

Aus der Abteilung Neuroradiologie, Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Quantitative MRT-Bildgebung bei Patienten mit
idiopathischer intrakranieller Hypertension**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Schmidt

aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 30.05.2015

meinen Eltern gewidmet

Abstrakt

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) ist ein Kopfschmerzsyndrom mit einer Inzidenz von 0,9 pro 100.000 Einwohner, geht mit erhöhtem intrakraniellm Druck (ICP) einher und tritt gehäuft bei adipösen Frauen im gebärfähigen Alter auf. Zu den klinischen Symptomen zählen Kopfschmerzen, Sehstörungen und Tinnitus. Ziel der Studie war es, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) charakteristische bildmorphologische Befunde zu evaluieren und ihre Ausprägung mit klinischen Beschwerden und ICP zu korrelieren.

Bei 25 Patienten mit IIH sowie einer alters-, geschlechts- und Body-Mass-Index (BMI)-gematchten Kontrollgruppe wurden Sehnervenscheiden, Sehnerven, Riechbulbi, Sulci olfactorii, Cava Meckeli, Hypophyse und Ventrikel mit hochauflösender MR-Bildgebung untersucht. Morphometrische und volumetrische Messungen von charakteristischen anatomischen Strukturen wurden mit Liquoröffnungsdrücken und klinischen Symptomscores korreliert. Zur Bewertung der diagnostischen Zuverlässigkeit der quantitativen MRT-Parameter wurde eine Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analyse durchgeführt.

Mittlere Volumina und Durchmesser der Sehnervenscheiden, Hypophysenvolumina und -höhen waren bei gesunden und erkrankten Personen signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Es wurden hingegen keine signifikanten Änderungen der Seitenventrikelweiten beobachtet. Die posteriore Abflachung des Bulbus oculi war ein für IIH hochspezifisches, aber kein sensitives Kriterium. Patienten innerhalb des ersten Erkrankungsjahres zeigten signifikant kleinere Gesamtvolumina der Riechbulbi als die gematchten Kontrollen. Patienten mit Sehbeschwerden wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Sehstörungen eine geringere Tiefe der Sulci olfactorii auf. Kopfschmerzintensität, Liquoreröffnungsdruck und BMI korrelierten weder signifikant zueinander, noch zu den erfassten quantitativen MRT-Parametern.

Größenänderungen von Hypophyse und Sehnervenscheiden stellen zuverlässige quantitative MRT-Parameter für die Diagnose einer IIH dar; insbesondere softwaregestützte Messmethoden ermöglichen eine hoch akkurate Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Patienten mit IIH. Die Weite der Seitenventrikel ist bei IIH nicht beeinträchtigt. In der frühen Erkrankungsphase scheinen morphologische Veränderungen des olfaktorischen Nervensystems aufzutreten.

Abstract

Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is a headache syndrome characterized by increased intracranial pressure (ICP) with an incidence of 0,9 per 100.000 population. IIH predominantly affects obese women of childbearing age. Clinical symptoms include headache, visual disturbances and tinnitus. The purpose of the study was to validate established imaging features on brain MRI and to correlate the extent of imaging findings to clinical symptoms and ICP.

Twenty-five patients with IIH as well as age-, sex- and body mass index (BMI)-matched controls underwent high resolution MR imaging, followed by assessment of optic nerve sheaths, optic nerves, olfactory bulbs, olfactory sulci, Meckel's caves, hypophysis and ventricles. Morphometric and volumetric findings were correlated with ICP and clinical symptom scores. Receiver Operating Characteristics (ROC)-analysis was used to test diagnostic reliability of quantitative parameters.

Median values of optic nerve sheath volumes and diameters, hypophysis volumes and hypophysis heights differed significantly between healthy and diseased subjects ($p < 0,05$). No abnormalities of the lateral ventricles were observed. Posterior globe flattening was a highly specific but not a sensitive criterion. In patients who suffered from IIH for less than one year, total olfactory bulb volume was significantly smaller than in matched controls. Patients with visual disturbances had a lower olfactory sulci depth than patients without visual disturbances. Beyond, clinical symptoms did neither correlate with ICP and BMI nor with examined quantitative MR-parameters.

Our study results indicate that changes of hypophysis and optic nerve sheaths were reliable diagnostic signs for IIH, especially semiautomated volumetric measurement has the potential to diagnose IIH more accurately and follow up patients. In contrast, lateral ventricle sizes are not affected in IIH. Morphological changes of the olfactory nerve system could be present at an early stage of disease.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Zusammenfassung der Publikationspromotion	3
1.1 Einleitung und Zielsetzung.....	3
1.2 Material und Methoden	4
1.2.1 Patienten und Probanden	4
1.2.2 Magnetresonanztomographie	5
1.2.3 Morphologische Analyse.....	6
1.2.4 Morphometrische Analyse	6
1.2.5 Volumetrische Segmentierung.....	7
1.2.6 Statistische Analyse.....	7
1.3 Ergebnisse	8
1.3.1 Visuelles System.....	8
1.3.2 Hypophyse	8
1.3.3 Olfaktorisches System	9
1.3.4 Ventrikelsystem.....	9
1.3.5 Cava Meckeli	10
1.3.6 Sinus durae matris.....	10
1.3.7 Klinische Parameter.....	10
1.4 Diskussion	11
1.5 Literaturverzeichnis	15
2 Anteilserklärung.....	19
3 Ausgewählte Publikationen.....	21
3.1 Publikation 1.....	22
3.2 Publikation 2.....	31
3.3 Publikation 3.....	37
4 Lebenslauf	48
5 Publikationsliste.....	49
6 Selbständigkeitserklärung.....	50
7 Danksagung.....	51

Abkürzungsverzeichnis

95% CI	95%-Konfidenzintervall
AUC	Area under curve
BMI	Body-Mass-Index
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit, Liquor
CT	Computertomographie
ICP	Intrakranieller Druck
IIH	Idiopathische intrakranielle Hypertension
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ROC	Receiver Operating Characteristics
TOF	Time-of-Flight
VAS	Visuelle Analogskala

1 Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1 Einleitung und Zielsetzung

Diese kumulative Arbeit besteht aus den drei Publikationen „Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysis in idiopathic intracranial hypertension“, „Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension“ und „Morphometric and Volumetric MRI changes in Idiopathic Intracranial Hypertension“.

Die IIH ist ein mit erhöhtem ICP einhergehendes Kopfschmerzsyndrom unklarer Genese mit einer Inzidenz von 0,9 pro 100.000 Einwohner [1]. Da die Erkrankung häufig junge, adipöse Frauen im gebärfähigen Alter betrifft und die Inzidenz von Adipositas in den industrialisierten Ländern steigt, rückt die Erkrankung zunehmend in den Fokus aktueller Forschung [2,3]. Die Diagnostik der IIH basiert auf typischen klinischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen (Visusminderung, Gesichtsfelddefekte, Stauungspapillen, transiente Obskurationen), begleitet von Nausea, Vomitus und Tinnitus. Charakteristische radiologische Zeichen sind eine hypophysäre Abflachung (in der maximalen Ausprägung bis zur Ausbildung einer empty sella), eine posteriore Abflachung des Bulbus oculi und eine Dilatation der Sehnervenscheiden [4]. Der Nachweis erhöhter Liquoreröffnungsdrücke $> 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ in der Lumbalpunktion bei normaler Liquorzusammensetzung bestätigt die Diagnose (modifizierte Dandy-Kriterien) [3,5,6]. Die Diagnosekriterien wurden mehrmals modifiziert und sind aktuell in der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (IHS) definiert [5,7].

Trotz der bekannten Assoziation von IIH mit erhöhtem Körpergewicht vernachlässigen bisherige Studien die Korrelation mit dem BMI [2,8-12]. Die Pathogenese der Erkrankung, insbesondere die Erhöhung des ICP bleibt weitgehend unverstanden. Es wird angenommen, dass eine erhöhte Liquorproduktion durch den Plexus choroideus bzw. eine verminderte Liquorresorption durch die Paccioni-Granulationen zu einer Dysbalance der Liquorregulation und somit zu einer Erhöhung des Liquorvolumens führen. Sowohl die Ausweitung des Diaphragma sellae mit Kompression der Hypophyse als auch die Dilatation der Sehnervenscheiden sowie die posteriore Abflachung des Bulbus oculi ließen sich hierauf zurückführen, ebenso wie Axonschädigungen des Sehnerves [13-15].

Therapeutische Konzepte zielen auf die Reduktion des ICP durch medikamentöse Diuresesteigerung mittels Topiramats oder Acetazolamid, bei schweren Verlaufsformen durch regelmäßige Liquorentnahme, interne Liquorableitung mittels Shunt-Operation oder Fensterung der Sehnervenscheide [16].

Mehrheitlich wird in der Literatur über signifikante Korrelationen des Ausmaßes der hypophysären Abflachung [17,18] und Erweiterung der Sehnervenscheiden mit IIH [4,6,19,20] berichtet. Dennoch erweisen sich diese Zusammenhänge in wenigen Arbeiten als nicht signifikant [6,18,21]. Die Beeinträchtigung der Riechfunktion wird in der Literatur weniger ausgeprägt thematisiert [22,23]. Es wird jedoch angenommen, dass durch Erhöhung des ICP, ähnlich wie durch Erweiterung der Sehnervenscheiden, eine Schädigung der Riechnerven durch Behinderung des peribulbären Lymphabflusses auftritt [24]. Einzelne Studien berichten gar über nasale Liquorrhoe bei Patienten mit IIH [25,26].

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss des erhöhten ICP bei IIH auf radiologische Veränderungen und klinische Symptome zu untersuchen. Um die diagnostische Aussagekraft radiologischer Parameter genauer zu quantifizieren, kam in der Studie neben der morphometrischen Analyse die softwaregestützte volumetrische Segmentierung zum Einsatz.

1.2 Material und Methoden

Die IIH-Studie wurde im Jahr 2009 von der Ethikkommission der Charité Campus Mitte (EA1/266/09) genehmigt und folgt den Konventionen der Deklaration von Helsinki. Eine schriftliche Einverständniserklärung aller Studienteilnehmer war Grundlage zur Teilnahme an der Studie.

1.2.1 Patienten und Probanden

Eingeschlossen wurden Patienten mit gesicherter IIH-Diagnose entsprechend der modifizierten Dandy-Kriterien (1) Klinische Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes (Kopfschmerz, Nausea, Vomitus, transiente visuelle Obskurationen, Papillenödem); 2) Keine Fokalneurologie außer Parese des Nervus abducens; 3) Liquordruckerhöhung $> 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ mit normaler biochemischer und zellulärer Liquorzusammensetzung; 4) Ausschluss von Hydrozephalus internus, intrakraniellen Tumoren, Sinus- oder Hirnvenenthrombosen oder anderer struktureller bzw. vaskulärer Läsionen in MRT und MRA) [5,27]. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Patienten mit

Hinweisen auf eine sekundäre intrakranielle Hypertension wurden von der Studie ausgeschlossen. Retrospektiv wurden von November 2005 bis Mai 2010 mithilfe medizinischer Datenbanksoftware (MedVision, Unna, Deutschland; SAP, Walldorf, Deutschland) 71 potentiell geeignete Patienten identifiziert. Hiervon wurden 15 Patienten ausgeschlossen: sechs aufgrund bereits erfolgter Shunt-Implantation, drei aufgrund eines Körpergewichtes über 180 kg, eine Patientin aufgrund einer Schwangerschaft, vier aufgrund von Klaustrophobie sowie ein Patient aufgrund einer Major-Depression (Diagnose gemäß Becks Depression Inventory and Hamilton Scale for Depression). 18 Patienten konnten telefonisch nicht erreicht werden, weitere 13 lehnten eine Studienteilnahme ab. Insgesamt wurden 25 IIH-Patienten (22 Frauen, drei Männer, Alter $37,0 \pm 13,7$ Jahre, BMI $33,5 \pm 7,7$ kg/m²) in die Studie eingeschlossen. 25 alters-, geschlechts- und BMI-korrelierte Probanden wurden aus dem Adipositaszentrum und aus Mitarbeitern der Charité Campus Mitte rekrutiert. Zu den Ausschlusskriterien zählten hierbei bekannte Erkrankungen des zentralen Nervensystems und primäre Kopfschmerzsyndrome (Migräne, Spannungskopfschmerz, Trigeminusneuralgie, Cluster-Kopfschmerz, Hemicrania continua).

Alle Patienten wurden mittels standardisiertem, klinischem Fragebogen zu Krankheitssymptomen gemäß der modifizierten Dandy-Kriterien [5,27] befragt. Es erfolgten Visusmessungen sowie perimetrische Messungen des Gesichtsfeldes. Zudem wurde die Kopfschmerzintensität anhand einer visuellen Analogskala (VAS) vor Lumbalpunktion erfasst. Während des Klinikaufenthaltes wurden die Patienten lumbal punktiert und der Liquoreröffnungsdruck gemessen.

1.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Akquisition der Bilddaten erfolgte mit einem 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen (Avanto Magnetom, Siemens, Erlangen, Deutschland). Zusätzlich zur zirkulär polarisierten Kopfspule wurde eine Oberflächenspule (70 mm Durchmesser; Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet. Die Oberflächenspule wurde über dem Auge mit den stärkeren Sehbeschwerden innerhalb der Kopfspule mit einem Klebeband fixiert. Eine koronare, nicht fettgesättigte TSE-Sequenz (TR 6960 ms, TE 99 ms, FOV 85 x 85 mm², Matrix 256 x 256 mm², Auflösung in der Schichtebene 0,332 x 0,332 mm², TA 7 min 20 s) mit einer Schichtdicke von 2 mm wurde zur Evaluation der Sehnerven, Sehnervenscheiden, Riechbulbi und Sulci olfactorii gemessen. Eine sagittale, nicht fettgesättigte, T2-gewichtete TSE-Sequenz (TR 5170

ms, TE 99 ms, FOV 170 x 170 mm², Matrix 256 x 320 mm², Auflösung in der Schichtebene 0,664 x 0,531 mm², TA 5 min 27 s) sowie eine axiale, T2-gewichtete TSE-Sequenz (TR 6420 ms, TE 80 ms, FOV 192 x 239 mm², Matrix 216 x 448 mm², Auflösung in der Schichtebene 0,889 x 0,533 mm², TA 6 min 40 s) mit einer Schichtdicke von 3 mm wurden zur Evaluation von Hypophyse, Cava Meckeli und Ventrikeln genutzt.

Eine 2D TOF (Time-of-flight)-Venographie (TR 23 ms, TE 6,5 ms, FOV 250 x 250 mm², Schichtdicke 2 mm, TA 7 min 40 s) wurde gemessen, um sowohl venöse Sinusstenosen zu graduieren als auch um venöse Sinusthrombosen auszuschließen. Die Analyse der Bilddaten erfolgte geblendet, um einen möglichen Beobachter-Bias zu verhindern.

1.2.3 Morphologische Analyse

Die Hypophysenform wurde entsprechend des Höhenverhältnisses von Hypophyse und Sella turcica (Modifikation nach Yuh et al. [17]) in vier Kategorien eingeteilt: konvex, gering konkav, stark konkav und empty sella (≤ 2 mm Hypophysenhöhe). Entsprechend der Verschiebung des Hypophysenstieles erfolgte eine Graduierung in anteriore, posteriore und ausgeglichene Position [Publikation 1].

Die Graduierung von Stenosen venöser Sinus erfolgte anhand der 2D TOF-Venographie. Der jeweils höchste Stenosegrad venöser Sinus wurde in axialer Schichtung und in der Maximumintensitätsprojektion bestimmt, wobei eine Score-Einteilung entsprechend der Modifikation des venösen Blutleiter-Scores nach Farb et al. [28] und Bussière et al. [29] erfolgte: 0 = Abwesenheit einer Stenose, 1 = Stenosierung < 50%, 2 = Stenosierung > 50%. Bei Vorhandensein von Stenosen wurden jeweils sowohl die linke und/oder die rechte Position als auch die Zugehörigkeit zum Sinus transversus und/oder Sinus sigmoideus erfasst.

1.2.4 Morphometrische Analyse

Der maximale Diameter von Sehnervenscheiden und Sehnerven wurde in koronaren T2-gewichteten Sequenzen senkrecht zum Sehnerven in der Schicht der maximalen Ausdehnung der Sehnervenscheiden gemessen [6,30]. Der Grad der posterioren Abflachung des Bulbus oculi wurde in Relation zu dessen normaler Krümmung nach Brodsky und Vaphiades [6] bestimmt. Die Messungen der anteroposterioren und transversalen Hypophysendiameter, der Länge und Breite der Cava Meckeli sowie der

maximalen Diameter der Ventrikel erfolgten in axialer T2-gewichteter Schnittebene [Publikation 1]. Die Tiefe der Sulci olfactorii wurde in der koronaren Schicht gemessen, in der der hinterste Anteil des Bulbus oculi abgebildet war [31][Publikation 2].

1.2.5 Volumetrische Segmentierung

Die Volumina von Sehnervenscheiden, Sehnerven, Riechbulbi und Hypophyse wurden softwaregestützt unter Zuhilfenahme des Programmes Amira 5.3.2 (Visage Imaging, San Diego, Kalifornien, USA) gemessen. Die manuelle Segmentation der Volumina von Sehnervenscheiden, Sehnerven und Riechbulbi erfolgte in koronarer Schnitfführung, die Hypophysenvolumina wurden in sagittaler Schichtung bestimmt [Publikation 1 und 2].

1.2.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde XLSTAT Version 2011.3.01 (Addinsoft SARL, New York, NY, USA) verwendet. Wenn nicht anders angezeigt, sind deskriptive Daten als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Der Student *t*-Test wurde zum Vergleich der Mittelwerte von Patienten- und Probandengruppe herangezogen. Zur Korrelationsanalyse zwischen normalverteilten intervallskalierten Daten wurden der Korrelationskoeffizient nach Pearson sowie Korrelationsmatrizen berechnet. Statistische Signifikanz bestand bei $p < 0,05$. Die ROC-Analyse wurde zur Berechnung des optimalen Schwellenwertes und des Vorhersagewertes bezüglich Sensitivität, Spezifität und Akkuranz genutzt [32]. Die Bestimmung des Schwellenwertes erfolgte durch Berechnung des Youden-Indexes (maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität). Das 95%-Konfidenzintervall für die Area under curve (AUC) wurde mittels Bootstrapping errechnet.

Die Interobserver-Variabilität wurde durch Berechnung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und des 95%-Konfidenzintervalls (95% CI) für volumetrische Messungen von Sehnerven, Sehnervenscheiden und Hypophysenvolumen mithilfe PASW Statistics 18, Version 18.0.0 (IBM, Armonk, New York, NY, USA) bestimmt. Ergänzend zum unabhängigen *t*-Test wurde bei Publikation 3 der Chi-Quadrat-Test mittels PASW Statistics 18, Version 18.0.0 verwendet, um Differenzen zwischen Patienten und Probanden zu analysieren.

1.3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 25 IIH-Patienten und 25 alters-, geschlechts- und BMI-gematchte Probanden untersucht.

1.3.1 Visuelles System

Zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe wurden weder signifikante Unterschiede der Sehnervendurchmesser (links $2,54 \pm 0,35$ mm vs. $2,62 \pm 0,39$ mm, $p = 0,496$; rechts $2,57 \pm 0,29$ mm vs. $2,68 \pm 0,37$ mm, $p = 0,244$) noch der Sehnervenvolumina ($211,70 \pm 59,22$ mm³ bei IIH vs. $194,03 \pm 47,77$ mm³ bei Kontrollen, $p = 0,271$; AUC 0,580) festgestellt. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient betrug für Sehnervenvolumina 0,940 (95% CI, 0,864-0,974) und für Sehnervenscheidenvolumina 0,947 (95% CI, 0,939-0,989) [Publikation 1].

Der mittlere Sehnervenscheidendurchmesser beider Augen war bei Patienten mit IIH (links $6,09 \pm 1,10$ mm; rechts $5,88 \pm 0,86$) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht ($4,33 \pm 0,69$ mm, $p < 0,001$; $4,28 \pm 0,77$ mm, $p < 0,001$). Die ROC-Analyse ergab für den linken Sehnervenscheidendurchmesser einen Schwellenwert von 5,60 mm (Sensitivität 80,0%, Spezifität 96,0%, Akkuranz 88,0%, AUC 0,926) und für den rechten Sehnervenscheidendurchmesser einen Schwellenwert von 5,50 mm (Sensitivität 72,0%, Spezifität 96,0%, Akkuranz 84,0%, AUC 0,922) zur Unterscheidung zwischen IIH-Patienten und gesunden Probanden. Auch die Sehnervenscheidenvolumina unterschieden sich signifikant zwischen IIH-Patienten ($341,86 \pm 163,69$ mm³) und der Kontrollgruppe ($127,56 \pm 53,17$ mm³, $p < 0,0001$). Der ermittelte Schwellenwert betrug 201,3 mm³ (Sensitivität 86,96%, Spezifität 91,30%, Akkuranz 89,13%, AUC 0,934) [Publikation 3].

Während die posteriore Abflachung des Bulbus oculi bei sieben von 25 Patienten beobachtet wurde, lag diese bei keinem gesunden Probanden vor (Spezifität 100%, Sensitivität 28%) [Publikation 3].

1.3.2 Hypophyse

Das Hypophysenvolumen der Patienten ($554,59 \pm 142,82$ mm³) war gegenüber der Kontrollgruppe ($676,15 \pm 133,32$ mm³) signifikant vermindert ($p < 0,005$), der errechnete Schwellenwert war 611,21 mm³ (Sensitivität 78,26%, Spezifität 69,57%, Akkuranz 73,91%, AUC 0,724). Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient für Hypophysenvolumina betrug 0,981 (95% CI, 0,957-0,992) [Publikation 1].

Die midsagittale Höhe der Hypophyse war bei IIH-Patienten ($3,23 \pm 1,52$ mm) im Vergleich zu den Kontrollen ($5,55 \pm 1,24$ mm, $p < 0,001$) signifikant herabgesetzt. Das Vorliegen von IIH galt für Hypophysenhöhen kleiner als der Schwellenwert von 4,80 mm (Sensitivität 88,0%, Spezifität 69,57%, Akkuranz 82,0%, AUC 0,872). Der anteroposteriore Durchmesser war bei Patienten mit IIH signifikant vergrößert ($10,97 \pm 2,17$ mm vs. $9,2 \pm 1,57$ mm, $p < 0,01$). Der transversale Durchmesser war hingegen nicht beeinträchtigt ($12,32 \pm 2,16$ bei IIH vs. $12,32 \pm 1,91$ bei Probanden) [Publikation 3].

Von 23 Patienten zeigte keiner eine konvexe Form der Hypophyse, vier wiesen eine gering konkave, elf eine stark konkave und acht eine Empty-Sella-Konfiguration auf. Von 23 Probanden lag bei 13 eine konvexe ($p < 0,05$), bei vier eine gering konkave ($p = 0,311$), bei dreien eine stark konkave ($p < 0,05$) und bei keinem eine Empty-Sella-Form ($p < 0,05$) vor. Bezüglich der Deviation des Hypophysenstiels zeigten 14 Patienten (60,87%) und 18 Kontrollen (78,26%) eine ausgeglichene ($p = 0,209$), acht Patienten (34,78%) und vier Kontrollen (17,39%) eine anteriore ($p = 0,187$) sowie je ein Patient (4,35%) und ein gesunder Proband (4,35%) eine posteriore Position ($p = 1,0$) [Publikation 1].

1.3.3 Olfaktorisches System

Das mittlere Gesamtvolumen der Riechbulbi maß bei den 23 untersuchten Patienten $128,7 \pm 38,4$ mm³ und bei den Probanden $130,0 \pm 32,6$ mm³ und war damit nicht signifikant ($p = 0,90$) verschieden. Das mittlere Gesamtvolumen der Riechbulbi der acht Patienten, die sich innerhalb des ersten Erkrankungsjahres befanden, war hingegen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert ($116,6 \pm 24,3$ (Patienten) vs. $149,3 \pm 22,2$ (Probanden), $p = 0,01$). Je kürzer die Erkrankungsdauer war, desto kleiner waren die Volumina der Riechbulbi der Patienten ($r = 0,53$, $p < 0,01$). Bei unbehandelten Patienten ($n = 7$) war dieser Effekt größer ($r = 0,76$, $p < 0,05$). Die mittlere Tiefe der Sulci olfactorii unterschied sich bei beiden Gruppen nicht signifikant ($8,5 \pm 1,2$ mm (Patienten) vs. $8,6 \pm 1,1$ mm (Probanden), $p = 0,91$) [Publikation 2].

1.3.4 Ventrikelsystem

Die morphometrische Analyse der Seitenventrikel ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Probanden bezüglich maximaler ($31,80 \pm 3,14$ mm vs. $32,54 \pm 4,09$ mm, $p > 0,05$) und minimaler Weite ($13,42 \pm 3,35$ mm vs. $14,65 \pm 3,11$ mm, $p > 0,05$) der Vorderhörner. Auch der Evans-Index (Quotient aus maximaler Weite der Vorderhörner und maximalem inneren

Schädeldurchmesser in axialer Schnittebene) wies keine signifikanten Differenzen auf ($0,25 \pm 0,03$ (Patienten) vs. $0,25 \pm 0,03$ (Probanden), $p = 1$). Bei Patienten mit IIH waren sowohl die maximale Weite des dritten Ventrikels ($3,47 \pm 1,53$ mm (Patienten) vs. $4,48 \pm 1,48$ mm (Probanden), $p < 0,05$) als auch des vierten Ventrikels ($11,18 \pm 1,25$ mm (Patienten) vs. $12,24 \pm 1,68$ mm (Probanden), $p < 0,05$) vermindert.

1.3.5 Cava Meckeli

Die morphometrischen Messungen ergaben beidseits eine signifikant höhere Länge der Cava Meckeli bei IIH-Patienten (links $13,81 \pm 2,22$ mm; rechts $13,28 \pm 2,38$) verglichen mit der Kontrollgruppe ($11,34 \pm 1,97$ mm, $p < 0,001$; $11,36 \pm 1,74$ mm, $p < 0,01$). Eine signifikante Erhöhung der Breite der Cava Meckeli konnte hingegen nur auf der linken Seite gezeigt werden ($5,34 \pm 1,23$ mm bei IIH-Patienten vs. $4,48 \pm 0,78$ mm bei Probanden, $p < 0,01$) [Publikation 3].

1.3.6 Sinus durae matris

Insgesamt wurden bei sechs Patienten neun venöse Sinusstenosen beobachtet, während nur ein Proband eine Sinusstenose aufwies. Von den sechs Patienten zeigten drei Stenosen beider Sinus transversi und drei jeweils eine einseitige Stenose (eine Stenose des linken Sinus transversus und zwei des linken Sinus sigmoideus). Bei dem Probanden wurde eine Stenose des linken Sinus transversus beobachtet. Hypoplasien der venösen Sinus wurden bei 13 Patienten und neun Probanden detektiert. Keine Thrombosen venöser Sinus wurden beobachtet.

1.3.7 Klinische Parameter

Von insgesamt 25 Patienten berichteten 18 von Kopfschmerzen (72,0%), 23 von Sehbeschwerden (92,0%), 10 von Tinnitus (40,0%) und 15 Patienten von Schwindel (60,0%). Das mittlere Kopfschmerzmaximum betrug $7,09 \pm 2,62$ (VAS) [Publikation 1]. Das mittlere Liquoreröffnungsdruckmaximum lag bei den Patienten bei $37,35 \pm 6,68$ cmH₂O [Publikation 3]. Patienten mit Sehbeschwerden ($n = 23$) zeigten eine geringere Tiefe der Sulci olfactorii als Patienten ohne Sehbeschwerden ($8,3 \pm 0,9$ vs. $10,8 \pm 1,0$ mm, $p < 0,01$) [Publikation 2].

Kopfschmerzintensität, Liquoreröffnungsdruck und BMI korrelierten weder signifikant untereinander, noch mit den erfassten Ventrikel-, Hypophysen-, Sehnervenscheiden-, Sehnerven-, Riechbulbi- oder Cava Meckeli-Maßen.

1.4 Diskussion

Bildgebende Verfahren des Gehirns werden bei Patienten mit IIH angewandt, um sowohl Ursachen sekundärer intrakranieller Hypertension auszuschließen als auch um durch charakteristische radiologische Zeichen die Diagnose IIH zu bestätigen. Die Beurteilung dieser bildmorphologischen Daten unterliegt der subjektiven Einschätzung des radiologischen Untersuchers und seiner Erfahrung.

Die in frühen Studien anhand von Ventrikulographien und Computertomographien (CT) postulierte Hypothese IIH-typischer schlitzförmiger Ventrikelkonfiguration [33-37] wurde in neueren Studien widerlegt [4,38]. In unserer Studie konnten keine signifikanten morphometrischen Abweichungen der Seitenventrikelweiten und des Evans-Index erfasst werden. Diese Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes eher zu einer Erhöhung als zu einer Reduktion der Ventrikelvolumina führt. Im Gegensatz hierzu konnten signifikante Reduktionen der mittleren Weite des dritten und vierten Ventrikels bei Patienten mit IIH beobachtet werden. Die Morphometrie der Cava Meckeli ergab signifikante Erhöhungen der Länge der Cava Meckeli ohne signifikanten Unterschied der Breite der Cava Meckeli, während Degan und Levy eine Verengung der Cava Meckeli beschrieben [20].

Einige neuere Studien berichteten über signifikante Korrelationen radiologischer Parameter, wie hypophysärer Abflachung oder Erweiterung der Sehnervenscheiden, mit IIH [4,6,19,20]. In wenigen Studien erwiesen sich diese Erkenntnisse als statistisch nicht signifikant [6,18,21]. Morphologische Untersuchungen der Hypophyse hingegen waren schlüssiger und zeigten eine signifikante Reduktion des Hypophysen-Sella turcica-Verhältnisses bei Patienten mit IIH [17,18].

Die beidseitige Erweiterung des Sehnervenscheidendurchmessers sowie das Auftreten von Papillenödemen sind neben Kopfschmerzen häufige Befunde bei IIH und erfordern engmaschige neuroophthalmologische Kontrolluntersuchungen. Softwaregestützte Volumetrie hat dabei das Potential, die diagnostische Akkuranz für IIH zu verbessern und bei geringer Interobserver-Variabilität zu objektivieren. So konnte in unserer Studie dargestellt werden, dass Sehnervenscheidenvolumina $> 201,30 \text{ mm}^3$ mit einer Akkuranz von 89,13% mit IIH assoziiert waren [Publikation 1]. Unsere morphometrischen Daten zeigten hingegen maximale Akkuranzwerte von 88,0% für Sehnervenscheidendurchmesser $> 5,60 \text{ mm}$ (rechts) bzw. von 84,0% für Sehnervenscheidendurchmesser $> 5,50 \text{ mm}$ (links) [Publikation 3]. Auch im Vergleich zu

Untersuchungen von Agid et al. [4], die ebenfalls Sehnervenscheidendurchmesser auswerteten (Akkuranz 76,73%), ist die Volumetrie diagnostisch überlegen. Die Messung des Hypophysenvolumens ergab für Volumina $> 611,21 \text{ mm}^3$ mit einer Akkuranz von 73,91% ebenfalls eine höhere diagnostische Aussagekraft gegenüber der Studie von Agid et al.[4] mit einer Akkuranz von 67,44% [Publikation 1]. Dennoch ist im direkten Vergleich die Analyse der Hypophysenhöhe (Akkuranz 82,0% für Werte $< 4,80 \text{ mm}$) der Beurteilung des Hypophysenvolumens in unserer Studie überlegen [Publikation 3]. Neben der Verringerung der Hypophysenhöhe war auch der anteroposteriore Hypophysendiameter bei Patienten mit IIH signifikant erhöht. Die durch erhöhten ICP bedingten Kompressionseffekte beeinflussen also in höherem Maße die Hypophysenform und führen zu einer Abflachung der Hypophyse. Das Gesamtvolumen der Hypophyse scheint hingegen weniger stark beeinträchtigt.

Ferner wird in der Literatur die Minderung der Riechfunktion bei IIH diskutiert [22,23]. Das mittlere Gesamtvolumen der Riechbulbi war bei Patienten innerhalb des ersten Erkrankungsjahres gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verringert. Patienten mit Sehstörungen hatten zudem eine signifikant geringere Tiefe der Sulci olfactorii [Publikation 2]. Der Riechnerv ist ähnlich wie der Sehnerv von einer meningealen Hülle mit Kommunikation zum Subarachnoidalraum umgeben, sodass Erhöhungen des ICP zu einem direkten mechanischen Schaden des Riechbulbus führen könnten. Johnston et al. nahmen an, dass zudem das peribulbäre lymphatische Netzwerk, welches entlang der Riechnerven bis in die submukosale Schicht des Riechepithels reicht, eine Schlüsselrolle in der Liquorabsorption spielt [24]. Es wird vermutet, dass eine Erhöhung des ICP zu Drainagebehinderungen und folglich zu einer Volumenreduktion des Riechbulbus führen [Publikation 2]. Aufgrund der guten Regenerationsfähigkeit des Riechbulbus [39,40] scheinen bereits geringe Minderungen des ICP eine Rekonvaleszenz zu induzieren. Eine Assoziation von reduzierten Volumina der Riechbulbi [41-44] und reduzierter Tiefe der Sulci olfactorii [45] mit Hyposmien ist zwar beschrieben, dennoch sind zur Evaluation funktioneller Einschränkungen Riechtestungen notwendig [46,47].

Zur Pathogenese der Sehnervenschäden existieren zwei Modelle, deren Ausgangspunkt die Erhöhung des ICP ist. Die mechanische Hypothese beschreibt eine direkte Kompression der Axone durch vermehrte Akkumulation von Liquor in der Sehnervenscheide. Die ischämische Hypothese hingegen postuliert eine primär vaskuläre Genese. Es wird davon ausgegangen, dass Liquordruckerhöhungen zur

Kompression subarachnoidaler Anteile der A. centralis retinae und der Aa. ciliares und damit zu Perfusionsminderungen führen. Gemeinsame Endstrecke ist die Stasis des axoplasmatischen Transportes synaptischer Vesikel, Organellen und Moleküle, woraus eine Schwellung der Sehnervaxone, Papillenödeme und eine posteriore Abflachung des Bulbus oculi resultieren können [13,14]. Unsere Studie zeigte diesbezüglich eine geringe (nicht signifikante) Erhöhung des mittleren Sehnervolumens bei Patienten mit IIH gegenüber den Kontrollen (211,7 mm³ vs. 194,03 mm³). Die posteriore Abflachung des Bulbus oculi war hochspezifisch für IIH, eignet sich jedoch aufgrund der geringen Sensitivität nicht als diagnostisches Kriterium [Publikation 3].

Pathophysiologische Konzepte der IIH beschreiben eine Dysbalance der Liquorregulation und führen als mögliche Ursachen erhöhte Produktion bzw. reduzierte Absorption des Liquors, erhöhtes interstitielles Flüssigkeitsvolumen, erhöhtes Blutvolumen, venöse Abflussbehinderungen oder metabolisch-hormonelle Faktoren wie Östrogenizität an [11,15]. Obwohl der Einfluss des BMI auf die Pathogenese der IIH durch Erhöhung des intraabdominalen Druckes und konsekutivem Anstieg des intrathorakalen und intrakraniellen Druckes diskutiert wird [2,10,12], vernachlässigt eine Vielzahl von Studien die Abhängigkeit des ICP vom BMI bei der Probandenauswahl [2,8-12]. Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Übergewicht bei IIH-Patienten und der Konzentration proinflammatorischer und prothrombotischer Zytokine in Serum und Liquor. Bei IIH-Patienten war demnach die intrathekale Synthese von Interleukin 2 und 17 gesteigert, jedoch ohne Korrelation mit dem BMI. Es wird angenommen, dass erhöhte Konzentrationen von Interleukin 17 die Bildung von Mikrothromben begünstigt, die wiederum die Liquordrainage über die Paccioni-Granulationen einschränken [24]. In unserer Studie zeigten sich diesbezüglich keine Korrelationen von BMI mit ICP oder klinischen Symptomen.

Gesteigerte Widerstände des venösen Systems wie beispielsweise Stenosen oder Hypoplasien venöser Sinus sind Fokus aktueller Studien, die eine herabgesetzte Drainage durch epidurale Gefäße mit resultierendem Anstieg des intrakraniellen Druckes [28,48-53] vermuten lassen. In der vorliegenden Studie konnten sowohl bei Patienten als auch bei Probanden Stenosen und Hypoplasien venöser Sinus beobachtet werden. Im Einzelfall sind hochgradige Stenosen bei Patienten mit persistierender Beschwerdesymptomatik und Nichtansprechen der konservativen Therapie neurointerventionellen Therapieansätzen durch Stenting der Sinus zugänglich [48,49,53,54]. In unserer Studie wurde eine TOF-Angiographie zur Detektion etwaiger

Anomalien venöser Sinus genutzt, um eine sekundäre intrakranielle Hypertension auszuschließen. Diese ist im Vergleich zu kontrastmittelgestützten Verfahren wie CT- und digitalen Subtraktions-Angiographien technisch limitiert [55,56]. So berichteten Galgano und Deshaies [57] von strömungsbedingten Artefakten bei MR-Venographien ohne Kontrastmittelapplikation, die häufig zu einer Überschätzung des Stenosegrades führen.

Obwohl der oft dumpfe Kopfschmerz bei IIH-Patienten mit der Erhöhung des intrakraniellen Druckes assoziiert wird, gibt es bisher keine Studie, die einen direkten Kausalzusammenhang belegt [7,9,58]. In der vorliegenden Studie konnten ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zwischen Veränderungen neuroradiologischer Parameter, Liquoreröffnungsdruck (stellvertretend für den intrakraniellen Druck) und Kopfschmerzintensität bei IIH nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass anatomische Veränderungen keine direkte Folge erhöhten ICP sind, sondern indirekt entstehen und komorbide Faktoren eine Rolle spielen. Passi et al. berichteten in einer Übersichtsarbeit, dass obwohl die perioptischen Meningen bzw. Sehnervenscheiden kontinuierlich in die intrakraniellen Meningen übergehen, intrakranielle Druckerhöhungen zeitlich verzögert zur Ausbildung von Papillenödemen führen. Als mögliche Ursache wird der mehrfach gekammerte, tubuläre Aufbau der Sehnervenscheiden diskutiert, der Drucktransmissionen erschwert [13]. Um die bestehenden Modellvorstellungen zur Pathogenese der IIH zusammenzuführen, sind weitere Studien mit Blick auf mikroskopische Veränderungen unerlässlich. Diese könnten beispielsweise mithilfe funktioneller oder Diffusions-Tensor-MRT evaluiert werden.

Größenänderungen von Sehnervenscheiden und Hypophyse stellen zuverlässige quantitative MRT-Parameter für die Diagnose einer IIH dar. Softwaregestützte Messmethoden und ihre fortschreitende Automatisierung ermöglichen eine schnelle, hoch akkurate Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Patienten mit IIH, auch unabhängig vom geschulten Auge des Radiologen [59,60]. Auch wenn die Pathogenese und der direkte Zusammenhang zwischen erhöhtem ICP und Deformation von anatomischen Strukturen des Hirngewebes bei IIH weitgehend unverstanden bleiben, bieten die beobachteten morphologischen Veränderungen von visuellem und olfaktorischem System mögliche Erklärungsansätze.

1.5 Literaturverzeichnis

1. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Archives of neurology* 1988; 45: 875-877
2. Ko MW, Chang SC, Ridha MA et al. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology* 2011; 76: 1564-1567
3. Skau M, Brennum J, Gjerris F et al. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2006; 26: 384-399
4. Agid R, Farb RI, Willinsky RA et al. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology* 2006; 48: 521-527
5. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002; 59: 1492-1495
6. Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology* 1998; 105: 1686-1693
7. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2004; 24 Suppl 1: 9-160
8. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2010; 28: 593-617
9. Ball AK, Clarke CE. Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet neurology* 2006; 5: 433-442
10. Kupersmith MJ, Gamell L, Turbin R et al. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology* 1998; 50: 1094-1098
11. Kesler A, Kliper E, Shenkerman G et al. Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity. *Ophthalmology* 2010; 117: 169-174
12. Sugerman HJ, Felton WL, 3rd, Salvant JB, Jr. et al. Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology* 1995; 45: 1655-1659
13. Passi N, Degnan AJ, Levy LM. MR imaging of papilledema and visual pathways: effects of increased intracranial pressure and pathophysiologic mechanisms. *AJNR American journal of neuroradiology* 2013; 34: 919-924
14. Acheson JF. Idiopathic intracranial hypertension and visual function. *British medical bulletin* 2006; 79-80: 233-244
15. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *AJNR American journal of neuroradiology* 2011; 32: 1986-1993
16. De Simone R, Ranieri A, Bonavita V. Advancement in idiopathic intracranial hypertension pathogenesis: focus on sinus venous stenosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2010; 31 Suppl 1: S33-39

17. Yuh WT, Zhu M, Taoka T et al. MR imaging of pituitary morphology in idiopathic intracranial hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 808-813
18. Gibby WA, Cohen MS, Goldberg HI et al. Pseudotumor cerebri: CT findings and correlation with vision loss. *AJR American journal of roentgenology* 1993; 160: 143-146
19. Manfre L, Lagalla R, Mangiameli A et al. Idiopathic intracranial hypertension: orbital MRI. *Neuroradiology* 1995; 37: 459-461
20. Degnan AJ, Levy LM. Narrowing of Meckel's cave and cavernous sinus and enlargement of the optic nerve sheath in Pseudotumor Cerebri. *Journal of computer assisted tomography* 2011; 35: 308-312
21. Gass A, Barker GJ, Riordan-Eva P et al. MRI of the optic nerve in benign intracranial hypertension. *Neuroradiology* 1996; 38: 769-773
22. Kapoor KG. Do patients with idiopathic intracranial hypertension suffer from hyposmia? *Medical hypotheses* 2008; 71: 816-817
23. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ et al. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology* 1991; 41: 239-244
24. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal fluid research* 2004; 1: 2
25. Brisman R, Hughes JE, Mount LA. Cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Archives of neurology* 1970; 22: 245-252
26. Clark D, Bullock P, Hui T et al. Benign intracranial hypertension: a cause of CSF rhinorrhoea. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1994; 57: 847-849
27. Friedman DI. Idiopathic intracranial hypertension with Dan and beyond: the 2010 Jacobson Lecture. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 2010; 30: 380-385
28. Farb RI, Vanek I, Scott JN et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology* 2003; 60: 1418-1424
29. Bussiere M, Falero R, Nicolle D et al. Unilateral transverse sinus stenting of patients with idiopathic intracranial hypertension. *AJNR American journal of neuroradiology* 2010; 31: 645-650
30. Rohr A, Riedel C, Reimann G et al. [Pseudotumor cerebri: quantitative in-vivo measurements of markers of intracranial hypertension]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2008; 180: 884-890
31. Duprez TP, Rombaux P. Imaging the olfactory tract (cranial nerve #1). *European journal of radiology* 2010; 74: 288-298

32. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. *Critical care (London, England)* 2004; 8: 508-512
33. Lightfoote WE, Pressman BD. Increased intracranial pressure: evaluation by computerized tomography. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine* 1975; 124: 195-198
34. Jacobson HG, Shapiro JH. Pseudotumor cerebri. *Radiology* 1964; 82: 202-210
35. Levine DN. Ventricular size in pseudotumor cerebri and the theory of impaired CSF absorption. *Journal of the neurological sciences* 2000; 177: 85-94
36. George AE. Idiopathic intracranial hypertension: pathogenesis and the role of MR imaging. *Radiology* 1989; 170: 21-22
37. Weisberg LA. Computed tomography in benign intracranial hypertension. *Neurology* 1985; 35: 1075-1078
38. Jacobson DM, Karanjia PN, Olson KA et al. Computed tomography ventricular size has no predictive value in diagnosing pseudotumor cerebri. *Neurology* 1990; 40: 1454-1455
39. Curtis MA, Kam M, Nannmark U et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science (New York, NY)* 2007; 315: 1243-1249
40. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical record* 2002; 269: 33-49
41. Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B et al. Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *European journal of radiology* 2009; 71: 469-473
42. Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2009; 47: 3-9
43. Rombaux P, Potier H, Markessis E et al. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2010; 267: 1551-1556
44. Buschhuter D, Smitka M, Puschmann S et al. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage* 2008; 42: 498-502
45. Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ et al. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR American journal of neuroradiology* 2002; 23: 157-164
46. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP et al. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984; 94: 176-178

47. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses* 1997; 22: 39-52
48. Ahmed RM, Wilkinson M, Parker GD et al. Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR American journal of neuroradiology* 2011; 32: 1408-1414
49. Higgins JN, Cousins C, Owler BK et al. Idiopathic intracranial hypertension: 12 cases treated by venous sinus stenting. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003; 74: 1662-1666
50. Alperin N, Lee SH, Mazda M et al. Evidence for the importance of extracranial venous flow in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Acta neurochirurgica Supplement* 2005; 95: 129-132
51. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain : a journal of neurology* 1991; 114 (Pt 1A): 155-180
52. Karahalios DG, ReKate HL, Khayata MH et al. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology* 1996; 46: 198-202
53. Walker RW. Idiopathic intracranial hypertension: any light on the mechanism of the raised pressure? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2001; 71: 1-5
54. Ahmed R, Friedman DI, Halmagyi GM. Stenting of the transverse sinuses in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 374-380
55. Nedelmann M, Kaps M, Mueller-Forell W. Venous obstruction and jugular valve insufficiency in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 2009; 256: 964-969
56. Fera F, Bono F, Messina D et al. Comparison of different MR venography techniques for detecting transverse sinus stenosis in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 2005; 252: 1021-1025
57. Galgano MA, Deshaies EM. An update on the management of pseudotumor cerebri. *Clinical neurology and neurosurgery* 2013; 115: 252-259
58. Johnston I, Paterson A. Benign intracranial hypertension. II. CSF pressure and circulation. *Brain : a journal of neurology* 1974; 97: 301-312
59. Kassubek J, Pinkhardt EH, Dietmaier A et al. Fully Automated Atlas-Based MR Imaging Volumetry in Huntington Disease, Compared with Manual Volumetry. *AJNR American journal of neuroradiology* 2011; 32: 1328-1332
60. Huppertz HJ, Kroll-Seger J, Danek A et al. Automatic striatal volumetry allows for identification of patients with chorea-acanthocytosis at single subject level. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 2008; 115: 1393-1400

2 Anteilserklärung

Christoph Schmidt hat folgenden Anteil an den ausgewählten Publikationen:

Publikation 1:

Hoffmann J*, **Schmidt C***, Kunte H, Klingebiel R, Harms L, Huppertz HJ, Lüdemann L, Wiener E. **Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysis in idiopathic intracranial hypertension.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Mar; 35(3):513-8. doi: 10.3174/ajnr.A3694. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24029390

50%

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erstellung des Ethikantrages, Patienten- und Probandenakquise, Erstellung des klinischen Fragebogens, Datenerhebung und Betreuung der Studienmessungen, Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Studiendaten und Erstellung der Abbildungen, Miterstellung und Überarbeitung des Manuskripts

Publikation 2:

Schmidt C*, Wiener E*, Hoffmann J, Klingebiel R, Schmidt F, Hofmann T, Harms L, Kunte H. **Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension.** *PLoS One.* 2012; 7(4):e35221. doi: 10.1371/journal.pone.0035221. Epub 2012 Apr 6. PMID: 22493741

50%

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erstellung des Ethikantrages, Patienten- und Probandenakquise, Erstellung des klinischen Fragebogens, Datenerhebung und Betreuung der Studienmessungen, Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Studiendaten und Erstellung der Abbildungen, Miterstellung und Überarbeitung des Manuskripts

* geteilte Erstautorenschaft

Publikation 3:

Hoffmann J, Huppertz HJ, **Schmidt C**, Kunte H, Harms L, Klingebiel R, Wiener E.

Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2013 Oct; 33(13):1075-84.

doi: 10.1177/0333102413484095. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23615489

40%

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Erstellung des Ethikantrages, Patienten- und Probandenakquise, Erstellung des klinischen Fragebogens, Datenerhebung und Betreuung der Studienmessungen, Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Studiendaten, bei der Erstellung von Abbildungen und bei der Überarbeitung des Manuskripts

Christoph Schmidt

3 Ausgewählte Publikationen

1. Hoffmann J*, **Schmidt C***, Kunte H, Klingebiel R, Harms L, Huppertz HJ, Lüdemann L, Wiener E. **Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysis in idiopathic intracranial hypertension.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Mar;35(3):513-8. doi: 10.3174/ajnr.A3694. Epub 2013 Sep 12.
PMID: 24029390
Impact Factor 3.167
2. **Schmidt C***, Wiener E*, Hoffmann J, Klingebiel R, Schmidt F, Hofmann T, Harms L, Kunte H. **Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension.** *PLoS One.* 2012;7(4):e35221.
doi: 10.1371/journal.pone.0035221. Epub 2012 Apr 6.
PMID: 22493741
Impact Factor 3.730
3. Hoffmann J, Huppertz HJ, **Schmidt C**, Kunte H, Harms L, Klingebiel R, Wiener E. **Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension.** *Cephalalgia.* 2013 Oct;33(13):1075-84. doi: 10.1177/0333102413484095. Epub 2013 Apr 24.
PMID: 23615489
Impact Factor 3.485

* geteilte Erstautorenschaft

3.1 Publikation 1

„Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysis in idiopathic intracranial hypertension“

publiziert von

Jan R. Hoffmann*, **Christoph Schmidt***, Hagen Kunte, Randolph Klingebiel, Lutz Harms, Hans-Jürgen Huppertz, Lutz Lüdemann, Edzard Wiener

veröffentlicht in

American Journal of Neuroradiology. 2014 Mar; 35(3):513-8.

Epub 2013 Sep 12.

* geteilte Erstautorenschaft

Link in pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029390>
DOI: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3694>

3.2 Publikation 2

“Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension”

publiziert von

Christoph Schmidt*, Edzard Wiener*, Jan R. Hoffmann, Randolph Klingebiel, Felix Schmidt, Tobias Hofmann, Lutz Harms, Hagen Kunte

veröffentlicht in

PLoS One. 2012; 7(4):e35221.

Epub 2012 Apr 6.

* geteilte Erstautorenschaft

Link in pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493741>
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035221>

3.3 Publikation 3

„Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension“

publiziert von

Jan R. Hoffmann, Hans-Jürgen Huppertz, **Christoph Schmidt**, Hagen Kunte, Lutz Harms,
Randolf Klingebiel, Edzard Wiener

veröffentlicht in

Cephalalgia. 2013 Oct; 33(13):1075-84.

Epub 2013 Apr 24.

Link in pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615489>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102413484095>

4 Lebenslauf

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

5 Publikationsliste

Originalarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review-Begutachtung

1. Hoffmann J*, **Schmidt C***, Kunte H, Klingebiel R, Harms L, Huppertz HJ, Lüdemann L, Wiener E. **Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysis in idiopathic intracranial hypertension.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Mar;35(3):513-8. doi: 10.3174/ajnr.A3694. Epub 2013 Sep 12.
PMID: 24029390
Impact Factor 3.167
2. **Schmidt C***, Wiener E*, Hoffmann J, Klingebiel R, Schmidt F, Hofmann T, Harms L, Kunte H. **Structural olfactory nerve changes in patients suffering from idiopathic intracranial hypertension.** *PLoS One.* 2012;7(4):e35221.
doi: 10.1371/journal.pone.0035221. Epub 2012 Apr 6.
PMID: 22493741
Impact Factor 3.730
3. Hoffmann J, Huppertz HJ, **Schmidt C**, Kunte H, Harms L, Klingebiel R, Wiener E. **Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension.** *Cephalalgia.* 2013 Oct;33(13):1075-84. doi: 10.1177/0333102413484095. Epub 2013 Apr 24.
PMID: 23615489
Impact Factor 3.485
4. Kaufhold F, Kadas EM, **Schmidt C**, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Harms L, Polthier K, Brandt AU, Paul F. **Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT.** *PLoS One.* 2012;7(5):e36965. doi: 10.1371/journal.pone.0036965.
Epub 2012 May 15.
PMID: 22615858
Impact Factor 3.730
5. Kunte H, Schmidt F, Kronenberg G, Hoffmann J, **Schmidt C**, Harms L, Goektas O. **Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension.** *Neurology.* 2013 Jul 23;81(4):379-82. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829c5c9d. Epub 2013 Jun 21.
PMID: 23794685
Impact Factor 8.249

* geteilte Erstautorenschaft

6 Selbständigkeitserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph Schmidt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Moderne MRT-Bildgebung bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

7 Danksagung

Die Fertigstellung dieser Arbeit wäre ohne die Unterstützung vieler verschiedener Menschen nicht möglich gewesen, bei denen ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Randolph Klingebiel für die Überlassung des Themas sowie Herrn PD Dr. med. Dipl. Phys. Edzard Wiener für die langjährige Betreuung dieser Forschungsarbeit und die große Hilfsbereitschaft beim Erheben der Daten, Diskutieren der Ergebnisse und Erstellen der Manuskripte sowie für die ständige Erreichbarkeit bei kleineren und größeren Fragen und Problemen.

Außerdem möchte ich Herrn PD Dr. med. Hagen Kunte für die sehr gute neurologische Betreuung der Dissertation danken. Herrn PD Dr. rer. nat. Phys. Lutz Lüdemann möchte ich meinen Dank für Hilfestellungen und die Einarbeitung in informatisch-technische Grundlagen der Arbeit aussprechen. Für die kritische Revision des Manuskriptes danke ich Herrn Dr. med. David Kaufmann und Frau Dr. med. Katharina Erb-Eigner.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei den mitwirkenden medizinisch-technischen Radiologieassistentinnen, insbesondere bei Frau Sabine Kretschmer und Frau Rita Donat sowie bei Frau Carola Beyer für die Unterstützung in organisatorischen Fragen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere meinen Eltern Rita und Thomas Schmidt sowie meinen Schwestern Maria und Lisa für Ihre Unterstützung, mit deren Rückhalt mir nicht nur das Medizinstudium und das Fertigstellen der Promotion leichter fiel, sondern viele Erfahrungen und Wege erst eröffnet wurden.