

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03210240

Invasiv behandling af idiopatisk intrakraniell hypertention

Ronni Mikkelsen¹, Sanja Karabegovic¹, Torben Skovbo Hansen², Marianne Juhler^{2, 3}, Rigmor Højland Jensen⁴ & Lasse Speiser¹

1) Røntgen og Skanning Afsnit Neuro, Aarhus Universitetshospital, 2) Hjerne- og Rygkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 3) Afdeling for Hjerne- og Nervekirurgi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Dansk Hovedpinecenter, Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet Glostrup

Ugeskr Læger 2022;184:V03210240

HOVEDBUDSKABER

- Billeddiagnostik anvendes til visualisering af tegn på idiopatisk intrakraniell hypertention og udelukkelse af andre årsager til forhøjet intrakraniell tryk.
- Invasiv behandling tilbydes ved medicinsk intractable, synstruede tilstande.
- Venestentning er et nyt, minimalt invasivt tilbud til udvalgte patienter.

Idiopatisk intrakraniell hypertention (IIH), som tidligere blev benævnt pseudotumor cerebri eller benign intrakraniell hypertention, er en lidelse, som er karakteriseret ved svært behandlelig hovedpine, papilødem, visuelle symptomer, pulsatil tinnitus og forhøjet intrakraniell tryk (ICP), og samtidigt fravær af intrakraniell rumopfyldende proces [1]. Formålet med denne artikel er i relation til et nyt dansk referenceprogram [3] at beskrive den øgede erfaring med endovaskulær stentbehandling, der er kommet siden den seneste statusartikel i Ugeskrift for Læger i 2012 [4]. Derudover giver vi en opdatering af de billeddiagnostiske fund ved IIH. Dels fordi MR-skanning gradvist bliver mere tilgængelig i udredningen af hovedpine, dels fordi der er en stigende forekomst af sygdommen [2]. *Korsbæk et al* beskriver i Ugeskrift for Læger den kliniske præsentation, diagnosekriterier og de mulige differentialdiagnoser [5].

IIH rammer overvejende overvægtige kvinder i den fertile alder [1]. Incidensen har været stigende i de seneste år, parallelt med at en større andel af befolkningen bliver overvægtige [6]. IIH findes også – men sjældnere – hos mænd og børn og viser sig anderledes klinisk i disse to undergrupper [7, 8]. Patofysiologien af sygdommen, som er kendetegnet ved et forhøjet ICP, er fortsat ukendt. Nye undersøgelser med invasiv intrakraniell venetrykmåling tyder på et forhøjet venetryk hos IIH-patienter [9].

Studier har vist, at det ensrettede flow af cerebrospinalvæske (CSF) gennem de araknoidale granulationer kræver en trykgradient på 3-5 mmHg fra subaraknoidalrummet til de venøse sinusser [10]. Et patologisk forhøjet tryk i de intrakranielle vener og durale sinusser hæmmer resorptionen af CSF [1]. Når venetrykket i sinus sagittalis superior er patologisk forhøjet, ophobes CSF i subaraknoidalrummet, i cisternerne og langs kranienervernes nerveskeder og akkumuleres undertiden i mastoidalceller og bihuler. Vha. en MR-skanning af cerebrum vil der kunne demonstreres væskeretentioner i hypofyselejet, langs n. opticus og n. oculomotorius samt i cavum meckeli omkring n. trigeminus. CSF-ansamlingerne i bihulerne kan undertiden fistulere til næsehulen og

ørekanalerne og klinisk præsenterer sig som spontan rino-oto-likvoré [11].

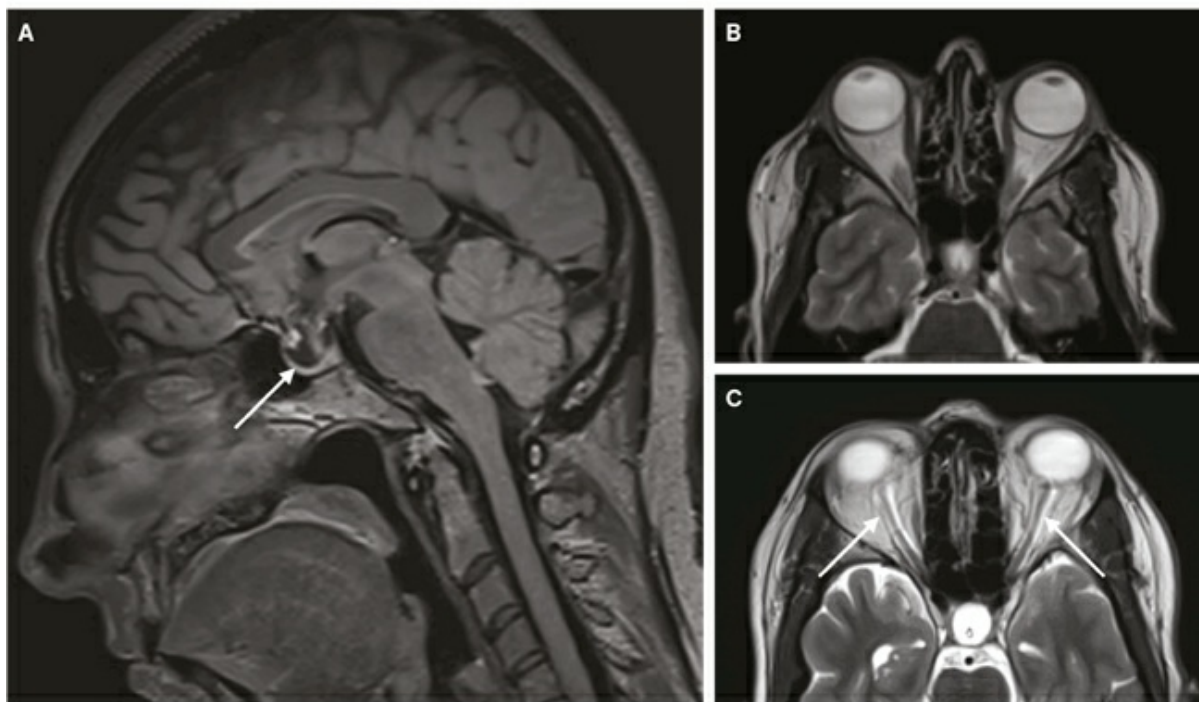
Der er i de seneste år kommet fokus på det øgede venøse tryk som afgørende rolle i sygdommen, og en forfatter har foreslået, at lidelsen burde omdøbes til kronisk intrakranielt venøst hypertensionssyndrom [9]. Her skelner man mellem, om årsagen til det forhøjede venetryk i hjernen skyldes 1) en stenose i de durale sinusser, 2) følger efter en sinustrombose, 3) et generelt forhøjet centralt venøst tryk, som hos nogle skyldes hjertesvigt eller adipositas, mens der hos andre ser ud til at være primært øget systemisk venetryk, eller 4) en kombination af de ovenstående [9].

BILEDIAGNOSTIK VED IDIOPATISK INTRAKRANIEL HYPERTENSION

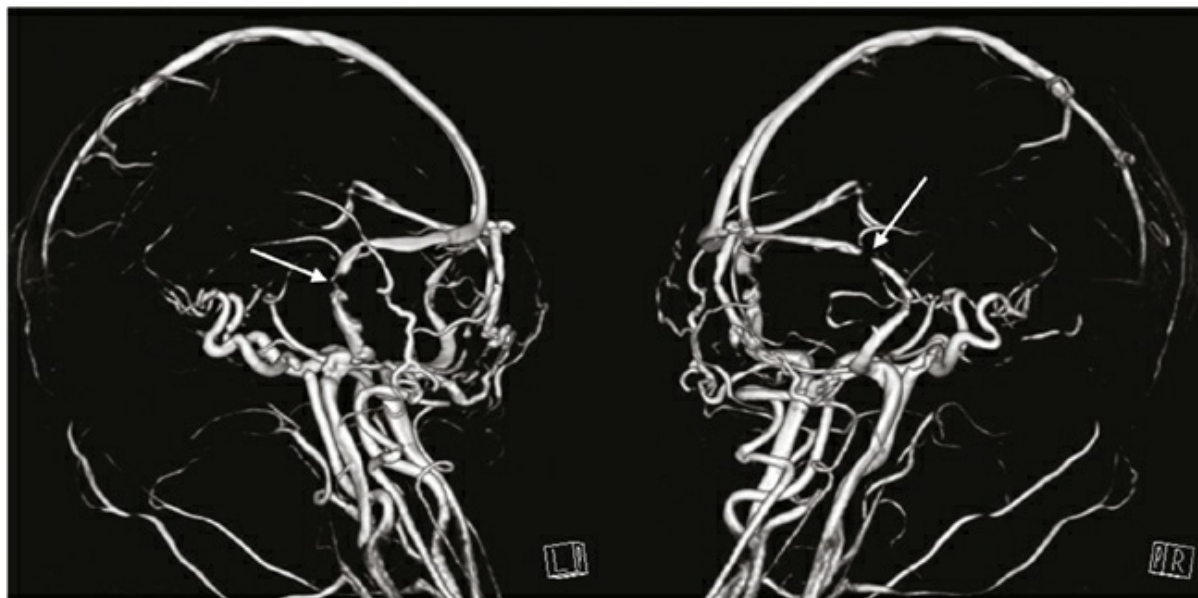
Formålet med den neuroradiologiske udredning er at udelukke strukturelle årsager til ICP, f.eks. rumopfyldende processer eller sinusvenetrombose, samt strukturelle årsager til pulsatil tinnitus, f.eks. durale arteriovenøse fistler. Det anbefales at udføre en CT eller MR-cerebrum (MR-C) samt en venøs angiografi (CT eller MR) inden for et døgn suppleret med en MR-C med orbitasekvenser inden for 48 timer [6].

IIH grupperes ofte sammen med sygdomsgruppen hydrocephalus, men ved IIH er ventrikelsystemet grundet det høje venøse tryk normalt eller komprimeret i modsætning til hydrocefalus, hvor ventriklerne er dilaterede. De radiologiske tegn, som kan ses ved IIH, inkluderer empty sella, væskeophobning langs nervi optici og andre kranienerver, abnormt snoede nervi optici, posterior affladning af øjeæblerne (**Figur 1**) og stenose af sinus transversa (**Figur 2**) [6]. Disse tegn kan anvendes til at støtte diagnosen IIH hos patienter uden papilødem, hvilket er nærmere beskrevet af *Jensen et al.*

FIGUR 1 De indirekte tegn på forhøjet intrakranielt tryk, som kan ses i forbindelse med MR-skanning af patienter med idiopatisk intrakranielt hypertension. Fladtrykt hypofyse eller empty sella (**A**), affladning af øjeæblerne (**B**) og væske langs synsnerverne (**C**). Forandringerne er markeret med hvide pile på A og C.



FIGUR 2 MR-venografi, der viser svære stenoser på begge sinus transversus (hvide pile).



STENOSER OG TRYKMÅLING I DE DURALE SINUSSE

Stenoser og kalibervekslinger af de durale sinusser er hyppige fund ved IIH og kan ses hos op mod 90% af patienterne ved MR-venografi (MRV) [12]. Undersøgelsen har dog en tendens til at overestimere mulige stenoser. I et studie, hvor man sammenlignede MRV med kateterangiografi (digital subtraktionsangiografi (DSA)), fandt man, at 80% havde stenoser på MRV, mens det kun gen fandtes hos 30% ved efterfølgende DSA [13]. Et andet væsentligt forhold er, at stenoser af de durale sinusser er et hyppigt tilfældigt fund, til stede unilateralt hos 33% og bilateralt hos 5% af raske personer [14]. Stenoserne er i langt de fleste tilfælde lokaliseret i overgangen mellem sinus transversus og sinus sigmoideus. Man inddeler dem i indre og ydre stenoser. Indre stenoser udgøres ofte af hypertrofiske araknoidale granulationer og visualiseres som endoluminale fyldningsdefekter på T1-vægtede billeder med kontrast. Ved ydre stenoser er der en ekstern, ofte aflang stenose, som er bedst synlig på tredimensionale rekonstruktioner [15, 16]. Ved de indre stenoser er der en hyppigere forekomst af pulsatil tinnitus [16].

I de durale sinusser har det vist sig, at stenoser på > 30% er associeret med hæmodynamisk betydnende trykgradienter. Et trykfald på mere end 8 mmHg anses for at være betydnende [17]. Ved brug af noninvasiv billeddiagnostik kan det ikke afklares, om der er en betydnende trykgradient [18]. Derfor foreslår vi, at udvalgte synstruede patienter med IIH videreudredes med DSA og invasiv venøs trykmåling [14]. Det er vigtigt, at trykmålingen ikke udføres i generel anæstesi (GA), da det påvirker værdierne og kan maskere et betydnende trykfald [19]. Derudover bør en eventuel diamoxbehandling pauseres fem dage før, og patienten må ikke have fået udført lumbalpunktur op til en uge forinden, da begge disse reducerer det intrakranielle tryk.

STENTBEHANDLING AF STENOSER I DE DURALE SINUSSE

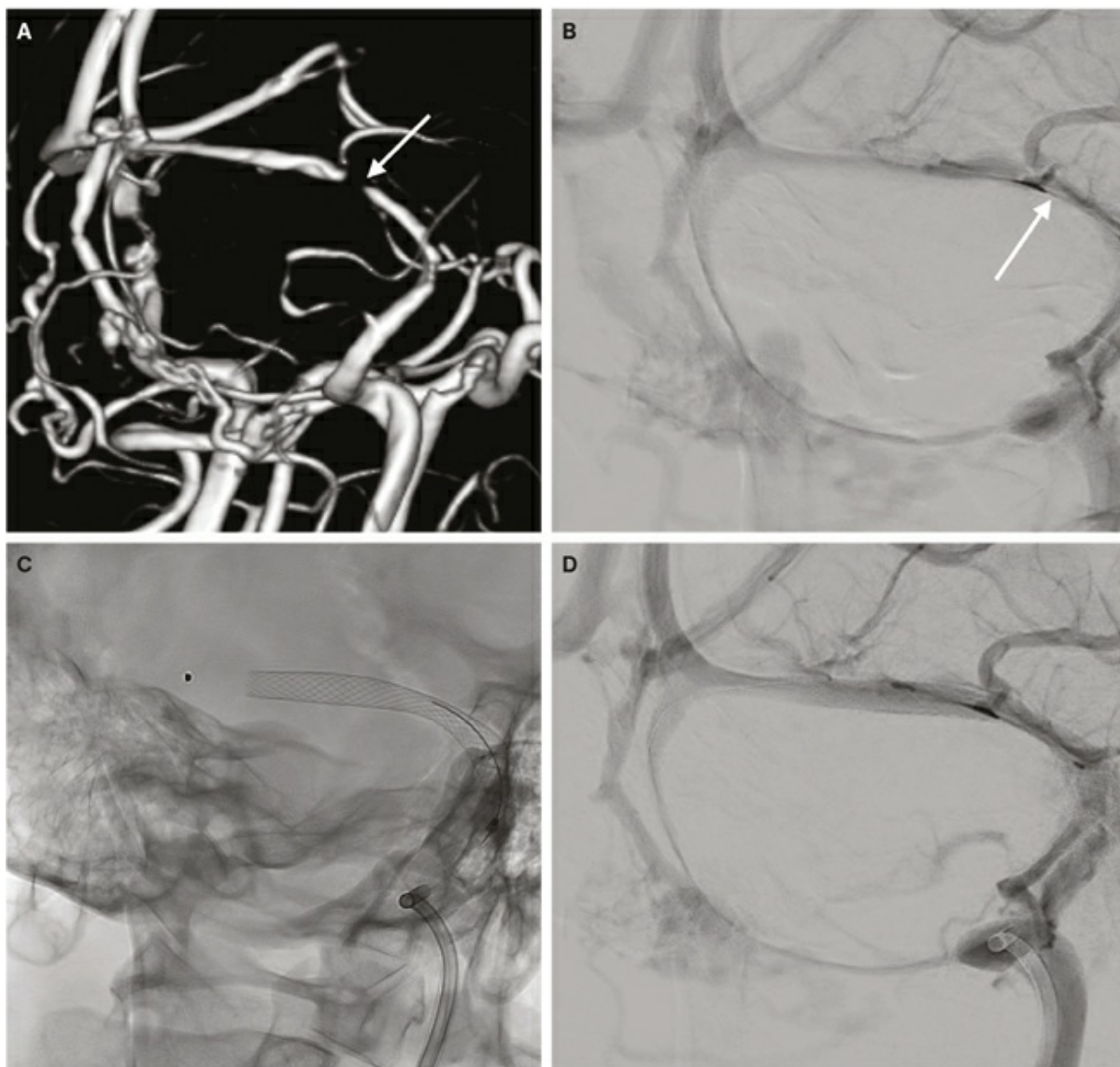
Stentbehandling af stenoser i durale sinusser er en relativt ny behandling af IIH. Behandlingen er fortsat

kontroversiel, men vinder stadig mere indpas, i takt med at teknikken bliver forfinet, og man bliver bedre til at udvælge patienterne. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, og erfaringen i Danmark er endnu yderst begrænset, med i skrivende stund kun fem cases fra Aarhus Universitetshospital. Der pågår dog et randomiseret studie, som sammenligner effekten af endovaskulær stentbehandling og liqourdrænage (NCT02513914).

Behandlingsindikation er især medicinsk intraktabel tilstand med truet syn og svært forhøjet intrakranielt tryk. For at opnå en god effekt er det essentielt at tilbyde behandlingen til de rigtige patienter, og hvis stentbehandling overvejes, bør der forinden altid udføres cerebral DSA og trykmåling i hjernens venøse sinusser som beskrevet ovenfor. Indikationsstilling og behandlingen bør derfor indtil videre reserveres til specialiseret center. Selve behandlingen er minimalt invasiv og foregår i GA.

Såfremt der er bilaterale sinus transversus-stenoser eller unilateral stenose med modsidig hypoplasi samt en hæmodynamisk betydende trykgradient over stenosen, vil der være indikation for behandling [17]. Et kateter indføres UL- eller gennemlysningsvejledt via en punktur i halsvenen, og en guidewire føres retrogradt til sinus transversus. Under tilbagetrækningen af katereret udløses en selvekspanderende stent, som dækker stenosen (**Figur 3**). Der er sjældent behov for supplerende ballonangioplastik. Hjernens venesystem visualiseres simultant med indirekte cerebral angiografi med et kateter placeret i a. carotis interna via en lyske- eller håndledspunktur. Adskillige studier har vist, at stentning af stenoserne har effekt med ophævelse af den transstenotiske gradient og lindring af symptomerne [20].

FIGUR 3 Billederne viser stenosen i højre sinus transversus før og efter stentbehandling. De to øverste billeder viser forholdene før stentbehandling, hvor **A** er en tredimensionel rekonstruktion af en MR-venografi, og **B** er en kateterangiografi. De hvide pile i A og B peger på stenosen. **C** viser stenten udfoldet i sinus transversus under proceduren. **D** viser det endelige resultat efter stentning. Man kan nu se, at stenose er ophævet.



Hos korrekt udvalgte patienter ses forbedring af papilødem og hovedpine hos hhv. 94% og 80%. 10% oplever dog behandlingskrævende recidiv af symptomerne [20], og 2% har komplikationer til behandlingen. Der er ikke rapporteret om dødelige komplikationer. Forbigående stenthovedpine er hyppig og ses hos ca. 30%. Stenthovedpinen beskrives typisk af patienten som nyopståede smerter i baghovedet, forskellig fra den hovedpine, som de kender fra deres grundsygdom, og karakteriseres som lokaliserede, unilaterale occipitale smerter, ipsilateralt til den side, hvor stenten er placeret. Smerterne varer typisk 2-4 uger, men der er ingen publicerede prognostiske studier om hovedpinens forløb. Stenttrombose er sjældent og ses hos < 1%, hvorfor det er vigtigt at supplere med pladehæmmende behandling [21].

KIRURGISK BEHANDLING

Ved IIH er der risiko for hurtigt progredierende synstab, og varigt svært synstab eller blindhed kan i alvorlige tilfælde opstå på få timer (fulminant eller malign IIH). Kirurgisk behandling kan omfatte fenestration af opticusnerveskedlen (ONSF) eller liqourdrænage. Kirurgi er kun indiceret, hvis synet er alvorligt truet, og skal i så fald udføres akut [6], mens der ikke er dokumenteret effekt på hovedpinegenerne. Det vil i de fleste af disse fulminante tilfælde være anbefalelsesværdigt, at indikationen understøttes af døgmonitorering af ICP [3]. Førstevalget i Danmark er ONSF efterfulgt af liqourdrænage (primært shunt, alternativt ekstern drænage) og slutteligt endovaskulær behandling med udvidelse/stentning af de durale sinusser. Beslutningen afhænger af, om der er en tilgrundliggende årsag, alvorligheden af patientens symptomer, samt hvor hurtigt de udvikles, såvel som centerets ekspertise.

I en metaanalyse med 712 patienter forbedrede ONSF synsfunktionen hos 59%, mens den var stabil eller blev forbedret hos i alt 95% [22]. Derudover havde 80% fået en bedring af deres papilødem. I alt havde kun 2% en alvorlig komplikation (bl.a. retrobulbær blødning), men tog man alle små komplikationer med, blev den samlede rate 18%.

Liqourdrænage udføres enten i form af ventrikuloperitoneal eller lumboperitoneal shunt. Shuntbehandlingen virker ved at bortlede CSF, derved reducere CSF-volumen og således ICP. Det er ikke en kausalt intenderet behandling, men den kan anvendes uanset påvist eller ikkepåvist tilgrundliggende årsag. En metaanalyse af 435 patienter behandlet med shunt viste, at man efter proceduren så en umiddelbar forbedring i hhv. papilødem og synsfunktion hos 70% og 54% [22]. Dog havde 8% en alvorlig komplikation (bl.a. shuntinfektion eller subduralt hæmatom). Tilstopning af shunten er det største problem med denne behandling. Næsten halvdelen får behov for revision af shunten en eller flere gange [22].

KONKLUSION

IIH er en alvorlig, potentielt synstruende lidelse, hvorfor kendskabet til sygdommen bør udbredes, også blandt klinikere, der ikke beskæftiger sig med IIH til daglig.

IIH er hyppigst hos overvægtige kvinder i den fertile alder. Incidensen er i hastig vækst, formentlig relateret til den nuværende fedmeepidemi. Et IIH-lignende billede kan også forekomme hos normalvægtige og hos mænd og børn. Sandsynligvis er dette udtryk for en sekundær årsag og forskellig tilgrundliggende patofysiologi som beskrevet i [4].

Diagnostik og behandling bør følge referenceprogrammet for IIH [3]. Diagnosen sandsynliggøres på baggrund af det kliniske billede. Den videre neurologiske udredning omfatter neurooftalmologiske undersøgelser, lumbal trykmåling og billeddiagnostik. Herved sandsynliggøres diagnosen yderligere i forhold til de diagnostiske kriterier, hvorefter medicinsk behandling kan iværksættes.

Hvis tilstanden er refraktær eller atypisk, er yderligere diagnostik og behandling en specialistopgave. Dette kan omfatte invasiv diagnostik med intrakraniell trykmonitorering, cerebral DSA med invasiv måling af trykket i hjernens venøse sinusser. Førstevalget i Danmark er ONSF efterfulgt af liqourdrænage (primært shunt, alternativt ekstern drænage) og slutteligt endovaskulær behandling med udvidelse/stentning af de durale sinusser.

Korrespondance *Ronni Mikkelsen*. E-mail: ronni.mikkelsen@rm.dk

Antaget 2. november 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 31. januar 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V03210240

SUMMARY

Invasive treatment of idiopathic intracranial hypertension

Ronni Mikkelsen, Sanja Karabegovic, Torben Skovbo Hansen, Marianne Juhler, Rigmor Højland Jensen & Lasse Speiser

Ugeskr Læger 2022;184:V03210240

Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is characterised by intractable headache, papilloedema, visual symptoms, pulsatile tinnitus and elevated intracranial pressure (ICP). The incidence has increased, most likely due to the simultaneous increase in obesity. This review finds that imaging is centered on ruling out structural causes of elevated ICP as well as visualising classical signs of IIH. Surgery is only indicated for patients at risk of acute vision loss and first line treatment in Denmark is optic nerve sheath fenestration, liquor drainage followed by endovascular treatment.

REFERENCER

1. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH et al. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):78-91.
2. Mollan SP, Aguiar M, Evison F et al. The expanding burden of idiopathic intracranial hypertension. *Eye (London, England)* 2019;33(3):478-85.
3. Jensen RH, Vukovic V, Korsbæk J et al. Referenceprogram for idiopatisk intrakraniel hypertension. 2021. <https://neuro.dk/wordpress/wp-content/uploads/2021/06/IIH-referenceprogram.pdf> (10. januar 2022).
4. Yri HM, Jensen RH. Idiopatisk intrakraniel hypertension er en alvorlig tilstand I hastig stigning. *Ugeskrift Læger.* 2012;174(25):1737-40.
5. Korsbæk JJ, Beier D, Wegener M et al. Idiopatisk intrakraniel hypertension. *Ugeskr Læger.* 2021;183(31):V03210238.
6. Mollan SP, Davies B, Silver NC et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurool Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(10):1088-100.
7. Sheldon CA, Paley GL, Xiao R et al. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension Age, Gender, and Anthropometric Features at Diagnosis in a Large, Retrospective, Multisite Cohort. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2424-31.
8. Bruce BB, Kedar S, Stavern GPV et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology.* 2009;72(4):304-9.
9. Fargen KM. Idiopathic intracranial hypertension is not idiopathic: proposal for a new nomenclature and patient classification. *J Neurointervent Surg.* 2020;12:110-4.
10. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010;7:9.
11. Mekabaty AE, Pearl MS, Moghekar A et al. Mid-term assessment of transverse sinus stent patency in 104 patients treated for intracranial hypertension secondary to dural sinus stenosis. *J Neurointerv Surg.* 2021;13(2):182-6.
12. Farb RI, Vanek I, Scott JN et al. Idiopathic intracranial hypertension: The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology.* 2003;60(9):1418-24.
13. Ibrahim MH, Zeid SHA, Elbar AA. Prevalence of venous sinus stenosis in Pseudotumor cerebri (PTC) using digital subtraction angiography (DSA). *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2014;45:519-22.
14. Durst CR, Ornan DA, Reardon MA et al. Prevalence of dural venous sinus stenosis and hypoplasia in a generalized population. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(11):1173-7.
15. Lenck S, Vallee F, Labeyrie M-A et al. Stenting of the Lateral Sinus in Idiopathic Intracranial Hypertension According to the

- Type of Stenosis. *Neurosurgery*. 2017;80(3):393-400.
16. Ahmed RM, Wilkinson M, Parker GD et al. Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR American journal of neuroradiology* 2011;32:1408-14.
 17. Fargen KM, Liu K, Garner RM et al. Recommendations for the selection and treatment of patients with idiopathic intracranial hypertension for venous sinus stenting. *Journal of neurointerventional surgery* 2018;10:1203-8.
 18. West JL, Greenaway GP, Garner RM et al. Correlation between angiographic stenosis and physiologic venous sinus outflow obstruction in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(1):90-4.
 19. Fargen KM, Spiotta AM, Hyer M et al. Comparison of venous sinus manometry gradients obtained while awake and under general anesthesia before venous sinus stenting. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(10):990-3.
 20. Nicholson P, Brinjikji W, Radovanovic I et al. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:380-5.
 21. Dinkin MJ, Patsalides A. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: where are we now? *Neurol Clin*. 2017;35(1):59-81.
 22. Satti SR, Leishangthem L, Chaudry MI. Meta-analysis of CSF diversion procedures and dural venous sinus stenting in the setting of medically refractory idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(10):1899-904.