

Idiopaattisen NPH-taudin familiaalisuus ja genetiikka

Huovinen Joel
Syventävien opintojen tiivistelmä
Oulun yliopisto / Neurokirurgia
Helmikuu 2018
Ohjaajat: Ville Leinonen ja Anne Remes
Tarkastaja: Ville Leinonen

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Huovinen, Joel
Syventävien opintojen tutkielma

Idiopaattisen NPH-taudin familiaalisuus ja genetiikka
12 sivua

Idiopaattinen normaalipaineinen hydrocephalus (iNPH) on vanhuusiällä alkava, etenevä neurodegeneratiivinen tauti, jonka hoito on kirurginen. Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää ja karakterisoida familiaalinen iNPH:n taudinkuva suntattujen potilaiden kansallisessa kohortissa (n=375).

Potilaiden sukuanamneesia, toimintakykyä, elintapoja ja muita sairauksia selvitettiin kyselylomakkeilla sekä täydentävillä puhelinhaastatteluilla. Potentiaalisista tautisuvuista piirrettiin sukupuut ja lisäksi sukulaisilta kerättiin laskimoverinäytteet mahdollisia geneettisiä analyysejä varten.

Yhteensä 18 iNPH-potilaalla (4,8 %) 12 suvusta oli ainakin yksi suntattu sukulainen ja 42 potilaalla (11 %) ainakin yksi sukulainen, jolla on vähintään kaksi iNPH:n tyyppiöiretta. Monivariaattianalyysin perusteella dementian riski oli kolminkertainen familiaalisilla iNPH-potilailla. Riski oli riippumaton Alzheimerin taudista tai APOE ε4-alleelin kantajuudesta.

Tutkimus kuvaa iNPH:n familiaalisen taudinkuvan tarjoten uusia lähestymistapoja iNPH:n potentiaalisten geneettisten tekijöiden ja prekliinisten oireiden kartoittamiseen.

Avainsanat: Alzheimerin tauti, *APOE*, Dementia, Familiaalisuus, Genetiikka Idiopaattinen normaalipaineinen hydrokefalus, Periytyminen, Suku

Artikkelin: Huovinen Joel, et al. *Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. Journal of the neurological sciences*, 2016, 368: 11-18.

SISÄLLYSLUETTELO

2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	5
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	5
3.1. Potilaiden selekointi, kyselylomake ja puhelinhaastattelut	5
3.2. Maantieteellinen jakautuminen	6
3.3. APOE-genotyypaus	6
3.4. Tilastolliset menetelmät	6
3.5. Eettiset näkökulmat	7
4. TULOKSET	7
5. POHDINTA.....	7
6. JOHTOPÄÄTÖKSET	8
7. KIRJALLISUUTTA.....	9

1. TAUSTA

Idiopaattinen NPH-tauti (iNPH) on vanhuusiällä puhkeava, etenevä, neurokirurgisesti hoidettava neurodegeneratiivinen tauti (Adams ym. 1965, Relkin ym. 2005, Andren ym. 2014). Taudin primäärioireina pidetään ns. *Hakimin triadina* tunnettua kävelyvaikeutta, virtsainkontinenssia sekä kognition heikkenemistä (Adams ym. 1965). Diagnostiikka tehdään neurokirurgisessa yksikössä ja taudin diagnostisina kulmakivinä pidetään klassisen oirekuvan lisäksi pään kuvantamistutkimuksessa havaittua aivokammioiden laajenemista eli ventrikulomegaliaa sekä positiivista kliinistä vastetta likvorin dreneeraukselle (Relkin ym. 2005.). Supporttiivisina ja erotusdiagnostisina menetelminä käytetään lisäksi aivo-selkäydinnesteen biomarkeritutkimuksia, kisternografiaa sekä kallonsisäisen paineen (ICP) vuorokausimonitorointia (Relkin ym. 2005).

INPH:n patofysiologia on epäselvä (Leinonen ym. 2012). Oireiden katsotaan johtuvan likvorkierron dynaamisesta häiriöstä, joka johtaa normaalipaineiseen aivokammioiden laajenemiseen eli *ventrikulomegaliaan* (Leinonen ym. 2012). Tämän oletetusti katsotaan aiheuttavan kompressiota periventrikulaariseen aivokudokseen aiheuttaen muutoksia parenkyymiin verenkierrossa ja metabolisessa toiminnassa. Alzheimerin taudille sekä vaskulaaridementialle ominaiset neuropatologiset muutokset vaikuttavat olevan yleisempiä iNPH-potilailla kuin kontrolliväestöllä (Leinonen ym. 2010, Leinonen ym. 2012). Alzheimerin taudin hoidossa sunttaamisesta ei kuitenkaan ole hyötyä (Silverberg ym 2008). Lisäksi APOE e4 alleeli, merkittävin Alzheimerin taudin geneettinen riskitekijä, korreloi iNPH-potilailla amyloidikertymään, mutta alleelin prevalenssi on samanlainen kuin samanikäisellä kontrolliväestöllä (Pyykkö ym. 2012)

INPH:n hoitona käytetään neurokirurgisesti asennettavaa ohivirtausletkua eli sunttia, joka johtaa aivoselkäydinnesteen lateraalista aivokammioista joko sydämen eteiseen tai peritoneaalitilaan (Relkin ym. 2005). Pitkäaikaisseurannassa suntin vaikuttavuus on rajallinen sekä kliinisen oirekuvan että elämänlaadun osalta (Koivisto ym. 2013, Junkkari ym. 2015). Suntin toimintahäiriöt (ylivirtaus, alivirtaus, tukkeutuminen) ja leikkaukseen liittyvät iatrogeeniset komplikaatiot (менингиitti, subduraaliefuusio, ICH) ovat kirurgisen hoidon merkittävimpiä riskejä (Koivisto ym. 2013).

INPH:n epidemiologia on epäselvä. Tuoreissa tutkimuksissa taudin arvioitu insidenssi vaihtelee välillä 0.5/100 000-5.5/100 000 kohortista ja tutkimusasetelmasta riippuen. INPH:n arvioitu prevalenssi on 22/100 000 ja lisääntyy iän myötä. Vanhusväestöllä prevalenssin on arvioitu olevan

0.5 % -5.9 % (Vanneste ym 1992, Brean ym. 2008, Iseki ym. 2009, Tanaka ym 2009, Jaraj ym 2014, Marmarou ym. 2007).

Portenoy työtovereineen (Portenoy ym. 1984) raportoi ensimmäisenä iNPH:n mahdollisesta periytyvyydestä löydettyään suntileikkauksesta hyötyneet iNPH-sisarukset. Sittenkin kirjallisuudessa on kuvattu 11 iNPH-sukua (Taulukko 1). INPH:n genetiikkaa on tutkittu toistaiseksi niukalti. Zhang ym (2008) havaitsivat suvun, jossa manifestoitui sekä essentiellää vapinaa että iNPH:ta ja paikansivat potentiaalisen geneettisen variaation alueelle 19q12–13.31 (Zhang ym. 2008, Zhang ym. 2010). SFMBT1-geenin deleetiolla on havaittu olevan yhteys vanhuusiän ventrikulomegaliaan (Kato ym. 2011).

2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli kerätä kansallinen iNPH-kohortti ja systemaattisesti arvioida taudin suvuittaista esiintyvyyttä. Mahdollisen familiaalisen taudinkuvan karakteroimiseksi, kyselylomakkeen perusteella selvitettiin osallistujien komorbiditeetteja, aiempia toimenpiteitä, sekä elintapamuuttujia. Potentiaalisilta tautisuvuilta kerättiin lisäksi laskimoverinäytteet geenitutkimuksia varten.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1. Potilaiden selektointi, kyselylomake ja puhelinhaastattelut

Tutkimuspotilaat tunnistettiin Suomen viiden neurokirurgisen yksikön sairaskertomusjärjestelmistä toimenpidekoodin (AAF05) sekä diagnoosikoodin (G91.2; ICD 10) perusteella. Kunkin potilaan kertomus arvioitiin yksilöllisesti kommunisoivien ja obstruktiivisten etiologioiden poissulkemiseksi. Tutkimukseen valikoitui 1095 potilasta (Huovinen ym, 2016) joille lähetettiin saatekirje ja kyselylomake. Yhteensä 469 lomaketta palautui suostumuksen kanssa. Inklusiokriteerinä pidettiin lisäksi suostumusta laskimoverinäytteeseen sekä geneettisiin analyyseihin. Lomakkeissa ilmi tulleiden sekundääristen etiologioiden (SAV, ICH, menigiitti, kraniotomia, akveduktistenoosi) perusteella lopullinen määrä karsiutui 375 potilaaseen (34 % alkuperäisestä otoksesta).

Potilaiden kyselylomakkeissa ilmoittamaa sivuittaista esiintymistä tarkennettiin puhelinhaastatteluilta. Sekä terveisiin että oireisiin sukulaisiin otettiin yhteyttä sukuanamneesin validoimiseksi sekä osallistumishalukkuuden kartoittamiseksi.

Tarkennettujen sukuanamneesien perusteella koostettiin sukupuut periytymismallien arvioimiseksi (Kuva 2). Suvuittainen NPH luokiteltiin kahteen ryhmään I) todennäköinen familiaalinen iNPH (ainakin yksi suntattu sukulainen potilaan lisäksi), II) mahdollinen familiaalinen iNPH (ainakin yksi sukulainen, jolla ≥ 2 itseilmoitettua triadioiretta; Relkin ym. 2005, McGirr ym 2012, Marmarou ym. 2007).

3.2. Maantieteellinen jakautuminen

Vuosina 2010–2012 suntattujen potilaiden (n=144) maakunnittainen insidenssi arvioitiin jakamalla esiintyvyys yli 60-vuotiaiden väestöosuuden kolmen vuoden keskiarvolla (Huovinen ym, 2016). Lisäksi sporadiset (n=268) ja familiaaliset (n=54) iNPH-potilaat kuvattiin graafisesti kuntakartalla.

3.3. APOE-genotyypaus

Potilailta (n=357) ja sukulaisilta (n=150) kerättiin laskimoverinäytteet terveyskeskuksissa. Näyteputket saatekirjeineen lähetettiin ja palautettiin postitse. DNA eristettiin käyttämällä QIAamp DNA blood mini eristyskittiä (QIAGEN). APOE-alleelit määritettiin TaqMan -reagensseilla (Applied Biosystems (ABI), Foster City, CA, USA) kahden yksittäisen nukleotidipolymorfismin perustuvalla alleelisella diskriminaatiomenetelmällä käyttäen ABI 7000 -alustaa (Francisco ym. 2005).

3.4. Tilastolliset menetelmät

Vain suntatut iNPH-potilaat (n=375) otettiin mukaan tilastollisiin analyyseihin. Muuttujia analysoitiin familiaalisten ja sporadisten iNPH-potilaiden välillä käyttäen khii-toiseen testiä kategorisille muuttujille, t-testiä normaalisti jakautuneille jatkuville muuttujille sekä Mann-Whitneyn testiä jatkuville vinosti jakautuneille muuttujille. Multinomiaalista logistista regressioanalyysiä käytettiin arvioimaan suhteellisia riskejä familiaalisten ja sporadisten potilaiden välillä. Variaabeleita analysoitiin kokonaisuudessaan kolmen eri ryhmän välillä I) Sporadinen iNPH (n=315; ei tiedossa olevaa sukuanamneesia), mahdollinen familiaalinen iNPH (n=60; ainakin yksi

sukulainen, jolla ≥ 2 triadioiretta) sekä todennäköinen familiaalinen iNPH (n=18/60; ainakin yksi suntattu sukulainen indeksipotilaan lisäksi). Kaikki tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-tilasto-ohjelmalla (version 22.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

3.5. Eettiset näkökulmat

Tutkimus on saanut kaikilta osiltaan puoltavan lausunnon Kuopion yliopistollisen sairaalan tutkimuseettiseltä toimikunnalta. Lisäksi kaikki tutkimukseen osallistuneet potilaat ja sukulaiset ovat antaneet kirjallisen suostumuksen tutkimukseen.

4. TULOKSET

Tutkimuksen tulokset on kuvattu tarkemmin artikkelissa Huovinen ym., 2015. INPH:n ikävakioitu vuosittainen insidenssi vaihteli maakunnittain 0-26/100 000 ja oli korkein Itä-Suomessa. Yhteensä 60 potilaalla (16 %) oli mahdollinen familiaalinen iNPH ja näistä 18 potilaalla (4.8 %) oli suntattu iNPH-sukulainen. Sukulaiset olivat pääosin 1. asteen sukulaisia. Täyden triadin sekä dementian esiintyvyys oli merkittävästi yleisempää familiaalisessa ryhmässä (p = 0.003 & p = 0.001) APOE $\epsilon 4$ -alleelin esiintyvyydessä ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Monimuuttuja-analyysissä dementian riski säilyi merkittävänä moniportaisen adjustoinnin jälkeenkin (ikä, sukupuoli APOE $\epsilon 4$ ja komorbidi Alzheimerin tauti; OR = 3.3; 95 % CI = 1.04–10.2).

5. POHDINTA

Tutkimus on tietääksemme ensimmäinen, jossa on arvioitu iNPH:n familiaalista esiintymistä kansallisessa kohortissa. Tutkimus osoittaa, että iNPH:n suvuittainen esiintyvyys on luultua yleisempää. McGirr työtovereineen (McGirr ym. 2012) arvioi mahdollisen familiaalisen iNPH:n (≥ 2 triadioiretta) esiintyvyydeksi n. 7 %, kun tutkimuksessamme todennäköisen iNPH:n esiintyvyys oli 4.8 % ja mahdollisen familiaalisen iNPH:n esiintyvyys jopa 16 %. Löysimme tutkimuksessa kokonaisuudessaan 12 todennäköistä ja lisäksi 42 mahdollista iNPH-sukua, joita on aikaisemmassa kirjallisuudessa kuvattu vain n. 11 (Huovinen ym., 2015). Tutkimustulokset näyttivät, että familiaalisen iNPH:n taudinkuva on mahdollisesti vaikeampi ja riippumaton APOE 4-alleelistä vahvistaen iNPH:n asemaa itsenäisenä neurodegeneratiivisena tautina, jolla on mahdollisesti yhteisiä patofysiologisia mekanismeja Alzheimerin taudin kanssa.

Maantieteellinen variaatio voi antaa viitteitä geneettisistä tekijöistä, joskin taudin aktiivinen tutkimus KYS:n neurokirurgian yksikössä tulee huomioida mahdollisena virhelähteenä. Toisaalta KYS-ERVA-alueella tauti voinee olla tunnetumpi ja edistää taudin varhaisempaa diagnosointia. Suhteellisen alhainen vastausprosentti, triadioireiden yleisyys vanhusväestöllä, lomakekysymysten väärintulkinta sekä iNPH-potilaiden tautiin liittyvä kognition heikentyminen lienevät myös tutkimuksen merkittävimpiä potentiaalisia virhelähteitä.

Kokonaisuudessaan kerätty kohortti ja tunnistetut potentiaaliset iNPH-suvut antavat kansainvälisesti ainutlaatuisen lähestymistavan tunnistaa iNPH:n perinnöllisiä syytekijöitä, patofysiologiaa sekä mahdollisia prekliinisiä oireita. KYS-ERVA –alueella kerättävän NPH-rekisterin avulla tutkimuksen löydöksiä voidaan soveltuvin osin yhdistää monimuotoiseen kliiniseen dataan, neuropatologiseen profiiliin ja likvormarkkereihin (<https://www2.uef.fi/fi/crc/nph>).

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

I) Tutkimus osoittaa, että iNPH:sta on potentiaalinen suvuittainen taudinmuoto. Sukuanamneesin selvittäminen voinee nopeuttaa sekä diagnostiikkaa että adekvaattia hoitoa.

II) Alzheimerin taudin merkittävimmän geneettisen riskitekijän, APOE epsilon 4 alleelin prevalenssi familiaalisessa iNPH:ssa on samaa suuruusluokkaa kuin kontrolliväestössä. Tämä tukee, hypoteesia siitä, että iNPH:lla on osin itsenäisiä, Alzheimerin taudista riippumattomia geneettisiä tai patofysiologisia tekijöitä, jotka altistavat dementialle. Nämä tekijät voivat kuitenkin olla yhteydessä muihin neurodegeneratiivisiin sairauksiin suboptimaalisen likvordynamiikan, heikentyneen amyloidipuhdistuman ja muiden toksisten metaboliittien akkumulaation seurauksena.

III) Kerätty kansallinen kohortti ja tunnistetut tautisuvut tarjoavat ainutlaatuisen aineiston geneettisille tutkimuksille ja mahdollistavat prekliinisten diagnostisten ja prognostisten tekijöiden tunnistamisen.

7. KIRJALLISUUTTA

Adams, R.D., Fisher, C.M., Hakim, S., Ojemann, R.G., Sweet, W.H., 1965. Symptomatic Occult Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure. *N.Engl.J.Med.* 273, 117-126.

Andrén, K., Wikkelsø, C., Tisell, M., Hellström, P., 2014. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 85, 806-810.

Brean, A., Eide, P., 2008. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol.Scand.* 118, 48-53.

Chalmers, R.M., Andreae, L., Wood, N.W., Durai Raj, R.V., Casey, A.T., 1999. Familial hydrocephalus. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 67, 410-411.

Cusimano, M., Rewilak, D., Stuss, D., Barrera-Martinez, J., Salehi, F., Freedman, M., 2011. Normal-pressure hydrocephalus: is there a genetic predisposition?. 38, 274-281.

Francisco, M., Lazaruk, K.D., Rhodes, M.D., Wenz, M.H., 2005. Assessment of two flexible and compatible SNP genotyping platforms: TaqMan® SNP Genotyping Assays and the SNPlex™ Genotyping System. 573, 111-135.

Huovinen, J., Kastinen, S., Komulainen, S., Oinas, M., Avellan, C., Franzen, J., Rinne, J., Ronkainen, A., Kauppinen, M., Lönnrot, K., Perola, M., Pyykkö, O.T., Koivisto, A.M., Remes, A.M., Soininen, H., Hiltunen, M., Helisalmi, S., Kurki, M., Jääskeläinen, J.E., Leinonen, V., 2015. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. Submitted.

Iseki, C., Kawanami, T., Nagasawa, H., Wada, M., Koyama, S., Kikuchi, K., Arawaka, S., Kurita, K., Daimon, M., Mori, E., 2009. 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.* 277, 54-57.

Jaraj, D., Rabiei, K., Marlow, T., Jensen, C., Skoog, I., Wikkelsø, C., 2014. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology.* 82, 1449-1454.

Junkkari, A., Sintonen, H., Nerg, O., Koivisto, A. M., Roine, R. P., Viinamäki, H., Soininen, H., Jääskeläinen, J. E., Leinonen, V., 2015. Health-related quality of life in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *European Journal of Neurology*, 22(10), 1391-1399.

Kato, T., Sato, H., Emi, M., Seino, T., Arawaka, S., Iseki, C., Takahashi, Y., Wada, M., Kawanami, T., 2011. Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly: a community-based study. *50*, 297-303.

Koivisto, A.M., Alafuzoff, I., Savolainen, S., Sutela, A., Rummukainen, J., Kurki, M., Jaaskelainen, J.E., Soininen, H., Rinne, J., Leinonen, V., Kuopio NPH Registry (www.uef.fi/nph), 2013. Poor cognitive outcome in shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. *72*, 1-8;discussion 8.

Leinonen, V., Koivisto, A.M., Savolainen, S., Rummukainen, J., Sutela, A., Vanninen, R., Jääskeläinen, J.E., Soininen, H., Alafuzoff, I., 2012. Post-mortem findings in 10 patients with presumed normal-pressure hydrocephalus and review of the literature. *Neuropathol.Appl.Neurobiol*. *38*, 72-86.

Leinonen, V., Koivisto, A.M., Savolainen, S., Rummukainen, J., Tamminen, J.N., Tillgren, T., Vainikka, S., Pyykkö, O.T., Mölsä, J., Fraunberg, M., 2010. Amyloid and tau proteins in cortical brain biopsy and Alzheimer's disease. *Ann.Neurol*. *68*, 446-453.

Liouta, E., Liakos, F., Koutsarnakis, C., Katsaros, V., Stranjalis, G., 2014. Novel case of familial normal pressure hydrocephalus. *Psychiatry Clin.Neurosci*. *68*, 583-584.

Marmarou, A., Young, H.F., Aygok, G.A., 2007. Estimated incidence of normal-pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *22*, 1-8.

McGirr, A., Cusimano, M.D., 2012. Familial aggregation of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Novel familial case and a family study of the NPH triad in an iNPH patient

Portenoy, R.K., Berger, A., Gross, E., 1984. Familial occurrence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Arch.Neurol*. *41*, 335-337.

Pyykko, O.T., Helisalmi, S., Koivisto, A.M., Molsa, J.A., Rummukainen, J., Nerg, O., Alafuzoff, I., Savolainen, S., Soininen, H., Jaaskelainen, J.E., Rinne, J., Leinonen, V., Hiltunen, M., 2012. APOE4 predicts amyloid-beta in cortical brain biopsy but not idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. *83*, 1119-1124.

Silverberg, G.D., Mayo, M., Saul, T., Fellmann, J., Carvalho, J., McGuire, D., 2008. Continuous CSF drainage in AD: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. *71*, 202-209.

Takahashi, Y., Kawanami, T., Nagasawa, H., Iseki, C., Hanyu, H., Kato, T., 2011. Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: a novel subgroup of NPH. *J.Neurol.Sci.* 308, 149-151.

Tanaka, N., Yamaguchi, S., Ishikawa, H., Ishii, H., Meguro, K., 2009. Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaki-Tajiri project. *Neuroepidemiology.* 32, 171-175.

Zhang, J., Williams, M.A., Rigamonti, D., 2008. Heritable essential tremor-idiopathic normal pressure hydrocephalus (ETINPH). 146, 433-439.

Zhang, J., Carr, C.W., Rigamonti, D., Badr, A., 2010. Genome-wide linkage scan maps ETINPH gene to chromosome 19q12-13.31. *Hum.Hered.* 69, 262-267.

