

Idiopatisk intrakraniell hypertensjon er en alvorlig tilstand i hastig stigning

Hanne M. Yri & Rigmor Højland Jensen

Idiopatisk intrakraniell hypertensjon (IIH) er en alvorlig tilstand med forhøjet intrakraniell tryk (ICP) af ukendt ætiologi. Den tidligere anvendte betegnelse benign intrakraniell hypertensjon er yderst misvisende, da sygdommen er forbundet med risiko for væsentlig morbiditet i form af især kronisk invaliderende hovedpine og progredierende synstap. Vi har derfor fundet det af interesse at gennemgå den nyeste litteratur for en relevant opdatering af IIH-klinik og -behandling.

KLINIK

IIH forekommer hos begge køn, hos børn og ældre, men rammer dog helt overvejende yngre overvægtige kvinder. Incidensen i denne gruppe er ca. 20 pr. 100.000 personer, hvilket er 20 gange højere end i baggrundsbefolkningen [1]. Grundet den globale fedmeepidemi er forekomsten hastigt stigende.

Lidelsen manifesterer sig i de fleste tilfælde med papilødem (Figur 1), der kan være asymmetrisk eller i nogle tilfælde strikt unilateral [2]. Hos 10-20% af patienterne udvikles der dog aldrig papilødem [3]. Ud over papilødem og abducensparese må der definitionelt ikke være neurologiske udfald (Tabel 1) [4].

Patienter med IIH har typisk kraftig hovedpine og synsforstyrrelser i form af transitoriske visuelle obskurationer, sløret syn og dobbeltsyn. Flertallet af patienterne har desuden en karakteristisk pulserende tinnitus, svimmelhed og kognitive gener.

Ubehandlet fører papilødemet til opticusatrofi med irreversibelt synstap til følge. Synstabet progredierer i de fleste tilfælde langsomt og forbliver ofte asymptomatisk, indtil omfattende skade er sket. Irreversibelt synstap af betydelig karakter ses derfor hos op til en fjerdedel [5].

Klinisk kan hovedpinen ved IIH, omend den er mere kontinuerlig og ofte progredierer over dage til få uger, være umulig at skelne fra migræne og spændingshovedpine. Tilstanden kan derfor let overses, især hvis oftalmoskopien forsømmes. Dette kan få betydelige følger for patienten, som ved forsinket diagnose, ud over synstap, har en stærkt øget risiko for at få en kronisk invaliderende hovedpine.

DIAGNOSE

Diagnosen stilles på baggrund af det kliniske billede i

kombination med påvisning af forhøjet ICP ved lumbal trykmåling og en normal cerebral skanning. Det er afgørende, at trykmålingen foretages med patienten lejret i sideleje med udstrakte ben. Diagnosen forudsætter, at sekundære årsager til trykforhøjelsen er afkræftet ved grundig radiologisk, serologisk og klinisk udredning [4]. Især bør en atypisk præsentation eller atypisk fænotype vække mistanke om identificerbar udløsende årsag.

I mange tilfælde kan karakteristiske tegn på intrakraniell hypertensjon påvises radiologisk ved en magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum. Typiske tegn er *empty sella*, affladning af *bulbus oculi*, et mere slyngt forløb af nn. optici og distension af nerveskederne, nedsat diameter af *sinus cavernosus* samt afsmalning af de transverse venøse *sinus* og *cavum trigeminale* [6, 7].

Oftalmologisk undersøgelse

Tidlig neurooftalmologisk undersøgelse er af yderste vigtighed, dels af hensyn til differentialdiagnostikken, dels med henblik på identifikation af maligne tilfælde, der kræver øjeblikkelig kirurgisk intervention [6]. Synspåvirkning ved IIH påvises bedst ved auto-perimetri [7]. Synsfeltsdefekter på baggrund af IIH

STATUSARTIKEL

Dansk Hovedpinecenter,
Neurologisk Afdeling,
Glostrup Hospital

FIGUR 1



Veludtalt stasepapil med slørede papilgrænser, peripapillære hæmorrhagier og bredede venoler.



TABEL 1

Diagnostiske kriterier for idiopatisk intrakraniell hypertension [4].

1. Vågen og orienteret patient hos hvem der ved neurologisk undersøgelse ikke findes andre udfald end eventuelt en eller flere af nedenstående:
 - a) papilødem
 - b) forstørret blind plet
 - c) synsfeltsdefekter (progressive ved ubehandlet tilstand)
 - d) abducensparese
2. Øget CSV-tryk (> 200 mm H₂O (normalvægtige), > 250 mm H₂O (overvægtige)) målt ved lumbalpunktur i sideleje eller ved epidural eller intraventrikulær trykmåling
3. Normal CSV-sammensætning (lav CSV-protein-koncentration er acceptabelt)
4. Intrakraniell lidelse (inklusive venøs sinustrombose) udelukket ved grundig radiologisk undersøgelse
5. Ingen metabolisk, toksisk eller hormonal årsag til intrakraniell hypertension

CSV = cerebrospinalvæske

omfatter forstørret blind plet, nasale defekter, buformede eller horisontalt afgrænsede defekter, der ved progression fører til koncentrisk indskrænkning af synsfeltet. Med undtagelse af tilfælde med udtalt papilødem, der involverer macula, er synsstyrken sjældent påvirket i den initiale fase af IIH. Dette skyldes, at de papillomakulære nervefibre (og derved centralsynet) ikke afficeres i første omgang. Ubehandlet medfører trykforhøjelsen dog betydelig risiko for kronisk papilødem og progredierende synsstyrkenedsættelse som følge af papilatropi, korioretinale folder, eksudater og peripapillære hæmragier i fovea.

Påvirkning af farvesyn og påvisning af relativ afferent pupildifferens i fravær af betydelig papilatropi bør give mistanke om papilødem af andre årsager end intrakraniell trykforhøjelse.

Differentialdiagnoser

Den vigtigste differentialdiagnose til IIH er venøs sinustrombose, som i op til 40% af tilfældene viser sig i form af isoleret ICP-forhøjelse, der er klinisk uadskillelig fra IIH [8]. Venøse sekvenser (MR-skanning eller computertomografi) er derfor obligatoriske i den initiale udredning. Ud over sinustrombose har adskillige årsager været foreslået. Til de mere veldokumenterede hører tetracykliner, store doser A-vitamin og derivater (inkl. aknemidler), kortikosteroider samt hypoparathyroidisme. Hos børn, hvor en sekundær årsag kan findes i over halvdelen af tilfældene, er de hyppigste årsager otitis media, sinusitis acuta og mastoiditis med eller uden ledsagende sinustrombose.

I tillæg til sekundære årsager til ICP-forhøjelse må det have in mente, at trykmåling ved lumbalpunktur er behæftet med betydelig usikkerhed.

Differentialdiagnostisk er der således en lang række oftalmologiske årsager til udvikling af et papilødem, der klinisk ikke adskiller sig fra den trykbetingede stasepapil. Eksempler på tilstande, som i klinikken kan fejltolkes som IIH, er: opticus neuritis, andre inflammatoriske samt iskæmiske, metaboliske, toksiske eller infektiøse opticusneuropatier og papildruser.

PATOGENESE

Patogenesen bag IIH er stadig uafklaret. Nedsat drænage af cerebrospinalvæsken (CSV) via de araknoide granulationer til de venøse sinus spiller formentlig en central rolle. Der er betydelig evidens for, at trykket i de venøse sinus er forøget ved IIH [9]. Bilateral sinus transversus-stenoser er et hyppigt fund ved IIH, og stentning af disse har vist sig at kunne sænke ICP. Det er dog stadig uafklaret, om stenosen og den relaterede trykgradient er kausal eller sekundær til et forhøjet ICP.

Dysregulering af den intrakranielle kationkoncentration har også været foreslået på baggrund af et nyligt publiceret studie, hvori man påviste, at plasma pro-CNP (et natriuretisk peptid)-koncentrationen var nedsat hos patienter med nydiagnosticeret IIH, men steg i takt med klinisk bedring [10].

Et af de mest slående træk ved IIH-lidelsen er den stærke association til overvægt. Op mod 90% af patienterne er overvægtige [1], og i studier har man påvist, at ICP reduceres signifikant efter selv mindre vægttab [11, 12]. Mekanismen, der forbinder overvægt og kvindeligt køn med IIH, er uafklaret, men det har været foreslået, at neuroendokrin dysfunktion i relation til den kroniske inflammation, der induceres af overvægt, spiller en væsentlig rolle.

BEHANDLING

I tillæg til medicinsk diuretisk behandling er diætist-



FAKTABOKS

Idiopatisk intrakraniell hypertension (IIH) er forbundet med betydelig risiko for kronisk hovedpine og irreversibelt synstab. Hurtig diagnose og initiering af korrekt behandling er derfor essentiel.

Klassiske symptomer er svær hovedpine, pulserende tinnitus og periodiske synsforstyrrelser betinget af det øgede intrakranielle tryk samt stasepapiller.

Den typiske patient med IIH er en yngre overvægtig kvinde med stasepapiller og synsfeltsdefekter. Atypisk fænotype eller øjenfund skal medføre ekstensiv udredning for sekundære årsager og oftalmologiske differentialdiagnoser.

Risikoen for IIH er tyvedoblet ved svær overvægt, og i takt med den globale fedmeepidemi er incidensen for IIH hastigt stigende.

vejledning med henblik på vægttab den primære strategi ved IIH.

Medikamentel behandling

Førstevalgspræparatet ved medicinsk behandling af IIH er acetazolamid, der via inhibition af carbonanhydrase nedsætter produktionen af CSV i plexus choroideus. Den anbefalede dosis er 1-4 g/døgn fordelt på 2-3 doser. Som alternativ eller supplement foreslås topiramat og/eller furosemid. Evidensen for den medicinske behandling er sparsom, idet der i øjeblikket kun findes et randomiseret kontrolleret pilotstudie vedrørende acetazolamid [13] og et enkelt *open-label*-studie, hvor man sammenligner effekten af acetazolamid og topiramat [14]. Der er dog i januar 2010 påbegyndt et langvarigt, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, hvor hensigten blandt andet er at validere acetazolamids behandlingseffekt [15].

Behandling med octreotid (somatostatinanalog) har for nylig været forsøgt. Effekten er dog kun undersøgt i et enkelt ikkeblindet studie med 26 patienter [16], og octreotid tilbydes ikke i den kliniske praksis. Steroidbehandling har været anvendt i akut behandling af særligt maligne tilfælde, men anbefales ikke i standardbehandlingen, da der i de fleste tilfælde ses tilbagefald umiddelbart efter seponering [17, 18], ligesom behandlingen vanskeliggør vægttab.

Repetitive lumbalpunkturner

Metoden er forbundet med ubehag og ikke uden komplikationsrisiko. Da effekten formentlig er ganske kortvarig [16], er anvendelsen omdiskuteret [1, 18].

Kirurgi

Kirurgisk intervention kan i tilfælde med insufficient effekt af medicinsk behandling være indiceret. Ved fulminante forløb af IIH med hastigt progredierende synstab kan akut kirurgisk behandling (inden for timer) være afgørende, hvis synsfunktionen skal bevares [6].

Den kirurgiske behandling har primært bestået af ventrikuloperitoneal (VP) eller lumboperitoneal (LP) shuntning samt fenestration af opticusnerveskeden. I de senere år har også stentning af de transverse venøse sinus vist sig at kunne reducere ICP i tilfælde, hvor IIH har været associeret med venøse sinusstenoser [19]. VP- og LP-shuntning, som er de procedurer, der har været anvendt her i landet, har generelt vist sig at være velegnede til at bremse et progredierende synstab. Den langvarige effekt på hovedpine, især hos patienter uden papilødem, er dog tvivlsom [20].

Graviditet

Da acetazolamid har vist sig at være teratogent i dyremodeller og ikke er tilstrækkeligt undersøgt hos mennesker, frarådes graviditet hos patienter i denne behandling. Retrospektive undersøgelser tyder dog ikke på, at acetazolamid er teratogent for mennesker. Graviditet er derfor ikke en absolut kontraindikation, og behandling vurderes at være fuldt berettiget i tilfælde med truende synspåvirkning, hvor risikoen for patienten antages at opveje en eventuel risiko for fostret [21].

Graviditet synes ikke at forværre synsprognosen eller forøge risikoen for tilbagefald af IIH. Komplikationsrisikoen under graviditet eller fødsel er ikke forhøjet ved IIH, og fertilitetsbehandling er ikke kontraindiceret [22]. Det synes dog rimeligt at anbefale patienter med graviditetsønske at afvente vægttab og stabilitet i sygdommen samt at begrænse vægtstigning under graviditeten.

Prævention og andre medicinske præparater

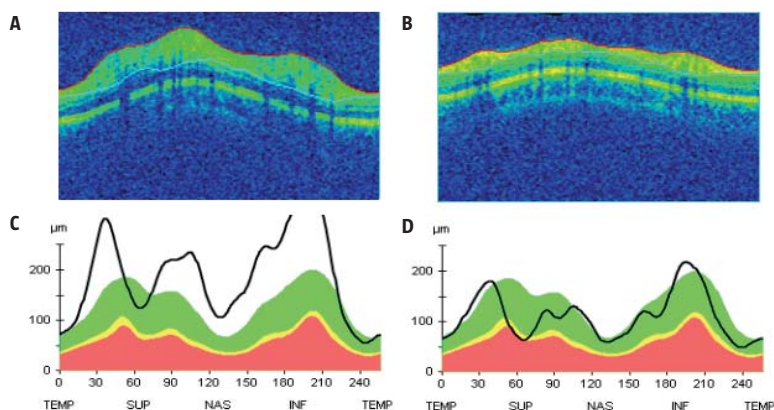
Der er ingen evidens for sammenhæng mellem hormonal prævention og intrakraniell hypertension, og p-piller kan således anvendes [1]. Betablokkere og calciumantagonister bør om muligt undgås pga. mulighed for nedsat perfusion af synsnerverne. Præparater med vægtøgende effekt er ligeledes uønskelige.

OPFØLGNING

Grundet væsentlig risiko for irreversibelt synstab [5]

FIGUR 2

Optical coherence tomography. Det peripapillære retinale nervefiberlag hos en patient med idiopatisk intrakraniell hypertension (med papilødem) på henholdsvis diagnosetidspunktet (A) og efter tre måneders behandling (B). Rød og turkis linje markerer afgrænsningen af det retinale nervefiberlag mod henholdsvis glaslegemet og gangliacellelaget. På diagnosetidspunktet ses klar fortykkelse af nervefiberlaget i forhold til referenceområdet (C). Efter tre måneders behandling med acetazolamid er nervefiberlagets tykkelse næsten normaliseret (D).



bør patienterne følges tæt, indtil betydelig remission af papilødemet har fundet sted. Da recidivraten er høj (op til 50%), er langtidsopfølgning ligeledes nødvendig [23-25].

Hovedpine persisterer hos op til 67% af patienterne, også efter at det intrakranielle tryk er normaliseret, og er således ikke nogen pålidelig markør for aktiv sygdom [24, 26].

Den kliniske undersøgelse af papilødemet er subjektiv, præget af interobservatorvariabilitet, og små ændringer kan være vanskelige at detektere. Objektiv kvantificering af papilødemet er nu mulig ved *optical coherence tomography* (OCT), som er en nyere, noninvasiv, reproducerbar billeddannende metode med høj opløselighed (Figur 2). OCT har i tidligere undersøgelser vist sig at være velegnet til kvantitativ vurdering og opfølgning af IIH og andre tilstande med papilødem [27, 28].

Tidsperspektivet for remission af tilstanden er formentlig i høj grad afhængigt af behandlingsregime og komplians [12] og er kun sparsomt beskrevet i litteraturen. I mindre studier har man fundet, at der var fuld remission af papilødemet (som udtryk for normalisering af ICP) hos 21-38% af patienterne efter 3 mdr. og hos over 64% af patienterne efter 6 mdr. [24, 29, 30].

OPSUMMERING OG ANBEFALINGER

IIH er en lidelse, som potentielt kan føre til kronisk hovedpine og varigt synstab. Tidlig diagnostik og behandling er derfor essentiel, og tilstanden bør altid overvejes hos unge overvægtige personer, der har en kombination af hovedpine, pulserende tinnitus og synsforstyrrelser. Oftalmoskopien, hvormed man kan stille diagnosen hos en stor del af patienterne, må i sådanne tilfælde ikke forsømmes. Vi anbefaler, at man ved mistanke om IIH henviser patienten til et center med højt specialiseret funktion i lidelsen (Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, eller Glostrup Hospital) med henblik på et koordineret neurologisk og neurooftalmologisk udrednings- og behandlingsforløb.

KORRESPONDANCE: Hanne M. Yri, Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Afdeling, Glostrup Hospital, Nordre Ringvej 69, 2600 Glostrup.
E-mail: hanne.maria.yri.01@regionh.dk

ANTAGET: 22. marts 2012

FØRST PÅ NETTET: 30. april 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2010;28:593-617.
2. Huna-Baron R, Landau K, Rosenberg M et al. Unilateral swollen disc due to increased intracranial pressure. *Neurology* 2001;56:1588-90.
3. Wang SJ, Silberstein SD, Patterson S et al. Idiopathic intracranial hypertension without papilledema: a case-control study in a headache center. *Neurology* 1998;51:245-9.
4. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):9-160.

5. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS et al. Visual loss in pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 1982;39:461-74.
6. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ et al. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2007;68:229-32.
7. Rowe FJ, Sarkies NJ. Assessment of visual function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective study. *Eye (Lond)* 1998;12:111-8.
8. Biousse V, Tong F, Newman NJ. Cerebral venous thrombosis. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:409-20.
9. Karahalios DG, Rekeate HL, Khayata MH et al. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology* 1996;46:198-202.
10. Skau M, Goetze JP, Rehfeld JF et al. Natriuretic pro-peptides in idiopathic intracranial hypertension. *Regul Pept* 2010;164:71-7.
11. Skau M, Sander B, Milea D et al. Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: a 3-month follow-up study. *J Neurol* 2011;258:277-83.
12. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c2701.
13. Ball AK, Howman A, Wheatley K et al. A randomised controlled trial of treatment for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 2011;258:874-81.
14. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H et al. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand* 2007;116:322-7.
15. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). <http://www.nordicclinicaltrials.com/nordic/?wicket=bookmarkablePage=.org.slr.nordic.webapp.cms.DisplayCmsPage&id=8> (18. jan 2012).
16. Johnston I, Paterson A. Benign intracranial hypertension. II. *Brain* 1974;97:301-12.
17. Corbett JJ, Thompson HS. The rational management of idiopathic intracranial hypertension. *Arch Neurol* 1989;46:1049-51.
18. Skau M, Brennum J, Gjerris F et al. What is new about idiopathic intracranial hypertension? *Cephalalgia* 2006;26:384-99.
19. Kumpe DA, Bennett JL, Seinfeld J et al. Dural sinus stent placement for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg* 2012;116:538-48.
20. Sinclair AJ, Kuruvath S, Sen D et al. Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? *Cephalalgia* 2011;31:1627-33.
21. Lee AG, Pless M, Falardeau J et al. The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:855-9.
22. Tang RA, Dorotheo EU, Schiffman JS et al. Medical and surgical management of idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:398-409.
23. Shah VA, Kardon RH, Lee AG et al. Long-term follow-up of idiopathic intracranial hypertension: the Iowa experience. *Neurology* 2008;70:634-40.
24. Yri HM, Wegener M, Sander B et al. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. *J Neurol* (e-pub ahead of print 19. okt 2011).
25. Ko MW, Chang SC, Ridha MA et al. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology* 2011;76:1564-7.
26. Friedman DJ, Rausch EA. Headache diagnoses in patients with treated idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002;58:1551-3.
27. Skau M, Milea D, Sander B et al. OCT for optic disc evaluation in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:723-30.
28. Scott CJ, Kardon RH, Lee AG et al. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. *Arch Ophthalmol* 2010;128:705-11.
29. Lysak WR, Svien HJ. Long-term follow-up on patients with diagnosis of pseudotumor cerebri. *J Neurosurg* 1966;25:284-7.
30. Dessardo NS, Dessardo S, Sasso A et al. Pediatric idiopathic intracranial hypertension: clinical and demographic features. *Coll Antropol* 2010;34(suppl 2):217-21.