <b>p=0.027<sup>α</sup></b>	2.8±0.3 (2.3-3.3) (14 Augen) p=0.135 <sup>α</sup>	p= 0.967 <sup>α</sup>
<b>ODE T<sub>0</sub></b>	0.6±0.5 (0-1.5) (36 Augen)	0.5±0.5 (0-1.4) (14 Augen)	p= 0.576 <sup>α</sup>
<b>ODE T<sub>6</sub></b>	0.3 (0-1.0) (32 Augen) <b>p=&lt;0.001<sup>β</sup></b>	0.04 (0-0.5) (14 Augen) <b>p=0.012<sup>β</sup></b>	<b>p= 0.043<sup>δ</sup></b>
<b>MD T<sub>0</sub></b>	3.6 (-0.5-21.5) (34 Augen)	11.2±6.2 (2.2-18.7) (10 Augen)	<b>p= 0.012<sup>δ</sup></b>
<b>MD T<sub>6</sub></b>	2.7 (0-19.3) (32 Augen) p= 0.12 <sup>β</sup>	10.7±7.6 (2-22.2) (10 Augen) p=0.146	<b>p=0.005<sup>δ</sup></b>
<b>sLV T<sub>0</sub></b>	4.7±3.7 (-0.5-17.4) (32 Augen)	5.1±2.2 (2.1-7.6) (8 Augen)	p= 0.423 <sup>α</sup>
<b>sLV T<sub>6</sub></b>	2.3 (1.6-11.4) (26 Augen) <b>p= 0.022<sup>β</sup></b>	4.5±2.3 (1.8-9.9) (10 Augen) p=0.889 <sup>α</sup>	p=0.257 <sup>α</sup>
<b>BCVA T<sub>0</sub></b>	1 (0.2-1.2) (34 Augen)	0.8±0.3 (0.5-1) (14 Augen)	<b>p= 0.01<sup>δ</sup></b>
<b>BCVA T<sub>6</sub></b>	1 (0.7-1.6) (34 Augen) p= 0,43 <sup>β</sup>	0.7±0.4 (0.1-1.25) (9 Augen) p= 0.809 <sup>α</sup>	<b>p=0.010<sup>δ</sup></b>

(FD) Erstdiagnose (AR) Präexistente IIH mit akuten Beschwerden

BCVA: best corrected visual acuity (Visus); BMI: body mass index; CSF: Cerebrospinal fluid; MD: mean defect; ODE: Optic disk elevation; ONSD: optic nerve sheath diameter; OND: optic nerve diameter; sLV square root of loss of variance (Defekttiefe),

T<sub>0</sub>: Ausgangszeitpunkt, T<sub>6</sub>: Verlaufskontrolle nach 6 Monaten

<sup>α</sup>t-Test, <sup>β</sup>Wilcoxon Test, <sup>δ</sup>Mann-Whitney U Test

Spalte: Unterschiede zwischen T<sub>0</sub> und T<sub>6</sub>.

Reihe: Unterschiede zwischen FD und AR.

Signifikante Ergebnisse sind mit fettgedruckter Schrift hervorgehoben.

#### 4.5 Korrelation von Differenzen

Des Weiteren untersuchte ich mögliche Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der verschiedenen Parameter: Es zeigte sich, dass sich ONSD und ODE (p=0.035, r=0.32) sowie OND und ODE (p=0.038, r=0.32) signifikant ähnlich im Verlauf verändern. Wie zu erwar-

ten fand sich eine starke Korrelation zwischen den Differenzen der perimetrischen Parameter MD und sLV ( $p < 0.0001$ ,  $r = 0.63$ ). Es fand sich auch eine Korrelation zwischen den Differenzen von MD und BCVA ( $p = 0.037$ ,  $r = -0.29$ ) und eine Tendenz in Richtung Signifikanz zwischen den Differenzen von sLV und BCVA ( $p = 0.056$ ,  $r = -0.3$ ). Die Differenzen von BCVA und Frisén korrelieren ebenfalls signifikant miteinander ( $p = 0.007$ ,  $r = -0.47$ ). Korrelationen zwischen den Differenzen der neurosonographischen und ophthalmologischen Parametern konnten nicht nachgewiesen werden.



## 5 Diskussion

In dieser longitudinalen kleinen prospektiven Studie wurden die neurosonographischen Parameter ONSD, OND und ODE und ophthalmologische Parameter bei Patienten mit Erstdiagnose (FD) und mit akuten Beschwerden bei bereits diagnostizierter IIH (AR) bei initialer Vorstellung und in einer Verlaufskontrolle sechs Monate später untersucht. Betrachtet man die Ultraschallergebnisse konnte bestätigt werden, dass ONSD und ODE valide Parameter bei der frühen Diagnose und zur Überwachung des Krankheitsverlaufs sein können. Bei der ersten Untersuchung zum Zeitpunkt T0 zeigten sich die ONSD-Werte signifikant erhöht im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Bisher gibt es keine Norm für einen Cut-off-Wert des ONSD, ab welchem Durchmesser der Nervenscheide ein erhöhter ICP wahrscheinlich vorliegt. In dieser Studie wurde ein Cut-off-Wert von 5.8mm ermittelt. Dieser Wert ist vergleichbar mit anderen Studienergebnissen, welche sich im Bereich von 5.8-6.3mm bewegen [15][38][16]. Im Kontext dieser Variabilität sollten einige Aspekte beachtet werden, unter anderem die unterschiedlich zusammengesetzten Probandengruppen in den verschiedenen Studien, Abweichungen bei der Interpretation der Anatomie bei der sonographischen Messung des ONSD oder andere technische Voraussetzungen wie zum Beispiel Unterschiede bei der Auflösung der verwendeten Ultraschallsonden. Möglicherweise spielen auch ethnische Variationen eine Rolle. Bei der Verlaufskontrolle nach sechs Monaten zum Zeitpunkt T6 konnte eine Abnahme der ODE und des ONSD beobachtet werden. Hier decken sich unsere Ergebnisse mit bereits vorausgegangenen Studien [65][47][63].

Einhergehend mit diesen Veränderungen gaben die Patienten eine geringere Kopfschmerzintensität an und weniger Individuen litten an verschwommenem Sehen. Bei den anderen untersuchten klinischen Beschwerden ergab sich keine signifikante Änderung. Auch die Anzahl der Probanden, die generell das Vorhandensein von Kopfschmerzen äußerten, änderte sich nicht. Ebenso wenig veränderte sich die Anzahl derer, die fundoskopisch ein Papillenödem aufwiesen. In vorherigen Arbeiten gibt es Hinweise darauf, dass sich die visuellen Parameter nach der Senkung des ICP langsamer erholen [47][63]. Eine langsamere Verbesserung der ophthalmologischen Werte könnte anhand dieser Untersuchungsergebnisse vermutet werden. Insbesondere wenn die Patienten keine adäquate medikamentöse oder diätetische Therapie erhalten haben sollten. Insgesamt ist es wahrscheinlich, bei der Verlaufskontrolle weiterhin ein erhöhter ICP vorlag. Hierfür sprechen der bei T6 weiterhin erhöhte ONSD-Wert, die nur geringe Verringerung der Anzahl der Patienten mit Beschwerden und auch das in der Anzahl unveränderte Vorliegen von Papillenödem in der Fundoskopie. Dies konnte auch schon in anderen Studien beobachtet werden [47][29]. In der AR-Gruppe wurden bei der ICP-Messung weiterhin erhöhte Werte nachgewiesen, obwohl diese bereits bei Stellung der Erstdiagnose eine Therapieempfehlung erhalten hatten. Eine mögliche Erklärung hierfür

wäre, dass dies auf eine Kompartimentierung des subarachnoidalen Raumes des Nervus opticus zurückzuführen ist, welche von Killer et al. 2007 bei Patienten mit IIH beschrieben wurde [40]. Nichts desto trotz präsentierten sich die ICP-Werte der AR-Gruppe signifikant niedriger als die der FD-Gruppe. Ob dieser Unterschied tatsächlich auf die bereits etablierte Therapie in der AR-Gruppe zurückzuführen ist, ist unklar. Generell wird die Wirksamkeit der medikamentösen IIH-Therapie aktuell diskutiert, insbesondere der Aspekt ob sie als Monotherapie den ICP ausreichend senken kann [77]. Interessanterweise verringerte sich die ODE in der AR-Gruppe nach sechs Monaten signifikant. In Anbetracht dessen, dass sich die ophthalmologischen Parameter und die klinischen Beschwerden in dieser Gruppe sonst nicht signifikant verbesserten, sollte dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden. Das Ergebnis könnte auf einen Rückgang des Papillenödems in Form einer Erholung deuten und auch hier könnte eventuell die langsamere Veränderung der visuellen Parameter angeführt werden. Allerdings könnte es auch auf eine Atrophie des Sehnerven mit fortschreitendem Axon-Verlust hindeuten. Die meisten Patienten mit IIH leiden an milden Sehveränderungen und Kopfschmerzen, die sich nach der Reduktion des ICP rückläufig zeigen. Bei einigen jedoch kann ein persistierender erhöhter ICP zu schwerwiegenden Sehstörungen führen.

Soweit mit bekannt ist, ist dies die erste Studie, in welcher eine Verlaufskontrolle von sowohl sonographischen, ophthalmologischen und klinischen Parametern nach mehreren Monaten durchgeführt wurde und hier sowohl Erstdiagnosen als auch chronische Verläufe differenziert betrachtet wurden.

Lochner et al. publizierten 2018 nach einem ähnlichen Konzept eine longitudinale prospektive Studie mit 22 IIH-Patienten. Bei den Probanden handelte es sich ausschließlich um Neu-diagnosen. Es wurden neurosonographische Parameter, die Kopfschmerzintensität und der BMI zu einem Ausgangszeitpunkt und in einer Verlaufskontrolle nach sechs Monaten bestimmt. Die Untersuchten wiesen initial erhöhte Werte für ONSD (6.51mm), OND (3.02mm) und ODE (0.90mm) auf sowie ein ophthalmologisch bestätigtes Papillenödem. Nach sechs Monaten konnte wie auch in unserer Studie eine signifikante Abnahme des ONSD (6.08mm,  $p=0.002$ ) und des ODE (0.48mm,  $p<0.001$ ) beobachtet werden, allerdings nahm hier auch der OND (2.87mm,  $p=0.007$ ) signifikant ab. Als Begründung hierfür führten Lochner et al. eine mögliche beginnende Atrophie des N. opticus an. Auch wir konnten eine signifikante Abnahme des OND in der FD-Gruppe beobachten. Allerdings ist es sehr kritisch zu sehen eine beginnende Atrophie hierfür verantwortlich zu machen, da dies in unserer AR-Gruppe nicht zu beobachten ist. In Anbetracht der Physiologie und der bisherigen Erkenntnisse wäre zu erwarten gewesen, dass sich die initialen OND-Werte zwischen den beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden würden, was nicht der Fall ist. In der Studie von Lochner et al. konnte des Weiteren eine schwach negative Korrelation zwischen der Veränderung des ONSD und der Kopfschmerzintensität festgestellt werden ( $\rho=-0.477$ ,  $p=0.02$ ), dies konnten wir hingegen nicht feststellen. Wir verwendeten zwar auch die NRS zur Erhebung der Kopf-

schmerzintensität, dennoch liegt bei der Methode eine gewisse Subjektivität und eine Anwender-Abhängigkeit vor. Zudem zeichnen sich Kopfschmerzen durch eine Vielschichtigkeit bezüglich Intensität, Lokalisation, Frequenz und Dauer aus, welche durch die NRS gar nicht erfasst wird. Die Autoren konnten keine Korrelation zwischen der ODE und Kopfschmerzen finden, was sich mit unseren Ergebnissen deckt. Lochner et al. kommen zu dem Schluss, dass ein longitudinales Monitoring mit der TOS in Kombination mit klinischen Parametern die Behandlung der IIH unterstützen könnte, dass es hierzu allerdings noch mehr Daten benötigt. Zu diesem Ergebnis kommen wir in unserer Studie ebenfalls.

Eine weitere Studie, welche die TOS in Kombination mit weiteren Parametern zur längerfristigen Verlaufskontrolle einsetzt wurde 2010 von Sinclair et al. publiziert [63]. Es handelt sich um eine interventionelle Studie zur Low energy Diät bei 20 weiblichen IIH-Patienten. Die Autoren nutzten ebenfalls die TOS sowie ophthalmologische und klinische Parameter zur Verlaufskontrolle unter der Diät nach jeweils drei, sechs und neun Monaten. Zusätzlich erfolgte nach drei und sechs Monaten eine Kontrollmessung des ICP per LP. Über drei Monate erfolgte keine Intervention und die Verlaufskontrolle der Parameter zeigte hier keine Veränderungen der Befunde an. Nach drei Monaten Low energy Diät konnten signifikante Reduktionen des BMI, des ICP, der Symptomatik, des ODE und des ONSD sowie in der OCT erfasst werden. Bezüglich der ODE- und ONSD-Werte konnten wir nach sechs Monaten eine ähnliche Dynamik beobachten. Bei der Symptomatik weichen unsere Ergebnisse ab. Lediglich die Kopfschmerzintensität nimmt bei unseren Patienten ebenfalls signifikant im Verlauf ab, allerdings ist eine Vergleichbarkeit fraglich, da Sinclair et al. eine VAS und keine NRS verwenden. Die MD in der Perimetrie zeigte sich in der interventionellen Studie stabil, hierin decken sich die Ergebnisse mit den von uns erhobenen Werten. Insgesamt unterschied sich das Patientenkollektiv deutlich von dem unserer Studie, da nur Patienten mit chronisch stabiler IIH untersucht wurden und die Akutsituation nicht betrachtet wurde. Weiter ist eine Vergleichbarkeit mit unserer Studie durch den gezielt interventionellen Charakter erschwert. Jedoch stützen Sinclair et al. mit ihrer Untersuchung, dass sich die bereits erwähnten Parameter zur Monitorisierung der IIH über mehrere Monate einsetzen lassen und dass sie sowohl eine Besserung im Krankheitsverlauf als auch Stabilität abbilden können. Dies können wir zu einem gewissen Anteil mit unseren Daten ebenfalls nachvollziehen. Im Unterschied zu unserer Studie erhoben Sinclair et al. auch OCT-Daten und weitere ICP-Werte per LP, was die Ergebnisse der Autoren und die Validität der neurosonographischen Parameter zusätzlich unterstützt. Die Studie zeigt, dass ein Gewichtsverlust durch eine Low Energy Diät eine wirksame Therapie über mehrere Monate bei der IIH darstellt.

## 5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Diese Studie hat Limitationen, auf die ich hinweisen möchte. Es wurde nur eine relativ kleine Stichprobe an Patienten mit IIH in die Studie eingeschlossen, was die Aussagekraft der Ergebnisse im Vergleich zu größeren Stichproben schmälert. Die IIH ist eine eher seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0.5 bis 3 pro 100 000 in der Bevölkerung, dennoch wäre eine größere Anzahl an Probanden wünschenswert gewesen [10][1]. Die Kontrollgruppe wurde nicht bezüglich Alter, BMI oder Geschlecht an die IIH Gruppe angepasst. Das Alter betreffend, konnte in zwei Studien keine Korrelation zwischen Alter und ONSD-Werten festgestellt werden [5][58]. Eine Studie fand eine Verbreiterung des ONSD mit zunehmendem Alter [18]. Es ist offensichtlich, dass die AR-Gruppe nur aus einem geringen Anteil der Probanden besteht und dass dies nur eine bedingte Interpretation der Ergebnisse zulässt. In dieser Studie liegt keine Randomisierung vor, dies muss ebenfalls bei der Bewertung der Daten einbezogen werden. Wie bereits in der Methodik angesprochen, konnte auch ein gewisser Grad an Bias bezüglich der typischen Charakteristika des IIH-Kollektivs nicht vermieden werden. Es wurden zur Validierung des ICP bei der Verlaufskontrolle keine erneute Messung per LP durchgeführt.

Die TOS ist stark vom Untersucher abhängig. Es kann zu großen Abweichungen und Fehlern bei der Messung kommen, wenn keine ausreichende Geräteausstattung vorhanden ist. Auch die Nichteinhaltung der Messstandards oder fehlende Kenntnisse der Anatomie können zu Fehlern führen [5][18].

Es konnte aufgrund der inhomogenen Therapien, die die Probanden erhielten und der kleinen Stichprobe keine statistische Auswertung möglicher Veränderungen der Parameter im Hinblick auf einen Therapieeffekt durchgeführt werden. In der Literatur gibt es Hinweise, dass sich die TOS als Methode zur Unterstützung der Beurteilung der Therapieeffizienz eignen könnte [44][16][47]. Der Einsatz der TOS in diesem Rahmen erfolgte bereits in einer Therapiestudie von Sinclair et al. wie bereits erörtert [63].

Die OCT, die in der Literatur als vielversprechende quantitative Methode zur Untersuchung des Papillenödems bei der IIH gilt, wurde in dieser Studie nicht eingesetzt. Im Vergleich zur Fundoskopie und Einteilung nach Frisén weist sie nur unerhebliche Abhängigkeit vom Untersucher auf und ist reproduzierbar [64]. Dreesbach et al. konnten signifikante Unterschiede zwischen IIH Patienten und Kontrollen in der OCT Untersuchung feststellen im Bezug auf das Vorliegen eines Papillenödems [13]. Auch den Einsatz der OCT sehen sie und weitere Autoren als vielversprechend an [90][69].

Zu den Stärken dieser Studie gehören die Identifikation der IIH-Patienten anhand prospektiver Daten. Außerdem wurde die Messung des Papillenödems unter dem Einsatz objektiver Verfahren durchgeführt, was ein Vorteil gegenüber vergleichbarer Studien darstellt. Die Betrachtung sowie auch die Gegenüberstellung sowohl von Erstdiagnosen als auch von bereits

Erkrankten mit akuten Beschwerden liefert neue Aspekte und wurde so in vorangegangenen Arbeiten noch nicht untersucht.

## 5.2 Schlussfolgerungen / Konklusionen

Abschließend zusammengefasst bestätigt die Studie „Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: a longitudinal study“, dass die TOS und ophthalmologische Untersuchungen wertvolle, nicht-invasive Methoden darstellen, um den erhöhten ICP bei der IIH festzustellen und zu monitorisieren. Es sollten weitere prospektive Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden um eine optimale Strategie zu erarbeiten wie Patienten mit IIH besser geholfen werden kann. Und eventuell können diese nicht-invasiven Untersuchungen zukünftig bei asymptomatischen Patienten auch eine Lumbalpunktion zur Verlaufskontrolle ablösen, welche im Vergleich doch deutlich mehr Risiken birgt.

Unsere Studie weist darauf hin, dass es Unterschiede zwischen erst diagnostizierter und bereits länger bestehender IIH gibt. Meiner Meinung nach sollte es weitere Untersuchungen unter gezielter Betrachtung dieser unterschiedlichen Krankheitsphasen geben, in welchen die Unterschiede der Untersuchungsparameter bei größeren Stichproben herausgearbeitet werden, um mehr Informationen über das Verhalten der Parameter zu erlangen. Ein standardisiertes Konzept zur längerfristigen Monitorisierung der IIH zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf wäre wünschenswert, auch hierfür bedarf es allerdings ebenfalls weiterer Studien, in welchen die verschiedene Krankheitsstadien der IIH weiter untersucht werden.

Zudem bin ich der Meinung, dass es aufgrund der bereits erörterten Datenlage sinnvoll wäre, Studien zur Monitorisierung vermehrt unter Einbeziehung von OCT-Untersuchungen durchzuführen. Hier könnte die objektive Beurteilung des Papillenödems bei der IIH per OCT mit der ODE verglichen werden und weitere Hinweise auf das Verhalten der Parameter im Krankheitsverlauf liefern.

Meine persönliche Einschätzung aufgrund meiner klinischen Erfahrung auch im Rahmen der Durchführung dieser Studie ist es, dass IIH-Erkrankte aufgrund ihres chronischen Leidensdrucks der Antrieb zur Einhaltung einer gesunden Ernährung und zur ausreichenden körperlichen Betätigung oft fehlt. Dies ist tragisch, da die Gewichtsreduktion ja die einzig bisher belegte Effektivität aufweist. Hier könnte der Hinweis auf bereits bestehende Communities und Selbsthilfeangebote für IIH-Patienten von ärztlicher Seite eine Hilfe sein. Weiter halte ich es für sinnvoll den Patienten bereits bei ihrer Erstdiagnose die Empfehlung zu geben, an einem Ernährungs- oder Gesundheitsprogramm teilzunehmen und hierfür gegebenenfalls Strukturen zu schaffen. Auch dies könnte bei weiteren größer angelegte Studien zur Verlaufskontrolle der IIH berücksichtigt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Andrews L E, Liu G T, Ko M W (2014) Idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Hormone research in paediatrics* 81:217-225.
- [2] Arnold W, u. a. (1972) Qualitative Untersuchungen der Verbindungswege des Subarachnoidalraumes mit dem lymphatischen System des Kopfes und des Halses. *Acta Oto-Laryngologica* 74:411-424.
- [3] Ballantyne SA, O'Neill G, Hamilton R, Hollman AS (2002) Observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults. *European journal of ultrasound*, 15:145-149.
- [4] Bäuerle J, Nedelmann M (2012) B-mode sonography of the optic nerve in neurological disorders with altered intracranial pressure. *Perspectives in Medicine* 1:404-407.
- [5] Bäuerle J, Lochner P, Kaps M, Nedelmann M (2012) Intra-and interobserver reliability of sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in healthy adults. *Journal of Neuroimaging* 22:42-45.
- [6] Bäuerle J, Nedelmann M (2011) Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neurology* 258:2014-2019.
- [7] Bruce BB, Digre KB, McDermott MP, Schron EB, Wall M (2016) Quality of life at 6 months in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Neurology* 87:1871–1877.
- [8] Celebisoy N, Gökçay F, Şirin H, Akyürekli Ö. (2007). Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta neurologica Scandinavica* 116:322-327.
- [9] Chan J W (2017) Current concepts and strategies in the diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension in adults. *Journal of neurology* 264:1622-1633.
- [10] Chen J, Wall M (2014) Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension. *International ophthalmology clinics* 54.1.
- [11] Corbett JJ, u. a. (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. *Archives of neurology* 39:461-474.

- [12] Corbett JJ, Mehta MP (1983) Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology* 33:1386-1386.
- [13] Dreesbach M, Joachimsen L, Küchlin S, Reich M, Gross NJ, Brand AU, Lagrèze WA (2020) Optic nerve head volumetry by optical coherence tomography in papilledema related to idiopathic intracranial hypertension. *Translational Vision Science & Technology* 9:24-24.
- [14] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S1-Leitlinie: Idiopathische Intrakranielle Hypertension (IIH). Eingesehen am 07.08.2019. März 2019. url: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-093l\\_S1\\_Idiopathischeintrakranielle-Hypertension-IIH\\_2019-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-093l_S1_Idiopathischeintrakranielle-Hypertension-IIH_2019-05.pdf)
- [15] Del Saz-Saucedo P, Redondo-González O, Mateu-Mateu Á, Huertas-Arroyo R, García Ruiz R, Botia-Paniagua E (2016) Sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Journal of the neurological sciences* 361:122-127.
- [16] Ebraheim AM, Mourad HS, Kishk NA, Badr Eldin N, Saad AA (2018) Sonographic assessment of optic nerve and ophthalmic vessels in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurological Research* 40:728-735.
- [17] Ertl M, Gamulescu MA, & Schlachetzki F (2012) Application of orbital sonography in neurology. In *sonography*. IntechOpen.
- [18] Ertl M, Knüppel C, Veitweber M, Wagner A, Pfister K, Wendl C, Schlachetzki F (2020) Normal age-and sex-related values of the optic nerve sheath diameter and its dependency on position and positive end-expiratory pressure. *Ultrasound in Medicine & Biology* 46:3279-3285.
- [19] Flammer J (1986) The concept of visual field indices. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 224:389-392.
- [20] Fledelius HC (1997) Ultrasound in ophthalmology. *Ultrasound in medicine & biology*, 23:365-375.
- [21] Fankhauser F, Bebie H, Flammer J, Weijland A (2004) Automated perimetry visual field digest.
- [22] Frazier Byrne S (1986) Standardized echography of the eye and orbit. *Neuroradiology* 28:618-640.

- [23] Friedman D I, Liu G T, Digre K B (2013) Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 81:1159-1165.
- [24] Friedman D I, u. a. (2017) Headache in idiopathic intracranial hypertension: findings from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 57:1195-1205.
- [25] Frisén L (2017) Swelling of the optic nerve head: a backstage view of a staging scheme. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 37: 3-6.
- [26] Geeraerts T, Newcombe VF, Coles JP, Abate MG, Perkes IE, Hutchinson PJ, Menon DK (2008) Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. *Critical care*, 12:1-7.
- [27] Geeraerts T, u. a. (2008) Noninvasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Critical Care* 12:1-2.
- [28] Göbel K, Erb C (2013) Sensitivität und Spezifität der Flimmerperimetrie mit dem Pulsar. *Der Ophthalmologe* 110:141-145.
- [29] Gücer G, Viernstein L (1978) Long-term intracranial pressure recording in the management of pseudotumor cerebri. *Journal of neurosurgery* 49:256-263.
- [30] Hansen HC, Helmke K, Kunze K (1994) Optic nerve sheath enlargement in acute intracranial hypertension. *Neuro-ophthalmology* 14:45-354.
- [31] Hansen HC, Helmke K (1996) The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 18: 323-328.
- [32] Hansen HC, Helmke K (1997) Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *Journal of neurosurgery*, 87:34-40.
- [33] Hatem C F, u. a. (2018) Long-term visual outcome in a Danish population of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Acta ophthalmologica* 96:719-723.
- [34] Helmke K, Hansen HC (1996) Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. *Pediatric radiology*, 26:701-705.



- [35] Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH (2011) European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management* 41:1073-1093.
- [36] Huang-Link Y, Eleftheriou A, Yang G, Johansson JM, Apostolou A, Link H, Jin YP (2019) Optical coherence tomography represents a sensitive and reliable tool for routine monitoring of idiopathic intracranial hypertension with and without papilledema. *European journal of neurology* 26:808-e57.
- [37] Jensen RH, Radojicic A, Yri H (2016) The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache. *Therapeutic advances in neurological disorders* 9:317-326.
- [38] Jeub M, Schlapakow E, Ratz M, Kindler C, Schievelkamp AH, Wabbels B, Kornblum C (2020) Sonographic assessment of the optic nerve and the central retinal artery in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Clinical Neuroscience* 72:292-297.
- [39] Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Wall M (2014). Baseline visual field findings in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial (IIHTT). *Investigative ophthalmology & visual science* 55:3200-3207.
- [40] Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, Miller NR, Huber AR, Mironov A (2007) Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional?. *Brain* 130:14-520.
- [41] Kleinschmidt JJ, Digre KB, Hanover R. (2000) Idiopathic intracranial hypertension: relationship to depression, anxiety, and quality of life. *Neurology* 54:319-319.
- [42] Knodel S, Fassbender K, Kalampokini S, Käsmann-Kellner B, Moslemani K, Naldi A, Roemer SN, Seitz B, Wagenpfeil G, Wykrota A, others (2021) Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: A longitudinal study. *Journal of the Neurological Sciences* 430:118069.
- [43] Lee SC, Lueck CJ (2014) Cerebrospinal fluid pressure in adults. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 34:278-283.

- [44] Lochner P, Nardone R, Tezzon F, Coppo L, Brigo F (2013) Optic nerve sonography to monitor treatment efficacy in idiopathic intracranial hypertension: a case report. *Journal of Neuroimaging* 23:533-534.
- [45] Lochner P, Coppo L, Cantello R, Nardone R, Naldi A, Leone MA, Brigo F (2016). Intra- and interobserver reliability of transorbital sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter and optic nerve diameter in healthy adults. *Journal of ultrasound* 19:41-45.
- [46] Lochner P, Brigo F, Zedde ML, Sanguigni S, Coppo L, Nardone R, Stolz E (2016) Feasibility and usefulness of ultrasonography in idiopathic intracranial hypertension or secondary intracranial hypertension. *BMC neurology* 16:1-7.
- [47] Lochner P, Fassbender K, Lesmeister M, Nardone R, Orioli A, Brigo F, Stolz E (2018) Ocular ultrasound for monitoring pseudotumor cerebri syndrome. *Journal of Neurology* 265:356-361.
- [48] Lochner P, Fassbender K, Knodel S, Andrejewski A, Lesmeister M, Wagenpfeil G, Brigo F (2019) B-mode transorbital ultrasonography for the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound* 40:247-252.
- [49] Lochner P, Andrejewski A, Behnke S, Fassbender K, Jenderka KV, Knodel S, Lemor R, Siniscalchi A, (2019) Simulation and Experimental Characterization of Lateral Imaging Resolution of Ultrasound Systems and Assessment of System Suitability for Acoustic Optic Nerve Sheath Diameter Measurement. *Journal of Neuroimaging* 29.1: 34-41.
- [50] Lochner P, Fassbender K, Andrejewski A, Behnke S, Wagenpfeil G, Fousse M, Yilmaz U. (2020) Sonography of optic nerve sheath diameter identifies patients with middle cerebral artery infarction at risk of a malignant course: a pilot prospective observational study. *Journal of Neurology* 267:2713-2720.
- [51] Madsen EL, Zagzebski JA, Banjavie RA, Jutila RE (1978) Tissue mimicking materials for ultrasound phantoms. *Medical physics*, 5:391-394.
- [52] Markey K A, u. a. (2016) Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *The Lancet Neurology* 15:78-91.

- [53] Marzoli SB, Ciasca P, Curone M, Cammarata G, Melzi L, Criscuoli A, D'Amico D (2013) Quantitative analysis of optic nerve damage in idiopathic intracranial hypertension (IIH) at diagnosis. *Neurological Sciences* 34:143-145.
- [54] Mollan SP, Markey KA, Benzimra JD, Jacks A, Matthews TD, Burdon MA, Sinclair AJ (2014) A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. *Practical neurology* 14:380-390.
- [55] Mollan S P, u. a. (2016) Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:982-992.
- [56] Racette L, Fischer M, Bebie H, Holló G, Johnson CA, Matsumoto C (2016) Visual field digest. A guide to perimetry and the octopus perimeter 6.
- [57] Rehman H. Saim Khan M, Nafees M, Attique-ur-Rehman, Habib A (2016) Optic nerve sheath diameter on sonography in idiopathic intracranial hypertension versus normal. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 26.9:758–760.
- [58] Rohr A, Riedel C, Reimann G, Alfke K, Hedderich J, Jansen O (2008) Pseudotumor cerebri: Quantitative Normalwerte anatomischer Kennstrukturen im kraniellen MRT. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York.
- [59] Rowe FJ, Sarkies NJ (1998) Assessment of visual function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective study. *Eye* 12:11-118.
- [60] Salgarello T, Tamburrelli C, Falsini B, Giudiceandrea A, Colotto A (1996). Optic nerve diameters and perimetric thresholds in idiopathic intracranial hypertension. *British journal of ophthalmology* 80:509-514.
- [61] Schroeder W, Guthoff R (1981) Ultrasonography of the optic nerve: Results of measuring the dural diameter. *Ultrasonography in Ophthalmology*. Springer 29:359.
- [62] Schwalbe G (1870) Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihre Begrenzungen, *Archiv für mikroskopische Anatomie* 6: 261-362.
- [63] Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, Rauz S (2010). Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *British Medical Journal* 341.

- [64] Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Matthews TD, Jacks A, Lawden M, Ball AK (2012) Rating papilloedema: an evaluation of the Frisén classification in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neurology* 259:1406-1412.
- [65] Singleton J, Dagan A, Edlow JA, Hoffmann B (2015) Real-time optic nerve sheath diameter reduction measured with bedside ultrasound after therapeutic lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *The American Journal of Emergency Medicine* 33:60-e5.
- [66] Skau M, Sander B, Milea D, Jensen R (2011) Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: a 3-month follow-up study. *Journal of neurology* 258:277-283.
- [67] Skau M, Yri H, Sander B, Gerds TA, Milea D, Jensen R (2013) Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 251:567-574.
- [68] Szabo TL (2004) *Diagnostic ultrasound imaging: inside out*. Academic press.
- [69] Teismann N, Lenaghan P, Nolan R, Stein J, Gree A (2013) Point-of-care ocular ultrasound to detect optic disc swelling. *Academic Emergency Medicine* 20: 920-925.
- [70] Thomas R, George, R (2001) Interpreting automated perimetry. *Indian journal of ophthalmology* 49:125.
- [71] Wall M (1990) The headache profile of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 10:331-335.
- [72] Wall M, George D (1991) Idiopathic intracranial hypertension: a prospective study of 50 patients. *Brain* 114:155-180.
- [73] Wall M (2008) Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Current neurology and neuroscience reports* 8:87-93.
- [74] Wall M. (2010) Idiopathic intracranial hypertension. *Neurologic clinics* 28:593–617
- [75] Wall M, McDermott MP, Kieburtz, KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Nordic Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. (2014). Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Jama* 311:1641-1651.

- [76] Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Nordic Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. (2014). The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *Jama neurology*, 71:693-701.
- [77] Wang MT, Bhatti MT, Danesh-Meyer HV (2022) Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. *Journal of Clinical Neuroscience* 5:172-179.
- [78] Williamson A, Hoggart B (2005) Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing* 14:798-804.

## 7 Publikationen / Danksagung

### 7.1 Publikationen

Knodel S, Fassbender K, Kalampokini S, Käsmann-Kellner B, Moslemani K, Naldi A, Roemer SN, Seitz B, Wagenpfeil G, Wykrota A, others (2021) Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: A longitudinal study. *Journal of the Neurological Sciences* 430:118069.

Lochner P, Andrejewski A, Behnke S, Fassbender K, Jenderka KV, Knodel S, Lemor R, Siniscalchi A, (2019) Simulation and Experimental Characterization of Lateral Imaging Resolution of Ultrasound Systems and Assessment of System Suitability for Acoust Optic Nerve Sheath Diameter Measurement. *Journal of Neuroimaging* 29.1: 34-41.

Lochner, P., Fassbender, K., Knodel, S., Andrejewski, A., Lesmeister, M., Wagenpfeil, G., ... & Brigo, F. (2019). B-mode transorbital ultrasonography for the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 40(02), 247-252.

#### 7.1.1 Erklärung zum Eigenanteil:

An der Publikation „Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: A longitudinal study“ *Journal of the Neurological Sciences*, 2021 hatten folgende Einzelpersonen Anteil: S. Knodel, S.N. Römer, K. Moslemani, A. Wykrota, B. Käsmann-Kellner, B. Seitz, G. Wagenpfeil, K. Fassbender, A. Naldi, S. Kalampokini und P. Lochner. Die Studie wurde durch Dr. P. Lochner und Sophia Knodel konzipiert. Die Datenerhebung erfolgte gemeinsam durch Dr. med. P. Lochner, Sebastian Römer, Sophia Knodel und durch die Kooperation mit der Klinik für Augenheilkunde des UKS in Homburg. Die statistische Aufarbeitung erfolgte vollständig durch Sophia Knodel, in Beratung durch Grudrun Wagenpfeil. Betreut wurde die Arbeit von Prof. K. Fassbender und Dr. P. Lochner. Die Veröffentlichung wurde in Zusammenarbeit mit Dr. P. Lochner und den bereits o.g. Kollegen verfasst.

## 7.2 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Fassbender und meinem Betreuer Dr. med. P. Lochner bedanken, dass sie es mir ermöglicht haben meine Dissertation in der Klinik für Neurologie des UKS in Homburg zu schreiben. Insbesondere Dr. Lochner danke ich für die gute Zusammenarbeit, die Betreuung und das Engagement während der gesamten Zeit.

Zudem bedanke ich mich bei den Kollegen der Arbeitsgruppe zur TOS für die Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung bei den gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten an denen ich während meiner Zeit als Doktorandin beteiligt sein durfte.

Den Kollegen der Klinik für Augenheilkunde des UKS danke ich für die Kooperation und für die Hilfestellung bei der Bereitstellung der Daten und bei der Beurteilung der ophthalmologischen Untersuchungen.

Und im Besonderen möchte ich meinen Eltern danken. Danke, dass ihr mich mein ganzes Studium hindurch immer unterstützt habt und an mich geglaubt habt. Ihr seid wundervoll.

## 8 Lebenslauf

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





## 9 Anhang

### 9.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnose der IIH (Modifizierte Dandy Kriterien, Friedman et al. 2013)
Tabelle 2	Kriterien zur Einteilung des Papillenödems nach Frisén
Tabelle 3	Demographische und klinische Merkmale der Patienten mit IIH zum Ausgangszeitpunkt T0 und nach sechs Monaten T6.
Tabelle 4	Neuroophthalmologische, neurosonographische und klinische Daten im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt T0 und nach sechs Monaten T6.
Tabelle 5	Vergleich von klinischen, neurosonographischen und neuro-ophthalmologischen Daten bei PatientInnen mit Erstdiagnose (FD) oder bereits bekannter IIH mit erneut akuten Beschwerden (AR).

### 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung der anatomischen Strukturen des Auges
Abbildung 2	A Schematische Darstellung der Phantom-Modelle B Versuchsaufbau Experiment zur lateralen Auflösung
Abbildung 3	Sonographische Darstellung des Phantom-Modells mit PVC-Leisten
Abbildung 4	Sonographische Darstellung des Phantom-Modells mit Kupferdrähten
Abbildung 5	Schematische Darstellung des Nervus opticus
Abbildung 6	Aufnahmen der TOS mit und ohne Messungen
Abbildung 7	TOS mit sonographischer Darstellung eines Papillenödems
Abbildung 8	Befund der standardisierten Computerperimetrie
Abbildung 9	Fundusfoto eines normalen Augenhintergrundes
Abbildung 10	Studiendesign
Abbildung 11	ROC Kurve des ONSD

## Kolloquiumsvermerk

Tag der Promotion: 21.02.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Faßbender  
Prof. Dr. Berthold Seitz