

יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני - מה חדש נכון לשנת 2012?

תקציר:

יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני הוא למעשה תסמונת, אשר מאופיינת ביתר לחץ תוך גולגולתי, ללא עדות בדימות לגוש תוך מוחי או להפרעה בניקוז של ורידי המוח. התסמונת פוגעת בעיקר בנשים צעירות בגיל הפוריות, בעלות עודף משקל, אולם יכולה להופיע בכל גיל, וניתן לאבחנה אף בילדים או באנשים מעל גיל 45 שנים. שכיחות התסמונת בישראל דומה לזו שבמדינות המערב - 1:100,000.

התסמונת מתאפיינת בראש ובראשונה בכאבי הראש, המהווים את התסמין העיקרי במרבית החולים (כ־90%). קיימים גם תסמינים אחרים, כגון: טשטוש ראייה חולף, טינטון (טיניטוס) או ראייה כפולה. חולים מסוימים הם אי תסמיניים ומאובחנים רק לאחר שעברו בדיקה קרקעית עין שגרתית - מצב הנפוץ יותר בקרב ילדים.

הטיפול בתסמונת מתבסס על ירידה במשקל. הטיפול התרופתי הוא במעכבי Carbonic anhydrase, ובעיקר: Acetazolamide, ובמצבים קשים יותר נדרש לעיתים ניתוח. קיים צורך במעקב רצוף וארוך טווח כדי לנטר את נזקי התסמונת, ולטפל במועד, מאחר והתסמונת מתאפיינת בהתקפים, אשר יכולים להופיע אפילו לאחר תקופות הפוגה ארוכות.

האטיולוגיה לתסמונת אינה ידועה. למרות זאת, בשנים האחרונות חלה התרחבות משמעותית של בסיס הידע על התסמונת, והמטרות בסקירה זו הן לדווח על התסמונת ועל המידע החדש שפורסם לאחרונה.

אורי זיברמן ענת קסלר

היחידה לנירואופתלמולוגיה, מחלקת עיניים, מרכז רפואי סוראסקי, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני; פסאודוטומור צרברי.

.Idiopathic intracranial hypertension; Pseudo tumor cerebri

מילות מפתח:

:KEY WORDS

הקדמה

יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני (Idiopathic intracranial hypertension, "לת"ע') הוא למעשה תסמונת, אשר מתאפיינת ביתר לחץ תוך גולגולתי, ללא עדות בדימות לתהליך תופס מקום תוך גולגולתי או להפרעה בניקוז הוורידים. הכרת התסמונת ואבחון מהיר חשובים במניעת נזק בלתי הפיך לראייה [1]. התסמונת פוגעת בעיקר בנשים צעירות בגיל הפוריות, בעלות עודף משקל, אולם יכולה להופיע בכל גיל, והיא מאובחנת בילדים ואף באנשים מעל גיל 45 שנים. שכיחות התסמונת באוכלוסייה הכללית היא 1:100,000, כאשר יחס נשים:גברים עומד על 1:8. שכיחות התסמונת עולה בנשים בגילים 20-44 שנים ל־3.5:100,000, ובנשים שמשקלן גבוה ב־20% ממשקל הגוף המיטבי, עולה השכיחות ל־19:100,000 [2]. המטרה בסקירה זו היא להביא מידע חדש, אשר פורסם לאחרונה, על יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני.

אבחנה

קביעת האבחנה של התסמונת במבוגרים מתבססת על הקריטריונים המתוקנים של דנדי (Modified Dandy criteria) (1): תסמינים וסימנים ליתר לחץ תוך גולגולתי; (2) עדות בדיקור מותני לחץ תוך גולגולתי מוגבר (מעבר ל־25 ס"מ מים) עם הרכב נוזל תקין; (3) בדיקת דימות של המוח ללא עדות לתהליך תופס מקום או לחסימת ורידים בחולה ערני, ללא כל סימני צד בבדיקה נירולוגית.

תסמינים וסימנים

ההסתמנות הקלינית מתאפיינת בראש ובראשונה בכאבי ראש המופיעים בכ־90% מהחולים. לעיתים קיימות גם תלונות על כאבי

צוואר, שמקורם האפשרי הוא על רקע מתחת שורשי העצבים של חוט השדרה הצווארי עקב הלחץ המוגבר [3]. התסמין השני בשכיחותו בחולים אלו הוא טשטוש ראייה חולף חד או דו־צדדי, הנמשך מספר שניות, ולרוב מופיע בעת שינוי תנוחת ראש. תסמין זה מדווח בכ־70% מהחולים [3]. עצם קיומו של תסמין זה אינו מעיד על נזק לראייה. בכ־60% מהחולים קיימת תחושת רעש או "זמזום" בראש (טיניטוס). ראייה כפולה, לרוב אופקית, מדווחת בכ־30% מהחולים, עקב שיתוק עצב הגולגולת השישי. תסמין נדיר הוא דלף נוזל שידרה (Cerebrospinal fluid, CSF) מהאף או מהאוזניים (Rhinorrhea and Otorrhea) [4]. בחולים אלו, בדיקת דימות של המוח יכולה להדגים פגם בבסיס הגולגולת, וניתן לאבחון את מקור הנוזל כנוזל שידרה על ידי בדיקת חלבון ביתא־טרנספרין. מחלה אי תסמינית אפשרית אף היא, במיוחד בילדים. בחולים אלו, התסמונת מאובחנת בבדיקה שגרתית אצל רופא עיניים, כאשר מתגלה בצקת פטמות. במחקרים שנערכו בנושא, נמצאה שכיחות גבוהה יחסית של יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני (כ־30%), שאותר בבדיקת עיניים שגרתית [5].

הסימן הבולט בתסמונת הוא בצקת פטמות (Papilledema) (תמונה 1). הבצקת היא דו צדדית, אך יכולה להיות א־סימטרית. חדות הראייה לרוב שמורה, אך עשויים להיות ליקויים בשדה הראייה. פעמים רבות קיימת הגדלת כתם עיוור בלבד, אולם הפרעה אופיינית בשדה הראייה היא נזק זואלי, או בחולים עם נזק מתקדם - צמצום היקפי (קונצנטרי). בצקת הדיסקות אינה מהווה סמן פרוגנוסטי, אולם בצקת עם גוון חיזור מהווה סימן לסכנת נזק לתפקוד הראייה, עקב אובדן בלתי הפיך של סיבי עצב הראייה. מחד גיסא, קיימים דיווחים על חיזור פטמות שהופיע תוך שבועות מתחילת הופעת המחלה, ומאידך גיסא, קיימים חולים הלוקים בצקת פטמות במשך שנים, ללא החמרה בתפקודי הראייה שלהם.

י"ל"ע - יתר לחץ דם תוך גולגולתי עצמוני.

נטייה לקשר בין בצקת חמורה בדסקית העין (פפילאדמה חמורה), אובדן ראייה ו-BMI גבוה [9]. בחלק נרחב מהחולים ניתן למצוא הפרעות תורמות אשר ניתן לייחסן לתסמונת, אולם לא ניתן להסיק האם אלו הפרעות ראשוניות או משניות לתסמונת.

תרופות: מספר סוגי תרופות דווחו כחשודות בהיותן זרז או גורם להופעת התסמונת, לדוגמה: אנטיביוטיקה ממשפחת הטטראציקלינים (בעיקר מדובר במינוציקלין ודוקסילין). ידוע, כי הפסקת הטיפול בתרופות אלו יכולה להביא לנסיגת המחלה בחלק מהחולים. תרופות נוספות שנמצא קשר בין נטילתן ובין הופעת התסמונת הן ליתיום, עודף או חוסר ויטמין A, הורמון גדילה וגלולות למניעת הריון [10].

גורמים הורמונאליים: נמצא שבנשים הלוקות בתסמונת זו, קיימת שכיחות גבוהה של שחלות רב-כיסתיות (20%–39%). שכיחות זו גבוהה מזו של האוכלוסיה הכללית, שבה השכיחות של שחלות רב-כיסתיות היא כ-7%. חלק מביטוי תסמונת שחלות רב-כיסתיות היא השמנת יתר – החוליה המחברת בין שתי התסמונות. בנוסף להשמנה, ייתכן שקיום שחלות רב-כיסתיות תורמת לנטיית יתר לפקקת בחולות אלו, עקב קיום רמה גבוהה של אסטרוגן אנדוגני, אשר עשוי למלא תפקיד בהתפתחות ילת"ע, במיוחד בחולות עם נטייה לקרישיות יתר [11]. גם הפרעות אנדוקריניות אחרות מקושרות להופעת התסמונת: יתר ותת-תריסיות, והיפראלדוסטרוניזם [10].

קרישיות יתר: במטא-אנליזה שבוצעה, נמצא קשר בין הופעת התסמונת וקיום נוגדנים לפוספוליפידים. עוד נמצאו רמות מוגברות של פקטור VII, רמות מוגברות של Plasminogen activator inhibitor-1, ורמות מוגברות של ליפופרוטאין (a) [12].

פתופיזיולוגיה

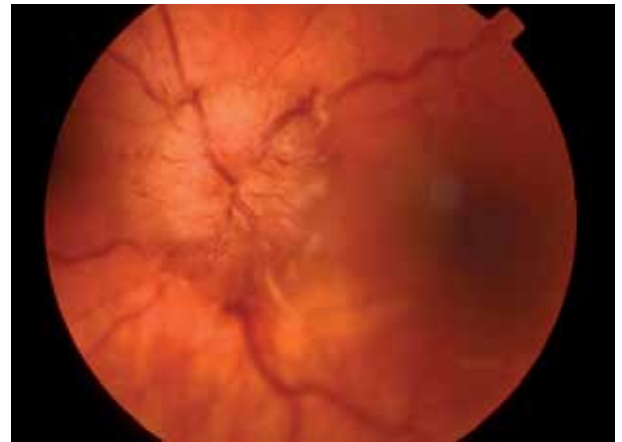
מנגנון המחלה אינו ידוע. בעבר הוצעו מספר מנגנונים, לרבות: תכולת מים גבוהה במוח, ייצור עודף של נוזל חוט שידרה, ספיגה מופחתת של נוזל חוט שידרה ולחץ מוגבר בוורידי המוח. כאמור, אף אחת מהתיאוריות לא הוכחה כגורם למחלה. כיום התווספו תיאוריות נוספות לגבי הפתופיזיולוגיה של המחלה. עצם הופעת המחלה בשכיחות יתר בנשים בגיל הפוריות ולפני גיל חדילת אורח, וכן היעדר העדפת מין טרם גיל הבגרות, מעלים את השאלה האם להורמוני המין יש תפקיד במנגנון המחלה.

מעורבות אנדוקרינית אחרת טרם הוכחה, אולם מאחר שירידה במשקל מהווה טיפול יעיל במחלה, ייתכן שרקמת השומן ממלאת תפקיד אנדוקריני בפתופיזיולוגיה של התסמונת. קיימות עדויות

חלקיות לכך, שרקמת השומן בחולים עם התסמונת מפרישה בעודף Adipose tissue-derived retinol binding protein. חלבון זה מעורב במשקל ויטמין A, שמלכתחילה עשוי להיות מעורב במנגנון המחלה [13]. הורמון נוסף, המשווייך לרקמת שומן, לפטין, גם הוא עשוי למלא תפקיד בהתפתחות המחלה, אולם טרם הובהר מהו חלקו במנגנון המחלה [14]. נמצא, כי קיימת נטייה בנשים עם תסמונת זו להצטברות רקמת השומן בחלק התחתון של הגוף (השמנה גניקואידית); נטייה זו העלתה השערה על התפקיד שממלא הורמון האסטרוגן בתסמונת זו [15]. היצרות הסינוסים הוורידיים התוך-גולגולתיים היא מימצא נפוץ

תמונה 1:

דיסקה בצקתית (פפילאדמה). ניתן לראות טשטוש של גבולות הדיסקה, דימומים, תפליטים (אקטודטים) וחיפוי כלי דם. כלי הדם הוורידיים גדושים ומפולטים.



דימות

בדיקת דימות של המוח ממלאת תפקיד חשוב באבחון המחלה: ראשית, לשלילת תהליך תופס מקום תוך גולגולתי. שנית, לשלילת גורם אחר לקיום יתר לחץ תוך גולגולתי. ובייחוד לשלילת פקקת הגתות (Sinus vein thrombosis), שביטויה הקליני הראשון יכול להיות יתר לחץ תוך גולגולתי. בדיקת הדימות של המוח בחולי התסמונת יכולה לסייע בקביעת אבחנה, מכיוון שהיא מאפשרת להדגים מימצאים עדינים המשוייכים ללחץ התוך גולגולתי המוגבר. בין מימצאים אלו: סלה ריקה (Empty sella turcica), השטחת גלגלי העיניים האחוריים, בלט דיסקות, האדרה של הדיסקה הפרה-למינרית, נוכחות נוזלים עודפים סביב עצבי הראייה ופיתול אנכי (Vertical tortuosity) של עצבי הראייה [6].

בחולים הלוקים בתסמונת זו שכיחה היצרות של ה-Transverse cerebral sinus השולטנית או היצרות דו צדדית. מימצא זה מודגם באמצעות Cerebral Venography Computerized (CTV) Magnetic Resonance Venography (MRV) Tomographic Venography. עדיין לא ברור אם היצרות הגת (הסינוס) היא הגורם או התוצאה של הלחץ המוגבר. מימצא נוסף דווח לאחרונה בילדים הלוקים בתסמונת זו: קוטר עצב ראייה אשר גדול יותר בהשוואה לילדים בריאים באותה קבוצת גיל [7]. בשנים האחרונות עלתה האפשרות למעקב באמצעות OCT (Optical Coherence Tomography). זוהי טכנולוגיה שנטמעה ברפואת העיניים בשנים האחרונות, והביאה למהפך בניהול חולי רשתית. באמצעות טכנולוגיה זו ניתן להדגים גם בצקת סביב עצב הראייה, בייחוד בשכבת ה-RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer). במחקרים ספורים העלו החוקרים הצעה, שטכנולוגיה זו להוות כלי עזר בהבדלה בין פסידו-פפילאדמה לבין פפילאדמה אמיתית, וכן בניטור עובי שכבת ה-RNFL הסב-פטמתית (הפרי-פפילרית) במהלך המחלה [8]. לדעתנו, המכשיר ממלא תפקיד במעקב אחר המטופלים של הדגמת סימנים מוקדמים לדלדול (Atrophy).

אטיולוגיה

האטיולוגיה של תסמונת זו אינה ידועה. גורם הסיכון המוכח היחיד לתסמונת, אשר הוכח במחקרים מבוקרים, הוא השמנת יתר, ואכן ירידה במשקל משפרת את התסמינים. לאחרונה הודגם, כי קיימת

ילדים

התסמונת יכולה להתרחש בכל קבוצת גיל, גם בקרב ילדים קטנים. המחלה נדירה ביותר בקרב פעוטות. בעוד שבילדים מעבר לגיל ההתבגרות שכיחות המחלה ומאפייניה דומים למבוגרים, הרי שבקבוצת הגיל הצעירה (טרם גיל ההתבגרות), אין הבדל בשכיחות בין בנים ובנות, והשמנת יתר אינה נפוצה [25].

נראה, כי גיל הרף, המבדיל בין שתי קבוצות הגיל, הוא בגרות מינית [26]. מבחינה אבחונית, לחץ הפתיחה בילדים מהווה סוגיה שנויה במחלוקת. במבוגרים, אחד המדדים לאבחון המחלה הוא לחץ פתיחה גבוה מ-25 ס"מ מים. הנתונים לגבי לחץ תקין בילדים, מועטים. יש המדווחים, כי בילדים מתחת לגיל שמונה שנים, לחץ תקין הוא מתחת ל-18 ס"מ מים. במחקר אחר נמצא, כי לחץ הפתיחה המרבי בילדים הוא עד 28 ס"מ מים [27]. גם מהלך המחלה בילדים שונה ממבוגרים, בהתייחס למדדים של חדות ראייה, שדה ראייה והסיכון להישנות התקף מחלה.

במחקר אחד הודגמה תוצאת ראייה פחותה בחולים בגיל ההתבגרות, לעומת ילדים לפני גיל ההתבגרות, בני נוער או מבוגרים [28]. בעבודות אחרות לא נמצא הבדל בסיכון להישנות המחלה בין שתי קבוצות הגיל מעל ומתחת לגיל עשר שנים [5]. כמו כן נמצא, כי הסיכון להישנות המחלה בילדים עומד על כ-24%, וכי הסיכון מרבי ב-18 החודשים הראשונים ממועד האבחון של יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני. מבחינה טיפולית הגישה בילדים זהה למבוגרים. בסדרה רטרופקטיבית מצומצמת של מקרים הודגם מהלך תקין לאחר ביצוע פנסטרציה של עצב הראייה בילדים, עם תוצאות דומות לאלו שבמבוגרים [29].

הריון ויתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני

אין עלייה בשכיחות התסמונת בהריון. הפרוגנוזה מבחינת הנזק לעצבי הראייה, אינה שונה בין נשים בהריון לבין נשים שאינן בהריון. אין כל הורית נגד לנשים עם תסמונת זו להרות או ללדת בלידה רגילה. מבחינת הטיפול התרופתי נמצא, כי אין כל עדות לנזק בהריון בעקבות הטיפול באצטזולאמיד [30].

פרוגנוזה

המהלך הטבעי של המחלה אינו ידוע. בחלק מהחולים המחלה חולפת עצמונית (Self limited), בעוד שבאחרים הלחץ התוך גולגולתי נותר גבוה שנים רבות, גם לאחר היעלמות סימנים מערכתיים וסימנים בראייה.

לסיכום

תסמונת יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני אינה מהווה סכנת חיים. החולים סובלים משתי בעיות עיקריות: כאבי ראש חזקים המפריעים לאיכות החיים ופגיעה בתפקודי הראייה. הכרת התסמונת, רמת חשד גבוהה בחולים עם כאבי ראש, בדיקת קרקעית העין ואבחון מהיר – כל אלה מביאים לפרוגנוזה טובה יותר. הדרך הטובה ביותר למנוע החמרה במצבו של החולה היא מעקב נירוראופתלמולוגי קבוע. על החולים לעבור בדיקות ראייה ושדה ראייה תקופתיות, כדי לזהות במועד התקפי מחלה, אשר יכולים להופיע גם לאחר תקופות הפוגה ארוכות. ●

מחברת מכתבת: ענת קסלר

היחידה לנירוראופתלמולוגיה, מחלקת עיניים
מרכז רפואי סוראסקי, רחוב ויצמן 6, תל-אביב, 64239
טלפון: 03-6973408, פקס: 03-6973870
דוא"ל: anat@tasmc.health.gov.il

במחלה. עם זאת, עדיין לא ברור האם זהו מימצא ראשוני או שמא מימצא משני לחץ התוך-גולגולתי המוגבר.

בחלק מהחולים ניתן למצוא הפרעות קרישה, מכאן מנגנון נוסף שהוצע כבעל תפקיד במחלה – מיקרו-פקק (טרומבוזיס) בתוך כלי הדם של המוח, ומשנית לכך עלייה בלחץ ורידי המוח והפרעה בספיגת נוזל השידרה [12]. בנוסף לכל אלו, במספר מחקרים הודגם קשר בין יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני לבין הופעת תסמונת דום נשימה בשינה (Obstructive sleep apnea). עם זאת, טרם הוכח האם החוליה המקשרת בין שתי תסמונות אלו היא השמנת יתר – הנפוצה מבין שתיהן – או שמא עצם הקיום של דום נשימה יכול לגרום להחמרה בתסמינים [16-18].

טיפול

המטרות בטיפול הן שמירה על תפקוד הראייה והקלת התסמינים. לא נערכה כל עבודה פרוספקטיבית ומבוקרת אשר נבדקה בה יעילות הטיפול בתסמונת זו. לפיכך, כל הטיפולים התרופתיים המקובלים בתסמונת הם למעשה Off label. אופן הטיפול תלוי במספר גורמים: כאבי ראש, מידת הפגיעה בתפקודי הראייה, מראה ראש עצב הראייה ושדה הראייה. בעבודות רטרופקטיביות הוכח, כי ירידה במשקל מביאה לנסיגת בצקת הפטמות [19]. להשגת מטרה זו, מומלץ לשלב במשטר הטיפולי גם אימון גופני, וכן ניהול הברות (Diet) על ידי דיאטנית. עצם ביצוע דיקור מותני אבחוני מהווה צעד טיפולי בחלק מהחולים, במיוחד בילדים [20].

הטיפול התרופתי במחלה מתבסס על אורמוקס (Acetazolamide) – מעכב האנזים Carbonic anhydrase. טיפול זה גורם להפחתת ייצור נוזל חוט השידרה בארכנואיד ויילי. המינון המקובל כיום הוא 1-2 ג'/יום בחלוקה למנות. החל מ-2009, ה-National Institutes of Health מבצע ניסוי: Idiopathic intracranial hypertension treatment trial, המשווה את היעילות של הטיפול באורמוקס לעומת אינבו (פלסיבו) בטיפול בחולים אלו (www.nordicclinicaltrials.com).

בחולים המפתחים השפעות לוואי עקב הטיפול באורמוקס, ניתן להחליף את הטיפול לטופמקס (Topiramate), שהוא מעכב חלש יותר של האנזים. לתרופה זו יתרון נוסף, שכן היא מביאה בחלק מהחולים לירידה במשקל. הטיפול בטופמקס מחייב בדיקת עיניים שגרתית, הכוללת מדידת לחץ תוך-עיני, עקב דיווחים על התקפי ברקית (גלאוקומה) סגורת זווית במטופלים הנוטלים תרופה זאת [21]. הטיפול בסטרואידים כיום מקובל בעיקר בחולים עם מחלה אלימה, כגשר עד לקביעת טיפול סופי, לרוב ניתוח [22]. הפניה לניתוח שמורה לחולים שאינם מגיבים לטיפול תרופתי מרבי או כאשר המחלה אלימה.

האפשרויות העיקריות לניתוח הן Optic nerve sheath fenestration, בחולים עם הפרעה קשה בתפקודי הראייה ובייחוד בשדה הראייה, כתסמונת עיקרית. בחולים הסובלים בנוסף מכאבי ראש בלתי נסבלים ואינם מגיבים לטיפול המקובל, מוצעים ניתוחי דלף: Ventriculoperitoneal shunt או Lumbo peritoneal Shunt. בעקבות דיווחים על היצרות תת ורידי המוח וירידה במידת ההיצרות לאחר ביצוע דיקור מותני, נעשו לאחרונה מספר ניסיונות טיפוליים בקבוצות קטנות של חולים, אשר עברו צנתור והחדרת תומכן (Stenting) בגתות הוורידים הרוחביות (הסינוסים המוחיים הטרנסברסליים). הוכח כי בחלק מהחולים, הפעולה מביאה להפחתת הלחץ על המוח, ולשיפור בתסמינים ובסימני המחלה [23]. סיבוכים נירולוגיים משמעותיים שתוארו הם קרע של הווריד במהלך הצנתור ודימום במוח כתוצאה מכך. סיבוכים אחרים הם נדידה של התומכן, פקקת בתומכן והיצרות ורידית קריבנית לתומכן. לכן, טיפול זה אינו מקובל כיום, אלא שמור רק לחולים מתאימים [24].

ביבליוגרפיה

1. Friedman DI & Jacobson DM, Idiopathic intracranial hypertension. *J Neuro Ophthalmol*, 2004;24:138-45.
2. Durcan FJ, Corbett JJ & Wall M, The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol*, 1988;45:875-877.
3. Wall M & George D, Idiopathic intracranial hypertension: A prospective study of 50 patients. *Brain*, 1991;114:155-180.
4. Jindal M, Hiam L, Raman A & Rejali D, Idiopathic intracranial hypertension in otolaryngology. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009;266:803-806.
5. Soiberman U, Stolovitch C, Balcer LJ & al, Idiopathic intracranial hypertension in children: visual outcome and risk of recurrence. *Childs Nerv Syst*, 2011;27:1913-1918.
6. Agid R, Farb RI, Willinsky RA & al, Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology*, 2006;48:521-527.
7. Shofty B, Ben-Sira L, Constantini S & al, 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; 33:366-369.
8. Heidary G & Rizzo JF 3rd, Use of optical coherence tomography to evaluate papilledema and pseudopapilledema. *Semin Ophthalmol*, 2010;25:198-205.
9. Szewka AJ, Bruce BB, Newman NJ & Biouesse V, Idiopathic Intracranial Hypertension: Relation Between Obesity and Visual Outcomes. *J Neuroophthalmol*, Epub 3 January 2012.
10. 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.
11. Glueck CJ, Iyengar S, Goldenberg N & al, Idiopathic intracranial hypertension: associations with coagulation disorders and polycystic-ovary syndrome's. *J Lab Clin Med*, 2003;142:35-45.
12. Kesler A, Kliper E, Assayag EB & al, Thrombophilic factors in idiopathic intracranial hypertension: a report of 51 patients and a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010;21:328-333.
13. Libien J & Blaner WS, Retinol and retinol-binding protein in cerebrospinal fluid: can vitamin A take the "idiopathic" out of idiopathic intracranial hypertension? *J Neuro Ophthalmol*, 2007;27:253-257.
14. Ooi LY, Walker BR, Bodkin PA & Whittle IR, Idiopathic intracranial hypertension: can studies of obesity provide the key to understanding pathogenesis? *Br J Neurosurg*, 2008;22:187-194.
15. Kesler A, Kliper E, Shenkerman G & Stern N, Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity. *Ophthalmology*, 2010;117:169-174.
16. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP & al, Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*, 2009;72:304-309.
17. Bruce BB, Preechawat P, Newman NJ & al, Racial differences in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 2008;70:861-867.
18. Fraser JA, Bruce BB, Rucker J & al, Risk factors for idiopathic intracranial hypertension in men: a case-control study. *J Neurol Sci*, 2010;290:86-89.
19. Kupersmith MJ, Gamell L, Turbin R & al, Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology*, 1998; 50:1094-1098.
20. De Simone R, Marano E, Fiorillo C & 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.
21. Giuliani GP, Banda RM, Vann VR & al, Closed-angle glaucoma after topiramate therapy for migraine in a patient with undiagnosed pseudotumor cerebri. *Can J Ophthalmol*, 2008;43:371.
22. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ & Biouesse V, Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 2007;68:229-232.
23. Donnet A, Metellus P, Levrier O & al, Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension: clinical and radiologic outcome of 10 consecutive patients. *Neurology*, 2008;70:641-647.
24. Ahmed RM, Wilkinson M, Parker GD & al, Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011;32:1408-1414.
25. Balcer LJ, Liu GT, Forman S & al, Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children. *Neurology*, 1999;52:870-872.
26. Cinciripini GS, Donahue S & Borcherl MS, Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome. *Am J Ophthalmol*, 1999;127:178-182.
27. Avery RA, Shah SS, Licht DJ & al, Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med*, 2010;363:891-893.
28. Stiebel-Kalish H, Kalish Y, Lusky M & al, Puberty as a risk factor for less favorable visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:279-283.
29. Thuente DD & Buckley EG, Pediatric optic nerve sheath decompression. *Ophthalmology*, 2005;112:724-727.
30. Lee AG, Pless M, Falardeau J & al, The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 2005;139:855-859.