



Referenceprogram for
Intrakraniel hypotension (lavtrykshovedpine)

Oktober 2024

Referenceprogrammets formål

- Udbrede kendskabet til intrakraniel hypotension (lavtrykshovedpine)
- Fremme diagnostik og behandling af intrakraniel hypotension
- Etablere og beskrive et organiseret patientforløb for intrakraniel hypotension

Referenceprogrammet er godkendt af:

Dansk Hovedpine Selskab, Dansk Neurologisk Selskab, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Dansk Neuroradiologisk Selskab, Dansk Neurokirurgisk Selskab og Dansk Rygkirurgisk Selskab

Arbejdsgruppen

Neurolog Henrik Schytz (Rigshospitalet-Glostrup)
Neurolog Sonja Antic (Aarhus Universitetshospital)
Neurolog Anders Hougaard (Herlev Hospital)
Neurolog Vlasta Vukovic Cvetkovic (Rigshospitalet-Glostrup)
Neurolog Casper Christensen (Rigshospitalet-Glostrup)
Neurolog Dagmar Beier (Odense Universitetshospital)
Neurolog Rigmor H. Jensen (Rigshospitalet-Glostrup)
Neuroradiolog Vibeke Andrée Larsen (Rigshospitalet-Blegdamsvej)
Neuroradiolog Jonas Jensen (Aarhus Universitetshospital)
Neuroradiolog Emil Smilkov (Rigshospitalet-Glostrup)
Anæstesiolog Sofia Gaspar Santos (Sjællands Universitetshospital/Rigshospitalet-Glostrup)
Neurokirurg Viola Olesen (Rigshospitalet-Blegdamsvej)
Neurokirurg Anders Skjolding (Rigshospitalet-Blegdamsvej)
Neurokirurg Frantz Rom Poulsen (Odense Universitetshospital)

Indhold

Anbefalinger (Quick guide).....	6
Indledning.....	7
Epidemiologi.....	7
Klinisk præsentation.....	8
Sygdomsmekanismer.....	9
Diagnostisk udredning.....	11
Behandling.....	15
Konservativ behandling.....	15
Behandling med non-targeted epidural blood patch.....	15
Behandling med targeted epidural blood patch.....	16
Kirurgisk behandling.....	16
Organisering og patientforløb.....	17
Prognose.....	18
Forskning.....	20
Referencer.....	21

Resume

Intrakraniel hypotension (lavtrykshovedpine) er en tilstand, der skyldes tab af cerebrospinalvæske i spinalkanalen, hvor patienten oftest debuterer med nyopstået ortostatisk hovedpine.

Lavtrykshovedpine kan være en komplikation til lumbalpunktur eller kirurgi ved dura mater på spinalt niveau (postlumbalpunktur hovedpine, PLPH), men kan også opstå som spontan intrakraniel hypotension (SIH). SIH blev tidligere betragtet som meget sjælden, men grundet øget viden og fokus på tilstanden, ses SIH nu i øget forekomst på neurologiske afdelinger og i hovedpinecentre. Udredningen af lavtrykshovedpine kan, uanset årsag, imidlertid være udfordrende og involvere mange specialer, da både PLPH og SIH kan debutere med mange forskellige symptomer. Så snart lavtrykshovedpinediagnosen er mistænkt, er det nødvendigt med hurtig udredning og lukning af den spinale defekt i dura mater, da hurtig intervention medfører en bedre prognose. Behandling af vedvarende PLPH og SIH omfatter non-targeted og targeted epidural blood patch (EBP). Ved manglende effekt af EBP kan der foretages kirurgi, hvis lokaliseringen af lækagen langs den spinale dura mater kan bestemmes.

Forfattergruppen til dette referenceprogram er etableret i samarbejde med de relevante videnskabelige selskaber sammensat af anæstesiologer, neurologer, neurokirurger, rygkirurger, og neuroradiologer. PLPH og SIH kan formentlig også ses hos børn, men dette referenceprogram er primært fokuseret på SIH hos voksne, da der her skønnes at være et større generelt og klinisk kendskab til PLPH. Med referenceprogrammet ønskes øget kendskabet til lavtrykshovedpine, at opnå en hurtig korrekt diagnose og iværksætte sufficient behandling samt at mindske langtidsfølgerne hos patienterne. Referenceprogrammet er baseret på eksisterende videnskabelige evidens samt klinisk erfaring fra ind- og udland. Der er givet forslag til en national strategi for organisering, diagnostik og behandling af SIH hos voksne i Danmark. Ligeledes præsenteres der forslag til dansk forskningsaktivitet indenfor området.

Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. Patienter med ortostatisk hovedpine eller initial ortostatisk hovedpine, som med tiden er blevet kronisk og ikke længere har et ortostatisk mønster, bør mistænkes for intrakraniell hypotension.
2. Ved mistanke om intrakraniell hypotension bør patienten udredes med MR-skanning af hjernen med kontrast samt MR af columna totalis med henblik på at identificere tegn på cerebrospinalvæske (CSF) lækage i spinalkanalen.
3. Den præcise lokalisering af CSF-lækagen kan identificeres ved CT-myelografi foretaget på højt specialiseret funktion.

Behandling

1. Der bør behandles med non-targeted epidural blood patch (EBP) ved tilstrækkelig mistanke om intrakraniell hypotension. Der skal administreres så meget blod som muligt op til 40 ml autolog blod, typisk mellem 20-40 ml blod. Efterfølgende skal patienten være sengeliggende i 24 timer.
2. Targeted EBP kan i visse tilfælde forsøges, hvis der ved CT-myelografi er påvist en specifik lækage.
3. Ved manglende effekt af EBP, og hvis der er påvist en præcis lokalisering af en CSF-lækage, kan der tilbydes kirurgisk behandling på højt specialiseret funktion med ekspertise i denne type kirurgi.

Organisering

1. Da SIH er en relativt sjælden sygdom med flere specialer involveret, er det af stor vigtighed at samarbejdet koordineres. Hvis en patient ikke responderer på 1-2 forsøg med non-targeted EBP på hovedfunktionsniveau, bør der henvises til højt specialiseret funktion, der kan varetage den videre udredning og behandling.

Indledning

Lavtrykshovedpine på grund af intrakraniell hypotension er et velkendt klinisk fænomen, der skyldes tab af cerebrospinalvæske i spinalkanalen. Intrakraniell hypotension er især kendt som årsag til postlumbalpunktur hovedpine (PLPH). Denne iatrogene hovedpineform er veldefineret i den internationale hovedpineklassifikation (ICHD-3) og manifesterer sig med ortostatisk hovedpine umiddelbart efter lumbalpunktur, spinal anæstesi eller et andet spinalt indgreb (1). Spontan intrakraniell hypotension (SIH) er også defineret i ICHD-3 (1) og er tidligere betragtet som meget sjælden. Grundet øget viden og fokus ses SIH nu i øget forekomst på neurologiske afdelinger og i hovedpinecentre (2,3).

Det kliniske billede ved lavtrykshovedpine kan, uanset årsag, imidlertid være udfordrende og involvere mange specialer, da PLPH og SIH kan debutere med mange forskellige symptomer. Udover kardinalsymptomet med ortostatisk svær hovedpine er der beskrevet mere diffuse symptomer som svimmelhed, kvalme, høretab, tinnitus og kognitiv påvirkning hos disse patienter (4). En grundig udspørgen er vigtig, selvom der kan være flere måneder eller år siden debut, hvor anamnesen om debut er helt essentiel for en korrekt diagnose. Så snart lavtrykshovedpine diagnosen er mistænkt, er det nødvendigt med hurtig udredning og lukning af den spinale defekt i dura, da hurtig intervention medfører en bedre prognose (5). I visse tilfælde kan SIH debutere uden den klassiske ortostatiske fænotype; eksempelvis akut med tordenskraldshovedpine (6), hvor patienten initielt udredes for subarachnoidalblødning eller anden cerebral katastrofe. Ligeledes kan en CT-eller MR- skanning af cerebrum med subdurale ansamlinger fejltolkes som bilaterale kroniske traumatiske subdurale hæmatomer, der senere viser sig at være resultat af SIH (7). Både PLPH og SIH skyldes en spinal defekt i dura med udsivning af spinalvæske, men selve defekten kan ofte være meget svær at identificere. Med nyere og bedre radiologiske diagnostiske metoder er der nu stigende klinisk og forskningsmæssig interesse i tilstanden, hvor prognosen ved korrekt behandling af begge tilstande er god (1,8).

Epidemiologi

Der foretages tusindvis af lumbalpunkture i Danmark årligt, hvor der selv ved anvendelse af atraumatisk nåle vil være cirka 4%, som vil opleve PLPH (9). Der er begrænsede epidemiologiske

data vedrørende forekomsten af SIH. Et studie fra USA i 2022 viste, at den estimerede årlige forekomst af SIH for alle aldersgrupper var 3,7 pr. 100.000 indbyggere (10), mens den gennemsnitlige årlige forekomst af SIH for voksne over 18 år var 4,6 pr. 100.000 indbyggere (10). For kvinder var den gennemsnitlige forekomst 4,3 pr. 100.000 og for mænd er det 2,9 pr. 100.000 indbyggere (10). Der foreligger ikke tilsvarende epidemiologiske data fra Danmark, men det skønnes, at der er omkring 300 nye patienter med SIH i Danmark om året. Heraf forventes cirka 1/8 at skulle undergå ryggkirurgi (11). På Dansk Hovedpinecenter på Rigshospitalet-Glostrup er der i 2023 registreret kontakter på 46 SIH-patienter, sammenlignet med kun 12 SIH-patienter i 2020. Alene i de første to måneder af 2024 er der registreret kontakter på 21 SIH-patienter. Således tyder det på at SIH hidtil har været en underdiagnosticeret sygdom i Danmark. Med dette referenceprogram ønsker vi derfor at skabe mere opmærksomhed på denne sygdom, der kan helbredes hvis diagnosticeret korrekt.

Klinisk præsentation

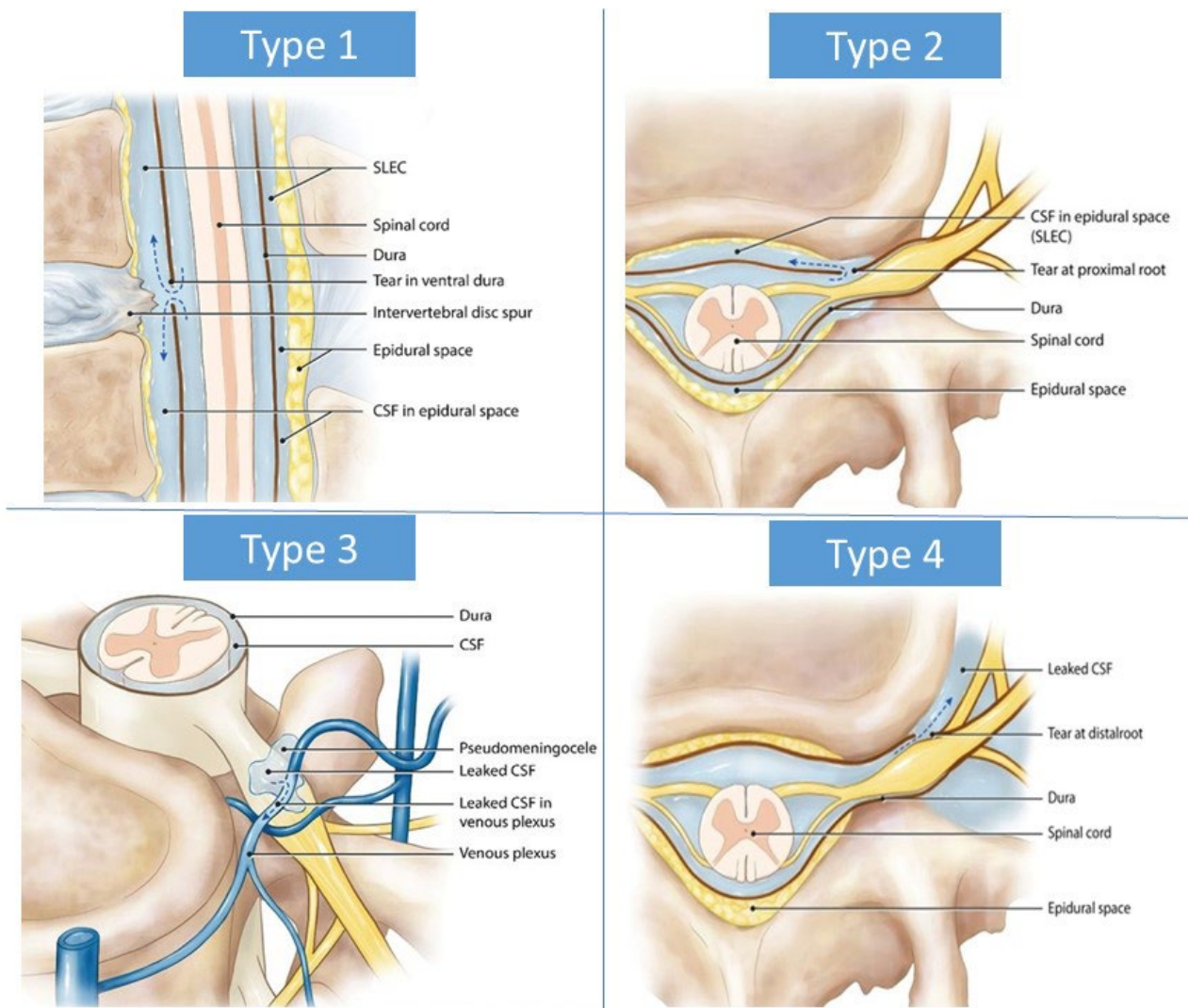
En systematisk gennemgang af studier fra 2021, som har belyst symptomerne ved SIH, viste en gennemsnitsalder ved debut på 43 år, hvor hovedparten (63%) sås hos kvinder (4). Samme studie viste, at varigheden af symptomerne på tidspunktet for diagnose og/eller behandling varierede fra 1 dag til 20 år, med et gennemsnit på 32 dage (4). Hovedpine var det hyppigste symptom, der var til stede hos 97 % af patienterne og var oftest ortostatisk i karakter (92%) (4). Nogle patienter oplever såkaldt "headache in second half of the day", hvor hovedpine forværres i løbet af dagen, hvilket kan blive fejldiagnosticeret som spændingshovedpine (12). Lokalisationen af hovedpinen var oftest diffus, occipital eller frontal (4,12). Debut kan være akut som tordenskraldshovedpine eller subakut (forværres sig over flere dage/uger) (6). Det er også en velkendt klinisk observation, at hovedpine ved SIH kan ændre karakter over tid. Således viste en kohorteundersøgelse af 137 SIH-patienter at 93% med symptomer <10 uger udviste typisk ortostatisk hovedpine, mens det kun gjaldt 63% i gruppen med symptomer >10 uger (13).

Af øvrige symptomer er der beskrevet kvalme/opkastninger, nakkesmerter/nakkestivhed, øre-relaterede symptomer, såsom propfornemmelse i ørerne, og/eller fonofobi, hørenedsættelse, svimmelhed (rotatorisk eller nautisk), tinnitus og kognitive problemer. Der har været beskrevet tilfælde med så svære kognitive problemer, at patienterne præsenterede sig med udtalt demens

og tilfælde med koma (14,15) Selvom data er begrænsede, omfatter mulige risikofaktorer for SIH arvelige bindevævssygdomme (f.eks Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom), spinale patologier og bariatrisk kirurgi (4,13,16).

Sygdomsmekanismer

Årsagen til lavtrykshovedpine ved PLPH er oplagt en iatrogen durarift opstået ved diagnostisk eller terapeutisk lumbalpunktur eller andet indgreb i columna. Mekanismen ved SIH er derimod mere kompleks og vil blive beskrevet i detaljer i det følgende. SIH kan skyldes en dural rift forårsaget af forkalkninger i rygsøjlen eller i en diskus medførende såkaldte 'bonespurs' (type 1 lækage), lækage ved et spinalt meningealt divertikel (type 2 lækage), en CSF-venøs fistel (type 3 lækage), eller en lækage distalt for nerveroden (type 4 lækage) (17,18) (figur 1). Type 1 lækager kan underopdeles i type 1a, som er primært ventralt lokaliseret, mens type 1b er lateralt lokaliseret. Type 2 lækager kan også underopdeles i type 2a lækager, hvor der er en lækage i et simpelt divertikulum, mens type 2b skyldtes en lækage i et kompleks divertikulum/dural ektasi (19).



Figur 1. Illustration af de forskellige SIH lækagetyper. Spinal longitudinal epidural collection = SLEC and cerebrospinal fluid = CSF. Modificeret og brugt med tilladelse fra American Society of Neuroradiology fra Farb et al. AJNR Am J Neuroradiol: 40(4). 2019.

Den underliggende årsag til de typiske MR-hjernefund i SIH (figur 2) kan forklares via Monro-Kellie-doktrinen, der beskriver at hjerne-, CSF- og intracerebralt blodvolumen er en konstant (20). Ved en CSF-lækage, hvor CSF-volumen falder, vil der derfor ske en kompensatorisk øgning af det intrakranielle blodvolumen (20). Dette medfører formentlig øget venøs blodvolumen via de cerebrale og meningeale venøse kar (20). Endnu ved vi ikke præcist, hvordan disse intrakranielle ændringer kan påvirke hjernen. De patologiske konsekvenser af lavt intrakranielt tryk kan involvere det nyligt opdagede glymfatiske system (21) er afgørende for fjernelse af hjerneaffaldsprodukter og er muligvis impliceret i sygdomsmekanismerne ved neurodegenerative sygdomme (21,22). Intrakraniell hypotension kan muligvis også reducere arteriel pulsation (23) og mindske CSF-

transporten fra det arterielle perivaskulære rum (PVS) til hjerneparenkymet (24). Ligeledes kan en CSF-lækage påvirke absorptionen af CSF til de venøse sinuser, hvilket fører til stagnation af CSF i den venøse perivaskulære rum. Begge mekanismer kan svække det glymphatiske clearancesystem, hvilket potentielt kan føre til kognitiv dysfunktion (25). Der er et stort behov for nye studier, som kan afklare konsekvenserne af intrakraniell hypotension.

Diagnostisk udredning

Første skridt i den diagnostiske udredning af alle typer lavtrykshovedpine er en grundig anamnese med beskrivelse af hovedpine og andre symptomer. Særligt tilstedeværelse af ortostatisk hovedpine ved debut af symptomer kan rejse mistanke, men en række andre symptomer kan ses sammen med hovedpinen. Der anbefales ikke rutinemæssigt lumbal trykmåling, da denne test ikke er særligt sensitiv (27) hvorfor trykmåling kun skal anvendes ved særlige tvivlstilfælde.

Table 1 Hovedpinekaraktistika og ledsagesymptomer ved lavtrykshovedpine

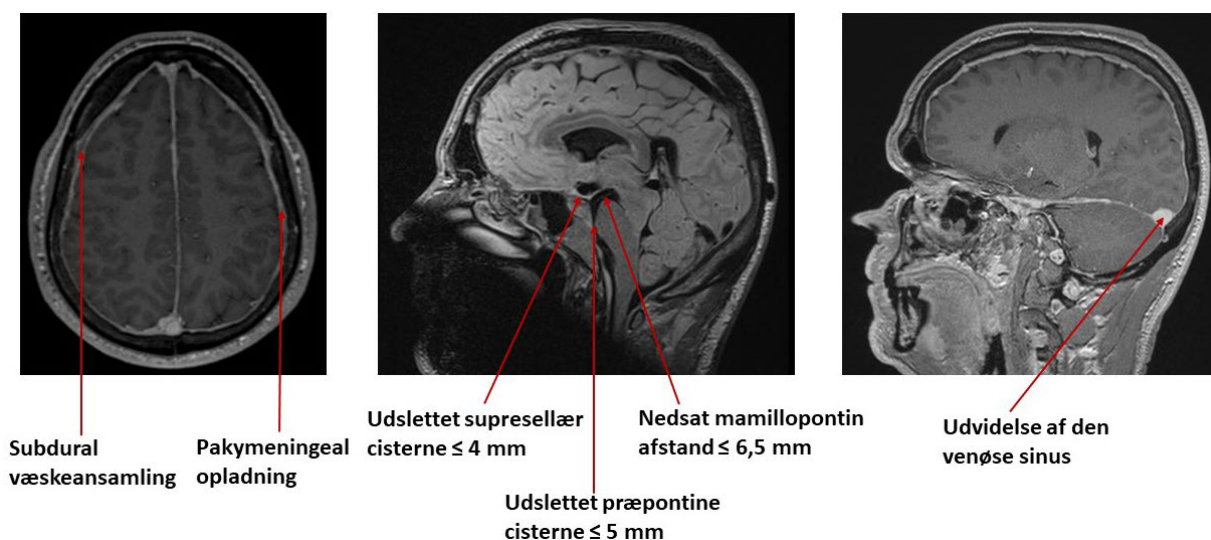
<p>Hovedpinekaraktistika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hovedpinen er stillingsafhængig ved debut (forværres indenfor 30 min i oprejst stilling, og bedring i liggende stilling indenfor 30 min) • Hovedpinen kan ofte debutere akut eller subakut • Hovedpinen forværres i løbet af dagen • Hovedpinen forværres ved foroverbøjning, Valsalva manøvre eller ved fysisk aktivitet
<p>Mulige ledsagende symptomer til hovedpine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nakkestivhed • Svimmelhed • Propfornemmelse i øret • Tinnitus • Kvalme • Smerter mellem skulderbladene • Kognitiv påvirkning • Radikulære symptomer • Næseflåd
<p>Mulige udløsende faktorer:</p> <p>Oftest helt spontant, men kan debutere efter uvant bevægelse i ryggen (f.eks. ved gymnastik/motion, manipulationer, rygtraumer) eller i forbindelse med flyrejse. PLPH kan forekomme ved diagnostisk lumbal punktur, kirurgisk indgreb eller spinal/epidural anæstesi</p>

Alle patienter med mistanke om SIH bør udredes med MR-skanning af hjernen med kontrast samt MR af columna totalis med henblik på at identificere tegn på intrakraniell hypotension og CSF-lækage spinalt.

Cirka 20% af patienter kan have en synlig spinal lækage trods normal MR skanning af hjernen (figur 2, tabel 2), specielt hvis det drejer sig om en kronisk lækage (4).

For MR skanning af hjernen anbefales der T1-vægtede sekvenser med kontrast, T2 og FLAIR-vægtede sekvenser. På MR-skanningen kan der ved intrakraniell hypotension identificeres dural fortykkelse og opladning, subdurale ansamlinger, udvidelse af den venøse sinus, og tegn på såkaldt sagging brain (figur 2). Der kan også i sjældne tilfælde ses sinustrombose (<1% af patienter med SIH) (26).

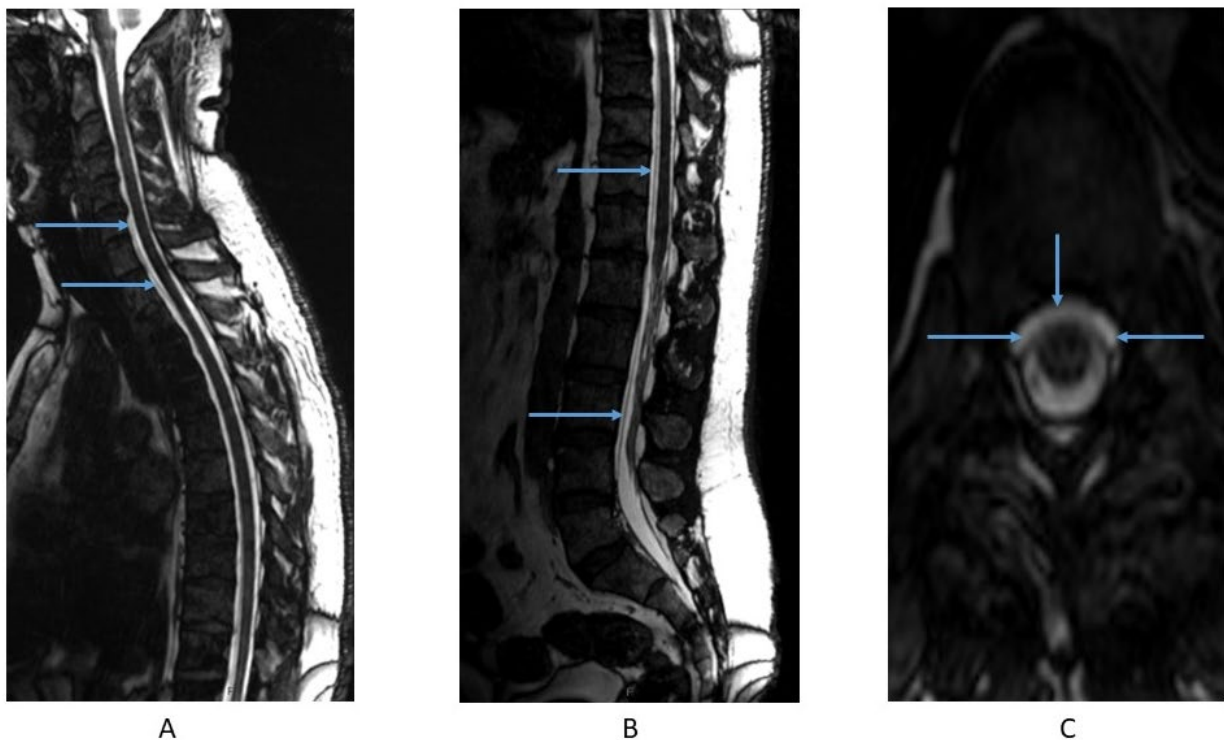
Figur 2 Typiske MR fund ved SIH



For at kvantificere og monitorere sagging brain bestemmes afstanden mellem hypofysen og chiasma, den mamillopontine afstand og pontomesencephal vinkel, præpontine cisterne, bunden af 3. ventrikel, eventuelt lavt liggende cerebellare tonsiller. Disse vurderinger kan sammenfattes i en diagnostisk såkaldt Bern score (Tabel 2) (27). Ved MR med kontrast kan på trods af vedvarende lavt intrakranielt tryk formentlig ske en normalisering i MR-fund over tid, hvilket kan være en diagnostisk udfordring. Et studie af 89 SIH-patienter viste at pakymeningeal opladning var hyppigst forekommende hos patienter med relativ kort symptomperiode på gennemsnitlig 15 uger i modsætning til patienter med en længere symptomperiode på gennemsnitlig 45 uger (28). Dette indikerer, at pakymeningeal opladning kan forsvinde over tid. Et andet studie hos 45 SIH-patienter

viste også, at selv ved konservativ behandling alene vil Bern scoren forbedres hos 24% efter 6 måneder (29).

MR columna totalis skal indeholde sagittal fat-suppressed T2 sekvenser (kaldet STIR sekvenser) for at påvise en mulig epidural ansamling, også kaldet spinal longitudinal epidural fluid collection (SLEC) (figur 3).



Figur 3: Eksempler på spinal longitudinal epidural collection (SLEC) grundet type 1 lækage. A viser sagittal cervicotorakal T2-sekvens med brug af 3D Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition (FIESTA). Blå pile viser dura med epidural ansamling ventralt. B viser langstrakt SLEC lumbalt også med T2 3D FIESTA teknik. C viser aksiale billeder af ventralt beliggende SLEC på nedre thorakale snit.

Tabel 2

Radiologiske Bern score tegn	Point
Udvidelse af den venøse sinus	2
Pakymeningeal opladning	2
Subdural væskeansamling (ofte dobbeltsidige)	1
Udslettet suprasellær cisterne ≤ 4 mm	2
Udslettet præpontine cisterne ≤ 5 mm	1
Nedsat mamillopontin afstand $\leq 6,5$ mm	1
Sandsynlighed for at have CSF lækage: 0-2 point: lav, 3-4 point: intermedier og ≥ 5 point: høj	

Dynamisk CT myelografi

De følgende typer myelografi udføres som en neuroradiologisk specialisatopgave, der er ganske tidskrævende og belastende for patienten. Det anbefales derfor, at dynamisk myelografi centraliseres på højt specialiserede funktioner. Hvis man finder en ventral longitudinal epidural ansamling ved den dynamiske myelografi, er der højest sandsynligt tale om en type 1 lækage. Hvis man finder en cirkumferentiel eller dorsal epidural ansamling og der samtidig er meningeale divertikler på spinal MR, så er det højest sandsynligt en type 2 lækage (figur 4).



Figur 4: CT myelografi med type 1 lækage grundet ventral bonespur (forkalket diskusprolaps, blå pil). Rød pil viser udsivende kontrast ventralt, da patienten ligger i bugleje og i trendelenburg.

Behandling

Konservativ behandling

Der kan ses bedring hos PLPH og SIH patienter ved konservativ behandling, men en midlertidig bedring bør ikke forsinke videre behandling, da kun cirka en ud af fire vil bedres varigt ved konservativ behandling (4). Der er meget lidt evidens for omfanget af den konservative behandling, som primært anvendes i Danmark ved PLPH, men det vil ofte bestå af sengeleje, hydrering i form af op til 2,5 liter væske i døgnet, samt brug af almindelig analgetika efter behov i en kortere periode (maksimalt 1 måned).

Behandling med non-targeted epidural blood patch

Non-targeted epidural blood patch (EBP) anbefales til både de iatrogene (PLPH) og de spontane SIH-duralæsioner, også selvom der kan være et meget langt tidsinterval op til flere år fra debut (30). Det anbefales, at det er en speciallæge i neurologi som henviser til denne behandling for at sikre, at kun patienter med relevant anamnese og fund behandles med EBP. Formålet med EBP er at infundere autolog blod i epiduralrummet på lumbalt niveau med henblik på at øge trykket epiduralt og få blod til at migrere kranielt i epiduralrummet for derved at medvirke til lukning af den durale defekt. Non-targeted EBP bør i de fleste tilfælde udføres af speciallæge i anæstesi med god erfaring i proceduren. Bloodpatch medfører hyppigt lokaliseret smerte svarende til indstiksstedet i ryggen og radikulære smerter til benene, hvilket ofte fortager sig spontant indenfor et par dage. Bloodpatch kan i meget sjældne tilfælde medføre cauda equina syndrom, spinal eller epidural blødning og infektion (31). Der anbefales under proceduren måling af perifer saturation og 3-punkts EKG kontinuerligt samt måling af blodtryk hvert 5. minut (32). Der skal administreres så meget blod som muligt op til 40 ml autolog blod, typisk mellem 20-40 ml blod. Den totale mængde blod er meget afhængig af compliance i epiduralrummet. Således skal infusion af det autologe blod ophøre, hvis patienten oplever øget hovedpineintensitet, radikulære smerter eller rygsmerter. Efter non-targeted EBP bør patienten hvile i vandret liggende stilling så vidt muligt i op til 24 timer under indlæggelse. Intensiteten af hovedpine i liggende og stående stilling skal så vidt muligt registreres før og 24 timer efter proceduren. I dette forløb og efter udskrivelsen skal patienten rådes til at søge lægehjælp akut ved nyopståede svære rygsmerter eller smerter i benene, ved nedsat kraft eller ændret følesans i benene samt ved urin- eller fækal inkontinens,

urinretention, svær kvalme eller feber. Patienter i Danmark rådes til at minimere tunge løft (mere end 2,5 kg) eller hård fysisk aktivitet i 2 uger efter EBP, mens der er andre strikse regimer i udlandet omend evidensen mangler. Patienten bør følges op med lægekontakt 2-4 uger efter EBP med henblik på at vurdere effekten af behandlingen. Såfremt der er god men midlertidig effekt, kan EBP gentages efter minimum 2 uger. Er der slet ikke effekt af første eller anden EBP (33,34) bør der udredes for lokalisation af den durale defekt med henblik på targeted EBP og/eller kirurgi.

Behandling med targeted epidural blood patch

CT-vejledt targeted EBP/fibrinpatch udføres via en højt specialiseret funktion for behandling af patienter med SIH, hvis læsionen er identificeret (35). Der foreligger endnu ikke kontrollerede undersøgelser på området (36). En mindre opgørelse på 56 SIH-patienter viste at targeted EBP sammenlignet med non-targeted EBP var mere effektiv (87% vs. 52%) (37), men en metaanalyse har ikke vist en forskel i outcome mellem non-targeted og targeted EBP (4). Normalt indsprøjtes ca. 2-4 ml autolog blod og 2-4 ml fibrinlim (Tisseel, en tokomponent fibrin vævsklæber, se pro.medicin.dk). Det er arbejdsgruppens anbefaling, at targeted EBP udføres hos patienter så tidligt som muligt, optimalt inden for 3 måneder.

Kirurgisk behandling

Grundlaget for kirurgi er, at der er påvist specifikt niveau for udsivning af CSF, enten i form af en simpel defekt i dura, et meningealt divertikel eller en CSF-venøs fistel. Forudgående CT-myelografi er essentiel for at kunne lokalisere CSF-lækage eller fistel, og dermed udføre succesfuldt kirurgisk aflukning af denne. Operationsindikationen stilles i tæt samarbejde med både neurologer og neuroradiologer. En præcis lokalisation og klassifikation af fisteltype er forudsætningen for planlægning af det kirurgiske indgreb, hvorfor forudgående CT-myelografi er helt essentiel.

Den kirurgiske behandling består overordnet set i en mekanisk aflukning af lækagen. Fælles for indgrebene, uanset fisteltype, er dog at de foretages i generel anæstesi og med mikrokirurgiske teknikker. Gennem en åbning i rygsøjlen (laminotomi eller evt. endnu mindre åbning) opsøges defekten, som lukkes på forskellig vis afhængigt af lækagetype:

Ved type 1 lækage fjernes, om muligt, det udløsende knoglefremspring/forkalkning på diskus og defekten soignereres. Herefter lappes med en patch (fx. TachoSil).

Type 2 lækage lukkes ved at skubbe det lækkende divertikel tilbage gennem defekten i dura og herefter forsegles med en patch (fx. TachoSil). Er divertiklet beliggende i relation til en non-eloquent nerverod, kan man supplere lukningen med clips (fx. Sugita).

Type 3 lækage (CSF-fistel) lukkes enten med bipolar koagulation, clips (fx. Sugita) eller en kombination af begge.

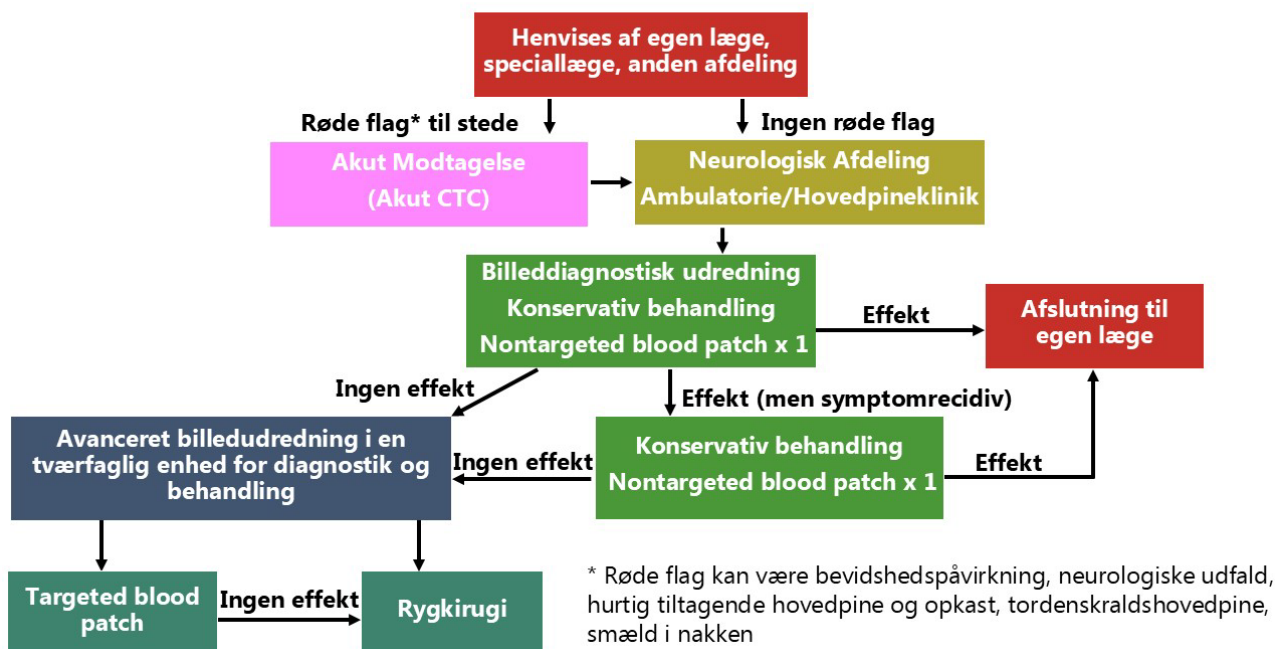
Såfremt indgrebet har krævet en yderligere åbning af dura, lukkes denne med sutur og lapning (fx. TachoSil). Ved laminektomier genplaceres lamina. Slutteligt sutureres bløddelene (fascie, subcutis, hud) i operationsadgangen.

Risici for komplikationer i forbindelse med kirurgisk lukning af CSF-fistel er blødning, infektion, læk af spinalvæske, skade på nerver eller rygmarv. Skader på nerver eller rygmarv kan ske enten peroperativt, fx i forbindelse med mobilisering af nerver eller rygmarv, eller postoperativt, fx. som følge af kompression fra postoperativ blodansamling/absces, eller ved iskæmi. Sædvanligvis opleves ikke postoperativ neurologisk forværring, men kirurgisk behandling kan i helt sjældne tilfælde medføre komplikationer i form af paraplegi med urinretention, manglende kontrol over analsfinkter og påvirket seksualfunktion.

Organisering og patientforløb

Udredning og behandling af SIH er multidisciplinær og forudsætter et tæt samarbejde mellem neurologer, anæstesiologer, neuroradiologer og ryggkirurger (se figur 5). Da SIH er en relativt sjælden sygdom med flere specialer involveret, er det af stor vigtighed at samarbejdet koordineres. Såfremt SIH-patienten ikke responderer på non-targeted EBP efter 1-2 forsøg på hovedfunktionsniveau, bør der henvises til højt specialiseret funktion, der kan varetage den videre udredning og behandling. Der er etableret følgende forslag til samarbejde og koordinering.

Figur 5 Forslag til organisation og patientforløb ved intrakraniell hypotension



Prognose

Der er relativt få studier, der har fulgt patienter med lavtrykshovedpine gennem længere tid. Et flertal af PLPH forbedres formentlig spontant uden specifik behandling. Kun et mindretal af patienter med SIH forbedres spontant med konservativ terapi, herunder sengeleje, tilstrækkelig oral væskeindtagelse, analgetika og tid (4). En metaanalyse har vist, at en enkelt non-targeted EBP kan være effektiv (klinisk forbedring uden behov for yderligere intervention) hos 64% af patienter (4). EBP med volumen injiceret >20 ml havde en højere succesrate end EBP med mindre volumen (4). To studier med en median opfølgning på 60 måneder viste et godt behandlingsrespons (defineret som hovedpinereduktion på mindst 50%) 6 måneder efter én eller to EBP hos henholdsvis 68% (38) og 81% (2). Recidivraten blev dokumenteret i det ene studie og var 32% (38), hvoraf 78% havde et godt behandlingsrespons efter en yderligere EBP (38). En undersøgelse, der omfattede 150 patienter, undersøgte prædiktorer for responsrate på første targeted EBP baseret alene på MR fund på hjerne og spinalt samt epiduralt blodvolumen (39). Et præcist niveau for lækagen, blev således ikke vist i studiet (39) Studiet viste klinisk effekt hos 59% efter targeted EBP. Blandt patienter med en større injiceret blodvolumen ($\geq 22,5$ vs. $< 22,5$ ml) var responsraten højere (68% vs. 47%) (39). Baseret på hjerne- og spinale MR-fund fandt studiet signifikante

prædiktorer for et positivt udfald inkluderende en kort anterior epidural CSF ansamlingslængde (<8 vs. ≥8 segmenter; 73% vs. 37%) og en stor pontomesencefal vinkel (≥40° vs. <40°) 71% vs. 38%) (39). Resultaterne viste, at patienter med anterior epidural CSF-ansamling, der involverede <8 segmenter og injiceret blodvolumen ≥22,5 ml, havde en responsrate på 80%. Patienter med en anterior epidural CSF-ansamling, der involverede ≥8 segmenter og en pontomesencefal vinkel <40°, havde en responsrate på 21%. Disse tre variabler forudsagde respons på den første EBP hos 71% af patienterne (39).

Det er beskrevet, at der ved succesfuld behandling af lavtrykshovedpine med f.eks EBP eller kirurgi kan opstå en forbigående tilstand af rebound forhøjet intrakranielt tryk. Denne tilstand kan manifestere sig ved ny og anderledes hovedpine, synsfeltudfald og papilødem (40,41). Incidensen af rebound intrakraniell hypertension efter behandling af SIH er blevet rapporteret at være mellem 7% og 27% (40)

Tilbagefald af SIH kan forekomme når som helst efter den første episode, og cirka 15-30 % af patienterne vil opleve et tilbagefald inden for få år (4,42–44). En retrospektiv analyse af 30 patienter viste, at 50% af patienterne havde en signifikant bedring i symptomer efter den første non-targeted EBP, hvor symptomerne kom tilbage hos 20 % af patienterne (45). I en anden undersøgelse kom symptomerne tilbage hos 32% af patienterne efter vellykket EBP (38). Disse patienter fik derefter anden EBP og forbedring efter 6 måneders opfølgning blev registreret hos 78% (38), mens 7% af patienter fortsat havde symptomer efter tredje EBP (38). En tredje undersøgelse viste, at fornyet CSF-lækage udviklede sig hos 38 % af patienterne 2 eller 3 måneder efter at have gennemgået en vellykket operation (13). Hos en gruppe på 20 patienter behandlet med kirurgisk ligering af CSF-venøse fistler med baseline-hovedpinescore i den mest alvorlige kategori, viste 83% en væsentlig forbedring i sværhedsgrad of symptomer efter operationen (46). Prognosen er således generelt god efter intervention, men der eksisterer et stort behov for en systematiseret og struktureret opfølgning af disse patienter.

Forskning

Der er behov for forskningsprojekter indenfor intrakraniell hypotension til at belyse følgende aspekter:

- Epidemiologisk undersøgelse af forekomsten i Danmark
- Undersøgelse af CSF-dynamik
- Undersøgelse af biomarkører i CSF
- Undersøgelse af den kognitive påvirkning
- Udvikling af kliniske og parakliniske diagnostiske markører
- Optimering og evaluering af behandlingsstrategi
- Identifikation af prædiktive markører for prognose og outcome

Det er afgørende for udvikling og forløb at resultaterne af behandling opgøres nationalt. Dette gøres mest hensigtsmæssigt med en fælles national registerdatabase, hvor centrale patientkarakteristika, udredningsmodaliteter, behandlingsmodaliteter og resultaterne deraf opgøres. En database bør indeholde parametre som køn, alder, komorbiditet, medicinindtagelse, symptomdebut og traume/mulig årsag til generne, graden af gener (anvendelse af relevante rating scales) samt resultatet af udført billeddiagnostisk udredning. Databasen bør give mulighed for systematisk og let registrering af resultaterne af de forskellige anvendte behandlingsmodaliteter (non-targeted EBP, targeted EBP, kirurgisk intervention) og resultaterne deraf samt tidligere sygdomme. Der anbefales også, at der oprettes en national multidisciplinær teamkonference (MDT) indenfor intrakraniell hypotension med henblik på at sikre ensartet og bedst mulig behandling af tilstanden til alle patienter med intrakraniell hypotension i Danmark.

Referencer

1. Holland C, Edmond EC, Moore C, Tobert V, Klein JC, Turner MR. A nudge towards better lumbar puncture practice. *Clinical Medicine*. 2020 Sep 15;20(5):477–9.
2. Vukovic-Cvetkovic V, Schytz HW, Smilkov EA, Jensen RH. Spontaneous Intracranial Hypotension: Long-Term Follow-Up. *Acta Neurol Scand*. 2024 Jan 27;2024:1–10.
3. Vukovic-Cvetkovic V, Schytz HW. Airplane flights triggering spontaneous intracranial hypotension: Observations from the Danish headache centre. *Acta Neurol Scand*. 2022 Jul 2;146(1):92–8.
4. D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassiliou A, Watkins LD, Davagnanam I, Toma AK, et al. Clinical Presentation, Investigation Findings, and Treatment Outcomes of Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021 Mar 1;78(3):329.
5. Häni L, Fung C, Jesse CM, Ulrich CT, Piechowiak EI, Gralla J, et al. Outcome after surgical treatment of cerebrospinal fluid leaks in spontaneous intracranial hypotension—a matter of time. *J Neurol*. 2022 Mar 18;269(3):1439–46.
6. Ferrante E, Savino A. Thunderclap headache caused by spontaneous intracranial hypotension. *Neurological Sciences*. 2005 May;26(S2):s155–7.
7. Jensen RH, Cvetkovic VV, Santos SG, Smilkov EA. [Spontaneous intracranial hypotension can be confused with subdural haematoma]. *Ugeskr Laeger*. 2022 Apr 25;184(17).
8. Dobrocky T, Nicholson P, Häni L, Mordasini P, Krings T, Brinjikji W, et al. Spontaneous intracranial hypotension: searching for the CSF leak. Vol. 21, *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2022. p. 369–80.
9. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Alhazzani W, Jaeschke R, Sharma S, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2018 Mar;391(10126):1197–204.
10. Schievink WI, Maya MM, Moser FG, Simon P, Nuño M. Incidence of spontaneous intracranial hypotension in a community: Beverly Hills, California, 2006–2020. *Cephalalgia*. 2022 Apr 23;42(4–5):312–6.
11. Dalby SW SESSOVSAHAVCVJRSH. Spontaneous intracranial hypotension – diagnosis and outcome of patients from a tertiary headache center. Manuscript submitted. 2024;
12. Leep Hunderfund AN, Mokri B. Second-half-of-the-day headache as a manifestation of spontaneous CSF leak. *J Neurol*. 2012 Feb 3;259(2):306–10.
13. Häni L, Fung C, Jesse CM, Ulrich CT, Miesbach T, Cipriani DR, et al. Insights into the natural history of spontaneous intracranial hypotension from infusion testing. *Neurology*. 2020 Jul 21;95(3).
14. Loya JJ, Mindea SA, Yu H, Venkatasubramanian C, Chang SD, Burns TC. Intracranial hypotension producing reversible coma: a systematic review, including three new cases. *J Neurosurg*. 2012 Sep;117(3):615–28.

15. Gharehbagh SS, Rasmussen BK, Smilkov E, Jensen RH. Spontaneous intracranial hypotension presenting with progressive cognitive decline. *BMJ Case Rep.* 2021 Jul 21;14(7):e241285.
16. Schievink WI, Goseland A, Cunneen S. Bariatric surgery as a possible risk factor for spontaneous intracranial hypotension. *Neurology.* 2014 Nov 11;83(20):1819–22.
17. Farb RI, Nicholson PJ, Peng PW, Massicotte EM, Lay C, Krings T, et al. Spontaneous Intracranial Hypotension: A Systematic Imaging Approach for CSF Leak Localization and Management Based on MRI and Digital Subtraction Myelography. *American Journal of Neuroradiology.* 2019 Mar 28;
18. Schievink WI, Maya MM, Louy C, Moser FG, Tourje J. Diagnostic Criteria for Spontaneous Spinal CSF Leaks and Intracranial Hypotension. *American Journal of Neuroradiology.* 2008 May;29(5):853–6.
19. Schievink WI, Maya MM, Jean-Pierre S, Nuño M, Prasad RS, Moser FG. A classification system of spontaneous spinal CSF leaks. *Neurology.* 2016 Aug 16;87(7):673–9.
20. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1746–8.
21. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol [Internet].* 2018 Nov 1 [cited 2023 May 1];17(11):1016–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353860/>
22. Bohr T, Hjorth PG, Holst SC, Hrab S, Kiviniemi V, Lilius T, et al. iScience The glymphatic system: Current understanding and modeling. *iScience [Internet].* 2022;25:104987. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.isci>.
23. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS.* 2011 Dec 18;8(1):5.
24. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci [Internet].* 2013 [cited 2023 May 1];33(46):18190–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227727/>
25. Wicklund MR, Mokri B, Drubach DA, Boeve BF, Parisi JE, Josephs KA. Frontotemporal brain sagging syndrome. *Neurology.* 2011 Apr 19;76(16):1377–82.
26. M O, JK CG, I G, NR K, CM C, W B. Prevalence of cerebral vein thrombosis among patients with spontaneous intracranial hypotension. *Interventional Neuroradiology.* 2022 Dec 14;28(6):719–25.
27. Dobrocky T, Grunder L, Breiding PS, Branca M, Limacher A, Mosimann PJ, 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 May 1;76(5):580.
28. Kranz PG, Amrhein TJ, Choudhury KR, Tanpitukpongse TP, Gray L. Time-Dependent Changes in Dural Enhancement Associated With Spontaneous Intracranial Hypotension. *American Journal of Roentgenology.* 2016 Dec;207(6):1283–7.
29. Williams J, Brinjikji W, Cutsforth-Gregory JK. Natural history of spontaneous intracranial hypotension: a clinical and imaging study. *J Neurointerv Surg.* 2023 Nov;15(11):1124–8.
30. Abouleish EI, Rashid S. Successful epidural blood patch 2 years after post-lumbar puncture headaches. *Am J Emerg Med.* 1995 Nov;13(6):683–4.

31. Zetlaoui PJ, Buchheit T, Benhamou D. Epidural blood patch: A narrative review. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022 Oct;41(5):101138.
32. Stonelake S, Thomson P, Suggett N. Identification of the high risk emergency surgical patient: Which risk prediction model should be used? *Annals of Medicine & Surgery.* 2015 Sep;4(3):240–7.
33. Berroir S, Loisel B, Ducros A, Boukobza M, Tzourio C, Valade D, et al. Early epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1950–1.
34. Piechowiak EI, Aeschmann B, Häni L, Kaesmacher J, Mordasini P, Jesse CM, et al. Epidural Blood Patching in Spontaneous Intracranial Hypotension—Do we Really Seal the Leak? *Clin Neuroradiol.* 2023 Mar 26;33(1):211–8.
35. Houk JL, Kranz PG, Amrhein TJ. Percutaneous Treatment and Post-treatment Management of CSF Leaks and CSF-Venous Fistulas in Spontaneous Intracranial Hypotension. *Radiol Clin North Am.* 2024 Mar;62(2):333–43.
36. Amrhein TJ, Williams JW, Gray L, Malinzak MD, Cantrell S, Deline CR, et al. Efficacy of Epidural Blood Patching or Surgery in Spontaneous Intracranial Hypotension: A Systematic Review and Evidence Map. *American Journal of Neuroradiology.* 2023 Jun;44(6):730–9.
37. Cho KI, Moon HS, Jeon HJ, Park K, Kong DS. Spontaneous intracranial hypotension. *Neurology.* 2011 Mar 29;76(13):1139–44.
38. Levi V, Di Laurenzio NE, Franzini A, Tramacere I, Erbetta A, Chiapparini L, et al. Lumbar epidural blood patch: effectiveness on orthostatic headache and MRI predictive factors in 101 consecutive patients affected by spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg.* 2020 Mar;132(3):809–17.
39. Wu JW, Hseu SS, Fuh JL, Lirng JF, Wang YF, Chen WT, et al. Factors predicting response to the first epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. *Brain.* 2017 Feb;140(2):344–52.
40. Schievink WI, Maya MM, Jean-Pierre S, Moser FG, Nuño M, Pressman BD. Rebound high-pressure headache after treatment of spontaneous intracranial hypotension. *Neurol Clin Pract.* 2019 Apr;9(2):93–100.
41. Schievink WI, Maya MM, Jean-Pierre S, Moser FG, Nuño M, Pressman BD. Rebound high-pressure headache after treatment of spontaneous intracranial hypotension. *Neurol Clin Pract.* 2019 Apr;9(2):93–100.
42. Zetlaoui PJ, Buchheit T, Benhamou D. Epidural blood patch: A narrative review. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022 Oct;41(5):101138.
43. Kong DS, Park K, Nam DH, Lee JI, Kim JS, Eoh W, et al. Clinical Features and Long-term Results of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Neurosurgery.* 2005 Jul;57(1):91–6.
44. Schievink WI, Maya MM, Riedinger M. Recurrent spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension: a prospective study. *J Neurosurg.* 2003 Nov;99(5):840–2.
45. Yoon SH, Chung YS, Yoon BW, Kim JE, Paek SH, Kim DG. Clinical experiences with spontaneous intracranial hypotension: A proposal of a diagnostic approach and treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Jun;113(5):373–9.

46. Wang TY, Karikari IO, Amrhein TJ, Gray L, Kranz PG. Clinical Outcomes Following Surgical Ligation of Cerebrospinal Fluid-Venous Fistula in Patients With Spontaneous Intracranial Hypotension: A Prospective Case Series. *Operative Neurosurgery*. 2020 Mar;18(3):239–45.