

Aus der Klinik für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

„Untersuchungen des Riechvermögens bei Patienten mit  
idiopathischer intrakranieller Hypertension“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Nils Jannis Leon Becker  
aus Fulda

Datum der Promotion: 26.06.2022

# Inhaltsverzeichnis

1. Abstracts	
1.1. Abstract Englisch	<i>1</i>
1.2. Abstract Deutsch	<i>2</i>
2. Manteltext	
2.1. Einleitung	<i>3-5</i>
2.2. Methoden	
2.2.1. Genehmigung und Durchführung der Studie	<i>6</i>
2.2.2. Probanden	<i>6</i>
2.2.3. MRT-Untersuchung	<i>6-7</i>
2.2.4. Riechtestung	<i>7-8</i>
2.2.5. Statistische Auswertung	<i>8-9</i>
2.3. Ergebnisse	<i>9-13</i>
2.4. Diskussion	
2.4.1. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse	<i>13-15</i>
2.4.2. Klinische Anwendungsmöglichkeiten	<i>15-18</i>
2.4.3. Limitationen und weiterführende Fragestellungen	<i>18-19</i>
2.4.4. Schlussworte	<i>19</i>
2.5. Literaturverzeichnis	<i>20-25</i>
3. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top Journal	<i>26-27</i>
4. Eidesstattliche Versicherung	<i>28</i>
5. Auszug aus der Journal Summary List	<i>29</i>
6. Druckexemplar der Publikation	<i>32-39</i>
7. Lebenslauf	<i>40</i>
8. Publikationsliste	<i>41</i>
9. Danksagung	<i>42-43</i>

# 1. Abstracts

## 1.1. Abstract English

Recent studies, including studies by our own research group, have shown that patients suffering from Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH) have impaired olfactory function. This seems to be related to a chronic overflow of cerebrospinal fluid (CSF) in the sheaths of the olfactory nerves. Therefore, we herein examined whether drainage of CSF through lumbar puncture (LP) leads to improved olfactory performance.

We designed a study including three groups of participants with 14 participants in each group (i.e., IIH patients, neurologic and healthy controls). IIH patients and the group of neurologic controls were tested before and after lumbar puncture (LP) using the „Sniffin’ Sticks“ procedure which consists of three subtests examining odor threshold (T), odor discrimination (D), and odor identification (I). Healthy controls did not receive an LP but were tested at similar intervals as the other groups.

Our study showed a significant improvement in olfactory performance in subjects with IIH after lumbar puncture in the composite TDI-score as well as in all subcategories (all changes:  $p < .003$ ). The subjects in the groups of IIH patients and neurologic controls showed impaired olfactory function in comparison to the healthy controls. The olfactory function of the neurologic controls remained mostly unchanged after LP. The results of our study also suggest that higher CSF opening pressure is associated with bigger improvement in olfactory function ( $r = .609$ ;  $p < .021$ ).

Although olfactory impairment is an important clinical feature of IIH, it is still underappreciated in clinical everyday life. The reduction of CSF pressure seems to improve olfactory function in patients with IIH. These findings provide new insights into the pathophysiology of CSF circulation in IIH.

## 1.2. Abstract Deutsch

Kürzlich veröffentlichte Studienergebnisse, inklusive eigener Studienergebnisse unserer Arbeitsgruppe, haben gezeigt, dass Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) ein eingeschränktes Riechvermögen haben. Dies scheint mit einem vermehrten Liquordruck auf distale Strukturen der Riechbahn assoziiert zu sein. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob ein Ablassen von Liquor durch Lumbalpunktion zu einer Verbesserung des Geruchssinnes bei Patienten mit IIH führt.

Wir entwarfen eine Studie mit 3 Kohorten, wobei jede Kohorte aus jeweils 14 Probanden bestand. Eine Gruppe mit Patienten mit IIH und eine Gruppe mit Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen wurde jeweils vor und nach Lumbalpunktion auf ihr Riechvermögen untersucht. Hierfür verwendeten wir den „Sniffin' Sticks“ Test, welcher aus drei Subtests zur Untersuchung der Geruchsschwelle (S), der Geruchsdiskrimination (D) und der Geruchsidentifikation (I) besteht. In einer dritten Gruppe, welche aus gesunden Probanden bestand, untersuchten wir ebenfalls das Riechvermögen in einem vergleichbaren Zeitintervall, jedoch ohne Liquorablass.

Unsere Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens in der Gruppe der Patienten mit IIH nach Liquorablass. Sowohl im zusammengesetzten SDI-Score als auch in allen drei Subkategorien verbesserten sich die Patienten bis auf ein normales Niveau (alle Veränderungen  $p < .003$ ). Die Patienten mit IIH als auch die Patienten in der neurologischen Kontrollgruppe zeigten im Vergleich zur gesunden Gruppe ein eingeschränktes Riechvermögen vor der Lumbalpunktion. Bei den neurologischen Kontrollen blieb das Riechvermögen insgesamt unverändert nach Lumbalpunktion. Die Ergebnisse unserer Studie lassen ebenfalls den Zusammenhang vermuten, dass ein höherer Liquoreröffnungsdruck bei der Lumbalpunktion mit einer größeren Verbesserung des Riechvermögens assoziiert ist ( $r = .609$ ;  $p < .021$ ).

Obwohl die Hyposmie einen wichtigen Bestandteil der Symptomatik von IIH darstellt, findet sie im klinischen Alltag nur wenig Beachtung. Die Reduktion des Liquordruckes scheint die Geruchswahrnehmung bei Patienten mit IIH zu verbessern. Hierdurch ergeben sich möglicherweise neue Einblicke in die Pathophysiologie der Liquorzirkulation bei Patienten mit IIH.

## 2. Manteltext

### 2.1. Einleitung

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH), auch bekannt als Pseudotumor cerebri oder benigne intrakranielle Hypertension, ist eine Erkrankung, welche insbesondere junge, übergewichtige Frauen im gebärfähigen Alter betrifft (1,2). Männer, Kinder, normalgewichtige Erwachsene und ältere Erwachsene sind zwar seltener betroffen, können diese Erkrankung jedoch ebenfalls entwickeln (3). Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,5-2:100000 gehört die IIH eher zu den selteneren Erkrankungen (4), nimmt durch die zunehmende Prävalenz von Adipositas jedoch ebenfalls zu (5). Das mittlere Lebensalter bei Krankheitsbeginn beträgt ungefähr 30 Jahre (3).

Zu den etablierten klinischen Merkmalen der IIH zählen unter anderem Kopfschmerzen, welche sich klinisch insbesondere wie Migräne oder Spannungskopfschmerzen präsentieren, Papillenödem mit einhergehendem Verlust der Sehkraft, vorübergehende Obskurationen, pulsatiler Tinnitus sowie horizontale Diplopie bei Abducensparese (1,4-7).

Zur Stellung der Diagnose dieser Erkrankung werden die Kriterien von Friedman et al. herangezogen (2). Zu diesen Kriterien gehören die Stauungspapille (Papillenödem), eine unauffällige neurologische Untersuchung (ausgenommen Abducensparese), ein normales Parenchym des Gehirnes in bildgebenden Verfahren, eine normale Zusammensetzung des Liquors sowie ein erhöhter Liquoreröffnungsdruck in der Lumbalpunktion  $\geq 25\text{cm H}_2\text{O}$  (2). Bei Abwesenheit der Stauungspapille, also IIH ohne Stauungspapille, müssen die übrigen Kriterien vorliegen in Kombination mit einer uni- oder bilateralen Abducensparese oder in Kombination mit typischen Veränderungen in der Bildgebung, welche für einen erhöhten intrakraniellen Druck sprechen, wie zum Beispiel eine *'empty sella'* (2).

Die Pathogenese der idiopathischen intrakraniellen Hypertension bleibt weiterhin unklar und ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Da von der Erkrankung insbesondere junge, übergewichtige Frauen betroffen sind, scheinen hormonelle Ursachen naheliegend (8). So konnte beispielsweise eine Gewichtsreduktion zur Besserung des Visus bei Patienten mit IIH führen (9). Das Adipokin Leptin könnte hierbei eine Rolle spielen. Es zeigte sich in einigen Studien im Serum und Liquor von IIH-Patienten erhöht, jedoch ließ sich dieser Effekt im Serum nach Kontrolle des BMI nicht mehr zeigen und es bleibt unklar, ob die Erhöhung des

Leptins im Serum und Liquor ursächlich an IIH beteiligt ist oder eher eine Folge oder Begleiterscheinung der Erkrankung darstellt (8,10,11). Um die Rolle des weiblichen Geschlechts näher zu untersuchen, erhoben Klein et al. umfangreiche Hormonprofile bei 51 Frauen mit IIH und konnten hierbei erhöhte Spiegel an Testosteron, bioverfügbarem Testosteron und Androstendion messen, was sie wiederum mit einem früheren Krankheitsbeginn der Patientinnen in Verbindung bringen konnten (12). Für das Hormon 11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11B-HSD1) konnte ein Signalweg im Plexus choroideus zur Liquorsekretion nachgewiesen werden. Bei Gewichtsreduktion zeigten Patientinnen in Zusammenhang mit dann erniedrigten Spiegeln an 11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11B-HSD1) auch einen geminderten Liquoreröffnungsdruck (8,13). Ebenso könnte das Vitamin-A-Derivat Retinol eine Rolle spielen, welches sich bei einigen Patienten mit IIH im Liquor erhöht zeigte (14,15).

Es existieren mehrere Erklärungsansätze von einer vermehrten Liquorsekretion aus dem Plexus choroideus und Ependymzellen bis hin zur abgeschwächten Liquorresorption durch arachnoidale Granulationen, das lymphatische System sowie das kürzlich entdeckte glymphatische System. Keines dieser Modelle konnte jedoch die Pathogenese der IIH bisher hinreichend erklären (8,16). Ein anderer Ansatz sieht Stenosen im Sinus transversus, welche vermehrt bei Patienten mit IIH gefunden wurden, als ursächlich an, jedoch ist nicht klar, ob diese nur einen Zufallsbefund darstellten (16,17). In diesem Zusammenhang konnte beim Stenting des Sinus transversus eine deutliche Symptomverbesserung bei geringer Komplikationsrate bei Patienten mit IIH beobachtet werden (18). Eine andere Untersuchung hingegen von King et al. konnte die Stenosen im Sinus transversus und Sinus sagittalis jedoch eher als Folgeerscheinung des erhöhten intrakraniellen Drucks aufzeigen (19). Mithilfe von Venographie und Manometrie wurde der zerebrale Sinusvenendruck vor und unmittelbar nach zervikaler Punktion zwischen C1 und C2 (Entnahme von 20-25ml Liquor) gemessen. Hierbei zeigte sich eine sofortige Abnahme des Sinusvenendruckes, woraus sie folgerten, dass nicht eine primäre Stenose für den erhöhten Sinusvenendruck, sondern eine sekundäre Stenose des Sinus transversus durch externe Kompression durch den erhöhten intrakraniellen Druck ursächlich sein könnte (19).

Im Jahr 2008 stellte Kapoor erstmals die Hypothese auf, dass Patienten mit IIH neben den oben genannten Symptomen auch an einem eingeschränkten Geruchssinn leiden könnten (20). Diese Hypothese wurde in der Folge mehrfach überprüft und es gilt mittlerweile zunehmend als gesichert, dass eine Hyposmie eine ähnliche Prävalenz wie andere Hauptsymptome bei

IIH aufweist (21,22). In einer Studie unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass bis zu 80% der Patienten ein eingeschränktes Riechvermögen aufweisen, was der Prävalenz von Hauptsymptomen wie dem Kopfschmerz (bis 90%) sehr nahe käme (4). Der genaue Mechanismus, wie es zum eingeschränkten Geruchssinn kommt, ist bisher weitgehend unklar. Eine Untersuchung aus unserer Arbeitsgruppe deutet jedoch an, dass unbehandelte oder kürzlich erkrankte IIH-Patienten ein geringeres Volumen des Bulbus olfactorius aufweisen. Eine druckassoziierte Genese wurde in der Publikation diskutiert (23).

Zwar errang das Symptom Hyposmie vor Kurzem eine vermehrte Aufmerksamkeit im Zusammenhang mit dem Infektionsgeschehen um eine neuartige Coronavirusvariante, da eine eingeschränkte Geruchswahrnehmung ein Symptom mit hoher Prävalenz bei COVID-19 zu sein scheint (24); ansonsten wird der Geruchssinn von Patienten jedoch im klinischen Alltag häufig vernachlässigt. Er spielt zum Beispiel eine wichtige Rolle bei der Nahrungsaufnahme und der entsprechenden Auswahl der Nahrungsmittel (zum Beispiel erhöhte Salzzufuhr bei gemindertem Geruchssinn), bei der Detektion von Gefahren in der Umwelt, bei sozialer Interaktion und Beeinflussung unseres emotionalen Zustandes (25–27). Entgegen der allgemeinen Annahme, dass der Geruchssinn im Vergleich zu anderen Wirbeltieren geringer ausgebildet ist, wurde gezeigt, dass der menschliche Geruchssinn dem anderer Wirbeltiere nicht unterlegen zu sein scheint und eine Beeinträchtigung des Geruchsinns ernste Folgen haben könnte (28,29). Ein beeinträchtigter Geruchssinn könnte zu Beeinträchtigungen romantischer und sexueller Beziehungen, des emotionalen Wohlbefindens und, wie kürzlich durch Oleszkiewicz et al. untersucht, gar zu einer kognitiven Einschränkung führen (25,30). In einem von uns zuvor publizierten Case Report berichteten wir von einer Patientin, bei der wir im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen das Riechvermögen vor und nach Liquorablass untersuchten (31).

Aufgrund der deutlichen Verbesserung des Riechvermögens bei einer einzelnen Patientin infolge des Liquorablasses starteten wir die vorliegende Studie in einer größeren Kohorte (31).

In Ergänzung zu dieser Studie untersuchten wir in einer Begleitstudie in einer ähnlichen Patientenpopulation den Effekt eines Liquorablasses auf den Nervus opticus und die damit verbundenen Strukturen in einer Magnetresonanztomographie (MRT) jeweils vor und nach Liquorablass (32). Diese Begleitstudie ist als Fortsetzung unserer bereits 2017 veröffentlichten MRT-Studie zu verstehen, in welcher wir mikrostrukturelle Veränderungen des N. opticus bei Patienten mit IIH nachweisen konnten (33).

## **2.2. Methoden**

### 2.2.1. Genehmigung und Durchführung der Studie

Die vorliegende Studie wurde vor Beginn der Durchführung durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Alle Teilnehmer stimmten nach Aufklärung einer Teilnahme an der Studie schriftlich zu.

Die Untersuchungen wurden an der Charité zwischen April 2015 und September 2018 durchgeführt.

### 2.2.2. Probanden

Zur Durchführung unserer Studie rekrutierten wir insgesamt 3 Gruppen mit jeweils 14 Probanden. In der ersten Gruppe befanden sich ausschließlich Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension. Diese schlossen wir nach ausführlicher Anamneseerhebung und Untersuchung entsprechend den modifizierten Dandy-Kriterien in unsere Patientengruppe ein (2). Patienten mit sekundärem Pseudotumor cerebri konnten nicht in diese Gruppe eingeschlossen werden (2). Die Patienten wurden aus den hospitalisierten Patienten der Neurologischen Klinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin rekrutiert.

Um den Einfluss der Punktion des Liquorraumes als Solches auf das Riechvermögen zu minimieren (Schmerzen, gewisse Liquordruckschwankungen etc.), rekrutierten wir eine Kontrollgruppe mit Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen, bei welchen eine diagnostische Lumbalpunktion indiziert war. Zuletzt rekrutierten wir eine Gruppe bestehend aus gesunden Probanden, um einen möglichen Trainings- und Lerneffekt zwischen zwei separaten Riechtestungen zu berücksichtigen. Die Teilnehmer wurden insbesondere aus dem pflegerischen Kollegium und Freundeskreis der Untersucher ausgewählt und nach BMI und Geschlecht der Gruppe der Patienten mit IIH zugeordnet. Eine Lumbalpunktion erfolgte in dieser Gruppe nicht.

### 2.2.3. MRT-Untersuchung

Zum weiteren Ausschluss sekundärer Ursachen eines erhöhten intrakraniellen Druckes wurden alle Patienten mit IIH zusätzlich einer 1,5T cranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) inklusive einer MR-Angiographie unterzogen (Siemens Magnetom Avanto, Siemens AG, Erlangen, Deutschland). Um weitere Charakteristika der Patienten mit IIH zu sammeln, wurde, wie in vorherigen Studien beschrieben, die Ausdehnung der Nervenscheide des

Nervus opticus vermessen (33). Zusätzlich zur zirkulär polarisierten Kopfspule wurde eine Schleifenoberflächenspule (7 cm Durchmesser) direkt über das schlechter sehende Auge platziert. Zur Evaluation des Nervus opticus und der Nervenscheide des Nervus opticus wurde eine coronare Turbo Spin Echo (TSE) Sequenz benutzt (repetition time [TR] 6960 msec, echo time [TE] 99 msec, field of view [FOV]  $85 \times 85 \text{ mm}^2$ , matrix size of  $256 \times 256$  [in plane resolution  $0.332 \times 0.332 \text{ mm}^2$ ], slice thickness 2 mm and acquisition time [TA] 7 min 20 s). Der Durchmesser der Nervenscheide des N. opticus wurde in coronaren T2w Sequenzen senkrecht zum Nervus opticus in dem Schnittbild mit dem maximalen Durchmesser der Nervenscheide vermessen. Die Untersuchung und Auswertung der MRT-Bilder erfolgte geblendet zu den klinischen Merkmalen der Probanden.

#### 2.2.4. Riechtestung

Zunächst mussten zur Untersuchung des Riechvermögens weitere Gründe für ein gemindertes Riechvermögen berücksichtigt werden (z.B. Erkältungssymptomatik, traumatische Ursachen, Allergien, maligne Ursachen, mechanische Obstruktionen der oberen Atemwege, medikamentöse Nebenwirkungen). Bei entsprechendem Ergebnis konnten potenzielle Teilnehmer an weiteren Untersuchungen der Studie nicht teilnehmen. Dies wurde durch eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung sichergestellt. Zudem befragten wir die Probanden bereits vor der ersten Riechtestung, ob sie eine subjektive Einschränkung des Riechvermögens hätten. Der Raucherstatus der Probanden wurde festgehalten.

Der Geruchssinn wurde mithilfe des etablierten „Sniffin‘ Sticks“-Test (Burghart Messtechnik, GmbH, Wedel, Deutschland) untersucht. Bei diesem Test werden Stifte mit unterschiedlichen Gerüchen und Konzentrationen 2 cm vor die Nase der Probanden für 2 bis 3 Sekunden platziert. Der Test besteht aus 3 Subkategorien. In der ersten Kategorie weisen die Stifte eine abnehmende Geruchsintensität auf und dienen der Ermittlung der Geruchsschwelle des Probanden (Schwelle, S). Hierbei werden jeweils drei Stifte nacheinander dem Probanden präsentiert. Zwei der Stifte weisen keinen Geruch auf, während der dritte Stift einen Geruch aufweist. Diesen muss der Proband identifizieren. Diese Stiftetriplets gibt es in dem Subtest insgesamt 16-mal mit abnehmender Intensität von sehr stark (1 Punkt) bis sehr schwach (16 Punkte). Da bei 3 Stiften die Wahrscheinlichkeit, den richtigen Stift zu erraten, sehr hoch ist, muss der Proband innerhalb eines Triplets den richtigen Stift dreimal benennen können, um die entsprechende Punktzahl zu erhalten. In der zweiten Kategorie haben die Stifte innerhalb eines Triplets unterschiedliche Gerüche (zwei Stifte riechen gleich, der dritte Stift riecht

anders) und der Proband muss hier den anders riechenden Stift benennen können (Diskrimination, D). Dafür gibt es insgesamt 16 Triplets und die Anzahl der richtigen Antworten führt zu der entsprechenden Punktzahl. In der dritten Kategorie muss der Proband aus einer Auswahl von vier Antwortmöglichkeiten den richtigen vorgezeigten Geruch (nur ein Stift) benennen können, diesen also identifizieren (Identifikation, I). Auch hier führt die Anzahl der richtigen Antworten zur entsprechenden Punktzahl. In jeder der drei Subkategorien kann ein Proband maximal 16 Punkte erreichen, was zu einem zusammengesetzten SDI-Score von maximal 48 Punkten führt.

Der Test ist insgesamt gut reproduzierbar, verlässlich und leicht durchzuführen (34).

Alle Probanden wurden mit verdeckten Augen in einer aufrecht sitzenden Position untersucht. Die Probanden wurden jeweils erst nach Beendigung der zweiten Geruchstestung über die Ergebnisse ihrer ersten Riechtestung informiert.

Um die Ergebnisse der Riechtestungen der drei Kontrollgruppen einordnen zu können, verglichen wir unsere drei Kontrollgruppen mit bestehenden Datensätzen gesunder Kontrollen, welche in Alters- und Geschlechtskategorien unterteilt sind (35,36). In die Kategorie der Hyposmie fallen demnach sämtliche Probanden, welche ein Riechvermögen unterhalb der 10. Perzentile in ihrer entsprechenden Gruppe mit gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Probanden aufweisen. Als unterdurchschnittliches Riechvermögen wird eine Leistung unterhalb der 50. Perzentile festgelegt (29,35).

#### 2.2.5. Statistische Auswertung

Sämtliche statistischen Analysen wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Mithilfe deskriptiver Statistik wurden die Charakteristika der verschiedenen Studiengruppen zusammengefasst. Die Unterschiede in den Gruppen für sozio-demographische Variablen und Zeitintervalle (z.B. Zeit zwischen den beiden Riechtestungen; Zeit zwischen Lumbalpunktion und zweiter Riechtestung) wurden mit verschiedenen Tests errechnet. Für die kategorischen Variablen (Geschlecht, Raucherstatus) wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für die nicht-normal verteilten Variablen (*Body Mass Index* (BMI); Zeitintervalle) wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für normal verteilte Variablen (Alter) wurde der Student T-Test angewandt.

Es wurden *mixed-model* ANOVAs mit Messwiederholungen genutzt, um den Geruchssinn der Probanden zwischen den beiden Testungen zu vergleichen, abhängig vom Gruppenfaktor.

Wir führten vier separate Analysen mit dem zusammengesetzten SDI-Score und den drei Subkategorien Schwelle, Diskrimination und Identifikation als abhängige Variablen durch.

Die Normalitätsannahme der abhängigen Variablen wurde sowohl durch den Kolmogorov-Smirnov-Test als auch durch visuelle Überprüfung der *Q-Q-Plots* getestet. Nach Durchführung dieser Tests können die abhängigen Variablen wie der SDI-Score und die drei Subkategorien als normal verteilt, bzw. fast-normal verteilt beurteilt werden. Die zwei Messungszeitpunkte wurden als *within-subject* Faktor definiert, während die drei Studiengruppen als *between-subject* Faktoren definiert wurden.

Da sich der BMI zwischen der Gruppe mit IIIH-Patienten und der Gruppe mit neurologischen Kontrollen signifikant unterscheidet, wurde zur Kovarianzanalyse der BMI in den Modellen als Kovariate behandelt. Zuletzt wurde die Pearson Korrelationsanalyse genutzt, um den Zusammenhang zwischen Liquordruck und Geruchsfunktion zu überprüfen.

Als Signifikanzniveau wurde  $p < .05$  (zweiseitig) festgelegt.

### **2.3. Ergebnisse**

Unsere Studie umfasste insgesamt 3 Gruppen mit jeweils 14 Probanden: 14 Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension, 14 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen und 14 gesunde Teilnehmer, welche im Hinblick auf den BMI, Alter und Geschlecht mit den IIIH-Patienten vergleichbar waren. Die Zeit seit der Erstdiagnose von IIIH betrug in unserer Gruppe im Mittel 9,6 Monate (Median 5,5 Monate, mit einer Spanne von 0 bis 60 Monaten). Wichtige soziodemographische Daten unserer Studienteilnehmer sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Zu den Erkrankungen der Probanden aus der Kontrollgruppe mit neurologischen Patienten zählten Spannungskopfschmerzen ( $n = 3$ ), Schlaganfall ( $n = 2$ ), Migräne mit Aura ( $n = 1$ ), Clusterkopfschmerzen ( $n = 1$ ), Neuritis vestibularis ( $n = 1$ ), Polyneuropathie ( $n = 1$ ), primär progressive Multiple Sklerose ( $n = 1$ ), Lumbalpunktion nach viraler Meningitis ( $n = 1$ ), Autoimmunenzephalitis ( $n = 1$ ), Optikusneuritis ( $n = 1$ ) sowie Sinusvenenthrombose ( $n = 1$ ). Keiner dieser Patienten zeigte bei der Lumbalpunktion einen erhöhten intrakraniellen Druck. Im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Raucherstatus gab es zwischen den drei Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung ( $p > .05$ ). Der BMI der

neurologischen Kontrollgruppe war im Vergleich zu den IIH-Patienten und den gesunden Kontrollen signifikant niedriger ( $p < .001$ ).

**Tabelle 1:** Soziodemographische Daten und klinische Charakteristiken der Studienteilnehmer

	Patienten mit IIH	Neurologische Kontrollen	Gesunde Kontrollen
<i>N</i>	14	14	14
Geschlecht (Anzahl der Frauen)	10	8	8
Alter (in Jahren)	33,5/36,9 (11,5)	46/46 (12,6)	39/40,5 (11,3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34,5/36,4 (9,5)	24,5/25,3 (4,0)	36,9/37,9 (6,8)
Zeit seit der Erstdiagnose der IIH (in Monaten)	5,5/9,6 (9,7)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Diameter der Nervenscheide des N. opticus (in mm)	5,3/5,5 (0,8)	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Anzahl Raucher	5	5	5

Modifiziert nach: Becker NJ, Enge S, Kreutz KM, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study. *Cephalalgia*. 2020

*BMI=Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>); IIH=Idiopathische intrakranielle Hypertension; für die Angaben bei Alter, BMI, Zeit seit Erstdiagnose und Diameter der Opticusscheide: Median/Mean und Standardabweichung in Klammern. Durch den Chi-Quadrat-Test (bei Geschlecht und Raucherstatus), den Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normal verteilten Variablen (BMI) und den Student T-Test (Alter) konnten wir zeigen, dass sich die neurologischen Kontrollen in Bezug auf den BMI signifikant von den IIH-Patienten und gesunden Kontrollen unterschieden (beide  $p < .001$ ), während es ansonsten keine weiteren signifikanten Gruppenunterschiede gab (alle anderen  $p > .05$ ).*

Das Zeitintervall zwischen der ersten und zweiten Riechtestung unterschied sich nicht signifikant zwischen der Gruppe der IIH-Patienten und der Gruppe mit gesunden Kontrollen ( $p > .05$ ). Das Zeitintervall zwischen den beiden Riechtestungen der neurologischen Kontrollgruppe und der Gruppe mit IIH-Patienten unterschied sich ( $p = .044$ ), jedoch gab es

beim bedeutenderen Zeitintervall zwischen der Lumbalpunktion und der zweiten Riechtestung bei diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede ( $p > .05$ ).

Im Vergleich zu normierten Daten gesunder Kontrollen, welche in Alters- und Geschlechtskategorien unterteilt sind, zeigten bei der ersten Riechtestung 43% der IIIH-Kontrollen, 29% der neurologischen Kontrollen und 7% der gesunden Kontrollen eine Hyposmie, also ein Riechvermögen unterhalb der 10. Perzentile (29,35,36). Hierüber hinaus zeigten 86% der IIIH-Patienten, 64% der neurologischen Kontrollen und 21% der gesunden Kontrollen ein unterdurchschnittliches Riechvermögen (unterhalb der 50. Perzentile).

Obwohl nur 21% ( $n = 3$ ) der IIIH-Patienten sich initial ihres eingeschränkten Riechvermögens bewusst waren, berichteten alle Patienten von einer subjektiv deutlichen Steigerung des Riechvermögens nach erfolgtem Liquorablass. In der zweiten Riechtestung fielen nur noch 7% ( $n = 1$ ) der IIIH-Patienten in die Hyposmie-Kategorie. In den Kontrollgruppen gab es keine relevanten Veränderungen (Hyposmie bei den neurologischen Kontrollen in 21% und in der Gruppe gesunder Kontrollen in 7% der Fälle). Als deutliche Steigerung des Riechvermögens wird per Definition eine Steigerung des SDI-Scores um 5,5 Punkte bezeichnet. Eine entsprechende Verbesserung soll laut Autoren (37) auch subjektiv von der Mehrheit der Untersuchten wahrgenommen werden. Bei unseren IIIH-Patienten konnte bei 43% ( $n = 6$ ) eine solch deutliche Steigerung nach erfolgtem Liquorablass festgestellt werden. Bei den neurologischen Kontrollen und gesunden Kontrollen konnte keiner der Teilnehmer diesen Cut-off von 5,5 Punkten Steigerung im SDI-Score erreichen.

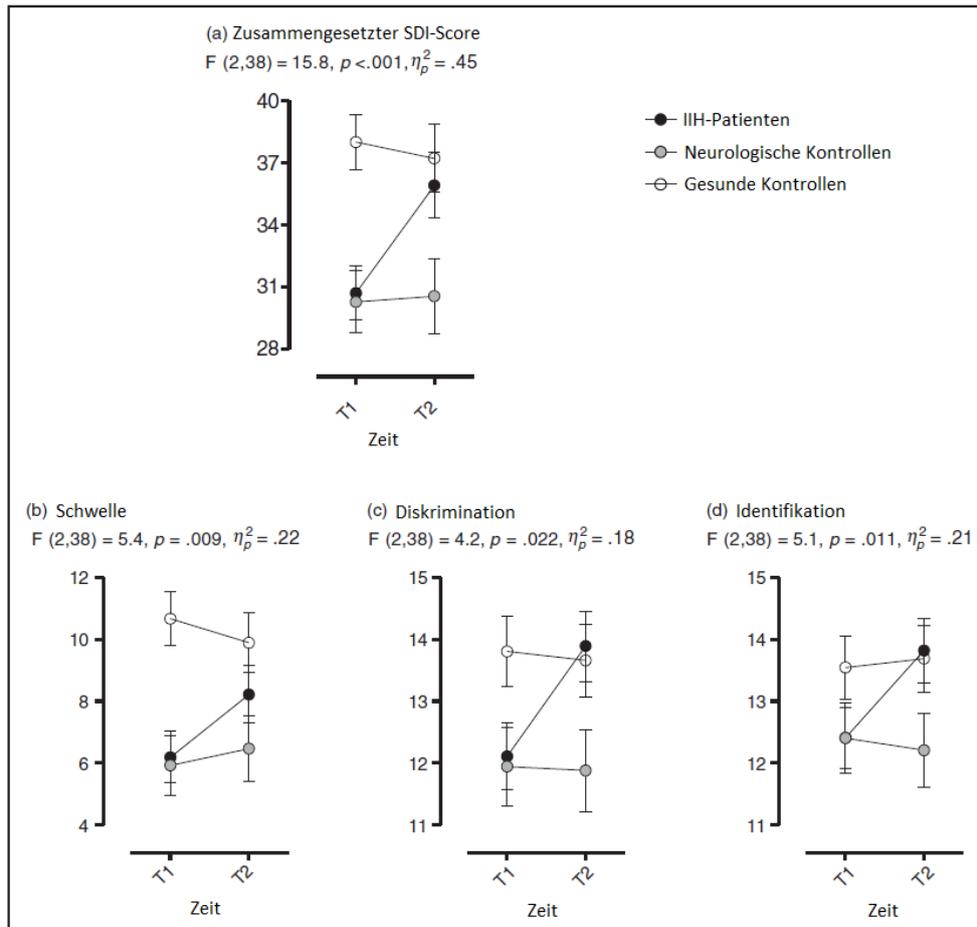
In Abbildung 1 sind die Ergebnisse der beiden Riechtestungen in allen drei Gruppen dargestellt. Wir führten 4 separate Analysen mit dem zusammengesetzten SDI-Score (Abb. 1A) sowie mit den drei Subkategorien (Abb. 1B-D) als abhängige Variablen durch. Alle vier Analysen zeigten signifikante Interaktionseffekte in *Zeit x Gruppe* (Abbildung 1). Weiterhin zeigten paarweise Vergleiche, dass der zusammengesetzte SDI-Score und die Schwelle-Subkategorie sowohl bei den IIIH-Patienten als auch bei den neurologischen Kontrollpatienten signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollen zum Zeitpunkt der ersten Riechtestung waren (Alle Vergleiche  $p < .002$ ). Auch in der Diskrimination-Subkategorie zeigten die IIIH-Patienten ein signifikant niedrigeres Riechvermögen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ( $p = .029$ ).

Der zusammengesetzte SDI-Score veränderte sich bei den neurologischen ( $p = .772$ ) und gesunden ( $p = .369$ ) Kontrollen nicht signifikant zwischen den beiden Riechtestungen. Das

Gleiche gilt auch für alle einzelnen drei Subkategorien zwischen der ersten und zweiten Riechtestung (alle Vergleiche  $p > .05$ ).

Im Vergleich dazu verbesserten sich die IHH-Patienten in allen drei Subkategorien (alle Veränderungen  $p < .003$ ;  $\eta p^2 > .22$ ). Die Verbesserung des zusammengesetzten SDI-Scores zeigte hierbei einen starken Effekt von  $\eta p^2 = .51$  ( $p < .001$ ).

**Abbildung 1:** Ergebnisse der Riechtestungen



Modifiziert nach: Becker NJ, Enge S, Kreutz KM, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study. Cephalalgia. 2020

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der Riechtestungen aller drei Gruppen zu den Zeitpunkten T1 und T2 für den zusammengesetzten SDI-Score sowie einzeln für alle drei Subtests Schwelle, Diskrimination und Identifikation. Die F-Werte beziehen sich hierbei auf den signifikanten Interaktionseffekt (Zeit x Gruppe), welcher für den zusammengesetzten SDI-Score (a) und alle drei Subkategorien (b-d) beobachtet wurde. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert an.

Interessanterweise war ein höherer Liquoreröffnungsdruck mit einer größeren Besserung der Riechfunktion bei den IIIH-Patienten assoziiert (SDI-Score:  $r = .609$ ,  $p = .021$ ; T:  $r = .509$ ,  $p = .063$ ; D:  $r = .011$ ,  $p = .971$ ; I:  $r = .557$ ,  $p = .038$ ), jedoch nicht in der neurologischen Kontrollgruppe (alle  $p > .3$ ).

Die Effektgröße der Korrelation zwischen Liquordruck und Verbesserung des Riechvermögens, welche für den zusammengesetzten SDI-Score berechnet wurde, blieb unverändert, wenn Alter und BMI als Partialkorrelation kontrolliert wurden ( $r = .603$ ;  $p = .038$ ).

## **2.4. Diskussion**

### 2.4.1. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse

- 1.) Patienten mit IIIH weisen ein reduziertes Riechvermögen auf. Die vorliegende Arbeit vermehrt die Evidenz, dass die Hyposmie einen festen Bestandteil der Symptomatik bei IIIH darstellt.
- 2.) Bei Patienten mit IIIH liegt eine Störung des Riechvermögens derart häufig vor, dass deren Vorliegen mit den häufigen Symptomen wie Kopfschmerzen und Sehstörungen, vergleichbar ist und aktiv danach gefragt bzw. gefahndet werden sollte.
- 3.) Das eingeschränkte Riechvermögen bei Patienten mit IIIH könnte nach Liquorablass zumindest temporär grundsätzlich reversibel sein.
- 4.) Diese Verbesserung des Riechvermögens scheint bereits innerhalb von weniger als 24 Stunden nach Liquorablass einzutreten.
- 5.) Nach Liquorablass könnten die Patienten mit IIIH wieder ein Riechvermögen ähnlich dem gesunder Kontrollen erreichen.
- 6.) Ein höherer Liquoreröffnungsdruck bei IIIH könnte nach Liquorablass mit einer signifikanten Verbesserung des Riechvermögens assoziiert sein.

Meiner Kenntnis nach ist unsere Studie die erste Studie dieser Art, welche das Riechvermögen von Patienten mit IIIH vor und nach Liquorablass untersucht (38). Die vorliegende Untersuchung erweitert die Kenntnisse über die Bedeutung von Riechstörungen

als Symptom bei IIH und deren Zusammenhang mit erhöhtem Liquordruck. Zum einen konnten wir durch diese Studie den Verdacht erhärten, dass ein gemindertes Riechvermögen einen Bestandteil der Symptomatik von idiopathischer intrakranieller Hypertension darstellen könnte. Nicht nur zeigte eine große Mehrheit unserer IIH-Kohorte ein unterdurchschnittliches Riechvermögen, sondern 43% der Patienten fielen unter die Kategorie der Hyposmie, also unterhalb der 10. Perzentile im Vergleich zu gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Populationen. Insgesamt scheint die Hyposmie bei Patienten mit IIH ähnlich häufig wie andere Hauptsymptome vorzuliegen. Zum anderen scheinen Patienten mit IIH nach erfolgtem Liquorablass eine rasche Verbesserung des Riechvermögens zu erleben und dies bereits innerhalb von weniger als 24 Stunden. Ein höherer Eröffnungsdruck bei Lumbalpunktion könnte mit einer deutlicheren Verbesserung des Riechvermögens assoziiert zu sein.

Aufgrund unserer Untersuchung konnten wir ebenfalls feststellen, dass sich die wenigsten IIH-Patienten ihres geminderten Riechvermögens bewusst sind. Wir schlussfolgern, dass bei diesen Patienten aktiv nach einer Riechstörung gefahndet werden könnte. Interessanterweise scheint dieses Unbewusstsein einer vorliegenden Hyposmie auch bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel bei Morbus Parkinson vorzuliegen, aber auch bei anderen Populationen, bei welchen eine Hyposmie recht gut belegt ist, wie verschiedene andere neurodegenerative, aber auch entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems (21,22,39,40).

Wir konnten außerdem zeigen, dass Patienten mit IIH nach erfolgtem Liquorablass wieder ein Riechvermögen auf einem vergleichbaren Niveau wie bei gesunden Kontrollen in gleichen Geschlechts- und Altersgruppen erlangen konnten. Zudem zeigten wir erstmals auf, dass die IIH-Patienten bereits binnen weniger Stunden wieder ein normales Riechvermögen nach Liquorablass erlangen konnten. Hieraus ließe sich ableiten, dass das eingeschränkte Riechvermögen dieser Patientenpopulation grundsätzlich behandelbar ist und möglicherweise direkt mit dem erhöhten intrakraniellen Druck einhergeht. Die so schnelle Verbesserung des Riechvermögens binnen weniger Stunden legt die Vermutung nahe, dass das eingeschränkte Riechvermögen also weniger mit einem zellulärem Untergang im Bereich der Nn. olfactorii oder des Riechepithels zusammenhängt, sondern eher mit einer druckbedingten Funktionseinschränkung, was später noch näher diskutiert wird.

Da sich durch die Reduktion des intrakraniellen Druckes eine Normalisierung des Riechvermögens erreichen ließ, könnte man hieraus auch schließen, dass insbesondere Patienten mit stark erhöhtem Liquoreröffnungsdruck eine deutlichere Verbesserung des Geruchssinnes zeigen könnten. Generell scheint ein höherer Liquordruck mit einem

schwereren Krankheitsverlauf assoziiert zu sein, wie Togha und Kollegen in einer retrospektiven Studie mit 202 Patienten zeigen konnte (41). In dieser Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit höheren Liquordrücken auch eher Gruppen zugeordnet werden konnten, welche sich einer intensiveren Therapie unterziehen mussten (z.B. chirurgische Intervention) (41). Die bei unserer Studie beobachtete Assoziation zwischen intrakraniellm Druck und Symptomverbesserung scheint jedoch spezifisch für den Geruchssinn zu sein, konnten doch Yiangou und Kollegen hingegen zeigen, dass ein höherer intrakranieller Druck bei therapeutischem Liquorablass nicht direkt mit einer Verbesserung anderer Symptome, wie dem Kopfschmerz, verbunden zu sein scheint (42). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch durch den Liquorablass Kopfschmerzen im Rahmen des postpunktionellen Syndroms induziert werden könnten (43).

Unser Hauptergebnis, die deutliche Verbesserung des Riechvermögens im SDI-Score und allen drei Subtests nach Liquorablass, zeigten vergleichsweise große Effektstärken. Die IIIH-Patienten verbesserten sich in allen drei Kategorien (alle Veränderungen  $p < .003$ ;  $\eta p^2 > .22$ ) mit einem relativ großen Effekt von  $\eta p^2 = .51$  ( $p < .001$ ) beim zusammengesetzten TDI-Score. Diese  $p$ -Werte würden auch bei einer Korrektur mit multiplen Vergleichen fortbestehen. Zusammengefasst scheint die Konsistenz der statistischen Ergebnisse unsere anfängliche Hypothese zu unterstützen und die Wahrscheinlichkeit eines Typ-I-Fehlers erscheint eher gering. Mit einer *post hoc* Poweranalyse, bei welcher wir G\*Power (44) nutzten, konnten wir bei einer Zahl an Studienteilnehmern von  $n = 42$  mit einer Unterteilung in 3 Untergruppen und 2 Messungen (Interkorrelation  $r = .7$ ) einen *Zeit x Gruppe* Effekt von  $\eta^2 = .035$  mit einem  $\alpha$  von 0,05 und einer Power von 0,8 zeigen, mit kleinen bis mittleren Effekten.

#### 2.4.2. Klinische Anwendungsmöglichkeiten

Aus unseren Studienergebnissen ergeben sich einige mögliche klinische Anwendungen für die Zukunft. Zum einen legen die Ergebnisse nahe, dass Riechtestungen Einzug in den klinischen Alltag zur ergänzenden diagnostischen Bestimmung der Krankheitsaktivität der idiopathischen intrakraniellen Hypertension halten sollten. So könnte man sie als ergänzendes diagnostisches Tool übernehmen. Riechtestungen sind in kurzer Zeit durchführbar (etwa 30-45 Minuten pro Untersuchung) und würden im Vergleich zur Lumbalpunktion weniger Zeit in Anspruch nehmen, wenn man die Aufklärung und Vor- und Nachbereitungszeit des Patienten berücksichtigt. Zudem ist diese Untersuchung nicht-invasiv und wird in der Regel nicht vom

Patienten als unangenehm empfunden. Im Gegenteil könnte sie als positiven Nebeneffekt gar das Arzt-Patienten-Verhältnis verbessern. Zudem ist die Durchführung einer Riechtestung mit den „Sniffin‘ Sticks“ leicht erlernbar und unabhängig vom Untersucher gut reproduzierbar. Somit könnte man die Untersuchung des Geruchssinnes als Verlaufsparemeter oder als Paremeter zur Erfassung der Krankheitsaktivität nutzen, wenn bei einem Patienten in der Vergangenheit bereits die Diagnose idiopathische intrakranielle Hypertension gesichert wurde. Einschränkend dürfte keine andersartige Ursache für eine eingeschränkte Riechfunktion (z.B. Infekt der oberen Atemwege, Nasenpolypen oder eine entsprechende neurodegenerative Erkrankung) vorliegen. Im Zusammenspiel mit der übrigen Diagnostik (Anamnese, insb. Kopfschmerz-Anamnese, optische Kohärenztomographie, MRT) könnte eine Riechtestung ergänzend Aufschluss über die aktuelle Krankheitsaktivität geben, wenn man bereits über Referenzwerte aus vorherigen Riechtestungen verfügt. So könnte bei Patienten mit gesicherter Diagnose zum Beispiel die Einstellung mit einer medikamentösen Therapie ergänzend überprüft werden. Eine objektivere Möglichkeit, das Riechvermögen von Patienten zu untersuchen, wären möglicherweise olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP), welche am wachen Menschen erlauben, eine neuronale Antwort des peripheren olfaktorischen Systems auf olfaktorische Stimuli zu messen (45). Hierbei könnte sich der Untersucher auf die gemessenen Potentiale und nicht auf die gegebenenfalls vom Patienten subjektiv abgewandelten Antworten bei der Riechtestung mithilfe der „Sniffin‘ Sticks“ stützen.

Darüber hinaus können unsere Ergebnisse sowohl bei Patienten als auch bei ärztlichen Kollegen das Bewusstsein für ein mögliches Vorhandensein eines eingeschränkten Riechvermögens stärken. Wie bereits zuvor erläutert, spielt der Geruchssinn eine wichtige Rolle im Alltag eines jeden Menschen. Ein eingeschränkter Geruchssinn könnte somit auch für das Vorhandensein weiterer möglicher Komorbiditäten sensibilisieren, wie zum Beispiel depressiven Krankheitsbildern, welche mit einem geminderten Geruchssinn assoziiert zu sein scheinen (46). In der hier zitierten systematischen Übersichtsarbeit konnte sogar gezeigt werden, dass Probanden, welche in die Gruppen Normosmie, Hyposmie und Anosmie unterteilt wurden, in dieser Reihenfolge auch jeweils höhere Werte im Beck-Depressions-Inventar (BDI) haben, wonach also die Schwere der Depression mit der Schwere der Minderung des Riechvermögens assoziiert zu sein scheint (46). Zudem könnten Patienten auch vermehrt auf die Folgen eines geminderten Riechvermögens sensibilisiert werden und zum Beispiel beim Essen auf eine geringere Salzzufuhr achten, was wiederum Komorbiditäten wie der arteriellen Hypertonie und der Entwicklung eines metabolischen

Syndroms bei ohnehin bereits übergewichtigen IIH-Patienten vorbeugen könnte (27). Auf mögliche Fehlernährung könnte in diesem Zusammenhang also hingewiesen werden. Möglicherweise lohnen sich auch hier weiterführende Untersuchungen bei IIH-Patienten.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch bei anderen neurologischen Erkrankungen vermehrt auf einen möglicherweise eingeschränkten Geruchssinn geachtet werden sollte.

Die Resultate der vorliegenden Studie deuten an, dass die Einschränkung des Geruchssinnes bei IIH potenziell reversibel sein könnte und möglicherweise keine langfristigen strukturellen Defekte im olfaktorischen System zugrundeliegen. Obwohl wichtige Komponenten des olfaktorischen Systems des Menschen ein hohes Regenerationsvermögen aufweisen, würden die zellulären Mechanismen (z.B. Neuroblastenmigration, Neurogenese) dennoch zwischen Wochen und Monaten zur Regeneration benötigen und nicht nur wenige Stunden, wie in unserer Studie (47,48). Wir nehmen wie auch andere an, dass ein chronischer Überfluss an Liquor entlang der Nervenscheiden der Nn. olfactorii der Hyposmie bei IIH zugrunde liegen könnte (21,49,50). Analog hierzu stehen ähnliche Mechanismen im Verdacht, ursächlich für die Dysfunktion anderer Hirnnerven bei IIH zu sein (51). Durch chronischen Überfluss oder Überdruck von Liquor an der Lamina cribrosa kann es sogar zu spontaner Rhinorrhoe mit Liquor kommen, was ein weiteres, eher seltenes Symptom der IIH wäre (50,52). Unsere Ergebnisse werden unterstützt durch Untersuchungen, bei denen Probanden mit IIH in Schräglage mit dem Kopf nach unten („*head-down tilt*“), wobei der intrakranielle Druck ansteigt, auf deren Riechvermögen untersucht wurden und hierbei ein gemindertes Riechvermögen aufzeigten (22). Dennoch muss angemerkt werden, dass der positive Effekt des Liquorablasses über die simple Reduktion des intrakraniellen Druckes hinausgehen könnte, zeigten doch Studien, dass der Effekt eines einzelnen Liquorablasses auf den intrakraniellen Druck bei einigen Patienten nur wenige Stunden anhalten könnte und der intrakranielle Druck im Anschluss wieder ansteigt (53). Es ist daher wahrscheinlich, dass unsere Ergebnisse durch sekundäre funktionelle Effekte des Liquorablasses, wie zum Beispiel eine Umverteilung des Liquors, erklärt werden könnten (54).

Kapoor et al. brachten auch zur Debatte, dass eine Dysfunktion des ausgedehnten lymphatischen Netzwerkes entlang der Nn. olfactorii ursächlich mit IIH verbunden sein könnte (20). Die kürzliche Entdeckung des glymphatischen und lymphatischen Systems des Gehirns haben zur Hypothese geführt, dass die idiopathische intrakranielle Hypertension auf einer Verstopfung des veno-glymphatischen Systems basieren könnte, wobei der Transport von interstitieller Flüssigkeit in das venöse System gestört wäre (51). Hierzu müssten jedoch

in zukünftigen Untersuchungen noch zelluläre Mechanismen genauer untersucht und die Rolle verschiedener Membranbestandteile, zum Beispiel verschiedener Aquaporine, besser verstanden werden (51). Solch neue Entdeckungen könnten dann auch gegebenenfalls neue Therapieansätze für die idiopathische intrakranielle Hypertension eröffnen.

#### 2.4.3. Limitationen und weiterführende Fragestellungen

In diesem Zusammenhang sollten einige Limitationen genannt werden. Zum einen sollte man von der Annahme ausgehen, dass Kopfschmerzen per se bereits den Geruchssinn einschränken könnten. In zukünftigen Studien sollte man daher eventuell das Riechvermögen und Kopfschmerzen im Zusammenhang zueinander und zum intrakraniellen Druck untersuchen. Eine weitere unerwartete Beobachtung in unserer Studie war, dass die IIH-Patienten sich nach Liquorablass nicht nur im Schwelle-Subtest verbesserten, sondern auch in den Diskrimination- und Identifikation-Subtests. Normalerweise werden Einschränkungen der Identifikation und Diskrimination von Gerüchen eher zentralen Schädigungen und die Geruchsschwelle eher peripheren Beeinträchtigungen zugeordnet, obwohl dies noch aktuell Gegenstand weiterer Untersuchungen ist (22,55). Zudem bleibt unklar, ob eine Verbesserung der Riechschwelle zu einer Verbesserung der Diskrimination und der Identifikation führen könnte. Es sollte zusätzlich erwähnt werden, dass wir lediglich den Raucherstatus der Patienten notierten, jedoch keine detaillierte Raucheranamnese erhoben. Die Ergebnisse könnten dadurch gestört sein, dass ein intensiveres Rauchen mit einem geringeren Riechvermögen einhergehen könnte (56,57).

Um einen positiven Effekt einer Lumbalpunktion per se auf das Riechvermögen von Probanden auszuschließen, schlossen wir in unserer Studie die Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen ein, welche im Rahmen ihres klinischen Aufenthaltes eine diagnostische Lumbalpunktion erhalten sollten. Diese Gruppe neurologischer Kontrollen zeigte nach Lumbalpunktion keine signifikante Verbesserung des Riechvermögens.

In diesem Kollektiv wurden im Rahmen der diagnostischen Lumbalpunktion jedoch nur geringe Mengen Liquor (3-5ml) entnommen, was nicht im vollen Umfang die Konsequenzen von der Entnahme größerer Mengen Liquor wie beim therapeutischen Liquorablass bei den IIH-Patienten widerspiegelt (in unserer Studie Median 19 ml). Um diese Limitation auszuschließen, könnte man in zukünftigen Studien die Gruppe neurologischer Kontrollen ausschließlich aus Patienten mit Normaldruckhydrozephalus rekrutieren, da bei diesen Patienten bei Lumbalpunktion ebenfalls große Mengen Liquor entnommen werden. In unserer

Gruppe neurologischer Kontrollen wurden insgesamt niedrige SDI-Werte festgestellt. 29% dieser Patienten wiesen bei der ersten Riechtestung eine Hyposmie auf. Dies deutet an, dass dem Geruchssinn im Allgemeinen und bei neurologischen Erkrankungen noch nicht genug Beachtung geschenkt und ein gemindertes Riechvermögen unterdiagnostiziert wird. Interessanterweise scheinen sich die Hinweise zu verdichten, dass nicht nur klassische neurodegenerative Erkrankungen, sondern auch andere neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose und Autoimmunenzephalitis mit einem gestörten Riechvermögen einhergehen (58,59).

Dass der Geruchssinn ab einem höheren Alter abnimmt, ist mittlerweile gut belegt (35,36). Es sollte daher die Validität der „Sniffin‘ Sticks“-Untersuchung auch in anderen Populationen als gesunden Probanden untersucht werden.

Zusammenfassend zeigten weder die neurologischen Kontrollen noch die gesunden Kontrollen eine Verbesserung des Riechvermögens in der zweiten Riechtestung. Die deutliche Verbesserung der Gruppe mit IIH-Patienten in der zweiten Riechtestung nach Liquorablass scheint also relativ spezifisch für die idiopathische intrakranielle Hypertension zu sein und scheint weniger mit einem Lerneffekt, bzw. anderen, bisher noch unbekanntem Effekten einer Lumbalpunktion zusammenzuhängen. Um jedoch die Liquorzirkulation und den Einfluss eines Liquorablasses auf diese sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit IIH genauer zu verstehen, werden sicherlich weitere, gezielte Studien notwendig sein.

#### 2.4.4. Schlussworte

Zusammenfassend gewährt unsere Studie neue Einblicke in das Krankheitsbild der idiopathischen intrakraniellen Hypertension. Ein gestörter Geruchssinn sollte als häufiges und meist unbeachtetes Symptom der IIH fest zugeordnet werden, auch, da er in sich das Risiko für weitere Komorbiditäten und eine geminderte Lebensqualität beherbergt. Mit unseren Untersuchungen konnten wir jedoch zeigen, dass der geminderte Geruchssinn grundsätzlich reversibel sein könnte und ein Liquorablass bereits binnen weniger Stunden zu einer annähernden Normalisierung des Riechvermögens führen könnte. Unsere Studie sollte auch durch andere Arbeitsgruppen repliziert und gegebenenfalls erweitert werden, um die Reliabilität und Validität unserer Ergebnisse zu überprüfen. Die Untersuchung der Pathogenese der idiopathischen intrakraniellen Hypertension bleibt weiterhin Gegenstand der Forschung und birgt in sich für die Zukunft mögliche neue Behandlungsansätze zur Verbesserung der Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit dieser Erkrankung.

## 2.5. Literaturverzeichnis

1. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology*. 1991 Feb;41(2 ( Pt 1)):239–244.
2. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013 Sep;81(13):1159–1165.
3. Chen J, Wall M. Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension. *Int Ophthalmol Clin*. 2014 Winter;54(1):1–11.
4. Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jensen RH, Sinclair AJ. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2018 Oct;19(1):93.
5. Madriz Peralta G, Cestari DM. An update of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Nov;29(6):495–502.
6. Wall M. Update on Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurol Clin*. 2017 Feb;35(1):45–57.
7. Mollan SP, Hoffmann J, Sinclair AJ. Advances in the understanding of headache in idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol*. 2019 Feb;32(1):92–98.
8. Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, Botfield H, Friedman DI, Sinclair AJ. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Sep;87(9):982–992.
9. Johnson LN, Krohel GB, Madsen RW, March GAJ. The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Ophthalmology*. 1998 Dec;105(12):2313–2317.
10. Lampl Y, Eshel Y, Kessler A, Fux A, Gilad R, Boaz M, Matas Z, Sadeh M. Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):642–643.
11. Ball AK, Sinclair AJ, Curnow SJ, Tomlinson JW, Burdon MA, Walker EA, Stewart PM, Nightingale PG, Clarke CE, Rauz S. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun;70(6):863–869.
12. Klein A, Stern N, Osher E, Kliper E, Kesler A. Hyperandrogenism is associated with earlier age of onset of idiopathic intracranial hypertension in women. *Curr Eye Res*.

- 2013 Sep;38(9):972–976.
13. Sinclair AJ, Walker EA, Burdon MA, van Beek AP, Kema IP, Hughes BA, Murray PI, Nightingale PG, Stewart PM, Rauz S, Tomlinson JW. Cerebrospinal fluid corticosteroid levels and cortisol metabolism in patients with idiopathic intracranial hypertension: a link between 11beta-HSD1 and intracranial pressure regulation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5348–5356.
  14. Warner JEA, Bernstein PS, Yemelyanov A, Alder SC, Farnsworth ST, Digre KB. Vitamin A in the cerebrospinal fluid of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *Ann Neurol.* 2002 Nov;52(5):647–650.
  15. Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2005 Jun;64(11):1893–1896.
  16. Bauerle J, Egger K, Harloff A. [Idiopathic intracranial hypertension]. *Nervenarzt.* 2017 Feb;88(2):191–200.
  17. Farb RI, Vanek I, Scott JN, Mikulis DJ, Willinsky RA, Tomlinson G, terBrugge KG. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology.* 2003 May;60(9):1418–1424.
  18. Teleb MS, Cziep ME, Lazzaro MA, Gheith A, Asif K, Remler B, Zaidat OO. Idiopathic Intracranial Hypertension. A Systematic Analysis of Transverse Sinus Stenting. *Interv Neurol.* 2013 May;2(3):132–143.
  19. King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, Tress BM. Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002 Jan;58(1):26–30.
  20. Kapoor KG. Do patients with idiopathic intracranial hypertension suffer from hyposmia? Medical hypotheses. 2008 Nov;71(5):816–817.
  21. 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;81(4):379–382.
  22. Bershada EM, Urfy MZ, Calvillo E, Tang R, Cajavilca C, Lee AG, Venkatasubba Rao CP, Suarez JI, Chen D. Marked olfactory impairment in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Sep;85(9):959–964.
  23. 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.
  24. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent

- Symptom of COVID-19 With Public Health Significance. *Otolaryngeal Head Neck Surg.* 2020 Jul; 163(1):12-15
25. Philpott CM, Boak D. The impact of olfactory disorders in the United kingdom. *Chem Senses.* 2014 Oct;39(8):711–718.
  26. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schopf V, Mainland JD, Martens J, Ngai J, Duffy VB. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses.* 2017 Sep;42(7):513–523.
  27. Henkin RI. Effects of smell loss (hyposmia) on salt usage. *Nutrition.* 2014 Jun;30(6):690–695.
  28. McGann JP. Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science.* 2017 May;356(6338):eaam7263.
  29. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehne A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Huttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjarne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luesse A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017 Mar;54(26):1–30.
  30. Oleszkiewicz A, Kunkel F, Larsson M, Hummel T. Consequences of undetected olfactory loss for human chemosensory communication and well-being. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci.* 2020 Jun;375(1800):20190265.
  31. Becker N, Kronenberg G, Harms L, Wiener E, Kreutz K, Eltiri A, Schmidt F, Hoffmann J, Kunte H. Rapid improvement of olfaction after lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *Headache.* 2016;56(5):890-892.
  32. Hoffmann J, Kreutz KM, Csapó-Schmidt C, Becker N, Kunte H, Fekonja LS, Jadan A, Wiener E. The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain.* 2019;20(1):59.
  33. Schmidt C, Wiener E, Lüdemann L, Kunte H, Kreutz KM, Becker N, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. Does IIH Alter Brain Microstructures? – A DTI-Based Approach. *Headache.* 2017;57(5):764-755.
  34. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test((R)). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016 Jun;133(3):203–206.

35. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hahner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Mar;276(3):719–728.
36. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.” *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Mar;264(3):237–243.
37. Gudziol V, Lotsch J, Hahner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope.* 2006 Oct;116(10):1858–1863.
38. Becker NJ, Enge S, Kreutz KM, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study. *Cephalalgia.* 2020 Apr;40(5):429-436.
39. Dotan G, Cohen E, Klein A, Kesler A. Reduced Suprathreshold Odor Identification in Patients with Pseudotumor Cerebri: A Non-Randomized Prospective Study. *Isr Med Assoc J.* 2018 Jan;20(1):34–37.
40. Shill HA, Hentz JG, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Jacobson S, Belden C, Sabbagh MN, Beach T, Adler CH. Unawareness of Hyposmia in Elderly People With and Without Parkinson’s Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(1):43–47.
41. Togha M, Martami F, Rahmanzadeh R, Ghorbani Z, Refaeian F, Behbahani S, Panahi P, Moghadam NB, Nafissi S, Shahbazi M. The role of opening CSF pressure in response to treatment for idiopathic intracranial hypertension (IIH). *J Clin Neurosci.* 2020 Jun;76:171-176.
42. Yiangou A, Mitchell J, Markey KA, Scotton W, Nightingale P, Botfield H, Ottridge R, Mollan SP, Sinclair AJ. Therapeutic lumbar puncture for headache in idiopathic intracranial hypertension: Minimal gain, is it worth the pain? *Cephalalgia.* 2019 Feb;39(2):245–253.
43. Hoffmann J. The utility of the lumbar puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia.* 2019 Feb;39(2):171–172.
44. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007 May;39(2):175–191.
45. Lapid H, Hummel T. Recording odor-evoked response potentials at the human

- olfactory epithelium. *Chem Senses*. 2013 Jan;38(1):3–17.
46. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem Senses*. 2016 Jul;41(6):479–486.
  47. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec*. 2002 Feb;269(1):33–49.
  48. Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelseo C, Holtas S, van Roon-Mom WMC, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RLM, Eriksson PS. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*. 2007 Mar;315(5816):1243–1249.
  49. Locke JR. CE. The spontaneous escape of cerebrospinal fluid through the nose: its occurrence with brain tumor. *Arch Neurol Psychiatry*. 1926 Mar;15(3):309–324.
  50. Clark D, Bullock P, Hui T, Firth J. Benign intracranial hypertension: a cause of CSF rhinorrhoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jul;57(7):847–849.
  51. Lenck S, Radovanovic I, Nicholson P, Hodaie M, Krings T, Mendes-Pereira V. Idiopathic intracranial hypertension: The veno lymphatic connections. *Neurology*. 2018 Sep;91(11):515–522.
  52. Perez MA, Bialer OY, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Primary spontaneous cerebrospinal fluid leaks and idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2013 Dec;33(4):330–337.
  53. Johnston I, Paterson A. Benign intracranial hypertension. II. CSF pressure and circulation. *Brain*. 1974 Jun;97(2):301–312.
  54. Bateman GA, Stevens SA, Stimpson J. A mathematical model of idiopathic intracranial hypertension incorporating increased arterial inflow and variable venous outflow collapsibility. *J Neurosurg*. 2009 Mar;110(3):446–456.
  55. Delahaye L, Le Gac MS, Martins-Carvalho C, Vazel L, Potard G, Marianowski R. Gap between odor perception threshold and identification threshold: Calculation based on a graph of the Biolfa((R)) olfactory test. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2010 Sep;127(4):130–136.
  56. Da Ré AF, Gurgel LG, Buffon G, Moura WER, Marques Vidor DCG, Maahs MAP. Tobacco Influence on Taste and Smell: Systematic Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Jan;22(1):81–87.
  57. Siegel JK, Wroblewski KE, McClintock MK, Pinto JM. Olfactory dysfunction persists

- after smoking cessation and signals increased cardiovascular risk. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Sep;9(9):977–985.
58. Uecker FC, Olze H, Kunte H, Gerz C, Goktas O, Harms L, Schmidt FA. Longitudinal Testing of Olfactory and Gustatory Function in Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170492.
59. Geran R, Uecker FC, Pruss H, Haeusler KG, Paul F, Ruprecht K, Harms L, Schmidt, FA. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Patients With Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.* 2019 May;10:480.

### **3. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal im Rahmen der Promotionsverfahren zum Doctor medicinae (Dr. med.)**

*Becker NJ, Enge S, Kreutz KM, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study. Cephalalgia. 2020*

Im Folgenden werde ich aufführen, welche Anteile ich zur Verwirklichung des Papers „Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study“, welches im Januar 2020 im Journal „Cephalalgia – An International Journal of Headache“ veröffentlicht wurde, beigetragen habe.

Nach Genehmigung unserer Studie durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutierte und untersuchte ich den Großteil der Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (ca. 90%) sowie sämtliche Probanden der Gruppe mit neurologischen Kontrollen und der Gruppe mit gesunden Kontrollen. Hierzu stand ich in ständigem Kontakt mit den ärztlichen Kollegen der Neurologischen Abteilung des Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin und identifizierte hierdurch die aktuell hospitalisierten Patienten mit IIIH, sodass diese in die Studie eingeschlossen werden konnten. Diese anamnestizierte und untersuchte ich ausführlich, bevor ich schließlich die Riechtestungen vor und nach Liquorablass durchführte. In Fällen, in denen ich zeitlich verhindert war, die Untersuchungen selbst durchzuführen, sprang dankenswerterweise Herr Prof. Dr. med. Hagen Kunte für mich ein und übernahm die Riechtestungen für mich. Die neurologischen und gesunden Kontrollen wurden nur durch mich untersucht.

Die erfassten Daten komprimierte ich auf die wichtigsten Kerndaten und fasste diese in Excel-Tabellen zusammen und bereitete die Daten zur statistischen Auswertung, wie zum Beispiel die Ermittlung der Mediane und Mittelwerte, vor. Die statistische Auswertung sowie die hieraus entstandenen Grafiken wurden durch Herrn Prof. Dr. Sören Enge (MSB – Medical School Berlin), Herrn Prof. Dr. med. Hagen Kunte (Charité – Universitätsmedizin Berlin; MSB – Medical School Berlin), Herrn Prof. Dr. med Golo Kronenberg (University of Leicester, U.K.) und mich erstellt. Die Ergebnisse analysierten und interpretierten wir gemeinsam in Hinblick auf unsere Hypothese.

Für die Publikation schrieb ich die erste Fassung des Manuskripts, welche insbesondere durch Prof. Dr. med. Hagen Kunte (Charité – Universitätsmedizin Berlin; MSB – Medical School Berlin), Prof. Dr. Sören Enge (MSB – Medical School Berlin), Dr. med. Jan Hoffmann (King’s College London, U.K.) und Prof. Dr. med. Golo Kronenberg (University of Leicester, U.K.) überarbeitet wurde und übersetzte die Erstfassung in englische Sprache. Für die finale Version unserer Publikation erstellte ich Tabelle 1 mit den soziodemographischen Daten aller Studienteilnehmer. Ebenso fasste ich in den Tabellen 2 und 3 alle Ergebnisse der Riechtestungen und der Lumbalpunktionen der Patienten mit IIH sowie die zeitlichen Abläufe zwischen den beiden Riechtestungen in allen 3 Studiengruppen zusammen. Abbildung 1 wurde durch Herrn Prof. Dr. Sören Enge erstellt, welcher auch den Großteil der statistischen Auswertung übernahm. Durch ihn entstand der schriftliche Anteil „Statistical Analyses“ im Methodikteil. Ebenso schrieb er gemeinsam mit Prof. Dr. med Hagen Kunte und mir den Ergebnisteil der Publikation. Die übrigen schriftlichen Anteile (Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion) wurden ansonsten durch Herrn Prof. Dr. med. Hagen Kunte und mich verfasst und von den übrigen Coautoren Korrektur gelesen und überarbeitet.

Die Korrespondenz mit den verschiedenen Journalen wurde durch Herrn Prof. Dr. med. Hagen Kunte übernommen und gemeinsam führten wir die Revision durch und überarbeiteten das Manuskript mit den Vorschlägen und Einwänden der Reviewer, bis die Arbeit schließlich durch das oben genannte Journal zur Publikation angenommen wurde.

#### 4. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nils Jannis Leon Becker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study“, bzw. „Untersuchungen des Riechvermögens 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## **5. Auszug aus der Journal Summary List**

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"NEUROSCIENCES"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 267 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	43,107	33.162	0.068480
2	NATURE NEUROSCIENCE	63,390	21.126	0.164700
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	20,206	18.174	0.041660
4	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	9,377	17.194	0.010240
5	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	27,095	16.173	0.040040
6	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	10,695	15.221	0.010560
7	NEURON	95,348	14.403	0.218680
8	TRENDS IN NEUROSCIENCES	20,163	12.314	0.024480
9	Annual Review of Neuroscience	14,042	12.043	0.015020
10	MOLECULAR PSYCHIATRY	20,353	11.973	0.049290
11	BRAIN	52,970	11.814	0.074030
12	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	43,122	11.501	0.053320
13	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	12,929	10.658	0.013230
14	Nature Human Behaviour	1,230	10.575	0.006550
15	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,920	10.517	0.010920
16	ANNALS OF NEUROLOGY	37,336	9.496	0.048630
17	Molecular Neurodegeneration	4,248	8.274	0.011350
18	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	26,724	8.002	0.051580
19	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	4,196	7.852	0.005490
20	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	1,996	7.353	0.008220
21	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	25,672	7.160	0.039090

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	Brain Stimulation	5,457	6.919	0.014470
23	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,876	6.878	0.006420
24	NEUROENDOCRINOLOGY	5,046	6.804	0.005690
25	NEUROSCIENTIST	4,986	6.791	0.008520
26	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	14,533	6.170	0.025700
27	BRAIN PATHOLOGY	5,263	6.155	0.007880
28	Alzheimers Research & Therapy	3,160	6.142	0.010700
29	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	175,046	6.074	0.233460
30	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,766	6.040	0.028050
31	PAIN	38,312	6.029	0.039070
32	CURRENT OPINION IN NEUROBIOLOGY	15,090	6.014	0.033650
33	Acta Neuropathologica Communications	3,063	5.883	0.014190
34	Translational Stroke Research	1,955	5.847	0.004330
35	GLIA	14,003	5.829	0.018760
36	NEUROIMAGE	99,720	5.812	0.132720
37	NEURAL NETWORKS	13,063	5.785	0.016060
38	NEUROPSYCHOLOGY REVIEW	2,971	5.739	0.003940
39	Molecular Autism	2,107	5.712	0.008000
40	Journal of Neuroinflammation	11,767	5.700	0.023240
41	Multiple Sclerosis Journal	11,501	5.649	0.022750
42	Annual Review of Vision Science	458	5.622	0.003300
43	Neurotherapeutics	4,475	5.552	0.009060
44	Translational Neurodegeneration	810	5.534	0.002420

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
45	CEREBRAL CORTEX	30,675	5.437	0.059570
46	JOURNAL OF PAIN	10,405	5.424	0.018280
47	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	16,363	5.160	0.026710
48	NEUROINFORMATICS	1,277	5.127	0.002920
49	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	52,037	4.950	0.041100
50	BIPOLAR DISORDERS	5,143	4.936	0.006760
51	Developmental Cognitive Neuroscience	2,470	4.920	0.009240
52	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	3,293	4.899	0.004540
53	JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY	35,902	4.870	0.026140
54	Dialogues in Clinical Neuroscience	3,384	4.867	0.004730
55	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,858	4.656	0.008750
56	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,290	4.647	0.009650
57	MOLECULAR NEUROBIOLOGY	12,806	4.586	0.027560
58	SLEEP	21,434	4.571	0.024240
59	Current Neuropharmacology	3,508	4.568	0.005650
60	EXPERIMENTAL NEUROLOGY	20,500	4.562	0.023440
61	HUMAN BRAIN MAPPING	22,040	4.554	0.043230
62	Journal of Neural Engineering	7,336	4.551	0.012190
63	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,488	4.468	0.015500
64	 CEPHALALGIA	9,983	4.438	0.014480
65	NEUROBIOLOGY OF AGING	22,409	4.398	0.037090
66	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,488	4.387	0.016970

## **6. Druckexemplar der Publikation**

Becker NJ, Enge S, Kreutz KM, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study. *Cephalalgia*. 2020

<https://doi.org/10.1177/0333102420908875>















## **7. Lebenslauf**

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

## **8. Publikationsliste**

- 1.) **Becker N**, Kronenberg G, Harms L, Wiener E, Kreutz K, Eltiri A, Schmidt F, Hoffmann J, Kunte H. Rapid improvement of olfaction after lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *Headache*. 2016;56(5):890-892.
- 2.) Schmidt C, Wiener E, Lüdemann L, Kunte H, Kreutz KM, **Becker N**, Harms L, Klingebiel R, Hoffmann J. Does IIH Alter Brain Microstructures? – A DTI-Based Approach. *Headache*. 2017;57(5):764-755.
- 3.) Hoffmann J, Kreutz KM, Csapó-Schmidt C, **Becker N**, Kunte H, Fekonja LS, Jadan A, Wiener E. The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2019;20(1):59.
- 4.) **Becker NJ**, Enge S, Kreutz KM, Schmidt F, Harms L, Wiener E, Hoffmann J, Kronenberg G, Kunte H. Lumbar puncture rapidly improves olfaction in patients with idiopathic intracranial hypertension: A cohort study. *Cephalalgia*. 2020 Apr;40(5):429-436.

## **9. Danksagung**

Im Folgenden möchte ich mich gerne bei allen Beteiligten bedanken, welche die Verwirklichung der vorliegenden Publikationen möglich gemacht haben.

Zunächst gilt mein großer Dank meinem Erstbetreuer, Herrn Prof. Dr. med. Hagen Kunte, der mich von Anfang bis Ende der Studie tatkräftig in allen Belangen unterstützt hat. Nicht nur war er ständig erreichbarer Ansprechpartner für sämtliche fachlichen Fragen, sondern auch in organisatorischen Fragen von der Erhebung der Daten über das Verfassen der Publikationspromotion bis hin zum Einreichen der Publikation bei verschiedenen Journals. In ungewöhnlichem Ausmaß hat er mich ständig unterstützt und zusätzlich dazu ermutigt, weitere Publikationen, wie zum Beispiel einen Case Report im Rahmen meiner Hausarbeit für das Medizinstudium, zu verfassen. Mit seiner stets munteren, sympathischen und motivierenden Art hat er mir sehr dabei geholfen, trotz der langwierigen Erhebung der Daten (insbesondere bei der Rekrutierung der Patienten mit IHH) über mehr als fünf Jahre, die vorliegende Arbeit zum Abschluss zu bringen. Für dieses außergewöhnliche Maß an Engagement und nicht zuletzt Deine liebenswerte Art, lieber Hagen, gilt Dir mein größter Dank. Für die Übernahme der Rollen als Zweit- und Drittbetreuer gilt mein herzlicher Dank Herrn PD Dr. med. Edzard Wiener (Charité – Universitätsmedizin Berlin) sowie Herrn Prof. Dr. med. Lutz Harms (Charité – Universitätsmedizin Berlin). Mit ihnen gemeinsam konnten nicht nur die vorliegende Arbeit, sondern auch die weiteren Publikationen aus meiner Publikationsliste entstehen.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und ständige Verfügbarkeit bei organisatorischen Fragen zur Durchführung der vorliegenden Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Sören Enge (MSB – Medical School Berlin). Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Golo Kronenberg (University of Leicester, U.K.), der mit seiner Versiertheit in deutscher und englischer Sprache die vorliegende Arbeit und auch weitere Arbeiten Korrektur gelesen hat.

Außerdem gilt mein Dank meiner ehemaligen Kommilitonin und heute sogar Kollegin im Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Katharina Kreutz, durch die ich beim Brunch überhaupt erst von dieser Studie erfuhr und mich sofort für dieses Thema begeistern konnte. Vielen Dank

dafür und auch die gemeinsame Arbeit, welche zu Deiner Publikation „The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension. J Headache Pain“ geführt hat. Zuletzt gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Jan Hoffmann (King’s College London, U.K.), Herrn PD Dr. med. Felix Schmidt (Charité – Universitätsmedizin Berlin), Herrn Dr. med. Christoph Csapó-Schmidt (Charité – Universitätsmedizin Berlin) und Herrn Prof. Dr. med. Önder Göktas (HNO Zentrum am Kudamm) für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die Begeisterungsfähigkeit für die Forschung an der idiopathischen intrakraniellen Hypertension und die gemeinsame Arbeit, mehr über dieses Krankheitsbild zu erfahren.