

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

Thrombophiliediagnostik beim Pseudotumor cerebri

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Tobias Maria Herbold

aus Münster

2003

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens
1. Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. E. B. Ringelstein
2. Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. H. Busse
Tag der mündlichen Prüfung:	17. November 2003

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Münster
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. B. Ringelstein-
Referent: Univ.-Prof. Dr. E. B. Ringelstein Koreferent: Univ.-Prof. Dr. H. Busse

Zusammenfassung

Thrombophiliediagnostik beim Pseudotumor cerebri

Herbold, Tobias Maria

Ursachen und Mechanismen, die bei einem Pseudotumor cerebri zu einer Liquordruckerhöhung führen, werden in der Literatur vielfach diskutiert. Die Pathophysiologie ist bis heute aber nicht eindeutig geklärt. Als möglicher pathophysiologischer Faktor für den erhöhten intrakraniellen Liquordruck werden venöse, nicht okklusive Thrombosierungen in den Sinus vermutet.

Das Ziel dieser Arbeit ist es diese Hypothese zu überprüfen. Dafür wird im Rahmen dieser Dissertation bei 29 Patienten, die an einem PTC erkrankt sind, eine Thrombophiliediagnostik mit modernen Gerinnungsparametern durchgeführt.

Bei den Patienten wurden das ex- und intrinsische Endogene Thrombin-Potential (ETP), die Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT) und die Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2) bestimmt. Ergänzend wurden eine Anamnese der Patienten zu Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse und eine Beschreibung hinsichtlich ihrer Erkrankung und ihres Verlaufes durchgeführt.

Die Auswertung der TAT ergab durchschnittliche Werte der Kontrollen über den Normwert. Die TAT Werte der Patienten befinden sich überwiegend im Normbereich. Die Analyse der F1+2 Werte zeigte keine statistisch eindeutige Aussage. Somit sind diese Angaben in der Auswertung unberücksichtigt geblieben.

Wie erwartet zeigte die statistische Auswertung des ETP signifikant erhöhte Werte sowohl für das ex- als auch für das intrinsische ETP der Patienten gegenüber den Werten der Kontrollgruppe.

Zusätzlich zeigte sich in der Analyse der Laborwerte der stationären Aufenthalte bei 17 Patienten (58%) eine deutliche Erhöhung der Fibrinogenwerte über den Normbereich.

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, daß sowohl das erhöhte Endogene Thrombin-Potential als auch das erhöhte Fibrinogen weitere Hinweise auf eine Hyperkoagulabilität als Pathogenitätsfaktor in der Pathophysiologie des PTC sein können.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. November 2003

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	1
<u>2</u>	<u>GRUNDLAGEN</u>	3
<u>2.1</u>	<u>Pseudotumor cerebri - Ein Überblick</u>	3
2.1.1	<u>Definition und Historie des Pseudotumor cerebri</u>	3
2.1.2	<u>Inzidenz</u>	5
2.1.3	<u>Klinische Symptome des PTC</u>	7
2.1.3.1	<u>Kopfschmerzen</u>	7
2.1.3.2	<u>Visuelle Symptome und Schädigungen des Auges</u>	8
2.1.3.3	<u>Nebensymptome des Pseudotumor cerebri</u>	9
2.1.4	<u>Klinische Zeichen und Sicherung der Diagnose</u>	10
2.1.4.1	<u>Die Diagnose des Pseudotumor cerebri</u>	10
2.1.4.2	<u>Differentialdiagnosen des PTC</u>	14
2.1.4.3	<u>Papillenödem und Visusstörungen</u>	15
2.1.4.4	<u>Bildgebende Diagnostik</u>	16
2.1.4.5	<u>Lumbalpunktion</u>	17
2.1.4.6	<u>Hämostaseologische Untersuchung</u>	17
2.1.5	<u>Verlauf und Prognose</u>	18
2.1.6	<u>Ursachen und Zusammenhänge des PTC</u>	19
2.1.7	<u>Theorien zur Pathophysiologie des PTC</u>	22
2.1.8	<u>Therapie des PTC</u>	26
2.1.8.1	<u>Therapeutische Prinzipien</u>	26
2.1.8.2	<u>Lumbalpunktion</u>	27
2.1.8.3	<u>Medikamentöse Therapie</u>	27
2.1.8.4	<u>Gewichtsreduktion</u>	28
2.1.8.5	<u>Chirurgische Behandlung</u>	29
<u>3</u>	<u>METHODIK</u>	32
<u>3.1</u>	<u>Untersuchungsteilnehmer</u>	32
<u>3.2</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	32
<u>3.3</u>	<u>Krankheitsanamnese der Patienten</u>	33
<u>3.4</u>	<u>Blutentnahme</u>	33
<u>3.5</u>	<u>Analyse der Blutproben</u>	34
3.5.1	<u>Das Endogene Thrombin-Potential (ETP)</u>	34
3.5.2	<u>Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT)</u>	35
3.5.3	<u>Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2)</u>	36
3.5.4	<u>Messung von Endogenem Thrombin-Potential im Plasma</u>	36
3.5.5	<u>Messung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen im Plasma</u>	37
3.5.6	<u>Messung von Prothrombinfragment 1+2</u>	38

<u>3.6</u>	<u>Statistische Methoden</u>	38
<u>4</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	40
<u>4.1</u>	<u>Auswertung der Fragebögen</u>	40
<u>4.2</u>	<u>Labor</u>	44
<u>4.3</u>	<u>Befunde der bildgebenden Diagnostik</u>	45
<u>4.4</u>	<u>Verlauf des Pseudotumor cerebri</u>	46
<u>4.5</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	48
<u>4.6</u>	<u>Ergebnisse der Analyse der Gerinnungsparameter</u>	49
<u>4.7</u>	<u>Darstellung der Meßergebnisse</u>	49
4.7.1	<u>Endogenes Thrombin-Potential (ETP) der Patienten und Kontrollgruppe</u>	50
4.7.2	<u>Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT) der Patienten- und Kontrollgruppe</u>	54
4.7.3	<u>Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2) der Patienten- und Kontrollgruppe</u>	56
<u>5</u>	<u>DISKUSSION</u>	58
<u>5.1</u>	<u>Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse</u>	58
5.1.1	<u>Ergebnisse der Fragebögen</u>	58
5.1.2	<u>Ergebnisse der Gerinnungsparameter</u>	59
<u>5.2</u>	<u>Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang</u>	60
<u>5.3</u>	<u>Relevanz und therapeutische Implikation</u>	64
<u>6</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	67
<u>7</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	69
<u>8</u>	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	83
<u>9</u>	<u>TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	84
<u>10</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	85
<u>11</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	86
<u>12</u>	<u>ANHANG</u>	I

1 Einleitung

Eine intrakranielle Druckerhöhung ohne pathologisches Korrelat ist seit über 100 Jahren bekannt (Quinke 1897; Nonne 1804). Heute faßt man unter der Bezeichnung Pseudotumor cerebri (PTC) Erkrankungen zusammen, bei denen Patienten Symptome einer Hirndrucksteigerung aufweisen wie z.B. Stauungspapillen, Kopfschmerzen oder Visusstörungen, ohne daß bei ihnen pathologische Veränderungen nachzuweisen sind.

Die Diagnose des Pseudotumor cerebri erfolgt durch das Ausschließen anderer Erkrankungen oder pathologischer Veränderungen, die zum Anstieg des Liquordrucks führen können, und besagt nichts anderes, als daß eine Liquordruckerhöhung über den Grenzwert von 25 cm H₂O ohne organische Ursache und somit als einzige Ursache für die Symptome der Hirndrucksteigerung vorliegt.

Der ursächliche Pathomechanismus, der zur Liquordruckerhöhung und damit zur Entstehung des Pseudotumor cerebri führt, ist bis heute aber nicht geklärt (Walker 2001). Auffällig an den Patienten ist, daß es überwiegend junge, übergewichtige Frauen sind, die eine Liquordruckerhöhung erleiden.

Eine mögliche Ursache, die schon lange in Veröffentlichungen diskutiert wird, ist eine geringgradige, in der Angiographie oft unerkannte, die Vene nicht ganz verschließende Thrombosierung der Venenwände und somit eine Störung der Ausflußfunktion, die zur Behinderung des Abflusses aus den Liquorräumen ins venöse Gefäßsystem führt (Davidoff 1956; Foley 1955; Sussman et al. 1997). Foley fand bei 55% von 60 Patienten intraoperativ Granulationen der Venenwand und intramurale thrombotische Ablagerungen, teilweise auch über den Arachnoidalzotten, wodurch die Absorption des Liquors gestört wurde (1955). Auch wurden bei Patienten, die sich mit den Symptomen eines PTC präsentierten, bei genauerer Diagnostik immer wieder partielle Thrombosen der Sinus gefunden (King 1995).

Wären diese Thrombosierungen wirklich die Ursache für den Liquordruckanstieg, müßte eine Hyperkoagulabilität des Blutes als pathophysiologische Ursache zu

finden sein. King war schon 1995 der Ansicht, daß, falls murale Thrombosen in den Sinus Transversus der Grund für den Pseudotumor seien, es notwendig ist, eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei jungen übergewichtigen Frauen zu untersuchen.

Diese Überlegung war der Grundgedanke dieser Dissertation. Es soll überprüft werden, ob das Blut der Patienten ein erhöhtes Potential an Hyperkoagulabilität aufweist, das zu feinen Thrombosierungen und dadurch zur Abflußbehinderungen führen kann.

Die Arbeitshypothesen, die sich daraus ergaben, waren: Haben die Patienten, die an einem PTC leiden, wirklich eine erhöhte Gerinnbarkeit ihres Blutes? Und wenn ja, wie kann man diese Hyperkoagulabilität messen, und warum war sie bei den bisherigen Gerinnungsuntersuchungen während der stationären Aufenthalte mit den Standardverfahren nicht aufgefallen?

Es war daher notwendig, das Blut der Patienten mit modernen Gerinnungsparametern zu untersuchen, die ein erhöhtes Maß an Gerinnungsaktivität messen. Ein solcher Parameter ist das Endogene Thrombin-Potential (ETP) (Hemker, Béguin 1995). Das ETP wurde bei allen 29 Patienten bestimmt. Um eine zusätzliche Beurteilung der Gerinnungsfähigkeit zu ermöglichen, wurden zusätzlich der Parameter des Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT), der sich beim Abbau des Thrombins bildet, sowie die Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2) bestimmt. Letztere entstehen bei der Bildung des Thrombins.

Durch Messung dieser Parameter soll bei den Patienten die Hypothese einer Hyperkoagulabilität beim PTC überprüft werden. Ergänzend wird nach Risikofaktoren für einen PTC und dem Verlauf der Erkrankung gefragt.

2 Grundlagen

2.1 Pseudotumor cerebri - Ein Überblick

2.1.1 Definition und Historie des Pseudotumor cerebri

Pseudotumor cerebri (PTC), auch Benigne Intrakranielle Hypertension (BIH) oder Idiopathische Intrakranielle Hypertension (IIH) genannt, ist ein Syndrom, das charakterisiert wird durch einen gesteigerten intrakraniellen Druck unklarer Genese sowie den damit verbundenen klinischen Zeichen und Symptomen.

Die häufigsten Symptome sind Kopfschmerzen, Sehstörungen, Papillenödeme mit Gesichtsfeldverlusten, Übelkeit, Erbrechen, Doppelbilder und intrakranielle Geräusche. Die Symptome treten meistens sehr heterogen und verschieden stark ausgeprägt auf (Wall 1991).

Um die Diagnose zu vereinheitlichen, ordnete Dandy 1937 dem Pseudotumor cerebri grundlegende Kriterien zu, die eine erste Definition der Krankheit darstellten. Diese wurden in einem festen Kriterienkatalog zusammengestellt, der 1994 von Radhakrishnan überarbeitet wurde: Danach muß der Patient für die Diagnose Pseudotumor cerebri Zeichen und Symptome des gesteigerten intrakraniellen Drucks zeigen. Er muß wach und orientiert sein und darf bis auf eine Nervus Abduzens Parese keine anderen neurologischen Auffälligkeiten besitzen. Die bildgebenden Verfahren dürfen bis auf schmale Ventrikel und eine leere Sella nur Normalbefunde zeigen. Der Liquordruck muß über 25 cm H₂O liegen, und der Liquor darf keine pathologischen Veränderungen aufweisen. Primäre strukturelle oder systemische Gründe für den erhöhten Druck in den Sinus müssen ausgeschlossen werden (Radhakrishnan et al. 1994; s. Tab. 1).

Tab. 1: Modifizierte Dandy-Kriterien von Radhakrishnan et al. (1994)

Modifizierte Dandy-Kriterien
• Klinische Hinweise auf erhöhten intrakraniellen Druck
• Bei einem wachen Patienten sollten keine lokalisierbaren neurologischen Zeichen außer evtl. einer Nervus Abduzens Parese vorliegen
• Dokumentierte Liquordruckerhöhung > 25 cm H ₂ O
• Keine neuroradiologischen Auffälligkeiten außer engen Ventrikeln oder „empty sella“
• Ausschluß struktureller oder systemischer Gründe für eine Druckerhöhung in den Sinus (z.B. Rechtsherzinsuffizienz, Sinusthrombose, Hyperviskositätssyndrom)

Der idiopathisch erhöhte Hirndruck wurde erstmalig von Quinke (1897) beschrieben, der ihn als „Seröse Meningitis“ bezeichnete. Nonne (1904) nannte ihn dann Pseudotumor cerebri. Später wurde er von Symonds (1931) als „otitic hydrocephalus“ beschrieben, da oftmals Infektionen des Ohres zeitgleich mit der Drucksteigerung beobachtet wurden. Er wurde von Davidoff und Dyke (1937) als „hypertensiv meningeal hydrops“ klassifiziert, und McAlpine (1937) definierte ihn als „toxic hydrocephalus“. Foley (1955) führte den Begriff „benign intracranial hypertension“ ein. Die große Studie von Weisberg (1975) übernahm die Bezeichnung und baute sie weiter aus.

Die Bezeichnungen Pseudotumor cerebri (Nonne 1904) und Benigne Intrakranielle Hypertension (Foley 1955) sind früher synonym verwendet worden. Da jedoch viele der Patienten eine Schädigung des Auges mit Gesichtsfeldverlusten bis hin zum Verlust der Sehfähigkeit eines oder beider Augen erlitten, wurde schließlich auf die Bezeichnung „benigne“ verzichtet, und das Syndrom wird seitdem meist als Pseudotumor cerebri beschrieben.

Auch die Begriffe Pseudotumor cerebri und Idiopathische Intrakranielle Hypertension sind in der Literatur mitunter nicht klar getrennt. Die Bezeichnung Pseudotumor cerebri ist nicht als nosologische Einheit zu verstehen, benannt wird vielmehr ein Syndrom mit einer gemeinsamen pathogenetischen Endstrecke, jedoch unterschiedlicher, häufig nicht bekannter Ätiologie. Der Begriff Pseudotumor cerebri wird meistens dann benutzt, wenn zwar eine mögliche Ursache zu vermuten ist, aber alle anderen Krankheitsaspekte trotzdem den modifizierten Dandy-Kriterien entsprechen (Sussman 1998). Man spricht daher auch von primärem (idiopathischen)

und sekundärem Pseudotumor cerebri (Koepp 1995). Synonym mit dem primärem PTC wird der Ausdruck Idiopathische Intrakranielle Hypertension (Buchheit 1969) verwendet, der aus dem angelsächsischen Sprachraum kommt. Bei der Erhebung der Inzidenzdaten wurde bisher nicht zwischen einem primärem und sekundärem Pseudotumor cerebri oder einer Idiopathischen Intrakraniellen Hypertension unterschieden. Daher beschreiben die Zahlen der Inzidenz, die hier referiert werden, Häufigkeiten einer Hirndrucksteigerung mit Fällen von primären und sekundärem PTC und IHH.

Die Konsequenz daraus ist, daß nicht ganz klar zwischen Patienten, bei denen eine mögliche Ursache bekannt ist, und Patienten mit einem idiopathischen PTC unterschieden wird. Das führt auch in der Literatur zu einem ungenauen Umgang mit dem Begriff PTC.

2.1.2 Inzidenz

Der Pseudotumor cerebri ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz des PTC wird von verschiedenen Autoren mit nur geringen Abweichungen angegeben und liegt zwischen 1-2/100.000 pro Jahr in der Allgemeinbevölkerung (Wall 1995: 1/100.000 pro Jahr; Radhakrishnan 1994: 1-2/100.000 pro Jahr; Sussman 1998: 1-1.7/100.000 pro Jahr). Bei Frauen zwischen 15 und 44 Jahren liegt die Inzidenz bei 3.5/100.000 pro Jahr (Durcan 1988).

Die Charakteristika der Risikopersonen für einen PTC sind folgende: junge, übergewichtige Frauen im Alter von 20-44 Jahren (Radhakrishnan 1992) mit einem Body Mass Index (BMI) $> 26 \text{ kg/m}^2$. In dieser Risikogruppe steigt die Inzidenz auf 19-21/100.000 pro Jahr (Durcan 1988: 19.3/100.000 Jahr; Radhakrishnan 1994: 19-21/100.000 pro Jahr). In Weisbergs Studie waren 119 der 120 Patienten zwischen 17 und 44 Jahren alt (1975). Die Auswertung der Literatur bis 1989 durch Nachbar ergab, daß Altersangaben von 1190 Patienten mit einem PTC vorlagen und davon nahezu 90% jünger als vierzig Jahre waren (1989).

Die Geschlechtsverteilung der Inzidenz wird in der Literatur allgemein im Verhältnis Frau : Mann mit 8:1 angegeben. Dieser Wert begründet sich aber nur auf der Erhebung von zwei Studien aus den USA und einer aus Libyen (s. Tab. 2) (Durcan 1988). Die Ergebnisse der Studien basieren auf Rechnungen mit sehr kleinen Probandenzahlen. Das Verteilungsverhältnis von 8:1 wird in der Literatur immer wieder zitiert. Eine Bestätigung der Zahlen durch eine große Studie wäre erforderlich. In einer Analyse der Inzidenzzahlen, erstellt aus der Literatur mit 1368 Patienten mit einem PTC, bei denen das Geschlecht angegeben war, ergab sich ein Anteil von 970 Frauen (71%) gegenüber 398 Männern (29%). Das entspricht einer Verteilung von 5:2 zugunsten der Frauen (Nachbar 1989). Der PTC zeigt dieselbe Inzidenz in Iowa, Louisiana und Minnesota (Durcan 1988). Wäre ein Umweltfaktor der auslösende Grund, so müßte er weit verbreitet sein.

Tab. 2: Inzidenz des Pseudotumor cerebri

Personenkollektiv		Inzidenz (pro 100.000/Jahr)	
Allgemeinbevölkerung			
Wall (1995)		1	
Radhakrishnan (1994)		1-2	
Sussman (1998)		1-1.7	
Frauen zwischen 15-44 Jahren			
Durcan (1988)		3.5	
Risikogruppe (weiblich, 20-44 Jahre, BMI > 26 kg/ m²)			
Durcan (1988)		19.3	
Radhakrishnan (1994)		19-21	
Geschlechtsverteilung der Inzidenz			
Studie	Ort	Frau/Mann	Anzahl der Patienten
Radhakrishnan (1986)	Libyen	18:0	18
Durcan (1988)	Iowa	8:1	27
Durcan (1988)	Louisiana	4,3:1	48
Radhakrishnan (1993)	Minnesota	8:1	9
Nachbar (1989)	Literaturarbeit	5:2	1368

2.1.3 Klinische Symptome des PTC

2.1.3.1 Kopfschmerzen

Kopfschmerzen treten beim PTC als häufigstes (80-90%) und meist auch als erstes Symptom auf (Sussman 1998). In einer Studie von Weisberg litten nahezu alle (99%) der 120 Patienten an Kopfschmerzen (1975). Ähnliche Zahlen findet man auch in der Studie von Giuseffi: Dort berichten 94% von 50 Patienten mit einem PTC von Kopfschmerzen (1991). Sechs Patienten gaben bei Rush Kopfschmerzen als das einzig vorhandene Symptom an (1980).

Die Beschreibungen der Art der Kopfschmerzen sind unterschiedlich: Sie werden typischerweise als pulsierend, frontal und okzipital-nuchal betont charakterisiert. Gelegentlich werden die Kopfschmerzen von Übelkeit und Erbrechen begleitet. Sie beginnen häufiger ein- als doppelseitig, so daß pathogenetische Überschneidungen mit der Migräne diskutiert werden (Corbett 1993).

Andere Autoren vertreten die Meinung, daß die Einzelcharakteristika der Kopfschmerzen keinen diagnostischen Wert hätten und daß die Art der Kopfschmerzen sehr unspezifisch sei. Sie können global, unilateral, milde, mäßig oder schwer sein. Die Kopfschmerzen haben oft einen pulsatilen Charakter und können einmal täglich oder zunehmend häufiger auftreten (Hermann 1991; Wall 1991).

Die Studie von Weisberg beschreibt die Kopfschmerzen folgendermaßen: Die Dauer und Intensität der Kopfschmerzen seien unterschiedlich und variierten im Verlauf von Stunden oder Tagen. Die Kopfschmerzen seien meistens generalisiert, episodisch und pochend. Sie seien am Morgen stärker und nehmen beim Wechsel der Haltung, beim Husten oder bei Anstrengungen zu. Die Patienten beschreiben die Kopfschmerzen beim Pseudotumor cerebri als stärker und anders als die Kopfschmerzen, die sie vorher kannten (Weisberg 1975 a).

Im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen berichten einige Patienten auch von Schulterschmerzen, Nackensteifigkeit und Schmerzen der Augen. Sie beschreiben

die Schmerzen der Augen als retrobulbäre- und Augenbewegungsschmerzen (Wall 1991).

2.1.3.2 Visuelle Symptome und Schädigungen des Auges

Die Beeinträchtigung des Sehvermögens ist das zweithäufigste Symptom des PTC. Obwohl die Prognose zur Erhaltung der Sehfähigkeit bei den meisten Patienten mit einem PTC sehr gut ist, liegt in der Schädigung des Sehvermögens doch die wichtigste und ernsthafteste Komplikation, die im Krankheitsverlauf der Patienten mit PTC auftreten kann (Corbett 1981). Giuseffi beobachtete folgende Komplikationen: mono- oder binokuläre vorübergehende Sehstörungen (68%), schwerwiegende Visusstörungen (50%), Doppelbilder (38%) und Verlust des Sehvermögens (30%), meist ausgelöst durch ein Papillenödem (1991).

Die Sehstörungen können jederzeit im Verlauf der Erkrankung auftreten. Sie erscheinen plötzlich oder langsam und progredient. Schwere Sehfeldverluste sind aber meistens vermeidbar bei rechtzeitiger Therapie und regelmäßiger Kontrolle des Sehvermögens. Der Grad der Ausprägung des Sehverlustes ist unterschiedlich. Die Symptome können minimal sein, und oft bleiben sie auch subjektiv unentdeckt, wenn sie nicht ausgeprägter werden (Radhakrishnan 1994). Die Dauer der vorübergehenden Sehstörungen, die uni- oder bilateral auftreten, reichen von Sekunden bis zu Minuten sowie von ein- bis mehrfach am Tag. Die Sehleistung erholt sich meistens nach dem Abklingen der Sehstörungen wieder vollständig. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Sehstörungen und einem Verlust des Sehfeldes wurde nicht beobachtet (Wall, George 1991).

Die Ursachen der vorübergehenden Sehstörungen sind noch nicht bekannt. Multiple pathophysiologische Mechanismen führen zur Dysfunktion der Retina, der Papille und des Sehnervs. Es gibt eine Theorie, die vermutet, daß die Sehstörungen durch den erhöhten Druck auf das Chiasma Opticum oder den intrakraniellen Anteil der Nervi Optici entstehen (Sussman 1998). Ein Mechanismus für den reversiblen Sehverlust beim Pseudotumor cerebri kann ein Defekt entlang des axoplasmatischen

Flusses sein, der durch experimentell hergestellte Papillenödeme bei Affen nachgewiesen wurde (Tso 1977).

Die Doppelbilder, die manchmal das einzige Symptom des Patienten darstellen (Rush 1980), entstehen aufgrund einer Nervus Abduzens Parese. Einen erhöhten Augeninnendruck konnte Corbett bei 57 Patienten in der Erstuntersuchung nicht nachweisen (Corbett 1982).

Zusammen ergibt sich für sieben Symptome des PTC folgendes Bild (s. Tab. 3): Kopfschmerzen bilden offensichtlich die mit Abstand häufigste Beeinträchtigung, und das Auge bzw. der Sehnerv ist wohl das am meisten betroffene Organ der Hirndrucksteigerung.

Tab. 3: Symptome des PTC

Symptome	Giuseffi (1991)	Sussman (1998)
Kopfschmerzen	94%	80-99%
Vorübergehende Sehstörungen	68%	40-68% *
Pulssynchrone intrakranielle Geräusche	58%	4-60%
Photopsien	54%	54%
Doppelbilder	38%	22-40%
Visusverlust	30%	40-68% *
Augenbewegungsschmerz	22%	22%

*(Sussman (1998) zählt diese Symptome zusammen auf.)

2.1.3.3 Nebensymptome des Pseudotumor cerebri

Kopfschmerzen und Sehstörungen sind die Hauptsymptome von Patienten mit Pseudotumor cerebri. Es gibt aber noch weitere Symptome wie Tinnitus, Parästhesien und Nackenschmerzen, die von kleineren Gruppen der Patienten (Round 1988) angegeben werden. Schwierigkeiten ergeben sich bei der Abwägung, ob diese Nebensymptome tatsächlich mit dem PTC im Zusammenhang stehen oder nicht (Johnston 1974 b).

Von Tinnitus, ausgelöst durch erhöhten intrakraniellen Druck, wurde mehrfach berichtet (Johnston 1974a; Meador 1984; Orcutt 1984). 27 Patienten mit subjektivem

Tinnitus beschreiben ihn als klingelnd, pfeifend oder brausend (Corbett□1983). In einer Studie von Wall und George werden die intrakraniellen Geräusche mit denen eines Wasserfalls, eines rauschenden Bachs oder mit Wasser in einem Ballon verglichen (Wall,□George□1991).

Einige Patienten mit einem PTC hatten auch kurzzeitig Parästhesien, die schmerzhaft waren, aber ohne demonstrierbare sensorische Auffälligkeiten auftraten (Couch□1985). 22□Patienten berichteten von Taubheit oder Kribbelparästhesien an den Händen und Füßen, die gewöhnlich von Kopfschmerzen begleitet werden. Keiner dieser Patienten hatte Acetazolamid oder ein anderes Medikament eingenommen, das Parästhesien der Hand auslösen kann (Round,□Keane□1988).

Oftmals leiden Patienten mit einem PTC auch an Nackenschmerzen (Repka□1984;□Pess□1983). Diese gaben 31 von insgesamt 101 Patienten einer Studie an. Bei einigen von ihnen waren die Symptome so massiv, daß zuerst auf eine Meningitis untersucht wurde (Round□1988). Selten werden Gesichtsschmerzen, Sensibilitätsstörungen oder Paresen der Hirnnerven III, IV und VII beobachtet (Round□1988;□Hart□1982). Bewußtseinsstörungen gehören nicht zum Bild des PTC.

2.1.4 Klinische Zeichen und Sicherung der Diagnose

2.1.4.1 Die Diagnose des Pseudotumor cerebri

Das Krankheitsbild des Pseudotumor cerebri ist eine Ausschlußdiagnose. Das beinhaltet immer einen Rest Ungewißheit in Bezug auf die Vollständigkeit der Diagnose, insbesondere deshalb, weil im Zusammenhang mit dem PTC viele mögliche Ursachen und Zusammenhänge diskutiert werden. Der erste Schritt in der Diagnostik des Pseudotumor cerebri erfolgt in der Regel, wenn die Patienten nach länger andauernden Kopfschmerzen und/oder Sehverschlechterungen einen Neurologen oder einen Ophthalmologen konsultieren. Bei der ophthalmologischen Untersuchung werden zunächst meist bilaterale Stauungspapillen diagnostiziert (Corbett□1982). Sie sind häufig der einzige objektive pathologische Befund in

Kombination mit den subjektiven Angaben der Kopfschmerzen. Insofern wird daraufhin gewöhnlich auf einen Tumor oder eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose geschlossen.

Die Zeit vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnose erstreckt sich im Durchschnitt über einen Zeitraum von 36 Tagen. Rush ermittelte bei 124 Patienten Zeiten vom ersten Symptom bis zur Diagnose von einem Tag bis hin zu 36 Monaten (1980).

Im Computertomogramm (CT) oder in der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich außer eventuell verengten Ventrikeln oder einer leeren Sella keine raumfordernden Läsionen oder andere Auffälligkeiten (Jacobsen 1990). Die daraufhin in Seitenlage durchgeführte Lumbalpunktion (LP) zwischen den Lendenwirbeln L3/4 oder L4/5 weist oft Werte weit über 25 cm H₂O auf. Werden dann im Liquor auch keine Hinweise auf Entzündungen oder andere Erkrankungen gefunden, wird die rein klinisch deskriptive Diagnose PTC gestellt. Sie beinhaltet im Prinzip lediglich den Befund einer Liquordruckerhöhung aus nicht tumoröser Ursache (Ringelstein 1993).

Finden sich auch in der Anamnese keine Hinweise auf eine mögliche Ursache für den PTC, spricht man von einem primären, ansonsten von einem sekundären PTC. Der Pathomechanismus des PTC ist bis heute unklar (Radhakrishnan 1994). Auch das Erscheinungsbild des PTC ist nicht immer einheitlich. Die Symptome können ebenso isoliert auftreten: Fünf Patienten klagten nur über Sehstörungen als einziges Symptom (Corbett 1982), sechs nur über Kopfschmerzen und drei nur über Doppelbilder (Rush 1980).

In einigen Fällen haben Patienten erhöhten Hirndruck, aber kein Papillenödem (Marcelis 1991). Weisberg stellt in seiner Studie aus dem Jahr 1975 fest, daß Kopfschmerzen immer den visuellen Symptomen vorangingen, und daß kein Patient Sehstörungen ohne Kopfschmerzen hatte (Weisberg 1975).

In dem Diagramm zur „Diagnostik bei Hirndrucksymptomen“ (s. Abb. 1) wird der Verlauf der Diagnostik bis zu den einzelnen Diagnosen dargestellt. In den

Textfeldern mit einem Doppelrahmen stehen die Verfahren zur Diagnosesicherung.
Die Textfelder, die grau unterlegt sind, enthalten die Diagnosen.

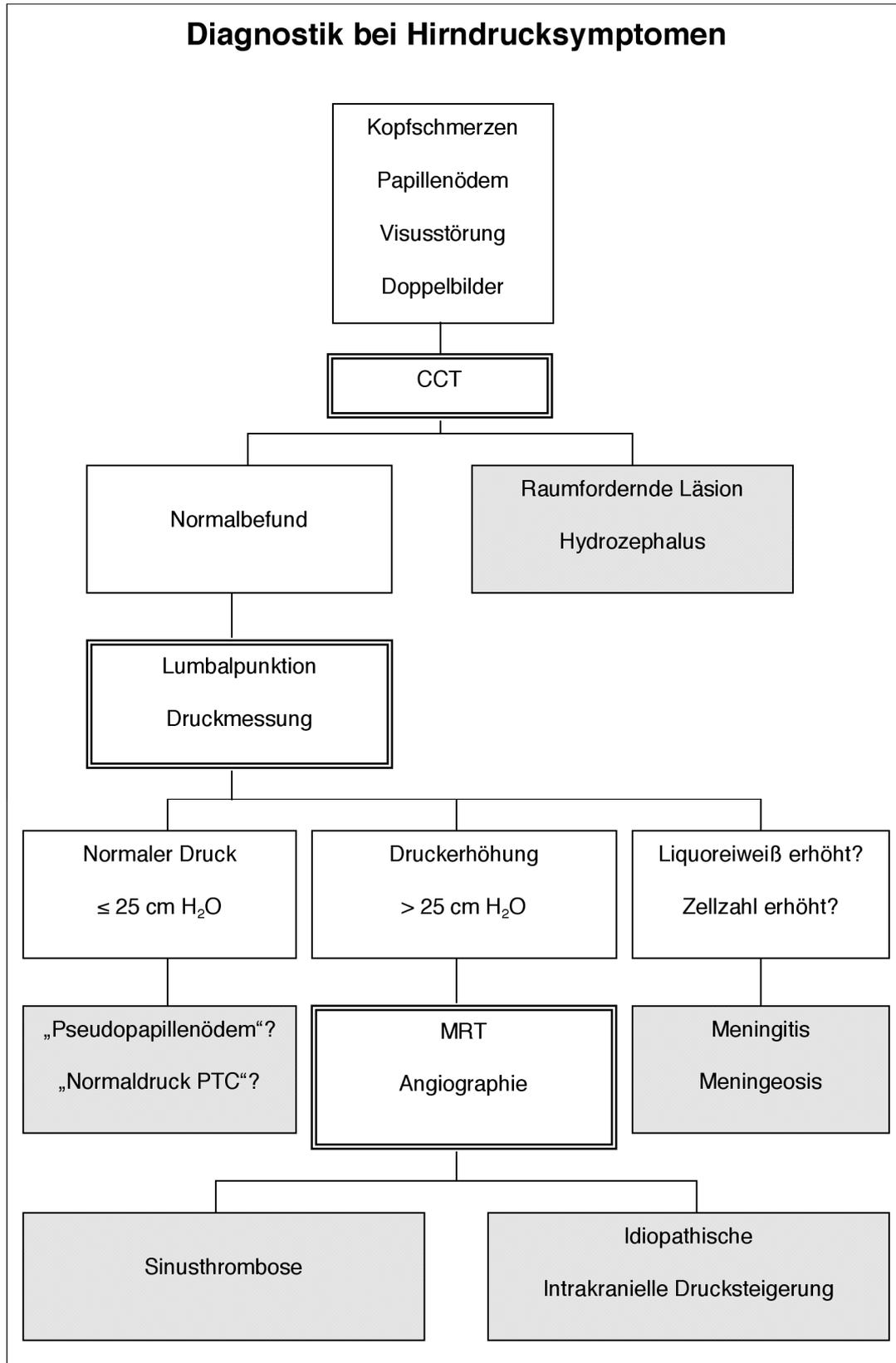


Abb. 1: Diagnostik bei Hirndrucksymptomen (Dr. P. Lüdemann)

2.1.4.2 Differentialdiagnosen des PTC

Es gibt einige andere Krankheitsbilder, die dem Symptomenbild des PTC ähnlich sind, und die man ausschließen muß, bevor ein primärer PTC diagnostiziert werden kann. Die Kombination von Drusen an der Papille in der Verbindung mit Kopfschmerzen ist eine häufige Ursache für klinische Fehldiagnosen (Hermann 1991). Die Diagnose PTC kann aber durch eine Liquorpunktion ausgeschlossen werden, da der Druck in diesem Fall nicht erhöht ist.

Patienten mit einer Liquordruckerhöhung infolge einer Sinusthrombose, eines gesteigerten venösen intrakraniellen Drucks durch eine Herzinsuffizienz, eines Vena Cava Superior Syndroms oder bi- oder unilateraler Vena Jugularis Obstruktionen werden oft mit der Diagnose des PTC in einen Zusammenhang gebracht (Couban 1991; Donaldson 1981). Da die Pathogenese, die klinischen und radiologischen Merkmale, die Prognose und vor allem die Therapie aber unterschiedlich sind, müssen diese Krankheitsbilder von der Diagnose PTC abgegrenzt werden.

Patienten mit allen Anzeichen für einen PTC, die aber pathologische Liquorparameter aufweisen, entsprechen nicht den modifizierten Dandy-Kriterien (s. Tab.1) und müssen demzufolge ebenfalls von der Diagnose des PTC ausgeschlossen werden (Radhakrishnan 1994). Diese Patienten leiden oft an Infektionen, Entzündungen oder anderen Erkrankungen. In diesem Zusammenhang ergab sich dann z.B. der Befund einer Cryptokokkenmeningitis, Neurosarkoidose, Poliomyelitis, Guillain-Barré-Syndrome und chronischer Brucellose (Johnston 1991).

Vereinzelt wurden Patienten mit klinischen Symptomen des Pseudotumor cerebri beschrieben, bei denen kein erhöhter Liquordruck gefunden wurde (Green 1996). Das Symptomenbild wurde „Normaldruck“ Pseudotumor cerebri genannt (Johnston 1991). Da es aufgrund des fehlenden Drucks nicht den modifizierten Dandy-Kriterien entspricht, gehört es ebenfalls nicht in die Diagnose des PTC (Radhakrishnan 1994).

2.1.4.3 Papillenödem und Visusstörungen

Durch die Fortpflanzung des erhöhten intrakraniellen Drucks in die Sehnervenscheide kommt es zur Anschwellung der Sehnervenpapille. Der Stauung des axonalen Transports folgen später Gefäßstauungen mit Ödembildung (Lang 1998). Das Papillenödem ist nicht anders als bei anderen Erkrankungen, bei denen es zu erhöhtem Hirndruck kommt. Es kann zu subretinalen Blutungen und weichen oder harten Exsudaten kommen (Herman 1991). Die Vergrößerung des Blinden Flecks in der Perimetrie ist oft der einzige Hinweis auf ein Papillenödem. Für die Patienten bleibt das Anschwellen der Papille oftmals unbemerkt (Sussman 1998). Es gibt auch Fälle bei denen die Patienten trotz erhöhtem Liquordruck kein Papillenödem haben (Marcelis 1991).

Ein Pseudopapillenödem, eine ungewöhnliche Erhöhung des Sehnervenaustritts, erscheint manchmal in Fällen von Hyperopie und Drusen. Es tritt oft im Zusammenhang mit Fettleibigkeit und Kopfschmerzen auf und kann zu einer klinischen Fehldiagnose des PTC führen (Corbett 1983).

Es bedarf einiger Erfahrung, um Papillenerhöhungen mit Hilfe der direkten Ophthalmoskopie frühzeitig zu erkennen. Einige Patienten mit einem Papillenödem können auch von der Sehleistung her völlig unauffällig sein (Sussman 1998). Für eine gute Diagnostik sollte man den Augenhintergrund mit einem Kontaktglas beurteilen und mit Fundusfotos dokumentieren (Radhakrishnan 1994).

Bei den Patienten mit einem PTC muß regelmäßig die visuelle Funktion und das Gesichtsfeld mit der Goldmann- und der automatischen Perimetrie überprüft werden, um einen Sehverlust frühzeitig zu entdecken und zu behandeln (Corbett 1982; Wall, George 1991). Eine Vergrößerung des blinden Fleckes wird erst als signifikanter Sehfelddefekt gesehen, wenn der Defekt zur zentralen 10° Linie des Sehfeldes vordringt (Wall, George 1991). Rush überprüfte bei 56 Patienten das Gesichtsfeld. Bei vier Patienten war es normal, 52 Patienten hatten einen vergrößerten Blinden Fleck und zwei Patienten hatten zentrale Skotome durch Makulaödeme (Rush 1980). Bei Wall und George erlitten dagegen 48 von 50 Patienten einen Sehverlust, der mit

der Goldmannperimetrie festgestellt wurde. Die häufigsten Sehfelddefekte, die gefunden wurden, waren nasal und temporal (Wall, George 1991).

Patienten, bei denen die Sehfähigkeit mit den Visuellen Evozierten Potentialen (VEP) überprüft wurde, wiesen mehrheitlich Werte innerhalb der normalen Grenzen auf (Sörensen 1985; Verplanck 1988). Die Latenzzeit, die beim VEP gemessen wird, bleibt bei Patienten normal, bis ernsthafte Schäden an der Papille entstehen (Corbett 1989). Es hat sich gezeigt, daß dieser Test nicht geeignet ist, um einen Verlust der Sehfähigkeit beim Patienten mit PTC zu entdecken oder langfristig zu dokumentieren (Radhakrishnan 1994). Ein guter Indikator für den Verlust des Sehvermögens ist die Überprüfung der Kontrastsensitivität (Wall, George 1991).

2.1.4.4 Bildgebende Diagnostik

Für die bildgebende Diagnostik werden üblicherweise CT oder MRT Bilder gemacht. Unter Berücksichtigung der Dandy-Kriterien (s. Tab. 1) erhält man bei Patienten mit PTC nur Normalbefunde.

Häufiger sind unspezifische Merkmale im CT wie schmale Ventrikel, eine leere Sella, die häufiger bei Patienten mit als ohne PTC auftritt, eine prominente Zisterna magna und dilatierte Nervi optici (Weisberg 1985). Bei einer Beurteilung der Ventrikelgröße in einem Vergleich von Patienten mit PTC und einer Kontrollgruppe traten allerdings keine einheitlichen Ergebnisse auf. In der Studie von Jacobsen wurden keine Anzeichen für kleinere Ventrikel ausgemacht, während Rothwell das Gegenteil fand (Jacobsen 1990; Rothwell 1994).

Das Auftreten von Sehverlusten, der schwersten Komplikation des PTC, ist allerdings nicht abhängig von Abnormalitäten im CT, denn Sehverlust tritt bei beiden Patientengruppen mit normalen und abnormalen CT Befunden auf (Weisberg 1985).

2.1.4.5 Lumbalpunktion

Für die Diagnose des PTC ist es unbedingt erforderlich, eine Lumbalpunktion (LP) im Liegen durchzuführen. Sie ist notwendig, um den Liquordruck zu messen und um den Liquor zu untersuchen. Denn wäre der Druck nicht erhöht oder würde der Liquor pathologisch veränderte Parameter aufweisen, wären die modifizierten Dandy-Kriterien nicht erfüllt. Die Diagnose des PTC wäre damit ausgeschlossen.

Der Liquor sollte kein erhöhtes Protein, einen normalen Glukosegehalt und normale Zellzahlen haben (Radhakrishnan 1994). Die Liquordruckerhöhung sollte für die Diagnose PTC über 25 cm H₂O liegen. Diese Druckuntergrenze ist in der Literatur für den PTC allgemein verbreitet, unter anderem weil Corbett 1983 gezeigt hat, daß bei übergewichtigen, aber auch normalgewichtigen, gesunden Probanden der Druck bis zu 25 cm H₂O betragen kann (Corbett 1983). Ein Druck zwischen 20-25 cm H₂O gilt als grenzwertig und unter 20 cm H₂O als normal. Würde man bei einem Patienten aufgrund seiner Symptome einen PTC vermuten, hätte aber keinen erhöhten Eröffnungsdruck, müßten wiederholte Messungen oder ein Monitoring über 30-60 Minuten durchgeführt werden (Gücer 1978).

2.1.4.6 Hämostaseologische Untersuchung

Zur Diagnosesicherung und zum Ausschluß einer Sinusthrombose sollte neben den bildgebenden Untersuchungen Folgendes untersucht werden: das gesamte Blutbild, eine komplette Gerinnungsuntersuchung mit Protein C, totalem und freiem Protein S, Fibrinogen, Antithrombin III, IgG und IgM Anticardiolipinantikörper und Faktor V Leiden. Desweiteren muß auch nach Parametern, die auf Infektionen oder Entzündungen hinweisen, gesucht werden, um andere Erkrankungen auszuschließen (Sussman 1998).

2.1.5 Verlauf und Prognose

Der Verlauf und die Prognose des PTC ist im Allgemeinen gutartig. Die Erkrankung hält einige Wochen bis zu mehreren Jahren an. Der einzige Faktor, der mit einem schlechten Verlauf des Sehvermögens zusammenzuhängen scheint, ist der Zeitraum vom Beginn der Hirndruckerhöhung bis zum Therapiebeginn, denn währenddessen wird Druck durch den Liquor auf den Sehnerven ausgeübt, und dadurch kann es zu irreparablen Schäden kommen (Radhakrishnan 1994).

In seiner Dissertation von 1989 über den PTC hat Nachbar ca. 1400 Fälle aus der Literatur zusammengetragen und ausgewertet (1989). Dadurch konnte er ein Kollektiv von mehreren Hundert Patienten betrachten und so seine Schlußfolgerungen auf ein Patientenkollektiv stützen, das um ein Vielfaches über denen anderer Untersuchungen liegt, deren Fallzahlen in der Regel deutlich unter 100 Personen liegen.

In dieser Arbeit hatte Nachbar von 861 Patienten Angaben zum Krankheitsverlauf und konnte diese auswerten. Die Krankheitsentwicklung war bei 605 Patienten gutartig. Bei diesen Patienten klang die Hirndrucksteigerung ohne Folgen ab. Die anderen 256 Patienten hatten verschiedene Komplikationen (1989).

Für den Langzeitverlauf lagen ihm Angaben von 729 Patienten vor. Der Verlauf orientierte sich an der Zeit, in der der intrakranielle Druck anhaltend auf Normalwerte zurückging. Bei 289 Patienten (39,5%) kam es innerhalb eines Monats zur Normalisierung des Drucks. Bei 348 Patienten (47,5%) war der Druck länger als einen Monat, aber kürzer als neun Monate erhöht. Ein chronischer Verlauf wurde 79-mal (11%) festgestellt. Bei 13 Patienten (2%) bestand eine unvollständige Remission. Die Anzahl der Spontanremissionen betrug 11% (Nachbar 1989).

Die Funktion des „Optischen Systems“ konnte von 861 Patienten aus der Literatur zusammengetragen nach mindestens zweimonatiger Beobachtungsdauer ausgewertet werden. Bei 124 Patienten (14,4%) gab es visuelle Beeinträchtigungen mit einer Persistenz der Symptomatik. Die häufigste Abweichung, eine Minderung der Sehleistung (Visus), wiesen 68 Patienten (7,9%) auf. Bei 36 Patienten (4,2%) war

anlässlich einer ophthalmoskopischen Kontrolle nach zwei Monaten eine Persistenz der Stauungspapille registriert worden. Bei 25 Patienten (2,9%) wurde eine Optikusatrophie festgestellt. Bei der Abschlußkontrolle mußte bei 11 Patienten (1,2%) eine Amaurose diagnostiziert werden (Nachbar 1989).

2.1.6 Ursachen und Zusammenhänge des PTC

In vielen Veröffentlichungen wird die mögliche Ursache des Pseudotumor cerebri mit einer Vielzahl von Faktoren in Zusammenhang gebracht, als da wären z.B. weibliches Geschlecht, gebärfähiges Alter, Übergewicht, Unregelmäßigkeiten bei der Menstruation, die Menarche (Greer 1964), eine Schwangerschaft (Keltner 1979), Einnahme oraler Kontrazeptiva (Bulens 1979), verschiedene endogene Ursachen wie Hypothyreose (Prendes 1977), Hyperthyreose (Dickman 1980), Hypervitaminose A und Therapie mit Tetracyclinen, Nitrofurantoin und Corticosteroiden (Fishman 1984; Radhakrishnan 1986).

Diese Feststellungen basieren jedoch häufig auf retrospektiven, unkontrollierten Fallstudien mit nur kurzen prospektiven Beobachtungen und mit nur wenigen Probanden. Weiterhin sind Daten, die von Patientenkollektiven aus Krankenhäusern oder Universitätskliniken kommen, gewöhnlich beeinflusst durch ein vorselektiertes Patientenkollektiv, das meist einen fortgeschrittenen oder komplizierten Krankheitsverlauf hat (Radhakrishnan 1992).

In der Literatur zum PTC werden verschiedene mögliche Ursachen beschrieben und diskutiert, aber eine pathophysiologische Erklärung der Erkrankung, die auf alle Patienten zutrifft, gibt es bis heute nicht (Corbett, Digre 2002). Das kann darin begründet liegen, daß es gut möglich ist, daß die Diagnose PTC mehrere verschiedene Krankheiten beinhaltet (Johnston 1974b). Hachinski schreibt in einer Veröffentlichung: „Pseudotumor cerebri, ein eindrucksvoll klingender Name, der viel hat von Pseudo und wenig von Tumor.“ (1986). Diese Aussagen zielen auf die Uneinheitlichkeit des Erkrankungsbildes des PTC. Bestimmte Symptome (s. Tab. 3) und Zusammenhänge sind in der Literatur belegt, ansonsten umgeben den PTC viele

Veröffentlichungen mit vielen Fallstudien, die in der Dissertation von Nachbar aufgeführt sind (Nachbar 1989).

Einige der dem PTC zugeschriebenen Merkmale werden in der Literatur immer wieder beschrieben, so daß die Beobachtung, daß es meistens junge, weibliche und übergewichtige Patientinnen sind, in der Literatur allgemein anerkannt ist (Radhakrishnan 1992; Giuseffi 1991).

In einer Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt (Donaldson 1981a; Donaldson 1981b), daß übergewichtige Frauen deshalb öfter an einem PTC erkranken, weil sie höhere Estronespiegel haben, die eine Steigerung der Liquorproduktion bewirken. Bei Estronen handelt es sich um ein umgewandeltes Hormon der Androstendione, das von den Adipozyten (Edman 1978; Nimrod 1975) produziert wird, die mit der Zunahme des Gewichts ansteigen und somit auch der Estronespiegel. Dieser Anstieg der Estrone könnte auch die Unregelmäßigkeiten in den Menstruationszyklen erklären, von denen häufig in Studien berichtet wird (Donaldson 1981a; Donaldson 1981b).

Es wurde oft eine deutliche Gewichtszunahme ungefähr ein halbes Jahr vor der Diagnose des PTC beobachtet (Digre 1984; Ireland 1990). In einer Studie von Giuseffi mit 50 Patienten und 100 Kontrollpersonen wurde bestätigt, daß Übergewicht, kürzliche Gewichtszunahme, Sehstörungen, intrakranielle Geräusche, Doppelbilder, Sehfeldverlust und retrobulbäre Schmerzen häufig mit dem PTC assoziiert sind (Giuseffi 1991). Der Verschlechterung der Sehfähigkeit ging eine Gewichtszunahme ungefähr ein Jahr vor der Diagnose voraus (Wall, George 1991).

Allerdings fand Giuseffi keinen Beweis für einen Zusammenhang von Pseudotumor cerebri mit anderen medizinischen Vorkommen wie Schwangerschaft oder Einnahme bestimmter Medikamente. Weder eine Eisenmangelanämie noch Schilddrüsendysfunktionen wurden häufiger bei Patienten mit PTC als in der Kontrollgruppe beobachtet. Auch ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem PTC und Einnahme oraler Kontrazeptiva, Corticosteroiden oder Antibiotika feststellen (Giuseffi 1991).

In der nachfolgenden Auflistung werden Ursachen und Zusammenhänge, die mit der Entstehung des PTC diskutiert werden und in mehreren Veröffentlichungen beschrieben wurden, von Sussman, Sarkies und Pickard nach ihrer Relevanz zusammengestellt (1998).

Bestätigte Ursachen:

Übergewicht, kürzliche Gewichtszunahme, weibliches Geschlecht im Erwachsenenalter, systemische Hypertension

Mögliche Ursachen:

Zerebral venöser Verschuß, prothrombotische Gerinnungsstörungen, kraniale venöse Hypertension, kardiogene oder pulmonale Rechtsherzinsuffizienz, arteriovenöse Fehlbildung, geistige Behinderung seit der Geburt

Hämatologische Faktoren: Leukämie, Eisenmangelanämie, Polycytämie, Myelom

Entzündliche Prozesse: Otogener Hydrozephalus, Mastoiditis, Sarkoidose, Behçet Syndrom

Kopfverletzung, Schwangerschaft, Guillain-Barré-Syndrom, Zustand nach einer Meningitis, Zustand nach subarachnoidaler Blutung, erhöhtes Liquorprotein, erhöhter Fließwiderstand über die Arachnoidalzotten

Endokrine Faktoren: Morbus Addison, Hypoparathyroidismus, Hyper- und Hypovitaminose A

Medikamenteneinnahme: Tetracyclin, Nalidixinsäure, Lithium, Danazol, Ethinyloestradiol, Amiodaron, anabolische Steroide, Cortikosteroid Entzugserscheinungen

Mögliche Ursachen, die nicht durch Fallkontrollstudien bestätigt wurden:

Hypoparathyroidismus bei Kindern, Schilddrüsen-Substitutionstherapie, Indometacin, Ketoprofen, Nitrofurantoin, familiäres Auftreten

Ursachen, die nicht länger als relevant angesehen werden:

Menarche, Menstruationsunregelmäßigkeiten, Schilddrüsenabnormalitäten, orale Kontrazeptiva, Diabetes, Multivitaminpräparate

2.1.7 Theorien zur Pathophysiologie des PTC

Das Krankheitsbild des Pseudotumor cerebri basiert auf der Druckerhöhung des Liquors. Um diese Druckerhöhung zu erklären, sind verschiedene pathophysiologische Theorien in Studien untersucht worden und stehen weiterhin zur Diskussion (Fishman 1980; Walker 2001), denn die Ätiologie des PTC ist bis heute nicht ausreichend geklärt, und es scheint höchst unwahrscheinlich, daß trotz phänomenologischer Einheitlichkeit der pathophysiologische Mechanismus des PTC bei den verschiedenen Zusammenhängen der gleiche ist (Ahlskog 1982; Fishman 1984).

Zur Erklärung des Hirndruckanstiegs geht man davon aus, daß sich das normale, erwachsene Gehirn in einem festen Raum mit drei nahezu nicht komprimierbaren Elementen, dem Gehirngewebe, dem Liquor und dem Blut befindet. Eine Zunahme eines der Elemente oder die Addition eines anderen Elements (z.B. eines Tumors) führt zum Anstieg des intrakraniellen Drucks. Daraus folgt, daß erhöhter intrakranieller Druck durch ein gesteigertes Blutvolumen und angestiegenes Liquorvolumen durch eine erhöhte Produktion und/oder eine verminderte Resorption oder durch ein Gehirnödem entstehen kann (Ahlskog 1982; Sussman 1998).

Johnston entwickelt die Theorie, daß sich die Resorption des Liquors in den Arachnoidalzotten aufgrund der Aufhebung der Druckdifferenz zwischen Liquor und

dem Sagittalen Sinus superior vermindert (1973; 1974a). Dafür gibt es durchaus Anhaltspunkte: In einer Studie mit 15 Patienten, die an einem PTC erkrankt waren, ermittelte Janny 12 Patienten mit einem Resorptionsdefekt (1980). Auch die Erhöhung der Ausflußresistenz durch eine Erhöhung des Drucks in den Sinus und der dadurch bedingte Anstieg des Liquordrucks wird mehrfach dargestellt (Janny 1981; Johnston 1991; Reikate 1992). Der Druck des Liquors muß dann ansteigen, um den Druckgradienten wiederherzustellen. Dies ist notwendig, damit der Liquor über die Arachnoidalzotten in das venöse System fließen kann (Dean 1996).

„Die Produktion des Liquors scheint nicht anzusteigen und ist für den Anstieg des intrakraniellen Drucks nicht verantwortlich“, beobachtete Janny (1981). Eine Hypersekretion des Liquors müßte sehr hoch sein, um das Syndrom des PTC auszulösen. Normalerweise hat der Liquorabsorptionsmechanismus eine große Reserve. Bei dem Versuch, experimentell das intrazerebrale Volumen beim gesunden Menschen zu erhöhen, ist der intrakranielle Druck nur auf Werte um 20 cm/H₂O angestiegen (Katzman, Hussey 1970). Durch die angestiegene Menge Liquor und den dadurch erhöhten intrakraniellen Druck muß der Liquor räumlich expandieren. Die Ausdehnung ist aber limitiert durch die rigiden kranialen und spinalen Kompartimente. Die subarachnoidalen Räume aber können sich in die Scheiden der spinalen Nervenwurzeln, in die Nervenscheiden der Nervi optici (löst das Papillenödem aus) und in die Sella Turcica (bewirkt das „empty sella syndrome“) ausdehnen (Foley 1974; Weisberg 1975).

Die Ursache des gesteigerten, zentral venösen Drucks (ZVD) bei Patienten mit idiopathischem PTC ist noch unklar. Auch der Zusammenhang der typischen Patientenrisikogruppe – junge, übergewichtige Frauen - mit der Erhöhung des zentralen venösen Drucks ist noch unbekannt. Bekannt sind aber pathophysiologische Mechanismen, wodurch es bei übergewichtigen Personen immer wieder zu einer Erhöhung des zentralen venösen Drucks kommt. Diese Personen neigen zu einer Kardiomyopathie und dadurch zu einer Herzinsuffizienz. Dadurch steigt dann der ZVD an (Alaudin-din 1990). Ein weiterer möglicher

Mechanismus ist das Schlaf-Apnoe-Syndrom mit gesteigerter Atemarbeit und einer respiratorischen Azidose mit rechtsseitiger Herzinsuffizienz und erhöhtem ZVD (Carroll 1975; Whyte, Douglas 1991). Ebenfalls wird vermutet, daß gesteigerte systemische venöse Drücke sekundär durch einen Anstieg des intra-abdominalen Drucks entstehen können, so daß der pleurale Druck ansteigt und daraus eine Minderung des venösen Rückstroms vom Gehirn zum Herz folgt (Sugerman 1995).

Es gibt viele Veröffentlichungen, in denen diskutiert wird, ob der Grund für die Hirndrucksteigerung in den meisten Fällen von PTC in duralen Sinusthrombosen liegt (Zuidema 1954). Dank zunehmender Verfügbarkeit der MR-Angiographie konnten bei mehreren Patienten Sinusthrombosen nachgewiesen werden, die zunächst als PTC diagnostiziert wurden (Dormont 1994). Woodhall vermutete schon 1939, daß bei Verschlüssen des Sinus Transversus ein PTC ausgelöst werden kann. Ray und Dunbar untersuchten 1951 vier Patienten, die an einem PTC erkrankt waren mit einer Venographie des Sinus Sagittalis Superior und fanden Thrombosen in den unteren Hälften der Sinus Sagittalis Superior (SSS) und der dominanten Sinus Transversus. Sie ermittelten in den Sinus einen Normaldruck von 100-150 mm NaCl. Bei ihren Patienten war der Druck im Sinus Sagittalis Superior 200-500 mm NaCl. 1967 untersuchten Gills et al. Thrombosen des rechten Sinus Transversus bei vier Patienten, bei denen sich auch der Symptomenkomplex des PTC zeigte. Die Studie von King mit neun PTC-Patienten zeigt erhöhten Druck im SSS und in den proximalen Sinus Transversus, allerdings ohne einen vollständigen Verschuß aufzuweisen. Das Ergebnis der Studie ließ vermuten, daß einige Patienten mit PTC eine Ausflußbehinderung in den Sinus Transversus haben (King 1995).

Der Druckgradient zwischen dem Liquorraum und dem SSS variiert zwischen +2 bis +6 mmHg. Dieser wurde bei Patienten unter Narkose in Rückenlage gemessen (Belabid 1974). Unter normalen Umständen ist der Druck in den SSS ungefähr gleich Null, wenn der Kopf auf der gleichen Höhe wie der rechte Vorhof des Herzens ist. Steigt dann der venöse Druck aufgrund einer Verengung der Sinus Transversus im SSS an, nimmt die passive Resorption des Liquors ab und der intrakranielle Druck

steigt an. Das konnte bei duralen Sinusthrombosen beobachtet werden (Marr, Chambers 1961).

Karahalios und King gingen vor wenigen Jahren der Tatsache nach, daß bei ungefähr 50-80% der Patienten mit dem klinischen Bild einer isolierten intrakraniellen Hypertension eine Zerebrale Venen-Thrombose (CVT) vorliegt, wenn die Patienten mit bildgebenden Verfahren wie der zerebralen Venographie untersucht werden (Karahalios 1996; King 1995). Darüber hinaus gibt es neuere Beweise, daß Übergewicht zu Hyperkoagulabilität und zum Risiko venöser Thrombosen führen kann, und zwar hauptsächlich durch einen Anstieg der Plasmakonzentration von Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) mit konsequenter Hypofibrinolyse (Juhan-Vague 1987; Margaglione 1997; Wiman 1995).

Der Grund für die Ausflußbehinderung sind vermutlich Thrombosen. Es gibt zahlreiche Berichte von kompletten Verschlüssen des Sinus Transversus aufgrund von Thrombosen (Horton 1992). Bei Nachweis einer kompletten Stenose eines Sinus sollte der Patient allerdings nach den Dandy-Kriterien von der Diagnose PTC ausgeschlossen werden. Es zeigte sich, daß 55% der Patienten mit einem PTC in einer intraoperativen Untersuchung Granulationen der Venenwand und intramurale thrombotische Veränderungen aufwiesen, auch teilweise unter Einbeziehung der Arachnoidalzotten, was zu einer Liquorabsorptionsstörung mit einer Erhöhung des Liquordrucks führten (Foley 1955; Davidoff 1956). „Falls murale Thrombosen in den Sinus Transversus der Grund für den Pseudotumor sind, ist es notwendig eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei jungen übergewichtigen Frauen zu untersuchen.“ (King 1995).

2.1.8 Therapie des PTC

2.1.8.1 Therapeutische Prinzipien

Die Therapie verfolgt das Ziel, den Liquordruck unter 20 cm H₂O zu senken, die Symptome zu hemmen und einen Sehnerv- oder Netzhautschaden zu vermeiden (Corbett 1989). Das wird häufig durch eine Gewichtsreduktion und wiederholte Lumbalpunktionen erreicht. Wenn es dadurch nicht gelingt, langfristig den Druck zu senken, müssen die Patienten mit Medikamenten behandelt werden. Als letzte Maßnahme kann man chirurgische Eingriffe (Opticusfenestration, Shuntanlage) in Erwägung ziehen.

Hat der Patient zwar einen erhöhten Druck, aber ein normales Sehvermögen und keine Kopfschmerzen, ist es vertretbar, den Verlauf ohne Therapie zu beobachten. Diese sollte aber sofort eingeleitet werden, wenn Kopfschmerzen oder Sehverluste auftreten (Hermann 1991).

Der Verlauf der Therapie wird durch die regelmäßige Dokumentation des Liquordrucks, des Papillenödems, der Perimetrie und des Visus kontrolliert. Ungefähr 40% der Axone des Nervus Opticus können zerstört sein, bevor ein Gesichtsfelddefekt entdeckt wird (Quigley 1982).

Tab. 4: Therapie des primären PTC Syndroms (Mod. nach Wiethölter 1993)

Krankheitsverlauf	Therapie
Grundsätzlich	Gewichtsreduktion
Erstmanifestation (ohne Visusabfall)	Lumbalpunktion (LP) mit Ablassen von 20-50 ml Liquor
Erstmaliges Rezidiv (ohne Visusabfall)	Wiederholte LP, Kontrolle im beschwerdefreien Intervall
Erstmanifestation/ erstmaliges Rezidiv (mit Visusabfall)	Wiederholte LP, LP-Kontrolle einmal pro Woche Visus-Funduskontrolle 3-4-mal pro Woche
Zweites Rezidiv, keine anhaltende Drucksenkung nach LP (mit Visusabfall)	Wiederholte LP, täglich, falls toleriert, Acetazolamid (Diamox) 1g/die p.o. Furosemid (Lasix) 250mg/die p.o. Visus-Funduskontrolle 3-4-mal pro Woche
Keine anhaltende medikamentöse Drucksenkung (mit Visusabfall)	Optikusscheidenfenestration, Lumboperitonealer Shunt

2.1.8.2 Lumbalpunktion

Um den erhöhten Liquordruck sofort zu senken, wendet man eine Lumbalpunktion (LP) an. Ungefähr 30% der Patienten profitieren bereits von der ersten diagnostischen LP (Fishman 1995). Klingen die Symptome nach der ersten Punktion ab, ist vorerst keine weitere Therapie notwendig. Bleiben die Symptome erhalten, sollte man weitere LP, etwa 2-4-mal pro Woche durchführen, bevor man ein anderes Therapieverfahren wählt (Radhakrishnan 1994). Die Anzahl der Punktionen ist vom individuellen Fall abhängig. Wichtig ist es, die Bereitschaft für weitere Punktionen bei den Patienten zu stärken, denn manche Patienten würden lieber einen Sehverlust riskieren, als eine Reihe von LP zu ertragen (Wall 1991).

Es ist bis heute nicht eindeutig geklärt, warum oftmals eine Besserung der Symptome nach einer LP lange Zeit anhält, da die Liquormenge, die bei der Punktion entnommen wurde, nach ca. zwei Stunden wieder aufgefüllt ist. Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen. Entweder bleibt durch die LP ein Leck erhalten, oder eine Erniedrigung des intrakraniellen Drucks bewirkt eine Dekompression der Arachnoidalzotten und dadurch eine verbesserte Absorption (Radhakrishnan 1994).

2.1.8.3 Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie nimmt man gewöhnlich einen Carboanhydrasehemmer wie Acetazolamid (Diamox), um den Liquordruck zu senken. Das Medikament wirkt über eine Reduktion der Liquorproduktion. Ob diese Reduktion der Liquorproduktion klinisch von Bedeutung ist, ist bis heute umstritten. Nach Rubin wirkte das Acetazolamid nur ungefähr 30 Minuten im Anschluß an eine intravenösen Injektion (Rubin 1966). Gücer beobachtete mittels intrakranieller Langzeitdruckmessung unter Gabe von 4 g Acetazolamid pro Tag ein Absinken des Liquordrucks (Gücer 1978).

Gibt man den Patienten allerdings eine zu hohe Dosis, kann es zu Nebenwirkungen wie Kribbelparästhesien, Schläfrigkeit, metabolischer Azidose und verändertem Geschmack kommen (Radhakrishnan 1994). Zur Behandlung wird hier eine Dosis

von 250 mg viermal am Tag empfohlen, die auf 500 mg viermal am Tag gesteigert werden kann. Bei der langwirkenden Form des Medikaments (Diamox Sequels) treten weniger Nebenwirkungen auf (Lichter 1981).

Als alternative Medikamente wurden bisher Thiaziddiuretika, Furosemid und Digoxin angewendet. Bisher habe, so Corbett, aber kein randomisierter prospektiver Versuch bewiesen, daß ein Medikament besser sei als das andere (1989).

Falls bei Patienten unter der Gabe von einem Acetazolamid die Symptome nicht besser werden oder die Nebenwirkungen zu stark sind, kann man einem Patienten auch ein Corticosteroid geben. Mit einer Dosis von 40-60 mg Prednison am Tag sollten sich die Symptome in 10-14 Tagen bessern. Danach muß das Medikament aber noch für zwei Wochen weitergenommen werden. Das Corticosteroid kann den intrakraniellen Druck zwar schnell senken (Hoffman 1986), aber eine längere Einnahme kann zu einem Wiederkehren der Symptome, einem chronischem Verlauf der intrakraniellen Hypertension und zum Papillenödem führen (Johnston, Paterson 1972). Klinische Studien vermuten, daß der Nutzen einer kurzen Corticosteroid Therapie unter engmaschiger Kontrolle die Negativeffekte der Therapie überwiegt (Ahlskog, Neill 1982; Corbett, Thompson 1989; Wall, George 1991).

2.1.8.4 Gewichtsreduktion

Es hat sich gezeigt, daß bei vielen übergewichtigen, meist weiblichen PTC-Patientinnen eine Gewichtsreduktion eine Besserung der Symptome bewirkt (Amaral 1987; Newborg 1974; Noggle 1986). Da es sehr schwer ist, das Gewicht zu reduzieren und vor allem über längere Zeit ein reduziertes Gewicht zu erhalten, wurde bei einigen sehr übergewichtigen Frauen in einer Studie ein operativer Eingriff vorgenommen. In dieser Arbeit wurden 8 Frauen beschrieben, denen operativ der Magen verkleinert wurde nach der Methode der Y-Roux-Anastomose (Pories1992; Surgerman1992; Yale1989). Die Frauen haben nach der Operation abgenommen und hatten reduzierte Liquordrücke, eine Rückentwicklung des Papillenödems, eine Besserung oder ein Verschwinden der Kopfschmerzen, keine

neurologischen Komplikationen mehr und ein normales Gewicht, auch noch Jahre nach der Operation (Sugerman 1995). Ebenfalls konnten Erfolge mit dem „gastric banding“, einem modernen Operationsverfahren, gezeigt werden (Surgerman 2002).

2.1.8.5 Chirurgische Behandlung

Für die Beurteilung der Therapie und des Verlaufs des PTC ist es wichtig, daß der Ophthalmologe die visuellen Funktionen kontrolliert, mit einer regelmäßigen Fundusphotographie dokumentiert und eng mit dem Neurologen zusammenarbeitet.

Im Allgemeinen ist die Entscheidung für eine Operation nicht abhängig von der Frequenz der Sehbeeinträchtigungen, der Präsenz von Doppelbildern, des Ergebnisses des VEP oder der Höhe des intrakraniellen Drucks, sondern von der Größe des Gesichtsfelddefekts und der Sehschärfe (Corbett, Thomson 1989). Die Druckwerte des Liquors sind starken tageszeitlichen Schwankungen unterworfen und somit kein zuverlässiger Parameter (Coffey et al. 1982).

Es ist wichtig zu betonen, daß bei vielen Patienten mit PTC die Symptome selbstlimitierend sind, obwohl der intrakranielle Druck und die Ausflußresistenz erhalten bleiben. Eine Operation sollte man nur bei den Patienten durchführen, bei denen die Sehleistung rapide abnimmt, die die Medikamente nicht vertragen, die ein Papillenödem, einen Sehfeldverlust und schwere Kopfschmerzen haben und nicht mehr auf die Medikamente ansprechen (Sussman 1998).

Eine Operationsmöglichkeit ist die chirurgische Dekompression des Sehnerven (Hupp 1991). Lange Zeit war in der neurologischen und neurochirurgischen Literatur bei Patienten mit einem PTC das Anlegen eines Lumboperitonealen Shunts die Therapie der Wahl (Johnston 1988). Aber die Therapie mit einer Shuntanlage ist nicht unumstritten. Shuntanlagen bergen das Risiko von Komplikationen und des Versagens. In einer Studie mit 37 Patienten wurden 73 lumboperitoneale, 8 ventriculoperitoneale, 1 ventriculoatrialer und 1 ventriculojugularer Shunt angelegt. Die durchschnittliche Anzahl von Shuntoperationen war 2,2 pro Person. Die Streubreite reichte von einer Shuntoperation bei 18 Patienten bis zu sieben

Operationen bei einem Patienten. Der häufigste Grund für eine Shuntrevision war ein Versagen des Shunts. Dies zeigte sich durch wiederauftretende Papillenödeme oder ein Ansteigen des Liquordrucks bei den LP.

Die durchschnittliche Zeit bis zum Versagen des Shunts betrug 9 Monate mit einer Streuung von einem Tag bis zu 15 Jahren. Anzeichen von Shuntkomplikationen waren Niedrigdruckkopfschmerzen, beobachtet in 14 Fällen, Infektionen und abdominelle Schmerzen in jeweils drei Fällen. Zwei Patienten litten an radikulären Schmerzen, zweimal gab es operative Komplikationen, und ein Patient hatte ein Liquorleck. Eine überraschende Anzahl der Patienten erfuhr keine Besserung der Sehfähigkeit nach der Operation. Die durchschnittliche Rate der Komplikationen betrug in dieser Studie 82%. Die Anzahl der Shuntversager betrug 48% (Rosenberg 1993). Rosenberg schließt mit dem Resümee, daß weitere Langzeitstudien benötigt würden, sie aber die Fenestration der Sehnervenscheide für die Therapie der Wahl bei Patienten mit PTC und Sehverlust hielt (Corbett 1988; Galbraith 1973; Hupp 1987; Sergott 1988).

In einer anderen Arbeit wird von 30 Patienten berichtet, die aufgrund ihres PTC eine Shuntanlage bekamen. Die Kopfschmerzen verbesserten sich bei 82% der Patienten, und die Papillenödeme bildeten sich bei 96% der Patienten zurück. In dieser Studie bezieht man sich auf drei vorher erschienene Studien, in denen man ähnlich gute Ergebnisse beobachtete (Cornblath, Miller 1989; Eggenberger 1996; Johnston 1988). Das Resümee aus dieser Studie ist, daß ein lumboperitonealer Shunt eine effektive Therapie zur Senkung des intrakraniellen Drucks bei Patienten mit PTC sei. Die Anlage eines Liquorshunts sei sicher und höchst effektiv für die Behandlung von Sehverlust und Kopfschmerzen, die durch den PTC ausgelöst werden (Richard 1997).

Eine Fenestration der Sehnervenscheide von einem medial transkonjunktivalen Zugang aus etabliert sich immer mehr als chirurgische Behandlungsmethode erster Wahl bei Sehverlust aufgrund eines PTC (Hupp 1991). Einige der Patienten zeigen schon nach einer unilateralen Operation eine Besserung der Kopfschmerzen oder des bilateralen Sehvermögens (Kelman 1991). Andere Patienten brauchten zwei oder

drei Dekompressionsoperationen des Sehnerven (Anderson, Flaharty 1992; Spoor 1991). „Bei Patienten mit PTC und Sehstörungen sollte ohne Verzögerung eine Fenestration der Sehnerven durchgeführt werden“ sagt Radhakrishnan (1994). Die Komplikationen dieser Operation sind Pupillendysfunktionen, peripapilläre Hämorrhagien, Chemosis und chorioretinale Narben (Spoor 1991).

3 Methodik

3.1 Untersuchungsteilnehmer

Das Probandenkollektiv besteht aus Patienten und Patientinnen, die aufgrund des PTC in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums in Münster behandelt wurden. Das Kollektiv umfaßte ursprünglich 48 Patienten. Von den 48 Patienten waren vier nicht bereit an der Studie teilzunehmen. Da einige Patienten schon mehrere Jahre nicht mehr in der Klinik behandelt wurden und auch durch ein schriftliches Nachfragen bei den entsprechenden Einwohnermeldeämtern ihrer damaligen Heimatorte kein aktueller Aufenthaltsort zu ermitteln war, konnten 12 Patienten nicht mehr erreicht werden. Einer der Patienten war verstorben (nicht aufgrund des PTC), und zwei Patienten waren aufgrund ihrer Parameter nicht für diese Studie geeignet. So bleibt ein Probandenkollektiv zur Erhebung der Gerinnungsparameter von 27 Patientinnen und zwei Patienten. Im folgenden wird nur noch von 29 Patienten gesprochen. Diese Patienten waren im Zeitraum von 1994 bis zum Herbst 2001 zur Behandlung in der Klinik gewesen. Sie stammen aus dem gesamten Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Münster.

Die Patienten, die während des Erhebungszeitraumes stationär in der Klinik waren, wurden dort besucht. Mit den anderen Patienten wurde per Brief oder telefonisch Kontakt aufgenommen und ein Termin in der Poliklinik für Neurologie in Münster oder bei den Patienten zuhause vereinbart.

3.2 Kontrollgruppe

Zur Aufstellung der Kontrollgruppe wurde bei 41 Personen Blut entnommen und genauso weiterverarbeitet wie bei den Patienten. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, Personen zu finden, die ähnliche Charakteristika wie die Patienten besaßen, wie z.B. eine Übereinstimmung beim Geschlecht, einen ähnlichen BMI und Einnahme von Kontrazeptiva.

3.3 Krankheitsanamnese der Patienten

Mit Hilfe eines auf die Thematik des PTC erstellten Fragebogens (s. Anhang) wurden in einem Gespräch die Patientenanamnese, die Symptome und der Verlauf der Erkrankung erfragt und dokumentiert.

In dem Fragebogen wurde nach Zusammenhängen und Risikoparametern für die Entstehung des PTC und für Thrombosen gefragt wie Übergewicht, Zigarettenkonsum, Bewegungsmangel, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Hypertonie und einer positiven Familienanamnese für thrombotische Ereignisse. Aus dem Körpergewicht und der Größe der Patienten wurde der BMI errechnet. Eine erfolgte oder bestehende Schwangerschaft während des PTC und Einnahme bestimmter Medikamente war ebenfalls Ziel der Befragung.

Für die Symptome und den Verlauf des PTC wurde speziell nach den Ursachen geforscht, die in der Literatur (s. Abschnitt 2.1.6) allgemein mit dem PTC in Verbindung stehen. Ein besonderes Interesse galt der Frage nach dem ersten Symptom, durch das der Patient auf die Erkrankung aufmerksam wurde. Es wurde nach der Höhe des Drucks der Liquorpunktionen und der Art der Therapie gefragt.

3.4 Blutentnahme

Bei den Patienten wurde nach Hautdesinfektion mit Neo-Kodan farblos (Firma Schülke & Mayr) und einer kurzen Blutstauung Blut mit einem Butterfly-21 in folgender Reihenfolge aus der Cubitalvene entnommen: Zuerst eine große EDTA-Monovette (Monovetten der Firma Sarstedt) à 9 ml. Im Anschluß daran erfolgte die Entnahme von vier Citratmonovetten à 5 ml und einer Serummonovette à 7,5 ml. Nach Beendigung der Blutentnahme wurde der Butterfly entfernt. Die vier Citratmonovetten wurden umgehend 10 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert (Heraus Minifuge RF). Das Plasma im Überstand wurde danach mit einer 1000 µl Eppendorf-Pipette in sterile Monovetten mit Schraubverschluß

pipettiert, die dann bei -20°C gelagert wurden. Das Serumröhrchen wurde nach einer Stunde ebenfalls zentrifugiert, das Serum abpipettiert und eingefroren. Aus dem Blut der EDTA-Monovette wurde die DNA isoliert und eingefroren.

Bei den Probanden, bei denen zu Hause Blut abgenommen wurde, sind die vier Citratmonvetten ebenfalls sofort zentrifugiert worden (mit Hilfe einer transportablen Zentrifuge der Firma Heraeus). Das Citratplasma ist danach für den Transport in einer Kühlbox mit Trockeneis (der Firma Kohlensäure Werke Deutschland GmbH) bei -73°C eingefroren worden. Die Serummonovette und die EDTA-Monovette wurden dann im Labor der Klinik aufbereitet und wie das Citratplasma bei -20°C gelagert. Für diese Dissertation wurde nur das Citratplasma benötigt.

3.5 Analyse der Blutproben

Das eingefrorene Citratplasma der Probanden und der Kontrollgruppe wurde mit Trockeneis gekühlt und in ein Speziallabor für Hämostaseologie (Adresse: Universitätssingel 50, 6229 ER Maastricht, Niederlande) nach Maastricht in den Niederlanden gebracht.

Diese Arbeitsgruppe der Universität Maastricht hat eine Methode entwickelt, mit der man Parameter und Faktoren der Gerinnungskaskade bestimmen kann, die eine erhöhte Gerinnungsaktivität des Blutes zeigen sollen. Diese Methoden sind zum einen das Endogene Thrombin-Potential, die Thrombin-Antithrombin-Komplexe und die Prothrombinfragmente 1+2. Diese Parameter sollen im Blutplasma von Patienten mit einem PTC im Rahmen dieser Dissertation untersucht und ausgewertet werden.

3.5.1 Das Endogene Thrombin-Potential (ETP)

Die Endstrecke sowohl der intrinsischen als auch der extrinsischen Koagulationskaskade ist die Aktivierung von Thrombin, das aus Prothrombin mittels enzymatischer Spaltung durch den Faktor Xa entsteht. Thrombin fördert die

Thrombozytenaggregation und katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrinmonomere, die dann zu Fibrin polymerisieren können (Müller-Berghaus 1998).

Die Thrombinbildung ist abhängig von einem komplexen enzymatischem Mechanismus, und alle Umstände, die eine Senkung der Thrombinbildungskapazität bewirken, haben einen antithrombotischen Effekt sowie eine gesteigerte Thrombinbildungskapazität eine stärkere Gerinnung verursacht. Die Thrombinbildungskapazität des Plasmas ist eine der bestimmenden Größen der Hämostase.

In einem Gefäßabschnitt, in dem ein Gerinnungsprozeß abläuft, bestimmt die Anzahl der natürlichen Substratmoleküle, die vom Thrombin gespalten werden können, den Grad der thrombotischen Antwort. Falls genügend Substrat für das Thrombin zur Verfügung steht, ist die Anzahl der umgewandelten Moleküle proportional zur Konzentration des Enzyms und zu der Zeit, die es aktiv ist, und somit zur Fläche unter der Thrombin-Zeit Kurve. Diese Fläche zeigt die Menge des natürlichen Substrates an, das potentiell umgewandelt werden kann. Es bestimmt das Ausmaß des möglichen plasmatischen Gerinnungsablaufes. Dieses Potential wird Endogenes Thrombin-Potential (ETP) genannt (Hemker et al. 1993). Der Wert, der für die Beurteilung des Parameters als Mittelwert dient, ist für das ETP mit 100% angegeben (Hemker, Béguin 1995).

Dieses Endogene Thrombin-Potential hat sich als ein Parameter für die Kontrolle der plasmatischen Hyperkoagulabilität und zum Monitoring bei einer antikoagulativen Behandlung bewährt (Wielders, Mukherjee, Michiels et al. 1997).

3.5.2 Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT)

Das Thrombin ist ein zentraler Faktor des Gerinnungssystems. Die Inaktivierung des Thrombins erfolgt durch die Bindung mit Antithrombin, wobei die Thrombin-Antithrombin-Komplexe entstehen. Diese Komplexe sind somit ein indirektes Maß der Thrombinbildung und damit der Gerinnungsaktivität.

Der Referenzbereich für TAT liegt zwischen 1,0-4,1 $\mu\text{g/l}$. Eine erhöhte Konzentration der TAT deutet auf eine vorliegende Hyperkoagulabilität hin (Wagner, Dati 1998).

3.5.3 Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2)

Bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin werden die Prothrombinfragmente 1+2 abgespalten. Sie sind ein indirektes Maß für die Thrombinbildung und damit für die Gerinnungsaktivität. Der Referenzbereich für F1+2 liegt bei 0,4-1,1 nmol/l. Eine Erhöhung dieses Wertes weist auf eine vorliegende Hyperkoagulabilität hin (Wagner, Dati 1998).

Das ETP ist ein Marker, der die potentielle Kapazität des Plasmas darstellt, Thrombin zu produzieren. Das TAT und das F1+2 sind Marker, die anzeigen, daß die Bildung und der Abbau des Thrombins im Patienten wirklich ablaufen.

3.5.4 Messung von Endogenem Thrombin-Potential im Plasma

Materialien:

Defibriniertes Plasma:

550 μl Plasma wird gemischt mit 11 μl Ancrod (50 U/ml) und 10 Minuten auf 37°C erwärmt. Dann wird das Plasma auf 0°C abgekühlt und das Geronnene durch Wickeln um einen Spatel entfernt.

R-TF:

Reagenzglas mit 500 μl von 6 nM wurde verdünnt auf 3 nM durch Hinzufügen von 500 μl

	Puffer A (20 nM Hepes, 150 mM NaCl, pH 7,35)
Actin-FSL:	Die Stammlösung war 2 $\frac{1}{2}$ -mal verdünnt zu 3 nM durch Addition von 500 μ l Puffer A (American Dade, Aguada, Puerto Rico).
S + Ca:	3 mM DEMZ-Gly-Arg-pNA (<i>batch</i> GDN 115-e), 100 mM CaCl ₂ in Wasser

Experiment:

Das Experiment wurde mit dem Cobas Fabas durchgeführt. Proben von 80 μ l Plasma wurde gemischt mit 20 μ l r-TF oder Actin-FSL. Nach 30 Sekunden (extrinsisches System) und 180 Sekunden (intrinsisches System) wurde die Reaktion durch Hinzufügen von 20 μ l S + Ca gestartet. Über 15 Minuten wurden die Ergebnisse alle 30 Sekunden bei 405 nm abgelesen. Die Temperatur bei der Reaktion betrug T = 37°C.

3.5.5 Messung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen im Plasma

Der Test wurde mit dem Set „Enzygnost® TAT micro“ von Dade Behring, OWMG15, Lot Nummer 542409 durchgeführt. Der Testverlauf wurde ausgeführt wie in der Anleitung beschrieben. Jede Plasmaprobe wurde zweimal untersucht und, in jedem Ablauf wurden vier Standards, eine Kontrolle und ein Normal Pooled Plasma (NPP) bestimmt.

3.5.6 Messung von Prothrombinfragment 1+2

Der Test wurde mit dem Set „Enzygnost® F1,2“ von Dade Behring, OWVV11, Lot Nummer 542108 durchgeführt. Der Testverlauf wurde ausgeführt wie in der Anleitung beschrieben. Jede Plasmaprobe wurde zweimal untersucht, und in jedem Ablauf wurden vier Standards, eine Kontrolle und ein Normal Pooled Plasma (NPP) bestimmt.

3.6 Statistische Methoden

Die Auswertung der Fragebögen und die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte auf dem Programm Excel X für Mac auf einem G3 I-MAC.

Die deskriptive Statistik wurde unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS des Universitätsklinikums Münster erstellt. Für die statistische Untersuchung der Patientenwerte auf eine signifikante Abweichung zu den Werten der Kontrollgruppe wurde für die Bearbeitung der Daten dieser Dissertation der Mann-Whitney-Test ausgewählt. Dieser Test basiert auf dem Vergleich von Rangwerten und Rangsummen zweier Gruppen. Er zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß seine Durchführung mit relativ geringem Rechenaufwand durchführbar ist. Trotzdem besitzt der Mann-Whitney-Test bei kleiner Probandenzahl bereits eine hohe asymptotische Wirksamkeit. Bei dem Mann-Whitney-Test sind bereits Stichprobenumfänge der Größenordnung $p \geq 4$ (p = Patienten), $k \geq 4$ (k = Kontrolle), $p + k \geq 20$ für eine gute Verteilung hinreichend. Wird der Mann-Whitney-Test signifikant, kann man davon ausgehen, daß die unabhängigen Stichproben nicht ein und derselben Grundgesamtheit entstammen. Der Mann-Whitney-Test ist ein nichtparametrischer Test.

Bei den hier vorliegenden Gruppen (Patienten und Kontrollen) sind die Bedingungen zur Anwendung des Mann-Whitney-Testes erfüllt ($p = 29$ für ETP, $p = 26$ für TAT und F1+2, $k = 41$). Aus diesem Grund kann dieser Test im Folgenden als Signifikanztest angewendet werden.

Zur weiteren Unterstützung der Ergebnisse des Mann-Whitney-Testes wird für die ex- und intrinsische ETP-Untersuchung eine zusätzliche Form der Darstellung gewählt: Die gemessenen Werte werden anhand einer Vierfelder-Tafel dargestellt. Die Vierfelder-Tafel ist eine spezielle Form der Kontingenztafel. Sie dient hier zur Unabhängigkeitsuntersuchung zweier Merkmalsausprägungen, hier der Unabhängigkeit der Patienten- und der Kontrollgruppe.

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung der Fragebögen

Ausgewertet sind die Daten von 29 Patienten. Davon waren 27 weiblich und zwei männlich. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 35 Jahre, das der Männer 56 Jahre. Die Durchschnittswerte für das Gewicht und die Größe der Patienten, die auch die Grunddaten zur Berechnung des Body Mass Index (BMI) darstellen, sind bei den Frauen 1,66 m und 90,3 kg und bei den Männern 1,65 m und 87,5 kg. Der daraus errechnete BMI beträgt für die Frauen als Durchschnittswert $31,9 \text{ kg/m}^2$, für die Männer $25,3 \text{ kg/m}^2$.

Von 14 Frauen wurden 29 Kinder geboren. Zusätzlich kam es insgesamt fünf mal bei diesen 14 Frauen und einmal jeweils bei zwei anderen Frauen zu einer Fehlgeburt. Bei drei Schwangerschaften war der Verlauf von Komplikationen begleitet, aber nur eine Frau berichtete, sie habe bei ihrer zweiten Schwangerschaft Symptome eines PTC entwickelt. Eine andere Frau wurde nach Abklingen der Symptome eines PTC aufgrund des Absetzens der Pille schwanger. Bei ihr verlief die Schwangerschaft komplikations- und symptomlos. Bei den Kontrollpunktionen während dieser Schwangerschaft war der Druck grenzwertig bei $25 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Die Pille zur Empfängnisverhütung wurde von 12 Frauen eingenommen als sie am PTC erkrankten. Von Nebenwirkungen aufgrund der Einnahme der Pille wie Magenkrämpfe, Depressionen, Brust- und Unterleibsschmerzen berichteten acht Frauen. Keine der Patientinnen hat Symptome ähnlich denen des PTC als Nebenwirkung der Pille bei sich festgestellt.

Eine Patientin ist an einem Diabetes mellitus erkrankt. Der systolische Blutdruck beträgt bei den Patienten im Durchschnitt 121 mmHg und der diastolische 78 mmHg . Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 19 der Patienten aktive Raucher.

Eine positive Familienanamnese für Thrombosen war bei vier der Patienten gegeben. Nur eine Patientin gab eine positive Eigenanamnese für Thrombosen an.

Die Frage nach der Familienanamnese für Epilepsie, Hypertonie und Lungenembolie ergab bei allen Patienten ein negatives Ergebnis. Das häufigere Auftreten eines Schlaganfalls in der Familie gaben sechs Patienten an. Sieben Patienten berichteten über die Häufigkeit von Kopfschmerzen in der Familie. Eine positive Familienanamnese für einen PTC konnten vier Frauen bestätigen. Von diesen Patientinnen sind zwei Cousinen, deren Verwandtschaft zueinander bei beiden über die Mutter besteht.

Bei der Frage, welches Krankheitssymptom den Patienten als erstes auffiel, gaben 16 an, an Kopfschmerzen gelitten zu haben. Sieben bemerkten Sehstörungen und zwei Patienten registrierten als Erstsymptom einen Sehfeldausfall. Ein Patient berichtete, daß ihm das Sehen von Doppelbildern als erstes auffiel und ein anderer Patient gab an, unter Schwindelattacken gelitten zu haben. Das Sehen wie durch Nebel war Erstsymptom bei zwei Patienten.

Auf die Frage nach den Gesamtbeschwerden, an denen die Patienten bei ihrer Aufnahme in der Klinik gelitten haben, gaben 20 von ihnen Kopfschmerzen an. Die Kopfschmerzen präsentierten sich bei den Patienten sehr unterschiedlich. Die meisten Patienten erlebten die Kopfschmerzen als langsam zunehmend. Bei zwei Patienten traten sie ganz plötzlich und attackenartig auf. Eine Patientin beschrieb sie als holozepale Kopfschmerzen, ziehend und teilweise pulsierend. Bei einer anderen Patientin begann der Schmerz immer hinter den Ohren und zog dann über den Hinterkopf durch den Kopf hinter die Augen. Sie wurden auch als frontale, rechtsfrontale, holozepale, retroorbitale oder als druckartig in der Stirn beschrieben. Bei neun Patienten traten keine Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme auf.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme klagten 20 der Patienten über Sehstörungen. Diese Sehstörungen äußerten sich unterschiedlich: Eine Patientin sagte, sie sehe „wie gegen eine Wolke“, eine andere beschrieb die Störung als einen grauen Fleck im Sehfeld, andere beschreiben es als „Sehen durch eine Milchglasscheibe“, als verschwommenes Sehen und als Blitze vor dem Auge. Sieben Patienten gaben an, Doppelbilder zu sehen. Auffällig war, daß Patienten aufgrund einer selbst

wahrgenommenen Visusminderung zum Ophthalmologen gingen, dort aber objektiv ein voller Visus festgestellt wurde. Es wurde 14-mal ein Sehfeldverlust und 25-mal eine Stauungspapille diagnostiziert.

Eine Patientin hatte als einziges Symptom nur eine Visusverschlechterung, die sie veranlaßte, zum Arzt zu gehen, der noch eine Stauungspapille und eine nicht wahrgenommene Sehfeldeinschränkung diagnostizierte. Einige Patienten litten auch unter vegetativen Symptomen. So berichteten sieben Patienten, daß ihnen oft schwindelig wurde, und sechs klagten über Übelkeit.

Einige Patienten hatten noch weitere Symptome, die im Kapitel Grundlagen (Kapitel 2.1.3.3) als Nebensymptome beschrieben wurden: Sie berichteten von Ohrendruck, pulssynchronen Ohrgeräuschen, Ohrensausen, Geräuschen im Kopf, Hypästesien der Hände und der Beine. Einer der Patienten litt unter attackenartigen Schwindelanfällen, Gedächtnisstörungen und einer Gemütsveränderung.

Bei der Frage nach den mit PTC in Verbindung gebrachten Medikamenten bejahte eine die Einnahme von Vitamin A in Form von Multivitaminpräparaten, zwei hatten vorher ein Tetracyclin eingenommen.

Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einem PTC und einer aufgetreten Infektion konnte in fünf Fällen beobachtet werden, bei den restlichen 24 Patienten war dieses nicht der Fall.

Eine Gewichtszunahme zirka ein Jahr vor dem PTC beschrieben 11 der Patienten. Vier Patientinnen berichteten, daß ihnen auffiel, daß die Beschwerden im Rahmen des PTC nach physischer und vor allem psychischer Anspannung aufgetreten sind.

28 der Patienten wurde zu einer Gewichtsreduktion geraten. Der 29. Patient war normalgewichtig. Im Durchschnitt nahmen die Patienten 10 kg ab. Eine der Patientinnen nahm leicht zu und stellte mit dem erhöhtem BMI aber weniger Symptome fest als zu Anfang ihrer Erkrankung.

11 der Patienten wurden zeitweise mit dem Medikament Diamox behandelt. Ein operativer Therapieversuch durch einen Liquorshunt war zum Zeitpunkt der

Datenerhebung nur bei einer der Patienten versucht worden. Bei dieser Patientin brachte der Shunt keine Symptombefreiheit.

Eine oder mehrere Lumbalpunktionen wurden bei allen 29 Patienten durchgeführt. Der Druckwert der ersten sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Lumbalpunktion ergab im Durchschnitt einen Liquordruck von 36 cm H₂O. Die Druckwerte, die gemessen wurden, lagen in einem Bereich von 22 bis zu über 50 cm H₂O. Die Liquordiagnostik war in 28 Fällen unauffällig. Nur bei einer Liquorpunktion wurden erhöhte Eiweißwerte gefunden.

Die Druckwerte der ersten Liquorpunktionen der 29 Patienten werden in der nachfolgenden Abbildung (Abb. 2) graphisch dargestellt. Die Patienten sind mit ihrer ihnen zugewiesenen Versuchsnummer auf der x-Achse abgebildet. Eine Skalierung in Zehnerschritten (cm H₂O) zeigt auf der y-Achse die Höhe des Liquordrucks an. Bei dem Wert 25 cm H₂O wurde eine Markierung eingezeichnet, da dieser Druckwert den Normbereich zur Liquordruckerhöhung hin abgrenzt. Es zeigt sich, daß bei den Patienten die Eröffnungsdrücke fast alle zumeist deutlich über diesem Grenzwert lagen.

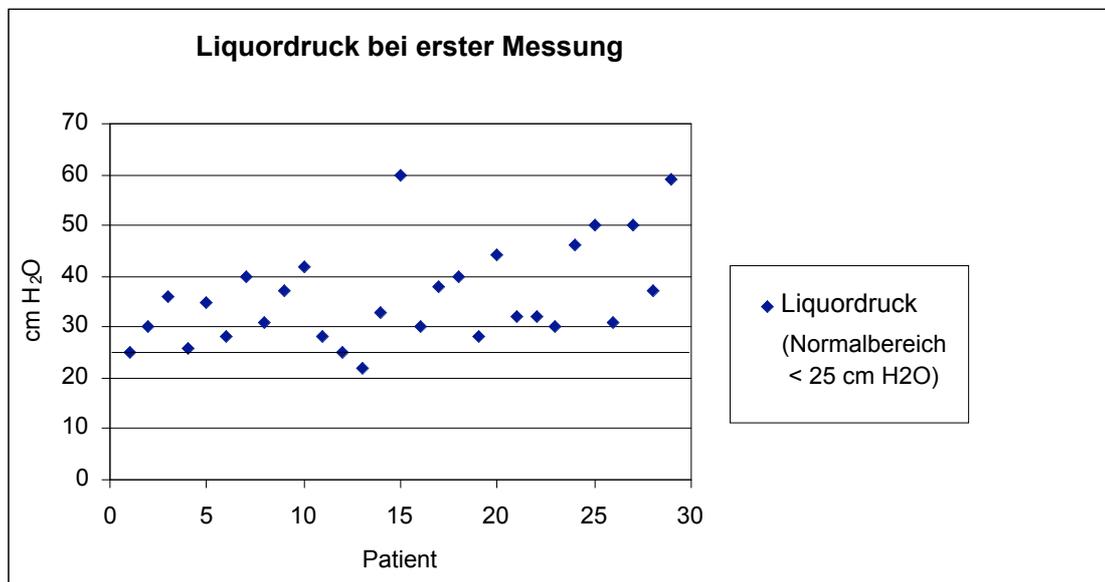


Abb. 2: Liquordruckwerte der ersten Messung

Die Anzahl der therapeutischen LP war unterschiedlich. Einige Patienten konnten mit ein bis zu drei Punktionen zur Symptombefreiung gebracht werden. Eine andere Patientin bekam über ein Jahr lang zwei bis drei Punktionen pro Woche und dann in größeren Abständen weitere Punktionen. Trotzdem konnte immer nur kurzzeitig eine Symptombefreiung erreicht werden.

4.2 Labor

Bei der Durchsicht der Laborwerte, die bei den stationären Aufenthalten der Patienten mit einem PTC erhoben wurden, fiel eine Erhöhung des Fibrinogenwertes auf. Es lagen Meßwerte von 23 Patienten vor. 17 (58%) Patienten hatten eine Erhöhung über den oberen Grenzwert von 350 mg/dl.

Aus der folgenden Abbildung (Abb. 3) kann die Verteilung des Fibrinogens in der Patientengruppe abgelesen werden. Auf der x-Achse werden die Patienten gemäß ihrer ihnen zugewiesenen Versuchsnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt die Fibrinogenwerte (mg/dl) in Hunderterschritten. Der Normalbereich umfaßt die Werte von 180-350 mg/dl und ist in der Tabelle grau unterlegt.

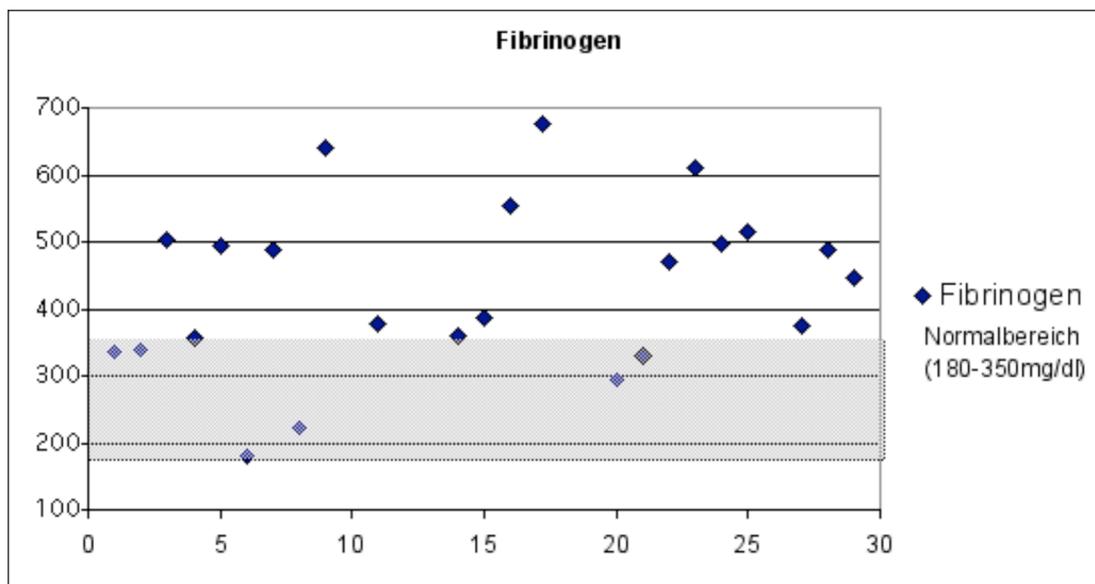


Abb. 3: Darstellung der erhöhten Fibrinogenwerte in der Patientengruppe

Es ist eine deutliche Werteverteilung des Fibrinogens oberhalb des Normalbereiches von 180–350 mg/dl zu erkennen. Nur sechs Werte liegen innerhalb des Normalbereiches, vier davon bereits im oberen Drittel. Der Mittelwert für das Fibrinogen der 23 Patienten beträgt 431,87 mg/dl, die Standardabweichung 125,89 mg/dl. Auch hieraus kann die Tendenz eines erhöhten Fibrinogenwertes bei der Patientengruppe gefolgert werden.

Fibrinogen ist innerhalb der Hämostase das Substrat der plasmatischen Gerinnung. Nach Aktivierung der Gerinnungskaskade wird Fibrinogen durch die vom Thrombin katalysierte Veränderungen zu Fibrin. Anschließend kommt es zur Quervernetzung des Fibringerinnsels das gemeinsam mit der Thrombozytenadhäsion eine Blutstillung durch den Verschuß des Gefäßes bewirkt (Wagner, Dati 1998).

4.3 Befunde der bildgebenden Diagnostik

Um pathologische Veränderungen auszuschließen und um damit die Dandy-Kriterien für die Diagnose des PTC zu erfüllen, wird bei den Patienten eine bildgebende Diagnostik durchgeführt.

Von den 29 Patienten lagen bei sechs keine Befunde vor. Drei Patienten zeigten in einer CT-Angiographie einen regelrechten Befund mit Ausschluß einer Sinusthrombose. Bei 20 wurde ein MR, meistens mit Angiographie, durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten bei 18 Patienten altersentsprechende Normalbefunde. Eine Sinusthrombose konnte bei ihnen ausgeschlossen werden, und die Liquorräume zeigten eine regelrechte Weite. Eine dieser 19 Patienten besaß eine „empty sella“, und eine andere zeigte Demyelinisierungsherde mit Verdacht auf eine Multiple Sklerose.

4.4 Verlauf des Pseudotumor cerebri

Die Patienten konnten in drei Gruppen eingeteilt werden: Die erste Gruppe umfaßt Patienten, die noch in der Klinik und Poliklinik für Neurologie in Münster in Behandlung sind oder regelmäßig zur Kontrollpunktion kommen. In einer zweiten Gruppe befinden sich Patienten, die bei der Befragung Symptome angaben, aber aus verschiedenen Gründen nicht mehr zur Behandlung gehen. In der dritten Gruppe befinden sich die Patienten, bei denen sich der Liquoreröffnungsdruck normalisierte und die Symptome verschwanden oder sich stabilisierten.

In der ersten Gruppe befinden sich zehn Patienten, die aufgrund ihrer Symptome in stationärer Behandlung waren und drei weitere Patienten, die keine Symptome mehr aufweisen, aber regelmäßig zur Kontrollpunktion kommen. Im Durchschnitt sind die Patienten seit einem Jahr in Behandlung. Der Aufnahmegrund war bei 11 Patienten eine visuelle Beeinträchtigung. Bei einer Patientin ist nur durch Zufall eine Stauungspapille aufgefallen, und ein Patient litt an Schwindelattacken und Gedächtnisverlust.

Durch die Liquorpunktionen konnte eine schnelle Reduzierung des Druckes erreicht werden, womit sich auch in fünf Fällen die Symptome zurückbildeten. Bei dem Patienten mit den Schwindelattacken und den Gedächtnisverlust konnte ebenfalls eine Verbesserung erreicht werden. Bei acht der Patienten wurden auch bei Kontrollpunktionen erhöhte Drücke gemessen. Eine Patientin leidet schon seit 30 Jahren unter Kopfschmerzen. Seit vier Jahren ist sie in der Klinik und Poliklinik für Neurologie in Münster in Behandlung. In dem ersten Jahr waren die Kopfschmerzen so massiv und die Druckwerte so konstant erhöht, daß sie, da sie den Einbau einer Shuntanlage ablehnte, zwei- bis dreimal pro Woche punktiert wurde. Die Punktionen brachten immer wieder eine Linderung der Kopfschmerzen und laut Patientin ein völlig neues Lebensgefühl. Diese Patientin war zwischenzeitlich beschwerdefrei, ist aber immer noch in Behandlung.

Bei den drei Patientinnen, die nur noch zur Kontrollpunktion kommen, haben sich die Symptome wieder vollständig zurückgebildet. Bei einer dieser Patientinnen brachte die erste Liquorpunktion eine sofortige Verbesserung der Symptome.

Die zweite Gruppe bilden sieben Patienten. Diese Patienten leiden an den Symptomen seit zwei bis zu sechs Jahren. Bei diesen Patienten gaben wiederum die Sehstörungen, Sehfeldverluste und Kopfschmerzen den Anlaß dazu, einen Arzt aufzusuchen. Die Liquorpunktionen brachten in fünf Fällen eine Besserung des Liquordrucks und der Symptome. Bei der Befragung der Patienten für diese Arbeit gaben aber alle Patienten an, noch oder wieder unter Symptomen zu leiden. Dabei waren ihre Gründe, nicht wieder zur Behandlung zu gehen, sehr unterschiedlich. Eine Patientin aus dieser Gruppe hatte während der zweiten Schwangerschaft einen PTC entwickelt. Die Schwangerschaft mit ihrem ersten Kind verlief unauffällig. Bei einer anderen Patientin wurde aufgrund der fehlenden Compliance während der Therapie eine Shuntanlage eingebaut, die der Patientin aber nur kurzfristig Beschwerdefreiheit brachte. Zum Zeitpunkt der Befragung war die Patientin trotz Beschwerden lange nicht mehr in der Klinik gewesen. Eine Patientin wird auf eigenen Wunsch in einem anderen Krankenhaus behandelt.

In der dritten Gruppe befinden sich neun Patienten. Diese Patienten waren ungefähr ein bis drei Jahre in Behandlung. Auch bei ihnen führten visuelle Beeinträchtigungen in Kombination mit Kopfschmerzen zur Behandlung. Bei zweien dieser Patienten war schon nach einer Punktion eine Symptommfreiheit erreicht. Mehrere Punktionen brachten bei den sieben übrigen Patienten eine Besserung der Symptome. Bei einer Patientin wurde mit einer Diamox-Therapie, die zusätzlich zu den Punktionen stattfand, eine Besserung der Symptome erreicht. Eine andere berichtete, sie habe aufgehört, Süßstoff zu sich zu nehmen, worauf sich die Beschwerden besserten. Bei sieben Patienten der dritten Gruppe sind die visuellen Beeinträchtigungen wieder abgeklungen. Bei zwei Patienten blieben Gesichtsfeldausfälle erhalten, die sich aber unter der Therapie stabilisierten. Fünf der Frauen sind heute absolut beschwerdefrei. Eine der Patientinnen hat noch immer eine Stauungspapille und drei sagten, sie

hätten ab und zu noch leichte Symptome wie Flimmern und Blitze vor dem Auge oder Kopfschmerzen, obwohl der Liquordruck nicht mehr erhöht ist.

4.5 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe besteht aus 38 Frauen und drei Männern. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe beträgt 34 Jahre. Die Durchschnittswerte für die Größe und das Gewicht, die für die Berechnung des BMI notwendig sind, betragen 1,69 m und 67 kg. Der daraus resultierende BMI beträgt 23 kg/m². Die Probanden der Kontrollgruppe hatten keine Erkrankungen und nahmen keine Medikamente ein, die eine Veränderung der Gerinnungsparameter bewirken würden.

4.6 Ergebnisse der Analyse der Gerinnungsparameter

Das Labor aus Maastricht erstellte eine Auflistung der 29 Probanden und 41 Kontrollpersonen mit den Werten für das ex- und intrinsische Endogene Thrombin Potential (ETP), Werte für die Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT), und für die Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2). Darüber hinaus wurden die vom Labor verwendeten Normalwerte für diese vier Parameter angegeben.

Tab. 5: Normalwerte der Gerinnungsparameter

Normalwerte	
EX-ETP	100%
IN-ETP	100%
TAT	1,0–4,1 $\mu\text{g/l}$
F1+2	0,4–1,1 nmol/l

4.7 Darstellung der Meßergebnisse

Der Probandenkreis bestand aus 70 Testpersonen. Davon sind 29 Testpersonen Patienten und 41 Personen bilden die Kontrollgruppe.

Bei drei Personen der Patientengruppe (Nr. 7, 15, 26) liegen sowohl die TAT als auch die F1+2 Werte deutlich (mind. 2400%) über dem Mittelwert des gesamten Probandenkreises. Es ist davon auszugehen, daß die Abweichungen durch Meß- oder Übertragungsfehler entstanden sind, oder durch Störungen bei der Blutentnahme oder Probenaufbereitung. Diese Personen werden daher bei TAT und F1+2 ausgeschlossen und in der folgenden Berechnung nicht weiter berücksichtigt.

4.7.1 Endogenes Thrombin-Potential (ETP) der Patienten- und Kontrollgruppe

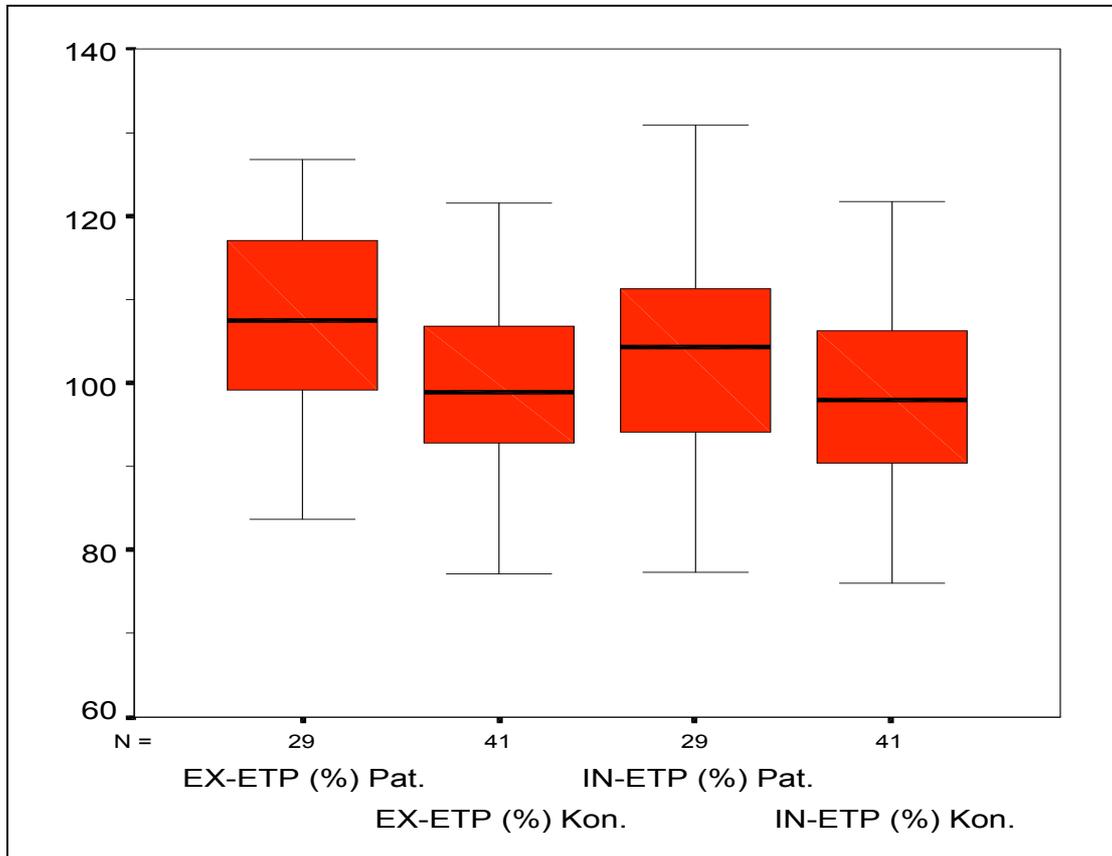


Abb. 4: Box-and-Whisker Plot „Endogenes Thrombin-Potential (ETP) der Patienten- und Kontrollgruppe“

Tab. 6: Statistische Analyse der ETP-Werte, Signifikanzberechnung nach Mann-Whitney

	Anzahl (Patientengruppe)	Anzahl (Kontrollgruppe)	Arithm. Mittelwert (Patientengruppe)	Arithm. Mittelwert (Kontrollgruppe)	Standardabweichung (Patientengruppe)	Standardabweichung (Kontrollgruppe)	Minimum (Patientengruppe)	Minimum (Kontrollgruppe)	Maximum (Patientengruppe)	Maximum (Kontrollgruppe)	Asymptotische Signifikanz
EX-ETP(%)	29	41	108,17	100,30	13,23	10,70	83,70	77,20	148,80	121,50	0,014
IN-ETP(%)	29	41	104,60	97,97	14,44	11,00	77,40	76,00	148,90	121,70	0,043

Abb. 3 und Tab. 6 enthalten die Auswertungen der Datenreihen der Probandengruppen. Es können der Median, oberes und unteres Quartil, Spannweite, arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Minima, Maxima sowie die Signifikanz (Mann-Whitney-Test mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$) der beiden Gruppen analysiert werden.

Bereits aus der Betrachtung des Box-and-Whisker-Plots ist eine signifikante Unterscheidung der beiden Gruppen (Patienten, Kontrolle) zu erwarten. Der Median der Patientengruppe beim extrinsischen ETP befindet sich bereits über dem oberen Quartil der Kontrollgruppe. Das untere Quartil der Patientengruppe EX-ETP liegt ebenfalls über dem Median der Kontrollgruppe. Ähnlich verhält es sich bei den IN-ETP-Werten. Auch hier liegen oberes und unteres Quartil der Patientengruppe deutlich über den Werten der Kontrollgruppe. Der Median der Patientengruppe erreicht fast das obere Quartil der Kontrollgruppe. Bei den IN-ETP-Werten ist in der Patientengruppe jedoch eine höhere Streuung der Werte vorhanden.

Bestätigt wird die Vermutung durch die rechnerische Analyse der Daten. Das Arithmetische Mittel der Patientengruppe liegt sowohl bei EX-ETP als auch bei IN-ETP deutlich höher als bei der Kontrollgruppe. Der Mann-Whitney-Test weist eine Signifikanz aus, wodurch sich ableiten läßt, daß diese beiden Gruppen unterschiedlichen Grundgesamtheiten angehören.

Zur Unterstützung der Unabhängigkeit von Patienten- und Kontrollgruppe werden die Meßwerte nachfolgend jeweils (Abb. 5 u. 6) in einer Vierfelder-Tafel dargestellt und analysiert. Den Annahmen für die Einteilung in die Felder liegt nun das Streuungsmaß zugrunde. Es wurde eine Einteilung in der Form getroffen, daß diejenigen Werte, die mehr als eine Standardabweichung über dem Mittelwert lagen, in jeweils eine Gruppe zusammengefaßt wurden. Damit ergeben sich folgende Tafeln:

	Patienten	Kontrollgruppe	
Erhöhte Werte > 1 σ	11 7	6 10	17
Datenwerte mit Abweichung < 1 σ	18 22	35 31	53
	29	41	70

Abb. 5: Vierfelder-Tafel für den Wert EX-ETP

Für die EX-ETP-Werte ergibt sich, daß die erhöhten Werte der Patienten {11} mit einer Abweichung um mehr als eine Standardabweichung ($>1\sigma$) auch hier klar über dem zu erwartenden Wert liegen {7}. Der Kontrollgruppenwert {6} liegt deutlich unter dem Erwartungswert {10}. In umgekehrter Weise verhalten sich die Datenwerte mit normalen oder erniedrigten Werten. Die Werte der Patientengruppe {18} liegen dabei unterhalb der erwarteten Häufigkeiten {22}, die Werte der Kontrollgruppe {35} oberhalb der erwarteten Häufigkeiten {31}. Damit wird die statistische Aussage des Mann-Whitney-Tests auf unabhängige Grundgesamtheiten der Patienten- und Kontrollgruppe für EX-ETP durch ein weiteres Testverfahren bei einem Signifikanzniveau von 0,05 untermauert.

	Patienten	Kontrollgruppe	
Erhöhte Werte > 1 □	10 6	5 9	15
Datenwerte mit Abweichung < 1 □	19 23	36 32	55
	29	41	70

Abb. 6: Vierfelder-Tafel für den Wert IN-ETP

Bei den IN-ETP-Werten läßt sich ablesen, daß die Datenwerte der Patienten {10} mit einer Erhöhung größer einer Standardabweichung ($> 1 \square$) deutlich über dem zu erwartenden Wert liegen {6}. Hingegen befindet sich der Kontrollgruppenwert {5} deutlich unter dem Erwartungswert {9}. Bei den Datenwerten ohne Erhöhung $> 1 \square$ verhält es sich dagegen umgekehrt. Hier liegen die Werte der Patientengruppe {19} unterhalb der erwarteten Häufigkeiten {23}, die Werte der Kontrollgruppe {36} oberhalb der erwarteten Häufigkeiten {32}. Damit wird die statistische Aussage des Mann-Whitney-Tests auf unabhängige Grundgesamtheiten der Patienten- und Kontrollgruppe bei einem Signifikanzniveau von 0,05 für die IN-ETP-Werte bestätigt.

4.7.2 Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT) der Patienten- und Kontrollgruppe

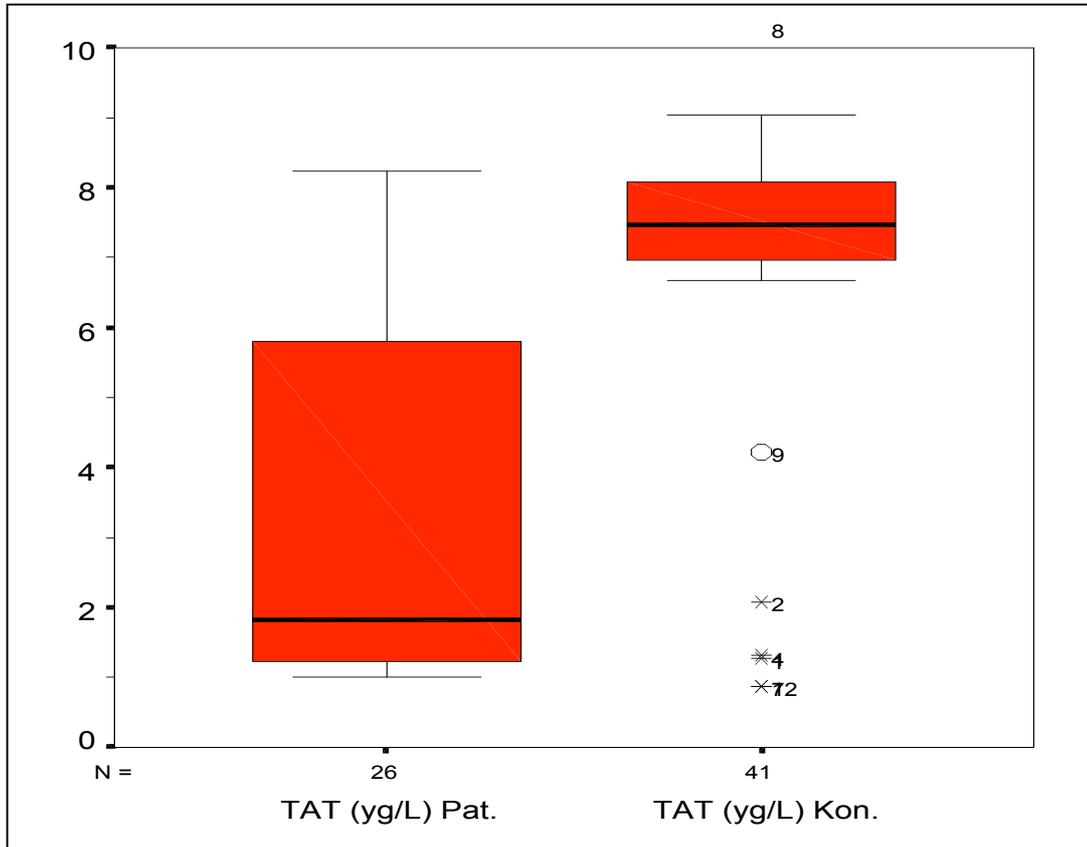


Abb. 7 Box-and-Whisker Plot „Thrombin-Antithrombin der Patienten- und Kontrollgruppe“ nach Ausschluß von drei Patienten mit unplausibel erhöhten TAT Werten.

Tab. 7: Statistische Analyse der TAT-Werte, Signifikanzberechnung nach Mann-Whitney nach Ausschluß von drei Patienten mit unplausibel erhöhten TAT Werten.

	Anzahl (Patientengruppe)	Anzahl (Kontrollgruppe)	Arithm. Mittelwert (Patientengruppe)	Arithm. Mittelwert (Kontrollgruppe)	Standardabweichung (Patientengruppe)	Standardabweichung (Kontrollgruppe)	Minimum (Patientengruppe)	Minimum (Kontrollgruppe)	Maximum (Patientengruppe)	Maximum (Kontrollgruppe)	Asymptotische Signifikanz
TAT(yg/L)	26	41	6,52	8,90	10,20	7,14	1,00	0,88	40,26	36,85	0,001

Abb. 7 und Tab. 7 enthalten die Auswertungen der Datenreihen der Probandengruppen für TAT. Es können der Median, unteres und oberes Quartil, Spannweite, arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Minima, Maxima sowie die Signifikanz (Mann-Whitney-Test mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$) der beiden Gruppen analysiert werden.

Hier führt die Analyse des Box-and-Whisker-Plots zu folgendem Ergebnis: Das obere Quartil der Patientengruppe liegt deutlich unter dem unteren Quartil der Kontrollgruppe. Die Werte der Kontrollgruppe streuen weniger als die Werte der Patientengruppe. Zur besseren Darstellung wurde die Grafik um die Ausreißerwerte bereinigt. In der Tabellendarstellung und der Berechnung der Signifikanz sind diese berücksichtigt. Bei beiden Gruppen liegt der arithmetische Mittelwert über dem oberen Quartil. Der Signifikanztest mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ führt sogar zu einer hoch signifikanten Unterscheidung der beiden Gruppen. Der TAT-Wert befindet sich bei der Patientengruppe im Normalbereich, bei der Kontrollgruppe überwiegend über dem Normalbereich.

4.7.3 Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2) der Patienten- und Kontrollgruppe

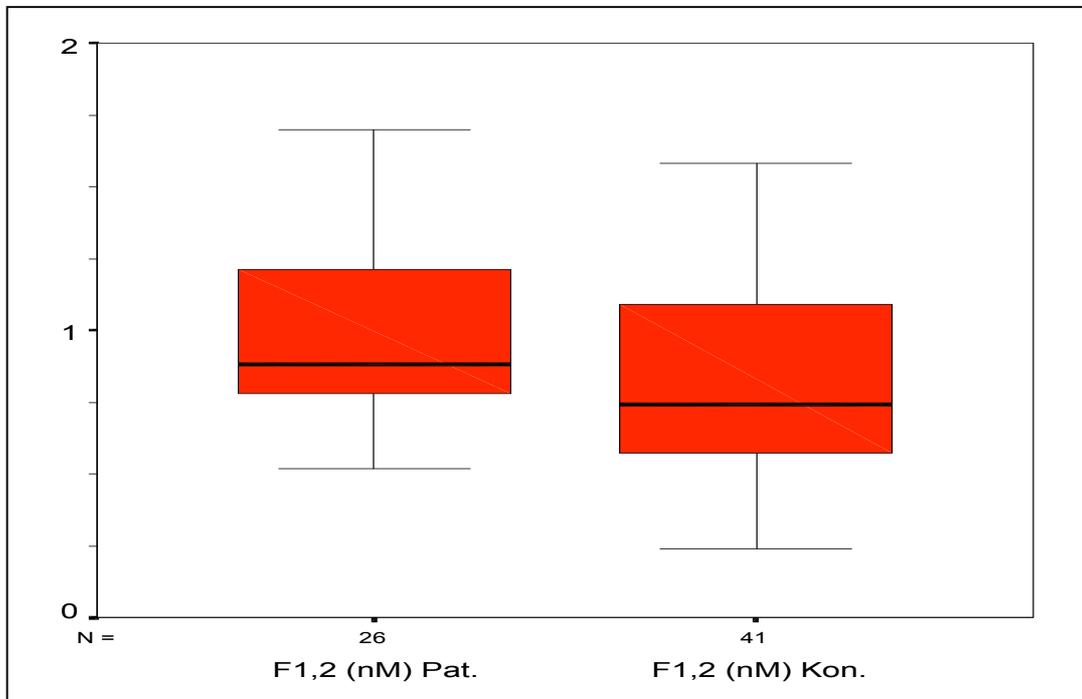


Abb. 8: Box-and-Whisker Plot „F1+2 der Patienten- und Kontrollgruppe“ nach Ausschluß von drei Patienten mit unplausibel erhöhtem F1+2 Wert

Tab. 8: Statistische Analyse der F1+2-Werte, Signifikanzberechnung nach Mann-Whitney nach Ausschluß von drei Patienten mit unplausibel erhöhtem F1+2 Wert

	Anzahl (Patientengruppe)	Anzahl (Kontrollgruppe)	Arithm. Mittelwert (Patientengruppe)	Arithm. Mittelwert (Kontrollgruppe)	Standardabweichung (Patientengruppe)	Standardabweichung (Kontrollgruppe)	Minimum (Patientengruppe)	Minimum (Kontrollgruppe)	Maximum (Patientengruppe)	Maximum (Kontrollgruppe)	Asymptotische Signifikanz
F1,2 (nM)	26	41	1,29	1,91	1,45	3,99	0,52	0,24	8,09	18,30	0,037

Abb. 8 und Tab. 8 enthalten die Auswertungen der Datenreihen der Probandengruppen. Es können der Median, unteres und oberes Quartil, Spannweite,

arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Minima, Maxima sowie die Signifikanz (Mann-Whitney-Test mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$) der beiden Gruppen analysiert werden.

Die Analyse des Box-and-Whisker-Plots zeigt, daß das untere Quartil der Patientengruppe über dem Median der Kontrollgruppe liegt. Die Spannweiten der Gruppen sind (mit Ausnahme der Ausreißerwerte) nahezu identisch, liegen bei der Patientengruppe aber nach oben verschoben. Das arithmetische Mittel hingegen ergibt, ähnlich wie bei den TAT-Werten, einen höheren Wert in der Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe hat zudem die deutlich größere Standardabweichung. Trotzdem sind die Gruppen signifikant unterschiedlich. Auch diese Zahlen zeigen, daß diese beiden Gruppen einer unterschiedlichen Grundgesamtheit angehören.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die hier vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Thema der „Thrombophiliediagnostik beim Pseudotumor cerebri“ und insbesondere mit der Frage: Ist Hyperkoagulabilität Ursache für den Pseudotumor cerebri?

Dafür wurde bei Patienten der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster, die an einem PTC erkrankt sind oder waren, eine Befragung zu krankheitsspezifischen Aspekten und eine Blutentnahme durchgeführt. Das Blut wurde auf folgende drei Gerinnungsfaktoren untersucht:

- 1) Endogenes Thrombin-Potential (ETP)
- 2) Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT)
- 3) Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2)

5.1.1 Ergebnisse der Fragebögen

In der Auswertung der Fragebögen zeigen die Patienten die typischen Krankheitscharakteristika des PTC, wie sie auch in der Literatur beschrieben werden.

Der überwiegende Anteil der Patienten ist weiblich (93%), adipös (mit einem durchschnittlichen BMI von 31,9 kg/m²), und jung (Ø 35 Jahre). Der Anteil der Männer ist erwartungsgemäß sehr gering (7%).

Für die Patienten ist ebenfalls eine unauffällige internistische Anamnese charakteristisch. Die Laborwerte der Patienten waren in der Regel normalwertig. Auffällig war eine Erhöhung des Fibrinogenwertes bei 17 (58%) Patienten mit einem Durchschnittswert ($n = 17$) von 484 mg/dl.

Auch die Symptome der Patienten entsprechen denen, die in der Literatur allgemein dargestellt werden. Dazu zählen Kopfschmerzen und Sehstörungen, die von jeweils

20 (68%) der Patienten angegeben wurden. Einen Sehfeldverlust mit einer deutlichen Indikation für eine Therapie bemerkten 14 (48%) der Patienten. Die weiteren wichtigen Symptome waren Doppelbilder und Schwindel bei sieben (24%) und Übelkeit bei sechs (20%) Patienten.

Darüber hinaus legten mehrere Patienten Wert darauf, daß in der Arbeit vermerkt wird, daß bei ihnen die Symptome des PTC nach psychischen Belastungen aufgetreten sind.

Der bei der ersten Liquorpunktion gemessene Wert von durchschnittlich 36 cm H₂O (normal < 20 cm H₂O) ist erwartungsgemäß erhöht.

Von der bildgebenden Diagnostik lagen in 23 Fällen Befunde vor. In 21 Fällen zeigte sich ein regelrechter, altersentsprechender Normalbefund. Einmal wurde eine „empty sella“ diagnostiziert und einmal zeigten sich Demyelinisierungsherde im MR. Thrombosen in den Sinus konnten in allen 23 Fällen ausgeschlossen werden. Damit sind in 22 Fällen die Dandy-Kriterien erfüllt.

Die Patientin, bei der sich Demyelinisierungsherde mit Verdacht auf eine Multiple Sklerose im MR zeigten, erfüllt nicht die Dandy-Kriterien, da keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden dürfen, und müßte für eine weitere Auswertung für den PTC aus der Studie ausgeschlossen werden. Da der Krankheitsverlauf dieser Patientin für eine Multiple Sklerose sehr untypisch verläuft, und bei ihr der Liquordruck mehrfach erhöht war, ist diese Patientin mit Verdacht auf einen Pseudotumor cerebri in der Auswertung belassen worden.

Zur Zeit sind 13 der Patienten dieser Studie in regelmäßiger Behandlung, sieben leiden an Symptomen, kommen aber nicht zu einer Behandlung, und neun Patienten sind symptomfrei.

5.1.2 Ergebnisse der Gerinnungsparameter

Bei der Analyse der Werte des ex- und intrinsischen Endogenen Thrombin-Potentials zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Werte der Patienten gegenüber den Werten

der Kontrollen. Für das extrinsische ETP ergibt sich eine Signifikanz von $p = 0,014$ und für das intrinsische ETP von $p = 0,043$.

Die Meßergebnisse der Auswertung der Thrombin-Antithrombin-Komplexe zeigen eine Erhöhung der Werte der Kontrollgruppe über den Normbereich ($1,0-4,1 \mu\text{g/l}$), so daß wahrscheinlich bei der Bestimmung der TAT-Werte ein Fehler aufgetreten ist. Folglich ist diese Aussage nicht zu verwerfen.

Ebenso zeigen die Ergebnisse der Bestimmung der Prothrombinfragmente F1+2, daß die Werte der Patienten leicht über den Werten der Kontrollgruppe liegen, aber der Mittelwert und die Standardabweichung bei der Kontrollgruppe höher liegen. Somit ist auch bei dieser Messung anzunehmen, daß ein Fehler in der Auswertung vorliegt. Unter Ausschluß der Ausreißerwerte ist aber die Tendenz eines erhöhten Prothrombinfragments 1+2 zu vermuten.

5.2 Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang

Die Pathophysiologie des PTC ist bis heute ungeklärt (Corbett et al. 2002). Es gibt mehrere Pathomechanismen und viele mögliche Faktoren, die mit der Entstehung des PTC diskutiert werden (Sussman et al. 1998; Walker 2001). Johnston schrieb dazu, daß es möglich sei, daß die Diagnose PTC trotz phänomenologischer Einheitlichkeit mehrere verschiedene Krankheiten beinhalten könne (Ahlsof 1982; Fishman 1984; Johnston 1974 b).

Ein Pathomechanismus, der in vielen Veröffentlichungen diskutiert wird, ist die Vermutung, daß die Ursache für die Hirndrucksteigerung in vielen Fällen eines PTC durch Sinusthrombosen verursacht wird (Fishman 1984; King et al. 1995; Sussman 1998; Zuidema 1954). In diesem Zusammenhang wurde schon frühzeitig eine Abflußbehinderung des Liquors aus den Liquorräumen in die Sinus aufgrund von Thrombosierungen an den Venenwänden beobachtet (Davidoff 1956; Foley 1955; Sussman et al. 1997).

Durch die besseren Möglichkeiten der Angiographien konnte in neueren Studien bei Patienten, bei denen zunächst ein PTC diagnostiziert wurde, gezeigt werden, daß bei ungefähr 50-80% eine Sinusthrombose gefunden werden konnte, wenn sorgfältig mit genauen bildgebenden Verfahren wie einer Angiographie gesucht wird (Dormont 1994; Karahalios 1996; King 1995).

Daraus ergab sich die Arbeitshypothese: Falls die Ursache der Liquordruckerhöhung wirklich durch nicht okklusive Thrombosen bedingt sein sollte, wäre es wichtig, eine Hyperkoagulabilität bei Patienten mit einem PTC zu untersuchen (King 1995), denn die bei der Diagnostik im Rahmen der stationären Aufenthalte durchgeführten Blutuntersuchungen brachten bisher keine erkennbaren Auffälligkeiten.

In den Routineuntersuchungen wird die plasmatische Gerinnung mit Einzelfaktoren überprüft. Sollten aber verschiedene Gerinnungsstörungen bei verschiedenen Patienten Ursache für eine Hyperkoagulabilität sein, die sich eventuell in der pathogenetischen Endstrecke als PTC manifestiert, sind diese vielen Einzelfaktoren nicht geeignet zur Entdeckung einer erhöhten Gerinnungsneigung der Patienten, da üblicherweise die Patientenkollektive zu klein sind.

Für eine Untersuchung der Gerinnung im Blut von Patienten mit einem PTC ist die Bestimmung des Endogenen Thrombin-Potentials aber hervorragend geeignet. Das ETP ist ein Marker für thrombotische Tendenzen. Es ist ein genereller Indikator für Formen der Antikoagulation und eine Screening-Methode für Hyperkoagulabilität. In der Auswertung der Blutuntersuchungen für diese Dissertation zeigt sich eine signifikante Erhöhung der extrinsischen ($p = 0,014$) und der intrinsischen ($p = 0,043$) ETP-Werte der Patienten gegenüber den Werten der Kontrollen. Diese Erhöhung weist auf ein erhöhtes Gerinnungspotential im Blut der Patienten hin und steht im Konsens mit der Hypothese, daß die Patienten, die an einem PTC leiden, eine Hyperkoagulabilität des Blutes aufweisen (Sussman et al. 1998). In einer anderen Studie wurde gezeigt, daß Patienten mit einem schweren Verlauf eines PTC eine höhere Inzidenz für zerebrale Perfusionsstörungen aufweisen (Mordechai et al 2001). Der Pathomechanismus, der impliziert, daß eine nicht okklusive Thrombosierung zu Abflußstörungen führt, kann damit zwar nicht bewiesen werden, aber es gilt als

sicher, daß venöse Sinusokklusionen und erhöhter venöser Druck in den Sinus Gründe für einen erhöhten intrakraniellen Druck sind (Corbett et al. 2002). Das Ergebnis der erhöhten ETP-Werte ist ein weiterer Hinweis in die Richtung, daß eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes ein möglicher Faktor oder die Ursache selbst im Pathomechanismus für die Entstehung der Liquordruckerhöhung für einen PTC ist (Sussman et al. 1997).

Die Werte des TAT und des F1+2 können in dieser Auswertung nicht sinnvoll interpretiert werden, da das Ergebnis durch einen Meß- oder Verfahrensfehler verfälscht ist. Die Parameter TAT und F1+2 sind in der Regel geeignet, eine Hyperkoagulabilität nachzuweisen (Wagner, Dati 1998). Während der Wert des ETP einen Hinweis auf die potentielle Kapazität des Plasmas zur Thrombinbildung gibt, zeigen die Marker TAT und F1+2, daß der Prozeß der Thrombinbildung auch wirklich abläuft.

In einer Studie ist bei acht Patienten, die an einem PTC erkrankt waren, eine Gerinnungsuntersuchung vorgenommen worden. Bei dieser Untersuchung wurden hohe Plasmakonzentrationen von Thrombin-Antithrombin-Komplexen und Prothrombinfragmenten F1+2 gefunden (Quattrone et al. 1999). Auch diese Beobachtung spricht für die Hypothese, daß eine Hyperkoagulabilität den PTC auslösen könnte.

Im Rahmen der Diagnostik bei den stationären Aufenthalten der Patienten wurde wegen der Diskussion um eine Hyperkoagulabilität als Ursache für den PTC bei jedem Patienten eine Gerinnungsdiagnostik durchgeführt. Die Werte, die dort erhoben wurden, waren in der Regel im Normalbereich.

Bei der Durchsicht der Routinelaboruntersuchungen fiel aber auf, daß 17 (58%) der Patienten eine Erhöhung des Fibrinogenwertes über die Norm von durchschnittlich 484 mg/dl aufweisen.

Aus verschiedenen Studien ist bekannt, daß erhöhte Fibrinogenwerte mit einer Hyperkoagulabilität korrelieren (Kirchhof 1987), und es gibt eine klare Assoziation zwischen dem Risiko für eine Thrombose und den Fibrinogenwerten, wobei das

Risiko für eine Thrombose ansteigt je höher die Fibrinogenwerte sind (Koster et al. 1994). Eine mögliche Erklärung dafür kann die Erhöhung der Viskosität durch die erhöhten Fibrinogenwerte sein (Lowe 1980). Ebenso ist Fibrinogen ein Kofaktor für die Plättchenaggregation und das Substrat für das Thrombin (Sussmann et al. 1997). Somit ist es ein wichtiger Faktor für die Gerinnungskaskade.

Patienten mit einem Fibrinogenwert größer als 5 g/l haben ein fast vierfach höheres Risiko für eine Thrombose (Koster et al. 1994). In einer anderen Studie, in der Risikofaktoren für venöse Thrombosen bei Patienten mit einem PTC untersucht wurden, fand man ebenfalls bei 26% der Patienten erhöhte Fibrinogenwerte (Sussman et al. 1997). Diese Präsenz des erhöhten Plasmafibrinogens bei den Patienten mit einem PTC könnte ein weiterer Hinweis für die Möglichkeit einer thrombotischen Pathogenese bei der Erkrankung des PTC sein (Sussmann et al. 1997).

Die Tatsache, daß vor allem junge, übergewichtige Frauen an einem PTC erkranken, gibt Anlaß zu der Vermutung, daß die Ursache vielleicht in hormonellen Veränderungen liegt, die mit der Menarche, Menstruationsunregelmäßigkeiten oder einer Schwangerschaft in Verbindung stehen. Diese Zusammenhänge konnten aber nicht bewiesen werden (Ireland 1990). Auch bei den Patienten, die für diese Arbeit untersucht wurden, gab es nur eine Patientin, die bei ihrer zweiten Schwangerschaft Symptome eines PTC zeigte.

Bei Patienten mit einem PTC konnte keine verstärkte Einnahme von oralen Kontrazeptiva beobachtet werden (Digre 1984). Somit scheint die Thrombogenität der oralen Kontrazeptiva für die Entstehung des PTC nicht von Bedeutung zu sein.

Darüber hinaus konnte bei den Patienten beobachtet werden, daß Übergewicht, wie es auch in der Literatur vielfach beschrieben wird, ein Charakteristikum dieser Erkrankung ist, denn der durchschnittliche BMI der Patienten liegt bei 31,9 kg/m². Normal ist ein BMI von unter 25 kg/m². Die Frage, warum übergewichtige Männer nicht ähnlich oft wie die Frauen an einem PTC leiden (Corbett et al. 2002), läßt doch vermuten, daß eine hormonelle Ursache ein Grund sein könnte. In einer Studie wurde gezeigt, daß das Hormon 17 β -Östradiol eine direkte Korrelation mit dem

extrinsischen ETP und dem Prothrombinfragment 1+2 sowie eine inverse Korrelation mit Antithrombin III aufweist (Mukherjee et al. 1999).

Die Hypothese, daß die Patienten eine Hyperkoagulabilität des Blutes aufweisen, konnte zwar nicht endgültig bewiesen werden, aber die Ergebnisse des Endogenen Thrombin-Potentials und die erhöhten Fibrinogenwerte sind, auch im Konsens mit den Beobachtungen aus der Literatur, ein weiterer Hinweis in Richtung einer Thrombophilie bei den Patienten mit einem PTC.

5.3 Relevanz und therapeutische Implikation

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestärken die Vermutung, daß die Probanden dieser Studie, die an einem PTC litten, zu einer Hyperkoagulabilität neigen. Daß es durch diese erhöhte Gerinnungsneigung auch zu der schon beschriebenen Abflußbehinderung über die Arachnoidalzotten kommt (Corbett et al. 2002), ist noch nicht bewiesen und muß durch weitere Studien und Therapieversuche wie z.B. mit Antikoagulanzen, mit denen sich die Symptome der Patienten dann bessern sollten, bewiesen werden (Al-Kawi et al. 1990).

In den Diskussionen vieler Veröffentlichungen wird vorgeschlagen, die Patienten, bei denen ein Verdacht auf einen PTC besteht, einer zerebral venösen Angiographie und einer Thrombophiliediagnostik zu unterziehen, um nach allen thrombotischen Risikofaktoren, die schon diskutiert wurden, zu suchen. Darüber hinaus könnte man in diesem Rahmen weiter nach den Gründen und Pathomechanismen für den PTC forschen (Sussman et al. 1998; Svensson 1994).

Viele Forscher haben immer wieder betont, daß trotz phänomenologischer Einheitlichkeit angesichts der ätiologischen Vielfalt der Erkrankung eine Reihe unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismen dem PTC zugrunde liegen müßten (Bates et al. 1982; Bjerre 1982; Danze 1984; Donaldson et al. 1981; Fishman 1984; Lessel 1986; Sismanis 1987). Daraus würde sich ergeben, daß man gar nicht unbedingt erwarten kann, bei allen Patienten mit einem PTC eine

Hyperkoagulabilität zu finden, und daß nicht alle auf eine Therapie mit z.B. Antikoagulanzen oder einer Hämodilution zur Verringerung der Blutviskosität ansprechen müßten.

Bei der Bearbeitung dieser Dissertation ist aufgefallen, wie ungenau und großzügig mit den Begriffen PTC und IIH umgegangen wird. Die Fälle, bei denen ein pathologisches Korrelat oder ein Zusammenhang gefunden wird, der für den erhöhten Liquordruck ursächlich erscheint, sollten „sekundärer PTC“ genannt werden. Nur Erkrankungen, bei denen keine Ursachen, Veränderungen oder Zusammenhänge für einen Liquoranstieg gefunden werden, bei denen die modifizierten Dandy-Kriterien erfüllt sind und bei denen eine Angiographie zum Ausschluß einer Thrombose sowie eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt wurde, sollte man einen primären PTC oder IIH nennen (Sussman et al. 1998). Je seltener und sensibler der Begriff PTC gebraucht wird, desto eher lassen sich vielleicht Beobachtungen zur Pathogenität machen.

Eine Veröffentlichung mit dem Titel „Pseudotumor cerebri after varicella“ gibt Hinweise in zwei verschiedene Richtungen. Zum einen wird eine Patientin mit den Symptomen Übelkeit, Doppelbildern, Kopfschmerzen und beidseitigen Papillenödem beschrieben. Bei ihr erfolgte ein Ausschluß von intrakraniellen Veränderungen und Thrombosen durch ein CT. Der Liquor war ebenfalls nicht pathologisch verändert. Dieser Symptomenkomplex wurde als PTC bezeichnet, obwohl bei der Patientin der Liquordruck nicht gemessen wurde und somit ein Punkt der Dandy-Kriterien nicht erfüllt ist. Der zweite Hinweis ergibt sich aus der Therapie der Patientin. Nimmt man die beidseitigen Papillenödeme als Indiz für einen erhöhten Hirndruck und bezeichnet man diesen Krankheitsverlauf nach den Windpocken aufgrund der typischen Symptome als PTC, so zeigt sich, daß bei dieser Patientin nach einer Therapie mit Heparin die Symptome des PTC schlagartig verschwanden (Konrad et al. 1998). Dies könnte ein weiterer Hinweis auf den Pathomechanismus des PTC sein.

In den modifizierten Dandy-Kriterien ist festgelegt, welche Bedingungen erfüllt sein müssen, um eine Erkrankung eines Patienten als PTC zu bezeichnen. Es gibt aber

noch keine Standardkriterien, welche Diagnostik durchgeführt werden muß, um den Dandy-Kriterien, mit Ausschluß von pathologischen Veränderungen, zu entsprechen.

Eine Beobachtung, die es in der weiteren Forschung auch noch zu klären gilt, ist die Frage, warum manche Patienten trotz mehrmaliger Lumbalpunktionen keine Beschwerdefreiheit erreichen konnten, und warum bei anderen eine einzige Lumbalpunktion ausreicht, um die Symptome zu beenden.

Für weitere Studien und die Untersuchung der Patienten sollte darauf geachtet werden, daß die modifizierten Dandy-Kriterien voll erfüllt sind, bevor eine Erkrankung als PTC bezeichnet wird. Es sollte auch ein einheitlicher Diagnostikkatalog festgelegt werden, der erfüllt sein muß, um den Dandy-Kriterien zu entsprechen und um eine Erkrankung als PTC zu bezeichnen. Dieser Diagnostikkatalog sollte eine zerebrale Gefäßdarstellung sowie eine Thrombophiliediagnostik mit der Überprüfung einer APC Resistenz, eine Suche nach der Prothrombinmutation G20210 A und die Untersuchung von ETP, TAT, F1+2, Fibrinogen, Antithrombin III, Protein-C- und Protein-S-Mangel und Entzündungsmarkern wie BSG, CRP und Antikardiolipin-Antikörper beinhalten. Es könnte dadurch möglich sein, Patienten zu ermitteln, bei denen eine antithrombotische Therapie sinnvoll sein könnte (Sussman et al. 1997).

6 Zusammenfassung

Die Ursachen und Mechanismen der Liquordruckerhöhung beim Pseudotumor cerebri (PTC) werden vielfach in der Literatur diskutiert (z.B. Bjerre et al. 1982; Corbett 1983; Corbett 2002; Couban 1991; Fishmann 1984; Ireland et al. 1990; Sussman et al. 1998; Walker 2001). Die Pathophysiologie ist aber bis heute nicht eindeutig geklärt. Ein pathophysiologischer Faktor für den erhöhten intrakraniellen Liquordruck beim PTC ist möglicherweise eine venöse nicht okklusive Thrombosierung in den Sinus, die durch eine Hyperkoagulabilität entsteht.

Zur Überprüfung dieser Hypothese untersucht diese Arbeit 27 weibliche und zwei männliche Patienten, die an einem PTC erkrankt sind, anhand einer Thrombophiliediagnostik mit modernen Gerinnungsparametern.

Die Patienten weisen die typischen Merkmale auf, die für den PTC charakteristisch sind. Die Kontrollgruppe wird von 41 Probanden gebildet.

Bei den Patienten wurde das ex- und intrinsische Endogene Thrombin-Potential (ETP), die Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT) und die Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2) bestimmt. Das Endogene Thrombin-Potential ist ein moderner Gerinnungsparameter für die Kontrolle der plasmatischen Hyperkoagulabilität und zum Monitoring bei einer antikoagulativen Behandlung (Wielders, Mukherjee, Michiels et al. 1997). Ergänzend wurden eine Anamnese der Patienten zu Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse und eine Beschreibung hinsichtlich ihrer Erkrankung und ihres Verlaufes durchgeführt.

Die Auswertung des TAT ergab, daß die Werte der Kontrollen über dem Normwert liegen. Die TAT Werte der Patienten befinden sich dagegen im Normbereich. Diese Werteverteilung ist vermutlich durch einen Meßfehler bedingt. Das Ergebnis kann somit nicht in der Auswertung berücksichtigt werden.

In der Analyse der F1+2-Werte zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Patienten ($p = 0,037$) über die Kontrollen. Das arithmetische Mittel und die

Standardabweichung ergeben einen höheren Wert in der Kontrollgruppe. Somit sind diese Aussagen in der Auswertung unberücksichtigt geblieben.

Wie erwartet zeigt die statistische Auswertung des ETP eine signifikante Erhöhung der Patientenwerte gegenüber den Werten der Kontrollgruppe. Im Mann-Whitney-Test zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Patientenwerte sowohl für das extrinsische ETP ($p = 0,014$) als auch für das intrinsische ETP ($p = 0,043$). Nach Kategorisierung in Probanden mit und ohne erhöhte Werte bestätigt sich die Signifikanz auch im Vierfelder Test

Zusätzlich zu den erhöhten ETP Werten zeigt die Analyse der Laborwerte der stationären Aufenthalte bei 17 der Patienten (58%) eine deutliche Erhöhung der Fibrinogenwerte über den Normbereich auf durchschnittlich 484 mg/dl.

Aus den Daten kann geschlossen werden, daß sowohl die vermutete signifikante Erhöhung des Endogenen Thrombin-Potentials als auch die erhöhten Fibrinogenwerte weitere Hinweise dafür sind, daß eine Hyperkoagulabilität als Pathogenitätsfaktor in der Pathophysiologie eines Pseudotumor cerebri eine entscheidene Rolle spielen könnte.

7 Literaturverzeichnis

1. Ahlskog JE, O'Neill BP (1982) Pseudotumor cerebri. *Ann Intern Med* 97:249-256
2. Alaudin-din A, Meterissian S, Lisbona R, MacLean LD, Forse RA (1990) Assessment of cardiac function in patients who were morbidly obese. *Surgery* 108:809-820
3. Al-Kawi MZ, Chavis P, Bashir R, Roberts G (1990) Fibrinolysis in Pseudotumor cerebri. *Adv Neurol* Vol. 52:539
4. Amaral JF, Tsiaris W, Morgan T, Thompson WR (1987) Benign intracranial hypertension by surgically induced weight loss. *Arch Surg* 122:946-949
5. Anderson RL, Flaharty PM (1992) Treatment of Pseudotumor cerebri by primary and secondary optic nerve sheath decompression [Brief]. *Am J Ophthalmol* 113:599-600
6. Bates GW, Withworth NS, Parker JL, Johnston LP (1982) Elevated cerebrospinal fluid prolactin concentration in women with Pseudotumor cerebri. *South Med J* 75(7):807-808
7. Batnitzky S (1977) Iatrogenic intraspinal epidermoid tumors. *Jama* 237:148-150
8. Belabid AL, de Rougemont J, Barge M (1974) Pression veineuse cérébrale, pression sinusale et pression intracrânienne. *Neurochirurgie* 20:623-632
9. Bjerre P, Lindholm J, Gyldensted C (1982) Pseudotumor cerebri. A theory on etiology and pathogenesis. *Acta Neurol Scand* 66(4):472-481
10. Brouman ND, Spoor TC, Ramocki JM (1988) Optic nerve sheath decompression for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol* 106:1378-1383

11. Buchheit W, Burton C, Haag B, Shaw D (1969) Papilledema and idiopathic intracranial hypertension: report of familial occurrence. *N Engl J Med* 280:938-942
12. Bulens C, Devries WAEJ, VanCrevel H (1979) Benign intracranial hypertension. *J Neurol Sci* 40:147-157
13. Burgett RA, Purvin VA, Kawasaki A (1997) Lumboperitoneal shunting for pseudotumor cerebri. *Neurology* 49:734-739
14. Carroll D (1975) Pickwickian syndrome, 20 years later. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 86:112-127
15. Coffey C et al. (1982) Familial benign intracranial hypertension and papilledema associated with nalidixic acid therapy. *Am J Ophthalmol* 76:680-680
16. Corbett JJ (1983) a Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with Pseudotumor cerebri. *Neurology* 33:1386-1388
17. Corbett JJ (1983) b Problems in the diagnosis and treatment of pseudotumor cerebri. *Can J Neurol Sci* 10:221-229
18. Corbett JJ (1993) Headaches of increased intracranial pressure, low cerebrospinal fluid pressure and giant cell arteritis. In: Daroff R (Hrsg.) *Headaches in adults. Am Academy of Neurology Annual Meeting*, S 109-116
19. Corbett JJ, Digre K (2002) Idiopathic intracranial hypertension - An answer to „the chicken or egg?“ *Neurol* 58:5-6
20. Corbett JJ, Nerad JA, Tse DT, Anderson RL (1988) Results of optic nerve sheath fenestration for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol* 106:1391-1397
21. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson S, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS et al. (1982) Visual loss in pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 39:461-474

22. Corbett JJ, Thompson HS (1989) The rational management of idiopathic intracranial hypertension. *Arch Neurol* 46:1049-1051
23. Cornblath WT, Miller NR (1989) Pseudotumor cerebri treated with lumboperitoneal shunt. [abstract] *Ann Neurol* 26:183
24. Couban S, Maxner CE (1991) Cerebral venous sinus thrombosis presenting as idiopathic intracranial hypertension. *Can Med Assoc J* 15:657-659
25. Couch R, Comfield PR, Tibbles JAR (1985) The changing pictures of Pseudotumor cerebri in children. *Can J Neurol Sci* 12:48-50
26. Dandy WE (1937) Intracranial pressure without brain tumour. *Ann Surg* 106:492-513
27. Danze F, Rosa A, Mizon JP (1984) Hypertension Intracranienne Benigne (Pseudotumor cerebri) Douze cas. *Rev Neurol (Paris)* 140:37-44
28. Davidoff LM (1956) Pseudotumor cerebri. *Neurology* 6:605-615
29. Davidoff LM, Dyke CG (1937) Hypertensive meningeal hydrops: a syndrome frequently following infection in the middle ear or else where in the body. *Am J Ophthalmol* 20:908-927
30. Dickman MS, Somasundaram M, Brzozowski L (1980) Pseudotumor cerebri and hyperthyroidism. *NY State J Med* 80:1118-1120
31. Digre KB, Varner MW, Corbett JJ (1984) Pseudotumor cerebri and pregnancy. *Neurology* 34:721-729
32. Donaldson JO (1981) a Pathogenesis of pseudotumor cerebri syndromes. *Neurology* 31:877-880
33. Donaldson JO, Binstock ML (1981) b Pseudotumor cerebri in an obese woman with Turner Syndrome. *Neurology* 31:758-760

34. Dormont D, Anxionant R, Evrad S, Lovaille C, Chiras J, Marault C (1994) MRI in cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol* 21:91-99
35. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M (1988) The incidence of pseudotumor cerebri: Population Studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 45:875-877
36. Edman CD (1978) Identification of estrogen product of extraglandulär aromatization of plasma androstenedione. *Am J of Obstetrics and Gynecology* 130:439-447
37. Eggenberger ER, Miller NR, Vitale S (1996) Lumboperitoneal shunt for the treatment of pseudotumor cerebri. *J Neurosurg* 69:195-202
38. Fishman RA (1980) *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*. WB Saunders Company, Philadelphia London Toronto S 128-139
39. Fishman RA (1984) The Pathophysiology of Pseudotumor Cerebri: An Unsolved Puzzle. *Arch Neurol* 41:257-258
40. Fishman RA (1995) Disorders of cerebrospinal and brain fluid. In: Rowland MP (Hrsg.) *Merritt's Textbook of Neurology*. Lea and Febiger, Philadelphia S 302-312
41. Foley J (1955) Benign forms of Intracranial Hypertension- „toxic“ and „otitic“ hydrocephalus. *Brain* 78:1-41
42. Foley J, Posner JB (1974) Pseudotumor cerebri and empty sella syndrome. (abstract) *Neurology* 24:358
43. Galbraith JEK (1973) Optic nerve decompression in benign intracranial hypertension. *Trans Ophthalmol Soc of NZ* 22:165-170
44. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB (1991) Symptoms and disease association in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology* 41:239-244

45. Green JP, Newman NJ, Stowe ZN, Nemeroff CB (1996) „Normal Pressure“ Pseudotumor cerebri. *J Neuroophthalmol* 16:196-198
46. Greer M (1964) Benign intracranial hypertension. *Neurology* 14:569-573
47. Guceer G, Vierstein L (1978) Long term intracranial pressure recording in the management of pseudotumor cerebri. *J Neurosurg* 49:256-263
48. Hachinski V (1986) Pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 43:168
49. Hart RG, Carter JE (1982) Pseudotumor cerebri and facial pain. *Arch Neurol* 39:440-441
50. Hemker HC, Béguin S (1995) Thrombin Generation in Plasma: Its Assessment Via the Endogenous Thrombin Potential. *Thromb Haemost* 74 (1):134-138
51. Hemker HC, Wielders S, Kessels H, Béguin S (1993) Continuous registration of Thrombin Generation in Plasma, Its Use for the Determination of the Thrombin Potential. *Thromb Haemost* 70:617-624
52. Hoffman HJ (1986) How is pseudotumor cerebri diagnosed? *Arch Neurol* 43:167-168
53. Horton JC, Seiff SR, Pitts LH, Weinstein PR, Rosenblum ML, Hoyt WF (1992) Decompression of the optic nerve sheath for vision-threatening papilledema caused by dural sinus occlusion. *Neurosurgery* 31:203-212
54. Hupp SL (1991) Optic nerve sheath decompression: the emerging indications. *Ophthalmol Clin North Am* 4 (Nr. 3):575-583
55. Hupp SL, Glaser JS (1987) Optic nerve sheath decompression. *Arch Ophthalmol* 105:386-389

56. Ireland B, Corbett JJ, Wallace RB (1990) The search for causes of Idiopathic Intracranial Hypertension. A Preliminary Case-Controll Study. *Arch Neurol* 47:315-320
57. Jacobsen DM (1990) Computed tomography ventricular size has no predictive value in diagnosing Pseudotumor cerebri. *Neurology* 40:1454-1455
58. Janny P, Chazal J, Colnet G, Irthum B, Georget AM (1981) Benign Intracranial Hypertension and disorders of CSF absorption. *Surg Neurol* 15:168-174
59. Janny P, Chazal J, Georget AM, Colnet G (1980) Benign Intracranial Hypertension: A Clinical Evaluation of the CSF Absorption Mechanism. In: Shulman K, Marmarou A, Miller JD, Becker DP, Hochwald GM, Brock M (Hrsg.) *Intracranial Pressure IV*. Springer, Berlin Heidelberg New York S 535-539
60. Johnston I (1973) Reduced CSF absorption syndrome: Reappraisal of benign intracranial hypertension and related condition. *Lancet* 2:418-420
61. Johnston I, Besser M, Morgan MK (1988) Cerebrospinal fluid diversion in the treatment of benign intracranial hypertension. *J Neurosurg* 69:195-202
62. Johnston I, Hawke S, Halmagyi M, Teo C (1991) The Pseudotumor syndrome: disorder of cerebrospinal fluid circulation causing intracranial hypertension without ventriculomegaly. *Arch Neurol* 48:740-747
63. Johnston I, Paterson A (1972) Benign intracranial hypertension: Aspects of Diagnosis and Treatment. In: Cant JS (Hrsg.) *The Optic Nerve*. Mosby, St Louis, S 155-165
64. Johnston I, Paterson A (1974) a Benign intracranial hypertension. (II) CSF Pressure and Circulation. *Brain* 97:301-312
65. Johnston I, Paterson A (1974) b Benign intracranial hypertension. (I) Diagnosis and Prognosis. *Brain* 97:289-300

66. Juhan-Vague I, Vague PH, Alessi MC et al. (1987) Relationship between plasma insulin, triglyceride, body mass index and plasminogen activator inhibitor-1. *Diabetes Metab Rev* 13:370-373
67. Karahalios DG, Rekate HL, Khayata MH, Apostolides PJ (1996) Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in Pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology* 46:198-202
68. Katzman R, Hussey F (1970) A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 20:534-544
69. Kelman SE, Sergott RC, Cioffi GA, Savino PJ, Bosley TM, Elman MJ (1991) Modified optic nerve decompression in patients with function lumboperitoneal shunts and progressive visual loss. *Ophthalmology* 98:1449-1453
70. Keltner JL, Miller NR, Gittinger JW, Burde RM (1979) Pseudotumor cerebri. *Surv Ophthalmol* 23:315-322
71. King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, Tress BM (1995) Cerebral venography and manometra in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 45:2224-2228
72. Kirchhof B (1987) Hyperkoagulabilität. In: *Gerinnungsstörungen – Ein Leitfaden für die Intensivmedizin*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S 23-24
73. Koeppe M, Lempert T, Poewe W (1995) Die klinischen Varianten des Pseudotumor cerebri Syndroms. *Nervenarzt* 66:397-402
74. Konrad D, Kuster H, Hunziker UA (1998) Pseudotumor cerebri after varicella. *Eur J Pediatr* 157:904-906

75. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP (1994) Factor VII and Fibrinogen Levels as Risk Factors for Venous Thrombosis. *Thromb Haemost* 71 (6):719-722
76. Lang GK (1998) Stauungspapille. In: Lang GK (Hrsg.) *Augenheilkunde, Verstehen-Lernen-Anwenden*. Thieme Verlag, Stuttgart-New York S 376
77. Lessel S, Rosman NP (1986) Permanent visual impairment in childhood Pseudotumor Cerebri. *Arch Neurol* 43 (8):801-804
78. Lessell S (1992) Pediatric Pseudotumor cerebri (idiopathic intracranial hypertension). *Surv Ophthalmology* 37 (3):155-166
79. Lichter PR (1981) Reducing side effects of carbonic anhydrase inhibitors. *Ophthalmology* 88:266-296
80. Lorberboym M, Lampl Y, Kesler A, Sadeh M, Gadot N (2001) Benign intracranial hypertension: correlation of cerebral blood flow with disease severity. *Clin Neurol Neurosurgery* 103:33-36
81. Lowe GDO, Drummond MM, Lorimer AR et al. (1980) Relation between extent of coronary heart disease and blood viscosity. *Br Med J* I:673-674
82. Marcellis J, Silberstein SD (1991) Idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *Arch Neurol* 48:392-399
83. Margaglione M, Grandone E, Vecchione G et al. (1997) Plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) in subjects attending a metabolic ward: relation to Polimorphism of PAI-1 and Angiotensin Converting enzyme (ACE) genes. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 17:2082-2087
84. Marr WG, Chambers RG (1961) Pseudotumor cerebri syndrome following unilateral radical neck dissection. *Am J Ophthalmol* 51:605-609
85. Mc Alpine D (1937) Toxic hydrocephalus. *Brain* 60:180-203

86. Meador KJ, Swift TR (1984) Tinnitus from intracranial hypertension. *Neurology* 34:1258-1261
87. Mukherjee M, DeLorenzo F, Kadziola Z, Rutlin Accabre, Ranlall N, Kuldip S, Dawson G, Kakkar VV (1999) Correlation of Circulating 17 β -Oestradiol with Haemostatic Factors in Healthy Postmenopausal Women. *Haemostasis* 29:336-342
88. Müller-Berghaus G (1998) Grundlagen der Hämostaseologie. In: Schettler G, Greten H (Hrsg.) *Innere Medizin*. Thieme Verlag Stuttgart-New York S 347
89. Nachbar J (1989) Über Pseudotumor cerebri (PTC) oder Benigne Intrakranielle Hypertension (BIH), Eine Analyse von 1400 Fällen aus der Literatur. Dissertation an der Ludwig-Maximilians- Universität zu München
90. Newborg B (1974) Pseudotumor cerebri treated by rice-/reduction diet. *Arch Intern Med* 133:802-807
91. Nimrod A, Ryan KJ (1975) Aromatization of androgens by human abdominal and breast fat tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 40:367-372
92. Noggle JD, Rodning CB (1986) Rapidly advancing pseudotumor cerebri associated with morbid obesity: an indication for gastric exclusion. *South Med J* 79:761-763.
93. Nonne M (1904) Über Fälle vom Symptomenkomplex „Tumor cerebri“ mit Ausgang in Heilung (Pseudotumor cerebri); Über letal verlaufende Fälle von „Pseudotumor cerebri“ mit negativem Sektionsbefund. *Z Nervenheilk* 27:169-216
94. Orcutt JC, Page NGR, Sanders MD (1984) Factors affecting visual loss in benign intracranial hypertension. *Ophthalmology* 91:1303-1312
95. Pess OW, Ladenson PW (1983) Pseudotumor cerebri and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 143:167-168

96. Phadke JG (1987) Pseudotumor cerebri (Benign Intracranial Hypertension) in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 8:391-395
97. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ et al. (1992) Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-year follow up. *Am J Clin Nutr* 55:583-585
98. Prendes JL, McLean WT (1977) Pseudotumor cerebri during treatment of hypothyroidism. *South Med J* 71:977
99. Quattrone A, Gambardella A, Carbone A M, Oliveri R L, Lavano A, De Marco E, Civitelli D, Bono F, Zappia M, Pardatscher Kk, DiMinnio G (1999) A hypofibrinolytic state in overweight patients with cerebral venous thrombosis and isolated intracranial hypertension. *J Neurol* 246:1086-1089
100. Quigley HA (1982) Optic nerve damage in human glaucoma. *Ophthalmology* 100:135-146
101. Quinke H (1897) Ueber meningitis serosa und verwandte Zustände. *Dt. Z. Nerv Heilk* 9:140-168
102. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O'Fallon WM (1993) Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): Descriptive Epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol* 50:78-80
103. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Garrity JA, Kurland LT (1994) Idiopathic Intracranial Hypertension. *Mayo Clin Proc* 69:169-180
104. Radhakrishnan K, Sridharan R, Ashok PP, Mousa ME (1986) Pseudotumor cerebri: incidence and pattern in North-Eastern Libya. *Eur Neurol* 25:117-124
105. Ray BS, Dunbar HS (1951) Thrombosis of the dural venous sinuses as a cause of pseudotumor cerebri. *Ann Surg* 134:367-386

106. Rekalte HL (1992) Brain turgor (Kb): Intrinsic property of the brain to resist distortion. *Pediatr Neurosurg* 18:257-262
107. Repka MX, Miller NR, Savino PJ (1984) Pseudotumor cerebri. *Am J Ophthalmol* 98:741-746
108. Ringelstein EB (1993) Hirnvenen- und Sinusthrombose. In: Hopf HCH, Poeck K, Schliack H (Hrsg.) *Neurologie in Klinik und Praxis*. Thieme Verlag Stuttgart-New York S 446-451
109. Rosenberg ML, Corbett JJ, Smith C, Goodwin J, Sergott R, Savino P, Schatz N (1993) Cerebrospinal fluid diversion procedures in Pseudotumor cerebri. *Neurology* 43:1071-1072
110. Round R, Keane JR (1988) The minor symptoms of increased intracranial pressure: 101 patients with benign intracranial hypertension. *Neurology* 38:1461-1464
111. Rubin RC, Henderson ES, Ommaya AK, Walker MD, Rall DP (1966) The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. *J Neurosurg* 25:430-436
112. Rush JA (1980) Pseudotumor cerebri: Clinical profile and visual outcome in 63 patients. *Mayo Clin Proc* 55:541-546
113. Sergott RC, Savino PJ, Bosley TM (1988) Modified optic nerve sheath decompression provides long-term visual improvement for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol* 106:1384-1390
114. Sismanis A (1987) Otologic manifestations of Benign Intracranial Hypertension Syndrome. *Laryngoscope* 97:1-17
115. Sørensen PS, Trojaborg W, Gjerris F, Krogsaa B (1985) Visual evoked potentials in Pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 42:150-153

116. Spoor TC, Ramocki JM, Madion MP, Wilkinson MJ (1991) Treatment of pseudotumor cerebri by primary and secondary optic nerve sheaths decompression. *Am J Ophthalmol* 112:177-185
117. Sullivan HC (1991) Diagnosis and Management of Pseudotumor cerebri. *J Natl Med Assoc* 83:916-918
118. Surgerman HJ (2002) Gastric bypass surgery for severe obesity. *Semin Laparosc Surg* 9 (2):79-85
119. Surgerman HJ, Felton WI III, Salvant JB, Sismanis A, Kellum JM (1995) Effects of surgically induced weight loss on Idiopathic Intracranial Hypertension in morbid obesity. *Neurology* 45:1655-1659
120. Surgerman HJ, Kellum JM, Engle KM, et al (1992) Gastric bypass for treating severe obesity. *Am J Clin Nutr* 55:560-566
121. Sussman JD, Sarkies N, Pickard JD (1998) Benign Intracranial Hypertension; Pseudotumor cerebri; Idiopathic Intracranial Hypertension. In: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Springer Verlag Wien-New York Bd. 24, S 262-306
122. Sussmann J, Leach M, Greaves M, Malia R, Davies-Jones GAB (1997) Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:320-324
123. Svensson PGA, Dahlback B (1994) Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 330:517-522
124. Symonds CP (1931) Otitic hydrocephalus. *Brain* 54:55-71
125. Tso MOM, Hayreh SS (1977) Optic disc edema in raised intracranial pressure. IV. Axoplasmatic transport in experimental papilledema. *Arch Ophthalmol* 95:1458-1462

126. Verplanck M, Kaufman DI, Parson T, Yedavally S, Kokinakis D (1988) Electrophysiology versus psychophysics in the detection of visual loss in pseudotumor cerebri. *Neurology* 38:1789-1792
127. Wagner C, Dati F (1998) Aktivierungsmarker: Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT), Prothrominfragment 1+2 (F1+2). In: *Labor und Diagnose*, TH-Books Verlagsgesellschaft mbh, Frankfurt/ Main S 633-635
128. Wagner C, Dati F (1998) Fibrinogen. In: *Labor und Diagnose*, TH-Books Verlagsgesellschaft mbh, Frankfurt/ Main S 624-627
129. Walker RWH (2001) Idiopathic intracranial hypertension: any light on the mechanism of the raised pressure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:1-7
130. Wall M, Dollar JD, Sadun AA, Kardon R (1995) Idiopathic Intracranial Hypertension Lack of Histologic Evidence for Cerebral Edema. *Arch Neurol* 52:141-145
131. Wall M, George D (1991) Idiopathic Intracranial Hypertension: A Prospective study of 50 patients. *Brain* 114:155-180
132. Weisberg LA (1975) a Benign intracranial hypertension. *Medicine* 54:197-207
133. Weisberg LA, Housepian EM, Saur DP (1975) b Empty Sella syndrome as complication of benign intracranial hypertension. *J Neurosurg* 43:177-180
134. Weisberg LA (1985) Computed tomography in benign intracranial hypertension. *Neurology* 35:1075-1078
135. Whyte KF, Douglas NJ (1991) Periphera edema in the sleep apnea/ hypopnea syndrome. *Sleep* 14:354-356
136. Wielders S, Mukherjee M, Miechiels J, Rijkers DTS, Cambus JP, Knebel RWC, Kakar V, Hemker HC, Béguin S (1997) The Routine Determination of

- the Endogenous Thrombin Potential, First Results in Different Forms of Hyper- and Hypokoagulability. *Thromb Haemost* 77 (4):629-36
137. Wiethölter H (1993) Pseudotumor cerebri. In: Brandt T. Dichgans J. Diener HC (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag Stuttgart S 791-796
138. Wiman B (1995) Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in Plasma: its role in Thrombotic disease. *Thromb Haemost* 74:71-76
139. Woodhall B (1939) Anatomy of the cranial blood sinuses with particular reference to the lateral. *Laryngoscope* 49:966-1010
140. Yale CE (1989) Gastric surgery for morbid obesity. Complications and long-term weight control. *Arch Surg* 124:941-946
141. Zuidema GD, Cohen SJ (1954) Pseudotumor cerebri. *J Neurosurg* 77:433-441

8 Abkürzungsverzeichnis

□	Standardabweichung
μl	Mikroliter
Abb.	Abbildung
BIH	Benigne Intrakranielle Hypertension
BMI	Body Mass Index = (Kg/m ²)
cm	Zentimeter
CSF	Zerebro spinale Flüssigkeit
CT	Computertomographie
CVT	Zerebrale Venen-Thrombose
dl.	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ETP	Endogenes Thrombin-Potential
F 1+2	Prothrombinfragment 1+2
H ₂ O	Zeichen für Wasser
Hg	Chem. Zeichen für Quecksilber
IIH	Idiopathische intrakranielle Hypertension
kg	Kilogramm
m	Meter
MRT	Magnetresonanztomographie
PTC	Pseudotumor cerebri
SSS	Sinus Sagittalis Superior
Tab.	Tabelle
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplexe
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
ZVD	Zentral Venöser Druck

9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1 Modifizierte Dandy-Kriterien.....	Seite 4
Tab. 2 Inzidenz des Pseudotumor cerebri.....	Seite 6
Tab. 3 Symptome des PTC.....	Seite 9
Abb. 1 Diagnostik bei Hirndrucksymptomen.....	Seite 13
Tab. 4 Therapie des primären PTC Syndroms.....	Seite 26
Abb. 2 Liquordruckwerte der ersten Messung.....	Seite 43
Abb. 3 Darstellung der erhöhten Fibrinogenwerte in der Patientengruppe.....	Seite 44
Tab. 5 Normalwerte der Gerinnungsparameter.....	Seite 49
Abb. 4 Box-and-Whisker Plot „Endogenes Thrombin-Potential (ETP) der Patienten- und Kontrollgruppe“.....	Seite 50
Tab. 6 Statistische Analyse der ETP-Werte, Signifikanzberechnung nach Mann-Whitney.....	Seite 50
Abb. 5 Vierfelder-Tafel für den EX-ETP.....	Seite 52
Abb. 6 Vierfelder-Tafel für den IN-ETP.....	Seite 53
Abb. 7 „Box-and-Whisker Plot „Thrombin-Antithrombin der Patienten- und Kontrollgruppe“.....	Seite 54
Tab. 7 Statistische Analyse der TAT-Werte, Signifikanzberechnung nach Mann-Whitney.....	Seite 54
Abb. 8 „Box-and-Whisker Plot „F1+2 der Patienten- und Kontrollgruppe“.....	Seite 56
Tab. 8 Statistische Analyse der F1+2-Werte, Signifikanzberechnung nach Mann-Whitney.....	Seite 56

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Tobias Maria Herbold
Adresse	Melchersstr. 14 a , 48149 Münster
Geburtsdatum/ -ort	22. Dezember 1972 in Hiltrup - Münster
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	römisch-katholisch
Familienstand	ledig
Eltern	Angelika Herbold geb. Laun Dr. Wilhelm Herbold

Schulbildung

1979 - 1983	Werner Rolevinck-Schule, Laer
1983 - 1990	Städt. Realschule am Buchenberg, Borghorst
1990 - 1993	Städt. Gymnasium Borghorst

Zivildienst

1993 - 1995	Krankenpfleger, THG-Chirurgie Universitätsklinikum Münster
-------------	---------------------------------------------------------------

Hochschulbildung

1995 - 1998	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
1997	Ärztliche Vorprüfung
1998	1. Staatsexamen
seit Okt. 1998	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster
2001	2. Staatsexamen
2001 - 2002	Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Münster
2002	3. Staatsexamen
seit Juli 2002	Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Münster

Münster, 20.01.2003

11 Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein für die Möglichkeit, in seiner Klinik diese Dissertation anzufertigen.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Lüdemann für die Hilfe und Betreuung der Arbeit bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt all den Patienten und Kontrollpersonen, die sich bereit erklärten, bei dieser Arbeit mitzumachen.

Zum Schluß sei all denen gedankt, die mich dabei unterstützt haben, diese Arbeit fertigzustellen. Namentlich möchte ich besonders Kristin Heitmann erwähnen, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Eltern, die mich während des Medizinstudiums und beim Anfertigen dieser Arbeit immer sehr unterstützt haben.

12 Anhang

Fragebogen zur Befunderhebung bei Patienten mit Pseudotumor cerebri

Name: _____ Probandennummer: ____ Datum: _____

PTC = Gutartige Hirndrucksteigerung = Pseudotumor cerebri

Biographische Daten:

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zu Ihrer Person:

Ihr Geschlecht: weiblich männlich Ihr jetziges Alter: _____ Jahre

Ihre Größe: _____ (m) Ihr Gewicht: _____ (kg)

Welche Tätigkeit üben Sie aus? _____

Wurde diese Tätigkeit durch die Folgen des PTC beeinträchtigt? Ja Nein

Sind sie in Ihrer Freizeit oder im Beruf körperlich aktiv?

überhaupt nicht weniger als 1 Stunde / Woche

etwa 1-2 Stunden / Woche etwa 2-5 Stunden / Woche

mehr als 5 Stunden / Woche

Sind Sie Raucher Nichtraucher Exraucher

Falls Sie geraucht haben, wann haben Sie aufgehört? _____

Wieviel rauchen Sie/ haben Sie geraucht? _____

Wie viele Jahre haben Sie geraucht/ rauchen Sie? _____

Wieviel Alkohol trinken Sie pro Woche? (in Gläsern) _____

Haben Sie Kinder? Ja Nein Wenn ja, wie viele? _____ Kinder.

Hatten Sie Fehlgeburten? Ja Nein Wenn ja, Wie viele? _____

Wann waren ihre Schwangerschaften? (einschl. der Fehlgeburten)

Und wie war der

Verlauf? _____

1. normal kompliziert, durch: _____

2. normal kompliziert, durch: _____

3. normal kompliziert, durch: _____

4. normal kompliziert, durch: _____

□-----□

(Bitte tragen Sie auf der Linie den Zeitpunkt des Pseudotumor cerebri (PTC) und der Geburten ein.)

Haben Sie die „Pille“ genommen? Ja Nein

Wenn ja, welche? _____ seit: _____ bis: _____

Haben Sie jemals Nebenwirkungen der „Pille“ festgestellt? Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

Gibt/ Gab es in Ihrer Familie eine Häufung folgender Krankheiten?

- | | |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Thrombosen | <input type="checkbox"/> Lungenembolien |
| <input type="checkbox"/> Epilepsie | <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen |
| <input type="checkbox"/> Bluthochdruck | <input type="checkbox"/> Hirndrucksteigerung |
| <input type="checkbox"/> Schlaganfälle | |

Medizinische Daten

Haben Sie zur Zeit Beschwerden? Ja Nein

Wenn ja, was haben Sie für Beschwerden?

Haben Sie Kopfschmerzen? Ja Nein

Hatten Sie diese Kopfschmerzen auch schon beim Pseudotumor cerebri? Ja Nein

Haben Sie chronische Erkrankungen? Ja Nein

Haben Sie Diabetes? Ja Nein

Haben sie Allergien? Ja Nein

Leiden Sie unter:

<input type="checkbox"/> Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/> Durchschlafstörungen
<input type="checkbox"/> Tagesmüdigkeit	<input type="checkbox"/> Schnarchen

Hatten Sie Krankenhausaufenthalte? Ja Nein

Hatten Sie Operationen? Ja Nein

Hatten Sie in diesem Zusammenhang Thrombosen? Ja Nein

Wenn ja, wo? _____

Hatten / Haben Sie Erkrankungen an:

<input type="checkbox"/> Herz: _____	<input type="checkbox"/> Gefäßen: _____	<input type="checkbox"/> Gehirn: _____
<input type="checkbox"/> Augen: _____	<input type="checkbox"/> Magen: _____	<input type="checkbox"/> Schilddrüse: _____

Wie hoch ist Ihr Blutdruck? _____ **Wie hoch ist Ihr Puls?** _____

Welche Medikamente nehmen Sie ein und in welcher Dosierung?

(Tabletten, Spritzen, Säfte, Augentropfen, Salben)

_____	seit _____
_____	seit _____
_____	seit _____

Welche Medikamente nehmen Sie nur gelegentlich? _____
Gibt es Medikamente, die Sie selbst kaufen?

Haben Sie heute eines der folgenden Medikamente eingenommen?

- Aspirin
 andere Trombozytenaggregationhemmer: _____
 Cortison
 Diuretikum (z.B. Lasix, Diamox) _____

Welche Symptome sind Ihnen zuerst aufgefallen?

Wann traten die ersten Symptome auf?

Wann wurde der PTC bei Ihnen diagnostiziert?

Zu welchem Arzt sind Sie damit gegangen?

Welche Diagnose hat er Ihnen mitgeteilt? _____

Wann kamen Sie in neurologische Behandlung? (Uni-MS?) _____

Wie lange waren Sie im Krankenhaus? _____

Wie lange waren Sie arbeitsunfähig? _____ (vom: _____ bis: _____)

Welche Symptome hatten/ haben Sie?

Bei Aufnahme:

Bei Entlassung:

Heute:

- | | | |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen | <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen | <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen |
| <input type="checkbox"/> Schwindel | <input type="checkbox"/> Schwindel | <input type="checkbox"/> Schwindel |
| <input type="checkbox"/> Übelkeit | <input type="checkbox"/> Übelkeit | <input type="checkbox"/> Übelkeit |
| <input type="checkbox"/> Erbrechen | <input type="checkbox"/> Erbrechen | <input type="checkbox"/> Erbrechen |
| <input type="checkbox"/> Sehstörungen | <input type="checkbox"/> Sehstörungen | <input type="checkbox"/> Sehstörungen |
| <input type="checkbox"/> Doppelbilder | <input type="checkbox"/> Doppelbilder | <input type="checkbox"/> Doppelbilder |
| <input type="checkbox"/> Sehfeldverlust | <input type="checkbox"/> Sehfeldverlust | <input type="checkbox"/> Sehfeldverlust |
| <input type="checkbox"/> Geräusche | <input type="checkbox"/> Geräusche | <input type="checkbox"/> Geräusche |
| <input type="checkbox"/> Blitze | <input type="checkbox"/> Blitze | <input type="checkbox"/> Blitze |
| | <input type="checkbox"/> symptomfrei | <input type="checkbox"/> symptomfrei |

Wie lange hatten Sie die Symptome? _____

Haben Sie heute noch Symptome die Sie auch im Krankenhaus hatten? Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

Hatten Sie ca ein Jahr vor dem Auftreten der Symptome eine Gewichtszunahme? Ja Nein

Wie war Ihr Gewicht in den Jahren vor dem PTC?

Wurde Ihnen in der Klinik zu einer Diät zur Gewichtsreduktion geraten? Ja Nein

Wenn ja, wieviel (kg) haben Sie abgenommen? _____ (kg)

Wurden die Symptome besser durch die Diät? Ja Nein

Haben Sie vor dem PTC eines der folgenden Medikamente eingenommen?

Vitamin A: Ja Nein

Tetrazyklin: Ja Nein

Roacutan: Ja Nein

Hatten Sie beim Auftreten des PTC eine Infektion?

(Mandelentzündung, Zahneiterung, Nebenhöhlenentzündung, fiebriger Infekt)

Ja Nein _____

Haben Sie regelmäßigen Arztkontakt? Ja Nein

Wird bei Ihnen regelmäßig beim Augenarzt das Gesichtsfeld untersucht? Ja Nein

Gibt es bei Ihnen in der Familie vermehrt Kopfschmerzen? Ja Nein

Gibt es bei Ihnen in der Familie noch jemand anderen mit einem PTC? Ja Nein

Gab es bei Schwangerschaften in Ihrer Familie Auffälligkeiten? Ja Nein

Thrombosenanamnese: Ja Nein

Familienanamnese: _____

Erstthrombose: _____

Ort der Thrombose: _____ arteriell venös

Gab es rezidivierende Thrombembolien? _____

Gab es ein Ereignis (OP) mit erhöhtem Thromboserisiko? _____

Gab es ein Ereignis das mit der Thrombose im Zusammenhang stehen könnte?

Welche Therapien wurden bei Ihnen angewendet?

Medikamente? _____

Liquorpunktion? _____

Wie oft? _____

Druckverlauf:

Ventrikelshunt? Ja Nein

Opticusfenestration? Ja Nein

Diät? Ja Nein

Hat Ihnen die Therapie sofort geholfen? Ja Nein

Erhalten Sie heute noch eine Therapie? Ja Nein

Wenn ja; welche Therapie erhalten Sie? _____

