

Bölüm 17

İDİOPATİK NORMAL BASINÇLI HİDROSEFALİ PATOFİZYOLOJİSİ, KLİNİK SEMPTOMLARI VE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Serdar BALSAK¹

GİRİŞ

İlk kez 1965 yılında tanımlanan idiyopatik normal basınçlı hidrosefali (İNBH), erişkinlerde cerrahi olarak geri döndürülebilen nörodejeneratif bir hastalıktır. İNBH ilk kez Kolombiyalı beyin cerrahı Salomon Hakim Doe ve ardından Amerikalı beyin cerrahı Raymond Delesy Adams ile birlikte tanımlanmıştır. Hakim ve Adams birlikte ayrıntılı bir analiz yapmışlardır (1,2). Erişkinlerde görülen hidrosefalinin en yaygın tipi olan idiyopatik normal basınçlı hidrosefali (İNBH), dilate ventriküller, bilişsel bozukluk, yürüme bozukluğu ve idrar kaçırma gibi üriner semptomların olduğu triadı ile karakterize olup potansiyel olarak şant tedavisiyle geri dönüşümlü olabilen nöropsikiyatrik antitedir (2). İNBH 'nin patogenezi ve patofizyolojisi hala net olarak anlaşılamamış olsa da klinik ve radyolojik bulguları tipiktir. Bozulmuş beyin omurilik sıvısı (BOS) dinamikleriyle geliştiği düşünülen ventrikülomegalinin, İNBH 'de nörolojik hasar kaskatını başlatabileceği düşünülmüştür. Hipoperfüzyon, glinfatik bozukluk, metabolizma bozukluğu, astrogliosis, nöroinflamasyon ve kan-beyin bariyerinin bozulması ile birlikte gri ve beyaz cevher lezyonlarına ve sonunda çeşitli İNBH semptomlarına yol açar. Ventriküloperitoneal veya lumboperitoneal şantlarla BOS diversiyonu standart tedavisidir (2).

İNBH nadir görülen bir klinik antite değildir. İNBH 'nin temel özelliklerinden biri, ventrikülomegali olmasına rağmen BOS basıncının doğal aralıkta olmasıdır. İNBH 'nin tipik beyin görüntülemesinde ventrikülomegali, T2 ağırlıklı sekanslarda periventriküler hiperintens sinyal artışları, geniş Sylvian fissürler, yüksek konveksite seviyesinde daralmış kortikal sulcuslar görülür. Bilinen etiyolojiye sahip sekonder normal basınçlı hidrosefali aksine, İNBH 'nin kesin

¹ Bezm-İ Âlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD e-mail: serdar.balsak@gmail.com

nedeni bilinmemektedir. Ventriküler şant tedavisinin, yaklaşık %60-80 hastada semptomları hafifletmede başarılı olduğu kanıtlanmıştır (2).

PATOFİZYOLOJİ

1) Bozulmuş BOS Dinamiği

Fizyolojik durumda, BOS akışının hem hacimsel hem de pulsatil bileşenleri vardır. Sürekli BOS üretimi ile kraniokaudal BOS akışı olur. Dördüncü ventrikülden de foramen Luschka ve Magendi yoluyla kan dolaşımına geri emildiği subaraknoid boşluğa akar. Tersine, BOS pulsatil akışı ise arteriyel pulsatilite ile yönlendirilir. Aquaduktus sylvide bu hızlı BOS akışı en belirgindir. Arteriyel pulsatilite ile düzenlenen BOS pulsatil akışı, sistol sırasında kraniokaudal yönde aquaduktus boyunca hareket eder ve diyastol sırasında geriye doğru akar (3).

Anormal BOS dinamikleri, ventrikulomegaliyi açıklayabilmek için İNBH etyolojisinde çoğu araştırmacının üzerinde durduğu bir konu olmuştur. İNBH 'de nörolojik semptomlara yol açan patofizyolojik kaskatın merkezinde ventrikulomegali olduğu düşünülüyordu. BOS pulsatilitesinin bozulması ve bozulmuş BOS drenajı ile ilgili mekanizmalar da katkıda bulunuyor olabilir (2).

İNBH hastalarının BOS MR görüntülerinde, aquaduktusta hiperdinamik BOS akışının olabileceği uzun süredir gözlemlenmiştir. Daha sonra faz-kontrast (PC)-MRG bir kardiyak döngü içinde aquaduktus düzeyinden ölçülen BOS akımın kantitatif olarak volum miktarının belirlenmesini sağlar. Diyastol ve sistol sırasında aksiyel planda aquaduktusa dik olarak hesaplanan aquaduktustan geçen akım ölçülür. Aquaduktustan sistol ve diyastol boyunca geçen volum ortalaması olarak tanımlanan aquaduktal stroke volum (ASV) ölçümü, BOS pulsatilitesini temsil edebilir (4,5). İNBH hastalarında ASV'nin normal popülasyona göre arttığını gösteren birçok PC-MRI çalışmaları vardır. Yapılan bir çalışmada ASV yükselmesinin İNBH tanısına yardımcı olduğunu ve İNBH 'yi diğer demans tiplerinden ayırdığını göstermiştir. İNBH semptomlarının ilerlemesiyle yaklaşık 18 ay boyunca progresif bir ASV artışı bulundu (2). Ayrıca şant tedavisine yanıt verenler ve yanıt vermeyenler arasındaki karşılaştırmada, ASV'si yüksek olan hastaların şant ameliyatından daha fazla fayda sağlayabileceğini ortaya koydu (3). Yüksek ASV ölçülen hiperdinamik İNBH olgularında eşik değeri oluşturulmaya çalışılmış olup ASV 42 L'ye eşit veya daha büyük aquaduktal ASV eşik değeri olarak önerilmiştir (6). Artmış BOS pulsatilitesi, azalmış arteriyel pulsatilite ve azalmış intrakranial komplians ile ilişkili olabilir. Yaşla birlikte gelişen ateroskleroz nedeniyle arteriyel duvarın elastikiyeti bozulur. Aterosklerotik plaklar nedeniyle

arteryel pulsatilitenin kaybı, aquaduktus pulsatilitesini önemli ölçüde artıracaktır (7). Bu arada, yaşlanma ve nörodejenerasyon ile intrakraniyal komplians azalır, bu da subaraknoid boşlukta BOS hareketini kısıtlar (8,9). Sonuç olarak, aquaduktusta belirgin artan basınç gradyanı, BOS akışını hiperdinamik bir duruma dönüştürür. Şaşırtıcı bir şekilde, hiperdinamik BOS akışının yönü sıklıkla ventriküllere doğru kaudokranial akma eğilimindedir (10). Yin ve arkadaşları, sistol ve diyastol fazında BOS akışını ayrı ayrı incelediler. İki fazda aquaduktus yoluyla artan pulsatil akışın eşit şekilde eşleşmediğini buldular. Diyastol fazındaki BOS akışı sistol fazındaki aşar ve kaudal-kraniyal yönünde ters aquaduktal BOS net akışına neden olur (11). Kaudokranial aquaduktal akışı, sürekli bir basınç gradyanı oluşturabilir, bu da endim için mekanik strese yol açar. Ayrıca İNBH 'nin temel anatomik özelliği ventrikulomegaliye katkıda bulunabilir (12,13). Artmış ASV ile ventrikulomegali arasında doğrudan ilişki olduğu bulunmuştur (14).

İNBH hastalarında BOS drenajı da bozulur. Subaraknoid boşluktaki BOS emiliminin büyük oranda araknoid granülasyonlar yoluyla yeniden emildiği ve basınç gradyan kuvveti ile superior sagittal sinüs içine drene olduğu uzun zamandır kabul edilmekteydi. Son raporlar, BOS'un önemli bir kısmının servikal lenfatik sistemlere boşaltılabileceğini göstermiştir (15).

İNBH 'de sinus ven stenozu ve buna bağlı önemli ölçüde azalmış venöz çıkışı ortaya koymaktadır. Sagittal sinüs basıncındaki 3-4 mmHg artışın granülasyonlar yoluyla BOS emilimini durdurabileceği bildirilmektedir. Bu da sinus içi artan venöz basınçla sonuçlanır (16). Artan venöz basınç beyaz cevherde perivasküler mesafelere yansiyarak transependimal BOS absorpsiyonunu bozar. Perivasküler BOS birikimi periventriküler sinyal artışlarına katkıda bulunabilir (17).

2) Hipoperfüzyon

Ventrikulomegali parankim ve kan damarları üzerine BOS'un oluşturduğu hidrostatik mekanik stresi artırarak İNBH 'de hipoperfüzyona neden olur. Beynin farklı bölgelerinde mekanik strese bağlı azalmış perfüzyonu, İNBH 'nin nörolojik semptomlarından sorumlu olabilir. Örneğin, bazal gangliyonlardaki CBF azalmasının yürüme anormalliğinin ciddiyeti ile korele olduğu bildirilmektedir. Sağ frontal beyaz cevherdeki hipoperfüzyon, üriner semptomlarla yakından ilişkilidir (18,19).

Beyaz cevherde ölçülen spektroskopik biyomarkerlar, İNBH 'de şant sonrası tedaviye yanıtı da öngörebilir. Örneğin, frontal derin beyaz cevherde azalmış miyo-inositol ve artmış kolin seviyesi, İNBH hastalarında klinik düzelmeye işaret eder (8).

3) Beyaz Cevher Hasarı

Yürüme bozukluğu kortikospinal traktın motor liflerinin etkilenmesine bağlı meydana gelebilir. Yine inkontinans semptomları kortikospinal yolun sakral liflerinin gerilmesine ve buna bağlı mesane kasılmalarıyla oluşuyor olabilir (20).

KLİNİK

Yürüme bozukluğu, atipik parkinsonizmin oldukça yaygın bir erken prezentasyonudur (21). İNBH için tek etkili tedavi, genellikle lateral ventrikül ile karın arasında ventriküloperitoneal (VP) şant yapılandırılmış bir BOS şantıdır. Hastaların %60-80'i şant tedavisine yanıt verdiği için İNBH tedavi edilebilen bir nörodejenarif hastalıktır. Ortalama başlangıç yaşı 70 olup erkekler ile kadınlar benzer oranda etkilenir. İNBH 'nin primer semptomu simetrik yürüme bozukluğu olup yürüme bozukluğu gelişen yaşlı hastalarda İNBH 'den şüphelenilmelidir. Demans ve idrar kaçırma İNBH triadının bir parçası olmasına ve sıklıkla bulunmasına rağmen, bozukluktan şüphelenmek için tam triad gerekli değildir. Triad bulguları her zaman belli bir sıra dahilinde olmak zorunda değildir.

Kafa içi kanama, travma veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonları gibi bilinen sekonder hidrosefali nedenleri dışlanmalıdır. İntrakraniyal cerrahi geçiren hastalarda sekonder hidrosefali olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Denge, yürüme ve bilişsel işlevlerdeki anormal bulgular dışında, İNBH 'li hastalarda nörolojik muayene normaldir. İNBH hastalarında asimetric bulgular genelde görülmez. Bu nedenle lateralizan bulgu varlığında diğer hastalıklara yönelik şüphelenilmelidir. Myelopati ve üst motor nöron bulguları atipiktir. Hemiparezi , paraparezi, spastisite ve hiperrefleksi gibi bulgular beklenmez. Neredeyse tüm hastaların tipik olarak ilk veya en kötü semptom olan yürüme bozukluğuna sahip olduğunu göstermektedir. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) uygulama kılavuzunda olduğu gibi şant cerrahisini İNBH 'nin etkili tedavisi olarak desteklemektedir (22). Endoskopik üçüncü ventrikülostomi İNBH tedavisinde etkili değildir. İNBH 'de hiçbir tıbbi tedavi etkili değildir ve özellikle asetazolamid kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur (23). Büyük hacimli lomber ponksiyon (LP) testi şant kararı vermeden önce yapılabilir. LP'den önce ve sonra yürüyüş değerlendirmeleri yapılır ve teste yanıt anlamlı ise şant cerrahisi önerilebilir (22).

GÖRÜNTÜLEME

Genel olarak, yüksek konveksite düzeyinde gri cevherde ve temporal lopta İNBH hastalarında önemli ölçüde azalmış CBF (Cerebral Blood Flow) bulunmuştur. İNBH

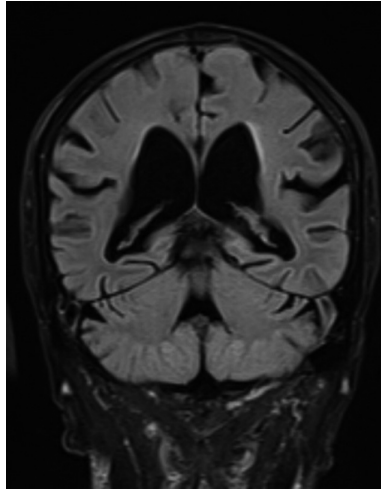
'li hastaların çoğunda ventrikulomegali ile orantısız şekilde verteks düzeyinde parasagittal alanda daralmış sulkuslar (DESH) gözlemlenebilir. DESH'nin yokluğu beyin atrofisini düşündürülebilir, ancak İNBH olasılığını dışlamaz (22) Yüksek konveksite düzeyinde beyindeki azalmış perfüzyon, verteks düzeyindeki girusların sıkışması nedeniyle lokal vasküler sıkışma nedeniyle olabilir. Ayrıca dar sulkustaki azalmış BOS nedeniyle komşu giruslarda lokal metabolik etkinlik azalır. Temporal horn dilatasyonuna bağlı temporal lobun mekanik stresine bağlı lokal metabolik etkinliğin azaldığı düşünülmektedir. İNBH 'li hastalarda periventriküler beyaz cevherdeki CBF, sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha düşüktür (24). Önceki çalışmalarda periventriküler beyaz cevherdeki ödemin küçük damarların lokal kompresyonuna ve buna bağlı vazoaaktif metabolitlerin metabolik bozukluğuna yol açtığı tahmin ediliyor. Ziegelitz ve arkadaşları oksipital korteks perfüzyonunun diğer loblara göre daha az etkilendiğini varsaymış ve diğer beyin bölgelerindeki perfüzyonu kıyaslamak için oksipital lobu dahili bir referans olarak kullanmıştır (25). Jurcoane ve arkadaşları frontal periventriküler beyaz cevherdeki perfüzyon anormalliklerinin yürüyüş ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (26).

İNBH teşhisinde, Evans indeksi (EI) > 0.3 , ventrikulomegali için sıklıkla değerlendirilen bir taramadır. Artmış EI $> 0,3$ hidrosefalide anlamlı olarak tanımlanır. Orantısız şekilde genişlemiş subaraknoid boşluk hidrosefali (DESH), Japon kılavuzunda İNBH 'nin tanısız olduğu savunulmuştur. Kallozal açı (CA), DESH'yi dolaylı olarak ifade eden ve destekleyen bir indekstir. Destekleyici bir radyolojik parametre olarak CA'nın DESH bulgusuna eklenmesi, NPH hastalarını Alzheimer hastalığı (AD) ve atrofik ventrikulomegaliden ayırmaya yardımcı olur. EI > 0.3 olan hastalarda CA, posterior komissür (PC) seviyesinde ve lateral ventriküllerin medial duvarları arasında koronal düzlemde bu açı ölçülür. İNBH hastalarında CA azalmış olup 90° nin altında bulunmuştur (21,27). T2 ve FLAIR sekanslarında periventriküler hiperintensitelerin (PVH) varlığı, orantısız olarak genişlemiş subaraknoid boşluk hidrosefali (DESH), görüntülemeye "Sylvian dilatasyonu ile birlikte yüksek konveksite seviyesinde daralmış subaraknoid boşluklar" ve "EI > 0.3 " olarak tanımlandı (21). İNBH 'de beyin morfolojik değişiklikleri ile klinik semptomlar arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada bilgisayarlı kranial tomografisi görüntülerinde ölçülen lateral ventriküllerin genişleme derecesini gösteren daha büyük bir Evans indeksinin ciddi üriner semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (28).

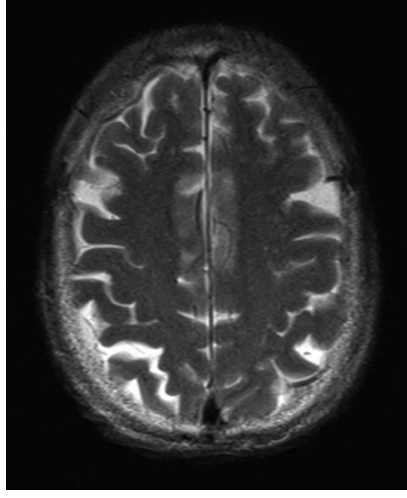
Yüksek konveksite düzeyinde ve medial subaraknoid boşlukların hacmi yaşla birlikte azalma eğilimindedir ve yaşlanan beyin DESH benzeri bir morfolojiye doğru ilerler. DESH hızlandırılmış bir yaşlanma aşaması olabilir. Ek olarak, bu

morfolojik değişiklik, yaşlı erişkinlerde bilişsel gerileme ile ilişkili önemli bir durumdur (29).

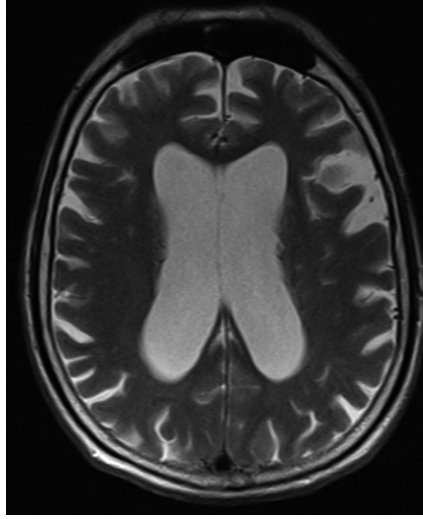
NPH esas olarak komorbiditesi olan yaşlı olgularda görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. NPH insidansının yaşla birlikte arttığı iyi bilinmektedir. NPH ve nörodejeneratif bozukluklar arasında yüksek birliktelik oranı bildirilmiştir. Atipik parkinsonizm, örtüşen klinik spektrumları açısından en çok NPH'ye benzer (22). İNBH yaygın olarak AD, Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi vasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (30). Yaşlılarda altta yatan birden fazla komorbid hastalık, bu hastaları bozulmuş BOS akım dinamiği tehdidi altına sokabilir. Hidrosefali oluşumuna karşı bu hastalar daha savunmasız hale gelebilir (21). Ayrıca Parkinson hastalığı (PD), Lewy cisimcikli demans, kortikobazal dejenerasyon (CBD), progresif supranükleer felç (PSP) ve çoklu sistem atrofisi (MSA) İNBH'nin önemli ayırıcı tanılardır. Nörodejeneratif hastalıklar arasında PSP, klinik ve radyolojik olarak İNBH'yi en çok taklit eden hastalıktır (21). PSP, özellikle vertikal bakış paralizi olmayan hastalarda NPH ile birçok ortak özellik paylaşır (22).



Resim 1: Normal Basınçlı Hidrosefali olgusunda koronal düzlemde her iki lateral ventrikül medial duvarı arasında daralmış kallozal ventriküler açı izleniyor.



Resim 2: Yüksek konveksite seviyesinde parasagittal alanda daralmış sulkuslar izleniyor (DESH).



Resim 3: Yüksek konveksite seviyesinde parasagittal alanda daralmış sulkuslara rağmen her iki lateral ventrikulde dilatasyon izleniyor (DESH).

SONUÇ

İdiopatik normal basınçlı hidrosefali sıklıkla yaşlılarda görülen, demansın tedavi edilebilen ve önlenebilen en önemli sebeplerinden olan bir nörodejeneratif hastalıktır. Tanı ayrıntılı öykü, fizik muayene ve nörolojik muayene sonrası kranial görüntüleme ile konur. Tipik triad her zaman bir bulunmayabilir veya tipik triad

daha sonra oturabilir. Kranial MRG ile olası diğer patolojiler ekarte edildikten sonra normal basınçlı hidrosefalinin tipik bulguları olan DESH, azalmış kallosal açığı, ventrikulomegali, periventriküler T2 sinyal artışı ve dilate sylvian fissürler gibi bulgular aranmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gavrilov GV, Gaydar BV, Svistov DV, Korovin AE, Samarcev IN, Churilov LP, Tovpeko DV. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Hakim-Adams Syndrome): Clinical Symptoms, Diagnosis and Treatment. *Psychiatr Danub*. 2019;31:737-44.
2. Wang Z, Zhang Y, Hu F, Ding J, Wang X. Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(12):1230-40.
3. Scollato A, Tenenbaum R, Bahl G, Celerini M, Salani B, Di Lorenzo N. Changes in aqueductal CSF stroke volume and progression of symptoms in patients with unshunted idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR* 2008;29(1):192-7. doi: 10.3174/ajnr.A0785.
4. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57(3):17-28; discussion ii-v. doi: 10.1227/01.neu.0000168184.01002.60.
5. Vivas-Buitrago T, Lokossou A, Jusué-Torres I, et al. Aqueductal Cerebrospinal Fluid Stroke Volume Flow in a Rodent Model of Chronic Communicating Hydrocephalus: Establishing a Homogeneous Study Population for Cerebrospinal Fluid Dynamics Exploration. *World Neurosurg* 2019;128:1118-25. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.093.
6. Bradley WG Jr, Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology*. 1996;198(2):523-9. doi: 10.1148/radiology.198.2.8596861.
7. Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dement Neuropsychol*. 2019 Apr-Jun;13(2):133-143. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-020001. Erratum in: *Dement Neuropsychol*. 2019;13(3):361.
8. Lundin F, Tisell A, Leijon G, Leinhard OD, Davidsson L, Grönqvist A, Wikkelso C, Lundberg P. Preoperative and postoperative 1H-MR spectroscopy changes in frontal deep white matter and the thalamus in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):188-93. doi: 10.1136/jnnp-2012-302190.
9. Owler BK, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Péna A, Harris NG, Smielewski P, Fryer T, Donovan T, Coles J, Carpenter A, Pickard JD. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a PET study of baseline values. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(1):17-23. doi: 10.1097/01.WCB.0000093326.88757.49.
10. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:39-50. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00005-5.
11. Ringstad G, Emblem KE, Eide PK. Phase-contrast magnetic resonance imaging reveals net retrograde aqueductal flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2016;124(6):1850-7. doi: 10.3171/2015.6.JNS15496.
12. Yin LK, Zheng JJ, Zhao L, Hao XZ, Zhang XX, Tian JQ, Zheng K, Yang YM. Reversed aqueductal cerebrospinal fluid net flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(5):434-9. doi: 10.1111/ane.12750.
13. Hayashi N, Matsumae M, Yatsushiro S, Hirayama A, Abdullah A, Kuroda K. Quantitative Analysis of Cerebrospinal Fluid Pressure Gradients in Healthy Volunteers and Patients with Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir*. 2015;55(8):657-62. doi: 10.2176/nmc.oa.2014-0339.
14. Capone PM, Bertelson JA, Ajtai B. Neuroimaging of Normal Pressure Hydrocephalus and Hydrocephalus. *Neurol Clin*. 2020;38(1):171-183. doi: 10.1016/j.ncl.2019.09.003.

Güncel Radyoloji Çalışmaları III

15. Ringstad G, Emblem KE, Geier O, Alperin N, Eide PK. Aqueductal Stroke Volume: Comparisons with Intracranial Pressure Scores in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(9):1623-30. doi: 10.3174/ajnr.A4340.
16. Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS.* 2019 10;16(1):9. doi: 10.1186/s12987-019-0129-6.
17. Benabid AL, De Rougemont J, Barge M. Pression veineuse cérébrale, pression sinusale et pression intracranienne [Cerebral venous pressure, sinus pressure and intracranial pressure]. *Neurochirurgie.* 1974;20(7):623-32.
18. Chrysikopoulos H. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: thoughts on etiology and pathophysiology. *Med Hypotheses.* 2009;73(5):718-24. doi: 10.1016/j.mehy.2009.04.044.
19. Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, et al; SİNBH ONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement). Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in İNBH: a SPECT study. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(1):50-5. doi: 10.1002/nau.21222.
20. Gleason PL, Black PM, Matsumae M. The neurobiology of normal pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am.* 1993 Oct;4(4):667-75.
21. Fu MH, Huang CC, Wu KLH, et al. Higher prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus-like MRI features in progressive supranuclear palsy: An imaging reminder of atypical parkinsonism. *Brain Behav.* 2023;13(2):e2884. doi: 10.1002/brb3.2884.
22. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22(2):579-99. doi: 10.1212/CON.0000000000000305.
23. Tudor K, Tudor M, McCleery J, Car J. İdiyopatik normal basınçlı hidrosefali (İNBH) için endoskopik üçüncü ventrikülostomi (ETV). *Cochrane Veritabanı Sistemi Rev* 2015; 7: CD010033.
24. Huang W, Fang X, Li S, Mao R, Ye C, Liu W, Lin G. Shunt Surgery Efficacy Is Correlated With Baseline Cerebrum Perfusion in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A 3D Pulsed Arterial-Spin Labeling Study. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:797803. doi: 10.3389/fnagi.2022.797803.
25. Ziegelitz D, Arvidsson J, Hellström P, Tullberg M, Wikkelsø C, Starck G. In Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Postoperative Cerebral Perfusion Changes Measured by Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging Correlate With Clinical Improvement. *J Comput Assist Tomogr.* 2015;39(4):531-40. doi: 10.1097/RCT.0000000000000254.
26. Jurcoane A, Keil F, Szelenyi A, Pfeilschifter W, Singer OC, Hattingen E. Directional diffusion of corticospinal tract supports therapy decisions in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology.* 2014;56(1):5-13. doi: 10.1007/s00234-013-1289-8. Epub 2013 Oct 25.
27. Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, et al; research committee of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir.* 2021 Feb 15;61(2):63-97. doi: 10.2176/nmc.st.2020-0292.
28. Chadani Y, Kashibayashi T, Yamamoto T, et al. Association of right precuneus compression with apathy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pilot study. *Sci Rep.* 2022;12(1):20428. doi: 10.1038/s41598-022-23800-x.
29. Hidaka Y, Hashimoto M, Suehiro T, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Honda K, Miyagawa Y, Yoshiura K, Boku S, Ishii K, Ikeda M, Takebayashi M. Impact of age on the cerebrospinal fluid spaces: high-convexity and medial subarachnoid spaces decrease with age. *Fluids Barriers CNS.* 2022;19(1):82. doi: 10.1186/s12987-022-00381-5.
30. Israelsson H, Carlberg B, Wikkelsö C, Laurell K, Kahlon B, Leijon G, Eklund A, Malm J. Vascular risk factors in İNBH: A prospective case-control study (the İNBH -CRasH study). *Neurology.* 2017 7;88(6):577-585. doi: 10.1212/WNL.0000000000003583.