

## L'idrocefalo normoteso: problematiche di fisiopatologia e diagnostica

Francesco Saverio Pastore, Giovanni Maria Francesco De Caro, Marco Artico, Massimiliano Neroni, Renato Giuffrè

**Riassunto.** *L'idrocefalo normoteso: problematiche di fisiopatologia e diagnostica.* Si espone una rassegna delle varie ipotesi sulla genesi ed evoluzione dell'idrocefalo normoteso (NPH). Descritto per primo da Hakim nel 1964, l'NPH è caratterizzato da rallentamento ideativo, difficoltà nella marcia ed incontinenza urinaria. Fin dal principio poca importanza è stata attribuita alle proprietà biomeccaniche della sostanza cerebrale nel determinismo della idrodinamica liquorale.

Né la cisternografia né altre metodiche successive, quali il test di infusione liquorale, la registrazione cronica della pressione intracranica, la TC, la SPECT, la Xenon CT hanno portato a risultati conclusivi. Vari studi hanno dimostrato come il profilo della pressione intracranica in questi pazienti possa variare da pressioni normali a valori elevati con attività beta continua, per cui nell'ambito dell'NPH vanno ricomprese forme idrocefaliche attive e forme compensate. Un ruolo patogenetico fondamentale è stato attribuito alla resistenza al deflusso liquorale (R0), ma una correlazione lineare tra R0 ed aumento della pressione intracranica, così come tra R0 e dilatazione ventricolare non è stata dimostrata. Recentemente si è introdotto il concetto di ventricolo come spazio circondato da tessuto cerebrale; la pressione ventricolare influenzerebbe il volume cerebrale interagendo con la pressione capillare e la pressione del fluido interstiziale. L'aumento del volume ventricolare (ad es., nell'NPH) si tradurrebbe in una riduzione del tessuto cerebrale a spese del fluido interstiziale; l'NPH potrebbe dunque essere provocato da una alterazione di questo meccanismo.

**Parole chiave:** idrocefalo normoteso, fisiopatologia, diagnosi.

**Summary.** We expose a review of the various hypotheses on the genesis and evolution of the normal pressure hydrocephalus (NPH). Described in 1964 by Hakim, the NPH is characterized by a deterioration of intellectual functions, gait difficulty and urinary incontinence. From the beginning few attention has been paid to the biomechanic properties of the cerebral tissue in the liquorale hydrodynamics genesis.

Nor the cisternography nor other methods, like the liquorale infusion test, the intracranial pressure (ICP) continuous recording, the TC, the SPECT, the Xenon-CT led to definitive results. Various studies demonstrated variations in the ICP curve prophile from normal values to higher ones with continuous "beta" activity, so that in the realm of NPH we must consider active hydrocephalic states alongsi-

de with compensated ones. A key pathogenetic role has been attributed to the liquorale outflow resistance (R0) though still a demonstrated linear correlation between R0 and ICP raising is lacking, as well as between R0 and ventricular dilatation. Recently it has been introduced the concept of ventricles as three-dimensional space entities surrounded by cerebral tissue; the endoventricular pressure could influence the cerebral volume by interacting with the capillary pressure. The raising of ventricular volume (e.g. in the NPH) would provoke a shrinkage of the cerebral tissue, by a reduction in its interstitial fluid content, so, the NPH could be caused by an alteration in this mechanism.

**Key words:** normal pressure hydrocephalus, physiopathology, diagnosis.

*«Hoc unum scio, idest nihil scire»*

*Socrate*

L'idrocefalo normoteso (NPH), detto anche morbo di Hakim-Adams, è una entità nosologica descritta inizialmente da S. Hakim, che ne delineò i caratteri clinici nella sua tesi di laurea, discussa a Bogotà (Colombia) nel 1964. Questa sindrome è caratterizzata da difficoltà nella marcia, deficit della memoria per i fatti recenti, rallentamento generale delle funzioni intellettive, incontinenza urinaria, nell'ambito del progressivo instaurarsi di una ventricolomegalia.

Un siffatto quadro, così laconicamente definito, ancora oggi non presenta precisi elementi identificativi di tipo morfologico-strutturale o dinamico-funzionale, nonostante le molte nuove scoperte che hanno via via ingenerato e poi deluso le aspettative dei ricercatori in merito alla soluzione di questo vero e proprio rompicapo diagnostico e terapeutico. Fino a Borges l'approccio ai problemi di circolazione liquorale è stato viziato da una certa quota di trascuratezza nel considerare il ruolo giocato dalle proprietà biomeccaniche del tessuto cerebrale sulla idrodinamica liquorale. Per lungo tempo l'attenzione è stata rivolta unicamente agli

aspetti idrodinamici del problema: la cisternografia, introdotta da Di Chiro nel 1966<sup>7</sup>, ad esempio, documentava (sia pure grossolanamente) la clearance ventricolare e cisternale per il liquido cerebrospinale usando un marcatore radioattivo.

Dopo di ciò, il test di infusione liquorale, ideato da Katzman ed Hussey nel 1970<sup>19</sup>, mise in luce un altro fattore che potenzialmente avrebbe potuto spiegare alcuni stati idrocefalici: la resistenza al drenaggio liquorale.

Anche l'avvento della tomografia assiale computerizzata (TC), teoricamente in grado di condurre alla identificazione di anomalie morfologiche patognomiche (dilatazione o collasso del sistema ventricolare e/o degli spazi cisternali e subaracnoidei, "edema" periventricolare) in realtà non aggiunse elementi di reale utilità alla soluzione del problema<sup>31</sup>.

Pure il flusso ematico cerebrale (CBF) ed i parametri metabolici furono presi in considerazione nel tentativo di identificare fattori utili a scopo diagnostico e prognostico.

Graff-Radford et al.<sup>14,15,16</sup> confrontarono i dati del flusso ematico cerebrale regionale raccolti grazie alla tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) in pazienti con morbo di Alzheimer ed in pazienti con sospetto idrocefalo ipertensivo (HPH); essi adoperarono Xe 133 per inalazione, trovando una differenza tra le regioni cerebrali anteriori e posteriori, nell'ambito di una valutazione pre-chirurgica. Il valore di 1.05 fu identificato come il valore normale del rapporto tra il flusso nelle regioni anteriori e quello nelle regioni posteriori; nel paziente normale questo valore avrebbe dovuto rappresentare lo spartiacque tra i pazienti (con valori bassi) che avrebbero potuto giovare di una derivazione liquorale e quelli (con valori alti) nei quali tale procedura sarebbe invece stata inutile.

Questo tipo di approccio, opinabile in quanto a criteri di selezione dei pazienti, si dimostrò errato nelle sue conclusioni a seguito di studi di follow-up, che dimostrarono come a sei mesi di distanza i valori di flusso nei due gruppi tendessero ad uniformarsi, con totale dissociazione della situazione clinica degli uni e degli altri.

Altri studi, compiuti sul CBF, appaiono altrettanto discutibili o non conclusivi quanto i precedenti. Ad esempio Kimura et al.<sup>20</sup> hanno recentemente utilizzato la tecnica della XenonCT per valutare il CBF in modo più analitico, limitando la determinazione del CBF alle sole "regioni di interesse" (ROI) e soprattutto considerando separatamente il grigio corticale dalla sostanza bianca. La conclusione di questi Autori è che il CBF sarebbe ridotto secondo una progressione centrifuga a partire dalle regioni periventricolari, ma la scarsa risoluzione della tecnica usata (anche se superiore a quella ottenibile con la SPECT) ed il fatto che i pazienti considerati (solo 7) fossero tutti affetti da NPH post-emorragico e non idiopatico (l'entità che pone i maggiori interrogativi) non ci consentono di accettare tale conclusione.

Si è anche fatto un tentativo per misurare il tempo di circolo nei vari distretti cerebrali<sup>22</sup> e questo è apparso prolungato nei pazienti con NPH, in particolare a livello della sostanza bianca frontale, ove gli AA hanno sempre osservato una ipodensità periventricolare nelle immagini TC. La costanza di queste correlazioni, il preciso determinismo dei valori del CBF ed il successo del trattamento chirurgico ottenuto nel 100% dei pazienti non trovano conferma nelle maggiori casistiche della letteratura.

Così Borgesen, nel 1979, con uno studio accurato su pazienti colpiti da NPH (ed idrocefalo, Hy) nel tentativo di correlare una delle variabili quantitative disponibili (o una combinazione di queste) con le varie sindromi osservate caratterizzate da anomalie dinamiche del flusso liquorale, ha definito alcuni concetti (alcuni dei quali proposti ed estrapolati da altri AA) nel tentativo di fornire una rappresentazione più affidabile ed organica della fisiopatologia liquorale<sup>2</sup>.

All'inizio è apparso chiaro come il profilo della PIC dei vari pazienti con NPH oscillasse quasi senza soluzione di continuità da valori medi normali fino a valori elevati con onde plateau o attività "beta" continua. Queste osservazioni hanno mostrato come sotto la stessa denominazione nosologica fossero in realtà raggruppati insieme pazienti con idrocefalo attivo (costantemente attivo o non) e pazienti con idrocefalo "compensato"; questa distinzione, sebbene fittizia, è comunque utile per poter distinguere pazienti con differenti dinamiche a livello di ICP e di CSF. Sulla base di queste informazioni si è affermato che distinguere fra NPH ed idrocefalo ad alta pressione (HPH) basandosi unicamente sul quadro sintomatologico sia una procedura assai dubbia, e che lo stesso processo ostruttivo possa condurre ad ambedue i tipi di Hy, NPH ed HPH; essi differirebbero solo per la severità dell'ostruzione e per le proprietà adattative biomeccaniche della sostanza cerebrale, così che i sintomi sarebbero da ricondurre ad una elevazione della ICP così come ad un decremento del CSF<sup>25</sup>.

Inoltre lo stesso Geschwind, nel 1968, ha osservato come differenti livelli di ICP registrati in pazienti con quadro clinico uguale possano essere spiegati in termini di diversa risposta elastica del tessuto cerebrale e delle pareti ventricolari, esposte ad un sovraccarico liquorale assieme ad un aumento delle resistenze di flusso (o a causa di tale aumento)<sup>12</sup>.

Pur concordando tutte per una etiologia multifattoriale dell'NPH, le diverse teorie di questi ed altri AA attribuiscono un ruolo chiave alla resistenza al flusso liquorale in uscita (R0), che è allo stesso tempo il fattore singolo più importante e l'anomalia più frequentemente riportata nella letteratura sugli studi idrodinamici<sup>5,6</sup>.

Il fattore R0 può essere determinato con vari metodi, ma quelli più frequentemente usati sono: a) il test di infusione lombare costante, b) la perfusione lombovertebrale "steady-state", c) il metodo della iniezione

in bolo. L'ultimo viene considerato il più veloce ed il più semplice<sup>30,31</sup>; esso sottostima il fattore R0, ma consente di misurare l'indice pressione-volume (PVI) e la compliance del sistema cranio-spinale. Tuttavia, nonostante appaia che R0 sia strettamente legato ad un aumento della ICP ed alla genesi di onde "beta"<sup>1</sup>, non è stata dimostrata l'esistenza di una correlazione lineare fra R0, ICP e le onde "beta"<sup>1</sup>; anche rapportando R0 all'entità della dilatazione ventricolare, manca una correlazione. Inoltre Borgesen stesso afferma che, nonostante le onde "beta" siano più spesso presenti nelle registrazioni su pazienti con un elevato valore di R0, egli le ha osservate pure in pazienti con valori di R0 più bassi di 12.5 (valore normale di R0:  $2.8 \pm 0.8$  mmHg/ml/min)<sup>1</sup>.

Le onde "beta", la cui fisiopatologia resta da chiarire, sono considerate una risposta patologica a variazioni fisiologiche del volume cerebrale in pazienti con una alterazione della dinamica liquorale. Sulla base di tali interpretazioni dovrebbe esistere un tipo di idrocefalo stabile, compensato (poche onde "beta" o nessuna) e, d'altro canto, un tipo instabile compensato (elevata percentuale di onde "beta" nel periodo di registrazione); l'ultimo tipo rappresenta in percentuale il 56% dei pazienti, mentre il 70% dei pazienti mostra un aumento continuo o intermittente della ICP<sup>1</sup>.

Borgesen suggerisce che il fenomeno "beta" derivi dalla necessaria combinazione di una ridotta compliance dell'asse cranio-spinale con un aumentato R0, ed anche da una riduzione del PVI<sup>2</sup>.

Nonostante tutto questo, ancora nel 1990 Sahuquillo affermava che il reale valore clinico di test come il monitoraggio dalla ICP e delle indagini sulla dinamica liquorale, è ridotto dalle difficoltà connesse alla selezione della popolazione di pazienti da sottoporre a studio<sup>25</sup>.

Sono altamente desiderabili criteri diagnostici affidabili per l'idrocefalo normoteso, nonché la definizione e l'analisi di nuove variabili che influenzano la prognosi dopo l'intervento di derivazione liquorale. Il contenuto della letteratura a riguardo è carente per quanto concerne il miglioramento clinico di pazienti teoricamente affetti da NPH (52%), specie se comparato con l'elevata morbilità. Manca altresì la nozione, fondamentale, della storia naturale dell'NPH (casi ad evoluzione spontanea), ed è stata perfino osservata talora una tendenza al compenso (varietà benigna?).

È ammesso che l'NPH possa essere idiopatico, ma anche secondario, e che, a parte le forme sintomatiche, ne esistono di asintomatici. La TC e la risonanza magnetica nucleare (NMR) non hanno risolto il problema, o almeno non completamente. Le basse densità ventricolari alla TC, cui era stata attribuita grande importanza ai fini diagnostici, sono state frequentemente dimostrate in pazienti anziani anche in assenza di disfunzioni idrodinamiche<sup>25</sup>. La vera "periventricular lucency" (PVL), detta pure "riassorbimento trans-ependimario", è difficile da dimostrare e si osserverebbe so-

lo nel 37% dei casi, specie in quelli affetti da forme di NPH secondario ad una emorragia subaracnoidea (SAH)<sup>11,13,17,25,28,33,34</sup>. Soprattutto, non è stata trovata alcuna correlazione tra presenza ed entità dei sintomi e PVL. È anche dubbio che il contenuto netto di acqua dei tessuti sia aumentato nell'idrocefalo. L'edema periventricolare, che ha sempre scarsa profondità, potrebbe essere la conseguenza di un deficit capillare (tessuto ischemico > perfusione di lusso > vasodilatazione > aumento del flusso interstiziale). Circa l'aumento dell'intensità periventricolare in T2 alla NMR, un certo numero di patologie mostra una simile alterazione, quali edema, gliosi, ischemia, emorragia, degenerazione assonale, demielinizzazione, necrosi ed alterazioni lipidiche<sup>9,32</sup>. Il "void effect", che alcuni AA attribuiscono al flusso vorticoso del liquor attraverso l'acquedotto in alcuni pazienti affetti da NPH è frequentemente osservato anche nel paziente normale<sup>34</sup>. Occorre riconoscere che all'inizio dell'ultimo decennio non c'era ancora una teoria organica che potesse spiegare la maggior parte delle osservazioni riportate nella letteratura clinica e sperimentale.

Un nuovo tentativo è stato compiuto da Breeze e coll., che ha ripreso e sviluppato alcune delle intuizioni di Geshwind che appaiono capovolgere i termini del problema<sup>35</sup>. Questi AA invitano a pensare al volume ventricolare in termini di superficie interna del cervello e di funzione inversa del suo volume. I ventricoli sono concepiti non più come strutture ma come concetti spaziali. È più significativo, dal punto di vista fisiologico, considerare il tessuto che avvolge i ventricoli separatamente dalle regioni riempite di liquor, definite dall'assenza di tessuto. In questa ottica, la pressione ventricolare (VP) influenza il volume cerebrale (CV) interagendo con la pressione capillare (CP) e la pressione del liquido interstiziale (TP). Il riferimento (zero) per la pressione del liquido ventricolare è rappresentato dalla pressione venosa intracranica. La pressione capillare (Pc) è ovviamente influenzata da un incremento della pressione venosa cerebrale, che, a sua volta, è dovuta ad un aumento della pressione endoventricolare in caso di ostruzione venosa parziale (che provoca un aumento della trasudazione plasmatica). Il fluido interstiziale cerebrale è prodotto dal complesso capillari-glia, e rappresenta circa il 6-11% di tutto il volume liquorale.

La direzione del flusso liquorale è verso il centro (verso le vene profonde e lungo queste) e solo una minima percentuale affiora verso la convessità cerebrale. È questo il motivo per cui si pensa che esista un gradiente pressorio del fluido interstiziale che decresce dalla periferia verso il centro attraverso la sostanza cerebrale.

Una riduzione del volume cerebrale di 100 ml (aumento della VP provocato da un incremento di R0) provoca una perdita parenchimale di 0.0007 microlitri/grammo di tessuto cerebrale/min. La densità capillare è molto maggiore nella corteccia che nella sostan-

za bianca, per cui probabilmente la maggior parte del fluido interstiziale è prodotto nella sostanza grigia.

Nessuna riduzione del volume parenchimale può essere ottenuta per compressione generata da una aumentata pressione intraventricolare (gli elementi incompressibili possono solo essere dislocati)<sup>18</sup>. La sola spiegazione è che esista una pressione che non si applica in modo eguale agli elementi solidi ed al fluido interstiziale. Può essere chiamata in causa una certa tendenza del cervello a "restringersi", proprietà detta "contrattilità" (Eb), che è propria della matrice cerebrale; in tal modo il fluido interstiziale potrebbe venire continuamente drenato. La pressione è applicata direttamente sulla matrice strutturale ed ha una influenza sul fluido interstiziale solo perché è inclusa nella matrice. Così, l'elasticità cerebrale risulta divisa in due parti: una componente contrattile (che resiste all'espansione) dipendente dalle caratteristiche strutturali del tessuto cerebrale, ed una componente espansibile (che si oppone alla contrazione) che dipende dal flusso di liquido attraverso le resistenze idrauliche rappresentate dalla complessa rete di canali sviluppata dentro il parenchima cerebrale.

L'"ipotesi Eb" è sostenuta anche dalla presenza di filamenti dentro la glia e di neurofilamenti dentro i neuroni. Ci sono anche prove a favore dell'elasticità assoplasmatica<sup>10,21,26</sup>.

Possiamo anche ipotizzare che ad uno spostamento centrifugo delle pareti ventricolari corrisponda l'estruzione centripeta di fluido interstiziale dal parenchima. Il volume ventricolare segue inversamente l'espansione e la contrazione del volume parenchimale nello spazio disponibile. Non è il volume ventricolare a regolare l'equilibrio idrostatico dentro il tessuto cerebrale, ma la differenza di pressione idrostatica attraverso la parete capillare (DP, ove  $DP = CP - TP$ )<sup>3,5,9</sup>.

Ciò è confermato dagli esperimenti di Hochwald, in cui, rimuovendo la volta cranica di un animale idrocefalico, il ventricolo ipsilaterale può venire progressivamente allargato, ma il valore parenchimale in ambedue gli emisferi non varia, dovendo il valore di DP rimanere costante.

## Bibliografia

- Borgesen S.E.: Conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir.*, 1984; 71: 1-45.
- Borgesen S.E., Gjerris F., Sorensen S.C.: Intracranial pressure and conductance to outflow of cerebrospinal fluid in normal pressure hydrocephalus. *J. Neurosurg.*, 1979; 50: 489-493.
- Bradley W.G., Kortman K.E., Burgoyne B.: Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance in NMR images. *Radiology*, 1986; 159: 611-616.
- Bradley W.G., Whittemore A.R., Kortman K.E. et al: Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected NPH. *Radiology*, 1991; 178: 459-466.
- Conner E.S., Foley L., McL Black P.: Experimental normal-pressure hydrocephalus is accompanied by increase transmantle pressure. *J. Neurosurg.*, 1984; 61: 322-327.
- Constabile G.V., Probst C.: Intratecal infusion test and decrease in shunt revisions and infections. *Neurochirurgia*, 1988; 31: 134-135.
- Di Chiro G., Reames P.M., Mathews W.B.: RISA ventriculography and RISA cisternography. *Neurology*, 1964; 14: 185-191.
- Fischer C.M.: The clinical picture of occult hydrocephalus. *Clin. Neurosurg.*, 1977; 24: 270-284.
- Gammal T.E., Allen M.B., Brooks B.S., Mark E.K.: MR evaluation of hydrocephalus. *AJNR*, 1987; 8: 591-597.
- Geiger B.: Intermediate filaments: looking for a function. *Nature*, 1987; 329: 392-393.
- George A.E., De Leon M.J., Kalnins A. et al.: Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging: 2 MRI of brain lucencies. *AJNR*, 1986; 7567-7570.
- Geschwind N.: The mechanism of normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Sci.*, 1968; 7: 481-493.
- Giuffrè R., Pastore F.S.: Surgical management of low grade gliomas of the cerebral hemispheres. In H.H. Schmidek, W.H. Sweet, Eds., *Operative neurosurgical techniques*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995, pp. 549-570.
- Graff-Radford N.R., Godersky J.C.: Normal pressure hydrocephalus: onset of gait abnormalities before dementia predicts a good surgical outcome. *Arch. Neurol.*, 1986; 43: 940-942.
- Graff-Radford N.R., Godersky J.C., Jones M.P.: Variables predicting surgical outcome in symptomatic hydrocephalus in the elderly. *Neurology*, 1989; 39: 1601-1604.
- Graff-Radford N.R., Rezaei K., Godersky J.C., Eslinger P., Damasio H., Kirchner P.T.: Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1987; 50: 1589-1596.
- Hachinski V.C., Mersey H.: Leuko-araiosis. *Arch. Neurol.*, 1987; 44: 21-23.
- Hakim S., Hakim C.: A biomechanical model of hydrocephalus and its relationship to treatment. In K. Shapiro, A. Marmarou, H. Portnoy, Eds., *Hydrocephalus*, Raven Press, New York, 1984, pp. 143-160.
- Katzman R., Hussey F.: A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. *Rationale and method. Neurology*, 1970; 20: 534-544.
- Kimura M., Tanaka A., Yoshinaga S.: Significance of periventricular hemodynamics in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 1992; 30: 701-705.
- Lasek R.J., Phillips L., Katz M.J., Attilio-Gambetti L.: Function and evolution of neurofilament proteins. In: E. Wang, D. Fishman, R.K.H. Liem, T.T. Sem, Eds., *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York 1985, pp. 462-478.
- Matsuda M., Nakasu S., Nakazawa T., Handa J.: Cerebral hemodynamics in patients with normal pressure hydrocephalus: correlation between cerebral circulation time and dementia. *Surg. Neurol.*, 1990; 34: 396-401.
- McL Black P.: Evaluation of the patient with dementia and treatment of NPH. In R.H. Wilkins, S.S. Rengachary, Eds., *Neurosurgery*, Mc Graw-Hill, New York, 1996, pp. 325-333.
- Mori K., Kurata T., Nakano Y., Handa H.: Periventricular lucency in hydrocephalus on computerized tomography. *Surg. Neurol.*, 1977; 8: 337-340.
- Sahuquillo J., Rubio E., Codina A., Molins A., Guitart J.M., Poca M.A., Chasampi A.: Reappraisal of the intracranial pressure and cerebrospinal fluid dynamics in patient with the so-called "normal pressure hydrocephalus" syndrome. *Acta Neurochir.*, 1991; 112: 50-61.
- Sato M., Wong T.Z., Brown D.T., Allen R.D.: Rheological properties of living cytoplasm: a preliminary investigation of squid axoplasm (*Loligo pelaci*). *Cell Motil.*, 1984; 4: 7-23.
- Sklar F.H., Linder M.: The role of pressure-volume relationship of brain elasticity in the mechanics and treatment of hydrocephalus. In K. Shapiro, A. Marmarou, H. Portnoy, Eds., *Hydrocephalus*, Raven Press, New York, 1984, pp. 323-335.
- Steingart A., Hachinski V.C., Lau C. et al.: Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scans (leuko-araiosis). *Arch. Neurol.*, 1987; 44: 32-35.

29. Symon L., Hinzpeter T.: The enigma of NPH: tests to select patients for surgery and to predict shunt function. *Clin. Neurosurg.*, 1977; 24: 285-315.
30. Tans J.T.J., Poortvliet D.C.J.: Comparison of ventricular steady-state infusion and pressure recording for differentiating between arrested and non-arrested hydrocephalus. *Acta Neurochir.*, 1984; 72: 15-29.
31. Tans J.I.J. Poortvliet D.C.J.: Relationship between compliance and resistance to outflow of CSF in adult hydrocephalus. *J. Neurosurg.*, 1989, 71: 59-62.
32. Vanneste J., Augustijn P., Dirven C. et al.: Shunting NPH: do the benefits outweigh the risks? A multicentric study and literature review. *Neurology*, 1992; 42: 54-59.
33. Vassiliouthis J.: The syndrome of NPH. *J. Neurosurg.*, 1984; 61: 501-509.
34. Vassiliouthis J., Richardson A.E.: Ventricular dilatation and communicating hydrocephalus following spontaneous sub-arachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 1979, 51: 341-351.
35. Winston K.R., Breeze R.E.: Hydraulic regulation of brain parenchymal volume. *Neurol. Res.*, 1991; 13: 237-247.