



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

**KANTİTATİF DİFÜZYON MRG DEĞERLERİ KULLANARAK
İDİYOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYONUN
PATOGENEZİNDE YAYGIN SEREBRAL ÖDEM ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SALIKH BAGOUDDINOV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2019



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

**KANTİTATİF DİFÜZYON MRG DEĞERLERİ KULLANARAK
İDİYOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYONUN
PATOGENEZİNDE YAYGIN SEREBRAL ÖDEM ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SALIKH BAGOUDDINOV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. SALİH HATTAPOĞLU

DİYARBAKIR 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan değerli danışman hocam Doç. Dr. SALİH HATTAPOĞLU'na

Bu tez çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan Radyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. AŞUR UYAR'a ve değerli öğretim üyelerimiz Doç. Dr. FAYSAL EKİCİ'ye, Prof. Dr. CİHAN AKGÜL ÖZMEN'e, Doç. Dr. MEMİK TEKE'ye, Doç. Dr. MEHMET GULİ ÇETİNÇAKMAK'a, Dr. Öğr.ÜYESİ M.Akif Deniz'e

Bu tez çalışmasında, istatistiki verilere katkılarından dolayı Prof .Dr. ÖMER SATICI'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.SALIKH BAGOUDDINOV

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmamızda, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) ölçümlerini kullanarak, sadece revize Dandy kriterlerini karşılayan “İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon (İİH)” tanısı almış hastaların patogenezinde yaygın serebral ödemin rolünü değerlendirmek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza 01.01.2016 - 01.01.2019 tarihleri arasında Dicle Üniversite Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda beyin MRG tetkiki için birimimize yönlendirilen “Revize Dandy kriterlerini karşılayan” intrakranial hipertansiyon tanısı almış olgular dahil edildi. PACS (Picture archiving communication systems) sistemine bağlı dijital arşiv retrospektif olarak tarandı. Difüzyon ağırlıklı MRG’si bulunan İİH tanılı tüm olgularda sağ ve sol serebral hemisferde 24 farklı noktadan (bilateral frontal ve parietal korteks, insula, singulat gyrus, hipokampus, frontal ve oksipitoparietal periventriküler ak madde, kaudat nukleus, putamen, talamus, serebellar hemisferler, pons, ve mezensefalon) ADC ölçümleri yapıldı. Çalışmada İİH hastalarının ve kontrol gruplarının beyin parankiminin farklı kısımlarından elde edilen ortalama ADC değerlerini istatistiksel olarak karşılaştırmak için SPSS18.0 kullanıldı. "p" değerinin 0.05’ten düşük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmamızdaki hasta ve sağlıklı kontrol grubunun her biri 39 kadın ve 6 erkek olmak üzere toplam 90 olgudan oluşturuldu. Ortalama yaş dağılımı hasta grubunda 38.07 ± 6.4 ve sağlıklı kontrol grubunda $38,32 \pm 6,4$ ’tü. İstatistiksel olarak İİH’li hastalar ve kontrol grubu arasında yaş veya cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p = 0.73$; $p = 1.000$). Kontrol grubu ve İİH tanılı hastalarda konvansiyonel MRG ve DWI sekansları değerlendirildiğinde parankimal anormallik bulunmadı. Çalışmamızdaki 45 sağlıklı kontrol grubu ile 45 hasta arasındaki beyin 24 farklı bölgelerinin ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızda İİH hastalarının beyninin belirli bölgelerinden elde edilen ortalama ADC değerleri ile normal sağlıklı kontrol grubundan elde edilen ortalama ADC değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu bilgilerle beyin ödeminin, İİH patogenezinde katkısının olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: idiyopatik intrakranial hipertansiyon, psödotümör serebri, diffüz beyin ödemi, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, manyetik rezonans.

ABSTRACT

AIM: In this study, we sought to evaluate the relationship between diffuse swelling of the brain in the pathogenesis of patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH), which corresponded to the revised criteria Dandy, using measurements of the diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC).

MATERIALS AND METHODS: Patients with a diagnosis of intracranial hypertension who met the revised Dandy criteria for brain MRI at Dicle University Medical Faculty Radiology Department between 01.01.2016 and 01.01.2019 were included in the study. The digital archive linked to the PACS (picture archiving communication systems) system was retrospectively scanned. ADC measurements were performed at 24 different points (bilateral frontal and parietal cortex, insula, cingulate gyrus, hippocampus, frontal and occipitoparietal periventricular white matter, caudate nucleus, putamen, thalamus, cerebellar hemispheres, pons, and mesencephalon) in the right and left cerebral hemispheres in all patients with a diagnosis of IHD with diffusion-weighted MRI. In this study, SPSS18.0 was used to compare the mean ADC values obtained from different parts of the brain parenchyma of IHD patients and control groups. Values with a p value less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS: In our study, the patient group and the healthy control group consisted of a total of 90 patients (39 women and 6 men in each group). The mean age distribution was 38.07 ± 6.4 in the patient group and 38.32 ± 6.4 in the healthy control group. Statistically, there was no significant difference in age or sex distribution between the patients with IIH and the control group ($p = 0.73$; $p = 1,000$, respectively). There was no parenchymal abnormality when conventional MRI and DWI sequences were evaluated in the control and IIH patients. There was no statistically significant difference between the mean ADC values of 24 different regions of the brain between 45 healthy control groups and 45 patients ($p > 0.05$).

CONCLUSION: In our study, no significant difference was found between the mean ADC values obtained from certain regions of the brain and the values obtained from normal healthy controls. We think that brain edema does not contribute to the pathogenesis of IIH.

Keywords: idiopathic intracranial hypertension, pseudotumor cerebri, diffuse brain edema, diffusion - weighted imaging, magnetic resonance.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.1.1. Quince ve Nonne — hastalığın tanımı.....	2
2.1.2. Otolojik periodu – “Otitik Hidrosefalus”	3
2.1.3. Nöroşirurjik dönem - nöroradyoloji ve subtemporal dekompresyon.....	3
2.1.4. Nörolojik dönem	4
2.1.5. Nöro-oftalmolojik dönem	4
2.2. Epidemioloji	5
2.3. Patogenez.....	6
2.3.1. Parankimal ödem	6
2.3.2. Artmış serebral kan hacmi	6
2.3.3. Aşırı BOS üretimi	6
2.3.4. Azaltılmış BOS drenajı	6
2.3.5. Artmış Venöz drenaj rezistansı	7
2.4. Etiyopatofizyolojisi	7
2.4.1. Obezite ve kronik inflamasyon	8
2.4.2. Cinsiyet hormon disfonksiyonu	8
2.4.3. Natriüretik peptidler.....	9
2.4.4. Aquaporinler ve anti-nöronal antikorlar	9
2.4.5. A vitamini eksikliği	9
2.5. Bulgu ve belirtiler:	10

2.6. Tedavi	11
2.7. Radyolojik Tanı Kriterleri	13
2.8. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans	16
2.8.1. ADC (Apparent diffusion coefficient) - Görünür difüzyon katsayısı.....	19
2.8.2. Diffüzyon ağırlıklı MRG diğer kullanım alanları.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma kapsamı.....	20
3.2. Olgu seçimi ve hastalar	21
3.3. MRG çekim protokolü.....	21
3.4 İstatistiksel analiz	22
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	28
6. KAYNAKLAR	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1. İİH terminolojinin kronolojik sıralaması.....	2
Tablo 2. İİH üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmaların özeti.....	5
Tablo 3. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanısı için modifiye Dandy kriterleri.....	11
Tablo 4. İİH hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	23
Tablo.5 İİHhasta ve kontrol grubunda ADC ölçümleri ve ‘p’ değeri.....	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1. Sagital T2 sekansta İİH'li hastada boş sella bulgusu.....	13
Şekil 2. SagitalT2A sekansta İİH'li hastada glob posteriorunda düzleşme bulgusu.....	14
Şekil 3. SagitalT2A sekanstaoptik sinir kılıf kompleksi vertikal tortiozite bulgusu.....	14
Şekil 4. Koronal T2A sekansta optik sinir subaraknoidal mesafenin genişleme bulgusu.....	15
Şekil 5. İİH'li hastadabilateral transvers sinüs stenoz bulgusu.....	15
Şekil 6. Single shot EPI sekans.....	17
Şekil 7. Bilateral serebeller hemisferde ADC ölçümü.....	25
Şekil 8. Bilateral frontal ve paryetel bölgede ADC ölçümü.....	26
Şekil 9. Kaudat nukleus ve putamen'da ADC ölçümü.....	27
Şekil 10. Bilateral talamusta ADC ölçümü.....	28

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC : Apparent diffusion coefficient (Görünürdeki difüzyon katsayısı)

ANP : Atrialnatriuretik peptid

AQP : Aquaporin

BNP : B-tip natriuretik peptid

BOS : Beyin omurilik sıvısı

TSS : Transvers sinus stenozu

BİH: Benign intrakranial hipertansyon

CCL2 : C-C Motif Chemokine Ligand 2

DAG : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DAMRG : Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme

DK : Difüzyon katsayısı

DG : Difüzyon grafiyent

DTİ: Diffusion tensor imaging

DTG : Difüzyon tensor görüntüler

DWİ : Diffusion-weighted imaging

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

İİH : İdiopatik intrakranial hipertansiyon

İKB : İntrakranial basınc

KİBAS : Kafa içi basınc artışı sendromu

LP : Lomber Ponksiyon

MCP : Monocyte chemoattractant protein

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MRV : Manyetik rezonans venografi

NP : Natriuretik peptid

OCT : Optik koherans tomografi.

PACS :Picture archiving communication systems.

PTS : Psödötümör serebri

ROI : Region of interest

SSS : Santral sinir sistemi

VKİ : Vücut kitle indeksi



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), beyinde yer kaplayıcı lezyon ya da ventrikülomegali olmaksızın artmış intrakraniyal basınç (İKB) ile karakterize edilen nörolojik bir hastalıktır (1-3).

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) ya da “Benign İntrakranial hipertansiyon” genellikle doğurganlık çağındaki obez kadınlarda görülür. İİH'da en sık görülen semptom baş ağrısı, kalıcı veya geçici görme bozukluğu, sırt ve boyun ağrısı ve pulsatil kulak çınlamasıdır. Ko-morbid bulgular papilödem ve artmış BOS basıncıdır (4-6).

İdiyopatik intrakranial hipertansiyon patogenezi hakkında literatürde sınırlı sayıda çalışmalar vardır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon için patogenezi teorileri, tanı kriterleri ve tedavi stratejileri tartışılmaktadır. İİH muhtemelen BOS hipersekresyonu veya azalan drenaj yoluyla potansiyel bir BOS regülasyon bozukluğunu temsil eder. Beyin ödeminin, İdiyopatik intrakranial hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda da serebral ödemin İİH patogenezinde etkili bir faktör olmadığı bildirilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların farklılığından dolayı İİH patogenezinde beyin ödeminin etkili olup olmadığı henüz belli değil.

İnsan vücudunun yaklaşık% 60-70'i sudan oluşur. Difüzyon, termal enerjiden dolayı moleküllerin rastgele Brown hareketidir. Hücre dışı ortamlardaki su molekülleri nispeten serbest difüzyona maruz kalırken, hücre içi moleküller nispeten "sınırlı difüzyon" gösterir. İnsan vücudunun farklı dokuları karakteristik bir hücresel yapıya ve hücre içi ve hücre dışı bölümlerin oranlarına sahiptir ve bu nedenle karakteristik difüzyon özelliklerine sahiptir. Bu bölmeler arasındaki su dağılımının nispi oranı patolojik süreçlerden etkilenir. Diffüz ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri (DAMRG) çeşitli patolojik süreçlerle önemli ölçüde değiştirilebilen su protonlarının rastgele mikroskopik hareketine bağlı olarak bir kontrast görüntü sağlar. Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (DAG) hastalıkların görüntüleme tanısında klinik olarak yaygın kullanılmaktadır. DAG hem tümör hem de tümör dışı yapıdaki su moleküllerinin difüzyon kapasitesindeki patolojik değişiklik odaklarını saptama yeteneğinden dolayı büyük bir diagnostik değer kazanmıştır (7-8).Difüzyon ağırlıklı görüntüler santral sinir sistemi (SSS) çalışmasında akut iskemik inmenin tespiti ,intrakranyal enfeksiyonları, demiyelinizan hastalıkların ve diğer patolojik süreçlerin karakterizasyonu ve diferansiyasyonu için vazgeçilmez bir araç olarak kabul edilir.

Bu çalışmamızda, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) ölçümlerini kullanarak sadece revize Dandy kriterlerini karşılayan kesin İİH tanısı almış hastaların patogenezinde serebral ödemin etkinliği araştırmak istedik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İİH hastalığını tarif etmek için kullanılan isimlendirme ve teşhis kriterleri zaman içinde değişmiştir.Hastalığın isimlendirilmesi zaman içinde sırasıyla “meningitis serosa”, “psödotümör serebri”, “benign intrakraniyal hipertansiyon”, “otitik hidrosefali”, “hipertansif meningeal hidrops” ve günümüzde kullandığımız “İdiopatik intrakranial hipertansiyon” şeklinde tanımlanmıştır. İİH’yi bir bütün olarak anlamak için bazı terminoloji ve problemler evrimleşmiştir (Tablo 1). İİH’nın tarihçesinde otolojik, nöroşirurjik, nörolojik ve nöroftalmik dönemleri tanımlayan bir periyodizasyon kullanılır.

Tablo 1. İİH terminolojinin kronolojik sıralaması (9- 11)

Terminoloji	Araştırmacı	Yıl
“Meningitis serosa”	Heinrich Quincke	1893
Psödotümör serebri	Noone	1904
Otitik hidrosefalus	Symonds	1931
Tanı kriterleri	Walter Dandy	1937
Benign İntrakranial Hipertansiyon	Foley	1955
İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon	Corbet ve ark.	1982
Modifiye Dandy kriterleri	Smith	1985
Kranial venöz drenaj obstruksiyonu	Karahalios ve ark.	1996
Revize modifiye Dandy kriterleri	Friedman, Jacobson	2002
Tranvers sinüs venöz stentleme	Higgins,Owler, Cousins	2002

2.1.1. Quinceve Nonne — hastalığın tanımı

İlk İİH vakası 1890’lı yıllarda “seröz menenjit” adı altında ilk spinal ponksiyonu yapan alman doktor H. Quincke tarafından tanımlandı (12).Quincke, günümüzde Psödotümör serebri (PTS) olarak bilinen hastalığı baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi klinik özelliklerini İntrakranial basınç yükselmesine bağladı.İntrakranial basıncın yükselmesinin BOS üretimindeki artışa bağlı olduğu düşünüyordu. Quincke İİH’un varlığını öne süren 10 vaka bildirmiştir (yedi kadın, üç erkek) ve kadınların baskın olduğunu belirtti (13).

Nonne 1904 'de bu hastalığı hala kullanılan ilk defa “psödotümör serebri” terimiyle tanıttı. Bu terim ile intrakraniyal tümörü, hidrosefali, enfeksiyon veya hipertansif ensefalopati olmayan ancak yüksek İKB ile ilişkili belirti ve semptomların kombinasyonunu tarif etti (14). Noone 1904 klinik özellikleri gerçek tanı kriterlerini karşılamamasına rağmen PTSbelirtileri olan 18 hastayı rapor etti (15).

2.1.2. Otolojik periodu –‘OtitikHidrosefalus’

Bu dönem, Passot'un 1913'teki (16) tezi ile başlayan ve 1930'larda Symonds'un (17-19) üç eserle sona erdiği ve otitik hidrosefali teriminin tanıtıldığı, temel klinik özellikleri ve orta kulak hastalığı ve kranyal venöz sinüs tutulumu ile mekanik bir ilişki kurduğu iki önemli çalışma arasındaki süre olarak kabul edilir.1930'larda Symonds (19), 10 çocukta orta kulakenfeksiyonu nedeniyle artmış İKB belirtileri gösteren bir makale yayınlamıştır. Symonds normal BOS fazlalığı nedeniyle artan İKB' nin venöz sinüs drenajını bozan orta kulak hastalığına bağlı olduğunu öne sürdü.Bu nedenle bu durumu ventriküler sistemde BOS hacmindeki artışı yansıtan “otitik hidrosefali” olarak tanımlamıştır (20).

2.1.3. Nöroşirurjik dönem - nöroradyoloji ve subtemporal dekompresyon

1930'larda otitik hidrosefali terimi kabul edilmesi nöroradyolojideki ventrikülografi, pnömoensefalografi ve anjiyografinin kullanılabilirliğine yol açan dramatik gelişmelerle çakışmaktaydı.Ek olarak, beyin cerrahı genellikle daha hafif vakalar için lomber ponksiyon ve refrakter olduğu hastalar için kraniyal, özellikle alt temporal dekompresyon tedavi prosedürlerden sorumluydu.Bu dönemin iki önemli beyin cerrahisi çalışması 1937'de Davidoff ve Dyke (21) ve Walter Dandy (22) tarafından yazılmıştır.Dyke ve Davidoff (21), ventrikülografi üzerinde herhangi bir ventrikül dilatasyonu olmadığı gösterilmiş olan PTS'yi gösteren belirti ve semptomları olan bir dizi yetişkin ve pediatrik hastayı tanımlayan ilk kişilerdi. Tüm olgularda ventrikülografik muayeneler çoğunlukla normaldi ve herhangi bir tedaviye ihtiyacı olmayan bir hasta dışında hepsi dekompresif kraniyal işlemlere iyi cevap verdi (13 subtemporal ve bir posterior fossa dekompresyonu). Bununla birlikte yazarlar, hızlı semptomatik iyileşmeye rağmen, " Papil ödem kaybolması için 6 aydan birkaç yıla kadar zaman gerektiğini " belirtmişler.

Davidoff ve Dyke (21), çalışmada yaşları 4 ile 43 arasında değişen ve intrakraniyal hipertansiyon sendromu ile başvuran 15 hastayı (11 kadın ve dört erkek) tanımlamışlar. Symonds tarafından oluşturulan “otitik hidrosefali” yerine, ventrikülografide normal bulgularla karakterize intrakranial hipertansiyon durumunu tanımlamak için “hipertansif meningeal hidrops” (21)terimini kullandılar.Ayrıca Dandy(23), ventrikülografide ventriküllerde dilatasyon göstermediği intrakraniyal hipertansiyon belirtileri ve semptomları olan çok. Bu

nedenle Dyke ve Davidoff'un sonucunu doğruladı. Dandy, hastalığı tanımlamak için “beyin tümörü olmadan kafa içi basınç” terimini kullandı ve bu durum için tanı kriterleri öneren ilk kişi oldu (24). Ayrıca altta yatan patofizyoloji üzerine hipotez kurdu ve Beyin hacmindeki bir artıştan ziyade, serpral dolaşımdaki değişikliklerin, artan İKB'den sorumlu olduğunu öne sürdü.İİH'un metabolik endokrin patofizyolojik temeli tanıyan ilk yazar 1933'te Thomas (25) idi. Obez genç kadınların, BOS ve serebral dolaşım dinamiklerini etkileyen bazı endokrin bozukluklarından dolayı, muhtemelen bu yükselmiş İKB sendromunu geliştirmeye eğilimli olduğunu anlamıştı.

2.1.4. Nörolojik dönem

Bu belki de en az tanımlanmış olan dönemdir, ancak yaklaşık 1950'lerin sonundan 1980'lere kadar sürdü.1957'de Joynt ve Sahs(26), yüksek İKB sendromlu hastalardan elde edilen beyin biyopsi örneklerinde hücre içi ve hücre dışı ödem olduğunu göstermiştir. Steroid ajanların rolü ilk olarak 1960 yılında Lawrence (27) ve arkadaşları tarafından olarak tanımlandı ve 1964 yılında Walker ve Adamkevich (28) 24 olguyu dahil eden bir çalışmayı yayınladılar.Beyin dolaşımını etkileyen Millen (29) ve arkadaşlarının çalışmasında 1954'ten beri bilinen A Vitamini ve 1970'de Feldman ve Schlesinger (30) tarafından yapılan çalışmada yine vitamin A'nın İİH patogeneğinde önemli olduğunu tanımlandı.1955 yılında Foley (31), sonraki birkaç on yılda bu hastalığı tanımlamak için en yaygın kullanılan terim olan “BİH” terimini kullandı.Son olarak, bir aile insidansı ilk olarak obez kardeşlerde Buchheit (32) ve ark. tarafından yayınlandı. Bu çalışmanın konjenital ve hidrosefali ile bir bağlantısı olup olmadığını araştırmak için genişletildi (33). 1969'da Buchheit (34), hastalık süresinde görme bozukluğu agresif seyredebileceğini vurgulayarak “Benign ” kavramına itiraz etti. İlişkili olduğu patolojik durumun bilinmesine bağlı olarak “idiyopatik” veya “ikincil” intrakranial hipertansiyon adını önerdi.İronik olarak, son yıllarda “İİH” terim yüzyıldan önce Nonne tarafından bu sendromun isimlendirilmesi için kullanılan“PTS”ye değiştirildi (35).

2.1.5. Nörö-oftalmolojik dönem

1980'lerin ortasından günümüze kadar süren modern şemalaşmanın bu son dönemi de en kısa olanıdır.Nöroftalmolojik dönem, görme kaybının önemi konusunda artan farkındalık ve bir tedavi metod olarak optik sinir kılıfın dekompresyonu ile karakterize edilir.Bu gelişmede özel öneme sahip çalışmalar, Corbett ve ark (36) , 1982'de, Gutgold-Glen ve ark (37), 1984'te ve 1991'de Wall ve George va ark. (38) tarafından yapılmıştır.

2.2. Epidemioloji

Batı dünyasındaki yıllık İİH insidansı yaklaşık 0.9/100.000 kişidir ve kadınlarda 15-44 yaş arasında 3.5/100.000'dir (40-41). Bununla birlikte, insidansı lokasyona bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Örneğin, Japonya'da İİH insidansı sadece 0.03/100.000 iken, insidansın Libya'da 2.2/100.000 olduğu bildirilmiştir (40-41). Epidemiyolojik çalışmaların bir özeti tablo 2'de (39-47) görülebilir. Özellikle obezite gibi faktörler, bu çalışmalarda görülen farklı vakalarda rol oynayabilir. İİH mevcut obezite epidemisine paralel olarak insidansında artmaktadır (41). Geniş bir popülasyon çalışmasında, Durcan ve ark., 20 ila 44 yaş arasındaki obez kadınlar arasında İİH insidansını 100.000'de 19 olarak bulmuşlardır. Diğer popülasyon çalışmaları, İİH hastalarının büyük çoğunluğunun çocuk doğurma çağındaki obez kadınlar olduğunu onaylamıştır (40-43). Tanı sırasındaki ortalama yaş yaklaşık 30 yıldır (48). Daha az sıklıkla İİH çocuklarda, erkeklerde ve yaşlılarda ortaya çıkabilir (49-51). Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, farklı ülkeler arasında İİH'nin oldukça eşit prevalansını gösterse de, İİH'nin Asyalılar arasında daha az yaygın olduğunu gösteren birkaç çalışma vardır (39,55).

Tablo 2. İİH üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmaların özeti

ÇALIŞMA	İnsidans (100.000 / yıl)	ÜLKE
Radhakrishnan ve ark., 1984 (46)	1.7	Libya
Durcan et al., 1998 (42)	0.9	ABD
Radhakrishnan ve ark., 1993 (40)	0.9	ABD
Radhakrishnan ve ark., 1993 (47)	2.2	Libya
Yabe ve ark., 2000 (39)	0.03	Japonya
Craig ve ark., 2001 (41)	0,51	İngiltere
Kesler ve ark., 2001 (44)	0,94	İsrail
Carta ve ark., 2004 (45)	0,28	İtalya
Raoof ve ark., 2011 (43)	1.57	İngiltere

Bunun çoğunlukla bazı Asya ülkeleri arasındaki obezitenin azaldığı için düşünülmektedir. Son çalışmalar, İİH tanısı konmuş Asya hastalarında obezite

prevalansının düşük olduğunu göstermiştir (55, 56). Bu, Asyalılar arasında İİH gelişiminde obezitenin büyük rol oynayamayacağını göstermektedir.

2.3. Patogenez

Yüzyıldan fazla bir süredir tanınmasına rağmen, İİH patogenezi hala belirsizliğini koruyor. Yüksek İKB net bilinen bir bulgudur ancak İİH 'de İKB'ı yükselten mekanizma belirsizdir. Parankimal ödem, artmış serebral kan hacmi, aşırı BOS üretimi; venöz drenaj rezistansı ve bozulmuş BOS resorpsiyonu gibi önerilen birkaç mekanizma vardır (58). Son yıllarda, inflamatuvar faktörlerin olası katkısı da tartışılmıştır (59-60). Tek bir teori, kapsamlı bir cevap verememiştir ve İİH 'un kesin nedeni hakkında fikir birliği yoktur.

2.3.1. Parankimal ödem

Says ve Joynt, (61) İİH hastaların beyinde hücre içi ve hücre dışı ödemin mikroskopik bulguları hakkında kanıtlar bildirdi ve daha sonra bazı MR çalışmaları beyinde ödemin dolaylı bir kanıtını sağlayan beyin su içeriğinin (62) ve subkortikal beyaz maddede (63) su difüzyonunun arttığını ifade etmişlerdir.

2.3.2. Artmış serebral kan hacmi

Dandy, (64) ilk önce serebral kanın veya BOS'un hacminin bu durumda artırılabilirliğini varsaydı. Daha sonra bazı çalışmalar , (65,66) anestezi uygulanmış İİH hastalarında intrakarotid trace enjeksiyonu kullanılarak İİH'de artmış serebral kan hacminin varlığını destekledi.

2.3.3. Aşırı BOS üretimi

Aşırı BOS üretimi de öne sürüldü, ancak İİH'li hastalarda bulunan normal veya küçük ventrikül hacmi, BOS üretiminde artış olmadığını göstermektedir (67).

2.3.4. Azaltılmış BOS drenajı

Beyin omurilik sıvının drenajı kranial sinir sistemi ve kribriform plate yoluyla lenfatik sisteme gerçekleşir (68). Son zamanlarda farelerde, BOS'u derin servikal lenf nodlara boşaltabilecek dural sinüsleri kaplayan lenfatik damarlara sahip olduğu keşfedilmiştir (69). Bu son çalışma, uzun süredir merkezi sinir sisteminin lenfatik sistemden yoksun olduğu inancına itiraz ediyor. Ek olarak, yakın zamanda adlandırılan “glifatik yol”, subaraknoid boşluktaki BOS ile paravasküler yollar boyunca beyindeki interstisyel sıvı arasındaki sıvı alışverişinin olduğunu göstermektedir (Şekil 2) (70). Çocuklarda araknoid granülasyon agenezisi her zaman BOS'un artması ile sonuçlanmaz, bu da BOS'un alternatif yollarıyla drenaj olduğunu gösterir. İİH'de glifatik ve lenfatik drenajın rolünün çok sınırlı bir anlayışı vardır,

ancak bu yolların İİH patogeneğinde önemli bir yeri olabilir. Araknoid granülasyonları tarafından CSF emiliminde bir azalma, CSF çıkış direncindeki bir artışa veya subaraknoid boşluk ile superior sagittal sinüs arasındaki basınç gradyanındaki bir azalmaya bağlanabilir. Menenjitte sekonder gelişen hidrosefali'de araknoid granülasyonunun ve lenf hücrelerinin kan ürünleri veya fibrozis tarafından bloke edildiği için BOS drenajın direnci artışı ve dolayısıyla İKB yükselmesine neden olur (71). BOS dolaşımını ve emilimini değerlendirmek için tasarlanmış izotop yöntemleri ile İİH'lı hastalarda azalmış BOS emilimi de gösterilmiştir (72).

2.3.5. Artmış Venöz drenaj rezistansı

Transvers serebral sinüslerin distal kısmının darlığı ile ilgili artmış intrakraniyal venöz basınç, yakın zamanda büyük ilgi çeken bir başka önerilen İİH mekanizmasıdır (73-80,85-88). CSF araknoid granülasyonlar yoluyla intrakranial venöz sinüslere pasif olarak drene olmaktadır, baskın bir transvers sinüsün stenozu veya her iki transvers sinüsün stenozu, venöz drenajı bozabilir ve bu da beyin venöz hipertansiyonu ve bozulmuş BOS drenajına neden olabilir (Şekil 2). Bazı çalışmalar İİH hastalarında artmış intrakranial tansiyonun nedenlerden biri olarak araknoid granülasyonlara sekonder anormal şekilde venöz drenaj rezistansın artmasını gösterdi (81-84). Son zamanlarda çok sayıda yayında, bir transvers sinüs stenozu 'nun(TSS) İİH hastalarının çoğunda bulunduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, transvers sinüs stenozu artmış BOS basınca sekonder mi yoksa primer bir süreç olduğu belli değildir(86, 89, 90). Anatomik çalışmalar, transvers sinüs stenozunun septasyonlar veya büyük araknoid granülasyonlar varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (85). Ayrıca TSS'nin, transvers venöz sinüslerin distal kısmının kompresyona bağlı artan ICP'ye ikincil olarak gelişebileceği gösterilmiştir. Lomber ponksiyon veya BOS bypass prosedürü sonrası TSS'de tam bir gerilemesinin gözlenmesi bu teoriyi doğrulamaktadır (89, 90). İİH hastalarında sıklıkla gözlenen TSS'nun nedenine bakılmaksızın, endovasküler stentleme ile tedavi, genellikle venöz basınç gradyanının azalmasına neden olur ve böylece BOS drenajın iyileşme ve ardından İKB'da azalmaya neden olur (89-91). İİH hastalarında artmış İKB gelişiminde öne sürülen bir diğer mekanizma, serebral venlerdeki mikrotrombozun oluşmasıdır ve bu da BOS absorpsiyonunun bozulmasına neden olur (91,94).

2.4. Etyopatofizyolojisi

İİH için gerçek risk faktörlerini belirlemek, İİH tanısını koymada ve ayrıca hastalığın patofizyolojisini anlamada önemlidir. Bazen İİH papilödem olmadan migren özellikli kronik baş ağrısına benzer bir tablo gösterebilir. Bu hastalığın etiyolojisini açıklamak için çeşitli klinik durumlarla ilişkili olarak önerilen birkaç mekanizma vardır. Son yıllarda bazı inflamatuvar faktörler, natriüretik peptitler ve aquaporinler olası patogeneğ faktörleri olarak öne sürülmüştür.

2.4.1. Obezite ve kronik inflamasyon:

İİH'nın en güçlü ve en tutarlı risk faktörleri obezite ve kadın cinsiyettir. Kadınlar gibi, İİH'li erkekler de tipik olarak obezdir (96).Daniels ve ark.(98) Vücut kitle indeksi (VKİ) ile İİH riski arasında bir korelasyon olduğunu bulmuştur (99).Ayrıca, ciddi obez İİH hastalarında daha az obez hastalardan(100) daha ileri papilödem ve daha ciddi görme kaybı vardır ve bazı çalışmalara göre göreceli olarak küçük bir kilo kaybı bile görmeyi iyileştirdi (101).Her ne kadar obezite İİH ile açıkça ilişkili olsa da patofizyolojik mekanizması henüz belirlenememiştir. İntababdominal basıncın artmasına neden olan obezitenin, beyin venöz drenajının azalmasına yol açabileceği öne sürülmüştür (102). Çok yakın bir zamanda, bir pro-trombotik duruma yol açabilecek obezite ile ilişkili kronik enflamasyon İİH gelişiminde olası etiyolojik faktörlerden biri olarak ileri sürülmüştür (97). Obezite, proinflamatuvar bir durum olarak kabul edilir ve leptin ve interlökinler, makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1 / CCL2) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI1) dahil olmak üzere birçok adipokin ve çeşitli sitokinlerin ekspresyonunun artması ile ilişkilidir. Leptin seviyelerinin inflamatuvar bir durumda dalgalandığı tespit edilmiştir (103). Lampl ve ark. yaptığıbir çalışmada, obez İİH'lı hastaları ve obez olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, İİH'li obez hastalarda anlamlı derecede yüksek serum leptin seviyeleri bulmuştur (104). Ball ve diğ. VKİ ve yaş kriterleri korele ettikten sonra İİH hastalarında anlamlı derecede yüksek BOS leptin düzeyleri bulunduğu, ancak gruplar arasında serum leptin açısından anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir (105). Bununla birlikte Dhungana ve ark. sekiz İİH hastasının BOS leptininde sekiz kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulamamıştır (106). 14 farklı sitokin konsantrasyonunu analiz eden yakın zamanda yapılan bir çalışmada, İİH'nin, intratekal inflamatuvar bir sürecin varlığını destekleyen CSF'de yüksek IL-17 ve IL-2 seviyeleri ile ilişkili olduğu bulundu (107).İİH'nin patogenezi için uzun süredir devam eden hipotezlerden biri anormal A vitamini metabolizmasıdır (108). Bazı çalışmalar, İİH'li hastaların BOS'unda retinol seviyesinin yükseldiğini göstermekte (109,110). Adipoz dokusundan türetilmiş retinol bağlayıcı protein, adipoz dokusundan serbest salınır ve insülin duyarlılığının bir modülatörü olarak işlev görür (109).Obez genç kadınlar için İİH'nin kuvvetli eğilimi göz önüne alındığında, serum leptin ve diğer sitokinler ile yağ dokusu tarafından üretilen İİH patofizyolojisindeki moleküller ile karşılaştırıldığında CSF'nin gerçek rolünü aydınlatmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.2. Cinsiyet hormon disfonksiyonu

Ergenlik sonrası dönemde ve menopoz öncesi kadınlarda hastalığın baskın olarak görülmesi (96) ve ergenlik öncesi görülmemesi (111) nedeniyle İİH patogenezinde

cinsiyet hormonlarının rol oynadığı varsayılmaktadır. Bazı çelişkili raporlara rağmen (112, 113), cinsiyet hormonlarının disfonksiyonu İİH patogenezdaki rolü tamamen göz ardı edilemez. Birçok İİH'lı hastada menstrüel düzensizlik öyküsü vardı ve İİH'yi oral kontraseptif hapların kullanımıyla ve ayrıca polikistik over hastalığı ile ilişkilendiren vaka raporları vardır. (114,115). Polikistik over sendromu (PKOS), obezite, yüksek serum leptin seviyeleri ve düşük dereceli inflamasyona bağlı menstrüel ve ovulasyon fonksiyon bozukluğuna yol açan kronik endokrin bir durumdur. İİH nedeniyle başvuran kadınlarda PKOS sıklığının %39 (115) ile %57 (114) arasında olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla, bu oran genel toplumun PKOS prevalansından 5-8 kat daha yüksektir (116). Ayrıca İİH patogeneğinde seks hormonal disfonksiyonunun rolünü vurgulayan, İİH'nin abdominal obezite yerine, özellikle jinekoid tip obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (117).

2.4.3. Natriüretik peptidler

Skau ve ark. İİH'li 40 hastada İKB otoregülasyonunun disfonksiyonun olası bir nedeni olarak natriüretik peptid sistemini ileri sürülmüştür (118). Aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de ifade edilen bu natriüretik peptid sistemi, renin anjiyotensin-aldosteron sistemine karşı antagonize edici özellikleri olan yapısal olarak bağlantılı bir nöropeptid ailesi (NP) içerir. Aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de rolü olan ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine karşı antagonistik özelliklere sahip bu natriüretik peptid sistem yapısal olarak bağlantılı bir nöropeptidler (NP) ailesini içerir.

2.4.4. Aquaporinler ve anti-nöronal antikorlar

Membran su kanallarının aquaporin ailesinin (AQP) keşfi, beyindeki su homeostazının patofizyolojisi hakkında yeni bilgiler sağlamıştır (119-120). AQP'ler SSS ve gözdeki birçok hücre tipinin plazma membranında eksprese edilen geniş bir su kanalları ailesidir. Aquaporin 1 (AQP1) esas olarak suyun subaraknoid boşluğa salgılanmasından sorumlu koroid pleksustaki epitel hücrelerinde bulunur (121-122). Ventriküllerin vasküler pleksusu ve ependimal hücreleri de dahil olmak üzere merkezi sinir sistemindeki yaygın dağılımı ve kan-beyin bariyeri boyunca ve astrositik hücrelerde kritik lokalizasyonu nedeniyle suyun intra- ve ekstrakranial transportunda önemli bir fonksiyonel rol oynadığı varsayılmaktadır (123-124). Tamamen eksik veya değiştirilmiş AQP4 ekspresyonu olan transgenik farelerin birçok çalışması, serebral su transportunda AQP4 için önemli bir rol öne sürmektedir (125,126). AQP4 sitotoksik ödem gelişiminde ve vazojenik ödem sonucu fazla beyin suyunun absorpsiyonda önemli bir rol oynar. Bununla birlikte bu önemli preklinik sonuçlar nöromyelitis optika dışında, insan klinik hastalığına yansımamıştır (127). Bazı araştırmacılar AQP4'ün İİH ile herhangi bir ilişkisini gösterememiştir (128, 129).

2.4.5. A vitamini eksikliği

Yağda çözünen vitamin retinol (A vitamini) araknoid villus yapısını etkiler. Retinol eksikliği olan hayvanların çalışmaları artmış beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncını göstermiştir, ancak yapısal değişiklikler ile yükseltilmiş basınç mekanizması arasındaki ilişki kesin değildir (130). A vitamini eksikliği olan bebeklerde ortaya çıkan intrakranial hipertansiyonu olan ve replasman tedavisi ile düzelen vakalar bildirilmiştir (131). Yükselmiş serum retinol konsantrasyonları, bazı idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon vakalarında rapor edilmiştir, ancak gerçek hipervitaminozda gözlenen seviyelerde değildi. Bu bulgu, retinolmetabolizmasındaki spesifik olmayan bir değişikliğin idiyopatik intrakranial hipertansiyona katkıda bulunduğunu göstermiştir (132). Son zamanlarda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastaların CSF'deki retinol konsantrasyonlarında önemli artışlar rapor edilmiş olup serumda bu artış gözlenmemiştir (133, 134).

2.5. Bulgu Ve Belirtiler

İİH tablosunda başlıca yakınmalar baş ağrısı, geçici görme kayıpları, binoküler horizontal diplopi, nabız ile senkron tinnitus, başlıca bulgular ise papilödem, görme kaybı, görme alanı defekti ve abduzens paralizisidir. Başta fasial olmak üzere diğer kranyal sinirler de seyrek olarak tutulabilir. Baş ağrısı en tutarlı semptomdur ve hastaların % 68-98'inde görülmektedir. Genelde hastayı hekime getiren ana yakınmadır. Baş ağrısının özellikleri migren veya gerilim tipi baş ağrısını düşündürebileceği gibi bazen KİBAS düşündüren, öksürük ve valsava manevraları ile şiddetlenme şeklinde de olabilir. Saplanıcı tipte, seyrek ataklarla seyreden, allodini eşlik eden formlar da bildirilmiştir. Fotofobi, bulantı, tinnitus, ense ve boyun ağrısı da sıklıkla yakınmalara eşlik edebilmektedir. Meninkslerin, V, IX, ve X kranyal sinirlerin artmış basınca sekonder olarak gerilmesi baş ağrısına yol açtığı düşünülmektedir (135-136). Baş ağrısı İİH'lu hastaların hemen hemen hepsinde (% 90 -% 94) görülür ve bunlar karakteristik olarak basınçlı, zonklayıcı, retro-oküler ağrı ile birlikte görülür ve bulantıya eşlik edebilir. Papilödem %95 olguda bilateral, %5 kadarında ise unilateraldir. Papilödem ya da artmış kafa içi basıncı nedeniyle optik disk şişmesi; diskin elevasyonu, sınırların silinmesi, peripapiller halo, sinir lifi tabakasının disk kenarını geçen damarlarca bulanıklaşması, venöz distansiyon, peripapiller kanamalar, eksüda ve pamuksu görünüm ile karakterizedir. Son yıllarda papilödem olmadığı halde BOS basıncının artmış olabildiği kronik günlük baş ağrılı olgular giderek artan sayılarda bildirilmiştir. İKB 250 mmH₂O üzerine çıktığında gözdindeki venöz pulsasyon genelde kaybolur. Optik koherans tomografi (OCT) gerçek ve yalancı papilödemden ayırt etmekte de çok önemlidir (137). Görme kaybı, PTS'nin en korkulan sekelidir ancak bu sendromdaki görme kaybının çoğu geçicidir ve hastaların yaklaşık % 68-85'inde görülür. Fasiyal sinir trasesine uyan allodini ve retrooküler ağrı diğer baş ağrısı tiplerinden ayırt edilir (136, 138). Anekdotik vakalar dışında, İİH'li tüm hastalarda papilödem görülür ve baş ağrısı olmadan nadiren tespit

edilebilir (139, 142).Eğer tedavi edilmezse, progresif görme kaybı ve optik atrofi nedeniyle körlüğe neden olabilir (140-141).Görme kaybının gelişimi için risk faktörleri şunlardır: erkek cinsiyet (143), ergenlik (144,145), 40 yaş ve üstü hastalar (146), uyku apne sendromu (147), siyah ırk (148) ve morbid obezite (149).Görme kaybı, İİH'nın en tehlikeli sonucudur, ancak bu çoğu zaman geçicidir ve hastaların yaklaşık % 68-85'inde görülür (150-153). Tek taraflı veya asimetrik papilödem bildirilmiş vakalar da vardır (152, 153). Uzun süreli artmış kafa içi basıncı nedeniyle hipofiz bezindeki mekanik baskı “boş sella” sendromuna neden olur. Optik kiazmanın ve optik sinirin “boş sella”ya disloke olması , hastalarda görme bozukluğuna neden olabilir. Bu dislokasyon asimetrik olursa papilödem asimetrik olabileceği öne sürülmüştür (154).Bazı hastalarda vertigo, düşük frekanslı sesleri duyamama, pulsatil tinnitus(155, 156) spontan otore ya da rinore, ense veya sırt ağrısı ve diplopipsödötümör serebride görülebilen diğer yakınmalardır (157-160). Baş ağrısı olan hastalarda BOS basıncının 250 mmH₂O'nun üzerinde olması psödötümör serebri tanısı desteklemektedir(141). BOS basıncı 200 ile 250 mmH₂O arasındaki olgularda ve n.abducens paralizi, papilödem, pulsatil tinnitus, beyin MRG'de transvers sinüs kalibrasyonunun ince olduğu,empty sellaveya optik sinir kılıfın etrafında subaraknoidal BOS mesafenin genişlemesinden en az birinin eşlik etmesi günümüzde İİH tanısı için yeterli olarak tanımlanmıştır (161).

Tablo 3. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanısı için modifiye Dandy kriterleri (161)

1. Eğer bulgu veya belirtiler varsa,sadece yaygın intrakranyal hipertansiyonu veya papilödemi göstermelidir.
2. İntrakraniyal basınc lateral dekubitus pozisyonunda yüksek(>250 H₂O) bulunmalıdır.
3. BOS incelemesi normaldir.
4. Tipik vakalar için MRG'de veya kontrastlı BT incelemesinde hidrosefali, kitle , yapısal veya vasküler bir lezyonun kanıtı yoktur,diğer tüm hastalar için MR venografi yapılmalıdır.
5. İntrakranyal hipertansiyonun başka bir nedeni gösterilememiştir.

2.6. Tedavi

İİH'deki tedavinin iki amacı var, yükselen İKB semptomlarını, özellikle baş ağrılarını hafifletmek ve görme kaybının önlenmesidir. Genel öneriler arasında potansiyel katkı sağlayan faktörlerin (kilo alımı ve şişmanlık, ilaç kullanımı, anemi ve obstrüktif uyku apnesi), kilo kaybı ve tıbbi baş ağrısı yönetimi dahil olmak üzere değerlendirilmesi ve tedavisi yer almaktadır.Acil tedavi öncelikle semptomların süresine, görsel fonksiyonun değerlendirilmesine ve hasta özelliklerine

dayanır.Yükseltilmiş İKB'nin tedavisi, semptomların ve bulguların kısa süreli iyileşmesinde sıklıkla etkili olan tanısallomber ponksiyonla başlar. İlginçtir ki, bazı İİH hastalarda genellikle tek bir lomber ponksiyondan sonra kalıcı klinik remisyongelişir, bu da daha fazla tıbbi veya cerrahi tedaviye olan ihtiyacı ortadan kaldırır (187).Kalıcı semptom ve bulguları olan hastalar, tıbbi ve cerrahi yaklaşımlar kullanılarak tedavi edilebilir, ancak şu anda bu tedavileri prospektif olarak değerlendiren ve karşılaştıran büyük randomize kontrollü çalışmalardan hiçbir sonuç alınmamıştır.Kilo kaybı, aşırı kilolu ve obez İİH hastalarının tedavisinin kritik bir parçasıdır. Genellikle hafif bir kilo kaybı (toplam vücut ağırlığının yaklaşık% 5-10'u) semptom ve belirtilerde iyileşme için gereklidir, ancak agresif kilo kontrolünün obez İİH'nin genel yaşam kalitesini arttırmada etkili bir yol olması muhtemeldir. hastalar.

Kilo kaybı aşırı kilolu ve obez İİH hastalarının tedavisinin önemli bir parçasıdır. Semptomlarda ve belirtilerde düzelme için genellikle sadece ılımlı bir kilo kaybı (toplam vücut ağırlığının yaklaşık% 5-10'u) gereklidir, ancak agresif kilo kontrolünün obez İİH hastaların genel yaşam kalitesini arttırmada etkili bir yoldur (173). İİH'lu 25 obez kadının yakın tarihli bir çalışması, kilo kaybının sadece baş ağrısını ve papilödemeyi değil aynı zamanda İKB'ı da azalttığını göstermiştir (174). Kilo kaybı genellikle etkili bir kısa süreli tedavi değildir ve bu nedenle genellikle diğer tedavilerle kombinasyon halinde başlamalıdır. Bununla birlikte, obez veya aşırı kilolu hastalar için uzun süreli tedavide kilo kaybının önemini vurgulamak ve kilo dalgalanmalarını önlemek, nüks riskini en aza indirmek için önemlidir (169).Bariatrik cerrahi morbid obez İİH hastalarında, kilo verme girişimlerinin başarısız olduğu veya obezitenin diğer tıbbi morbiditelerinin halihazırda bir arada bulunduğu durumlarda yapılmış olan iki çalışmada (175, 176) bariatrik cerrahinin İİH üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir.

Asetazolamidgibi karbonik anhidraz inhibitörleri, İİH için klasik olarak reçete edilen ana tıbbi tedavidir Asetazolamid insanlarda BOS üretimini azaltır ve bu nedenle etkinliğini destekleyen herhangi bir kanıt bulunmamakla birlikte, her zaman İİH için tercih edilen tedavi olarak kabul edilmiştir (177).İİH tedavisi için, özellikle baş ağrılarının tedavisi için, topiramat (zayıf karbonik anhidraz inhibe edici özelliklere sahip) da önerilmiştir (178).

Oral steroidler, geçmişte İİH için bir tedavi olarak kullanılmıştır, ancak bu hasta popülasyonunda açıkça istenmeyen, kilo alımı gibi önemli uzun vadeli yan etkileri ile ilişkilidir ve bu nedenle reçete edilmemelidir. Yüksek dozda intravenöz steroidler, zaman zaman fulminan İİH'den hızlı progresif görme kaybı olan hastalarda daha kesin bir tedavi organize edilirken hala kullanılmaktadır (179).Hastalığın fulminan başlangıcı olan hastalarda veya diğer tedaviler progresif görme kaybını önleyemediğinde cerrahi gereklidir. Görme bozukluğu olan ancak çok az baş ağrısı çeken veya baş ağrısı olmayan papilödem hastalarında, optik sinir kılıfı fenestrasyonu (OSKF) sıklıkla tavsiye edilirken, görme kaybı, papilödem ve baş

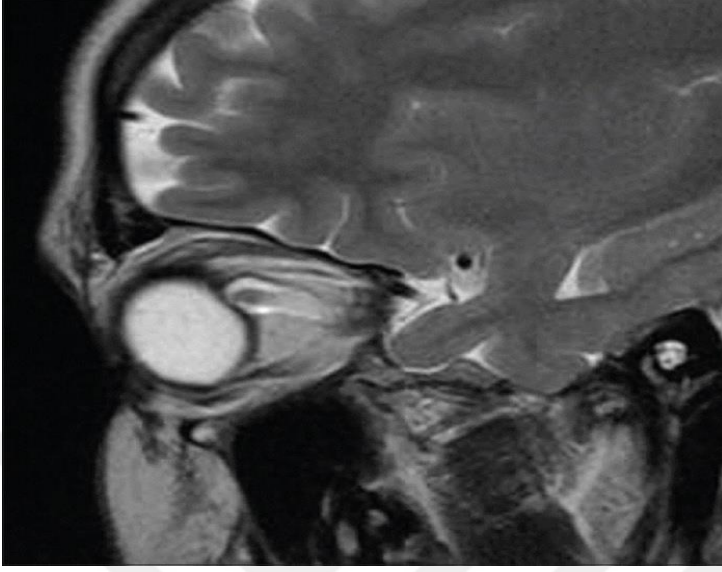
ağrısı olanlarda ventrikülo- (VP) veya lumbo-peritoneal (LP) şant tercih edilir (179 -186).Günümüzde, genel olarak, transvers venöz sinüs darlığının stentleşmesinin İİH olan bireysel hastalarda, serebral venöz basıncında bir azalmaya ve bir iyileşmeye yol açtığı kabul edilmektedir (170, 171, 172). Bununla birlikte, endovasküler venöz sinüs stentleme, stent göçü, venöz sinüs perforasyonu, stent trombozu, subdural kanama ve stentin hemen proksimalinde stenoz gelişimi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

2.7. Radyolojik Tanı Kriterleri

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR-venografi (MRV) incelemeleri İKB artışı yapabilecek diğer nedenleri dışlanması için gereklidir (164,165). Artmış İKB'ye bağlı olduğu düşünülen ve yeni kriterlerde yerini alan boş sella, glob posteriorunda düzleşme, optik sinirin artmış tortiozitesi ileberaber olan veya olmayan perioptik subaraknoid aralıkta genişleme (168) ve transvers sinüs stenozu bulgularından en az 3'ünün olması papilödemsiz olgularda İİH tanısını desteklemektedir. Birçok insanda sağ transvers sinüs dominanttır ve bu nedenle asimetrinin patolojik anlamı yoktur. Tonsiller ektopi (Chiari I malformasyonu) sık görüldüğü bildirilse de spesifik değildir (166-167). Altta İİH'li olgularda izlenebilen çeşitli MRG ve MR-Venografi bulguları gösterildi:



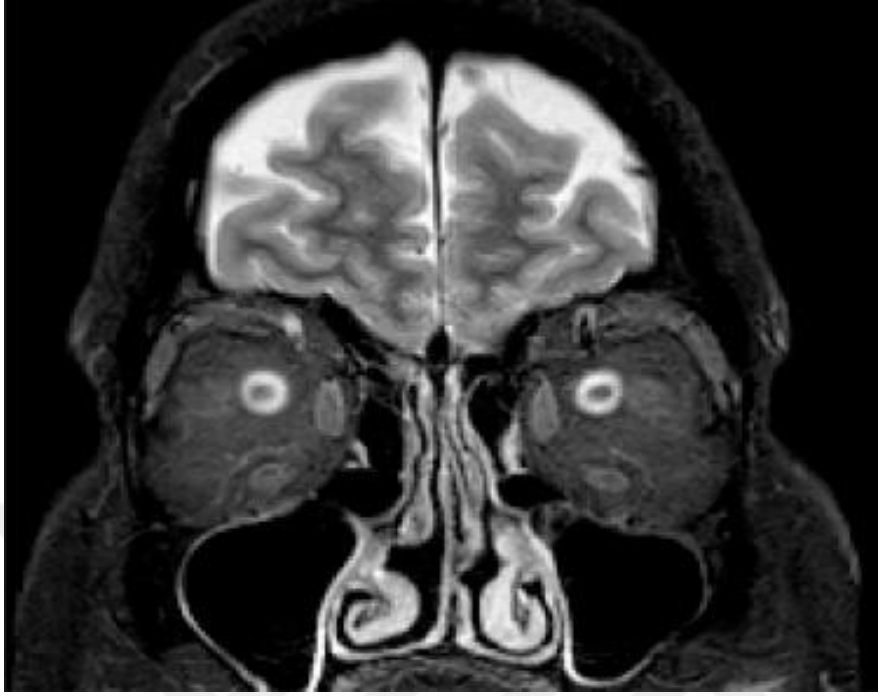
Şekil 1. T2 sagittal görüntü. İİH'li 36 yaşında bir kadında kısmen boş sella göstermektedir. Hipofiz bezi konkav bir üst kenara sahiptir ve sella tabanı boyunca belirgin bir şekilde düzleşir ve sella'nın geri kalanı BOS ile doldurulur.



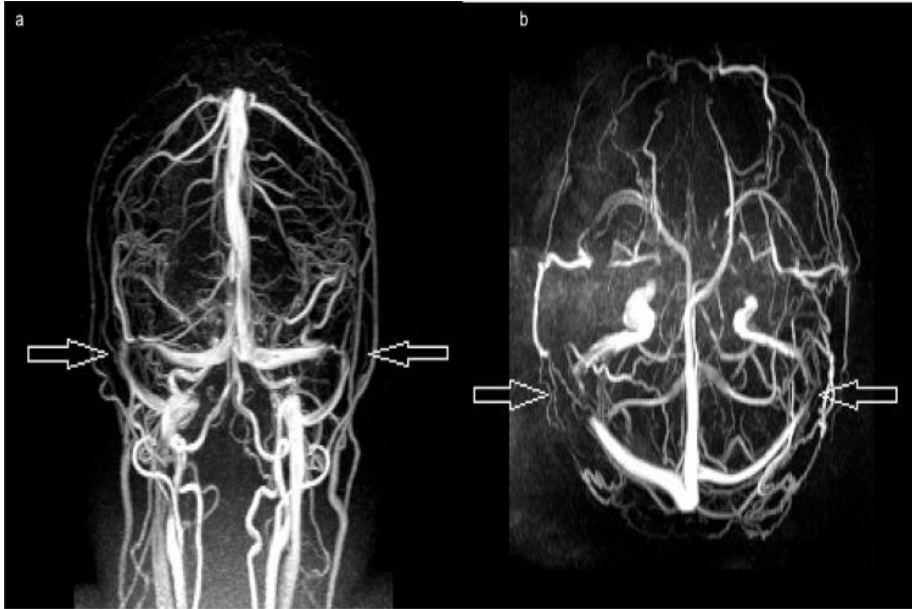
Şekil2. Giderek görme alanında konsantrik daralma şikayeti olan 38 yaşında İİH tanılı erkek hastada sagittal T2A görüntüde glob posteriorlarında düzleşme izlenmektedir.



Şekil3.Baş ağrısı ve ara sıra kulak çınlaması şikayeti olan 27 yaşında İİH tanılı bir kadın hastada T2 sagittal görüntüde optik sinir kılıf kompleksi vertikal tortiozite göstermektedir. BOS'un artan hacmi ve basıncı optik sinir kılıfı kompleksinin kivrılmasına neden olur.



Şekil4. Kırk bir yaşında, retro-orbital ağrısı olan İİH tanılı kadın hastanın koronal T2A görüntüde optik sinir subaraknoidal mesafe genişlemiştir.



Şekil5.İİH'li hastada transvers ve sigmoid sinüslerin birleşme yerindeki bilateral transvers sinüs stenoz ile uyumlu olabilecek (beyaz oklar) MR venografi MIP görüntüleri.

2.8. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Difüzyon, bir maddenin moleküllerinin veya atomlarının, başka bir maddenin molekülleri veya atomları arasındaki karşılıklı penetrasyonudur ve bu süreç, tutulan hacim boyunca maddelerin konsantrasyonunun kendiliğinden dengelenmesine yol açar. Diffüz ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri (DA MRG), çeşitli patolojik süreçlerle önemli ölçüde değiştirilebilen, su protonlarının rastgele mikroskopik hareketine bağlı olarak bir kontrast görüntü sağlar. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DA MRG), su moleküllerinin rastgele (Brownian) hareketini görselleştirmenize ve ölçmenize izin verir. Difüzyon 2 şekilde gerçekleşir:

- 1) Su moleküllerinin Brownian hareketi tüm yönlerde nispeten sınırsız olduğunda, difüzyon **izotropiktir**, yani su moleküllerinin herhangi bir kısıtlama olmaksızın her yöne eşit dağılım göstermesi halidir. Örneğin gri cevherde difüzyon izotropiktir.
- 2) Bir veya daha fazla yönde difüzyon kısıtlaması varsa, suyun hareketi **anizotropik** hale gelir. Örneğin Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir.

Difüzyon katsayısı: Moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Hücre içi boşluktaki suyun difüzyonunun, çeşitli doğal bariyerlerin (nükleusun zarları, organellerin) mevcudiyetine bağlı olarak hücre dışı alandan daha sınırlı olduğuna inanılmaktadır. Hücrel membranlar, organeller, vasküler yapılar, aksonal silindirler doğal olarak difüzyonu sınırlayarak difüzyon katsayısını etkileyen faktörlerdir. Hücre zarlarının geçirgenliğinde bir değişikliğe yol açan patofizyolojik süreçler, su moleküllerinin difüzyonunda da bir değişikliğe neden olarak DWI üzerinde saptanabilir ve difüzyon katsayısının (ADC) hesaplanmasında ölçülebilir (199). Difüzyon hareketlerini görüntülemek için her hangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradyentler gereklidir. Bunun için SE sekansında 180 derece radyofrekans pulsu göndermeden önce ve sonra güçlü gradyentler uygulanır. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, büyüklüğü eşit ve ters yönde olan iki ek gradyan puls sekans ile T2 ağırlıklı seri sekansı kullanır (203). Çeşitli puls sekanslara dayanarak MR difüzyon görüntüleri elde edilebilir. Beş tip DWI sekans ayırt edilebilir (203):

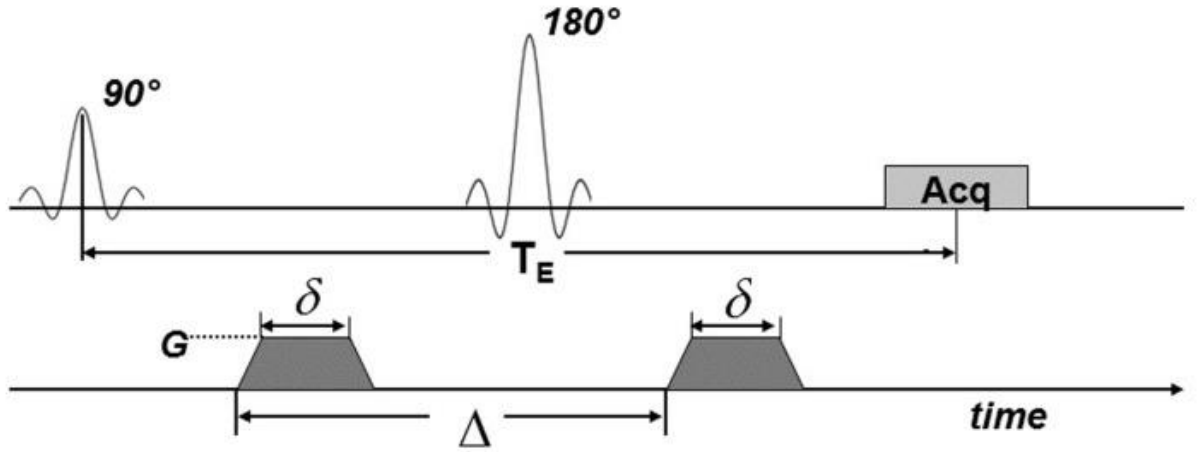
- 1) **Spin Echo DWI:** Bu, yüksek bir sinyal / gürültü oranına sahip homojen bir sekans olma avantajına sahip, uzun bir görüntü elde etme süresine sahip olan basit bir spin eko sekansdır .
- 2) **SS-EPI (Steady-State Echo planar):** Bu, T2-ağırlıklandırmada planar eko (çift impuls: 90 ve sonra 180 derece) olan hızlı spin eko sekansdır. Sinyal / gürültü oranı ve görüntü elde etme süresi, büyük manyetik duyarlılık artefaktları ortaya çıkmasına rağmen tatmin edicidir. Bu bizim deneyimizde en çok kullanılan görüntüleme sekansdır.

3) **MS-EPI (MultiShot Echo planar)**: Bu bir eko-planar sekansdır ve artefaktlara karşı daha az duyarlıdır, uzamsal çözünürlüğü artırır, ancak daha uzun bir görüntü edinme zamanına sahiptir;

4) **SS-FSE (Single Shot Fast Spin Echo)**: Edinme süresi ve uzamsal çözünürlük, birçok görüntünün elde edilmesi avantajına sahip olmasına rağmen aynıdır; hızlı spin eko “single shot” T2 ağırlıklı MR sekansdır . Edinme süresi ve uzamsal çözünürlük, birçok görüntünün elde edilmesi avantajına sahip olmasına rağmen, T2 ağırlıklı sekans ile aynıdır aynıdır;

5) **SS-FP DWI (Steady-State Free Precession)**: Bu, yağ doygunluğuna sahip bir eko gradyan görüntüleme sekansıdır. b-faktörün değerin düşük olması kalitatif analiz gerçekleştirmeye sağlar.

Single shot EPI sekans.



Şekil6: Single shot EPI sekans (203).

Şekil 9’da Single shot EPI sekans gösterilmiştir. Bu sekansta T2 benzeri puls dizaynı var : 900 ve 1800 RF pulslar ayrıca TR=8000 ms e TE=60 ms’dir.Yani Difüzyon MR görüntülemeye görüntüler T2 sekans üzrinden yapılmaktadır. T2 sekanstan en önemli farkı 1800 RF pulsdan önce ve sonra Difüzyon gradientlerin (DG) uygulamasıdır . DAG’de kimyasal kayma artefaktlarını ortadan kaldırmak için daima yağ dokusundan gelen sinyallerin bastırılmasını gerektirir.

DG protonların su molekülleriyle birlikte kaotik termal hareketinden kaynaklanan MR sinyalinin fazındaki mikroskobik değişikliklerin algılanmasını sağlar.Sonuç olarak, elde edilen görüntüler, kullanılan gradientler ile aynı yönde olan suyun moleküler hareketine daha duyarlıdır. DG protonların su molekülleriyle birlikte kaotik termal hareketinden kaynaklanan MR sinyalinin fazındaki mikroskobik değişikliklerin algılanmasını sağlar.Sonuç olarak, elde edilen görüntüler, kullanılan gradientler ile aynı yönde olan suyun moleküler hareketine daha duyarlıdır.Gradientlerin verileri ve göstergeleri b-faktörünü (Difüzyon faktörü)

kodlar, bu da diffüz ağırlıklı görüntünün kontrastını belirler ve gradientlerin süresi, amplitüdü ve gradientler arasındaki mesafe gibi faktörlere bağlıdır. Yani b-faktor DG gücünü belirler (199). b-faktör aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$b = \gamma 2 G \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

b – difüzyon faktörü (s/mm²)

γ - giromanyetik oran

G - Difüzyon gradientin amplitüdü

δ - Difüzyon gradientin süresi

Δ - iki difüzyon gradient arasındaki aralık.

b-faktörü görüntülerin suyun difüzyonuna duyarlılığını belirler. b-faktörün değerleri ne kadar yüksekse, difüzyon ağırlıklı görüntüler de o kadar hassastır. Eğer DWI görüntülerini sıfır b-faktörü ($b=0$ s / mm²) ile kullanırsak, yani herhangi bir gradienti uygulamasak, bu durumda T2 STİR görüntülerde olduğu gibi kontrasta sahip bir görüntü elde edeceğiz. (200) b-faktörün değeri 0 ila 1000 s / mm² arasında arttıkça, difüzyon etkisi artar. Düşük b faktörlü görüntülerde sınırlı(kısıtlı) difüzyona sahip dokulardan gelen sinyalin yoğunluğu düşük olacak ama $b = 1000$ s / mm² görüntülerde aynı dokulardan gelen sinyal artacaktır. Yani sınırlı(kısıtlı) difüzyona sahip dokulardan gelen sinyalin b-faktörü ne kadar yüksek olursa, difüzyon etkisine bağlı olarak görüntü kontrastı o kadar yüksek olur ($b=0$ s / mm² için bir hipointens sinyal ve $b = 1000$ s / mm² için hiperintens bir sinyal.). Sınırsız (serbest) difüzyona sahip dokularda, bunun tam tersidir. Düşük b faktörlü görüntülerde, sinyalin intensitesi yüksek olacak ama yüksek b-faktörü olan görüntülerde intensitesi düşüktür ($b=0$ s / mm² için bir hiperintens sinyal ve $b = 1000$ s / mm² için hipointens bir sinyal). Tipik difüzyon ağırlıklı görüntüleme protokolü, tüm difüzyon duyarlılaştırıcı gradyanların kapatılmasıyla elde edilen bir b0 görüntüsünün üretilmesi ile başlar.

Bundan hemen sonra, farklı yönler boyunca difüzyona karşı duyarlı hale getirilmiş bir dizi kaynak (ham) görüntüsü üretmek için ayrı ayrı ve çeşitli kombinasyonlarda difüzyon gradyanları uygulanır. En az üç kaynak (ham) görüntü elde edilmelidir. Bunlar x, y ve z eksenleri boyunca olabilir. Bireysel kaynak (ham) görüntüleri genellikle ayrı ayrı değerlendirilmez, tek bir final görüntüye birleştirilir. Bu birleşik görüntüler, çeşitli isimlerle bilinir: difüzyon ağırlıklı görüntüler, izotropik görüntüler veya trace görüntüleri. (201)

DG üç farklı yönde uygulanıyor (X,Y ve Z yönlerde). Bu üç yönde (X,Y ve Z yönler) uygulanan DG elde edilen değerlerin küp köküyle ilgili bir formül

uygulanarak ve sonuçta alınan değerden normalde baktığımız **Trace** veya **difüzyon ağırlıklı görüntü** elde etmiş oluruz (203).

$$S_{DWI} = \sqrt[3]{S_x S_y S_z} = S_0 e^{-b(D_{xx}+D_{yy}+D_{zz})/3} = S_0 e^{-b(D_{trace})/3} = S_0 e^{-b \cdot ADC}$$

S_0 - b_0 görüntünün sinyal intensitesi

S_{DWI} - Difüzyon ağırlıklı görüntünün sinyal intensitesi

D_x, D_y, D_z - X, Y ve Z eksenlerde olan özgül difüzyon katsayıları

X, Y ve Z yönlerde uygulanan DG değerlerinden elde edilen sinyal intensiteleri uygulandıktan sonra alınan görüntü **Trace görüntü** veya **Difüzyon ağırlıklı görüntü** (DWI) olarak adlandırılır. Trace görüntü farklı yönlerde difüzyona duyarlı ham görüntülerinin ortalaması

2.8.1. ADC (Apparent diffusion coefficient) - Görünür difüzyon katsayısı

DWI görüntümler T2 bazlı görüntüler olduğu için T2'de parlak olan oluşumlar DWI görüntülerde de parlak çıkmaya eğilimli olabilir. Dolayısıyla DWI görüntülerde olan hiperintens odak gerçek difüzyon kısıtlaması bağlı mı yoksa bu T2 parlamasının etkisi mi değebilmek için mutlaka DWI görüntüler ADC haritası ile beraber değerlendirilmesi gerekir. ADC haritası DWI sekansından T2 parlama etkisi ortadan kaldırılması ile bilgisayar tarafından oluşturulmuş bir görüntüdür (203). Bir Trace DW görüntüsündeki her vokselin sinyal intensitesi (S_{DWI}) ADC değeriyle ters orantılıdır. DWI görüntülerde difüzyonu kısıtlayan lezyonlar (enfarktlar, apseler, vb.) ADC'yi düşürür ve parlak görünür. Ve tam tersine, serbest difüzyona dolayısıyla yüksek ADC'ye sahip olan alanlar (örn.: beyin omurilik sıvısı) olan siyah görünür (205). T2 etkileri ("T2-shine-through" and "T2-black-out"), görünür difüzyon katsayılarının ("ADC Haritası") saf parametrik görüntüsünü oluşturmak için DW görüntüsünden matematiksel olarak çıkarılabilir. ADC haritasının hesaplaması için DWI sekansın 2 görüntüleme yani b-faktörünün en az 2 farklı değer gerekiyor. İlk kez, sadece T2 ile ağırlıklandırılmış yani $b = 0 \text{ s / mm}^2$ olan bir görüntü elde edilir. İkinci bir görüntü, mesela beyin dokusu için $b = 1000 \text{ s / mm}^2$ olan görüntü alınır. ADC Haritası trace-DW görüntüsünün (S_{DWI}) sinyali b_0 görüntüsündeki olan sinyale (S_0) bölerek ve logaritmaları olarak oluşturulur:

$$S_{DWI} = S_0 e^{-b \cdot ADC} \Rightarrow ADC = -\frac{1}{b} \ln \left(\frac{S_{DWI}}{S_0} \right)$$

S_{DWI} - Difüzyon ağırlıklı görüntüde olan sinyal intensitesi

S_0 - b_0 görüntüde olan sinyal intensitesi

b – difüzyon sensitif faktör

ADC – Görünür Difüzyon Katsayısı

Sinyal intensitesi ADC haritasında Trace-DW görüntüsünün tam tersidir. Kısa ADC değerlerine sahip (stroke gibi) dokular siyah görünürken, uzun ADC değerlerine sahip BOS gibi dokular parlak görünür (202).

2.8.2. Diffüzyon ağırlıklı MRG'nin diğer kullanım alanları

Kas iskelet: Genellikle kas-iskelet sistemi lezyonlarının yüksek b değerine sahip bir SS-EPI (600'den fazla) kullanılarak değerlendirildiğini belirtmek gerekir. Kemik tümörlerde de olduğu gibi yumuşak doku tümörlerinde DWI sekansı malign ve benign tümörlerin ayırt etmede yardımcı olur (örn. Malign tümörlerde ADC değeri düşük olur).ADC haritası dejeneratif ve romatizmal hastalık arasında ayırım yapmakta zorluklar ortaya çıkarsa, tanıya yardımcı olabilir. ADC değeri genellikle inflamatuvar hastalıkta daha yüksektir (188). DWI travma ve anterior çapraz bağ rekonstrüksiyonu sonrası tibial tünelin postoperatif muayenesinde yararlı görünmektedir.(189)Malign vertebral çökme fraktüründe kırık, malign hücrelerin tutulumu ile ilgilidir. Niteliksel olarak, 6 ay sonra DAG'de anormal persistan hiperintensite, patolojik çökme kırığı olduğunu düşündürmektedir. Kantitatif olarak ADC değeri % 100 duyarlılık ve % 93 özgüllük ile malign çökme kırıklarında belirgin olarak daha düşüktür (190). Karaciğer hastalıkları: DW-MRG, intravenöz gadolinyum bazlı kontrast ajanları alamayan, renal fonksiyon bozukluğu olan onkolojik hastalarda özellikle değerli olabilir. (191,192). DW-MRI sekansı karaciğer lezyonlarının karakterizasyonunda yararlıdır. Genel olarak ADC değerler benign lezyonlarda daha yüksek ve malign karaciğer lezyonlarında daha düşüktür (193). Yüksek b-değerlerinde DWI normal karaciğer parankiminden düşük bir arka plan sinyali sağlar ve böylelikle fokal karaciğer lezyonlarının saptanmasını arttırarak, arka plan karaciğer ve lezyonlar arasında artan kontrast ile sonuçlanır (194). DWI fokal karaciğer lezyonu tespiti için yararlıdır ve intravenöz kontrast alamayan hastalarda istenen bir araçtır. Hepatik maligniteler için sistemik ve lokal tedaviler alan hastalarda, DWI tedavi yanıtını izlemek ve prognozu öngörmek için klinik bir araç olarak görev yapar. DWI ileri kolorektal kanserli hastalarda anti anjiyojenik tedavi ile kombine kemoterapinin karaciğer metastazı üzerindeki etkilerini tespit edebilir (195). İnflamatuvar barsak hastalıkları: Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme, oral preparat veya intravenöz kontrast uygulanamayan hastalar için uygundur. Ek olarak, serbest nefes alma modundaki hareket artefaktların azaltılması ile hızlı bir şekilde ele geçirilmesi, çocuklarda ve zayıf hastalarda daha fazla tolere edilebilirdi. (196-197).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma kapsamı

Bu çalışma 01.01.2016 ile 01.01.2019 tarihleri arasında IIH tanısı almış hastaların patogenezinde serebral ödemin ilişkisini değerlendirilmesi amacıyla Difüzyon ağırlıklı görüntülemesi olan olgular üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma

için, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınmıştır.

3.2. Olgu seçimi ve hastalar

Hastalar ilk olarak PACS (picture archiving communication systems) sistemine bağlı dijital arşivde “idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon” anahtar kelimeleri aranarak retrospektif olarak tarandı. 87 hasta retrospektif olarak belirlendi. Çalışmaya sadece revize Dandy kriterlerini karşılayan İİH tanısı almış ve 18 yaşın üstündeki hastalar dahil edildi (n = 67). Bunlardan 22 hasta aşağıdaki kriterleri nedeniyle çalışma dışında bırakıldı: serebral vasküler hastalık (n = 5), kafa travması öyküsü (n = 1), nörolojik veya psikiyatrik hastalık (n = 3), Primer beyin tümörü (n = 1), beyin metastazı (n = 1), kronik karaciğer hastalığı (n = 5), alkol veya uyuşturucu bağımlılığı (n = 2). Ek olarak, DWI olmadığından 3 hasta ve DWI'ları belirgin artefaktlara sahip olduğundan 1 hasta çalışma dışında bırakıldı. Kırkbeş İİH tanısı almış hasta (5 erkek, 40 kadın; ortalama yaş $[\pm \text{SD}]$, 35.1 ± 5.3 yıl) çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hepsinde bir veya daha fazla MR bulgusu [optik sinir subaraknoidal mesafe genişlemesi (34/45), prelaminar optik sinirin göz içi protrüzyonu (21/45), optik sinirin tortiozitesi (36/45) ve kısmen boş sella (33 / 45)] İİH teşhisini destekledi. Tüm İİH hastalarında ortalama CSF açılma basıncı 200 mm H₂O'dan yüksekti. Nörolojik ve diğer hastalık öyküsü olmayan yaşı ve cinsiyeti ile hasta grubuyla eşleşen başka sebeplerle MR tetkiki yapılmış ve patoloji saptanmayan 45 olgu, kontrol grubu olarak seçildi.

3.3. MRG çekim protokolü

MR incelemeler supin pozisyonunda tüm incelemeler 1,5 T ve 3 T (Achieva, Philips, Netherlands) MRG cihazlarıyla yapılmıştır. Standart kafa koili kullanıldı. MRG protokolü aşağıdaki sekansları içermektedir:

1. Aksial T1 A spin-eko (SE) sekansı (TR / TE=623/15; kesit kalınlığı 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)
2. Aksial T2A fast spin-eko (FSE) sekansı (TR /TE=3000/80; kesit kalınlığı, 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)
3. Aksial FLAIR sekansı (TR/TE =9000/90; kesit kalınlığı, 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)
4. Koronal T2A T2A fast spin-eko (FSE) sekansı (TR /TE=3000/80; kesit kalınlığı, 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)
5. DAG'ler single shot SE echo planar görüntüleme sekansı (EPI) ile aksial planda üç yönde gradient uygulaması ile elde edilmiştir (TR /TE=3200/74; kesit kalınlığı 5 mm interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm; b değerleri 1.5 T MR'da, 0 ve 1000, 3 T

MR'da 0-200-400-600-800-1000 s/mm²). ADC haritası otomatik olarak oluşturulmuştur.

Tüm DAG görüntüler iş istasyonuna gönderildi (Achieva, Philips, Netherlands). Tüm olgularda kantitatif ortalama ADCdeğerleri hasta ve kontrol grupta 24 farklı nöral parankimal noktadan (bilateral frontal ve paryetal korteks, insula, singulat gyrus, hipokampus, frontal and oksipitoparyetal periventriküler ak madde, kaudat nukleus, putamen, talamus, serebellar hemisferler, pons, ve mezensefalon) ölçüldü. ROI'ların yerleştirme işlemleri ADC haritaları üzerinde yapıldı. ADC haritaları MRG sistemi tarafından otomatik olarak hesaplandı ve mm²/s olarak ifade edildi. Bazı İİH hastaları ve kontrol grubu olguları için ADC haritalarında korteks ve beyaz madde ayrımı açıkça yapılmadığından, referans görüntüleme olarak T2 ağırlıklı sekans kullanılmıştır. ROI ventriküllerin ve sulkusların kenarından en az 3 vokselin uzağa yerleştirilmesiyle kısmi hacim etkileri minimize edilmiştir. Ölçümlerde BOS etkisine bağlı yüksek ADC değeri verme riskini en aza indirmek için ROI ilgilenilen bölgelerde dikkatlice yerleştirildi.

3.4. İstatistiksel analiz

Çalışmada İİH hastalarının ve kontrol grubu beyin parankiminin farklı kısımlarından elde edilen ortalama ADC değerlerini karşılaştırmak için SPSS 18.0 kullanıldı. Ölçümlerde iki grubun ADC değerlerinin kıyaslanmasında Mann Whitney U testi, cinsiyet değerlendirmelerinde Ki-Kare testi, yaş karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı. Tüm olgularda "p" değerinin 0.05'ten düşük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İİH'li hastalar ve kontrol grubu arasında yaş veya cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p = 0.73; p = 1.00). Tablo 4. İİH hastalarının ve kontrol grubunun demografik özelliklerini göstermektedir.

Tablo 4. İİH hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri

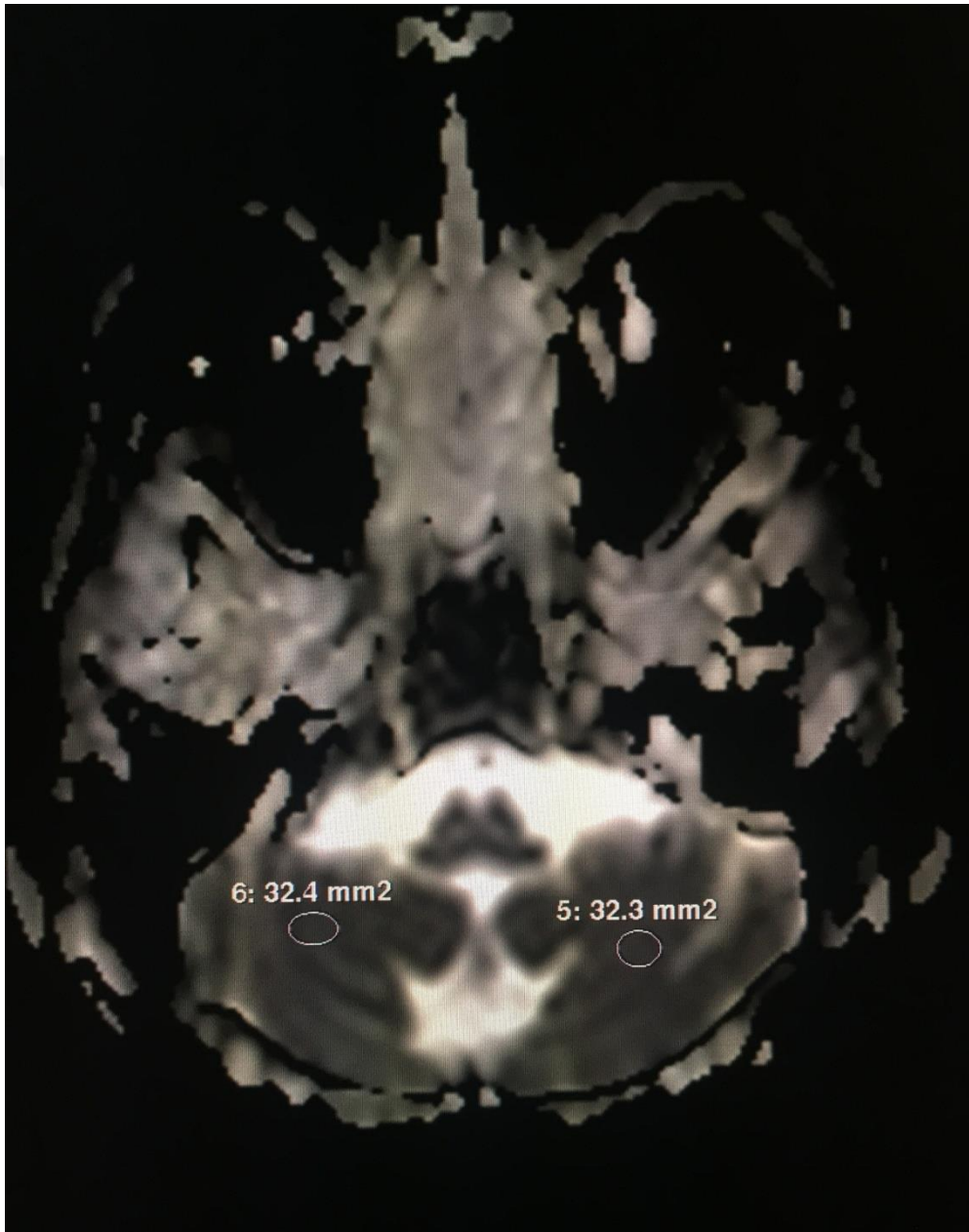
	HASTA (n=45)	KONTROL (n=45)
Erkek	6	6
Kadın	39	39
Ortalama yaş	38.07 ± 6.4	38,32±6,3

İİH genellikle doğurganlık çağındaki obez kadınlarda daha sık görülmekte olup hastave kontrol grubumuzdan% 80'i kadın olgular oluştuyordu.Hasta ve kontrol grubundaki konvansiyonel MRG ve DWI sekanslarında parankimal anormallik bulunmadı.Tablo 5.'de hasta ve kontrol grubu için farklı beyin bölgelerinde ortalama ADC bulguları ile ilgili istatistiksel analizini içeren nicel değerleri özetlemektedir.

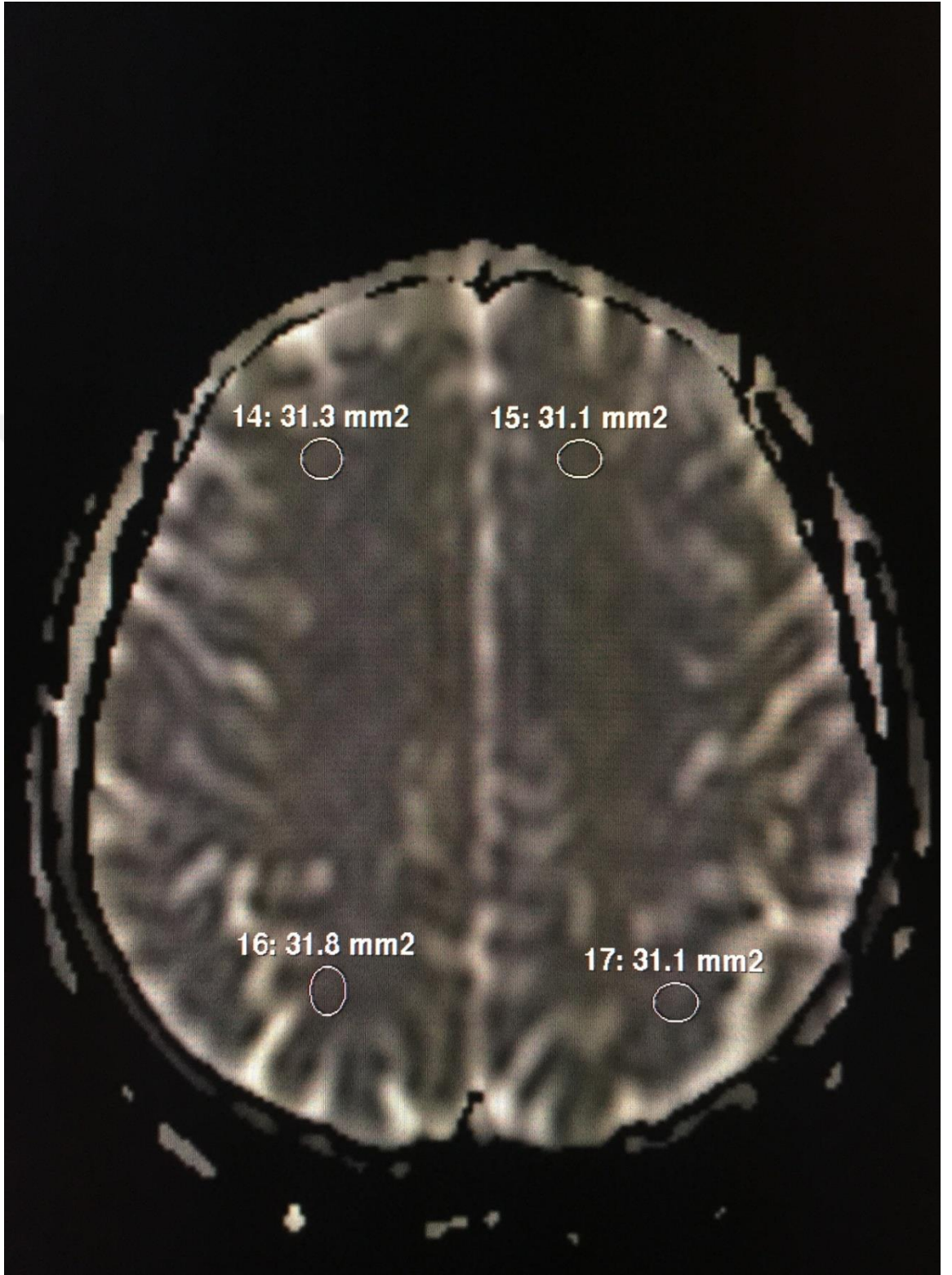
Tablo 5. İİH hasta ve kontrol grubunda ADC ölçümleri ve ‘p’ değeri

	Hasta grubu (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	p
	ADC değeri ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$) ($\pm \text{SS}$)	ADC değeri ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$) ($\pm \text{SS}$)	
Sağ Parietal Korteks	0,798 $\pm$ 0,25	0,796 $\pm$ 0, 24	0,56
Sol Parietal Korteks	0,791 $\pm$ 0,21	0,807 $\pm$ 0,23	0,45
Sağ Parietooksipital periventriküler ak madde	0,771 $\pm$ 0,16	,807 $\pm$ 0,019	0,64
Sol Parietooksipital periventriküler ak madde	0,771 $\pm$ 0,32	0,802 $\pm$ 0,27	0,52
Sağ serebeller hemisfer	0,698 $\pm$ 0,33	0 ,716 $\pm$ 0,31	0,23
Sol serebeller hemisfer	0,702 $\pm$ 0,22	0,726 $\pm$ 0,15	0,15
Sağ frontal korteks	0,782 $\pm$ 0,42	0,794 $\pm$ 0,35	0,63
Sol frontal korteks	0,801 $\pm$ 0,21	0,797 $\pm$ 0,25	0,61
Sağ frontal periventriküler ak madde	0,795 $\pm$ 0,45	0,797 $\pm$ 0,41	0,25
Sol frontal periventriküler ak madde	0,771 $\pm$ 0,35	0 ,796 $\pm$ 0,37	0,21
Mezensefalon	0,704 $\pm$ 0,26	0,702 $\pm$ 0,22	0,57
Sağ Talamus	0,717 $\pm$ 0,27	0,704 $\pm$ 0,29	0,12
Sol Talamus	0,750 $\pm$ 0,05	0,773 $\pm$ 0,36	0,16
Sağ insula	0,860 $\pm$ 0,05	0,873 $\pm$ 0,34	0,44
Sol insula	0,849 $\pm$ 0,29	0,865 $\pm$ 0,25	0,41
Sağ singulat girus	0,756 $\pm$ 0,32	0,768 $\pm$ 0,28	0,35
Sol singulat girus	0,767 $\pm$ 0,43	0,780 $\pm$ 0,37	0,32
Pons	0,713 $\pm$ 0,42	0,725 $\pm$ 0,44	0,45
Sağ Putamen	0,733 $\pm$ 0,28	0,718 $\pm$ 0,33	0,48
Sol Putamen	0,719 $\pm$ 0,37	0,719 $\pm$ 0,40	0,43
Sağ kaudat nukleus	0,751 $\pm$ 0,34	0,763 $\pm$ 0,37	0,58
Sol kaudat nukleus	0,749 $\pm$ 0,29	0,742 $\pm$ 0,25	0,61
Sağ hipokampus	0,861 $\pm$ 0,15	0,868 $\pm$ 0,21	0,26
Sol hipokampus	0,863 $\pm$ 0,19	0,869 $\pm$ 0,23	0,28

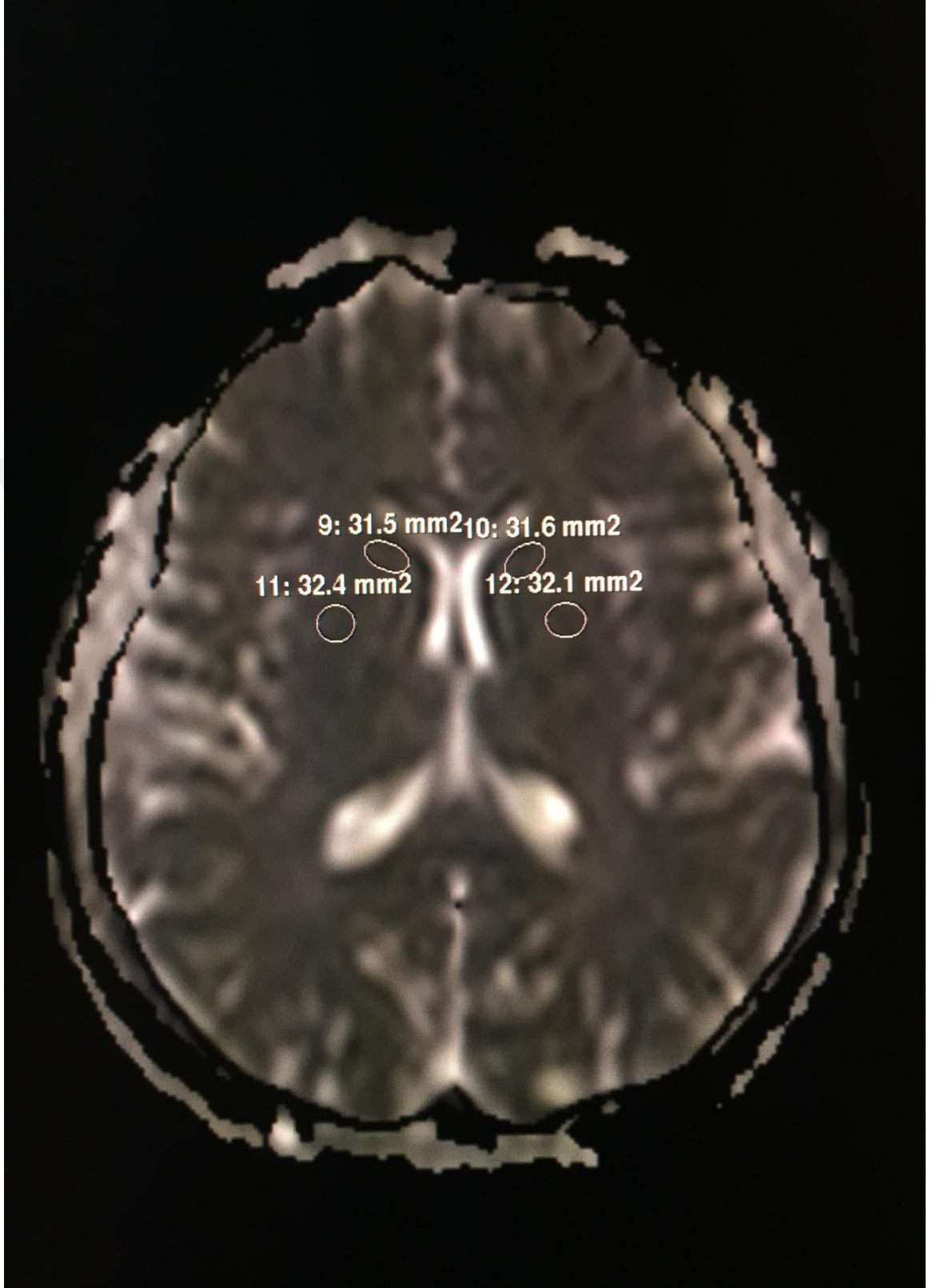
Tablo 5.'de olan verilerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda beyin suyu difüzyonunda bir artış olduğuna dair birbulgu yoktur. Dolayısıyla bilateral frontal and oksipitoparyetal periventriküler ak madde frontal ve paryetal korteks, serebellar hemisferler, talamus, kaudat nukleus, putamen , singulatgyrus, hipokampus, insula, mezensefalon, ponsta ortalama ADC değerlerde hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).



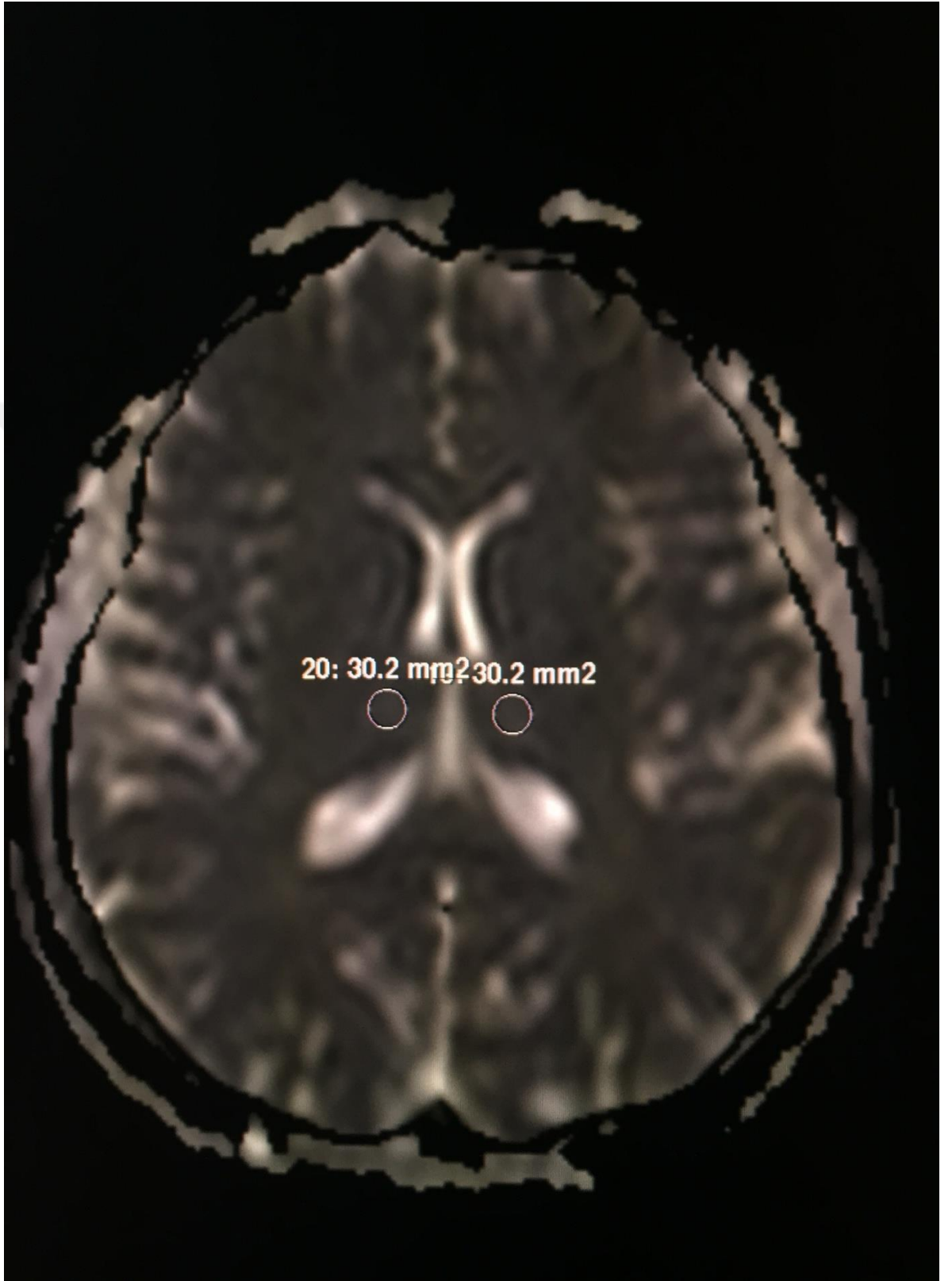
Şekil 7. Bilateral serebeller hemisferde ADC ölçümü.



Şekil 8. Bilateral frontal ve parietel bölgede ADC ölçümü.



Şekil 9. Kaudat nukleus ve putamen'da ADC ölçümü.



Şekil 10. Bilateral talamusta ADC ölçümü.

5. TARTIŞMA

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) beyinde yer kaplayıcı lezyon ya da ventrikülomegali olmaksızın artmış intrakraniyal basınç (İKB) ile karakterize edilen nörolojik bir hastalıktır (1-3). İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ya da “Benign İntrakranial hipertansiyon” genellikle doğurganlık çağındaki obez kadınlarda görülür.İİH'da en sık görülen semptom baş ağrısı, kalıcı veya geçici görme bozukluğu, sırt ve boyun ağrısı ve pulsatil kulak çınlamasıdır. Ko-morbid bulgular papilödem ve artmış BOS basıncıdır (4-6).İİH'nin altında yatan birkaç mekanizma vardır .Bu mekanizmaların kapsamlı çalışmalarına rağmen, her birininyolojiye dair göreceli katkısı hala belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmamızda İİH’da beyin ödeminin rolü, hasta ve kontrol gruplarında beyin farklı alanlarda ADC değerleri karşılaştırılarak incelenmiştir.

Fishman ve ark. İİH’nın patogenezi göz önüne alındığında, olası bir etiyoloji olarak beyin ödemi dahil etmiştir(206).Sahs ve Joynt psödötümör hastalarında yaptığı beyin biyopsilerinde hem hücre dışı hem de hücre içi sıvı artışa dayanarak, hastalığın nedeninin beyin ödemi olduğunu öne sürdüler (207). Ancak, Wall ve ark. İİH hastaların beyin biyopsilerinde ödem bulamamışlardır (208).

MR görüntüleme in vivo olarak beyin ödeminin tespit edebilme avantajına sahiptir. DWI özelliği bulunmayan düşük güçlü mıknatıs kullanan ilk çalışmalar çelişkili idi. Connolly ve ark. (209) 0.15 T mıknatısta elde edilen görüntüleri kalitatif olarak incelemiş ve İİH'li yedi çocukta sinyal değişikliği olmadığını bildirmiştir.Moser ve ark. (210)on İİH tanılı hastada beyin parankimi suyu içeriğini araştırmak için T2 ağırlıklı MR tekniği (1.5 T) kullanarak, beyaz madde su içeriğinde bir artış buldular ve bunun çok düşük bir ödem seviyesi gösterdiği sonucuna vardılar.

İİH hastalarındaki DWI çalışmalarının bazıları, beyin ödeminin gösteren beyin bazı bölgelerinde ADC artışı olduğunu bildirmiştir (211-212). Sorensen ve ark. (211,212) iki çalışmada, İİH hastaların beyin farklı yerlerde ölçülen ADC değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. İlk çalışmada İİH için konvansiyonel tanı kriterlerini yerine getiren 7 hasta ve sağlıklı kontrol grubun ADC haritada difüzyon katsayıları karşılaştırıldığında, çeşitli beyin bölgelerinde difüzyon artışı gösterdi. Kontrol grubuyla kıyaslayınca 3 hastada sadeceperiventriküler beyaz cevherde ortalama ADC değeri $1,35 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak yüksek ölçülmüş olup, 4 hastadaysa tüm beyinde ortalama ADC değeri diffüz yükselmiştir.Bu sonuçlara dayanarak ikinci çalışmadahasta ve kontrol grubu sayısı 10 kadar çoğaltılmıştı. Her iki çalışmada alınan veriler psödötümör serebri hastalarının interstisyel beyin ödeminin yol açan konvektif transependimal su akışı ile ilişkili olduğu belirtildi.

Bazı araştırmacılar tarafından İİH gelişiminde olası bir patogenetik faktör olarak artmış serebral kan hacmi öne sürülmüştür (213,214), ancak Brooks ve arkadaşlarının pozitron emisyon tomografisi (215) kullanarak yaptığı bir çalışma,

İİH hastalarında artmış serebral kan hacmini göstermedi. P. Gideon ve ark. İİH için tanı kriterlerini yerine getiren 12 hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada korpus kallosum, kortikal gri cevher, subkortikal beyaz cevher, bazal nükleuslar ve internal kapsülden beyinin farklı alanlardan ölçümler gerçekleştirilmiş olup 7 hastada subkortikal beyaz cevherde ortalama ADC değeri $1,16 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüş olup yüksek olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, mevcut metodu kullanarak, kontrol grubundakine kıyasla, hasta grubunda iç kapsül, korpus kallosum, nükleus lentiformis veya kortikal gri madde ADC değerde anlamlı bir farklılığın olmamasına rağmen dört hastada ortalama ADC değeri beyaz maddede $1,19 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve gri maddede $1,55 \pm 0,40 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüş olup artmıştır. P. Gideon ve ark. yaptığı çalışmada beyaz cevherdeki ortalama ADC değerleri ile Rout veya beyaz cevherdeki ADC değerleri ile semptomların süresi arasında bir ilişki bulamamıştır. Bizim ve Sorensen ve ark. ve P. Gideon ve ark. çalışma arasında beyinin farklı bölgelerde ADC değerlerde olan açık farkın nedeni çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu sayısı ve MR görüntüleme protokollerindeki farklılıklar olan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda Sorensen ve ark. ve P. Gideon ve ark.'ın çalışmalarına göre daha fazla hasta dahil edilmiş olup, ADC değerlerini değerlendirmek için beyinin daha fazla ve spesifik noktalarından ölçümler yaptık. Bununla birlikte, Gideon ve ark ve Sorensen ve ark. tarafından alınan kontrollerin, bu çalışmada olduğu gibi hastalarla aynı vücut kitle indeksi olmadığına da dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, bu çalışmalarda kullanılan MR görüntüleme protokolleri arasındaki fark çok daha önemlidir. Mesela, Sorensen ve ark. ve Gideon ve ark. yaptığı üç çalışmada difüzyon parametreleri, tek bir yönde uygulanan difüzyon gradyanları ile spin eko sekansları kullanılarak ölçülmüştür. Spin eko sekanslar kesin ADC haritaları sağlayabilirken, herhangi bir hacimli hasta hareketi (bulk patient motion) DW görüntülerine anlamlı artefaktlar kazandırabilir. Ayrıca in vivo su difüzyonunun değerlerin doğru bir şekilde ölçülmesi için difüzyon anizotropisinin etkilerinin kaldırılmasını gerektirdiği artık iyi bilinmektedir (216,217). Bu tipik olarak, difüzyon hassaslaştırıcı gradyanların sıralı olarak üç ortogonal yönde uygulandığı bir MR görüntülemelerden elde edilen ADC değerlerinin ortalaması alınarak gerçekleştirilir. Bu çalışmada, single shot EPI sekans kullanarak, hastanın hacimli hareketini önemli ölçüde azaltırken, ADC değeri üç ortogonal yönde ölçülen ADC bileşenlerinden hesaplandı.

Beyin ödeminin İİH hastalarının patogenezinde bir faktör olup olmadığını inceleyen DWI çalışmalarından bazıları, hastalarda beyin ödeminin işaret eden difüzyon anormalliklerini bulamamıştır (218-220).

Bastin ve ark. (218), 10 kadın İİH hastada ile uygun kontroller arasında beyin suyu difüzyon parametreleri ve protonların T1 longitudinal relaksasyon zamanı değerlerinde çok büyük farklılıklar olup olmadığını araştırdı. Yaş ve ağırlık aralıkları 16 ile 49 yıl ve 63 ile 127 kg olan hasta grubunda ortalama semptom süresi 31.5 aydı. Çalışmanın sonucunda alınan verilerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda beyin suyu difüzyonunda ve proton T1 longitudinal relaksasyon zamanda bir artış olduğuna dair kanıt saptanmadı. İki grup

arasında beyin herhangi bir alanında her iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Sonuç olarak hasta ve kontrol grupta MR parametreleri (ADC değeri ve T1 longitudinal relaksasyon zamanı) arasında anlamlı bir fark bulunmadı, bu da yaygın beyin ödeminin İİH'nin bir özelliği olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde çalışmamızda İİH hastalarının ADC değerleri ile kontrol grubunun bilateral frontal, parietal temporal ve oksipital lob kortikal ve subkortikal beyaz madde, kaudat nükleus başı, putamen, talamus, korpus kallozum splenium ve genu dahil olmak üzere beyin farklı bölgelerindeki ADC değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Owler ve ark. (222) İİH tanısı alan 5 hastada (yaş: 36.5, SD 9.1) serebral ödemi tespit edebilen bir teknik olan difüzyon tensör MR görüntülemeyi uygulayarak (DTI) difüzyon parametrelerinin kantitatif bölgesel analizi (trace ve göreceli anizotropi) yapmışlar. Sonuçlar, altı sağlıklı gönüllünün DTI (Diffusion Tensor Imaging) sonuçlarıyla karşılaştırıldı (yaş: 35.5, SD 8.1). Beyin 22 anatomik ilgi bölgesi (ROI) belirlenerek skaler değişmezlerin bölgesel bir analizi yapıldı. Anatomik bölgelerin çoğu için, İİH hastaları ve kontroller arasında trace değerlerde anlamlı bir fark yoktu. Beyin 2 alan dışında, İİH hastalarının her bir anatomik bölgesinde ortalama trace değeri her zaman karşılık gelen kontroller bölgesindeki ortalamanın altındaydı. Temporal korteks, insüler korteks ve korpus kallosum genu trace değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak ($p < 0.05$) daha azdı. Putamen ve kaudat nukles başında anizotropide küçük fakat anlamlı ($p < 0.05$) bir artış gözlemlendi. Sonuç olarak Owler ve ark. serebral ödemin İİH patogenezinde bir faktör olmadığını bildirdilmiş olup bizim çalışmamızın sonuçları desteklemektedir.

Bicakçı ve ark. (223) geniş kapsamlı prospektif çalışmada İİH tanılı 16 hastanın konvansiyonel manyetik rezonans, manyetik rezonans anjiyografileri ve venografileri, difüzyon, perfüzyon ve ADC haritası bulgularını değerlendirilip yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu kontrol grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştı. Özellikle difüzyon ağırlıklı MRG çalışmalarında ödemi ifade eden bir difüzyon anomalisi bulamamıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda İİH hastalarının beyin 24 farklı noktadan ölçülen ADC değerleri ile kontrol grubunun ADC değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardı. Her şeyden önce, çalışmamız retrospektif ve hasta sayımızın az olması bunların kısıtlılıkların başında yer almaktadır. Çalışmanın retrospektif olması ve dolayısıyla hasta dosyası kayıtlarında eksikler olması nedeniyle hasta ve kontrol grubu için vücut kitle indeksi bilinmiyordu. Çalışmamızın sonuçlarını doğrulamak için hasta ve kontrol grubu için vücut kitle indeksi ölçmesi prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu İİH etyopatogenezinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Sağlıklı kontrol grubunda lomber ponksiyon uygulanmadı. Son olarak, İİH hastalarının bazılarında ($n = 23$) MR venografi yoktu. Bizim çalışmanın metodolojisi Sorensen ve ark. ve Gideon ve ark. çalışmalarından daha gelişmiş olmasına rağmen, İİH patogenezindeki heterojenitenin bu çalışmaların çelişkili sonuçlarından sorumlu olması da mümkündür. Bizim çalışmamızın sonuçları Bastin ve ark., Owler ve ark. ve Biçakci ve ark. elde edilen bulgularını desteklemektedir. Bu bilgiler ile beyin ödeminin İİH patogenezinde rol oynamadığını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Wall M. Update on Idiopathic Intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2017;35:45-57.
2. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand.* 2010;121:71–82.
3. McCluskey G, Mulholland DA, McCarron P, et al. Idiopathic Intracranial Hypertension in the Northwest of Northern Ireland: Epidemiology and Clinical Management. *Neuroepidemiology.* 2015;45:34-9.
4. Ball AK, Clarke CE. Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol.* 2006;5:433-42.
5. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension: a prospective study of 50 patients. *Brain.* 1991;114:155-80.
6. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, et al. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol.* 2016;15:78-91.
7. Kim J.K., Kim K.A., Park B.W. et al. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2008. Vol. 28. P. 714–719
8. Kwee T.C., Takahara T., Ochiai R. et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Eur. Radiol.* 2009. Vol. 70. P. 409–417
9. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: Brief review of clinical syndrome and imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1986–93.
10. Pearce JM. Neurological history. From pseudotumour cerebri to idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol.* 2009;9:353–6.
11. Rosenfeld E, Kesler A. Pseudotumor Cerebri (Idiopathic Intracranial Hypertension) an Update.[Last accessed on 2015 Aug 19].
12. Quincke HI (1893). "Meningitis serosa". *Sammlung Klinischer Vorträge.* 67: 655.
13. Quincke H. Ueber Meningitis serosa und verwandte Zustände. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1897;9:149–168
14. Nonne M. "Über fälle vom symptomkomplex "tumor cerebri" mit ausgang in heilung (pseudotumor cerebri). *Dtsch Z Nervenheilkd* 1904;27:169–216

15. Nonne M. Über fälle vom symptomenkomplex “tumor cerebri” mit ausgang in heilung (pseudotumor cerebri). Ü ber letal verlaufene fälle von “pseudotumor cerebri” mit sektionsbefund. *J Neurol* 1904;27(3–4):169–216
16. Passot R: Meningites et etats meninges aseptiques d’origine otique. These de Paris, G Steinheil, 1913
17. Symonds CP: Hydrocephalus and focal cerebral symptoms in relation to thrombophlebitis of the dural venous sinuses and cerebral veins. *Brain* 60:531–550, 1937
18. Symonds CP: Otitic hydrocephalus. *BMJ* 1:53, 1932
19. Symonds CP: Otitic hydrocephalus. *Brain* 54–55–71, 1931
20. Johnston I. The historical development of the pseudotumor concept. *Neurosurg Focus* 2001;11(2)
21. Davidoff LM, Dyke CG. Hypertensive meningeal hydrops: syndrome frequently following infection in the middle ear or elsewhere in the body. *Am J Ophthalmol* 1937;20(9):908–927
22. Dandy WE: Intracranial pressure without brain tumor; diagnosis and treatment. *Ann Surg* 106:492–513, 1937
23. Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor: diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1937;106(4):492–513
24. Spennato P, Ruggiero C, Parlato RS, et al. Pseudotumor cerebri. *Childs Nerv Syst* 2011;27(2):215–235
25. Thomas WA. Generalised edema occurring only at the menstrual period. *JAMA* 1933;(101):1126–1127
26. Joynt RJ, Sahs AL. Brain swelling of unknown cause. *Neurology* 1956;6(11):801–803
27. Laurence BM, Matthews WB, Shephard RH: Raised intracranial pressure associated with triamcinolone. *Lancet* 2:701–702, 1960
28. Walker AE, Adamkiewicz JJ: Pseudotumor cerebri associated with prolonged corticosteroid therapy: report of four cases. *JAMA* 188:779–784, 1964
29. Millen JW, Woollam DHM, Lamming GE: Congenital hydrocephalus due to experimental hypovitaminosis A. *Lancet* 2: 679–683, 1954
30. Feldman MH, Schlezinger NS: Benign intracranial hypertension associated with hypervitaminosis A. *Arch Neurol* 22:1–7, 1970

31. Foley J. Benign forms of intracranial hypertension; toxic and otitic hydrocephalus. *Brain* 1955;78(1):1–41
32. Buchheit WA, Burton C, Haag B et al: Papilledema and idiopathic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 280:938–942, 1969
33. Johnston I, Morgan MK: A familial coincidence of pseudotumor cerebri and communicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 28:727–729, 1991
34. Buchheit WA, Burton C, Haag B, Shaw D. Papilledema and idiopathic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 1969;280(17): 938–942.
35. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013;81(13):1159–1165
36. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, et al: Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol* 39:461–474, 1982
37. Gutgold-Glen H, Kattah JC, Chavis RM: Reversible visual loss in pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol* 102:403–406, 1984
38. Wall M, George D: Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 114:155–180, 1991
39. Yabe I, Moriwaka F, Notoya A, et al. Incidence of idiopathic intracranial hypertension in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Journal of neurology*. 2000;247:474–5.
40. Radhakrishnan K, Thacker AK, Bohlaga NH, et al. Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension: a prospective and case-control study. *Journal of the Neurological Sciences*. 1993;116:18–28.
41. Craig JJ, Mulholland DA, Gibson JM. Idiopathic intracranial hypertension; incidence, presenting features and outcome in Northern Ireland (1991–1995) *Ulster Medical Journal*. 2001;70:31–5.
42. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol*. 1988;45:875–7.
43. Raoof N, Sharrack B, Pepper IM, et al. The incidence and prevalence of idiopathic intracranial hypertension in Sheffield, UK. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011;18:1266–8.

44. Kesler A, Gadoth N. Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension in Israel. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2001;21:12–4.
45. Carta A, Bertuzzi F, Cologno D, et al. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): descriptive epidemiology, clinical features, and visual outcome in Parma, Italy, 1990 to 1999. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14:48–54.
46. Radhakrishnan K, Sridharan R, Ashok PP, et al. Pseudotumour cerebri: incidence and pattern in North-Eastern Libya. *Eur Neurol*. 1986;25:117–24.
47. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, et al. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol*. 1993;50:78–80.
48. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain*. 1991;114:155–80.
49. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al. Atypical idiopathic intracranial hypertension: normal BMI and older patients. *Neurology*. 2010;74:1827–32.
50. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*. 2009;72:304–9.
51. Cinciripini GS, Donahue S, Borchert MS. Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome. *American Journal of Ophthalmology*. 1999;127:178–82.
52. Kesler A, Fattal-Valevski A. Idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. *J Child Neurol*. 2002;17:745–8.
53. Babikian P, Corbett J, Bell W. Idiopathic intracranial hypertension in children: the Iowa experience. *J Child Neurol*. 1994;9:144–9.
54. Phillips PH, Repka MX, Lambert SR. Pseudotumor cerebri in children. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1998;2:33–8.
55. Digre KB, Corbett JJ. Pseudotumor cerebri in men. *Arch Neurol*. 1988;45:866–72.
56. Liu IH, Wang AG, Yen MY. Idiopathic intracranial hypertension: clinical features in Chinese patients. *Japanese journal of ophthalmology*. 2011;55:138–42.
57. Kim TW, Choung HK, Khwarg SI, et al. Obesity may not be a risk factor for idiopathic intracranial hypertension in Asians. *European journal of neurology* :

the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2008;15:876–9.

58. Skau M, Brennum J, Gjerris F, Jensen R. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia* 2006;26(4):384-99.

59. Sinclair AJ, Ball AK, Burdon MA, Clarke CE, Stewart PM, Curnow SJ, et al. Exploring the pathogenesis of IIH: an inflammatory perspective. *J Neuroimmunol* 2008;201-2:212-20. CrossRef

60. Susan P Mollan et al. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:982-992

61. Sahs AJ, Joynt RJ. Brain swelling of unknown cause. *Neurology* 1956;6:791-803.

62. Moser FG, Hilal SK, Abrams G, Bello JA, Schipper H, Silver AJ. An update on the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension alias pseudotumor cerebri *NISAN - APRIL 2015* 69 AĞRI MR imaging of pseudotumor cerebri. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(4):903-9. CrossRef

63. Gideon P, Sørensen PS, Thomsen C, Ståhlberg F, Gjerris F, Henriksen O. Increased brain water self-diffusion in patients with idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(2):381-7.

64. Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor: diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1937;106(4):492-513. CrossRef

65. Mathew NT, Meyer JS, Ott EO. Increased cerebral blood volume in benign intracranial hypertension. *Neurology* 1975;25(7):646-9. CrossRef

66. Raichle ME, Grubb RL Jr, Phelps ME, Gado MH, Caronna JJ. Cerebral hemodynamics and metabolism in pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 1978;4(2):104-11. CrossRef

67. Skau M, Brennum J, Gjerris F, Jensen R. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia* 2006;26(4):384-99.

68. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res* 2004;1:2.

69. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523:337–4

70. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 2012;4:147ra11
71. Strahle J, Garton HJ, Maher CO, et al. Mechanisms of hydrocephalus after neonatal and adult intraventricular hemorrhage. *Transl Stroke Res* 2012;3(Suppl 1):25–38
72. Orefice G, Celentano L, Scaglione M, et al. Radioisotopic cisternography in benign intracranial hypertension of young obese women. A seven-case study and pathogenetic suggestions. *Acta Neurol (Napoli)* 1992;14:39–50
73. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2010;28:593–617.
74. Digre KB. Idiopathic intracranial hypertension. *BMJ.* 2010;341:c2836.
75. Kapoor KG. More than meets the eye? Redefining idiopathic intracranial hypertension. *Int J Neurosci.* 2010;120:471–482.
76. Karahalios DG, Rekate HL, Khayata MH, Apostolides PJ. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology.* 1996;46:198–202.
77. Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology.* 2003;60:1418–1424.
78. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Jun 16; [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21680652.
79. Rohr AC, Riedel C, Fruehauf MC, et al. MR imaging findings in patients with secondary intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1021–1029.
80. Connor SE, Siddiqui MA, Stewart VR, O’Flynn EA. The relationship of transverse sinus stenosis to bony groove dimensions provides an insight into the aetiology of idiopathic intracranial hypertension. *Neuroradiology.* 2008;50:999–1004.
81. Calabrese VP, Selhorst JB, Harbison JW. CSF infusion test in pseudotumor cerebri. *Trans Am Neurol Assoc* 1978;103:146–50.
82. Janny P, Chazal J, Colnet G, Irthum B, Georget AM. Benign intracranial hypertension and disorders of CSF absorption. *Surg Neurol* 1981;15(3):168–74.

83. Johnston I, Paterson A. Benign intracranial hypertension. II. CSF pressure and circulation. *Brain* 1974;97(2):301-12.
84. Malm J, Kristensen B, Markgren P, Ekstedt J. CSF hydrodynamics in idiopathic intracranial hypertension: a long-term study. *Neurology* 1992;42(4):851-8.
85. Strydom MA, Briers N, Bosman MC, Steyn S. The anatomical basis of venographic filling defects of the transverse sinus. *Clin Anat*. 2010;23:153–159.
86. 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;110:446–456.
87. Sander K, Poppert H, Etgen T, et al. Dynamics of intracranial venous flow patterns in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Eur Neurol*. 2011;66:334–338.
88. Rohr A, Bindeballe J, Riedel C, et al. The entire dural sinus tree is compressed in patients with idiopathic intracranial hypertension: a longitudinal, volumetric magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology*. 2011 Feb 22; [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21340576
89. Ahmed R, Friedman DI, Halmagyi GM. Stenting of the transverse sinuses in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2011;31:374–380.
90. Stienen A, Weinzierl M, Ludolph A, et al. Obstruction of cerebral venous sinus secondary to idiopathic intracranial hypertension. *Eur J Neurol*. 2008;15:1416–1418.
91. Albuquerque FC, Dashti SR, Hu YC, et al. Intracranial venous sinus stenting for benign intracranial hypertension: clinical indications, technique, and preliminary results. *World Neurosurg*. 2011;75:648–652. discussion 592-5.
92. Kesler A, Kliper E, Assayag EB, et al. Thrombophilic factors in idiopathic intracranial hypertension: a report of 51 patients and a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:328–333.
93. Hannerz J, Antovic JP, Blombäck M, et al. Inflammatory and haemostatic markers in idiopathic intracranial hypertension. *J Intern Med*. 2011;270:496–499.
94. Biousse V, Rucker JC, Vignal C, et al. Anemia and papilledema. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:437–446.
95. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *NeurolClin*. 2010;28:593–617
96. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology* 2009;72(4):304-9.

97. Sinclair AJ, Ball AK, Burdon MA, Clarke CE, Stewart PM, Curnow SJ, et al. Exploring the pathogenesis of IIH: an inflammatory perspective. *J Neuroimmunol* 2008;201-2:212-20.
98. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, Moster ML, Newman NJ, et al. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):635-41. CrossRef
99. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, Ney JJ, Ali TF, Friedman DI, et al. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology* 2011;76(18):1564- 7. CrossRef
100. Szewka AJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Idiopathic intracranial hypertension: relation between obesity and visual outcomes. *J Neuroophthalmol* 2013;33(1):4-8. CrossRef
101. Johnson LN, Krohel GB, Madsen RW, March GA Jr. The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) *Ophthalmology* 1998;105(12):2313-7. CrossRef
102. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL 3rd, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology* 1997;49(2):507-11. CrossRef
103. Lin J, Yan GT, Wang LH, Hao XH, Zhang K, Xue H. Leptin fluctuates in intestinal ischemia-reperfusion injury as inflammatory cytokine. *Peptides* 2004;25(12):2187-93. CrossRef
104. Lampl Y, Eshel Y, Kessler A, Fux A, Gilad R, Boaz M, et al. Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(5):642- 3. CrossRef
105. Ball AK, Sinclair AJ, Curnow SJ, Tomlinson JW, Burdon MA, Walker EA, et al. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(6):863-9. CrossRef
106. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Cytokines and chemokines in idiopathic intracranial hypertension. *Headache* 2009;49(2):282-5. CrossRef
107. Edwards LJ, Sharrack B, Ismail A, Tench CR, Gran B, Dhungana S, et al. Increased levels of interleukins 2 and 17 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Am J Clin Exp Immunol* 2013;2(3):234-44.

108. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009;54(9):1847-56. CrossRef
109. Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2005;64(11):1893-6. CrossRef
110. Warner JE, Larson AJ, Bhosale P, Digre KB, Henley C, Alder SC, et al. Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2007;27(4):258-62. CrossRef
111. Cinciripini GS, Donahue S, Borchert MS. Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome. *Am J Ophthalmol* 1999;127(2):178-82. CrossRef
112. Soelberg Sørensen P, Gjerris F, Svenstrup B. Endocrine studies in patients with pseudotumor cerebri. Estrogen levels in blood and cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 1986;43(9):902-6. CrossRef
113. Toscano V, Sancesario G, Bianchi P, Cicardi C, Casilli D, Giacomini P. Cerebrospinal fluid estrone in pseudotumor cerebri: a change in cerebral steroid hormone metabolism? *J Endocrinol Invest* 1991;14(2):81-6. CrossRef
114. Glueck CJ, Aregawi D, Goldenberg N, Golnik KC, Sieve L, Wang P. Idiopathic intracranial hypertension, polycystic-ovary syndrome, and thrombophilia. *J Lab Clin Med* 2005;145(2):72-82. CrossRef
115. Glueck CJ, Iyengar S, Goldenberg N, Smith LS, Wang P. Idiopathic intracranial hypertension: associations with coagulation disorders and polycystic-ovary syndrome. *J Lab Clin Med* 2003;142(1):35-45. CrossRef
116. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3078-82. CrossRef
117. Kesler A, Kliper E, Shenkerman G, Stern N. Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity. *Ophthalmology* 2010;117(1):169-74. CrossRef
118. Skau M, Goetze JP, Rehfeld JF, Jensen R. Natriuretic propeptides in idiopathic intracranial hypertension. *Regul Pept* 2010;164(2-3):71-7. CrossRef
119. Johansson PA, Dziegielewska KM, Ek CJ, Habgood MD, Møllgård K, Potter A, et al. Aquaporin-1 in the choroid plexuses of developing mammalian brain. *Cell Tissue Res* 2005;322(3):353-64. CrossRef

120. Ameli PA, Madan M, Chigurupati S, Yu A, Chan SL, Pattisapu JV. Effect of acetazolamide on aquaporin-1 and fluid flow in cultured choroid plexus. *Acta Neurochir Suppl* 2012;113:59- 64. CrossRef
121. King LS, Nielsen S, Agre P. Aquaporin-1 water channel protein in lung: ontogeny, steroid-induced expression, and distribution in rat. *J Clin Invest* 1996;97(10):2183-91. CrossRef
122. Umenishi F, Schrier RW. Induction of human aquaporin-1 gene by retinoic acid in human erythroleukemia HEL cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293(3):913-7. CrossRef
123. Ma T, Jayaraman S, Wang KS, Song Y, Yang B, Li J, et al. Defective dietary fat processing in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280(1):C126-34.
124. Bloch O, Manley GT. The role of aquaporin-4 in cerebral water transport and edema. *Neurosurg Focus* 2007;22(5):E3.
125. Auguste KI, Jin S, Uchida K, Yan D, Manley GT, Papadopoulos MC, Verkman AS. Greatly impaired migration of implanted aquaporin-4-deficient astroglial cells in mouse brain to70 NISAN - APRIL 2015 ward a site of injury. *FASEB J* 2007;21(1):108-16. CrossRef
126. Bloch O, Auguste KI, Manley GT, Verkman AS. Accelerated progression of kaolin-induced hydrocephalus in aquaporin-4-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(12):1527-37. CrossRef
127. Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol* 2008;65(7):913-9. CrossRef
128. Dhungana S, Waters P, Ismail A, Woodroffe N, Vincent A, Sharrack B. Absence of aquaporin-4 antibodies in patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 2010;257(7):1211-2. CrossRef
129. Ekizoglu E, Içoz S, Tuzun E, Birisik O, Kocasoy-Orhan E, Akman-Demir G, et al. Aquaporin-4 antibodies are not present in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2012;32(3):198-202.
130. Hayes KC, McCombs HL, Faherty TP. The fine structure of vitamin A deficiency II: arachnoid granulations and CSF pressure. *Brain* 1971; 94: 213–24.
131. Kasarkis EJ, Bass NH. Benign intracranial hypertension induced by deficiency of vitamin A during infancy. *Neurology* 1982; 32: 1292–95.

132. Jacobson DM, Berg R, Wall M, Digre KB, Corbett JJ, Ellefson RD. Serum vitamin A concentration is elevated in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 1999; 53: 1114–18.
133. Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2005; 64: 1893–96.
134. 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; 52: 647–50.
135. Sussman JD, Sarkies N, Pickard JD. Benign Intracranial Hypertension, *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* Vol 24, 1998.
136. Ekizoglu E, Baykan B, Orhan EK, Ertas M. The analysis of allodynia in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2012;32:1049-1058.
137. Wall M. Update on Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurol Clin.* 2017; 35:45-57.
138. Wall M. The headache profile of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 1990;10:331-335.
139. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, Hopson D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Archives of Neurology* 1982;39:461-474.
140. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013;81:1159-1165.
141. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
142. Marcelis J, Silberstein SD. Idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *Arch Neurol* 1991;48:392-399.
143. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, Preechawat P, Corbett JJ, Newman NJ, Biousse V. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology* 2009;72:304-309.
144. Phillips PH. Pediatric pseudotumor cerebri. *Int Ophthalmol Clin* 2012;52:51-59.

145. Stiebel-Kalish H, Kalish Y, Lusky M, Gaton DD, Ehrlich R, Shuper A. Puberty as a risk factor for less favorable visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol* 2006;142:279-283.
146. Zayit-Soudry S, Leibovitch I, Kesler A. Idiopathic intracranial hypertension after 40 years of age: clinical features in 23 patients. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:989-993.
147. Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 2002;109:482- 485.
148. Bruce BB, Preechawat P, Newman NJ, Lynn MJ, Biousse V. Racial differences in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2008;70:861-867.
149. Szewka AJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Idiopathic intracranial hypertension: relation between obesity and visual outcomes. *J Neuroophthalmol* 2013;33:4-8.
150. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, Biousse V. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2007;68:229-232.
151. Biousse V. Idiopathic intracranial hypertension: diagnosis, monitoring and treatment. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168:673-683.
152. Maxner CE, Freedman MI, Corbett JJ. Asymmetric papilledema and visual loss in pseudotumour cerebri. *Can J Neurol Sci* 1987;14:593-596.
153. Sher NA, Wirtschafter J, Shapiro SK, See C, Shapiro I. Unilateral papilledema in 'benign' intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *JAMA* 1983;250:2346-2347.
154. Weisberg LA, Housepian EM, Saur DP. Empty sella syndrome as complication of benign intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1975;43:177-180.
155. Sismanis A, Butts FM, Hughes GB. Objective tinnitus in benign intracranial hypertension: an update. *Laryngoscope* 1990;100:1152-1155.
156. Murphy TP. Otologic manifestations of pseudotumour cerebri. *J Otolaryngol* 1991;20:258-261.
157. Suryadevara AC, Fattal M, Woods CI. Nontraumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea as a result of pseudotumour cerebri. *Am J Otolaryngol* 2007;28:242-246.
158. Snyder DA, Frenkel M. An unusual presentation of pseudotumour cerebri. *Ann Ophthalmol* 1979;11:1823-1827.

159. Kutz JW, Hussain IA, Isaacson B, Roland PS. Management of spontaneous cerebrospinal fluid otorrhoea. *Laryngoscope* 2008;118:2195-2199.
160. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology* 1991;41:239-244.
161. Wall M, Friedman DI, Corbett JJ. Revised Diagnostic Criteria For The Pseudotumor Cerebri Syndrome In Adults And Children. *Neurology* 2014;83:198-200.
162. Johnston I, Owler B, Pickard J. The Pseudotumor Cerebri Syndrome: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions. 1st edition, Cambridge University Press; 2007.
163. Skau M, Brennum J, Gjerris F, Jensen R. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review of mechanism and treatment. *Cephalalgia* 2006;26:384-399.
164. Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology* 1998;105:1686-1693.
165. Riggeal BD, Bruce BB, Saindane AM, Ridha MA, Kelly LP, Newman NJ, Biousse V. Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neurology* 2013;80:289-295
166. Banik R., Lin D., Miller N.R. Prevalence of Chiari I malformation and cerebellar ectopia in patients with pseudotumor cerebri. *J. Neurol. Sci.* 2006;247(1):71–75
167. Bejjani G.K. Association of the adult Chiari malformation and idiopathic intracranial hypertension: more than a coincidence. *Med. Hypotheses*. 2003;60(6):859–863
168. Shofty B, Ben-Sira L, Constantini S, Freedman S, Kesler A. Optic nerve sheath diameter on MR imaging: Establishment of norms and comparison of pediatric patients with idiopathic intracranial hypertension with healthy controls. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:366–9.
169. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, et al. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology.* 2011;76:1564–1567.
170. Ahmed R, Friedman DI, Halmagyi GM. Stenting of the transverse sinuses in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2011;31:374–380.

171. Albuquerque FC, Dashti SR, Hu YC, et al. Intracranial venous sinus stenting for benign intracranial hypertension: clinical indications, technique, and preliminary results. *World Neurosurg.* 2011;75:648–652. discussion 592-5.
172. Kesler A, Kliper E, Assayag EB, et al. Thrombophilic factors in idiopathic intracranial hypertension: a report of 51 patients and a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21:328–333.
173. Wong R, Madill SA, Pandey P, Riordan-Eva P. Idiopathic intracranial hypertension: the association between weight loss and the requirement for systemic treatment. *BMC Ophthalmol.* 2007;7:15.
174. 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.
175. Egan RJ, Meredith HE, Coulston JE, et al. The effects of laparoscopic adjustable gastric banding on idiopathic intracranial hypertension. *Obes Surg.* 2011;21:161–166.
176. Fridley J, Foroozan R, Sherman V, et al. D. Bariatric surgery for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg.* 2011;114:34–39.
177. Rubin RC, Henderson ES, Ommaya AK, et al. The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. *J Neurosurg.* 1966;25:430–436.
178. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H, Akyurekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand.* 2007;116:322–327.
179. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, Biousse V. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2007;68:229–232.
180. Sinclair AJ, Kuruvath S, Sen D, et al. Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? A 10-year review. *Cephalalgia.* 2011 Oct 3; [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21968519.
181. Ulivieri S, Oliveri G, Georgantzinou M, et al. Long-term effectiveness of lumboperitoneal flow-regulated shunt system for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg Sci.* 2009;53:107–111.
182. El-Saadany WF, Farhoud A, Zidan I. Lumboperitoneal shunt for idiopathic intracranial hypertension: patients' selection and outcome. *Neurosurg Rev.* 2011 Sep 29; [Epub ahead of print]

183. Kandasamy J, Hayhurst C, Clark S, et al. Electromagnetic stereotactic ventriculoperitoneal csf shunting for idiopathic intracranial hypertension: a successful step forward? *World Neurosurg.* 2011;75:155–160. discussion 32-33.
184. Tarnaris A, Toma AK, Watkins LD, Kitchen ND. Is there a difference in outcomes of patients with idiopathic intracranial hypertension with the choice of cerebrospinal fluid diversion site: a single centre experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:477–479. Epub 2011 Mar 15.
185. Abubaker K, Ali Z, Raza K, et al. Idiopathic intracranial hypertension: lumboperitoneal shunts versus ventriculoperitoneal shunts--case series and literature review. *Br J Neurosurg.* 2011;25:94–99.
186. Alsuhaibani AH, Carter KD, Nerad JA, Lee AG. Effect of optic nerve sheath fenestration on papilledema of the operated and the contralateral nonoperated eyes in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology.* 2011;118:412–414.
187. De Simone R, Marano E, Fiorillo C, et al. Sudden re-opening of collapsed transverse sinuses and longstanding clinical remission after a single lumbar puncture in a case of idiopathic intracranial hypertension. Pathogenetic implications. *Neurol Sci.* 2005;25:342–344.
188. Agarwal V, Kumar M, Singh JK, Rathore RK, Misra R, Gupta RK. Diffusion tensor anisotropy magnetic resonance imaging: a new tool to assess synovial inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):378—82.
189. Bley TA, Wieben O, Uhl M. Diffusion-weighted MR imaging in musculoskeletal radiology: applications in trauma, tumors, and inflammation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17(2):263—75.
190. Baur A, Huber A, Dürr HR, Nikolaou K, Stäbler A, Deimling M, et al. Differentiation of benign osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures with a diffusionweighted, steady.
191. Low RN, Gurney J. Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25:848-858.
192. Elbarbary AA, Saleh Elahwal HM, Elashwah ME. Role of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in evaluation of hepatic focal lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2015;46:325-334.
193. Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:397-402

194. Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD, Chau I, Cunningham D, deSouza NM, Leach MO. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur Radiol*. 2008;18:903-910.
195. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Cartocci G, Saba L, Menichini G, Cavallo Marincola B, Marotta E, Di Mare L, Catalano C. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35:690-696.
196. Makanyanga JC, Taylor SA. Current and future role of MR enterography in the management of Crohn disease. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:56–64.
197. Buisson A, Joubert A, Montoriol PF, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:537–545.
198. Oto A, Kayhan A, Williams JT, et al. Active Crohn's disease in the small bowel: evaluation by diffusion weighted imaging and quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33:615–624.
199. Alexander AL, Tsuruda JS, Parker DL. Elimination of eddy current artifacts in diffusion-weighted echo-planar images: the use of bipolar gradients. *Magn Reson Med* 1997; 38:1016–21.
200. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol* 2010; 76:314-322.
201. Minati L, Weglarz WP. Physical foundations, models, and methods of diffusion magnetic resonance imaging of the brain: a review. *Concepts Magn Reson* 2007; 30A:278-307.
202. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42:288-292.
203. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45:169–184
204. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22:275–282
- Brockstedt S, Borg M, Geijer B, et al. Triggering in quantitative diffusion imaging with single-shot EPI. *Acta Radiol* 1999; 40:263 –269

205. Bastin ME, Sinha S, Farrall AJ, et al. Diffuse brain edema in idiopathic intracranial hypertension: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1693-6.
206. Fishman R A. The pathophysiology of pseudotumor cerebri. An unsolved puzzle *Arch Neurol* 1984; 41(3)257-258
207. Sahs AL, Joynt RJ. Brain swelling of unknown cause. *Neurology* 1956;6:791-802
208. Wall M, Dollar JD, Sadun AA et al. Idiopathic intracranial hypertension. Lack of histologic evidence for cerebral edema. *Arch Neurol* 1995; 52: 141- 5.
209. Connolly M B, Farrell K, Hill A, Flodmark O. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34(12)1091-1094
210. Moser F G, Hilal S K, Abrams G, et al. MR imaging of pseudotumor cerebri. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150(4)903-909
211. Sorensen PS, Thomsen C, Gjerris F, et al. Increased brain water content in pseudotumour cerebri measured by magnetic resonance imaging of brain water self-diffusion. *Neurol Res*. 1989;11:160-4.
212. Sorensen PS, Thomsen C, Gjerris F, et al. Brain water accumulation in pseudotumour cerebri demonstrated by MR-imaging of brain water selfdiffusion. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1990;51:363-5.
213. Raichle ME, Grubb RL, Phelps ME, Gado MH, Caronna JJ. Cerebral hemodynamics and metabolism in pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 1978;4:104 - 111
214. Mathew NT, Meyer JS, Ott EO. Increased cerebral blood volume in benign intracranial hypertension. *Neurology* 1975;28:646 - 649
215. Brooks DJ, Beany RP, Leenders KL, Marshall J, Thomas DJ, Jones T. Regional cerebral blood flow, and blood volume in benign intracranial hypertension studied by positron emission tomography. *Neurology* 1985;35:1030 -1034
216. Ulug AM, Beauchamp N, Bryan RN, et al. Absolute quantitation of diffusion constants in human stroke. *Stroke* 1997;28:483-9
217. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637-48.
218. Bastin ME, Sinha S, Farrall AJ, et al. Diffuse brain edema in idiopathic intracranial hypertension: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1693-6.

219 . Owler BK, Higgins JN, Péna A, et al. Diffusion tensor imaging of benign intracranial hypertension: absence of cerebral oedema. Br J Neurosurg. 2006;20:79-81.

220. Bicakci K, Bicakci S, Aksungur E. Perfusion and diffusion magnetic resonance imaging in idiopathic intracranial hypertension. Acta Neurol Scand. 2006;114:193-7.

