

# Het syndroom van idiopathische intracraniële hypertensie

T R E F W O O R D E N

IDIOPATHISCHE INTRACRANIËLE HYPERTENSIE (IIH);  
PSEUDOTUMOR CEREBRI; ETIOLOGIE; MEDICAMEN-  
TEUZE BEHANDELING; NEUROCHIRURGIE.

door A. Keyser en J.A. Grotenhuis

## Samenvatting

In dit artikel worden de pathofysiologie en de differentiële diagnostiek van het syndroom van de idiopathische intracraniële hypertensie besproken. Verschillende vormen van een causale en symptomatische therapeutische aanpak worden behandeld. (*Ned Tijdschr Neurol* 2000;2:68-72)

## Inleiding

Idiopathische intracraniële hypertensie (IIH) is een syndroom dat wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van tekenen van verhoogde intracraniële druk zoals hoofdpijn, misselijkheid en braken, en de afwezigheid van een aantoonbaar ruimte-innemend proces of van hydrocephalus. De termen "pseudotumor cerebri" of "benigne intracraniële hypertensie" worden ook wel gebruikt ter aanduiding van dit syndroom.

In de literatuur worden een groot aantal verschillende factoren beschreven die verantwoordelijk kunnen zijn voor een dergelijk syndroom. Men is dan gewoon om te spreken van een benigne intracraniële hypertensie ten gevolge van de desbetreffende factor. Wanneer het ondanks uitvoerig onderzoek niet mogelijk is om zo'n oorzakelijke factor aan te wijzen wordt gesproken van idiopathische intracraniële hypertensie (IIH).

Quincke (*Figuur 1*) is waarschijnlijk de eerste geweest die in 1897 een geval van IIH in de literatuur heeft vastgelegd. Dandy (*Figuur 2*)<sup>1</sup> formuleerde in 1937 de criteria waaraan een patiënt moet voldoen om de diagnose IIH te kunnen stellen. Deze zogenaamde Dandy criteria<sup>1</sup> werden later gemodificeerd door Smith<sup>2</sup> en worden vermeld in *Tabel 1*. Foley publiceerde in 1955 een overzicht van de tot dan toe in de literatuur vermelde case reports en ging in op de hypothesen ter verklaring van het syndroom.<sup>3</sup> Sindsdien hebben de hypothe-

ses zich vermenigvuldigd (Ireland et al, 1990).<sup>4</sup> In het onderstaande wordt nader ingegaan op de klinische verschijnselen en de mogelijke verklaringen voor dit niet zo zeldzame symptomen complex.

## Epidemiologie

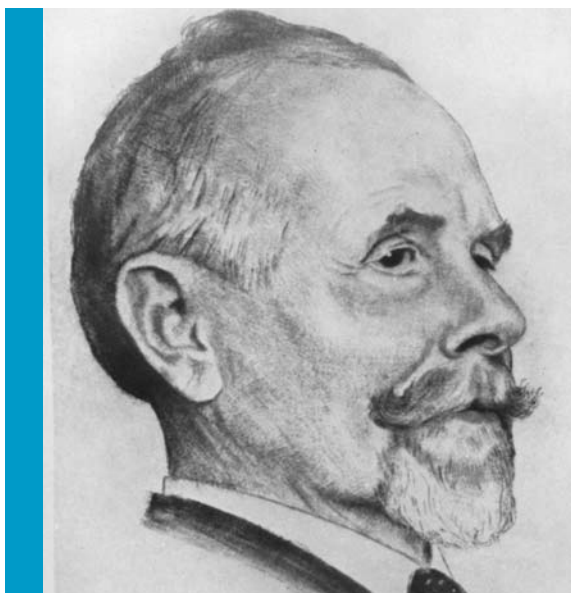
Over de incidentie en prevalentie van IIH is weinig bekend. Capobianco et al<sup>5</sup> verzamelden alle patiënten die voldeden aan de criteria voor IIH en die gedurende een periode van vijf jaar gezien waren in de Mayo Clinic. In totaal verzamelden ze 140 gevallen die voldeden aan de gemodificeerde Dandy criteria. Hieruit blijkt wel dat de diagnose geen grote zeldzaamheid is.

Gordon (1997) berekende in een hospital based study voor de pediatrie leeftijdsgroep een incidentie van 0,9 per 100.000 kinderen per jaar.<sup>6</sup> De aandoening bleek 2,7 maal zoveel voor te komen bij meisjes dan bij jongens. Voor wat betreft de leeftijd neemt de incidentie in de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar aanzienlijk toe.

## Klachten, verschijnselen en diagnostiek

De diagnose intracraniële hypertensie wordt vermoed op basis van de typische anamnese van de patiënt waarbij hoofdpijn, misselijkheid en braken, bradyfrenie en visusstoornissen op de voorgrond staan. Het vermoeden van het bestaan van een ruimte-innemend proces of van een hydrocephalus dringt zich op, maar de neuroloog vindt meestal geen andere verschijnselen dan veneuze stuwung in fundus en papiloedeem.

De diagnose IIH is dus een diagnose *bij uitsluiting*; dit betekent dat er eerst naar symptomatische oorzaken van intracraniële drukverhoging moet worden gezocht alvorens de diagnose kan worden gesteld. Bij IIH dient het fysisch diagnostisch onderzoek geen aanwijzingen op te leveren voor focale neurologische functiestoornissen. Met behulp van beeldvormend onderzoek zal een ruimte-innemend proces in een neurologisch 'stijl' gebied worden uitgesloten. Op de CT scan of MRI vallen daarbij de spleetvormig vernauwde zijventrikels van de hersenen op. Ook het bestaan van een durale sinus trombose zal uitgesloten moeten worden. Heden ten dage is MR angiografie daarvoor het onderzoek van keuze. De waarschijnlijkheidsdiagnose IIH kan vervolgens



**Figuur 1.** Heinrich Quincke (1842-1922): ontwikkelde de techniek van de lumbaal punctie en beschreef de eerste patiënt met 'pseudotumor cerebri'.

worden bevestigd door meting van de intracraniale druk bij lumbaalpunctie. Het af laten lopen van een ruime hoeveelheid liquor kan voor de patiënt (tijdelijk) vermindering van klachten ten gevolge hebben waardoor de diagnose ondersteund wordt. Een moeilijk punt met betrekking tot de diagnostiek is het gegeven dat papiloedeem geen obligaat teken is van een benigne intracraniale drukverhoging zodat het beeld soms sterke gelijkenis kan vertonen met een atypische vorm van migraine of met chronische hoofdpijn.

Wanneer papiloedeem wél aanwezig is kan dit op den duur aanleiding geven tot visusverlies. Dit visusverlies kan irreversibel worden en leiden tot blindheid. Het is daarom zaak om de oogzenuwfunctie regelmatig te controleren. Met gecomputeriseerde statische perimetrie kan deze functie op de meest betrouwbare wijze worden vastgelegd. Bij oncoöperatieve patiënten, zoals bijvoorbeeld jonge kinderen, is het mogelijk om met behulp van ultra-sonografie de aanwezigheid van zwelling en protrusie van de kop van de oogzenuw vast te stellen (Shuper et al).<sup>7</sup> Ook andere craniale zenuwen kunnen aangedaan zijn ten gevolge van IIH. In sommige studies blijkt de n. abducens zelfs tot in 10 à 20% van de gevallen te disfunctioneren. Maar ook komen functiestoornissen van de n. oculomotorius, de n. trochlearis, de n. trigeminus en de n. facialis voor. Deze craniale zenuwverlammingen gaan meestal weer voorbij wanneer de intracraniale druk genormaliseerd is.

## Pathofysiologie van IIH

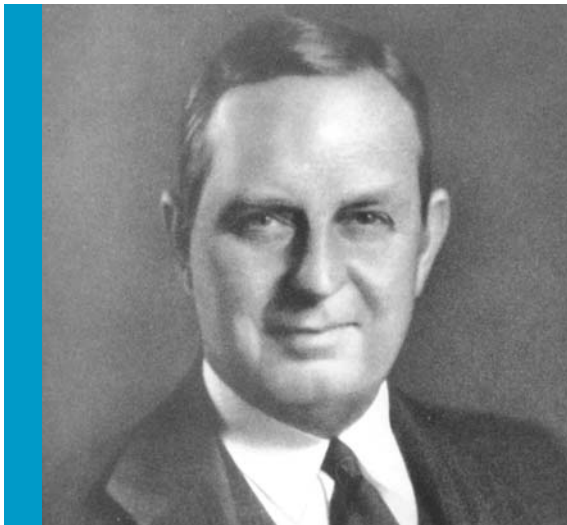
Pathofysiologische studies met betrekking tot patiënten die lijden aan benigne intracraniale hypertensie wijzen erop dat in het merendeel van de gevallen een belemmering van de liquor afvloed de gemeenschappelijke noemer is. Daarnaast levert in de minderheid van de gevallen een diffuus hersenoedeem een bijdrage.

De intradurale cerebrospinale ruimte bevat het parenchym van hersenen en ruggenmerg (80%), het bloedvolume dat deze structuren perfundeert (15%) en de liquor cerebrospinalis (5%). Volgens de Monroe-Kellie regel kan één van deze compartimenten toenemen ten koste van de andere. Zolang het totaal niet meer dreigt te worden dan 100% blijft de intradurale druk normaal. Wanneer echter één van de drie toeneemt op een zodanige wijze dat er door verdringing van de andere delen geen compensatie meer kan optreden, stijgt de intradurale c.q. intracraniale druk. Een ruimte-innemende laesie, zoals een hersentumor of een hematoom, is een voorbeeld van een proces dat verhoogde intracraniale druk veroorzaakt. Maar ook een toegenomen liquor productie of een verminderde liquor resorptie (via de arachnoïdale villi naar de sinus sagittalis superior) kan de oorzaak zijn van intracraniale drukverhoging. De liquor resorptie naar de sinus sagittalis superior wordt geregeld door de drukgradiënt tussen liquor en veneuze sinus. Wanneer de veneuze druk hoger wordt zal de liquor resorptie naar het bloed dus afnemen.

Door King et al.<sup>8</sup> en Karahalios et al.<sup>9</sup> werd aangetoond dat er een te hoge druk heerst in de veneuze drainage sinussen. Zij hebben de overtuiging dat de verhoogde intracraniale veneuze druk verantwoordelijk is voor het klinische beeld, en dat deze verhoogde druk door verschillende oorzaken tot stand kan komen (zie Tabel 2 op pagina 70).

**Tabel 1. Gemodificeerde Dandy criteria voor de diagnose "Idiopathische Intracraniale Hypertensie (IIH)" (naar Smith, 1985).<sup>2,16</sup>**

- Klachten en verschijnselen van verhoogde intracraniale druk
- Papiloedeem
- Afwezigheid van een ruimte-innemend proces
- Afwezigheid van hydrocephalus



**Figuur 2.** *Walter Dandy (1886-1946): publiceerde over idiopathische intracranieële hypertensie en stelde criteria op voor de diagnose.*

Het ervaringsfeit dat patiënten met IIH dikwijls vrouwen zijn met een flink overgewicht die recent zijn aangekomen, heeft ertoe geleid dat men is gaan onderzoeken wat de relatie zou kunnen zijn van dit verschijnsel met de oorzaak van intracranieële drukverhoging. Karahalios et al. maakten gebruik van endovasculaire technieken waardoor aangetoond werd dat er bij patiënten met verschillende vormen van IIH sprake is van een verhoogde veneuze druk, zowel intracranieel (in de durale sinus) als systemisch (de centraal veneuze druk in het rechter atrium). Zij postuleren dat de verhoogde intra-abdominale en intrathoracale druk zoals die bij mensen met een sterk overgewicht bestaat, zich voortplant via de venae jugulares en via de paravertebrale plexus naar de durale sinussen.<sup>9</sup> Dit zou een oorzaak kunnen zijn voor een afname van de liquor resorptie naar de sinus sagittalis superior. Bovendien zou de toegenomen centraal veneuze druk de veneuze afvloed uit het hoofd belemmeren waardoor er stuwning in de hersenbloedvaten ontstaat.

Omdat het bij dit type patiënten was opgevallen dat met name de klachten ontstonden na een recente gewichtstoename is ook de theorie ontwikkeld dat het wegvangen van corticosteroiden door het vetweefsel verantwoordelijk zou kunnen zijn voor een relatief tekort aan corticosteroiden met het klinische beeld van de IIH als gevolg.

Het is dus niet duidelijk of alle gevallen van IIH het gevolg zijn van verhoogde centraal veneuze druk. Zeker in die gevallen waarbij er sprake is van een intoxicatiefactor (zie *Tabel 2*) is het zeer wel

mogelijk dat cytotoxisch oedeem van het hersenparenchym een bijdrage aan de verhoogde intracranieële druk levert.

De verhoogde intracranieële druk bij de IIH plant zich langs alle richtingen door het dura compartiment voort. Binnen de schede van de n. opticus vindt eveneens drukverhoging plaats. Hierdoor wordt de axoplasma stroom in de n. opticus vezels belemmerd hetgeen uiteindelijk aanleiding geeft tot visusverlies. Of een zelfde mechanisme een rol speelt bij het tot stand komen van uitval van andere hersenzenuwen is niet bekend.

IIH gaat vaak gepaard met een zogenaamd “empty sella syndrome”. De oorzaak hiervan is onzeker, maar men vermoedt dat door de verhoogde liquordruk de arachnoïdea via het diafragma de sella-ruimte binnen wordt gedrukt. Hierdoor ontstaat er een verminderde perfusie van de intrasellaire structuren met atrofie ervan als gevolg. Er zijn gevallen beschreven waarbij deze empty sella problematiek reversibel bleek na opheffen van de IIH.

### Differentiële diagnose

Een beeld zoals dat van idiopathische intracranieële hypertensie kan ook het gevolg zijn van de medicatie die door de patiënt wordt gebruikt. In de literatuur is melding gemaakt van een grote diversiteit aan stoffen die aanleiding kunnen geven tot een dergelijk beeld. Men spreekt dan wel van “pseudotumor cerebri”, of beter van symptomatische intracranieële hypertensie. Het meest bekend is wellicht de verhoogde

**Tabel 2. Geneesmiddelen die Benigne Intracranieële Hypertensie (BIH) kunnen veroorzaken.**

• amiodaron	• ketoprofen
• bromiden	• lithium
• chlordecone	• minocycline
• corticosteroiden	• nalidixine zuur
• etretinaat	• nitrofurantoïne
• fentanyl	• nitroglycerine
• gentamycine	• phenytoïne
• halothaan	• tetracycline
• indomethacine	• vitamine A
• isotretinoïne	

intracranieële druk ten gevolge van vitamine A gebruik. Dit wordt nogal eens gezien bij jonge vrouwen die daarvan een overdosis gebruiken in verband met de behandeling van acne vulgaris. Mogelijk is er ook sprake van een verschil in individuele gevoeligheid voor vitamine A. Jacobson et al (1999)<sup>10</sup> stelden vast dat lijders aan IIH een significant hoger serum retinol gehalte hebben dan een controle-groep, zelfs na controle voor leeftijd en lichaamsmassa index. Ook tetracycline is berucht. Met name bij jonge kinderen staat deze categorie van stoffen bekend om het risico van een benigne intracranieële hypertensie (zie verder *Tabel 3*).

Een belangrijke oorzaak voor het optreden van het klinisch IIH beeld is de cerebrale veneuze sinus trombose. Dit beeld is natuurlijk een entiteit op zich maar kan zeer atypisch en intermitterend verlopen. Overigens hebben Sussman et al. (1997)<sup>11</sup> het voorkomen van prothrombotische factoren onderzocht bij 38 patiënten met IIH waarbij er geen sprake was van cerebrale veneuze sinus trombose. Bij 32% van deze patiënten werden antifosfolipiden antilichamen aangetoond en bij 26% was er sprake van een verhoogde plasma fibrinogeen concentratie. De auteurs veronderstellen een mogelijke relatie tussen IIH en een prothrombotische toestand bij een deel van de patiënten. In de differentiaal diagnose van IIH dienen ook subchronisch verloopende meningitiden te worden opgenomen. Bekend is de cryptococce meningitis welke een meningitis serosa veroorzaakt die niet altijd gemakkelijk aan te tonen is wanneer er niet specifiek aan gedacht wordt. Ook de diagnostiek van een meningitis tuberculosa is in de vroege fase problematisch terwijl de vroege verschijnselen ervan soms veel gelijkenis vertonen met het beeld van IIH.

### Behandeling

De behandeling van IIH/BIH heeft meerdere aspecten. Op de eerste plaats dient er gezocht te worden naar een mogelijke behandelbare oorzaak waardoor vervolgens een causale behandeling mogelijk wordt. Wanneer een dergelijke oorzaak echter niet wordt gevonden dan dient symptomatische behandeling plaats te vinden waarbij gestreefd wordt naar verlaging van de intracranieële druk. Dit kan bereikt worden door herhaalde lumbaal puncties en door een medicamenteuze beïnvloeding van de liquor secretie (bijvoorbeeld door Acetazolamide 500 mg daags). Soms ziet men na een aantal herhaalde lumbaalpuncties het klachtenpatroon verdwijnen doordat er kennelijk een nieuw evenwicht tot stand is gekomen. Ook cortico-

**Tabel 3. Oorzaken voor intracranieële drukverhoging zonder ruimte-innemend proces.**

• cerebrale sinus trombose
• vitamine A intoxicatie
• thrombofilie
• iatrogene intoxicaties (zie Tabel 2)
• corticosteroid onttrekking
• meningitis serosa (bijvoorbeeld cryptococce meningitis)
• meningitis tuberculosa
• durale fistels

steroid therapie (Dexa-methason) in een dosering van 3 maal daags 1.5 mg wordt toegepast in de veronderstelling dat daardoor enerzijds de ontwikkeling van hersenoedeem wordt tegengegaan, anderzijds ook de liquor-productie wordt verminderd. Langdurige corticosteroidtoediening is echter ongewenst, zodat deze therapie na drie maanden moet worden uitgesloten. Men zij bedacht op de bekende complicaties van corticosteroid gebruik (maagulcera, diabetes mellitus, hypertensie, bijnierschors-insufficiëntie).

Wanneer de visus bedreigd wordt zijn neurochirurgische maatregelen geïndiceerd. De liquor drainage kan worden verbeterd door het aanleggen van een ventriculoperitoneale /atriale (dit kan moeilijk zijn vanwege de smalle ventrikels) of lumboperitoneale drain. Dit heeft alleen zin wanneer er geen sprake is van verhoogde intra-abdominale of centraal veneuze druk. De laatste tijd wordt ook weer de, vroeger vaker toegepaste, subtemporale decompressie operatie gepropageerd (Kessler et al., 1998).<sup>12</sup>

Visusverlies ontwikkelt zich bij patiënten met IIH in 10% van de gevallen. De axoplasmastase in de bedreigde n. opticus kan opgeheven worden door de neurochirurgische fenestratie van de retrolaminaire n. opticus schede. Dit type n. opticus decompressie is een belangrijke therapeutische maatregel in het kader van een IIH die gecompliceerd wordt door visusverlies (Acheson et al; Orcutt et al).<sup>13,14</sup>

Bij patiënten met een ernstig overgewicht zal gewichtsreductie natuurlijk een eerste advies zijn wanneer de diagnose IIH is gesteld en wanneer er nog geen sprake is van een bedreigde visus. Wanneer de patiënt niet in staat is om de zelfdiscipline van het dieethouden op te brengen dan kan men zijn toe-



## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De diagnose IIH kan pas worden gesteld nadat o.a.
  - a. Een ruimte-innemend proces is uitgesloten.
  - b. Een durale sinus trombose is uitgesloten.
- 2 Bij ernstige adipositas dient gewichtsreductie te worden nagestreefd.
- 3 Symptomatische therapie bestaat van IIH uit herhaalde lumbaalpuncties, het toedienen van acetazolamide of corticosteroiden onder controle van visus en gezichtsveld.
- 4 Indien zich geen nieuw evenwicht instelt kan ventriculo-atriale of ventriculo-peritoneale drainage nodig zijn.
- 5 Bij een ernstig bedreigde visus kan een neurochirurgische fenestratie van de retrolaminaire opticussschede noodzakelijk zijn.

vlucht nemen tot 'gastric bypass' chirurgie waarvan in deze situatie zeer goede resultaten zijn beschreven (Sugerman et al).<sup>15</sup>

### Conclusie

IIH moet als diagnose worden overwogen bij patiënten die langdurig lijden aan hoofdpijn, bij wie aanwijzingen worden gevonden voor verhoogde intracranieële druk en waarbij hiervoor geen verklarende oorzaak kan worden gevonden. Een aantal met name genoemde factoren (zie Tabel 3) kan een soort-gelijk beeld veroorzaken en dit wordt dan aangeduid als 'benigne intracranieële drukverhoging' of 'pseudotumor cerebri'. Ook thrombofilie kan zo'n factor zijn. Wanneer de diagnose IIH is gesteld en er dus geen andere oorzaak wordt gevonden, moet de therapie gericht zijn op een verlaging van de liquordruk. Wanneer de visus bedreigd wordt, dient neurochirurgische decompressie van de oog-zenuw te worden overwogen.

### Referenties

1. Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor. *Diagnosis and treatment. Ann Surg* 1937;106:492-513.
2. Smith JL. Pseudotumor cerebri. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1958;62:432-440.
3. Foley J. Benign forms of intracranial hypertension—"toxic" and "otitic" forms. *Brain* 1955;78:1-41.
4. Ireland B, Corbett JJ, Wallace RB. The search for causes of idiopathic intracranial hypertension. A preliminary case-control study. *Arch Neurol* 1990; 47: 315-320.
5. Capobianco DJ, Brazis PW, Cheshire WP. Idiopathic intracranial hypertension and seventh nerve palsy. *Headache* 1997;37:286-8.
6. Gordon K. Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology. *Can J. Neurol Sci* 1997;24:219-21.
7. Shuper A, Snir M, Barash D. et al. Ultrasonography of the optic nerves: clinical applications in children with pseudotumor

*cerebri. J. pediatr* 1997;131:734-40.

8. King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, et al. Cerebral venography and manometry in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 1995;45:2224-8.

9. Karahalios DG, Rekeate HL, Khayata MH, et al. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudo-

tumor cerebri of varying etiologies. *Neurology* 1996;46:198-202.

10. Jacobson DM, Berg R, Wall M, et al. Serum vitamin A concentration is elevated in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 1999; 53:1114-1118.

11. Sussman J, Leach M, Greaves M, et al. Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:229-233.

12. Kessler LA, Novelli, PM Reigel DH. Surgical treatment of benign intracranial hypertension-subtemporal decompression revisited. *Surg. Neurol.* 50:73-76, 1998.

13. Acheson JF, Green WT, Sanders MD. Optic nerve sheath decompression for the treatment of visual failure in chronic raised intracranial pressure. *J. Neuro Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1426-9.

14. Orcutt JC, Page NGR, Sanders MD. Factors affecting visual loss in benign intracranial hypertension. *Ophthalmology* 1984;91:1303-12.

15. Sugerman HJ, Felton III WL, Salvant jr JB. et al. Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology* 1995;45:1655-9.

16. Smith J.L. Whence pseudotumor cerebri? *J Clin Neuroophthalmol* 1985;5:55-6.

### Correspondentie-adres auteurs:

**Dr. A. Keyser, neuroloog, Instituut voor Neurologie**  
**Drs. J.A. Grotenhuis, neurochirurg, Instituut voor Neurochirurgie**

Academisch Ziekenhuis Nijmegen  
St. Radboud  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen