

Ville Leinonen, Antti Junkkari, Tuomas Rauramaa, Juha E. Jääskeläinen, Ritva Vanninen, Sakari Savolainen, Mikko Hiltunen, Anne M. Remes ja Anne M. Koivisto

Normaalipaineisen hydrokefaluksen kliininen kuva, diagnostiset tutkimukset ja hoito

Akuutti hydrokefalus on kaikenikäisille henkeä uhkaava tila. Mikäli epäillään sunttiriippuvaisen potilaan suntin toimintahäiriötä, on pääntietokonetomografia (TT) tai magneettikuvaus tehtävä viipymättä ja tarvittaessa konsultoitava päivystävää neurokirurgista yksikköä välittömästi. Normaalipaineinen hydrokefalus on harvoin päivystyksellinen ongelma, mutta tauti on selkeästi etenevä ja hoidon viivästyminen heikentää ennustetta. Tuoreet tutkimukset avaavat idiopaattisen normaalipaineisen hydrokefaluksen etiologiaa, patofysiologisia mekanismeja ja ennustetta. Aivo-selkäydinnestesuntti voi merkittävästi lievittää valikoitujen potilaiden oireita, erityisesti liikkumisvaikeuksia mutta myös inkontinenssia ja tiedonkäsittelyn ongelmia. Suntista huolimatta tauti pyrkii vuosien myötä etenemään, mikä korostaa seurannan merkitystä. Idiopaattista normaalipaineista hydrokefalusta sairastavilla potilailla ilmenee usein myös samanaikaista verisuoniperäistä kognitiivista heikentymistä, Alzheimerin tautia tai muita aivorappeumasairauksia, jotka on myös diagnosoitava ja hoidettava.

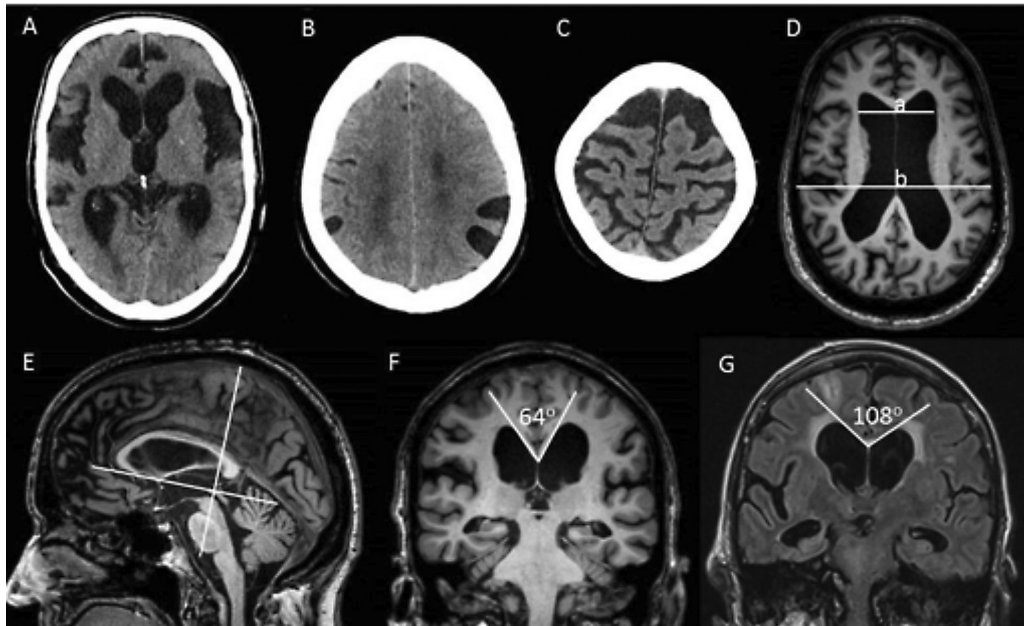
Neurokirurgi Salomón Hakim kuvasi 1960-luvulla kolmella potilaalla normaalipaineisen hydrokefaluksen (NPH) oiretriadin ja sen yhteyden laajentuneisiin aivokammioihin (1). Aivo-selkäydinnesteen painetaso ei välttämättä ole täysin normaali, mutta NPH on terminä jäänyt kuvaamaan kroonista hydrokefalusta erotuksena akuutista aivo-selkäydinnestekierron häiriöstä.

Akuutin hydrokefaluksen klassiset oireet eli päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu sekä mahdolliset näköhäiriöt johtuvat kohonneesta kallonsisäisestä paineesta, joka hoitamattomana lopulta aiheuttaa tajuttomuuden ja kuoleman aivoherniaation seurauksena. Kroonisen hydrokefaluksen oireet kehittyvät yleensä hitaasti, ovat erilaiset kuin akuutin, ja aivopaine voi olla normaalirajoissa.

Kliinisesti merkittävä on myös luokittelu obstruktiivisen (aivokammioiden sisäinen tai välinen virtauseste) ja ahtaumattoman (aivo-selkäydinnesteen virtaus aivokammioiden välillä on esteetöntä, poistumiseste on kammiojärjestelmän ulkopuolella) hydrokefaluksen välillä.

Obstruktiivisen hydrokefaluksen yhteydessä lannepisto on ehdottoman vasta-aiheinen ja suntin sijaan hoito on aina ensisijaisesti tukoksen aukaisu tai ohittaminen (kuten kolmannen aivokammion pohjan puhkaisu). Ahtaumattomaan hydrokefalukseen ei toistaiseksi ole muuta hoitoa kuin suntti.

NPH luokitellaan sekundaariseksi, mikäli potilaalla on aiemmin ollut selkeä aivosairaus, kuten lukinkalvonalainen verenvuoto, vaikea aivovamma, bakteerimeningiitti, ventrikuliitti, tai kallonsisäinen leikkaus (2). Perusterveydenhuollossa ja kuntoutusyksiköissä tulee tiedostaa sekundaarisen hydrokefaluksen riski, jos potilaan kuntoutuminen pysähtyy tai hän alkaa vastoin odotuksia taantua. Sunttiriippuvaisen hydrokefaluksen riski esimerkiksi lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeen on noin 15 % (3). Sekundaarisen hydrokefaluksen yhteydessä akuutin (korkeapaineisen) ja NPH-tyyppisen taudin raja voi olla liukuva ja määrittäyty lähinnä oirekuvan perusteella. Samoin voi olla vaikea erotella, johtuuko aivokammioiden laajeneminen NPH:sta vai aivojen rappeumasairauksista.



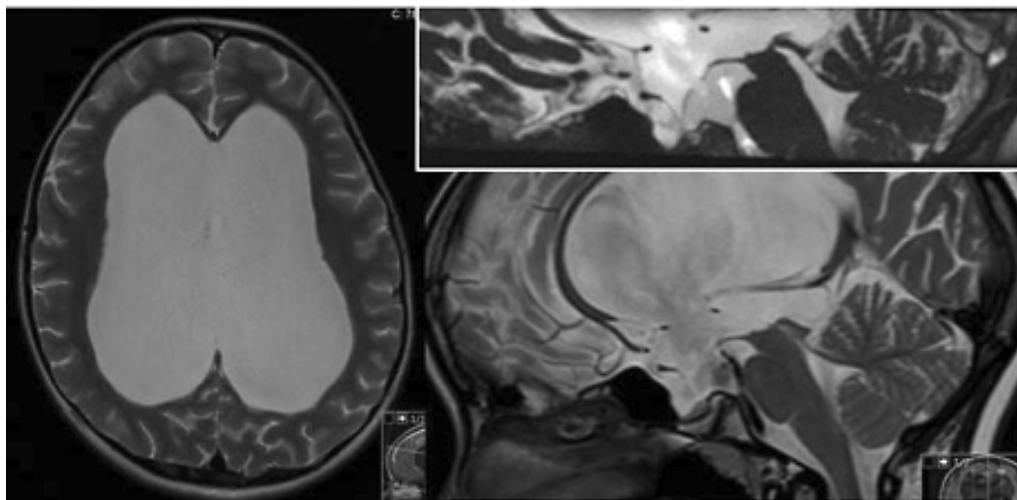
KUVA 1. A) Normaalipaineiselle hydrokefalukselle (NPH) tyypillisesti laajentuneet aivokammiot ja laajentuneet Sylviuksen uurtet. TT-kuissa laajentuneita kortikaalisia aivo-selkäydinnestetilöjä ja tiivistyneet parasagittaaliset uurtet (B) erotuksena muille aivorappeumasairauksille tyypillisistä väljistä parasagittaalisista uurteista (C). D) Aivokammioiden laajentumista voidaan arvioida Evansin indeksillä, joka lasketaan jakamalla frontaalisten sivukammioiden suurin leveys (a) kallonsisäisen tilan suurimmalla leveydellä (b). Tällä potilaalla indeksi on noin 0,4. E–G) Aivokammioikulan mittaaminen magneettikuvassa. F) NPH:lle tyypillinen pienentynyt kulma.

Idiopaattisen NPH:n (iNPH) tarkkaa syntymekanismia ei edelleenkaan tunneta, mutta kyseessä on itsenäinen monitekijäinen tauti, johon liittyviä geneettisiä variantteja tutkitaan. Useita riskitekijöitä, kuten yleiset (aivo)verisuonitautien riskitekijät ja sukurasite, on jo tunnistettu (4–6). Yli puolella potilaista on kohonnut verenpaine, kolmasosalla tyypin 2 diabetes ja lihavuutta (7). Toisaalta iNPH voi ilmentyä ilman tunnettuja riskitekijöitä. Väestön ikääntyessä iNPH:n esiintyvyys todennäköisesti lisääntyy, mutta jää nähtäväksi, väheneekö esiintyvyys edellä mainittuihin riskitekijöihin vaikuttamalla. Yleisimpiä iNPH-potilaiden kuolinsyitä ovat sepelvaltimotauti ja aivoverenkiertohäiriöt (7).

Mitä ilmeisimmin iNPH:n ilmaantuvuus vaihtelee. Luotettavien lukujen määrittäminen on vaativaa, koska oireille on useita (usein yleisempiä) erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ja radiologisia löydöksiä todetaan useammin kuin kliinistä tautia. Tauti lienee alidiagnosoitu, koska sunttihoitettuja on noin 1/100 000 vuosittain, mutta ilmaantuvuus väestötutki-

muksissa on noin 5/100 000 ja esiintyvyys muistiongelmasta vanhusten joukossa jopa 5 % (8,9). Aivokammioiden laajentuminen lieenee todettavissa jo vuosia ennen kliinisiä oireita (10). Haaste on tunnistaa potilaat, jotka hyötyvät kuntista, ja lisäksi jopa puolella potilaista sunttivaste heikentyy seurannassa joko NPH:n etenemisen tai muun aivorappeumasairauden vuoksi (11,12).

Alle 60-vuotiaiden iNPH on erittäin harvinaisen. Etenkin nuoremmilta tulee sulkea pois sekundaarinen etiologia, ja mikäli aivokammiot ovat poikkeuksellisen laajat, kyseessä on todennäköisesti aikuisten pitkäaikainen ventrikulomegalia, LOVA-tauti (long-standing overt ventriculomegaly in adults) (13,14). Erotuksena tyypillisestä iNPH:sta aivokammiot ovat huomattavan laajat (KUVAT 1 ja 2). Oirekuvakin on vaihtelevampi lievästä huimauksesta aina akuuttiin päänsärkyyn. LOVA:n syynä voi olla esimerkiksi aivonesteviemäriin ahtaus, jonka ensisijainen hoito on, suntin sijaan, endoskooppinen kolmannen aivokammion pohjan



KUVA 2. Aivonesteviemärin aiheuttama noin kymmenvuotiaan lapsen LOVA-tyyppinen hydrokefalus. Kolmannen aivokammion etuosan puhkaisun jälkeen päänsärky ja huimausoireet helpottuivat mutta aivokammioiden koko ei enää merkittävästi muuttunut.

LOVA = long-standing overt ventriculomegaly in adults

puhkaisu. Nimestään huolimatta LOVA-tyyppinen taudinkuva saatetaan todeta myös lapsilla (**KUVA 2**). Mikäli kyseessä on täysin oireeton magneettikuvauksen sattumalöydös aikuisella, ei neurokirurgista hoitoa nykyäsitöksen mukaan tarvita.

Oirekuva

NPH:n tyypillisiä ensioireita ovat tasapaino- ja kävelyvaikeudet, joille kuvaavaa on tunne jalkojen tottelemattomuudesta (15,16). Jalat tuntuvat liimaautuvan lattiaan, askel lyhenee ja kävelystä tulee leveäraiteista, joten kävelyn arvio onkin keskeinen osa kliinistä erotusdiagnostiikkaa (17). Lopulta potilas voi joutua täysin autettavaksi. Toinen tyypioire on kognitiivinen heikentyminen, joka voi olla laaja-alaista ja käsittää tapahtumamuistin ja toiminnanohjauksen häiriöitä. Potilailla esiintyy myös psykomotorista hidastumista (18). Muistihäiriö ensioireena tai selkeästi pääasiallisena oireena viittaa yleensä muuhun muistisairauteen. Oiretriadin kolmas, usein myöhäisin oire on virtsainkontinenssi. Se alkaa tyypillisesti tihentyneenä virtsaamistarpeena tai pakkokarkailuna ja voi paheta lopulta täydelliseksi inkontinenssiksi. Ulosteinkontinenssiakin saattaa esiintyä (19).

NPH:n oirekuva on usein selvästi klassista oiretriadia laajempi ja sisältää muun muassa huimausta, päänsärkyä ja erilaisia psyykkisiä oireita (20). Neuropsykiatriset oireet, kuten masennus ja apatia, ovat varsin yleisiä oheisongelmia eivätkä välttämättä lieivitysunttihoidon myötä (20,21). Skitsofreniapotilaiden joukossa NPH saattaa olla ylliedustettuna (22). Heillä oiretriadi voisi liittyä psykoosilääkehoidon ja aivojen mahdolliseen rappeutumiseen. Mikäli oiretriadi ei lieivity psykoosilääkityksen vähentämisellä eikä sille löydy muuta ilmeistä syytä, aivojen magneettikuvaus ja neurologin konsultaatio voivat olla aiheellisia.

Kuvantaminen

Aivojen magneettikuvaus on diagnostiikan kulmakivi ja TT:hen verrattuna ylivoimainen, sillä se antaa paremman käsityksen myös erotusdiagnostisista sairauksista. NPH:hon viittaavia magneettikuvauslöydöksiä ovat aivokammioiden laajentuminen (Evansin indeksi > 0,3, **KUVA 1D**) (23) ja aivokammioikulman pieneneminen alle 90 astetta koronaalileikkauksessa iso-aivojen takaliittimen (commissurae posterioris) kohdalla (**KUVA 1E** ja **F**) tai pieneneminen alle 123 astetta aivokurkiaisien keskikohdassa. Lisäksi

Ydinasiat

- » Lievätkin tasapaino- tai kävelyvaikeudet, kognitiiviset ongelmat tai inkontinenssi voivat olla hydrokefalusoireita, jos niille ei ole muuta ilmeistä selitystä.
- » Potilas lähetetään ensin neurologille tai geriatriille, sillä monet erotusdiagnostiset sairaudet ovat yleisempiä tai esiintyvät samaan aikaan kuin iNPH.
- » Aivojen magneettikuvaus on diagnostiikan kulmakivi.
- » Neurokirurgi asentaa suntin arvioituaan mahdolliset hyödyt riskejä suuremmiksi.
- » Hoitopäätöksen tueksi käytettävistä ennusteellisista testeistä ei ole yksiselitteistä konsensusta.
- » Hyvästäkin sunttihoitovasteesta huolimatta iNPH-potilaille suositellaan elinikäistä seurantaa.
- » Epäily suntin toimintahäiriöstä tai komplikaatiosta edellyttää TT:tä tai magneettikuvausta ja tarvittaessa neurokirurgin konsultointia.

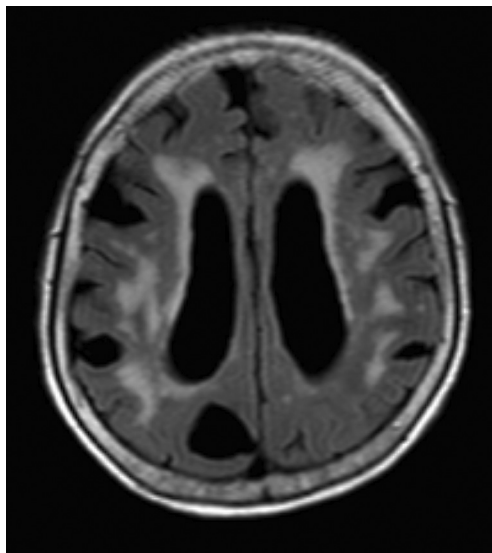
erotuksena muiden aivorappeumasairauksien aiheuttamasta aivojen atrofiasta parasagittaaliset uurteet ovat tiiviit suhteessa aivokammioiden kokoon (KUVAT 1A–C) (24–26).

Laajentuneet Sylviusen uurteet (disproportionately enlarged Sylvian fissures, DESH) ja muut yksittäiset laajentuneet kortikaaliset aivo-selkäydinnestetilat voivat aivoatrofian sijasta liittyä NPH:hon, kun parasagittaaliset uurteet ovat tiiviit (27,28). Kallonsisäisen paineen kohotessa kallonpohjan aivo-selkäydinnestetilat tyypillisesti pienentyvät, mutta NPH:n yhteydessä ne voivat laajentua (26). Jos kliininen kuva ja magneettikuvauslöydökset sopivat NPH:hon, eivät Alzheimerin tautiin viittaava hippokampusatrofia tai verisuoniperäiset rappeumamuutokset sulje pois mahdollisuutta hyötyä sunttihoitosta (26,29). Hydrokefaluksen yhteydessä aivojen sivukammioiden ohimolohkosarvet tyypillisesti laajentuvat ja

voivat antaa virheellisen kuvan hippokampuksen koosta (26). Aivokammioiden viereisten verisuoniperäisten rappeumamuutosten erottaminen hydrokefaluksen aiheuttamasta aivoturvotuksesta voi joskus olla hankalaa, etenkin pelkän TT:n perusteella (KUVA 3).

Diagnostiikan haasteet

NPH:n diagnoosi perustuu tyypilliseen oirekuvaan ja kuvantamislöydöksiin. Kansainvälisen hoitosuosituksen mukaan voidaan käyttää jaottelua epätodennäköiseen, mahdolliseen ja todennäköiseen NPH:hon (30). Oireiden lievittyminen aivo-selkäydinnesteen koepoiston myötä auttaa tunnistamaan sunttihoitosta hyötyviä NPH-potilaita mutta ei korvaa muuta erotusdiagnostiikkaa (TAULUKOT 1 ja 2). Aivo-selkäydinnesteen dynamiikan tutkiminen voi varmentaa diagnoosia ja helpottaa hoitovasteen ennustamista. Testien suorittamisesta ja tulkinasta ei kuitenkaan ole yksiselitteistä konsensusta, ja niiden negatiivinen ennustearvo on rajallinen, joten ne soveltuvat melko huonosti NPH:n poissulkemiseen. Täsmällisten hoitokriteereiden puuttuessa käytännöt vaihtelevat.



KUVA 3. Idiopaattista normaalipaineista hydrokefalusta (iNPH) sairastavan potilaan laaja-alaisia verisuoniperäiseen rappeumaan liittyviä Fazekas-luokan 3 muutoksia, jotka voidaan erottaa aivo-selkäydinnesteen aivokudokseen tihtumisen aiheuttamista periventrikulaarisista harventumista, jotka painottuvat sivukammioiden etu- ja takasarviin.

TAULUKKO 1. Idiopaattista normaalipaineista hydrokefaluksia (iNPH) sairastavan potilaan hoitopolku (44–46).

Yleislääkäri
Perustutkimukset, mukaan lukien CERAD-testi ja arjen toimintakyvyn ADCS-ADL-arviointi.
Lähetä neurologille (tai geriatrialle mikäli potilas on yli 65-vuotias ja muistihäiriö pääasiallinen oire).
Huolellinen sukuanamneesi neurologisista ja psyykkisistä sairauksista ja oireista voi nopeuttaa oikeaan diagnoosiin pääsemistä ja auttaa tunnistamaan iNPH:n mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.
Neurologi
Erotusdiagnostiikka ja aivojen kuvantaminen, ensisijaisesti magneettikuvaus, joka sisältää sagittaalisuunnan T1-painotteiset kolmiulotteiset kuvat ja aksiaalisen T2-painotteisen ja FLAIR-sekvenssin.
Lähetä neurokirurgille, mikäli muut oireita selittävät tekijät on suljettu pois, potilaan yleiskunto sallii yleisanestesian ja potilas on halukas mahdolliseen sunttihoitoon.
Neurokirurgi
Arvioi sunttihoiton hyödyt ja riskit.
Tarvittaessa tarkentavat tutkimukset ¹
Kävelynopeuden tai TUG (Timed "Up and Go") -testituloksen paraneminen vähintään 20 % aivo-selkäydinnesteen kertapoiston (tap-testi: kävelynopeus vähintään kymmenen metrin matkalla tai TUG-testi ennen lannepistoa, jossa otetaan 20–50 ml aivo-selkäydinnestettä ja vähintään tunti sen jälkeen) tai aivo-selkäydinnesteen pidempiaikaisen poiston jälkeen taikka aivo-selkäydinnestedyntaamiikan tutkimus (infusiotesti).
Sunttihoito
Ventrikuloperitoneaalinen, ventrikuloatriaalinen tai lumboperitoneaalinen suntti.
Ensisijaisesti säädettävä sunttiläppä, joka vähentää korjausleikkausten tarvetta ja saattaa parantaa hoitovastetta. Läppää voi säätää myös asiaan perehtynyt neurologi. Yliveto-oireet ovat melko yleisiä, ja toisaalta vuosien varrella hoitovaste usein heikkenee ja potilas saattaa hyötyä alkuvaihetta matalammasta paineasetuksesta.
Erotusdiagnostinen aivobiopsia aivokammioakatetrin punktiopaikasta suositeltava.
Potilaan seuranta
Neurologi, geriatri tai muistisairauksiin perehtynyt yleislääkäri.
CERAD-testiä suositellaan vuosittain.
Mikäli suntista ei ole apua tai oireet alkavat uudelleen vaikeutua, on syytä harkita pään kuvantamisen jälkeen läpän paineasetuksen laskemista tai suntin toiminnan testaamista (esimerkiksi infusiotesti; "suntografiaa" ei epäluotettavuutensa vuoksi suositella).
iNPH-potilaan aivokammioiden koko ei useinkaan pienene suntin myötä, joten sen perusteella ei välttämättä voida arvioida suntin toimivuutta.
Muut neurodegeneratiiviset oheissairaudet on pyrittävä tunnistamaan mahdollisimman varhain ja hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti.

¹Positiivinen testituloks ennustaa suntista hyötymistä, jota negatiivinenkaan tulos ei sulje täysin pois

TAULUKKO 2. Idiopaattisen normaalipaineisen hydrokefaluksen (iNPH) erotusdiagnostiikka.

Muut muistisairaudet kuten Alzheimerin tauti, verisuoniperäinen kognitiivinen heikentyminen, otsa-ohimolohkorappeumat, monijärjestelmäsurkastuma.

Muistiongelman ensimmäisenä ja pääasiallisena oireena viittaa yleensä muuhun kuin iNPH:hon.

iNPH voi olla osa sekamuotoista dementiaa, ja jotkut potilaat saattavat ainakin lyhytaikaisesti hyötyä suntista huolimatta samanaikaisesta muusta muistisairaudesta.

Laajentuneet Sylviusken uurteet voivat viitata aivoatrofian sijasta NPH:hon, mikäli parasagittaaliset uurteet ovat tiiviit.

Spinaalisten oosi ja spinaalinen kasvain

Koko selkärangan magneettikuvaus

Urologiset ja gynekologiset syyt inkontinenssin taustalla

Muut hydrokefaaliset syyt

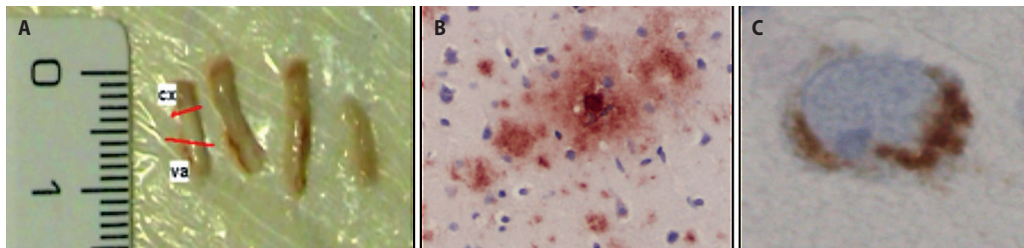
LOVA ja aivonesteviemärin ahtauma (endoskopia ensisijainen hoito)

LOVA = long-standing overt ventriculomegaly in adults

Hoito

Ainoa tehokkaaksi todettu NPH:n hoito on aivo-selkäydinnestesuntti, josta huolellisesti valituista potilaista jopa neljä viidestä hyötty merkittävästi (31). Kävelynvaikeudet lievittyvät yleensä eniten, ja parhaimmillaan vuodepotilaskin voi kuntoutua omatoimisesti liikkuvaksi. Virtsainkontinenssi voi parantua lähes täysin. Jos kognitiiviset ongelmat eivät ole liian vaikeita tai johdu muusta aivorappeumasairaudesta, ne voivat korjaantua merkittävästi, ja toipuminen saattaa edistyä usean kuukauden ajan sunttileikkauksen jälkeen (18). Valitettavasti vuosien kuluessa oireisto usein vaikeutuu uudelleen. Hoitovaste on sitä parempi, mitä varhaisemmassa vaiheessa aivo-selkäydinnestesuntti asetetaan. Mitä pidemmälle oireet ovat edenneet, sitä heikommaksi potilaiden tilanne keskimäärin jää (32). Haaste on seuloa suntista merkittävästi hyötyvät NPH-potilaat ja samalla arvioida hoidon riskit.

Tärkein suntin asettamiseen liittyvä riski on usein iäkkään potilaan aivoverenvuoto, joka voi vakavimmillaan johtaa kuolemaan (33). Erityisessä riskissä ovat potilaat, jotka tarvitsevat jatkuvaa antikoagulaatiohoitoa esimerkiksi sydämen tekoläpän vuoksi. Suntti-infektion,



KUVA 4. Diagnostinen aivobiopsia (A) sunttikatetrin punktiokohdasta, josta voidaan rutiinimaisesti tehdä esimerkiksi hematoksiiliini-eosiinivärjäys, Alzheimerin taudin riskiin liittyvät beeta-amyloidit (B) ja tau-värjäykset (C) sekä yleiseen aivorappeumaan liittyvä p62- ja otsa-ohimolohkorappeumapoikkeavuuteen liittyvä TDP-43-värjäys.

TDP-43 = TAR-deoksiribonukleinihappoon sitoutuva 43 kilodaltonin kokoinen proteiini

esimerkiksi meningiitin, ventrikuliitin tai peritoniitin, riski on keskimäärin 2–5 % (34). Suntti-infektio edellyttää kontaminoituneen laitteen poistoa. Krooninen kovakalvonalainen verenpurkauma on melko yleinen komplikaatio, joka kuitenkin yleensä korjaantuu sunttiläpän paineasetusten säädöllä ja jonka riskiä voidaan vähentää sopivalla läppävalinnalla (35). Teknologian kehittyessä muun muassa integroitujen paineantureiden myötä hoitotulokset saattavat edelleen parantua (36).

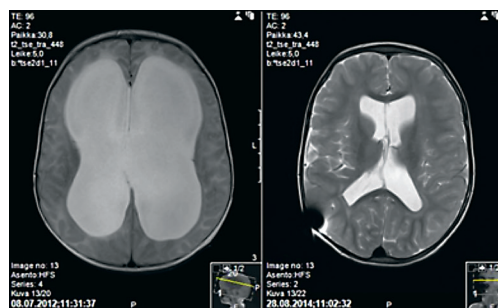
NPH:n sunttihoiton riskit voivat olla hyötyjä suuremmat, mikä korostaa potilasvalinnan tärkeyttä. NPH-diagnoosia varmentavien testien, kuten aivo-selkäydinnesteen koepoiston, aivo-selkäydinnestepaineen mittauksen aivokammioista tai spinaalikanavasta sekä aivo-selkäydinnestekierron dynamiikkaa tutkivan infuusiotestin, positiivinen ennustearvo on kohtalaisen hyvä. Toisaalta negatiivinen testitulos missään näistä testeistä ei täysin sulje pois suntista hyötymisen mahdollisuutta. Paras ennustearvo lieenee pitkäkestoisella, 3–5 päivän mittaisella aivo-selkäydinnesteen poistotestillä, mutta se on myös työläin (15,37). Käytännöllisintä on aloittaa likvorin kertapoistolla (tap-testi), ja jos tulos on epäselvä, siirtyä sitten työlämpiin testeihin.

Ennuste ja seuranta

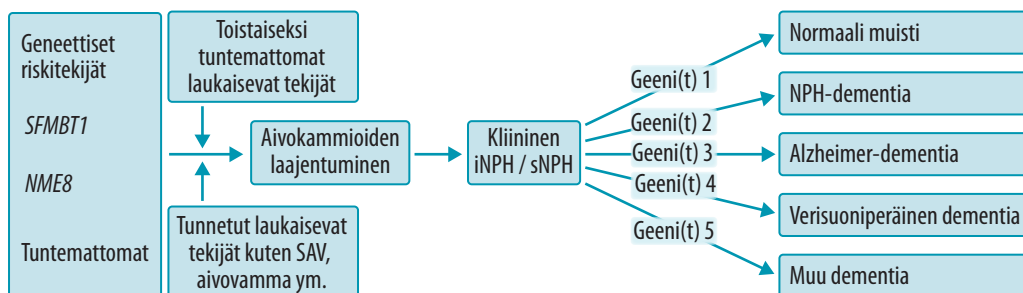
Sunttivasteesta huolimatta iNPH on aivoja rappeuttava etenevä sairaus, johon ei ole parantavaa hoitoa. Suntti voi kuitenkin lievittää oireistoa jopa vuosien ajan, parantaa oleellisesti elämänlaatua ja vähentää avun tarvetta. Toi-

saalta potilas voi kokea, että vaikka suntista on hyötyä, elämänlaatu ei parane, todennäköisesti muiden sairauksien tai toimintakykyä rajoittavien tekijöiden vuoksi (21). Pelkkä iNPH:kin aiheuttaa kognitiivista heikentymistä ja voi johtaa dementoitumiseen. Alzheimerin tauti ja verisuoniperäinen kognitiivinen heikentyminen ovat kuitenkin varsin yleisiä oheissairauksia. Ne voivat osaltaan selittää muistiongelmien etenemistä, kun tiedonkäsittelyn vaikeudet lisääntyvät hoidosta huolimatta enemmän kuin liikkumisvaikeus (11).

Hoitovasteen arvioissa ja seurannassa on kiinnitettävä huomio iNPH:n oirekokonaisuuteen. Jos vaste sunttihoitoon on liikkumisen osalta selkeä mutta kognitiivisten oireiden osalta vaatimaton tai jos liikkumiskyky säilyy mutta muistivaikeus etenee, on todennäköisesti kyseessä samanaikainen muu aivorappeumasairaus, esimerkiksi Alzheimerin tauti, joka on myös hoidettava asianmukaisesti. Erotusdiag-



KUVA 5. Lapsen aivokammiot ennen suntin asettamista ja kaksi vuotta sen jälkeen. Asianmukainen ja riittävän varhainen hoito turvaa osaltaan keskushermoston normaalin kehityksen.



KUVA 6. Normaaliapaineisen hydrokefaluksen (NPH) oletettu patofysiologinen kaskadi (41).

iNPH = idiopaattinen NPH, sNPH = sekundaarinen NPH

nostiikassa voivat auttaa klinisen kuvan ja tiedonkäsittelyä kuvaavan testin (CERAD, usein erotusdiagnostiikassa vaaditaan myös neuropsykologinen tutkimus) lisäksi pieni aivokuori-biopsia sunntileikkauksen yhteydessä otettuna tai aivo-selkäydinnesteen Alzheimerin taudin merkkiaineiden tutkiminen (**KUVA 4**) (4,38).

Kun otetaan huomioon, että motoristen ongelmien lisäksi lähes kaikilla iNPH-potilailla on lievempiä tai vaikeampia kognitiivisia ongelmia ja että sunntihoidosta hyötynneistä lähes puolet dementoituu viiden vuoden seurannassa, suositetaan iNPH-sunntipotilaiden säännöllistä seurantaa (11). Asiantuntijalääkärin tulisi seurata potilaita muistipoliklinikassa (**TAULUKKO 1**). Kyse ei ole kuitenkaan kovin suuresta potilasryhmästä, sillä esimerkiksi Kysin erityisvastuualueella asetetaan noin 50 sunntia vuosittain, ja iNPH:n lisäksi potilailla esiintyy usein muita neurodegeneratiivisia sairauksia, joiden tunnistaminen voi olla vaativaa. Toisin kuin akuutin hydrokefaluksen yhteydessä ja pienillä lapsilla, aivokammio koko ei useinkaan sunntihoidon myötä pienene, vaikka oireet lievitäisivätkin, sillä aivojen komplanssi voi olla jo peruuttamattomasti heikentynyt (**KUVA 5**). Tämän perusteella ei siis voida välttämättä päätellä, toimiiko sunnti vai ei, vaan sunntin toiminta voidaan varmistaa esimerkiksi infuusiotestillä (39).

Patofysiologia

NPH:n oletettu patofysiologinen kaskadi esitetään **KUVA 6**. Idiopaattisen NPH:n spesifiseen etiologiaan viittaa se, että noin 15 %:lla

potilaista esiintyy suvussa iNPH:ta tai siihen selkeästi viittaavia oireita ja että tautia esiintyy esimerkiksi identtisillä kaksosilla (6). Japanissa löydetty *SFMBT1*-geenin toistojaksovariaatio on toistettu suomalaisessa ja norjalaisessa potilasjoukossa (40).

Omassa tutkimuksessamme olemme sekvensoineet tunnetut Alzheimerin taudin riskigeenit, ja niistä *NME8*-geenin alleelinen variaatio näyttäisi liittyvän iNPH:hon. *NME8* voi vaikuttaa värekarvojen toimintaan, ja *SFMBT1* ilmenee aivokammioiden seinämissä ja suonipunk-sissa (plexus chorioideus) (41). Niiden toiminnan häiriöt saattavat selittää iNPH-potilaiden aivo-selkäydinnestekierron häiriintymistä.

Alzheimerin taudin neuropatologisia muutoksia, etenkin beeta-amyloidin kertymiä, todetaan jopa 50 %:ssa iNPH-potilaiden aivokuori-biopsioista (4). Beeta-amyloidikertymät, etenkin yhdessä fosfo-taun kanssa, ennustavat samanaikaista tai erotusdiagnostista Alzheimerin tautia (4). Toisaalta iNPH saattaa vaikuttaa beeta-amyloidiaineenvaihduntaan, mikä saattaisi selittää Alzheimerin taudin esiintyvyyttä iNPH-potilailla (42). Aivojen glia-estekierron häiriö saattaa vaikuttaa iNPH:n syntyyn (43).

Lopuksi

Neurologisen diagnoosin täsmentämiseksi ja iNPH:hon liittyvien neurobiologisten muutosten selvittämiseksi olisi tärkeää tehdä menehtyneille iNPH-potilaille neuropatologisia ruumiinavauksia. Näissä tulisi tehdä systemaattinen aivonäytekeräys, myös aivokalvoilta. Aivobiopsia sunntin asettamisen yhteydessä on

muiden mahdollisten samanaikaisten aivorapeumasairauksien kannalta ainutlaatuinen tutkimusikkuna. Diagnostiset aivobiopsiat tukisivat ainutlaatuisesti biologisesti kohdennettujen hoitojen kliinisiä tutkimuksia.

Neuropatologisten muutosten kuten beeta-amyloidikertymien perusteella voidaan valita juuri oikeat potilaat lääkemolekyylien testaa-

miseen. Hydrokefaluspotilaiden seurantaa sekä hoidon kehittämistä ja laadunvarmistamista varten Suomeen tulisi perustaa Ruotsin ja Britannian mallin mukaisesti kansallisesti koordinoitu hydrokefalusrekisteri. Erityisen tärkeätä olisi, että sunttiläpän tyyppi ja sen paineasetukset olisivat potilaan ja hoitavien lääkärin tarkastettavissa myös seurannan kuluessa. ■

VILLE LEINONEN, LT, professori, osastonylilääkäri

OYS, neurokirurgia
MRC Oulu
Neurotieteen tutkimusyksikkö, neurokirurgia,
Oulun yliopisto
KYS, neurokeskus, neurokirurgia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

ANTTI JUNKKARI, LT, erikoistuva lääkäri

KYS, neurokeskus, neurokirurgia

TUOMAS RAURAMAA, LT, erikoislääkäri, yliopistonlehtori

KYS, kuvantamiskeskus, patologia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

JUHA E. JÄÄSKELÄINEN, LKT, professori, ylilääkäri

KYS, neurokeskus, neurokirurgia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

RITVA VANNINEN, LT, professori, ylilääkäri

KYS, kuvantamiskeskus, radiologia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

SAKARI SAVOLAINEN, LT, dosentti, osastonylilääkäri

KYS, neurokeskus, neurokirurgia

MIKKO HILTUNEN, FT, professori

Biolääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

ANNE M. REMES, LT, professori, dekaani

Neurotieteen tutkimusyksikkö, neurologia, Oulun yliopisto
OYS, neurologia
MRC Oulu

ANNE M. KOIVISTO, LT, ma. professori, ylilääkäri

KYS, neurokeskus, neurologia
Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

SIDONNAISUUDET

Ville Leinonen: Apuraha (Janssen R&D, NeuroVision Imaging LLC), luento-/asiantuntijapalkkio (BBraun Aesculap), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BBraun Aesculap, ZimmerBiomet), muut sidonnaisuudet (Mediscus Oy osakeomistus)

Antti Junkkari: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion)

Tuomas Rauramaa: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD)

Juha E. Jääskeläinen: Ei sidonnaisuuksia

Ritva Vanninen: Ei sidonnaisuuksia

Sakari Savolainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BBraun Finland)

Mikko Hiltunen: Apuraha (Orion Oyj), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion oyj)

Anne Remes: Ei sidonnaisuuksia

Anne Koivisto: Apuraha (Novartis), luento-/asiantuntijapalkkio (Allergan, Nutricia), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Nutricia)

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SUMMARY

Normal pressure hydrocephalus (NPH) – clinical characteristics, diagnosis and treatment

Acute hydrocephalus is a life-threatening emergency. Primary diagnosis and suspected shunt malfunction require immediate CT or MR imaging and neurosurgical consultation. Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a chronic degenerative disease but requires prompt diagnosis and treatment due to its progressive nature. Recent studies indicate apparent specific disease mechanisms of idiopathic NPH including potential genetic risk factors. CSF shunt may significantly improve gait, urinary incontinence and cognitive symptoms in selected patients. It is noteworthy that iNPH seems to progress frequently despite of shunt, emphasizing the need for active follow-up. Recognition and appropriate treatment of potential comorbid neurodegenerative diseases like vascular dementia and Alzheimer's disease are needed in case of cognitive deterioration.

KIRJALLISUUTTA

- Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965;2:307–27.
- Daou B, Klinge P, Tjoimakis S, ym. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurg Focus* 2016;41:E6.
- Adams H, Ban VS, Leinonen V, ym. Risk of shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a collaborative study and initiation of a consortium. *Stroke* 2016;47:2488–96.
- Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, ym. Post-mortem findings in 10 patients with presumed normal-pressure hydrocephalus and review of the literature. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:72–86.
- Israelsson H, Carlberg B, Wikkelsö C, ym. Vascular risk factors in INPH: a prospective case-control study (the INPH-CRASH study). *Neurology* 2017;88:577–85.
- Huovinen J, Kastinen S, Komulainen S, ym. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 2016;368:11–8.
- Pyykkö OT. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a study of epidemiology, genetics, and cerebrospinal fluid. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2016. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2060-7>.
- Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, ym. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav* 2017;7:e00635.
- Sundström N, Malm J, Laurell K, ym. Incidence and outcome of surgery for adult hydrocephalus patients in Sweden. *Br J Neurosurg* 2017;31:21–7.
- Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, ym. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 2009;277:54–7.
- Koivisto AM, Kurki MI, Alafuzoff I, ym. High risk of dementia in ventricular enlargement with normal pressure hydrocephalus related symptoms. *J Alzheimers Dis* 2016;52:497–507.
- Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, ym. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol* 2017;82:503–13.
- Oi S, Shimoda M, Shibata M, ym. Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. *J Neurosurg* 2000;92:933–40.
- Ibáñez-Botella G, González-García L, Carasco-Brenes A, ym. LOVA: the role of endoscopic third ventriculostomy and a new proposal for diagnostic criteria. *Neurosurg Rev* 2017;40:605–11.
- Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract* 2013;3:375–85.
- Leinonen V, Koivisto A. Normaalipaineinen hydrokefalia. Kirjassa: Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H, toim. Muistisairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 187–93.
- Kaakkola S. Poikkeava kävely. *Duodecim* 2018;134:1017–25.
- Peterson KA, Savulich G, Jackson D, ym. The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2016;263:1669–77.
- Savolainen S. Normaalipaineinen hydrokefalia. *Duodecim* 2008;124:279–83.
- Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, ym. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus – research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* 2013;10:22.
- Junkkari A. Health-related quality of life in persons with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2018. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2713-2>.
- Vanhala V, Junkkari A, Korhonen VE, ym. Prevalence of schizophrenia in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2018. DOI: 10.1093/neuros/nyy147.
- Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, ym. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. *Eur J Neurol* 2017;24:468–74.
- Ishii K, Kanda T, Harada A, ym. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* 2008;18:2678–83.
- Cagnin A, Simioni M, Taglia Pietra M, ym. A simplified callosal angle measure best differentiates idiopathic-normal pressure hydrocephalus from neurodegenerative dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;46:1033–8.
- Kojoukhova M. Radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus – associations with diagnosis, intracranial pressure, brain biopsy findings and mortality. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2018 <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2788-0>.
- Kitagaki H, Mori E, Ishii K, ym. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1277–84.
- Mori E, Ishikawa M, Kato T, ym. Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:775–809.
- Tisell M, Tullberg M, Hellström P, ym. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg* 2011;114:1432–8.
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P, ym. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:S4–16.
- Kazui H, Miyajima M, Mori E, ym. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 2015;14:585–94.
- Andrén K, Wikkelsö C, Tisell M, ym. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:806–10.
- Hou K, Suo S, Gao X, ym. Symptomatic intracerebral hemorrhage secondary to ventriculoperitoneal shunt in adults without bleeding tendency. *World Neurosurg* 2017;106:368–73.
- Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Ventriculoperitoneal shunt surgery and the risk of shunt infection in patients with hydrocephalus: long-term single institution experience. *World Neurosurg* 2012;78:155–63.
- Bozhkov Y, Roessler K, Hore N, ym. Neurological outcome and frequency of overdrainage in normal pressure hydrocephalus directly correlates with implanted ventriculo-peritoneal shunt valve type. *Neurol Res* 2017;39:601–5.
- Antes S, Stadie A, Müller S, ym. Intracranial pressure-guided shunt valve adjustments with the miethke sensor reservoir. *World Neurosurg* 2018;109:e642–50.
- Wikkelsö C, Hellström P, Klinge PM, ym. The European INPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:562–8.
- Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, ym. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology* 2012;78:1568–75.
- Malm J, Lundkvist B, Eklund A, ym. CSF outflow resistance as predictor of shunt function. A long-term study. *Acta Neurol Scand* 2004;110:154–60.
- Korhonen VE, Helisalmi S, Jokinen A, ym. Copy number loss in SFMBT1 is common among Finnish and Norwegian patients with INPH. *Neurol Genet* 2018;4:e291.
- Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol* 2017;145:39–50.
- Laiterä T. Deciphering potential factors affecting β -amyloid pathology in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2016. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2296-0>.
- Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2017;140:2691–705.
- Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Lääkärisairaudet Duodecim, Societas Gerontologica Fennica, Suomen Geriatri-yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkärisairaudet Duodecim 2017 [päivitetty 27.1.2017]. www.kaypahoito.fi.
- Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, ym. Timed up and go test at tap test and shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract* 2017;7:98–108.
- Timed "Up & Go" -testi. Toimija -tietokanta. Helsinki: Terveystieteen ja hyvinvoinnin laitos 2014. www.thl.fi/toimija/tietokanta/mit-tariversion/153.