

The effect of intravenous hydrocortisone in reducing post spinal headache

Mohammad-Ali Noyan Ashraf, M.D.

Seyyed Abbas Sadeghi, M.D.

Zahra Azarbakht, M.D.

Saleh Salehi, M.D.

Ehsan Hamediseresht



ABSTRACT

Background: Headache after spinal anesthesia is a complication of dural puncture that occurs in varying degrees in patients undergoing this procedure. Symptomatic and conventional treatments are complete bed rest, hydration, and analgesics. Epidural blood patch is the only definitive but invasive therapy. In this randomized clinical trial we evaluated the efficacy of intravenous hydrocortisone in postdural puncture headache in women who received spinal anesthesia for cesarean section.

Material and Methods: 60 patients with headache after spinal anesthesia were included in the study. Patients with previous history of headache such as migraine, cluster headache, and preeclampsia were excluded. After obtaining informed consent, 30 patients randomly received conventional therapy (complete bed rest, hydration, acetaminophen codeine and pethidine) while other 30 patients received intravenous hydrocortisone (200 mg first, then 100 mg TDS for 2 days) in addition to the above drug. Mean (\pm SD) headache intensity was measured using visual analog scale. At the beginning of therapy and 6, 24 and 48 hours later.

Results: There was no significant difference in headache intensity between the two groups before beginning of treatment. After 6 hours, the mean of headache intensity in 30 patients treated conventionally was 6.63 (\pm 1.35) while it was 2.77 (\pm 1.07) in other patients who received intravenous hydrocortisone too ($p < 0.001$). After 24 hours, mean headache intensity was 3.87 (\pm 1.63) in conventionally treated group versus 0.73 (\pm 0.74) in hydrocortisone group ($p < 0.001$). After 48 hours, mean headache intensity was 1.87 (\pm 0.93) in conventionally treated

بررسی اثر هیدروکورتیزون وریدی در کاهش سردرد پس از بی‌حسی نخاعی: کار آزمائی بالینی تصادفی

دکتر محمدعلی نویان اشرف

متخصص بیهوشی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی

دکتر سیدعباس صادقی

متخصص بیهوشی، دانشیار دانشگاه تهران، مجتمع بیمارستانی امام خمینی

دکتر زهرا آذریخت

دستیار بیهوشی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی

دکتر صالح صالحی

دستیار بیهوشی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی

احسان حامدی سرشت

کارورز، دانشگاه علوم پزشکی تهران - کانون اندیشه‌های پویا

group versus 0.63 (\pm 0.61) in hydrocortisone group ($p=0.001$).

Conclusion: This study showed the efficacy of intravenous hydrocortisone in reducing headache after spinal anesthesia in women who underwent cesarean section. However, further studies are needed to consider steroid therapy as a standard treatment for postural puncture headache and further investigations are needed to determine true mechanism of action of steroids in pain management.

Key Words: PDPH, Spinal anesthesia, Headache, Hydrocortisone, Corticosteroids

چکیده

سابقه و هدف: سردرد پس از بی‌حسی نخاعی عارضه‌ای ناتوان‌کننده و ناشی از پارگی دورا و نشت CSF است که به درجات مختلف در بیمارانی که به این روش بی‌حسی دریافت می‌کنند رخ می‌دهد. درمان‌های علامتی و مرسوم عبارتند از استراحت مطلق، مایع‌درمانی و تجویز مسکن، در حالی که تنها درمان قطعی اما تهاجمی این عارضه استفاده از پچ خونی اپیدورال است. این مطالعه در قالب یک کارآزمایی بالینی تصادفی، به بررسی نقش هیدروکورتیزون وریدی در تخفیف سردرد پس از بی‌حسی نخاعی برای اعمال جراحی سزارین می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: ۶۰ بیمار که پس از بی‌حسی نخاعی و عمل جراحی سزارین دچار سردرد وضعیتی شده بودند و علل دیگر سردرد از جمله میگرن، مننژیت، حوادث عروقی مغز و پره‌اکلامپسی در آنها کنار گذاشته شده بود، به مطالعه وارد شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه و تقسیم تصادفی بیماران، ۳۰ نفر از بیماران تحت درمان مرسوم شامل استراحت مطلق، مایع‌درمانی، استامینوفن کدئین و پتیدین قرار گرفتند و برای سایر بیماران (۳۰ نفر) علاوه بر درمان مرسوم، هیدروکورتیزون وریدی (۲۰۰ میلی‌گرم ابتدا و سپس ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت تا ۲ روز) تجویز گردید. میانگین شدت سردرد در ساعت ۶، ۲۴ و ۴۸ پس از شروع درمان با مقیاس کمی سنجش بصری درد (VAS) ارزیابی شد.

یافته‌ها: کلیه بیماران قبل از شروع درمان از سردرد شدیدی با میانگین شدت سردرد ۹/۷۷ شکایت داشتند. میانگین شدت سردرد در ساعت ۶ پس از شروع درمان، در گروه تحت درمان مرسوم ($1/35 \pm$) و ۶/۶۳ و در گروهی که هیدروکورتیزون نیز دریافت کردند ($1/07 \pm$) بود ($p < 0/001$). در ساعت ۲۴ میانگین شدت سردرد در دو گروه به ترتیب ($3/87 \pm$) و ($0/74 \pm$) به دست آمد ($p < 0/001$). در ساعت ۴۸ میانگین شدت سردرد در دو گروه به ترتیب ($1/87 \pm$) و ($0/61 \pm$) به دست آمد ($p = 0/001$). با تلفیق نتایج حاصل از ارزیابی ساعت ۶، ۲۴ و ۴۸ میانگین شدت سردرد در گروه درمان مرسوم ($1/30 \pm$) و ۴/۱۲ و در گروه دریافت‌کننده هیدروکورتیزون ($0/80 \pm$) با $p < 0/001$ محاسبه گردید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه می‌تواند نشانگر کارآیی احتمالی هیدروکورتیزون وریدی در تخفیف سردرد پس از بی‌حسی نخاعی باشد. مکانیسم عمل هیدروکورتیزون در کاهش سردرد نخاعی تاکنون ناشناخته باقی مانده است. از آنجا که تعداد مطالعاتی که در مورد تأثیر کورتیکواستروئید در تخفیف و یا درمان سردرد پس از بی‌حسی نخاعی انجام شده محدود است، اثبات اثر قطعی آن بر این نوع سردرد نیاز به مطالعات تکمیلی دارد.

گل‌واژگان: سردرد، بی‌حسی نخاعی، دورا، کورتیکواستروئید، هیدروکورتیزون

مقدمه

بی‌حسی پیشنهاد کرده‌اند،^(۱) اما تأثیر آن بر میزان شیوع و شدت سردرد همچنان زیر سؤال است.^(۹) در سال‌های اخیر در کنار توجه به نقش کورتیکواستروئیدها در کنترل درد پس از عمل جراحی^(۱۰) و دردهای ناشی از کانسر^(۱۱) به کاربرد آنها در درمان سردرد پس از بی‌حسی نخاعی و سندرم هیپوتانسیون خودبخود داخل مغزی^(۱۲، ۱۳) نیز توجه شده است، هرچند مطالعاتی که تا کنون در این زمینه انجام گرفته بسیار محدود بوده‌اند و نتایج آنها در قالب گزارش مورد منتشر شده است.^(۲، ۱۲، ۱۳) با وجود این کارآیی کورتیکواستروئیدها در تخفیف سردرد بیماران نشان داده شده است. در این پژوهش با حجم نمونه‌ای به مراتب بالاتر از مطالعات قبلی، به ارزیابی تأثیر هیدروکورتیزون وریدی بر شدت سردرد پس از بی‌حسی نخاعی در زنان بارداری که به دلیل انجام عمل جراحی سزارین، تحت بی‌حسی نخاعی قرار گرفته بودند پرداختیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در قالب یک کارآزمایی بالینی تصادفی، در بیمارستان حضرت ولی عصر (عج) مجتمع بیمارستانی امام خمینی، از مهر ۸۲ تا مهر ۸۳ بر روی ۶۰ بیمار ۴۰-۱۸ ساله با ASA^۱ کلاس ۱ و II که پس از انجام عمل سزارین دچار عارضه سردرد پس از بی‌حسی نخاعی شده بودند انجام شد. بیمارانی که سابقه سردرد خوشه‌ای، میگرن، تشنج، بیماری عروقی مغز، هیپرتانسیون، پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، افزایش فشار داخل جمجمه، کواگولوپاتی و بیماری نورولوژیک قبلی داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

کلیه مادرانی که به مطالعه وارد شدند با استفاده از

سردرد پس از بی‌حسی نخاعی از عوارض نسبتاً شایع روش بی‌حسی نخاعی است^(۱-۴) که به درجات مختلف در بیمارانی که با این روش بی‌حسی دریافت می‌کنند، اتفاق می‌افتد.^(۵، ۶) این سردرد غالباً شدید، در ناحیه پیشانی یا پس سر است که در وضعیت ایستاده افزایش می‌یابد^(۶) و ممکن است با تهوع، استفراغ، درد گردن، فتوفوبی و دوبینی نیز همراه باشد.^(۴) سردرد یک یا دو روز پس از انجام بی‌حسی نخاعی آغاز شده و چنانچه درمان نشود، عمدتاً پس از یک هفته خودبه‌خود بهبود می‌یابد.^(۷، ۵)

سردرد در زنان جوان و بارداری که به منظور عمل جراحی سزارین تحت بی‌حسی نخاعی قرار می‌گیرند، شیوع بیشتری دارد^(۶) و به دلیل ضایعات بالا مانع از مراقبت کافی مادر از نوزاد طی روزهای اول پس از زایمان می‌شود.^(۲) سردرد پس از بی‌حسی نخاعی که امروزه با عنوان سردرد پس از پونکسیون دورا (PDPH)^۱ نیز از آن یاد می‌شود، صرفاً مختص بی‌حسی نخاعی نبوده و پس از پونکسیون کم‌ری یا میلوگرافی نیز اتفاق می‌افتد.^(۶)

سردرد تا زمان ترمیم محل پارگی دورا ادامه یافته و تنها پس از بازگشت حجم و فشار CSF به حد نرمال برطرف می‌گردد.^(۳، ۸) درمان‌های علامتی و مرسوم که در حال حاضر برای سردرد پس از بی‌حسی نخاعی به کار می‌روند شامل استراحت مطلق در وضعیت درازکش، مایع درمانی، مسکن (استامینوفن کدئین، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، مخدرها)، کافئین داخل وریدی یا خوراکی، سوماتریتان، آمینوفیلین و ACTH است.^(۶، ۸) هیچ‌یک از رویکردهای درمانی فوق قادر به رفع کامل سردرد نیستند و تنها تحمل آن را برای بیمار آسان می‌کنند.^(۸) هرچند برخی از محققان، استفاده پروپولا-کتیک از پیچ خونی اپی‌دورال را در ۲۴ ساعت اول پس از

1. Post Dural Puncture Headache (PDPH)

2. American Society of Anesthesiologists

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین شدت سردرد در ساعات ۰، ۶، ۲۴ و ۴۸ پس از شروع درمان

ساعت / گروه	درمان مرسوم* میانگین (انحراف معیار)	درمان مرسوم + هیدروکورتیزون وریدی میانگین (انحراف معیار)
ساعت ۰	۹/۰۷ (۰/۶۹)	۹/۲۰ (۰/۷۱)
ساعت ۶	۶/۶۳ (۱/۳۵)	۲/۷۷ (۱/۰۷)
ساعت ۲۴	۳/۸۷ (۱/۶۳)	۰/۷۳ (۰/۷۴)
ساعت ۴۸	۱/۸۷ (۰/۹۳)	۰/۶۳ (۰/۶۱)

P value بیش از ۰/۰۰۱

* درمان مرسوم: استراحت مطلق، مایع درمانی، آستامینوفن کدئین و پتیدین

SPSS 11 آنالیز و از تست تی^۴ برای مقایسه میانگین شدت درد بین دو گروه استفاده شد و $p \text{ value} < 0/05$ معنادار محسوب گردید.

لازم به ذکر است کلیه موارد تجویز بی حسی نخاعی توسط یک پزشک (دستیار بیهوشی) انجام پذیرفت و ثبت شدت سردرد برحسب مقادیر عددی توسط دستیار دیگری که از داروی تجویز شده اطلاعی نداشت، صورت پذیرفت.

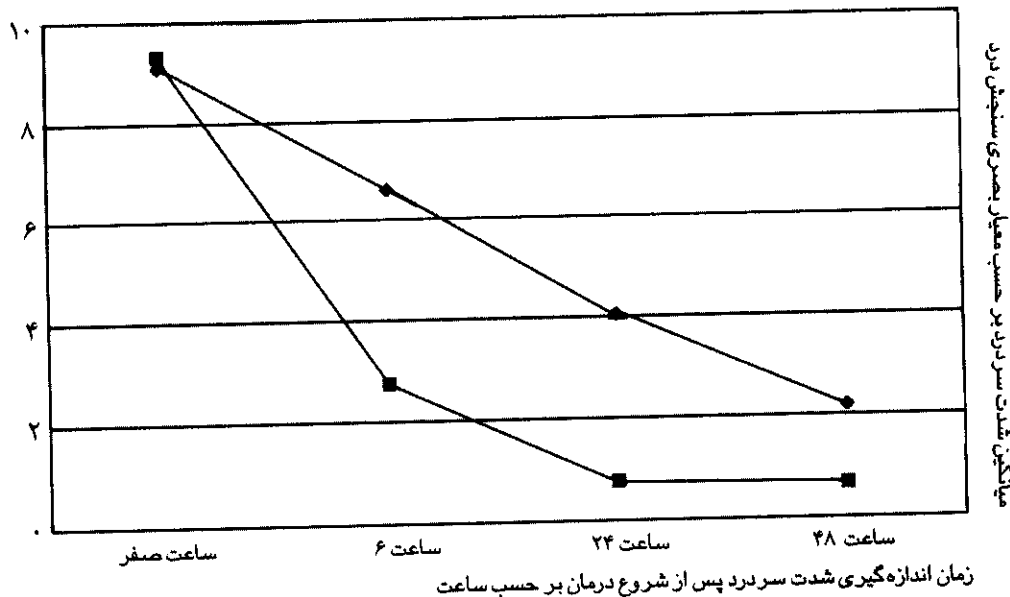
یافته‌ها

کلیه بیماران در زمان ویزیت اول و قبل از شروع درمان (که مبدأ زمانی و به عنوان زمان صفر در نظر گرفته شده است) از سردرد شدید شکایت داشتند و در ساعت ۶، ۲۴ و ۴۸ پس از شروع درمان نیز مورد ارزیابی قرار گرفتند. با در نظر داشتن مقیاس سنجش بصری درد، میانگین شدت

سوزن یک بار مصرف اسپینوکان^۱ (محصول بی. براون^۲ از نوع کوئینک^۳) شماره ۲۵ تحت بی حسی نخاعی با ۷۵ میلی گرم لیدوکائین ۵٪ به روش میدلاین در حالت نشسته، قرار گرفتند. در پی گزارش موارد سردرد توسط بخش مربوطه، پس از تقسیم تصادفی بیماران به دو گروه و اخذ رضایت نامه آگاهانه، ۳۰ نفر از بیماران تحت درمان مرسوم شامل استراحت مطلق، مایع درمانی (سرم یک سوم، دو سوم سه لیتر در ۲۴ ساعت)، مسکن (استامینوفن کدئین ۲ قرص هر ۶ ساعت) و مخدر (پتیدین ۵۰ میلی گرم داخل عضلانی) قرار گرفتند. سایر بیماران (۳۰ نفر) همزمان با شروع درمان مزبور، ابتدا ۲۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون وریدی و سپس ۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت ۲ روز دریافت کردند.

میزان سردرد در کلیه بیماران توسط معیار بصری سنجش درد با مقادیر عددی ۱۰-۰ (عدم وجود درد تا شدیدترین درد ممکن) در قبل از شروع درمان و ۶، ۲۴، و ۴۸ ساعت اول پس از شروع درمان مورد ارزیابی قرار گرفت (۱-۰ بدون درد، ۲-۴ درد خفیف، ۵-۷ درد متوسط، ۸-۱۰ درد شدید). داده‌ها با استفاده از نرم افزار

1. spinocan
2. B/BRAUN
3. Quincke
4. t-test



شکل شماره ۱: مقایسه روند نزولی شدت سردرد در دو گروه (□) درمان مرسوم و (■) درمان مرسوم + هیدروکورتیزون

بحث

نتایج به دست آمده از این پژوهش بیانگر آن است که استفاده از هیدروکورتیزون وریدی در کنار درمان‌های مرسوم سردرد پس از بی‌حسی نخاعی در زنانی که تحت عمل جراحی سزارین قرار می‌گیرند توانسته است به‌طور معنی‌داری از میزان سردرد در ۶ و ۲۴ ساعت پس از شروع درمان (در مقایسه با گروهی که هیدروکورتیزون دریافت نکرده بودند) بکاهد. استفاده از هیدروکورتیزون در سردرد پس از بی‌حسی نخاعی تاکنون فقط توسط توریل و همکاران در قالب یک گزارش مورد مطرح شده است. در آن مطالعه به ۳ بیمار که با گذشت ۲۴ ساعت از عمل سزارین دچار سردرد شدید شده بودند (مقیاس سنجش بصری درد = ۱۰-۸) و به درمان‌های مرسوم پاسخ نمی‌دادند، ۱۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون وریدی

سردرد در ساعت ۰، ۶، ۲۴ و ۴۸ در گروه درمان مرسوم و گروهی که هیدروکورتیزون وریدی نیز دریافت کردند، در جدول شماره ۱ و روند نزولی شدت سردرد طی ۴۸ ساعت از شروع درمان، در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. با تلفیق نتایج به دست آمده از ارزیابی ساعت ۶، ۲۴ و ۴۸ از شروع درمان میانگین سردرد در گروه درمان مرسوم (۴/۱۲ ± ۱/۳۰) و در گروه دریافت‌کننده هیدروکورتیزون (۱/۳۰ ± ۰/۸۰) با $p < 0/001$ محاسبه گردید.

تنها یکی از بیماران با گذشت ۳ روز از درمان مرسوم همچنان از سردرد شدید و ناتوان‌کننده شکایت داشت که با پیچ‌خونی اپی‌دورال درمان گردید و علائم وی بلافاصله و در تخت اتاق عمل به‌طور کامل بهبود یافت. پس از ترخیص بیماران نیز علائمی از عود سردرد و مراجعه به اورژانس یا درمانگاه مشاهده نشد.

مغزی تجویز می‌شوند.^(۶، ۱۳) یافته‌های جدید حاکی از آن است که در بیماران دچار سردرد همراه با فشار پایین CSF، مقادیر متغیری از CSF در فضای اکسترادورال تجمع یافته و وریدهای اپی‌دورال در بخش‌های فوقانی اتساع یافته‌اند.^(۱۶، ۱۷) بنابراین ممکن است استروئیدها با افزایش جذب CSF از فضای اکسترادورال و افزایش حجم CSF در رفع سردرد نقش داشته باشند.^(۱۳) علاوه بر این امروزه به نقش استروئیدها در کنترل درد پس از عمل جراحی^(۱۰) و درد بیماران مبتلا به کانسر نیز توجه زیادی می‌شود.^(۱۱) کورتیکواستروئیدها قادرند با مهار تبدیل اسید آراشیدونیک به میانجی‌های مولد درد (پروستاگلاندین ۱۲ و E2 و لکوترین B4) و نیز مهار تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (IL-1 و IL-6 و TNF-a) موجب تخفیف درد شوند.^(۱۰) به نظر می‌رسد حداقل بخشی از اثرات هیدرو-کورتیزون در تخفیف سردرد پس از بی‌حسی نخاعی، مربوط به مهار فرآیند التهابی ایجاد شده در محل پارگی دورا است. احتمال دارد میانجی‌های التهابی تولید شده در محل ترمیم دورا با انتشار در CSF موجب تحریک گیرنده‌های درد و اتساع عروقی شوند که هیدروکورتیزون مانع از آن می‌شود. از آنجا که مصرف کوتاه مدت استروئیدها با عوارض جانبی چندی همراه است^(۱۰، ۱۱) بی‌خطر بودن تجویز آنها به عنوان درمان مؤثر در سردرد پس از بی‌حسی نخاعی، موضوعی است که باید در کنار مکانیسم دقیق اثربخشی آنها در مطالعات کنترل شده آینده روشن شود.

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر از کارآیی هیدروکورتیزون در تخفیف قابل توجه و سریع‌تر سردرد پس از بی‌حسی نخاعی در خانم‌هایی که پس از بی‌حسی نخاعی تحت عمل جراحی

تا سه روز (هر ۸ ساعت) تجویز شد که به رفع کامل سردرد طی ۱۲ ساعت پس از آخرین دوز انجامید، اما تکنیک بی‌حسی و شماره سوزن به کار رفته در این سه بیمار یکسان نبود. ما در این مطالعه به ۳۰ بیمار که بی‌حسی آنها با یک روش و یک نوع سوزن انجام شده بود، هیدروکورتیزون وریدی (۲۰۰ میلی‌گرم ابتدا و سپس ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز تا دو روز) تجویز کردیم که پاسخ درمانی با نتیجه گزارش مورد توریل همخوانی داشت. لازم به ذکر است، انجام بی‌حسی نخاعی توسط یک دستیار بیهوشی و ثبت پاسخ به درمان توسط دستیار دیگری که از نوع درمان اطلاعاتی نداشت صورت پذیرفت.

کارآیی کورتیکواستروئیدها در سندرم هیپوتانسیون خودبخود داخل مغزی نیز نشان داده شده است.^(۱۲-۱۵) این سندرم که با سردرد در وضعیت قائم، افت فشار CSF (> ۶۰ میلی‌متر آب، هنگام پونکسیون لومبار) و شواهدی از پاک‌کی‌منزیت^۱ و نزول ساختارهای مغزی در MRI مشخص می‌شود، از نظر کیفیت و پاسخ به درمان به سردرد پس از بی‌حسی نخاعی شباهت زیادی دارد.^(۱۴) در گزارش موردی که اخیراً در مجله اروپایی نورولوژی به چاپ رسیده است، جنتیل و همکاران نشان دادند تجویز پردنیزولون خوراکی در ۳ بیمار با تشخیص هیپوتانسیون خودبخودی داخل مغزی به رفع کامل سردرد طی ۲-۴ هفته می‌انجامد. این نتیجه قبلاً در دو گزارش مورد دیگر نیز به دست آمده بود.^(۱۲، ۱۵) مکانیسمی که کورتیکواستروئیدها به واسطه آن موجب بهبود سردرد پس از بی‌حسی نخاعی و سردرد هیپوتانسیون خودبخودی داخل مغزی می‌شوند همچنان مبهم باقی مانده است.^(۲، ۱۲-۱۴) در مطالعاتی که بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته است، استروئیدها تأثیری بر تولید CSF نداشته‌اند.^(۱۳) از سوی دیگر این داروها هم‌اکنون نیز با هدف کاستن از هیپرتانسیون داخل

1. pachymeningitis

سزارین قرار گرفتند حکایت دارد. با توجه به اینکه تا کنون مطالعات اندکی به ارزیابی نقش استروئیدها در این نوع سردرد پرداخته‌اند، قضاوت نهایی در مورد نقش مفید استروئیدها در درمان سردرد پس از بی‌حسی نخاعی نیازمند انجام مطالعات بیشتر است.

References

1. Vasdev, GMS., Southern, PA. **Postdural puncture headache: the role of prophylactic epidural blood patch.** *Curr Pain Headache Rep.* 2001; 5: 281-3.
2. Moral, MT., Rodríguez, OS., Sahagun, JL., Yaste, JAP. **To de la cefalea postpuncion dural con hidrocortisona intravenosa.** *Rev Esp Anesthesiol Ranin.* 2002; 49: 101-4.
3. McGoldbrick, KE. **Re: Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment.** *Survey of Anesthesiology.* 2004; 48: 197-8.
4. Turnbull, DK., Shepherd, DB. **Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment.** *Br J Anesth.* 2003; 91: 718-29.
5. Hennessy, A., Eustace, N., Gardiner, J., Lane, A. **Long-term headache following epidural analgesia.** *IMJ Jan 2002 Vol 95.* Available at: <http://www.imj.ie/news-detail.php?nNewsId=2289&nVold=88>. Accessed: 13 Feb 2005
6. Miller, RD., Fleisher, LA., Johns, RA., Savarese, JJ., Wiener-Kronish, JP., Young, WL. **Miller's Anesthesia.** 6th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, pp. 1669, 2328.
7. Choi, PT., Galinski, SE., Takeuchi, L., Lucas, S., Tamayo, C., Jadad, AR. **PDPH is a common complication of neuroaxial blockade in parturient: a meta-analysis of obstetrical studies.** *Can J Anesth.* 2003; 50: 460-9.
8. Schwalbe, S. **Current review: pathophysiology and management of post-dural puncture headache.** Available at: <http://www.soap.org/newsletters/fall2000/pathophysiologymanagement.html>. Accessed at 7 Feb 2005

9. Scavone, BM., Wong, CA., Sullivan, JT., Shervani, SS., Yaghmour, E. **The efficacy of prophylactic epidural blood patch in preventing post dural puncture headache in the patient after inadvertent dural puncture with an epidural needle.** Available at: <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/searchArticle.htm>; jessonid= 0B3A5F74130 FAC 18193FAF847520A44F?index=0&highlight=true&highlightcolor=0&bold=true&italic=false . Accessed at: 14 Feb 2005.
10. Gilron, I. **Corticosteroids in postoperative pain management: future research directions for multifaceted therapy.** Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48: 1221-2.
11. Watanabe, S., Bruera, E. **Corticosteroids as adjuvant analgesics.** J Pain Symptom Management. 1994; 9: 442-5.
12. Hong, M., Shah, GV., Adams, KM., Turner, RS., Foster, NL. **Spontaneous intracranial hypotension causing reversible frontotemporal dementia.** Neurology. 2002; 58: 1285-7.
13. Genitles, S., Giudice, RL., Mortino, PD., Rainero, I., Piness, L. **Headache attributed to spontaneous low CSF pressure: report of three cases responsive to corticosteroids.** Europ J Neurol. 2004; 11: 849-51.
14. Silberstein, SD. **Syndrome of spontaneous intracranial hypotension.** Cephalalgia. 1999; 19: 73-4.
15. Pascaul, LF., Santos, S., Escalza, I., Iniguez, C., Morales-Asian, F. **Spontaneous intracranial hypotension: quick clinical and magnetic resonance imaging response to corticosteroids.** Headache. 2002; 42: 359-61.
16. Morkri, B. **Spontaneous cerebral fluid leaks from intracranial hypotension to cerebral fluid hypovolemia: evolution of concept.** Mayo Clinic Proc. 1999; 74: 1113-23.
17. Miyazawa, K., Shiga, Y., Hasegawa, T. **CSF hypovolemia vs intracranial hypotension in spontaneous intracranial hypotension syndrome.** Neurology. 2003; 60: 941-7.