

## 缘于特发性高颅压头痛的临床特点及其相关因素分析 \*

苏 慧 张兴文 田成林 曹向宇 王 君 于生元<sup>△</sup>

(解放军总医院第一医学中心神经内科, 北京 100853)

**摘 要 目的:** 分析特发性高颅压 (idiopathic intracranial hypertension, IIH) 头痛的临床特点, 查找与头痛相关的因素。**方法:** 收集从 2004 年 7 月至 2023 年 2 月就诊于解放军总医院第一医学中心神经内科明确诊断为特发性高颅压病人 181 例。记录病人人口学特征、临床及影像资料。符合纳入和排除要求者 148 例, 按照有无头痛分为头痛组 (72 例) 和无头痛组 (76 例), 对两组人口学特征、影像学指标等进行统计分析。**结果:** 本研究中, 48.6% 的缘于特发性高颅压病人出现了头痛。其中, 45.3% 的病人头痛位置仅出现在 1~2 个部位 (额部、颞部、顶部、枕部)。头痛性质多为非搏动性 (78.1%), 中-重度疼痛 (90.6%), 非持续性存在 (54.7%), 伴有恶心 (42.2%)、呕吐 (28.1%), 但畏光畏声者少见 (3.1%)。头痛表型中多数为偏头痛 (45.3%)。年龄及是否合并搏动性耳鸣在两组间存在差异 ( $P < 0.05$ ), 性别、体重指数、合并视力下降/视神经乳头水肿、脑脊液压力、静脉窦狭窄类型、静脉窦狭窄两端窦内压力差等两组间无差异 ( $P > 0.05$ )。Logistics 回归分析显示: 合并搏动性耳鸣与特发性高颅压头痛相关 ( $P = 0.044$ ,  $OR = 0.459$ , 95% 可信区间: 0.215-0.980)。**结论:** 缘于特发性高颅压头痛发生率并不是很高, 表型多样化。是否合并搏动性耳鸣与缘于特发性高颅压头痛密切相关。

**关键词** 特发性高颅压; 头痛; 静脉窦狭窄

### Clinical features and influencing factors of headache attributed to idiopathic intracranial hypertension \*

SU Hui, ZHANG Xingwen, TIAN Chenglin, CAO Xiangyu, WANG Jun, YU Shengyuan<sup>△</sup>

(Department of Neurology, The First Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**Abstract Objective:** To explore the clinical characteristics and correlative factors of headache caused by idiopathic intracranial hypertension (IIH). **Methods:** From July 2004 to February 2023, 181 patients definitely diagnosed with idiopathic intracranial hypertension were treated in the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital. The general demographic characteristics and clinical data of the patients were collected. Finally, 148 patients were included. The patients were divided into two groups according to whether they had headache or not. Then, the demographic characteristics and radiological features between the two groups were compared. **Results:** 48.6% of IIH patients had headache. Most headache location was focal (45.3%). It occurred uncontinuously. IIH-related headache was described as non-throbbing in 78.1%. 90.6% patients were diagnosed with moderate or severe headache. Nausea in 42.2% of IIH-related headache patients, and vomiting in 28.1%. Photophobia and phonophobia were rare (3.1%). 45.3% patients with migraine or possible migraine in headache phenotype. Statistically significant difference was observed between the age and with/without pulsatile tinnitus in the two groups. There was no significant difference in body mass index, sex distribution, CSF pressure, with visual loss/papilledema, the type of cerebral venous sinus stenosis (CVSS) and trans-stenotic gradient between two groups ( $P > 0.05$ ). IIH complicated with pulsatile tinnitus was significantly associated with headache attributed to IIH ( $OR = 0.459$ , 95%  $CI$  0.215 to 0.980,  $P = 0.044$ ). **Conclusion:** The rate of headache attributed to IIH was not very high. and the phenotype of it was heterogeneous. Pulsatile tinnitus was significantly associated with headache attributed to IIH.

**Keywords** idiopathic intracranial hypertension; headache; venous sinus stenosis

\* 基金项目: 军队保健课题 (20BJZ38)

<sup>△</sup> 通信作者 于生元 yusy1963@126.com



特发性高颅压是指无明确原因所致的颅内压持续升高<sup>[1]</sup>。据统计,特发性高颅压在普通人群中发病率为0.5~2/10 000<sup>[2]</sup>。多数隐匿起病,但进展迅速,头痛程度往往较重,多数伴随恶心、呕吐、视力下降及搏动性耳鸣等,致残性较高。尽管积极治疗,仍有约42.9%的缘于特发性高颅压头痛会长期伴随,演变为慢性头痛<sup>[3]</sup>。部分病人可能会长期服用镇痛药物,逐渐成为药物过量性头痛<sup>[4]</sup>,严重影响病人的生活质量。

近几年,随着医学影像技术的飞速发展,与特发性高颅压其他发病机制(如脑脊液分泌增多及重吸收受阻等)相比,脑静脉窦狭窄再次成为特发性高颅压的研究及治疗焦点。脑静脉窦狭窄在普通人群中的出现率6.8%,在特发性高颅压病人中的出现率可达93%<sup>[5]</sup>。但是,研究发现缘于特发性高颅压头痛机制相对复杂,单纯降低颅内压,并不能使得头痛完全缓解;高的颅内压反而与头痛的良好结局相关<sup>[3]</sup>。那么,中国人群缘于特发性高颅压头痛具有什么样的特点?本中心曾对31例特发性高颅压病人头痛回顾分析<sup>[6]</sup>,发现中国人群缘于特发性高颅压的头痛表型以偏头痛为主,这与国外研究结果类似<sup>[3,4]</sup>。本研究在此研究的基础上,对148例特发性高颅压病人的病例资料进行总结分析的同时,首次对中国人群此类头痛的相关因素进行初步探讨。

## 方 法

### 1. 一般资料

本研究通过解放军总医院第一医学中心伦理委员会审核(伦理批号S2019-115-01),选取从2004年7月至2023年2月就诊于解放军总医院第一医学中心的特发性高颅压病人181例。

纳入标准:①符合2013年特发性高颅压的诊

断标准<sup>[7]</sup>:头痛、视神经乳头水肿等高颅压症状或体征;无局灶性神经系统缺损体征(除外展神经受累外);头部影像学检查除外脑占位、脑积水、结构异常或脑膜强化等,并除外脑静脉窦血栓形成;腰椎穿刺脑脊液压力 $\geq 250$  mm H<sub>2</sub>O;②符合国际头痛分类3版(International Classification of Headache Disorders-3, ICHD-3)中缘于特发性高颅压头痛诊断标准(见表1);③脑血管造影检查证实存在脑静脉窦狭窄。

排除标准:①病历资料记录不完整者:如未记录头痛部位、性质、视觉模拟评分及持续时间者;②未记录静脉窦支架植入术前及术后窦内压而影响本研究分析者。

### 2. 研究方法

记录病人一般资料,主要包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI);头痛具体位置、性质(搏动性或非搏动性)、是否持续存在、严重程度(轻度、中度或重度)、记录视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分、头痛表型(偏头痛、紧张型头痛、两种表型及其他类型)、伴有其他的症状(恶心呕吐、畏光畏声)、是否有视力下降/视神经乳头水肿、是否有搏动性耳鸣、脑脊液压力、责任侧静脉窦狭窄远端压力及狭窄两端窦内压力差、脑脊液蛋白等。并根据IIH有无合并头痛,将所有病人进行分组:无头痛组72例、有头痛组76例。

本研究将头痛表型分类总结如下:偏头痛表型、可能的/很可能的偏头痛表型,归属于偏头痛表型;紧张型头痛表型、可能的/很可能的紧张型头痛,归属于紧张型头痛表型;两种表型:集偏头痛表型及紧张型头痛表型为一体者;其他(如短暂单侧神经痛样头痛发作表型等)及不能归类的类型,归属于其他表型。

### 3. 统计学分析

采用V 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)

表1 缘于缺血性特发性高颅压头痛 ICHD-3 诊断标准<sup>[8]</sup>

Table 1 The diagnostic criteria of headache attributed to idiopathic intracranial hypertension in ICHD-3

缘于缺血性特发性高颅压头痛 ICHD-3 诊断标准	
A. 新发头痛,或原先的头痛显著加重,符合标准 C	
B. 同时符合下列两项:	
1. 已确诊为特发性颅内压增高 (IIH)	
2. 脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 压力 > 250 mm H <sub>2</sub> O	
C. 至少符合下列中的 1 项或 2 项:	
1. 头痛的发生或显著加重与和 IIH 在时间上密切相关或 IIH 因头痛而被诊断	
2. 头痛伴随下列 1 项或 2 项:	
a) 搏动性耳鸣	
b) 视神经乳头水肿	
D. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释	



SPSS 软件对数据进行分析。年龄、BMI 为正态分布,应用  $t$  检验;病程、窦内压力差等呈非正态分布,应用秩和检验。定性资料用卡方检验或 Fisher 精确检验比较。并应用二元 logistic 回归进一步分析。计算双尾  $P$  值,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

结 果

181 例特发性高颅压病人,不符合研究标准者 33 例。最终,本研究纳入 148 例特发性高颅压病人(93 例回顾性病例,55 例为前瞻性病例)。男性 25 例(16.9%),女性 123 例(83.1%)。其中头痛病人 72 人(48.6%),无头痛病人 76 人(51.4%)。平均年龄( $36.4 \pm 10.0$ )岁。两组间年龄、是否合并搏动性耳鸣存在显著统计学差异( $P < 0.05$ ),组间性别、BMI、病程、合并视力下降/视神经乳头水肿、脑脊液压力、责任静脉窦侧别、静脉窦狭窄类型、狭窄远端压力、狭窄两端窦内压力差,均无明显统计学差异( $P > 0.05$ ,见表 2)。进一步二元 logistic 回归分析,发现年龄( $P = 0.093$ ,  $OR = 2.079$ , 95% 可信区间:  $0.885-4.882$ )与特发性高颅压头痛无关。合并搏动

性耳鸣与特发性高颅压头痛相关( $P = 0.044$ ,  $OR = 0.459$ , 95% 可信区间:  $0.215-0.980$ )。

头痛特征分析:72 例头痛病人,8 例头痛情况不详(无头痛部位、无 VAS 评分、无头痛性质等描述)者除外。最终对 64 例头痛病人进行分析:VAS 评分( $6.2 \pm 2.0$ )分。轻度 5 例(7.8%),中度 32 例(50%),重度 27 例(42.2%)。头痛性质:搏动性 10 例(15.6%),非搏动性 50 例(78.1%),性质不详 4 例(6.3%)。头痛部位:累及头部 1~2 个部位(额部、颞部、顶部、枕部)者 29 例(45.3%),偏侧 9 例(14.1%),全头部 26 例(40.6%)。头痛在病程中持续存在 29 例(45.3%),间断出现 35 例(54.7%)。27 例(42.2%)伴有恶心,18 例(28.1%)伴呕吐,畏光畏声者 2 例(3.1%)。头痛表型:偏头痛 29 例(45.3%),紧张型头痛 25 例(39.1%),两种表型者 5 例(7.8%),其他类型:神经样头痛表型及不能归类 5 例(7.8%),见图 1。

讨 论

本研究中缘于特发性高颅压头痛的发生率为

表 2 特发性高颅压病人头痛组与无头痛组对比情况

Table 2 Comparison of clinical and radiological features of the headache and non-headache groups in IIH patients

	头痛组(Headache group) 72 例 (%)	无头痛 (Non-headache group) 76 例 (%)	$P$ 值 $P$ value
性别 Gender			0.343
男 Male	10 (13.9)	15 (19.6)	
女 Female	62 (86.1)	61 (80.4)	
年龄 (岁) Age (Years)	$34.4 \pm 9.3$	$38.3 \pm 10.4$	0.018
体重指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$27.0 \pm 5.9$	$27.3 \pm 4.4$	0.767
视力下降/视神经乳头水肿 Visual loss/Papilledema	58 (80.5)	60 (78.9)	0.808
搏动性耳鸣 Pulsatile tinnitus	14 (19.4)	27 (35.5)	0.029
病程 (月) Course (Months)	$14.2 \pm 23.5$	$16.9 \pm 32.8$	0.205
脑脊液压力 ( $\text{mmH}_2\text{O}$ ) CSF pressure ( $\text{mmH}_2\text{O}$ )			0.451
≤ 300	24 (33.3)	21 (27.6)	
> 300	48 (66.7)	55 (72.4)	
狭窄静脉窦侧别 Location of CVSS			0.447
右侧 Right	47 (65.3)	45 (59.2)	
非右侧 Non-right	25 (34.7)	31 (40.8)	
责任静脉窦狭窄类型 Type of CVSS			0.543
内生型 Intrinsic	35 (48.6)	27 (35.5)	
外压型 Extrinsic	26 (36.1)	38 (50.0)	
混合型 Mixed	11 (15.3)	11 (14.5)	
责任静脉窦狭窄远端压力 ( $\text{mmHg}$ ) Pressure in distal of CVSS ( $\text{mmHg}$ )	$26.4 \pm 9.3$	$26.5 \pm 8.6$	0.991
责任静脉窦狭窄两端压力差 ( $\text{mmHg}$ ) Trans-stenotic gradient ( $\text{mmHg}$ )	$16.0 \pm 9.3$	$15.9 \pm 9.0$	0.919
脑脊液蛋白 ( $\text{mg}/\text{L}$ ) CSF protein ( $\text{mg}/\text{L}$ )	$333.3 \pm 169.0$	$380.7 \pm 630.2$	0.522



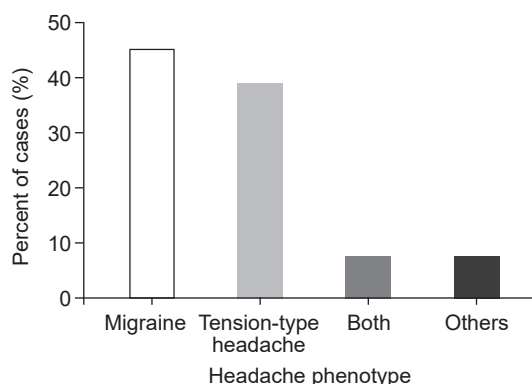


图1 64例缘于特发性高颅压头痛的表型

Fig. 1 The headache phenotypes of 64 IIH patients

48.6%，明显低于 Markey 等<sup>[2,9,10]</sup>研究(86%)，这可能与多数病例为回顾性研究，不除外与回忆偏倚相关。本研究中虽然头痛组病人平均年龄低于无头痛组，但并无统计学差异。亦未发现性别、BMI 与特发性高颅压头痛相关。另外，Sina 等<sup>[11]</sup>发现偏头痛病史者容易出现高颅压。在本研究中有明确原发性头痛病史者3例：1例月经相关偏头痛病人，高颅压时无头痛症状；2例紧张性头痛病人，高颅压时有头痛症状。

与既往研究相似<sup>[4]</sup>，本研究中仅40.6%的病人为全头部疼痛、15.6%为搏动性、45.3%的病人头痛持续存在。头痛归属表型分析显示：72例头痛病人中45.3%的为偏头痛表型，与李天骄等<sup>[6]</sup>2020年的统计结果类似。2015年，Ljubicavljjevic 等<sup>[12]</sup>研究显示特发性高颅压头痛病人的病程可长达1~1.5年。在本研究中，有16例(22.2%)头痛病人病程超过了1.5年，提示特发性高颅压头痛可隐匿起病、缓慢进展。由此可以看出，特发性高颅压头痛位置、性质以及持续时间并没有什么特异性。

那么，颅内压越高，是否越容易出现头痛？本研究中头痛组与无头痛组之间的脑脊液压力和静脉窦狭窄远端压力无差异，提示脑脊液压力、静脉窦狭窄内压力与特发性高颅压头痛无关，结果与 Yri 和 De Simone 等<sup>[13,14]</sup>研究类似。静脉窦狭窄程度是否与此类头痛相关？本研究利用狭窄两端窦内压力差来间接评估静脉窦狭窄程度，发现头痛病人窦内压力差与无头痛病人也无明显差异。但是，本研究结果提示：特发性高颅压合并搏动性耳鸣者可能不容易出现头痛。按照有无搏动性耳鸣进一步分组并统计分析，发现合并搏动性耳鸣组，无论静脉窦狭窄远端压力还是静脉窦狭窄两端压力差，均低于无搏动性耳鸣组( $P=0.001$ ,  $P=0.018$ )。2017年 Friedman

等<sup>[4]</sup>仅在一项研究中描述6例无头痛的 IIH 病人，病程中一直无搏动性耳鸣和视力下降，但并未进一步分析。那么，这是否提示窦内压低以及狭窄两端压力差小，即颅内压低及狭窄程度较轻者，不易出现头痛？

2011年 Ahmed 等<sup>[15]</sup>提出脑静脉窦狭窄可分为内生型和外压型。我们中心2021年在国内首次提出除上述两种类型外，还有混合型：即内生型及外压型的合体<sup>[16]</sup>。其类型不同，所致颅内压增高的具体机制也可能存在差异：内生型则可能是瓣膜样结构、肥大的蛛网膜颗粒等导致脑静脉窦狭窄，脑静脉回流障碍，随后出现高颅压。外压型可能是颅内压首先缓慢升高，导致局部静脉窦受压、狭窄，脑静脉回流障碍，进一步加剧高颅压的进程。混合型即外压因素和内生因素同时存在。但是，我们并未发现头痛与脑静脉窦狭窄类型相关。Wang 等<sup>[17]</sup>对69例脑静脉窦血栓形成病人进行分析，发现发病初期头痛者占75%，血清淋巴细胞比例、血清尿素氮、脑脊液蛋白及脑脊液乳酸脱氢酶含量与脑静脉窦血栓形成所致头痛相关。本研究未发现特发性高颅压头痛组与无头痛组之间脑脊液蛋白有差异。

缘于特发性高颅压头痛具体机制仍不清楚，它是独立的存在？是原发性头痛与颅内压升高的合体？还是颅内压升高激发了处于隐蔽状态（亚临床）的原发性头痛？目前不详。缘于特发性高颅压的头痛应该具有更复杂的机制，且存在个体差异。我们推测病人头痛可能与以下因素相关：①机体痛阈或痛敏传导途径差异；②颅内压一旦升高，就会启动脑血流自动调节机制，但由于脑动脉静脉系统的解剖结构（如皮层小静脉、小动脉等）及颅内淋巴系统的个体差异<sup>[18]</sup>，代偿程度也有所不同。

在临床鉴别方面，缘于特发性高颅压的头痛与一些慢性原发性头痛容易混淆。有研究发现，多数特发性高颅压头痛病人在咳嗽、弯腰等瓦尔萨尔瓦动作(Valsalva)时，由于血流动力学改变，可以使得颅内压短暂升高，从而导致头痛出现或加剧<sup>[13]</sup>，但这种与 Valsalva 动作相关的头痛，在原发性头痛病人中也可以出现。2010年，Bono 等<sup>[19]</sup>在对98例药物难治性偏头痛病人研究中发现脑静脉窦狭窄者高达92%，显著高于普通人群。48例(48.9%)为双侧横窦狭窄，合并颅内压升高者44例。De Simone 等<sup>[20]</sup>观察，部分原发性头痛合并脑静脉窦狭窄的病人有进展为特发性高颅压的可能。从治疗角度分析，托吡酯等是我们经常用来治疗偏头痛及药物过量性头痛的常用药物，它在降低皮层扩散抑

制的同时,也可以抑制脑脊液分泌(发挥碳酸酐酶抑制剂的作用)<sup>[21]</sup>,使头痛缓解。所以,对于那些病程较长、药物难治的“原发性头痛”病人,在没有完善颅脑 MRV 及未知脑脊液压力的情况下,诊断“慢性原发性头痛”仍需谨慎。

综上所述,头痛作为特发性高颅压的一个重要症状,发生率并不高。目前发病机制仍不详,头痛表型多样,但异质性差,很难与慢性原发性头痛相鉴别。性别、年龄、体重指数、窦内压、静脉窦狭窄类型等与头痛无明显相关性。我们推测合并搏动性耳鸣者可能不容易出现头痛。

研究不足之处为回顾性病例占据多数,回忆偏倚可能会对目前结果产生影响。它是否会随着前瞻性研究的进行而发生变化?头痛是否与特发性高颅压病人预后相关?我们会继续观察及研究。目前,脑静脉窦支架植入术已逐渐成为特发性高颅压的主要且有效的治疗方式。因此,临床中若遇到药物难治性慢性原发性头痛病人,应警惕其是否存在脑静脉回流障碍、高颅压现象。尽早明确诊治,以减轻病人的精神及经济负担。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Mollan SP, Davies B, Silver NC, *et al.* Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(10):1088-1100.
- [2] Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, *et al.* Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(1):78-91.
- [3] Yri HM, Rönnbäck C, Wegener M, *et al.* The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(12):1458-1464.
- [4] Friedman DI, Quiros PA, Subramanian PS, *et al.* Headache in idiopathic intracranial hypertension: findings from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial[J]. Headache, 2017, 57(8):1195-1205.
- [5] Gurney SP, Ramalingam S, Thomas A, *et al.* Exploring the current management idiopathic intracranial hypertension, and understanding the role of dural venous sinus stenting[J]. Eye Brain, 2020, 12:1-13.
- [6] 李天骄, 李业, 宋歌, 等. 特发性颅内压增高的头痛特点分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(8):584-587, 593.
- [7] Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children[J]. Neurology, 2013, 81(13):1159-1165.
- [8] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. Cephalalgia, 2018, 38(1):1-211.
- [9] Yri HM, Wegener M, Sander B, *et al.* Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study[J]. J Neurol, 2012, 259(5):886-894.
- [10] D Amico D, Curone M, Ciasca P, *et al.* Headache prevalence and clinical features in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH)[J]. Neurol Sci, 2013, 34(Suppl 1):S147-149.
- [11] Sina F, Razmeh S, Habibzadeh N, *et al.* Migraine headache in patients with idiopathic intracranial hypertension[J]. Neurol Int, 2017, 9(3):7280.
- [12] Ljubisavljevic S, Zidverc Trajkovic J, Covickovic Sternic N, *et al.* Idiopathic intracranial hypertension from the perspective of headache center[J]. Acta Neurol Belg, 2013, 113(4):487-492.
- [13] Yri HM, Jensen RH. Idiopathic intracranial hypertension: clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. a case-control study [J]. Cephalalgia, 2015, 35(7):553-562.
- [14] De Simone R, Ranieri A, Sansone M, *et al.* Dural sinus collapsibility, idiopathic intracranial hypertension, and the pathogenesis of chronic migraine[J]. Neurol Sci, 2019, 40 (Suppl 1):59-70.
- [15] Ahmed RM, Wilkinson M, Parker GD, *et al.* Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32(8):1408-1414.
- [16] 苏慧, 张荣举, 曹向宇, 等. 特发性高颅压中不同类型静脉窦狭窄的介入治疗[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(8):728-733.
- [17] Wang Y, Shen X, Wang P, *et al.* Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis patients with new-onset of headache[J]. BMC Neurol, 2023, 23(1):56.
- [18] Lenck S, Radovanovic I, Nicholson P, *et al.* Idiopathic intracranial hypertension: the veno glymphatic connections[J]. Neurology, 2018, 91:515-522.
- [19] Bono F, Salvino D, Tallarico T, *et al.* Abnormal pressure waves in headache sufferers with bilateral transverse sinus stenosis[J]. Cephalalgia, 2010, 30(12):1419-1425.
- [20] De Simone R, Ranieri A, Montella S, *et al.* Sinus venous stenosis-associated idiopathic intracranial hypertension without papilledema as a powerful risk factor for progression and refractoriness of headache[J]. Curr Pain Headache Rep, 2012, 16(3):261-269.
- [21] Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, *et al.* Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an openlabel study[J]. Acta Neurol Scand, 2007, 116(5):322-327.