

뇌동맥 파열로 인한 뇌지주막하 출혈 환자에서 발생한 만성 수두증의 측로술의 결과 : 예비적 연구

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

정 주 영 · 신 규 만

= Abstract =

The Result of Ventriculo-Peritoneal(V-P) Shunt in Patients with Chronic Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Preliminary Study

Ju Young Chung · Kyu-Man Shin

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : Chronic hydrocephalus is a frequent occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. 14 patients with chronic hydrocephalus and treating with shunting procedure were retrospectively reviewed.

Chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage was usually recognized when gradual deterioratsm of consciounes, unexplained agrvration of occuring neurologic defists, especially urinary incontinence.

Methods : Two-hundred consecutive patients with aneurysmal SAH were admitted to the neuro-surgical department Ewha Womans university Mok-Dong Hospital between fanuary 1994 and fanuary 2001, in all the patients aneurysms clipping was carried out.

Among then 14 patient to chronic hydrocephalus following aneurysmal SAH and treating with shunting procedure were reviewed according to consionsnes level(Hunt-Hess classification), amonts of SAH(grading system of Fisher), sites and incidence. The chronic hydrocephalus was diagnosed CT findings in the clinical findings ; deterioration of level of consciounes, aggravation of neurologic deficits and urinary incontinence.

Results : The average age of patients was 51 and predominant in women(man : woman=4 : 10) The incidence of chronic hydrocephalus was 7% and the aneurysmal sites were followings : posterior communicating artery(7), anterior communicating artery(4), and internal carotid artery bifunction, middle cerebral artery and superior cerebellar aryery were 1 respectiy.

According Hunt-Hess Grades were following ; grade I, II, III and IV=1, 6, 3 and 4.

The number of patients according to Fisher's grading system were following ; grade 2, 3, and 4=6, 7, and 1. The outcomes by Glasgow assessment were the followings ; Score 5 and 4 =9 and 5.

Conclusions : The response to shunting procedure in symptomatic patients of Chronic hydrocephalus following aneurysmal SAH. good in all patients.

KEY WORDS : V-P shunt · Hydrocephalus · Subarachnoid hemorrhage.

뇌동맥류 파열 환자에서 중요 관심사는 재출혈, 수두증과 미만성 허혈성 신경학적 결손이다¹⁾. 이 중에서 급성 수두증은 뇌지주막 출혈후에 발생하는 통상적인 합병증이다. 급성 뇌수두증은 혈액응고가 뇌척수액 흐름을 막아서 폐쇄성 뇌수두증을 주로 일으킨다. 급성 수두증 발생 환자의 대략 절반은 자연히 의식이 호전되며, 의식상태가 좋지 않은 상태에서 수두증이 발생한 환자는 뇌실 도관술로서 호전된다. 그러나 뇌동맥류 파열로 인한 지주막하 출혈 72시간 후²⁾ 발생하는 만성 뇌수두증은 교통성 수두증으로 미만성으로 신경학적 증상이 나타나지 않으며, 그 발생기전은 연수막과 지주막의 유착 또는 지주막과립들의 영구적인 손상 때문에 발생한다³⁻¹²⁾. 미만성 수두증 환자에서는 정상압-수두증으로 증상이 있을 때 측로술이 약 10~15%이 필요하며, 이 중 약 80%에서 좋은 결과를 얻는다고 한다¹³⁾¹⁴⁾.

저자는 1994년 1월부터 2001년 1월까지 200 명의 뇌동맥류 파열로 인한 지주막하 출혈후 만성 뇌수두증으로 신경학적 증상이 나타났던 14명의 환자에서 뇌실-복강간의 뇌척수액 측로술로 양호한 결과를 얻었기에 문헌과 함께 고찰하는 바이다.

1994년 1월부터 2001년 1월까지 뇌 CT상 뇌지주막하 출혈과 뇌동맥 조영술상 뇌동맥류로 진단되어 뇌동맥류 클리핑을 시행한 200명 환자중 만성 뇌수두증이 발생하여 뇌실-복강간 측로술을 시행한 14명의 환자를 연구대상으로 하였다(Table 1).

환자의 뇌 CT 사진상 측뇌실의 넓이는 Monro 씨 공의 수평으로 측정하고, 같은 수평선에서 두개골의 내면의 횡단거리를 측정하여 하기 공식과 같이 계산하여

$$\frac{\text{측뇌실이 넓이}}{\text{두개골내면의 횡단거리}}$$

그 값이 1/4 ~ 1/5 범주 또는 1/4 이상인 환자에서 뇌수두증 환자로 판정하였다.

1) 환자의 연령은 36세부터 70세로 평균연령은 51세였고, 남녀비는 4 : 10으로 여자에서 더 빈발하였다. 60세를 기준으로 60세 이하는 10명, 60세 이상은 4명이었다.

2) 뇌동맥류 위치는 후교통동맥류 7예, 전교통동맥류 4예, 내경동맥 분지부위 1예, 중대뇌동맥 1예, 상소뇌동맥 1예였다.

3) 뇌지주막하 출혈의 Hunt-Hess 분류¹⁵⁾, 1등급은

Table 1. Clinical data of patients with chronic hydrocephalus

번호	성별	나이	Site of An	SAH	H-H	F	Type hydrocephalus	Clipping	Shunt	Result
1	F	66	P-com	+	3	3	Comm	+	V-P	5
2	F	53	P-com	+	4	2	Comm	+	V-P	5
3	F	57	P-com	+	2	2	Comm	+	V-P	4
4	F	68	P-com	+	2	3	Comm	+	V-P	5
5	F	70	P-com	+	2	2	Comm	+	V-P	4
6	F	45	P-com	+	2	2	Comm	+	V-P	5
7	F	65	P-com	+	4	3	Comm	+	V-P	4
8	M	48	A-com	+	3	3	Comm	+	V-P	5
9	M	43	A-com	+	4	3	Comm	+	V-P	4
10	F	44	A-com	+	3	2	Comm	+	V-P	5
11	F	36	A-com	+	1	2	Comm	+	V-P	5
12	F	42	ICA-bifunction	+	2	4	Comm	+	V-P	5
13	M	38	MCA	+	2	3	Comm	+	V-P	5
14	M	45	Sup. Cerebellar	+	4	3	Comm	+	V-P	4

SAH : subarachnoid hemorrhage, H-H : Hunt and Hess classification of SAH, F : grading system of Fisher, ICA : internal carotid artery, P-Com : Posterior communicating artery, MCA : middle cerebral artery, A-Com : Anterior communicating artery, Sup. Cerebellar : Superior cerebellar artery, Comm : Communicating, V-P : Ventriculus-Peritoneal

1명, 2등급은 6명, 3등급은 3명, 4등급은 4명 이었다.

4) 뇌 CT 상의 지주막하 출혈 분포에 대한 Fisher 분류¹⁶⁾, 2등급은 6명, 3등급은 7명 그리고 4등급은 1명이었다.

5) 만성 뇌수두증 빈도는 약 7% 였다.

6) Glasgow 퇴원 성적상, 5는 9명, 4는 5명으로 양호한 결과를 얻었다(Table 1).

고 안

뇌지주막하 출혈후 뇌실확장이 발생될 수 있다는 사실은 1928년 Bagley¹⁷⁾가 처음으로 시사한 이래 많은 학자들에 의하여³⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹²⁾¹⁸⁻²⁶⁾ 증명되었다. 특히 Foltg와 Ward⁵⁾는 처음으로 지주막하 출혈후 두가지로 발생함을 인지하였다. 즉, 급성 수두증 뇌실 확장은 출혈직후 즉각적으로 나타나며, 환자의 신경학적 상태가 급격히 악화된다. 그 후 환자의 상태가 점차 악화되는 2차 상인 즉 만성 뇌수두증이 나타난다. 수두증의 발생 시기별로 뇌동맥 파열로 인한 지주막하 출혈 발생 3일내 발생한 수두증을 급성 수두증이라 하며, 3일 이후에 발생한 수두증은 만성 수두증으로 분류한다. 혈액 응고 또는 혈액 응고의 조직화로 뇌척수액의 순환이 제 4 뇌실의 공 출구 부위에서 막히거나 또는 뇌기저로 급성 수두증 발생의 기전으로 사료된다¹⁾⁶⁾⁹⁾¹⁹⁾²¹⁾²⁷⁾.

소뇌 뇌척수액 주경로로 불리는 뇌척수액은 주로 뇌지주막하강을 순환 후 주로 파키오니 안 파립들에 의하여 흡수된다²⁸⁾²⁹⁾. 이 과정은 소뇌 주 뇌척수액 경로로 불리운다. 그외 잔존된 뇌척수액은 대부분 뇌실질 조직 내의 세포 뇌강을 통하여 뇌의 모세혈관에 의하여 흡수되며²⁸⁾³⁰⁾³¹⁾, 이 과정은 소뇌척수액 과정²⁸⁾³²⁾으로 명명되었다.

따라서 뇌동맥 파열로 인한 지주막 출혈 후 만성 수두증은 혈액 응고들이 뇌척수액이 파키오니안 파립들로 흡수시키지 못하게 하거나 또는 뇌기저 지주막의 유착, 혈액단물들의 연수막에 대한 반응의 결과로 뇌척수액의 흡수를 방해하여 발생한다³⁻⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾²³⁾²⁵⁾²⁷⁾.

이러한 병리해부학의 기전으로 만성 수두증은 교통성 수두증으로 알려진 증상을 보인다. 그러나 최근에는 일련의 학자들은 뇌척수액이 뇌실질 조직 세포 외강을 통하여 뇌의 모세혈관으로 흡수되는 소뇌 소척수액 경로와 대뇌피질하 미세순환장애가 만성 수두증 발생의

주기전으로 정상 뇌압 수두증이 발병된다고 주장하고 있다²⁹⁾³⁰⁾³³⁻³⁶⁾.

결론적으로 뇌동맥 파열로 인한 지주막 출혈후 발생한 연수막의 섬유화로 인한 주 뇌척수액 경로의 장애와 소뇌척수액 경로의 장애가 더불어 만성 뇌수두증을 발생시키는 원인으로 사료된다³²⁾³⁷⁾.

본 저자의 연구에서는 뇌동맥 파열로 인한 뇌지주막 출혈 환자들에서 클립핑 수술후 약 7% 만성 수두증이 관찰되어 뇌실-복강간의 측로술을 시행받았다. 이에 반해 Yoshioka³⁸⁾ 등은 뇌지주막하 출혈된 고령 환자에서 약 37%, 그외 학자들은 10~48%로 보고하고 있다³⁹⁻⁴⁵⁾.

저자의 증례들에서 만성 수두증 발생빈도가 낮은 것은 평균연령이 51세로 연령이 젊은 환자들로 사료된다. 급성 수두증 발생후 또 Yoshioka³⁸⁾ 등은 수두증 발생환자에서 약 70%가 만성 수두증이 발생한다고 보고하고 이는 주로 주 뇌척수액 경로의 심한 장애에 기인되었음은 반영한다고 보고하였다.

저자의 증례들에서 뇌지주막 출혈후 의식이 불량하였던 Hunt-Hess⁴⁶⁾ 3등급과 4등급 환자들중 7예가 만성 수두증으로 뇌실-복강간 측로술을 시행받았던 바 뇌지주막하 출혈후 의식이 나뻘수록 즉, 지주막하 출혈이 심할수록 더 발생율이 높음을 시사한다. 즉, 이러한 환자들에서는 주 및 소뇌척수액 경로 둘다 심하게 손상되기 때 문으로 사료된다.

고령 환자들은 뇌지주막하 그 자체로 뇌손상이 심하고⁴⁷⁻⁴⁹⁾ 혈관연축으로 뇌허혈 상태 발생하여 젊은 연령 층보다 더 만성수두증의 발생율이 높다. 또 고령 환자들은 뇌척수액 순환이 느리고, 뇌척수액 분비량이 적어 뇌척수액이 정체되는 영향 때문에 만성 수두증⁵⁰⁾의 발생 율이 높은 것으로 사료된다.

뇌동맥류 파열로 인한 뇌지주막 출혈 환자에서 성공적으로 수술후 환자의 의식이 저하, 배뇨장애, 보행장애 등의 증상으로 신경학적 상태가 저하되면 뇌혈관 연축에 의한 뇌허혈 상태일수도 있으나, 만성 수두증으로 인한 것일수도 있으므로 뇌 CT 촬영으로 수두증이 진단되면 뇌실 도관술로 시행한 후에도 수두증이 지속되면 뇌실-복강간 측로술로 환자를 호전시킬 수 있다.

본 연구에서 뇌동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈로 측로술을 시행한 14 증례중 후교통 동맥 부위의 뇌동맥류가 50% 였다. 일부에선 중대뇌 동맥류가 뇌수두증 발생율이 제일 적다고 보고하고 있으나 뇌수두증과 뇌동맥

류 발생 부위 사이의 관련은 아직 확실치 않다³⁹⁾.

요 약

1994년 1월부터 2001년 1월까지 뇌동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈후 만성 뇌수두증으로 뇌실-복강간 클로술을 실시한 14명의 환자들을 대상으로한 연구 결과는 다음과 같다.

뇌수두증 판정은 환자의 의식 저하, 소변 장애 및 보행 장애의 임상 증세와 뇌 CT 상 Monroe 씨 공의 수평 부위에서 양측 뇌실 넓이와 두개골 내면의 횡단 거리를 비율이 20~25% 이상 또는 그 이상을 수두증으로 판정하였다.

1) 환자의 평균 연령은 51세였고, 남녀비는 4 : 10으로 여자에서 더 빈발하였다. 60세를 기준으로 60세 이하는 10명, 60세 이상은 4명이었다.

2) 뇌동맥류 위치는 후교통 동맥류에서 50%, 전교통 동맥류에서 약 29%, 내경동맥 부위 및 상소뇌동맥 부위에서 각각 1% 였다.

3) Hunt-Hess 씨에 의한 신경학적 상태 분류상 1등급은 1명, 2등급은 6명, 3등급은 3명, 4등급은 4명으로 의식 장애가 나쁜 2, 3, 4 등급이 13명이었다.

4) Fisher 씨에 따른 뇌 CT 상의 뇌지주막하 출혈상태는 2등급 6명, 3등급 7명 그리고 4등급은 1명이었다. 역시 광범위한 뇌지주막하 출혈이었던 환자에서 13명으로 우세 하였다.

5) 만성 수두증 빈도는 약 7% 였다.

6) Glasgow 퇴원 성적상 5는 9명, 4는 5명으로 양호한 결과를 얻었다.

References

- 1) Greenberg MS : *Hand book of Neurosurgery. Fifth edition Thieme, 2001 ; 764-765*
- 2) Hasan D, Vermeulen M, Wijdsicks F, Hijdra A, Gijn JV : *Management Problem in Acute Hydrocephalus After Suba-rachnoid Hemorrhage. Stroke 1989 ; 20 : 747-753*
- 3) Blaylock RL, Kempc LG : *Hydrocephalus associated with subarachnoid haemorrhage. Neurochirurgic 1978 ; 21 : 20-28*
- 4) Editorial : *Communicating hydrocephalus. Lancet 1977 ;*

2 : 1011-1012

- 5) Foltz EL, Ward AA Jr : *Communicating hydrocephalus from subarachnoid bleeding. J Neurosurg 1956 ; 13 : 546-566*
- 6) Galera GR, Greitz T : *Hydrocephalus in the adult secondary to the rupture of intracranial arterial aneurysms. J Neurosurg 1970 ; 32 : 634-641*
- 7) Kibler RF, Couch RSC, Crompton MR : *Hydrocephalus in the adult following spontaneous subarachnoid haemorrhage. Brain 1961 ; 84 : 45-61*
- 8) Mizukami M, Kin H, Araki G, et al : *[Communicating hydrocephalus following the rupture of intracranial aneurysms] Neurol Surg 1976 (Jpn) ; 4 : 33-41*
- 9) Mori K, Murata T, Nakano Y, et al : *Periventricular lucency in hydrocephalus on computerized tomography. Surg Neurol 1977 ; 8 : 337-340*
- 10) Shulman K, Martin BF, Popoff N, et al : *Recognition and treatment of hydrocephalus following spontaneous subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1963 ; 20 : 1040-1047*
- 11) Wilkinson HA, Wilson RB, Patel PP, et al : *Corticosteroid therapy of experimental hydrocephalus after intraventricular-subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974 ; 37 : 224-229*
- 12) Yasargil MG, Yonekawa Y, Zumstein B, et al : *Hydrocephalus following spontaneous subarachnoid hemorrhage. Clinical features and treatment. J Neurosurg 1973 ; 39 : 474-479*
- 13) Black P McL : *Hydrocephalus and vasospasm following subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery 1986 ; 18 : 12-16*
- 14) Fishman RA : *Occult hydrocephalus [Letter]. N Engl J Med 1966 ; 27 : 466-467*
- 15) Greenberg MS : *Hand book of Neurosurgery. Fifth edition Thieme, 2001 ; 758*
- 16) Greenberg MS : *Hand book of Neurosurgery. Fifth edition Thieme, 2001 ; 765*
- 17) Bagley C Jr : *Blood in the cerebrospinal fluid. Resultant functional and organic alterations in the central nervous system. A Experimental data. Arch Surg 1928 ; 17 : 18-38*
- 18) Hollin SA, Decker RE : *Effectiveness of microsurgery for intracranial aneurysms. Postoperative angiographic study of 50 cases. J Neurosurg 1973 ; 39 : 690-693*
- 19) Knibestol M, Karadayi A, Tovi D : *Echo-encephalographic study of ventricular dilatation after subarachnoid hemorrhage, with special reference to the effect of*

- antifibrinolytic treatment. *Acta Neurol Scand* 1976 ; 54 : 57-70
- 20) Kunst H, Quenzer R : *Echoenzephalographische Untersuchungen bei Blutungen in den Subarachnoidealraum.* *Fortschr Neurol Psychiatr* 1971 ; 39 : 367-378
 - 21) Kusske JA, Turner PT, Ojemann GA, et al : *Ventriculostomy for the treatment of acute hydrocephalus following subarachnoid hemorrhage.* *J Neurosurg* 1973 ; 38 : 591-595
 - 22) Mathew NT, Meyer JS, Hartmann A : *Diagnosis and treatment of factors complicating subarachnoid hemorrhage.* *Neuroradiology* 1974 ; 6 : 237-245
 - 23) Pertuiset B, Heutteville B, Margent P : *Dilatation ventriculaire, precoce et hydrocephalie consecutives if la rupture d'aneurysmes arteriels sus-tentoriels.* *Neurochirurgia* 1977 ; 15 : 113-126
 - 24) Raimondi AJ, Torres H : *Acute hydrocephalus as a complication a complication of subarachnoid hemorrhage.* *Surg Neurol* 1973 ; 1 : 23-26
 - 25) Rozario RA, Levine HL, Scott RM : *Obstructive hydrocephalus secondary to an ectatic basilar artery.* *Surg Neurol* 1978 ; 9 : 31-34
 - 26) Theander S, Granholm L : *Sequelae after spontaneous haemorrhage, with special reference to hydrocephalus and Korsakoff's syndrome.* *Acta Neurol Scand* 1967 ; 43 : 479-488
 - 27) Griffith HB, Cummins BH, Thomson JLG : *Cerebral arterial spasm and hydrocephalus in leaking arterial aneurysms.* *Neuroradiology* 1972 ; 4 : 212-214
 - 28) McComb JG : *Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption.* *J Neurosurg* 1983 ; 59 : 369-383
 - 29) Waldemar G, Schmidt JF, Delecluse F, Andersen AR, Gjerris F, Paulson OB : *High resolution SPECT with [99mTc]-d, I-HWP AO in normal pressure hydrocephalus before and after shunt operation.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 655-664
 - 30) Dunker RO, Harris AB, Jenkins DP : *Kinetics of horseradish peroxidase migration through cerebral cortex.* *Brain Res* 1976 ; 118 : 199-217
 - 31) Earnest MP, Fahn S, Karp JH, Rowland LP : *Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease.* *Arch Neurol* 1974 ; 31 : 262-266
 - 32) Izawa I, Korosue K, Hamano S, Nagao Y, Tamaki N, Matsumoto S : *Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms.* *No Shinkei Geka* 1988 ; 16 : 487-492
 - 33) Bech RA, Juhler M, Waldemar G, Klinken L, Gjerris F : *Frontal brain and leptomeningeal biopsy specimens correlated with cerebrospinal fluid outflow resistance and B-wave activity in patients suspected of normal-pressure hydrocephalus.* *Neurosurgery* 1997 ; 40 : 497-502
 - 34) Meyer JS, Kitagawa Y, Tanahashi N, Tachibana H, Kandula P, Cech DA, Clifton GL, Rose JE : *Evaluation of treatment of normal-pressure hydrocephalus.* *J Neurosurg* 1985 ; 62 : 513-521
 - 35) Ohata K, Marmarou A : *Clearance of brain edema and macromolecules through the cortical extracellular space.* *J Neurosurg* 1992 ; 77 : 387-396
 - 36) Van Deurs B : *Vesicular transport of horseradish peroxidase from brain to blood in segments of the cerebral microvasculature in adult mice.* *Brain Res* 1977 ; 124 : 1-8
 - 37) Vassilouthis J, Richardson AE : *Ventricular dilatation and communicating hydrocephalus following spontaneous subarachnoid hemorrhage.* *J Neurosurg* 1979 ; 51 : 341-351
 - 38) Yoshioka H, Inagawa T, Tokuda Y, Inokuchi F : *Chronic hydrocephalus in elderly patients following subarachnoid hemorrhage.* *Surg Neurol* 2000 ; 53 : 119-125
 - 39) Galera R, Greitz T : *Hydrocephalus in the adult secondary to the rupture of intracranial arterial aneurysms.* *J Neurosurg* 1970 ; 32 : 634-641
 - 40) Inagawa T, Kamiya K, Matsuda Y : *Effect of continuous cisternal drainage on cerebral vasospasm.* *Acta Neurochir (Wien)* 1991 ; 112 : 28-36
 - 41) Koiluri VR, Sengupta RP : *Symptomatic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* *Surg Neurol* 1984 ; 21 : 402-404
 - 42) Tapaninaho A, Hernesniemi J, Vapalahti M, Niskanen M, Kari A, Luukkonen M, Puranen M : *Shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage and aneurysm surgery : timing of surgery is not a risk factor.* *Acta Neurochir (Wien)* 1993 ; 123 : 118-124
 - 43) Vale FL, Bradley EL, Fisher WS III : *The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting.* *J Neurosurg* 1997 ; 86 : 462-466
 - 44) Vermeij FH, Hasan D, Vermeulen M, Tanghe HL, vanGijn J : *Predictive factors for deterioration from hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage.* *Neurology* 1994 ; 44 : 1851-1855
 - 45) Yasargil MG, Yonekawa Y, Zumstein B, Stahl HJ : *Hydrocephalus after spontaneous subarachnoid he-*

- hemorrhage. Clinical features and treatment. J Neurosurg 1973 ; 39 : 474-479*
- 46) Greenberg MS : *Hand book of Neurosurgery. Fifth edition Thieme, 2001 ; 758*
- 47) Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K, Ogasawara H : *Management of elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1988 ; 69 : 332-339*
- 48) Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA : *Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : why do older patients fare worse? J Neurosurg 1996 ; 85 : 410-418*
- 49) Niizuma H, Yoshimoto T, Suzuki J : *Direct operation of cerebral aneurysms over 70 years of age. Jpn J Stroke 1985 ; 7 : 219-223*
- 50) May C, Kaye JA, Atack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI : *Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. Neurology 1990 ; 40 : 500-503*