

ABC OM

# Spontan intrakraniell hypotension

**Spontan intrakraniell hypotension** (SIH) är en sjukdom som ofta visar sig med lägesberoende värk i huvud och nacke, vilken förbättras i liggande ställning. Sjukdomen orsakas av ett spinalt läckage av cerebrospinalvätska (CSF) eller av en CSF-venös fistel som dränerar likvor direkt till en ven. Enligt den tredje versionen av »International classification of headache disorders« [1] har sjukdomen vissa likheter med postpunktionshuvudvärk, det vill säga lägesberoende huvudvärk efter en lumbalpunktion, men skiljer sig avseende patofysiologiska orsak, diagnostik och behandling. Tillståndet kan även vara associerat med vissa bindvävs-sjukdomar, men är framför allt associerat med olika spinala åkommor som diskbräck, benutväxter eller små diskförkalkningar.

Dubbelt så många kvinnor som män drabbas, medelåldern är cirka 40 år och så många som 5 personer på 100 000 uppskattas drabbas årligen. Mörkertalet anses vara stort på grund av okunskap om tillståndet och de diagnostiska svårigheter som föreligger. Många patienter förblir därför feldiagnostiserade eller får vänta länge på rätt diagnos och behandling. Denna försening medför att smärtan blir kronisk och ändrar sin kliniska karaktär, vilket leder till sämre prognos när korrekt behandling väl inleds. Obehandlad sjukdom innebär även en hög ekonomisk och social kostnad [2-4].

Spontan intrakraniell hypotension bör i de flesta fall utredas och behandlas på en klinik med tillgång till narkosläkare, neuroradiolog, neurolog och neurokirurg. Den initiala utredningen vilar dock på en gedigen anamnes med typiska symtom, och behandlingen kan i början av sjukdomsförloppet hanteras av primärvård före vidareremittering.

Vi går i denna ABC-artikel igenom symtombild, orsak, diagnostik och handläggning [5-7].

## SYMTOMBILD

Den typiska symtombilden är en lägesberoende värk i huvud och nacke som börjar eller förvärras i upprätt ställning och i de flesta fall försämras under dagens lopp, så kallad »second half of the day«-huvudvärk. Att lägga sig ned lindrar eller tar helt och hållet bort besvären. Många patienter kan återge exakt vilken dag som symtomen började. Med tiden kan smärtan förlo- ra sin lägesberoende karaktär eller till och med förvärras i liggande ställning.

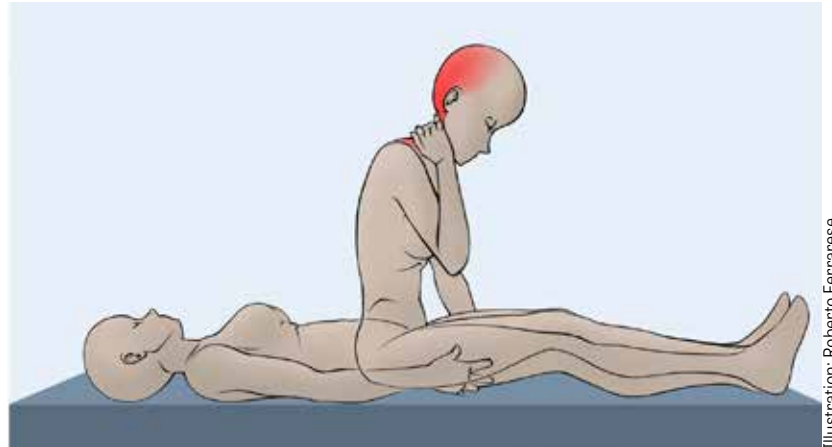


Illustration: Roberto Ferrarese

**Roberto Doria-Medina**, ST-läkare, neurokirurgiska kliniken  
 ● roberto.doria@uniklinik-freiburg.de

**Florian Volz**, med dr, bitr överläkare, neurokirurgiska kliniken

**Niklas Lützen**, med dr, överläkare, neuroradiologiska kliniken

**Jürgen Beck**, professor, chefläkare, neurokirurgiska kliniken; samtliga Universitätsklinikum Freiburg, Tyskland

**Typiska symtom vid spontan intrakraniell hypotension är lägesberoende huvud- och nackvärk som försämras vid stående eller sittande och lindras i liggande position.**

Schematisk bild över normala intrakraniella förhållanden (till vänster) och vid spontan intrakraniell hypotension, SIH (till höger): 1. Duralt kontrastmedelsupptag (gult). 2. Utvidgning av venösa sinus. 3. Subdural vätskeansamling (blått). 4. Minskning av suprasellära likvorcisternen. 5. Minskning av prepontina likvorcisternen. 6. Minskning av mammillopontint avstånd. 7. Neddragning av hjärnan med tonsillförskjutning.

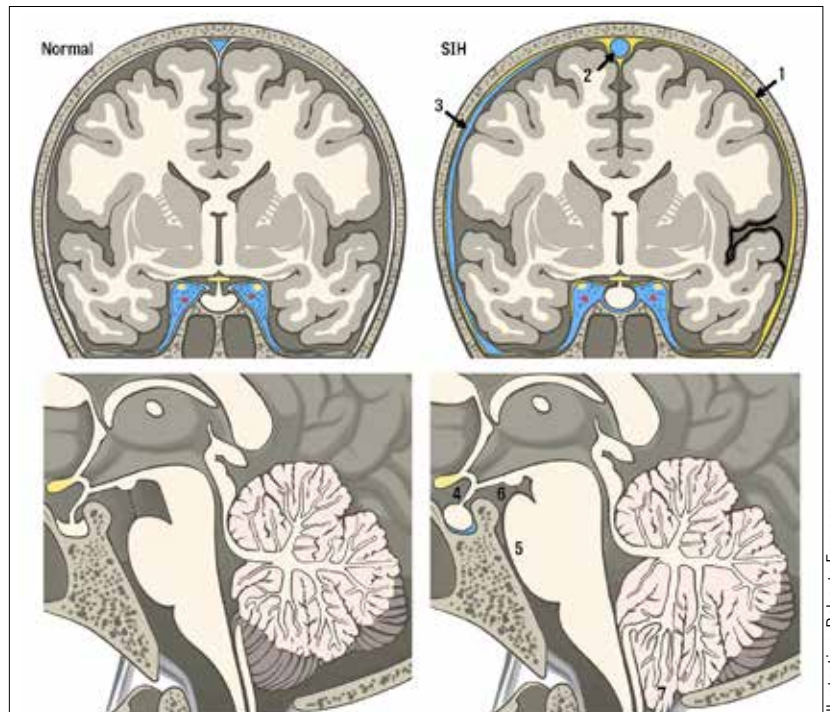


Illustration: Roberto Ferrarese

Sekundära symtom kan också uppträda. Vanligast är yrsel, hjärntrötthet, tinnitus, ljuskänslighet eller en tryckupplevelse i öronen. I vissa fall kan en krani- alnervspares uppstå med dubbelseende (okulomotoriuspares), ansiktssmärta (trigeminusneuralgi) eller ansiktsförlamning (facialis pares). Ofta förekommer flera symtom samtidigt [2].

Nämnavärt är att kronisk icke-traumatisk subduralblödning hos patienter yngre än 60 år i minst 25 procent av fallen orsakas av spontan intrakraniell hypotension, varför MR-utredning för att utesluta diagnosen är att rekommendera hos yngre patienter med kroniska subduralblödningar utan anamnes på trauma [8].

## ORSAK

Spontan intrakraniell hypotension orsakas av en minskad likvorvolym, vilket leder till en neddragning av hjärnan, lillhjärnan och hjärnstammen (»sagging of the brain«). Detta trycker på smärtreceptorer på den hårda hjärnhinnan (dura), och framför allt bakre skallgropens dura är extra känslig för tryck [9]. Orsaken är ett likvorläckage längs spinalkanalen, antingen från en ventral eller en lateral (ses som en divertikel) duraruptur.

Orsaken till spontan intrakraniell hypotension kan även vara en CSF-venös fistel [10].

## DIAGNOSTIK

### Lumbalpunktion

En lumbalpunktion är inte längre nödvändig för att diagnostisera spontan intrakraniell hypotension och bör därför inte genomföras. Ett lågt tryck kan stärka misstanken om sjukdomen, men ett normalt eller högt tryck kan inte utesluta diagnosen [11].

### MR hjärna med gadoliniumbaserat kontrastmedel

Universitetssjukhuset i Bern, Schweiz, har utvecklat ett poängsystem för diagnostik (Berns SIH-skala) där specifika MR-fynd kan inge misstanke om spontan intrakraniell hypotension [12]. Detta förklaras av att hjärnan befinner sig i ett slutet rum där en förlust av likvor orsakar kompensatoriska mekanismer i hjärna och kärl enligt Monroe-Kellie-doktrinen. Poängsystemet har en hög specificitet men lägre sensitivitet. Detta är viktigt att poängtera eftersom patienter med låga poäng men hög klinisk misstanke om diagnosen bör genomgå fortsatt utredning.

### MR helrygg med tunna snitt

Eftersom spontan intrakraniell hypotension nästan alltid orsakas av ett likvorutträde i spinalkanalen, kompletteras diagnostiken med en MR helrygg för att upptäcka epidural vätska, så kallad SLEC (spinal longitudinal epidural fluid collection). 60 procent av patienter med spontan intrakraniell hypotension har vätska i epiduralrummet på grund av ett ventralt duraläckage (typ 1, SLEC-positiv), vilket ofta orsakas av en liten benutväxt eller en liten diskförlängning som river upp duran [13]. Minst 25 procent orsakas av ett lateralt likvorläckage från en nervrotsdivertikel (typ 2, SLEC-positiv). En femtedel av patienterna uppvisar ingen epidural vätska utan i stället en CSF-venös fistel som dränerar likvor direkt till en ven (typ 3, SLEC-negativ) [14, 15].

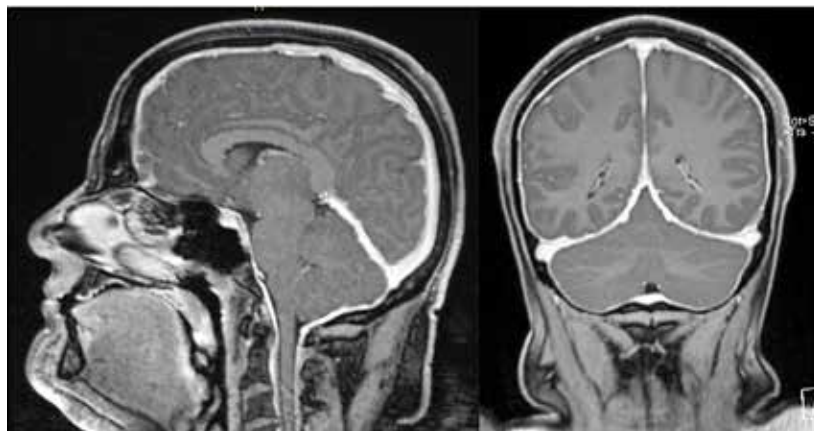
## SYMTOMBILD

TYPISKA SYMTOM, VANLIGAST TILL OVANLIGAST [5]

- Ortostatisk huvud- och nackvärk
- Tinnitus, tryck i öronen, yrsel
- Illamående, kräkning, nackstelhet, fotofobi, lägesberoende eller lägesberoende huvudvärk med försämring i liggande ställning
- Okulomotoriuspares med dubbelseende, hörsel-förlust, ataxi, demens
- Ansiktssmärta (trigeminusneuralgi), ansiktsförlamning (facialis pares), ansiktsspasm, endokrina rubbningar med galaktorré och hyperprolaktinemi
- Lägesberoende medvetandepåverkan, frontotemporal demens

## BERNS SIH-SKALA [12].

● Större kriterier (2 poäng)	Duralt kontrastmedelupptag (pakymeningit) post-gadolinium-T1-sekvens laddar upp i duran
	Utvidgning av venösa sinus utvidgning av venösa sinus ses på post-gadolinium-T1-sekvenser
	Minskning av suprasellära likvorcisternen ≤4 mm mätt från chiasma opticum (synnervskorsningen) till hypofysen
● Mindre kriterier (1 poäng)	Subdural vätskeansamling tecken på hygrom eller subduralblödning
	Minskning av prepontina cisternen ≤5 mm från pons till clivus
	Minskning av mammillopontint avstånd ≤6,5 mm från corpus mammillare till övre delen av pons
<b>Sannolikhet för SIH</b>	
Låg	0-2 poäng
Medel	3-4 poäng
Hög	5≤ poäng



T1-viktad MR av hjärnan med gadoliniumkontrast som visar duralt kontrastmedelupptag, utvidgning av sinus transversus och sinus sagittalis, minskning av den suprasellära och prepontina likvorcisternen och minskat mammillopontint avstånd. Patienten har en skattning på 8 poäng enligt Berns SIH-skala, det vill säga stark misstanke om spontan intrakraniell hypotension. Patienten genomgick därför vidare utredning.

En liten del av patienterna med hög klinisk misstanke om spontan intrakraniell hypotension uppvisar ingen epidural vätska eller CSF-venös fistel. Här är kunskapen för närvarande begränsad [16].

## Myelografi och DT-myelografi

Vid en myelografiundersökning injiceras kontrastmedel genom en lumbalpunktionsnål samtidigt som upprepade röntgenbilder utförs i en serie av 1-2 bilder/sekund. På detta sätt kan man följa utträdet av kontrastmedlet i epiduralrummet samt identifiera på vilken spinal nivå det sker. Därefter utförs en riktad DT-undersökning (DT-myelografi) av det misstänkta området för att identifiera typ av läckage och eventuell orsak [5]. Likvorläckaget kan ha ett lågt eller ett högt flöde, vilket kan påverka huruvida man lyckas identifiera det, och ibland behöver därför undersökningen upprepas om man inte identifierat läckaget vid första försöket [5].

## BEHANDLING

### Konservativ behandling

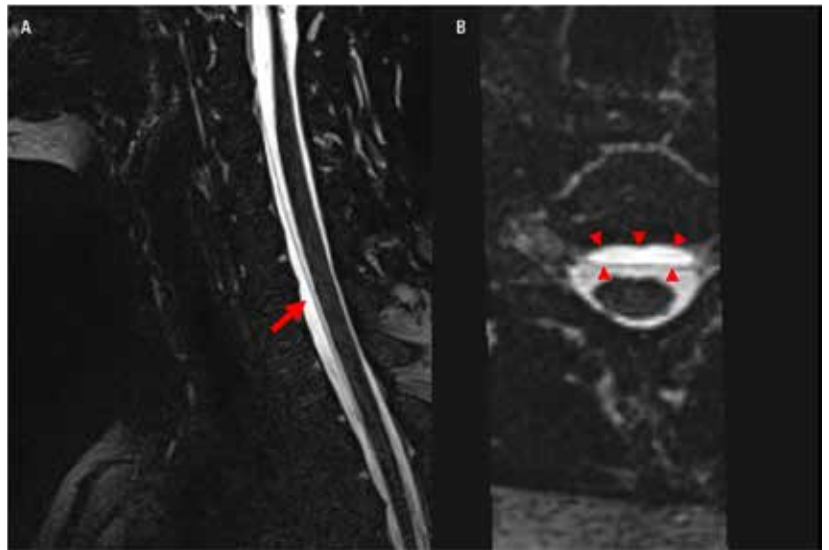
Patienter med spontan intrakraniell hypotension söker ofta primärvård eller en akutmottagning i första hand. Vid stark misstanke om spontan intrakraniell hypotension utan neurologiskt bortfall är konservativ behandling första steget och ingen vidare utredning är nödvändig. Vila i sängläge i ett par dagar med riklig vätsketillförsel, kaffe, och eventuellt koffeintabletter (100-200 mg, 1-3 gånger per dygn) kan lindra symtomen. Smärtstillande med till exempel ibuprofen kan övervägas. Läkemedel innehållande acetylsalicylsyra (till exempel Treo) som smärtlindring bör undvikas eftersom deras blodförtunnande effekt kontraindicerar en framtida lumbalpunktion och risken för subduralblödning kan tänkas öka.

Det är oklart i vilken utsträckning patienter spontanläker vid konservativ behandling, men prognosen anses dålig. I en studie från 2005 var endast en tredjedel av patienterna besvärsfria efter 6 månader, och efter 2 år hade en tredjedel fortsatta besvär [17]. Om ingen förbättring ses efter några dygn ska man remittera för radiologisk utredning med MR av hjärnan och helrygg. Eftersom den viktigaste prognostiska faktorn för utläkning är kort duration från symtomdebut till behandling bör man eftersträva en förslutning av läckaget inom 3 månader [4]. Vid akut neurologiskt bortfall bör en akutremiss ske för att utesluta annan orsak.

### Epidural injektion av autologt blod («blood patch»)

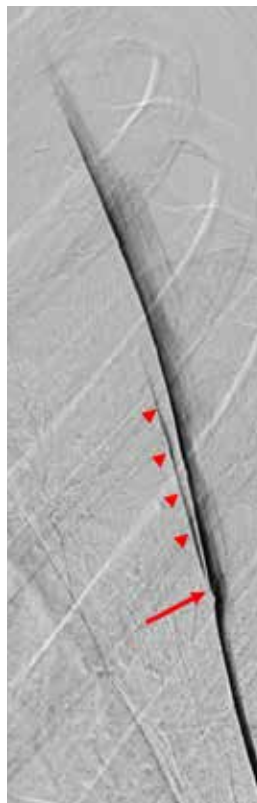
En epidural injektion av autologt blod kan genomföras av en anestesilog eller en radiolog och rekommenderas som en tidig första åtgärd vid identifierat läckage. Eget blod injiceras lumbalt i epiduralrummet, fördelas utmed det spinala rummet och förmodas då antingen täta till läckaget eller tryckutjämna spinalrummet [18]. Större injicerad volym är att föredra (minst 20 till 40 ml) då detta ökar sannolikheten för framgångsrik behandling [19]. Alternativt kan en riktad DT-ledd «blood patch» över det segment där läckaget förekommer, ibland i kombination med fibrinlim, övervägas. Det är oklart när eller hur en riktad DT-ledd «blood patch» bör genomföras eller hur effektivt det är.

Kortsiktig ( $\leq 7$  dagar) förbättring av symtomen ses



T2-viktad MR halsrygg och övre brösttrygg med tunna snitt. Sagittal (A) och axial (B) MR visar en epidural vätskeansamling (SLEC) i spinalkanalen (pil). En så kallad dubbelkontur kan identifieras (pilhuvuden). Den exakta lokalisationen av läckaget kan dock inte identifieras.

»Likvorläckaget kan ha ett lågt eller ett högt flöde, vilket kan påverka huruvida man lyckas identifiera det, och ibland behöver därför undersökningen upprepas om man inte identifierat läckaget vid första försöket.«



En axial DT-myelografi som genomfördes direkt efter en myelografiundersökning kunde identifiera en benutväxt som rivit upp duran och orsakat likvorläckaget.

Myelografi i buk läge visar en extradural dubbelkontur (extraduralt kontrastmedelutträde) ventralt till tekal-säcken (pilspetsar). Det ventrala (typ 1) läckaget kan identifieras vid T5/T6 (pil).

hos en majoritet av patienter med spontan intrakraniell hypotension och »blood patch« är därför en bra första åtgärd vid akuta symtom. Upprepade behandlingsförsök bör övervägas om förbättring uteblir. Det finns ingen konsensus kring hur många upprepade försök som bör genomföras, men det är rimligt med åtminstone ett eller två ytterligare försök. En sådan bedömning bör anpassas efter individuella förutsättningar. Ungefär hälften av patienterna upplever en långvarig ( $\geq 3$  veckor) förbättring av sina symtom. Hos en majoritet (71 procent) av patienterna kan man dock påvisa fortsatt spinalt läckage efter en eller flera behandlingar. Den troliga förklaringen till återfallen är att läckaget inte sluts permanent.

Det är viktigt att vara medveten om skillnaden mellan spontan intrakraniell hypotension och annan intrakraniell hypotension, till exempel efter en lumbalpunktion, och hur detta påverkar en framgångsrik behandling [5, 9, 18].

## Neurokirurgisk intervention

Vid utebliven förbättring är neurokirurgisk operation en möjlig behandling. Detta förutsätter att man utan tvivel identifierat likvorläckaget. En operation kan då även erbjudas som en första behandlingsmöjlighet efter individuell bedömning. Operationen kan genomföras från ett litet snitt i ryggen i nivå med det spinala läckaget. Vid ett ventralt läckage behöver duran öppnas upp bakifrån för att komma åt. Likvorläckaget kan sedan kirurgiskt tillslutas. Om det föreligger en benutväxt måste denna avlägsnas. En nervrotsdivertikel (typ 2) kan tillslutas med en stjälkligatur. Vid typ 3 SLEC-negativa fall utförs koagulation av dränerande vener och en stjälkligatur av nervroten.

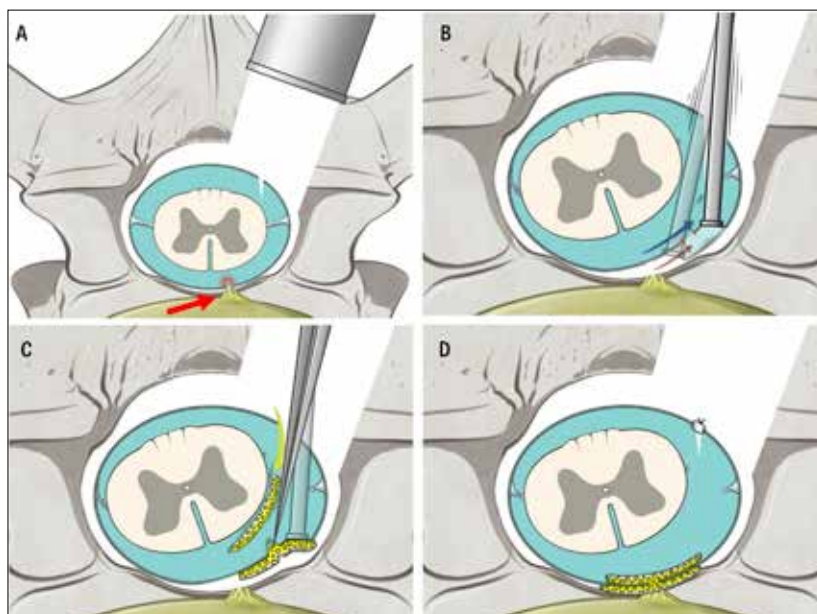
Operation leder till framgångsrik slutning av likvorläckaget i över 96 procent av fallen, med låg risk för återfall (<5 procent) och låg risk för permanenta neurologiska skador (<2 procent) [7]. En del patienter upplever en kompensatorisk övertryckshuvudvärk på grund av ökat likvortryck efter en lyckad förslutning av läckaget. Detta normaliseras vanligen inom 2 veckor och är ofta en eftertraktad biverkning eftersom det påvisar framgångsrik behandling. Behandling med acetazolamid (250–500 mg, 1–2 gånger per dygn) kan lindra besvären, men bör trappas ut inom 2–3 veckor [6, 7].

## Neuroradiologisk intervention

En alternativ och ny behandling vid upptäckt av en dränerande CSF-venös fistel (typ 3 SLEC-negativ), är transvenös embolisering, en mindre invasiv behandling som nyligen visat positiva resultat [20]. En annan numera etablerad metod är DT-riktat fibrinlim, som kan appliceras direkt på det identifierade området vid typ 3-läckage [21]. Neuroradiologisk intervention är ett bra alternativ när neurokirurgisk behandling inte är möjlig. Dessa behandlingar fungerar dessvärre inte vid typ 1- eller typ 2-läckage.

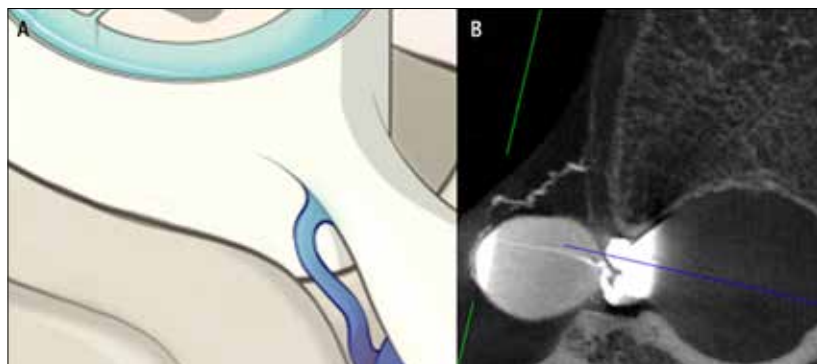
## SAMMANFATTNING

Spontan intrakraniell hypotension är en sjukdom med högt lidande och morbiditet. Den internationella kunskapen, erfarenheter och forskning har de senaste åren utvecklats markant, och sjukdomen kan i de allra flesta fall diagnostiseras och behandlas väl.



Schematisk bild över kirurgisk tillslutning av ett SLEC-positivt typ 1-läckage med en kalkifierad diskutbuktning (pil) som rivit upp duran. A. Genom ett litet snitt i nivå med läckaget kommer man åt duran. B. En öppning görs posteriort i duran och en transdural väg skapas genom medialisering av ryggmärgen. Benutväxten som orsakat duraskadan tas bort. C. Duragraft appliceras epiduralt och intraduralt. D. Surer används för att tillsluta duran. Modifierat med tillstånd av [7].

Illustration: Roberto Ferrarese



A. Illustration av en CSF-venös fistel. B. DT-myelografi visar en fistel som dränerar ut till en ven. Någon epidural vätska föreligger inte (SLEC-negativ).

Illustration: Roberto Ferrarese

## DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING

### TRAPPSTEGSMODELL FÖR DIAGNOSTIK

#### Icke-invasiv diagnostik

1. Utredning med MR hjärna med gadoliniumkontrastmedel för tecken på spontan intrakraniell hypotension enligt Berns SIH-skala.
2. Utredning med MR helrygg i tunna snitt (minst 1 mm, till exempel fettsaturerad T2 SPACE-sekvens) för identifikation av epidural vätska eller nervcystor.

#### Invasiv diagnostik

3. Myelografi med DT-myelografi.

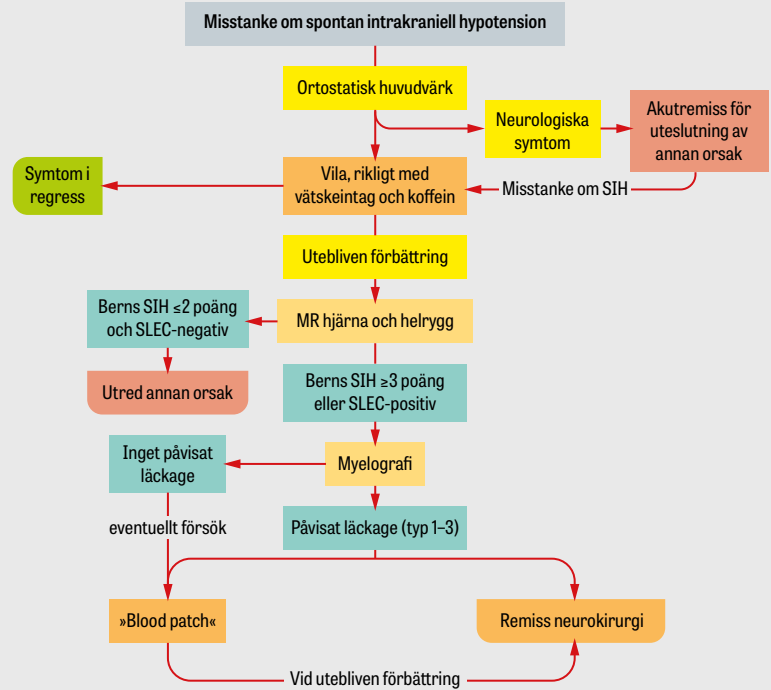
### TRAPPSTEGSMODELL FÖR BEHANDLING

1. Sängliggande och vila, rikligt vätskeintag, koffein, smärtbehandling med till exempel ibuprofen eller paracetamol.
2. Epidural »blood patch«; oftast nödvändigt med upprepade behandlingsförsök.
3. Operation möjlig vid typ 1–3-läckage. Embolisering, alternativt fibrinlim, i vissa fall av typ 3-läckage.

Vid typisk anamnes bör tanken på spontan intrakraniell hypotension väckas, och i fall förbättring under konservativ behandling uteblir bör en skyndsamm remiss för vidare utredning skrivas eftersom detta har en prognostisk relevans. Sjukdomen ska utredas och behandlas vid specialiserade universitetskliniker med tillgång till neuroradiologi och neurokirurgi, men en del av utredningen kan utföras av mindre regionala sjukhus där möjlighet för epidural injektion av autologt blod (»blood patch«) och MR-utredning finns. Upprepade »blood patch« som första behandling är motiverade, men dessvärre förblir flertalet patienter symtomatiska. Neuroradiologisk såväl som neurokirurgisk intervention är relativt säker och demonstrerar goda resultat. ○

- Gustaf Lernfeld har hjälpt till med korrekturläsning.
  - Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:23092*

## Förslag till flödesschema för utredning och behandling



► SIH = spontan intrakraniell hypotension; SLEC = »spinal longitudinal epidural fluid collection«

## SUMMARY

### Spontaneous intracranial hypotension

Spontaneous intracranial hypotension (SIH) is a disease presenting mostly with orthostatic head and neck pain due to a spontaneous cerebrospinal fluid (CSF) leak or a CSF-venous fistula in the spinal region. It demonstrates typical MRI findings with sagging of the brain causing tension of the meninges and sometimes the cranial nerves. It shares some clinical similarities with post puncture headache but differs in its pathophysiological cause, diagnosis, and treatment. Many patients remain misdiagnosed or wait too long for the correct diagnosis. The diagnostic work-up includes an MRI of the head and spine in search of typical SIH signs. Myelography and CT scans are performed to identify the location of the CSF leak or CSF-venous fistula. Treatment options may involve (1) initial conservative treatment with bed rest, caffeine and fluids, (2) interventions such as epidural blood patch, fibrin patch, and embolization, or (3) surgical closure of the leak.

## KONSENSUS

### De flesta är ense om att

- spontan intrakraniell hypotension bör utredas och behandlas på en klinik med tillgång till neuroradiologi och neurokirurgi
- diagnostiken ska ske med MR-utredning av hjärnan och kompletteras med MR helrygg. Vid misstanke om spontan intrakraniell hypotension ska vidare utredning ske med myelografi
- förstahandsval av behandling är epidural injektion av autologt blod (»blood patch«)
- om läckaget identifieras och »blood patch« inte är framgångsrikt, är ett neurokirurgiskt ingrepp det bästa alternativet
- unga patienter med kronisk subduralblödning utan trauma bör genomgå ytterligare utredning för att utesluta spontan intrakraniell hypotension.

### Åsikterna går isär vad gäller

- hur många »blood patch« som kan behövas före en eventuell neurokirurgisk intervention
- långsiktig framgång efter »blood patch«.

## REFERENSER

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
- D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassiliou A, et al. Clinical presentation, investigation findings, and treatment outcomes of spontaneous intracranial hypotension syndrome: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol. 2021;78(3):329-37.
- Jesse CM, Häni L, Fung C, et al. The impact of spontaneous intracranial hypotension on social life and health-related quality of life. J Neurol. 2022;269(10):5466-73.
- Häni L, Fung C, Jesse CM, et al. Outcome after surgical treatment of cerebrospinal fluid leaks in spontaneous intracranial hypotension - a matter of time. J Neurol. 2022;269(3):1439-46.
- Urbach H, Fung C, Dovi-Akue P, et al. Spontaneous intracranial hypotension. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(27-28):480-7.
- Beck J, Raabe A, Schievink WI, et al. Posterior approach and spinal cord release for 360° repair of dural defects in spontaneous intracranial hypotension. Neurosurgery. 2019;84(6):E345-51.
- Beck J, Hubbe U, Klingler JH, et al. Minimally invasive surgery for spinal cerebrospinal fluid leaks in spontaneous intracranial hypotension. J Neurosurg Spine. 2022;38(1):147-52.
- Beck J, Gralla J, Fung C, et al. Spinal cerebrospinal fluid leak as the cause of chronic subdural hematomas in nongeriatric patients. J Neurosurg. 2014;121(6):1380-7.
- Kranz PG, Gray L, Amrhein TJ. Spontaneous intracranial hypotension: 10 myths and misperceptions. Headache. 2018;58(7):948-59.
- Dobrocky T, Nicholson P, Häni L, et al. Spontaneous intracranial hypotension: searching for the CSF leak. Lancet Neurol. 2022;21(4):369-80.
- Beck J, Fung C, Ulrich CT, et al. Cerebrospinal fluid outflow resistance as a diagnostic marker of spontaneous cerebrospinal fluid leakage. J Neurosurg Spine. 2017;27(2):227-34.
- Dobrocky T, Grunder L, Breiding PS, et al. Assessing spinal cerebrospinal fluid leaks in spontaneous intracranial hypotension with a scoring system based on brain magnetic resonance imaging findings. JAMA Neurol. 2019;76(5):580-7.
- Beck J, Ulrich CT, Fung C, et al. Diskogenic microspurs as a major cause of intractable spontaneous intracranial hypotension. Neurology. 2016;87(12):1220-6.
- Schievink WI, Maya MM, Moser FG, et al. Spontaneous spinal CSF-venous fistulas associated with venous/venolymphatic vascular malformations: report of 3 cases. J Neurosurg Spine. 2019;32(2):305-10.
- Farb RI, Nicholson PJ, Peng PW, et al. Spontaneous intracranial hypotension: a systematic imaging approach for CSF leak localization and management based on MRI and digital subtraction myelography. AJNR Am J Neuroradiol. 2019;40(4):745-53.
- Luetzen N, Dovi-Akue P, Fung C, et al. Spontaneous intracranial hypotension: diagnostic and therapeutic workup. Neuroradiology. 2021;63(11):1765-72.
- Kong DS, Park K, Nam DH, et al. Clinical features and long-term results of spontaneous intracranial hypotension. Neurosurgery. 2005;57(1):91-6; discussion 91-6.
- Piechowiak EI, Aeschmann B, Häni L, et al. Epidural blood patching in spontaneous intracranial hypotension: do we really seal the leak? Clin Neuroradiol. 2022;33(1):211-8.
- Wu JW, Hseu SS, Fuh JL, et al. Factors predicting response to the first epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. Brain. 2017;140(2):344-52.
- Brinjikji W, Garza I, Whealy M, et al. Clinical and imaging outcomes of cerebrospinal fluid-venous fistula embolization. J Neurointerv Surg. 2022;14(10):953-6.
- Mamlouk MD, Shen PY, Dahlin BC. Headache response after CT-guided fibrin glue occlusion of CSF-venous fistulas. Headache. 2022;62(8):1007-18.