

Normaalipaineinen hydrokefalia (NPH) – kliininen kuva, diagnostiset tutkimukset ja hoito

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

VL: LT, professori, osastonylilääkäri OYS Neurokirurgia MRC Oulu, OY Neurotieteen tutkimusyksikkö Neurokirurgia, KYS Neurokeskus Neurokirurgia, UEF Kliininen yksikkö

AJ: LT, erikoistuva lääkäri KYS Neurokeskus Neurokirurgia

TR: LT, erikoislääkäri, yliopistonlehtori KYS Kuvantamiskeskus, Patologia, UEF Kliininen yksikkö

JEJ: LKT, professori, ylilääkäri KYS Neurokeskus Neurokirurgia, UEF Kliininen yksikkö

RV: LT, professori, ylilääkäri KYS Kuvantamiskeskus, Radiologia, UEF Kliininen yksikkö

SS: LT, dosentti, osastonylilääkäri KYS Neurokeskus Neurokirurgia

MH: FT, professori UEF Biolääketieteen yksikkö

AMR: LT, professori, dekaani OY Neurotieteen tutkimusyksikkö Neurologia, OYS Neurologia MRC Oulu

AMK: LT, ma. professori, ylilääkäri KYS Neurokeskus Neurologia, UEF Kliininen yksikkö

Yhteyshenkilö:

Ville Leinonen

OYS Neurokirurgia, MRC Oulu, OY Neurotieteen tutkimusyksikkö, Neurokirurgia

ville.leinonen@oulu.fi; ville.leinonen@kuh.fi

+358405055911; +358447172303

www.uef.fi/nph

Tiivistelmä

Akuutti hydrokefalia on henkeä uhkaava tila kaikenikäisillä. Mikäli sunttiriippuvaisella potilaalla epäillään suntin toimintahäiriötä, on pään TT (tai MK) tehtävä viipymättä ja tarvittaessa konsultoitava päivystävää neurokirurgista yksikköä välittömästi. Normaalipaineinen hydrokefalia (NPH) on harvoin päivystyksellinen ongelma, mutta tauti on selkeästi etenevä ja hoidon viivästyminen heikentää ennustetta. Tuoreet tutkimukset avaavat idiopaattisen NPH-taudin (iNPH) etiologiaa ja patofysiologisia mekanismeja sekä ennustetta. Osalla potilaista likvorisuntti voi merkittävästi lievittää oireita, erityisesti liikkumisvaikeuksia mutta myös inkontinenssia ja tiedonkäsittelyn ongelmia. Suntista huolimatta tauti pyrkii vuosien myötä etenemään, korostaen seurannan merkitystä. iNPH potilailla on usein myös samanaikainen vaskulaarinen kognitiivinen heikkenemä, Alzheimerin tauti tai muu aivorappeumasairaus, joka on myös diagnosoitava ja hoidettava.

English summary

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

Acute hydrocephalus is a life-threatening emergency. Primary diagnosis and suspected shunt malfunction requires 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 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. Noteworthy, 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.

Avainsanat: hydrokefalia, normaalipaineinen hydrokefalia, muistisairaudet, kävelyvaikeudet, diagnostiikka, hoito

Johdanto

Neurokirurgi Solomon Hakim kuvasi kolmella potilaalla normaalipaineisen hydrokefalian (NPH) oiretriadin ja sen yhteyden laajentuneisiin aivokammioihin 1960-luvulla (1). Likvorin painetaso ei välttämättä ole täysin normaali, mutta NPH on terminä jäänyt kuvaamaan kroonista hydrokefaliaa erotuksena akuutista likvorikierron häiriöstä. Akuutin hydrokefalian klassiset oireet eli päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu sekä mahdolliset näköhäiriöt johtuvat kohonneesta kallonsisäisestä paineesta (ICP), joka hoitamattomana lopulta aiheuttaa tajuttomuuden ja kuoleman aivoherniaation seurauksena. Kroonisessa hydrokefaliassa oireet kehittyvät yleensä hitaasti, ovat erilaiset kuin akuutissa, ja aivopaine voi olla normaalirajoissa. Kliinisesti merkittävä on myös luokittelu obstruktiivisen (aivokammioiden sisäinen/väläinen virtauseste) ja kommunisoivan (likvorin virtaus aivokammioiden välillä on esteetöntä; poistumiseste on kammiojärjestelmän ulkopuolella) välillä. Obstruktiivisessa hydrokefaliassa lannepisto on ehdottoman vasta-aiheinen ja hoito on aina ensisijaisesti suntin sijasta tukoksen aukaisu tai ohittaminen (kuten III-aivokammion pohjan puhkaisu). Kommunisoivaan hydrokefaliaan ei toistaiseksi ole muuta hoitoa kuin suntti.

NPH luokitellaan sekundaariseksi, mikäli potilaalla on aiemmin ollut selkeä aiempi aivosairaus, kuten lukinkalvon alainen verenvuoto (SAV), vaikea aivovamma, bakterielli meningiitti tai ventrikuliitti, tai kallonsisäinen leikkaus (2). Perusterveydenhuollossa ja kuntoutusyksiköissä tulee tiedostaa sekundaarisen hydrokefalian riski, jos potilaan kuntoutuminen pysähtyy tai potilas alkaa vastoin odotuksia taantua; sunttiriippuvaisen hydrokefalian riski esimerkiksi SAV:n jälkeen on noin 15% (3). Sekundaarisessa hydrokefaliassa akuutin (korkeapaineisen) ja NPH-tyyppisen taudin raja voi olla liukuva ja määrittäyty lähinnä oirekuvan perusteella. Yhtälailla aivokammioiden laajentuminen NPH:ssa ja aivojen rappeumasairauksissa voi olla vaikea erottaa toisistaan. Idiopaattisen NPH:n (iNPH) tarkkaa syntymekanismia ei edelleenkään tunneta mutta kyseessä on itsenäinen monitekijäinen tauti, johon liittyviä geneettisiä variantteja tutkitaan. Useita riskitekijöitä, kuten yleiset (aivo)verisuonisairauksien riskitekijät (4,5) ja sukurasite (6) on jo tunnistettu. Yli puolella on verenpainetauti, kolmasosalla 2-tyypin diabetes ja obesiteetti (7). Toisaalta iNPH-tauti voi ilmaantua ilman tunnettuja riskitekijöitä. Väestön ikääntyessä iNPH-taudin esiintyvyys todennäköisesti lisääntyy, mutta jää nähtäväksi, väheneekö esiintyvyys yllämainittuihin riskitekijöihin vaikuttamalla. iNPH-potilaiden yleisimpiä kuolinsyitä ovat sepelvaltimotauti ja aivoverenkiertohäiriöt (7).

Idiopaattisen NPH:n ilmaantuminen mitä ilmeisimmin vaihtelee, luotettavien lukujen määrittäminen on haasteellista, koska oireille on useita (usein yleisempiä) erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ja radiologisia löydöksiä on useammin kuin kliinistä tautia. iNPH-tauti lienee alidiagnosoitu, koska sunttihoidettuja on noin 1 / 100 000 / vuosi (8,9), mutta ilmaantuvuus väestötutkimuksissa on noin 5 / 100 000 ja esiintyvyys muistiongelmallisilla vanhuksilla jopa 5 %. Aivokammioiden laajentuminen lienee todettavissa jo vuosia ennen kliinisiä oireita (10). Haaste on tunnistaa potilaat, jotka hyötyvät suntista, lisäksi jopa puolella potilaista sunttivaste seurannassa heikkenee, joko NPH-taudin etenemisen tai muun aivorapheumasairauden vuoksi (11,12). iNPH-tauti on erittäin harvinainen alle 60-vuotiailla. Etenkin nuoremmilla tulee pois sulkea sekundaarinen etiologia, ja mikäli aivokammiot ovat poikkeuksellisen laajat, kyseessä on todennäköisesti LOVA-tauti (long-standing overt ventriculomegaly in adults) (13,14). Erotuksena tyyppisestä iNPH-taudista (Kuva 1), aivokammiot ovat huomattavan laajat (Kuva 2) ja oirekuva on vaihtelevampi lievästä huimauksesta aina akutisoituneeseen päänsärkyyn. Syynä LOVA-tautiin voi olla esimerkiksi akveduktistenoosi, jonka ensisijainen hoito on, suntin sijaan, endoskooppinen kolmannen aivokammion pohjan puhkaisu. Nimestään huolimatta LOVA-tyyppinen taudinkuva saatetaan todeta myös lapsilla (Kuva 2). Mikäli kyseessä on täysin oireeton sattumalöydös (MK) aikuisella, ei nykykäsityksen mukaan olisi aihetta neurokirurgiseen hoitoon.

Oirekuva

NPH-taudin tyyppisiä ensioireita ovat tasapaino- ja kävelyvaikeudet, joille kuvaavaa on tunne jalkojen tottelemattomuudesta (15,16). Jalat tuntuvat liimautuvan lattiaan, askel lyhenee ja kävelystä tulee leveäraiteista, kävelyn arvio onkin keskeinen osa kliinistä erotusdiagnostiikkaa (17). Lopulta potilas voi joutua täysin autettavaksi. Toinen tyyppioire on tiedonkäsittelykyvyn eli

kognitiivisen tason lasku, joka voi olla laaja-alaista, käsittäen tapahtumamuistin ja toiminnan ohjauksen häiriöitä ja potilailla esiintyy myös psykomotorista hidastumista (18). Muistihäiriö ensioireena tai selkeästi pääasiallisena oireena viittaa yleensä muuhun muistisairauteen. Ns. oiretriadin kolmas, usein myöhäisin, oire on virtsainkontinenssi. Se alkaa tyypillisesti tihentyneenä virtsaamistarpeena (urge) ja voi paheta lopulta täydelliseksi inkontinenssiksi. Lisäksi voi olla ulosteinkontinenssia (19). NPH-taudin oirekuva on usein selvästi klassista oiretriadia laajempi, sisältäen mm. huimausta, päänsärkyä ja erilaisia psyykkisiä oireita (20). Neuropsykiatriset oireet, kuten depressio ja apatia, ovat varsin yleisiä oheisongelmia (20,21) eivätkä ne sunttihoiton myötä välttämättä lieviy (21). Skitsofreniapotilailla NPH-tauti saattaa olla yliedustettuna (22). Heillä oiretriadi voisi liittyä neuroleptihoitoon ja aivojen mahdolliseen rappeutumiseen. Mikäli oiretriadi ei lieviy neuroleptilääkityksen vähentämisellä eikä sille löydy muuta ilmeistä syytä, aivojen MK-kuvaus ja neurologin konsultaatio voivat olla aiheellisia.

Kuvantaminen

Aivojen MK-kuvaus on diagnostiikan kulmakivi ja TT-kuvaukseen verrattuna ylivoimainen, antaen paremman käsityksen myös erotusdiagnostisista sairauksista. NPH-tautiin viittaavia MK-löydöksiä ovat: aivokammioiden laajentuminen (Evansin indeksi $> 0,3$; Kuva 1D) (23); pienentynyt aivokammioikulma koronaalileikkeestä isoavojen takaliittimen (commissuura posterior) kohdalla < 90 astetta (24; Kuva 1E-F) tai aivokurkiaisien keskikohdalla < 123 astetta (25); ja erotuksena muiden aivorappeumasairauksien aiheuttamasta aivoatrofiasta parasagittaalisten uurteiden tiiviyys suhteessa aivokammiokokoon (26; Kuva 1A-C). Laajentuneet Sylviusuksen uurteet (ns. DESH eli disproportionately enlarged sylvian fissures) (27,28) ja muut yksittäiset laajentuneet kortikaaliset likvoritilat voivat aivoatrofian sijasta liittyä NPH-tautiin, kun parasagittaaliset sulkukset ovat tiiviit. Kallonsisäisen paineen kohotessa kallionpohjan likvoritilat tyypillisesti pienentyvät, mutta NPH-taudissa ne voivat laajentua (26). Jos kliininen kuva ja MK-löydökset sopivat NPH-tautiin, Alzheimerin tautiin (AT) viittaava hippokampusatrofia (26) tai verisuoniperäiset rappeumamuutokset (29) eivät poissulje mahdollisuutta hyötyä sunttihoitosta. Hydrokefaliassa isoavokammioiden temporaalisarvet tyypillisesti laajentuvat ja voivat antaa virheellisen kuvan hippokampusten koosta (26). Aivokammioiden viereisiä verisuoniperäisiä rappeumamuutoksia (Kuva 3) voi joskus olla hankala erottaa hydrokefaluksen aiheuttamasta aivoturvotuksesta, etenkin pelkän TT-kuvan perustella.

Diagnostiikan haasteet

NPH-diagnoosi perustuu tyypilliseen oirekuvaan ja kuvantamislöydöksiin. Kansainvälisen hoitosuosituksen mukaan (30) voidaan käyttää jaottelua epätodennäköinen, mahdollinen ja todennäköinen. Oireiden lievittyminen likvorin koepiston myötä auttaa tunnistamaan sunttihoitosta hyötyviä NPH-potilaita (Taulukko 1) mutta ei korvaa muuta erotusdiagnostiikkaa (Taulukko 2). Likvorin dynamiikan tutkiminen voi varmentaa diagnoosia ja helpottaa hoitovasteen ennustamista. Testien suorittamiseen ja tulkintaan ei kuitenkaan ole yksiselitteistä konsensusta ja niiden negatiivinen ennustearvo on rajallinen, joten ne soveltuvat melko huonosti poissulkuun. Täsmällisten hoitokriteereiden puuttuessa käytännöt vaihtelevat.

Hoito

Ainoa tehokkaaksi todettu hoito NPH-tautiin on likvorisuntti. Huolellisesti valituista potilaista jopa neljä viidestä hyötyy merkittävästi (31). Kävelyvaikeudet lievittyvät yleensä eniten ja parhaimmillaan vuodepotilaskin voi kuntoutua omatoimisesti liikkuvaksi. Virtsainkontinenssi voi parantua lähes täysin. Kognitiiviset ongelmat, jos ne eivät ole liian vaikeita tai johdu muusta aivorappeumasairaudesta, voivat korjaantua merkittävästi ja toipuminen edistyä usean kuukauden ajan sunttileikkauksen jälkeen (18). Valitettavasti vuosien kuluessa usein oireisto uudelleen vaikeutuu. Hoitovaste on sitä parempi mitä varhaisemmassa vaiheessa likvorisuntti asetetaan. Mitä pidemmälle oireet ovat edenneet, sitä heikommalle tasolle potilaat keskimäärin jäävät (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 vakavimmillaan voi johtaa kuolemaan (33). Erityisessä riskissä ovat potilaat, joilla on jatkuvan

antikoagulaatiohoidon tarve, esim. sydämen keinoläpän vuoksi. Suntti-infektion riski (esim. meningiitti, ventrikuliitti tai peritoniitti) on keskimäärin 2-5% (34). Suntti-infektio edellyttää kontaminoituneen laitteiston poistoa. Krooninen subduraalihakematooma on melko yleinen komplikaatio, mutta se yleensä korjaantuu suntiläpän paineasetusten säädöllä ja sen riskiä voidaan vähentää sopivalla läppävalinnalla (35). Teknologian kehittyessä mm. integroitujen paineantureiden myötä, hoitotulokset saattavat edelleen parantua (36).

NPH-potilailla sunttihoidon riskit voivat ylittää hyödyt, mikä korostaa potilasvalintaa. NPH-diagnoosia varmentavat testit, kuten likvorin koepoisto, likvoripaineen mittausta aivokammioista tai spinaaliskanavasta sekä likvorikierron dynamiikkaa tutkiva infuusiotesti, omaavat kohtalaisen hyvän positiivisen ennustearvon. Toisaalta negatiivinen testitulos missään niistä ei täysin sulje pois mahdollisuutta hyötyä sunnista. Paras ennustearvo lienee pitkäkestoisella (3-5 päivää) likvorin poistotestillä, mutta se on myös työläin (15,37). Käytännöllisintä on aloittaa likvorin kertapoistolla (tap-testi) ja siirtyä sitten työläämpiin testeihin, jos tap-testin tulos on epäselvä.

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. Toisaalta potilas voi kokea, että sunnista on hyötyä, mutta kokonaisuutena elämänlaatu ei parane todennäköisesti muista sairauksista tai toimintakykyä rajoittavista tekijöistä johtuen (21). iNPH itseksensä aiheuttaa tiedonkäsittelyn heikentymistä ja voi johtaa dementoitumiseen. Alzheimerin tauti (AT) ja verisuoniperäinen kognitiivinen heikentyminen ovat kuitenkin varsin yleisiä oheissairauksia. Ne voivat osaltaan selittää etenevää muistivaikeutta, kun tiedonkäsittelyn vaikeudet lisääntyvät hoidosta huolimatta enemmän kuin liikkumisvaikeus (11). Hoitovasteen arvioissa ja seurannassa on kiinnitettävä huomio iNPH-taudin oirekokonaisuuteen. Jos hoitovaste sunnille on liikkumisen osalta selkeä mutta kognitiivisten oireiden osalta vaatimaton tai liikkumiskyky säilyy mutta muistivaikeus etenee, on todennäköisesti kyseessä samanaikainen muu aivorappeumasairaus esimerkiksi AT, joka on myös hoidettava asianmukaisesti. Erotusdiagnostiikassa voi auttaa kliinisen kuvan ja tiedonkäsittelyä kuvaavan testin (CERAD ja usein erotusdiagnostiikassa vaaditaan myös neuropsykologinen tutkimus) lisäksi pieni aivokuuriopsia (Kuva 4) sunttileikkauksen yhteydessä otettuna (4) tai likvorin AT merkkiaineet (38). Huomioiden, että motoristen ongelmien lisäksi lähes kaikilla iNPH potilailla on tiedonkäsittelyongelmia lievempänä tai vaikeampana ja sunttihoidosta hyötyneistä lähes puolet dementoituu viiden vuoden seurannassa (11), suositetaan suntattujen iNPH potilaiden säännöllistä seuranta. Seuranta suositetaan tehtäväksi asiantuntijalääkärin toimesta muistipoliklinikalla (Taulukko 1). Kyse ei ole kuitenkaan kovin suuresta potilasryhmästä (KYS ERVA-alueella noin 50 sunttia /v) ja iNPH:n lisäksi potilailla esiintyy usein muita neurologisia neurodegeneratiivisia sairauksia, joiden tunnistaminen voi olla haasteellista. On huomattava, että toisin kuin akuutissa hydrokefaliassa ja pienillä lapsilla (Kuva 5) aivokammio koko ei useinkaan pienene (aivojen komplianssi on jo peruuttamattomasti alentunut) sunttihoidon myötä vaikka oireet lievittyisivätkin eikä sen perusteella voi siten välttämättä päätellä toimiiko suntti vai ei. Sunnin toiminta voidaan varmistaa esim. infuusiotestillä (39).

Patofysiologia (Kuva 6)

Idiopaattisen NPH-taudin spesifiseen etiologiaan viittaa se, että noin 15%:lla potilaista on iNPH-tautia tai selkeästi siihen viittaavia oireita suvussa, ja erityisesti esiintyminen identtisillä kaksosilla (6). Japanissa löydetty toistojaksovariaatio *SFMBT1*-geenissä (40) on toistettu suomalaisilla ja norjalaisilla potilailla (Korhonen ym. lähetetty julkaistavaksi). Omassa tutkimuksessa olemme sekvensoineet tunnetut Alzheimerin taudin riskigeenit, ja niistä *NME8* geenin alleelinen variaatio näyttäisi liittyvän iNPH-tautiin. *NME8* voi vaikuttaa värekarvojen (cilia) toimintaan (41), ja *SFMBT1* ilmenee aivokammioiden seinämissä ja suonipunoksissa (pleksus koroideus). Niiden toiminnan häiriöt saattavat selittää häiriintynyttä likvorikiertoa iNPH-taudissa. Alzheimerin taudin neuropatologisia muutoksia, etenkin β -amyloidin ($A\beta$) kertymiä, todetaan jopa puolella iNPH-potilaiden aivokuuriopsioista (4). $A\beta$ kertymät, etenkin yhdessä fosforyloituneen taun kanssa, ennustavat samanaikaista tai erotusdiagnostista Alzheimerin tautia (4). Toisaalta iNPH-taudilla voi

olla vaikutusta A β -metaboliaan, ja se saattaisi selittää Alzheimerin taudin esiintyvyyttä iNPH-potilailla (42). Aivojen glymfaattisen kierron häiriö saattaa olla vaikuttava tekijä iNPH-taudin synnyssä (43).

Lopuksi

Neurologisen diagnoosin täsmentämiseksi ja iNPH-tautiin liittyvien neurobiologisten muutosten selvittämiseksi olisi tärkeätä tehdä menehtyneille iNPH-potilaille neuropatologisia ruumiinavauksia, joissa tehdään systemaattinen aivonäytekeräys, mukaan lukien aivokalvot. Aivobiopsia sunnin asettamisen yhteydessä on ainutlaatuinen tutkimusikkuna muihin mahdollisiin samanaikaisiin aivorappeumasairauksiin. Diagnostiset aivobiopsiat tukisivat ainutlaatuisesti biologisesti kohdennettujen hoitojen kliinisiä tutkimuksia. Neuropatologisten muutosten (esimerkiksi β -amyloidikertymät) perusteella voidaan valita juuri oikeat potilaat lääkemolekyylien testaamiseen. Hydrokefaluspotilaiden seurantaan ja hoidon kehittämistä ja laadunvarmistamista varten Suomeen tulisi perustaa Ruotsin ja Britannian mallin mukaisesti kansallisesti koordinoitu hydrokefalusrekisteri. Erityisen tärkeätä olisi, että suntiläpän tyyppi ja sen paineasetukset, myös seurannan kuluessa, olisivat potilaan ja hoitavien lääkärin tarkastettavissa.

Ydinasiat

- *Muista epäillä, jos lieviäkin tasapaino/kävelyvaikeuksia, kognitiivisia ongelmia ja/tai urge/inkontinenssi, joille ei ole todettavissa muuta ilmeistä selitystä.
- *Ensin neurologille tai geriatriille – monet tärkeimmistä erotusdiagnostisista sairauksista ovat iNPH:ta yleisempiä tai voivat esiintyä iNPH:n ohella.
- *Aivojen kuvantaminen (ensisijaisesti MK) on diagnostiikan kulmakivi.
- *Neurokirurgi asentaa suntin arvioituaan potentiaaliset hyödyt riskejä suuremmiksi.
- *Hoitopäätöksen tueksi käytettävistä ennusteellisista testeistä ei ole yksiselitteistä konsensusta.
- *iNPH on etenevä aivoja rappeuttava sairaus ja hyvästäänkin sunttihoitovasteesta huolimatta suositellaan elinikäistä seuranta neurologin, geriatriin tai muistisairauksiin perehtyneen yleislääkärin toimesta.
- *Epäiltäessä suntin toimintahäiriötä tai komplikaatiota, on tehtävä (tarvittaessa päivystyksellisesti) TT tai MK ja tarvittaessa konsultoitava neurokirurgia.

Lyhenteet

DESH: disproportionately enlarged sylvian fissures

iNPH: idiopaattinen normaalipaineinen hydrokefalia

sNPH: sekundaarinen normaalipaineinen hydrokefalia

LOVA: long-standing overt ventriculomegaly in adults

TDP-43: TAR-deoksiribonukleiinihappoon sitoutuva 43 kilodaltonin kokoinen proteiini

Viitteet

1. 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.
2. Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, ym. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review. *Neurosurg Focus* 2016;41:E6.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Huovinen J, Kastinen S, Komulainen S, ym. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 2016;368:11-8
7. Pyykkö OT. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a study of epidemiology, genetics, and cerebrospinal fluid. Itä-Suomen yliopisto, 2016 <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2060-7>.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, ym. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol* 2017;82:503-13.
13. Oi S, Shimoda M, Shibata M, ym. Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. *J Neurosurg* 2000;92(6):933-40
14. Ibáñez-Botella G, González-García L, Carrasco-Brenes A, ym. LOVA: the role of endoscopic third ventriculostomy and a new proposal for diagnostic criteria. *Neurosurg Rev* 2017;40:605-11.
15. Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract* 2013;3:375-85.
16. Leinonen V, Koivisto A: Normaalipaineinen hydrokefalia, Muistisairaudet (Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soinen H: toim.), Kustannus Oy Duodecim, 2015.

17. Kaakkola S. Poikkeava kävely. *Duodecim* 2018;134:1017-25.
18. 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.
19. Savolainen S. Normaalipaineinen hydrokefalia. *Duodecim* 2008;124:279-83.
20. 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.
21. Junkkari A. Health-related quality of life in persons with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Itä-Suomen yliopisto, 2018 <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2713-2>.
22. Vanhala V, Junkkari A, Korhonen VE, ym. Prevalence of Schizophrenia in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery* 2018 May 8. doi: 10.1093/neuros/nyy147. [Epub ahead of print].
23. 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.
24. 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.
25. Cagnin A, Simioni M, Tagliapietra M, ym. A Simplified Callosal Angle Measure Best Differentiates Idiopathic-Normal Pressure Hydrocephalus from Neurodegenerative Dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;46:1033-8
26. Kojoukhova M. Radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus – associations with diagnosis, intracranial pressure, brain biopsy findings and mortality. Itä-Suomen yliopisto, 2018 <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2788-0>.
27. 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.
28. 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.
29. Tisell M, Tullberg M, Hellström P, ym. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg* 2011;114:1432-8.
30. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, ym. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:S4-16.
31. 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.
32. Andrén K, Wikkelsø C, Tisell M, ym. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:806-10.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Antes S, Stadie A, Müller S, ym. Intracranial Pressure-Guided Shunt Valve Adjustments with the Miethke Sensor Reservoir. *World Neurosurg* 2018;109:e642-e650.
37. Wikkelsø 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.
38. Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, ym. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology* 2012;78:1568-75.
39. 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.
40. Sato H, Takahashi Y, Kimihira L, ym. A Segmental Copy Number Loss of the SFMBT1 Gene Is a Genetic Risk for Shunt-Responsive, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH): A Case-Control Study. *PLoS One* 2016;11:e0166615.
41. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. *Handb Clin Neurol* 2017;145:39-50.
42. Laiterä T. Deciphering potential factors affecting β -amyloid pathology in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Itä-Suomen yliopisto, 2016 <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-2296-0>.
43. Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2017;140:2691-705.
44. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 27.1.2017]. www.kaypahoito.fi.
45. 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.
46. Timed "Up & Go" -testi. Toimija-tietokanta. Helsinki. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014. www.thl.fi/toimia/tietokanta/mittariversio/153.

Taulukko 1 iNPH-potilaan hoitopolku

*Yleislääkäri – perustutkimukset (ml. CERAD-testi, arjen toimintakyky [ADCS-ADL (44)]), lähete neurologille (tai geriatrialle mikäli >65v ja muisti pääasiallinen oire), huolellinen sukuanamneesi neurologisista ja psyykkisistä sairauksista ja oireista voi nopeuttaa oikeaan diagnoosiin pääsemistä ja auttaa tunnistamaan iNPH-tauti mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

*Neurologi – erotusdiagnostiikka ja aivojen kuvantaminen (MK ensisijainen sisältäen sagittaalisuunnan T1-3D-kuvat ja aksiaalisen T2- ja FLAIR-sekvenssin), lähete neurokirurgille mikäli muut oireita selittävät tekijät on poissuljettu, potilaan yleiskunto sallii yleisanestesian ja potilas on halukas mahdolliseen sunttihoitoon

*Neurokirurgi – arvio sunttihoidon hyödyistä ja riskeistä, tarvittaessa tarkentavat tutkimukset (HUOM! positiivinen testitulos ennustaa suntista hyötymistä mutta negatiivinen tulos ei täysin poissulje) kuten kävelynopeuden tai Timed Up & Go (TUG) testin (45,46) paraneminen vähintään 20% likvorin kertapoiston (tap-testi: kävelynopeus vähintään 10 metrin matkalla tai TUG ennen lannepistoa (20-50 ml likvoria) ja vähintään tunti sen jälkeen), likvorin pidempiaikaisen poiston jälkeen tai likvoridynamiikan tutkimus (infuusiotesti)

*Sunttihoito (ventrikuloperitoneaalinen, ventrikuloatriaalin tai lumboperitoneaalinen) – ensisijaisesti säädettävä sunttiläppä (vähentää korjausleikkausten tarvetta ja saattaa parantaa myös hoitovastetta, läppää voi säätää myös asian perehtynyt neurologi, yliveto-oireet melko yleisiä, toisaalta vuosien varrella hoitovaste usein heikkenee ja potilas voi hyötyä alkuvaihetta matalammasta paineasetuksesta), erotusdiagnostinen aivobiopsia aivokammiokatettrin punktiopaikasta suositeltava

*Potilaan seuranta neurologin, geriatriin tai muistisairauksiin perehtyneen yleislääkärin toimesta – vuosittain tehtävä CERAD testi on suositeltava. Mikäli suntista ei ole apua tai oireet alkavat uudelleen vaikeutua, on syytä harkita (pään kuvantamisen jälkeen) läpän paineasetuksen laskemista tai suntin toiminnan testaamista (esim. infuusiotesti; suntografiaa ei sen epäluotettavuuden vuoksi suositella). iNPH:ssa aivokammio koko ei useinkaan pienene suntin myötä, joten sen perusteella ei välttämättä voi päätellä suntin toimivuutta. Muut neurodegeneratiiviset oheissairaudet on pyrittävä tunnistamaan mahdollisimman varhain ja hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti.

Taulukko 2 iNPH:n erotusdiagnostiikka

*Muut muistisairaudet kuten Alzheimerin tauti (AT), vaskulaarinen kognitiivinen heikkenemä (VaD), otsa-ohimolohkorappeumat (FTD), monisysteemiatrofia (MSA)

*Muistiongelman ensimmäisenä ja pääasiallisena oireena viittaa yleensä muuhun kuin iNPH-tautiin

*iNPH-tauti voi olla osana sekamuotoista dementiaa ja jotkut potilaat saattavat ainakin lyhytaikaisesti hyötyä suntista huolimatta samanaikaisesta muusta muistisairaudesta

*Laajentuneet Sylviusuksen uurteet voivat viitata aivoatrofian sijasta NPH-tautiin mikäli parasagittaaliset uurteet ovat tiiviit.

*Spinaalisten oosi ja spinaalinen tuumori

*Koko rangan MRI-tutkimus

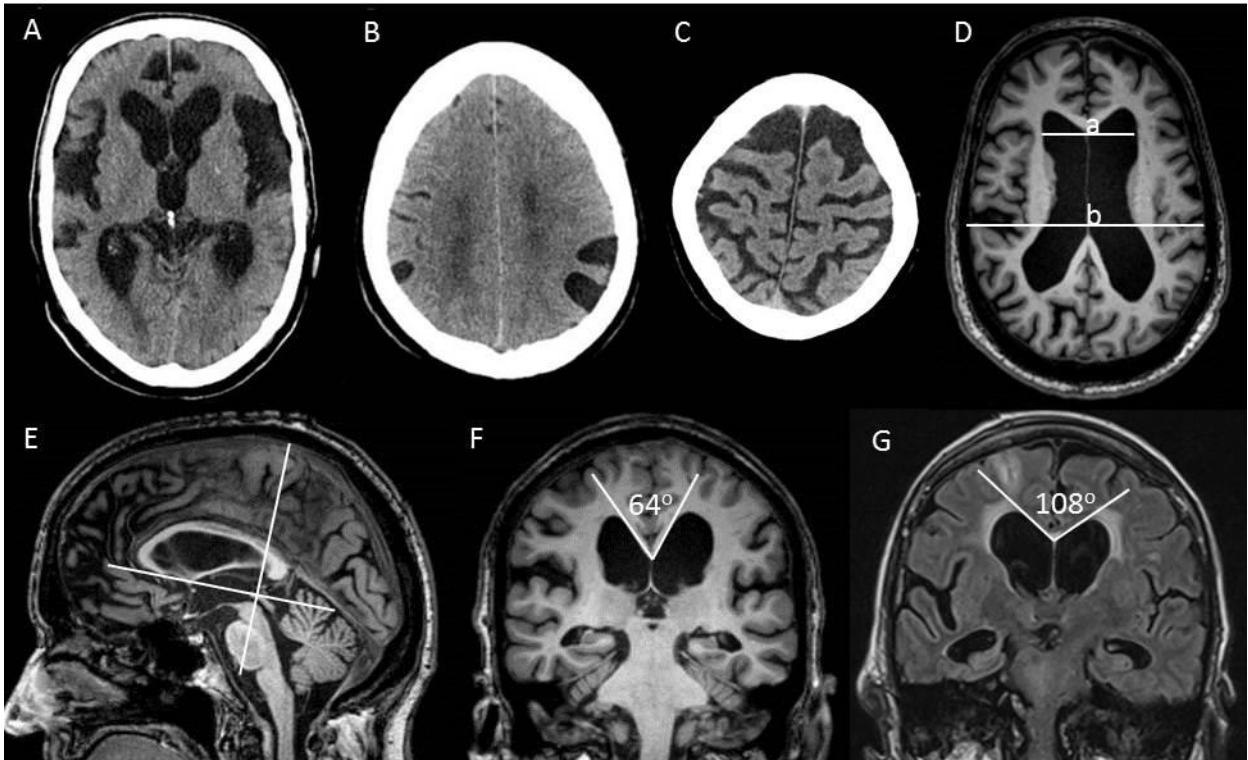
*Urologiset ja gynekologiset syyt inkontinenssin taustalla

*Muut hydrokefaaliset syyt

*LOVA ja akveduktistenoosi (endoskopia ensisijainen hoito)

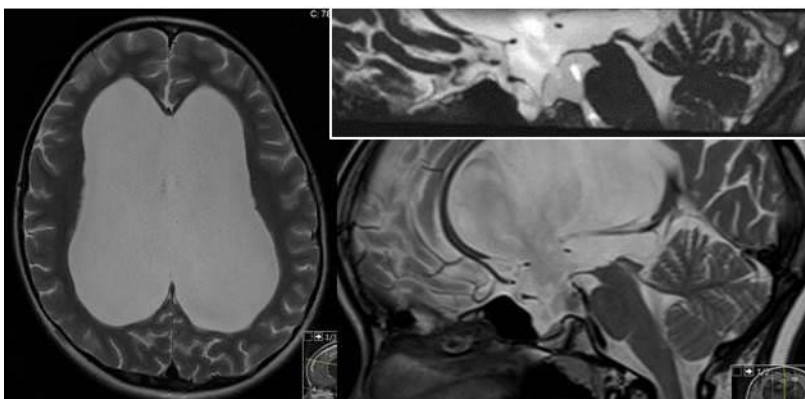
Kuva 1

NPH-taudille tyypisesti laajentuneet aivokammiot ja laajentuneet Sylviusen uurteet (A), laajentuneita kortikaalisia likvortiloja ja tiivistyneet parasagittaaliset uurteet (B) erotuksena muille aivorappeumasairauksille tyypillisistä väljistä parasagittaalisista sulkuksista (C) TT-kuvissa. Aivokammioiden laajentumista voidaan arvioida Evansin indeksillä (EI), joka lasketaan jakamalla frontaalisten sivuaivokammioiden suurin leveys (a) kallon sisäisen tilan suurimmalla leveydellä (b), tällä potilaalla ~0,4 (D). Aivokammiokulman mittaaminen (E-G) magneettikuvassa, NPH-taudille tyypillinen pienentynyt kulma (F).



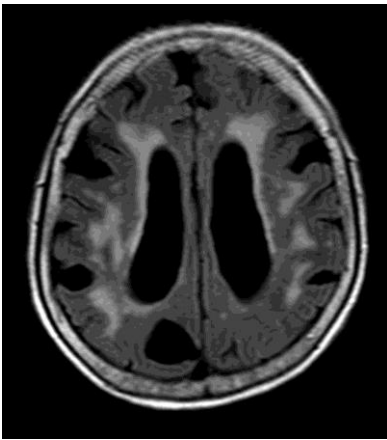
Kuva 2

Akveduktistenoosin aiheuttama LOVA-tyyppinen hydrokefalia noin 10-vuotiaalla lapsella. Kolmannen aivokammion etuosan puhkaisun jälkeen päänsärky ja huimausoireet helpottuivat mutta aivokammiokoko ei enää merkittävästi muuttunut.



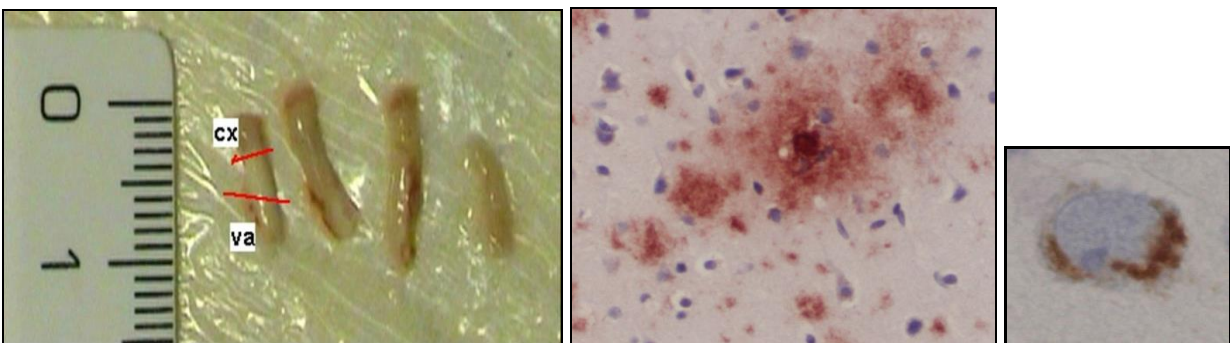
Kuva 3

Laaja-alaisia vaskulaarirappeumaan liittyviä muutoksia (Fazekas luokka 3) iNPH potilaalla, jotka voidaan erottaa likvorin aivokudokseen tiikkumisen aiheutumasta periventrikulaarista harventumisista, jotka painottuvat sivuaivokammioiden etu- ja takasarviin.



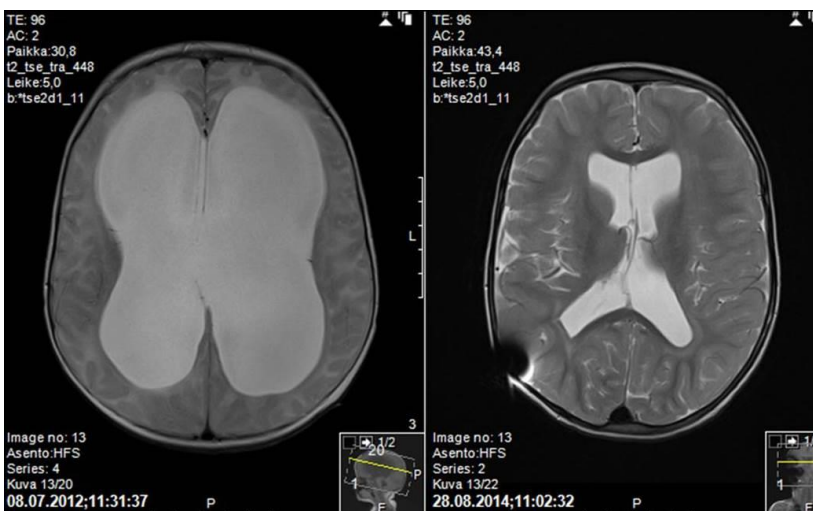
Kuva 4

Diagnostinen aivobiopsia (A) suuttikatetrin punktiokohdasta, josta voidaan rutiinisti tehdä esim. HE (Hematoxyliin-eosin), Alzheimerin taudin riskiin liittyvät β -amyloidi (B) ja tau (C), yleiseen aivorappeumaan liittyvä p62 sekä otsaohimolohkorappeumapatologiaan liittyvä TDP-43 värjäykset.



Kuva 5

Lapsen aivokammiot ennen sunttia ja 2 vuotta suntin jälkeen. Asianmukainen ja riittävän varhainen hoito turvaa osaltaan keskushermoston normaalin kehityksen.



Kuva 6

NPH-taudin oletettu patofysiologinen kaskadi (41).

