

Riikka Muje

Hoitopääsyyviiveiden vaikutus varhaisen  
aivovaurion esiintymiseen aneurysmaattisen  
lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneilla  
potilailla Tyksin erityisvastuualueella aikavälillä  
6/2017–6/2018

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Riikka Muje

Hoitopääsyyviiveiden vaikutus varhaisen  
aivovaurion esiintymiseen aneurysmaattisen  
lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneilla  
potilailla Tyksin erityisvastuualueella aikavälillä  
6/2017–6/2018

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2021

Vastuuhenkilöt: Timo Laitio ja Melissa Rahi

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta

MUJE, RIIKKA: Hoitopääsyyviiveiden vaikutus varhaisen aivovaurion esiintymiseen aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneilla potilailla Tyksin erityisvastuualueella aikavälillä 6/2017–6/2018

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 29 s.  
Anestesiologia ja tehohoito  
Maaliskuu 2021

---

Lukinkalvonalainen verenvuoto on vakava valtimoperäinen aivoverenvuoto. Spontaaneista lukinkalvonalaisista aivoverenvuodoista noin 80 % on aneurysmaattisia. Lukinkalvonalainen verenvuoto on yleisimmin työikäisten sairaus, joka aiheuttaa paljon pitkiä tehohoitajaksoja, pysyvää toimintakyvyn häiriötä ja kuolemia muihin aivoverenkiertohäiriöihin verrattuna nuoremmille potilaille. Tämä tekee lukinkalvonalaisesta verenvuodosta yhteiskunnallisesti merkittävän sairauden. Suomessa lukinkalvonalaisen verenvuodon ilmaantuvuus on maailman korkeimpia. Akuuttihoito nopea aloittaminen ja vuotaneen aneurysman nopea sulkeminen joko kirurgisesti tai suonensisäistä menetelmää käyttäen ovat tärkeitä paremman toipumisen ja toiminnallisen lopputuloksen mahdollistamiseksi. Tämän tutkimus selvittää lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneiden potilaiden hoitopääsyyviiveitä Turun yliopistollisen keskussairaalan eli Tyksin erityisvastuualueella ajanjaksolla 6/2017–6/2019. Lisäksi tutkimus tarkastelee näiden viiveiden yhteyttä varhaisen aivovaurion ilmenemiseen. Aiempia tutkimuksia, ja siten tarkkaa tietoa näistä viiveistä Tyksin erityisvastuualueella, ei ole.

Tutkimusaineisto kerättiin Tyksin sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Mukaan tutkimukseen otettiin kaikki aikavälillä 6/2017–6/2018 aneurysmaattisen SAV:n sairastaneet potilaat, joiden hoito toteutettiin kokonaisuudessaan Tyksin erityisvastuualueella.

Tutkimuksessamme varhainen aivovaurio todettiin 46,4 %:lla niistä potilaista, joilta varhaista aivovauriota voitiin arvioida. Viive alkukoireista terveydenhuollon kontaktiin oli 57,6 %:lla potilaista alle tunnin. Viive terveydenhuollon kontaktista ensimmäiseen pään TT-kuvaan oli keskimäärin 90 minuuttia ja aneurysman sulkueen keskimäärin 861 minuuttia. Merkitsevää tilastollista yhteyttä näiden viiveiden ja varhaisen aivovaurion ilmenemisen välillä ei havaittu. Jatkotutkimuksia aiheesta tarvitaan.

Asiasanat: aneurysmaattinen lukinkalvonalainen verenvuoto, hoitopääsyyviive, varhainen aivovaurio



## Sisällysluettelo

1.	JOHDANTO.....	1
2.	LUKINKALVONALAINEN VERENVUOTO.....	3
	2.1. Riskitekijät.....	3
	2.2. Oireet ja löydökset.....	3
	2.3. Diagnostiikka .....	4
	2.4. Vauriomekanismit aivoissa.....	5
	2.4.1. Varhainen aivovaurio .....	5
	2.4.2. Myöhäinen aivoiskemia .....	8
	2.5. Hoito.....	9
	2.5.1. SAV-potilaan hoitoketju .....	9
	2.5.2. SAV-potilaan perushoito.....	10
	2.5.3. Muita SAV-potilaan hoidossa huomioitavia tekijöitä .....	11
	2.5.4. Aneurysman sulku.....	13
3.	TUTKIMUKSEN TARKOITUS .....	14
4.	AINEISTO JA MENETELMÄT .....	15
	4.1. Aineisto.....	15
	4.2. Tarkasteltavat muuttujat .....	15
	4.3. Varhaisen aivovaurion kriteerit .....	16
	4.4. Tilastollinen analyysi .....	17
5.	TULOKSET .....	18
	5.1. Hoitopääsyviiveet .....	18
	5.2. Varhainen aivovaurio .....	18
	5.3. Hoitopääsyviiveiden yhteys varhaisen aivovaurion esiintymiseen .....	18
6.	YHTEENVETO .....	21
	6.1. Pohdinta .....	21
	6.2. Johtopäätökset.....	24
	LÄHTEET .....	25
	LIITTEET .....	30

## 1. JOHDANTO

Lukinkalvonalainen verenvuoto (subaraknoidaalivuoto, SA-vuoto, SAV) on vakava valtimoperäinen aivoverenvuoto ja lääketieteellinen hätätilanne. Siinä aivovaltimon repeämän seurauksena valtimoveri pääsee äkillisesti paineella purkautumaan lukinkalvonalaiseen aivo-selkäydinnestetilään eli likvortilaan ja joissain tapauksissa myös aivokudokseen tai aivokammioihin. Lukinkalvonalainen verenvuoto voi olla traumaattinen tai spontaani. Spontaaneista lukinkalvonalaisista verenvuodoista noin 80 % on aneurysmaattisia, jolloin vuodon taustalla on puhjennut verisuonipullistuma eli aneurysma.<sup>1,2</sup>

Maailmalla SAV:n ilmaantuvuus on keskimäärin noin 9/100 000.<sup>3</sup> Suomessa se on ollut Japanin ohella maailman korkeimpia, noin 20/100 000.<sup>3,4</sup> Aivoverenkiertohäiriöiden yleinen ilmaantuvuus korkean tulotason maissa, joihin Suomikin kuuluu, on laskenut 42 % vuosina 1970–2008. Sen sijaan SAV:n ilmaantuvuus on kuitenkin pysynyt melko tasaisena tai laskenut vain vähän. Selittäväksi tekijäksi SAV:n ilmaantuvuuden maltillisemmalle laskulle on ehdotettu ainakin SAV:n muita aivoverenkiertohäiriöitä vahvempaa geneettistä taustaa ja yhteisten aivoverenkiertohäiriöriskitekijöiden, kuten tupakoinnin lopettamisen ja kohonneen verenpaineen hoidon, erilaista vaikutusta ilmaantumiseen SAV:n erilaisesta patogeneesistä johtuen.<sup>3,5</sup>

Vain 1–10 % kaikista aivoverenkiertohäiriöistä on subaraknoidaalivuotoja.<sup>5</sup> Subaraknoidaalivuoto on kuitenkin sairautena yhteiskunnallisesti merkittävä. Se on yleisimmin työikäisten sairaus eli aiheuttaa pysyvää toimintakyvyn haittaa ja kuolemia muihin aivoverenkiertohäiriöihin verrattuna nuorille potilaille. Vaikka SAV-potilaat ovat keskimäärin nuorempia kuin muissa aivoverenkiertohäiriöissä, kasvaa myös SAV:n ilmaantuvuus iän myötä.<sup>3,6</sup> SAV-potilaat vaativat lähes aina tehohoitoa. Tehohoito on kallista ja hoitajaksot SAV-potilailla usein pitkiä. Epäsuoria kuluja yhteiskunnalle aiheuttaa myös työikäisten SAV-potilaiden kyvyttömyys palata ansiotyöhön.<sup>7</sup> Arviot SAV-potilaiden kuolleisuudesta vaihtelevat suuresti tutkimuksesta riippuen, mutta maailmanlaajuisesti kuolleisuuden arvioidaan olevan 8–67 %. Kuolleisuus SAV:hen on vähentynyt hoitomenetelmien kehittymisen myötä, mutta edelleen Euroopassa kuolleisuudeksi arvioidaan 43–44 %.<sup>4,6,8,9</sup> SA-vuodosta selvinneillekin potilaille jää usein pitkäaikaista neuropsykologista oireistoa, kuten muistihäiriöitä, toiminnanohjauksen vaikeuksia, kielellisiä vaikeuksia, väsymystä, unihäiriöitä,

käyttäytymisen muutoksia, masennusta, ahdistusta ja vaikeuksia suoriutua päivittäisistä toiminnoista.<sup>2,6,10</sup> Jopa 35 % SAV:n sairastaneista raportoi elämänlaadun heikentyneen SAV:n myötä.<sup>11</sup> Eräässä pitkäaikaisselviytyjien toipumista kartoittaneessa tutkimuksessa toipumista havaittiin tapahtuvan jopa vuoden ajan. Lopulta 62 % aiemmin työssä olleista pitkäaikaisselviytyjistä pystyi palaamaan töihin.<sup>7</sup>

Vuotaneen aneurysman nopea sulkeminen joko kirurgisesti tai suonensisäistä menetelmää käyttäen on hyvin tärkeää aneurysmaattisen SAV:n alkuhoidossa. Näin estetään uusintavuoto ja mahdollistetaan parempi toipuminen ja toiminnallinen lopputulos. Akuuttihoito on tärkeä aloittaa mahdollisimman nopeasti uusintavuotoriskin pienentämiseksi ja kallonsisäisen paineen hallitsemiseksi: potilaan elintoiminnot pyritään stabiloimaan ja hengitys turvaamaan, verenpaineen hallinnassa pyritään välttämään ääriarvoja, sängynpäätyä kohotetaan 30–45 astetta ja kipulääkityksellä sekä sedaatiolla pyritään rauhoittamaan potilas.<sup>2,12,13</sup>

Sekä uusintavuoto että yli 72 tunnin viive aneurysman sulkemisessa ovat yhteydessä huonoon toipumiseen, vaikka osittain näyttö erityisesti hoitoviiveen vaikutuksesta SAV:sta toipumiseen onkin puutteellista.<sup>6,14,15,16,17</sup>

Tämä tutkimus selvittää lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneiden potilaiden hoitoonpääsyviiveitä Turun yliopistollisen keskussairaalan eli Tyksin erityisvastuualueella ajanjaksolla 6/2017–6/2019. Lisäksi tutkimus tarkastelee näiden viiveiden yhteyttä potilaiden kliiniseen vointiin 72 tunnin sisällä oireiden alusta. Aiempia tutkimuksia ja siten tarkkaa tietoa SAV-potilaiden hoitoonpääsyviiveistä Tyksin erityisvastuu- eli erva-alueella, johon kuuluvat Varsinais-Suomen, Satakunnan ja Vaasan sairaanhoitopiirit, ei ole. Tavoitteena on saada uutta tietoa SAV-potilaiden hoitoonpääsyviiveistä Tyksin erva-alueella ja tarkastella niiden taustatekijöitä sekä selvittää, korreloivatko pidemmät hoitoonpääsyviiveet varhaisen aivovaurion ilmentymiseen. Vaikka Vaasan sairaanhoitopiiri kuuluu Tyksin erva-alueeseen, kiireellisissä akuuttitilanteissa Vaasan keskussairaalan potilaat siirtyvät usein jatkohoitoon Tampereen yliopistolliseen keskussairaalaan eli Taysiin maantieteellisistä syistä johtuen.

## 2. LUKINKALVONALAINEN VERENVUOTO

### 2.1. Riskitekijät

Repeämättömiä aneurysmia on noin 2–3%:lla aikuisväestöstä ja kumulatiivinen riski aneurysman repeämälle on 30%.<sup>18,19</sup> Keskeisimpiä aneurysmaattisen SAV:n riskitekijöitä, joihin potilas voi itse vaikuttaa, ovat tupakointi, liiallinen alkoholinkäyttö ja korkea verenpaine.<sup>18,20,21</sup> Lisäksi SAV:n riski kasvaa iän myötä ja on eräissä populaatioissa suurempi naisilla erityisesti 50 ikävuoden jälkeen.<sup>3,4,18,20</sup> Aneurysman suuri koko lisää vuodon riskiä.<sup>18</sup> Joka kymmenes SAV-tapaus on familiaalinen eli geneettinen.<sup>22</sup> SAV:ssa riskitekijöiden vaikutus ilmaantuvuuteen voi olla vielä suurempi kuin muissa kardiovaskulaarisairauksissa.<sup>20</sup> SAV-riskin vähentämiseksi suositellaan korkean verenpaineen hoitoa, tupakoimattomuutta ja alkoholin liikakäytön välttämistä sekä kasvispitoista ruokavaliota. Tietyissä tilanteissa SAV-potilaan perheenjäsenten aneurysmaseulonnasta on hyötyä ja sitä voidaan harkita kansallisen sovitun kriteeristön mukaisesti.<sup>6</sup>

### 2.2. Oireet ja löydökset

SAV:n tyyppioire on äkillisesti sekunneissa tai minuuteissa alkava ”räjähtävä” päänsärky, jota potilaat kuvaavat usein elämänsä kovimmaksi päänsärkyksi. Noin kolmanneksella SAV-potilaista päänsärky jää ainoaksi oireeksi. Muita SAV:n mahdollisia oireita ovat pahoinvointi ja oksentelu, niskajäykkyys, valonarkuus, näköhäiriöt kuten kaksoiskuvat tai ruskeat pilkut näkökentässä, tajunnan tason muutokset, tajunnanmenetyt ja erilaiset neurologiset fokaalioireet. Nämä oireet eivät kuitenkaan ole SAV:lle tyypillisiä, vaan rajujenkin oireiden taustalla voi olla jokin muu syy, esimerkiksi hyvänlaatuinen räjähtävä päänsärky, lihasjännitys tai migreeni. SAV tulee kuitenkin aina poissulkea sitä epäillessä. Jopa 10–40 %:lla potilaista varsinaista SAV:tä edeltää varoitusvuoto ja siihen liittyen lievempi mahdollisesti päiviä jatkuva päänsärky 2-8 viikkoa aiemmin.<sup>1,6,23,24</sup> Lisäksi SAV:hen voi liittyä korkea verenpainetta, veren vähähappisuutta eli hypoksemiaa ja hapenpuutteen aiheuttamia, iskeemisiä EKG-muutoksia.<sup>1</sup>



### 2.3. Diagnostiikka

Kun epäily SAV:sta on anamneesin perusteella herännyt, on ensisijainen tutkimus pään natiivi tietokonekuvaus (pään tietokonetomografia eli pään TT) ilman varjoainetta.<sup>1,6</sup> Pään TT:n sensitiivisyys SAV:n diagnostiikassa on lähes 100%, mikäli se otetaan 6 tunnin sisällä oireiden alusta, mutta pään TT:n diagnostinen tarkkuus säilyy hyvänä 3 vuorokautta oireiden alusta. Tämän jälkeen pään TT-tutkimuksen sensitiivisyys SAV-diagnostiikassa laskee.<sup>6,25,26</sup> Mikäli pään natiivi-TT ei ole diagnostinen, ja kliininen epäily SAV:stä on vahva, tulee tämänhetkiseen näyttöön perustuvien hoitosuositusten mukaan edetä lumbaalipunktioon ja selkäydinnestenäytteeseen.<sup>2,6,23</sup> Lumbaalipunktion hyöty SAV:n diagnostiikassa on kuitenkin kyseenalainen, ja on myös esitetty että modernin pään natiivi-TT:n tarkkuus riittäisi yksinäänkin SA-vuodon poissulkuun erityisesti kun oireiden alusta on kulunut <6h.<sup>25,26,27,28</sup> Lumbaalipunktion luotettavuuteen vaikuttaa suuresti otetaanko lumbaalipunktio oikea-aikaisesti vähintään 6h mutta mieluiten 12h oireen alusta, jotta pistokseen liittyvä ei-SAV-peräinen veri eli artefaktaveri ei sekoittaisi diagnostiikkaa. Lisäksi tärkeää on säilöä näyte oikein jottei UV-säteily pääse hajottamaan bilirubiinia.<sup>1</sup> Pään magneettikuvauksen (magnetic resonance imaging, MRI) sensitiivisyys SAV-diagnostiikassa on akuutissa vaiheessa yhtä hyvä kuin pään TT:n. Erityisesti subakuutin ja kroonisen SAV:n toteamisessa MRI on kuitenkin pään TT:tä parempi.<sup>29,</sup>

30

Vaikka SAV:n tyypillinen oirekuva on tunnistettava, voivat oireet kuitenkin olla moninaisia ja muistuttaa esimerkiksi migreeniä tai jännityspäänsärkyä. Tämä asettaa haasteita diagnostiikalle.<sup>6, 17</sup> Tärkeintä SAV:n diagnostiikassa onkin muistaa epäillä sen mahdollisuutta potilaan päänsärlyn taustalla, ja ottaa pään TT riittävän matalalla kynnyksellä.<sup>2,17</sup>

Vuotaneen aneurysman toteamiseksi sekä oikean sulkutekniikan määrittämiseksi tehdään verisuonten tarkempana jatkotutkimuksena joko verisuonten varjoainetehosteinen tietokonekuvaus (TT-angiografia, CTA) tai perinteisempi verisuonten varjoainekuvaus (digitaalinen subtraktioangiografia eli DSA).<sup>1, 2, 6</sup>

## 2.4. Vauriomekanismit aivoissa

### 2.4.1. Varhainen aivovaurio

Varhainen aivovaurio (early brain injury, EBI) on 72 tunnin aikana lukinkalvonalaisesta verenvuodosta ilmenevä aivovaurio.<sup>13,31,32</sup> Aivovaurion kehittyminen alkaa heti akuutin SA-vuodon jälkeen, kun verta pääsee lukinkalvonalaiseen aivo-selkäydinnestetilään (subaraknoidaalitila, SA-tila). Veren määrä SA-tilassa on verrannollinen aneurysmarepeämän kokoon.<sup>33</sup> Minuuteissa kallonsisäinen paine (intracranial pressure, ICP) nousee. Syitä kallonsisäisen paineen nousulle ovat esimerkiksi aivoihin purkautuneen veren massavaikutus ja aivo-selkäydinnesteen kierron häiriö. Kallonsisäisen paineen nousun fysiologisena tarkoituksena saattaa osittain olla verenvuodon hillitseminen.<sup>32, 34, 35</sup> Toinen vuodon määrää vähentävä elimistön suojamekanismi on hetkellinen keskiverenpaineen lasku.<sup>33</sup> Kun keskiverenpaine laskee ja kallonsisäinen paine nousee, näiden erotusta ja aivoverenkierron riittävyttä kuvaava aivojen perfuusiopaine vastaavasti heikkenee. Kliinisesti aivoverenkierron hetkellinen riittämättömyys voi aiheuttaa synkope-oireen eli tajunnanmenetyskohtauksen.<sup>33,34</sup> Riittävän aivoperfuusion saavuttamiseksi keskiverenpaine nousee pian akuutin vuodon jälkeen, ja potilaat ovatkin usein hypertensiivisiä sairaalaan saapuessaan.<sup>1, 33</sup> Normaalitilanteessa aivoverenkierron säätelyssä on tärkeänä osana verisuonten itsesäätely eli autoregulaatio, joka pitää aivoperfuusion eli aivojen verenkierron vakiona riittävällä tasolla vaikka keskiverenpaine vaihtelisikin välillä 60-150 mmHg. SA-vuoto haittaa verisuonten itsesäätelyä, jolloin kontrollin puuttuessa kallonsisäinen paine voi päästä nousemaan hyvinkin paljon normaalia korkeammaksi. Kallonsisäisen paineen nousu heikentää aivoperfuusiota.<sup>32,34,36</sup> Pidempiaikainen aivoperfuusion heikkous voi aiheuttaa yleistyneen hapenpuutteen eli globaalin iskeemisen vaurion.<sup>34</sup>

Alkuvaiheen kallonsisäisen paineen nousu, aivoperfuusion lasku ja veren joutuminen aivokudokseen käynnistävät lisää varhaisen aivovaurion syntyyn myötävaikuttavia mekanismeja, joiden keskinäisiä suhteita ei täysin tunneta. Aivoiskemia käynnistää aivoissa erilaisia energiaa vaativia ohjelmoitua solukuolemaan johtavia eli apoptoottisia kaskadeja, jotka voivat aiheuttaa jopa tuhoisampaa vauriota kuin itse SA-vuoto. Aivoverisuonten pintasolujen eli endoteelin apoptoosi voi lisätä aivoverisuonten

supistusherkkyyttä suoraan ja toisaalta myös herkistämällä verisuonia niihin vaikuttavien aineenvaihduntatuotteiden vaikutuksille. Tämä voi lisätä myöhempää vasospasmiriskiä.<sup>33</sup>

Yksi varhaisen aivovaurion mekanismeista on aivoturvotus eli aivoödeema. Alkuvaiheen pään TT-kuvista 6–8 %:ssa havaitaan aivoödeemaa, ja seuraavien 6 vuorokauden aikana sitä kehittyy vielä 12 %:lle potilaista.<sup>32</sup> Aivoödeeman kehitys on siis bifaasinen eli kaksivaiheinen.<sup>33</sup> Alkuperäisen SA-vuodon jälkeinen aivoiskemia vahingoittaa aivokudoksen solujen Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-pumppuja, jolloin pumppujen toiminta ja siten aineiden diffuusio solukalvoilla häiriintyy. Näin muodostuu jo minuuteissa solujen iskeemisen vaurion synnyttämää sytogeenisia (sytotoksista) ödeemaa. Alkuperäisen SA-vuodon jälkeisten mekanismien on todettu lisäävän veri-aivoesteen läpäisevyyttä. Aivoiskemian käynnistämät apoptoottiset kaskadit vaurioittavat veri-aivoestettä myös akuutin vaiheen jälkeen, ja ovat siten vastuussa myöhäisestä veri-aivoesteen läpäisevyyden kasvusta. Veri-aivoesteen läpäisevyyden kasvu saa aikaan verisuoniperäistä eli vasogeenista turvotusta, kun neste pääsee siirtymään aivoverisuonista aivokudoksen solunulkoiseen tilaan.<sup>33,35</sup> Magneettikuvaustekniikalla on havaittu, että vasogeenista turvotusta on laajalti myös normaalilta vaikuttavilla aivoalueilla. Mitä enemmän verta kallon sisälle on vuodon yhteydessä joutunut, sitä enemmän vasogeenista turvotusta potilailla todettiin. Tämä voi viitata verituotteiden osuuteen veri-aivoesteen vaurioitumisessa. Sytotoksisen ödeeman määrä korreloi vakavampaan aivovaurioon. Tulovaiheen huonon kliinisen voinnin on puolestaan todettu olevan yhteydessä sekä voimakkaampaan vaso- että sytogeeneiseen ödeemaan.<sup>37</sup>

Potilailla, joilla todetaan varhainen aivovaurio, on myös havaittu veren korkeampia sytokiinitasoja elimistön tulehdusreaktioon sopien. Ainakin IL-10, IL-6 ja MIP1B-sytokiinit ovat yhteydessä varhaiseen aivovaurioon, ja niiden lisääntymisen taustalla ajatellaan olevan astrosyyttien ja mikroglia-solujen aktivaatio.<sup>38</sup> Lisäksi hyytymiskaskadi aktivoituu akuutin SA-vuodon jälkeen, mikä voi johtaa mikrotrombooseihin.<sup>13,15,32</sup>

Varhaisen aivovaurion tarkasta määritelmästä ei ole olemassa yksimielisyyttä. Yleisesti varhaisen aivovaurion määrittelyssä käytetään sekä kliinisiä että radiologisia kriteerejä.<sup>13</sup> Oleellinen kliininen kriteeri on potilaan kliininen tila sisäänkirjaushetkellä.

Tämän arvioinnissa käytetään yleisesti Hunt & Hess - ja World Federation Neurosurgical Score -luokituksia. Näistä molemmissa luokka 4–5 luokitellaan huonoksi kliiniseksi tilaksi ja niiden katsotaan ennustavan varhaisen aivovaurion kehittymistä. Lisäksi hetkellinen tajunnanmenetys voi viitata suurempaan varhaisen aivovaurion kehittymisen riskiin.<sup>31</sup> Varhaisen aivovaurion osuuden arviointia sisäänkirjaushetken huonossa kliinisessä tilassa voi hankaloittaa mahdollinen aivo-selkäydinnestekierron häiriö, jonka asianmukaisen laukaisemisen myötä potilaan vointi voi nopeasti korjaantua, sekä mahdollinen edeltävä kouristus jonka jälkeen tajunnan korjaantuminen voi tapahtua hitaasti. Nämä tekijät voivat nostaa tulovaiheen luokitusta liian korkeaksi ja olla siten sekoittavia tekijöitä varhaisen aivovaurion diagnostiikassa. Lisäksi neurologisen tilan huononeminen voi viitata varhaiseen aivovaurioon, kun selkeää hoidettavaa syytä sille ei ole.

Radiologisessa kriteeristöissä on perinteisesti keskitytty aivojen sisäisen verenvuodon tai turvotuksen määrän arviointiin. Veren määrää aivoissa arvioivat Fisherin luokitus (FS) ja modifioitu Fisherin luokitus (mFS). Näissä subaraknoidaalivuodot jaetaan neljään eri luokkaan verikerroksen paksuuden ja kammioiden tai aivokudoksen sisäisen vuodon perusteella. Turvotuksen määrää arvioidaan GCE:n ja SEBES:in avulla. GCE eli Global Cerebral Edema kuvaa nimensä mukaisesti yleistynyttä aivoturvotusta. GCE:n kriteeristö pään TT-kuvassa täyttyy, mikäli hemisfääritason sulkukset ja basaalikisternat ovat täysin tai lähes täysin hävinneet turvotuksen vuoksi, ja harmaan ja valkean aineen raja on epätarkkarajainen laaja-alaisesti ja molemmissa aivopuoliskoissa centrum semiovalen tasolla.<sup>38</sup> GCE:n arviointiasteikko on siis dikotominen: yleistynyttä turvotusta joko on tai ei ole, ja välimuotoja ei tunneta. GCE on lisääntyneen kuolleisuuden ja huonon toipumisen riskitekijä.<sup>38</sup> Vuonna 2017 kehitettiin semikvantitatiivinen SEBES, joka arvioi aivoturvotusta pään TT-kuvista tarkastelemalla sulkusten häviämistä tai harmaan ja valkean aineen rajan hämärtymistä kahdelta eri tasolta ja molemmilta aivopuoliskoilta erikseen, eli yhteensä neljästä eri kohdasta. SEBES-luokituksessa aivoturvotuksen määrä pisteytetään nollassa neljään. Siten sen perusteella saadaan tarkempi käsitys turvotuksen määrästä kuin GCE:n avulla. SEBES-luokka 0 tarkoittaa ettei havaittavissa ole turvotusta, SEBES-luokka 4 puolestaan viittaa yleistyneeseen aivoturvotukseen. Suurempaa SEBES-luokkaa ennustavat tulovaiheen korkea Hunt & Hess-, WFNS- ja mFS-luokka sekä tajunnanmenetykskohtaus vuodon yhteydessä. Korkea SEBES-luokka eli SEBES-

luokka 3–4 ennustaa huonoa toipumista ja suurempaa myöhäisen aivoiskemia kehittymisen riskiä.<sup>31</sup> Varhaiseen aivovaurioon viittaa siis yleistynyt aivoturvotus (GCE 1) tai SEBES-luokka 3–4. Lisäksi varhaisen aivovaurion arviointiin voidaan käyttää aikaista aivojen magneettikuvantamista, mutta tämä ei vielä saatavuuden vuoksi ole yleistynyt kliiniseen käyttöön.<sup>13</sup>

#### 2.4.2. Myöhäinen aivoiskemia

Myöhäinen aivoiskemia (delayed cerebral ischemia, DCI) on kliininen oireyhtymä, jossa potilaalle kehittyy neurologisia ja kognitiivisia puutosoireita 3–14 vuorokautta lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeen. Se on akuutista SA-vuodosta selvinneiden potilaiden sairastuvuuden ja kuolleisuuden tärkein syy.<sup>2,12,32</sup> Myöhäinen aivoiskemia todetaan 30 %:lla alkuperäisestä SA-vuodosta selvinneistä potilaista.<sup>2</sup>

Myöhäisen aivoiskemian ajateltiin aiemmin johtuvan aivovaltimoiden supistumista eli vasospasmia seuranneen aivoverenkierron heikkenemisen aiheuttamasta aivojen hapenpuutteesta eli iskemiasta. Nykyisin myöhäisen aivoiskemian taustan tiedetään olevan monitekijäinen, minkä vuoksi tutkimuksen painopiste on siirtynyt vasospasmista muiden mekanismien, mukaan lukien varhaisen aivovaurion merkityksen, selvittämiseen. Epäily monitekijäisestä taustasta heräsi, kun pelkästään vasospasmia hoitamalla ei saatu parannettua SA-vuodon sairastaneiden potilaiden kliinistä tilaa tai ennustetta. Lisäksi havaittiin, että myöhäinen aivoiskemia todetaan alle puolella potilaista, joilla on nähtävissä radiologinen vasospasmi sekä todettiin että myöhäinen aivoiskemia voi kehittyä myös ilman vasospasmia. Toisaalta nimodipiini parantaa kliinistä lopputulemaa vasospasmista riippumatta, mikä edelleen vahvisti ajatusta monitekijäisestä taustasta.<sup>2, 13, 32, 35</sup> Uutena mekanismina myöhäisen aivoiskemian synnyssä on ehdotettu esimerkiksi aivokuorella tietyllä nopeudella leviävää depolarisaatiota (cortical spreading depolarization, CSD). Depolarisaatioaallon aikana aivokudoksen solujen sisäinen ja ulkoinen ionitasapaino voi häiriintyä, mistä seuraa aivojen hermosoluverkkojen toiminnan häiriintyminen ja aivojen sähköisen aktiviteetin hiljentyminen 5–15 minuutin ajaksi. Ionitasapainon häiriintyessä voi myös vapautua suuria määriä aivojen välittäjäaineita, kuten glutamaattia, jolla on suora neurotoksinen, hermosoluja yliaktivoiva ja lopulta solukuolemaan johtava vaikutus.<sup>39</sup> Lisäksi SA-vuodon on havaittu aktivoivan

hyytymiskaskadeja, mistä seuraa mikrotrombooseja eli pienten verisuonten tukoksia ja edelleen aivojen hapenpuutetta. Myöhäiseltä aivoiskemialta suojaavaksi tekijäksi on ehdotettu hyvää kollateraaliverenkiertoa. Tuolloin samalle aivoalueelle saapuu verta useista eri verisuonihaaroista eikä yhden verisuonen toiminnan heikentyminen vaaranna aivojen hapensaantia.<sup>32</sup>

Vuonna 2010 eräs moniammatillinen työryhmä ehdotti myöhäiselle aivoiskemialle uutta kriteeristöä. Myöhäiseen aivoiskemiaan viittaa CT- tai MRI-varmistettu, hoitotoimenpiteisiin liittymätön aivoinfarkti. Lisäksi muista syistä johtumatonta, vähintään tunnin kestävää neurologista fokaalioiretta tai potilaan kliinisen tilan huononemista (GCS-pisteiden lasku vähintään kahdella) tulisi pitää myöhäisenä aivoiskemiana. Myöhäisen aivoiskemian diagnoosi tehdään 6 viikon sisällä vuodosta. Myös angiografialla tai transkraniaalidopplerilla todettu vasospami voi työryhmän mukaan viitata DCI:hin yhdessä muiden kriteerien kanssa arvioituna.<sup>32, 40</sup>

## 2.5. Hoito

### 2.5.1. SAV-potilaan hoitoketju

SAV-oireiden alkaessa tärkeää on nopea hoitoon hakeutuminen. Ihannetilanteessa hoitoketju alkaa, kun potilas itse, hänen omaisensa tai muut läsnä olevat henkilöt hälyttävät apua yleisestä hätänumerosta. Tuolloin paikalle hälytetään ensihoidon yksikkö, joka selvittää alkutilanteen, tutkii potilaan ja suorittaa välttämättömät hoitotoimenpiteet. Tarvittaessa ensihoitoyksikkö konsultoi ensihoitolääkäriä. Ensihoidon yksikkö kuljettaa potilaan mahdollisimman nopeasti jatkotutkimuksiin ja -hoitoon ensisijaisesti keskus- tai yliopistosairaalaan. Akuutisti sairaasta potilaasta tehdään ennakoilmoitus. Potilaat voivat myös hakeutua itsenäisesti valitsemaansa terveydenhuollon yksikköön, kuten keskus- tai yliopistosairaalapäivystykseen, terveyskeskukseen, työterveyshuoltoon tai yksityiselle sektorille. Näin tapahtuu yleensä silloin, kun potilaan oireet ovat lievempiä. Oireet voidaan myös havaita terveydenhuoltohenkilökunnan toimesta potilaan ollessa jo muusta syystä hoidettavana terveydenhuollon yksikössä.

Ennakoilmoituksen perusteella sairaalapäivystyksessä kootaan päivystystiimi vastaanottamaan potilas. Lisäksi kuvantamis- ja laboratoriotutkimukset tilataan etukäteen viiveiden minimoimiseksi. SAV-diagnoosi varmistuu yleensä pään TT-kuvauksella, minkä jälkeen yleensä edetään TT-angiografiaan. Diagnoosin varmistuttua neurologipäivystäjä hälyttää paikalle neurokirurgipäivystäjän. Potilaan voinnin perusteella neurokirurgipäivystäjä suunnittelee jatkohoidon. Mikäli potilaan kliininen vointi on hyvä (Hunt & Hess-luokka 1–2) voidaan potilas siirtää jatkohoitoon AVH-valvontaan eli aivoverenkiertohäiriöiden valvontatasoiseen hoitoon erikoistuneeseen yksikköön. Mikäli kliininen vointi on huono (Hunt & Hess-luokka 3–4) tai potilaalla on aivo-selkäydinnestekierron häiriö eli hydrokefalus, laittaa päivystävä neurokirurgi potilaalle leikkaussaliolosuhteissa aivokammioavanteen (ventrikulostomia, external ventricular drain, EVD) ja potilas siirretään jatkohoitoon teho-osastolle. Nykyisin potilaille laitetaan aiempaa herkemmin ennakoiva aivokammioavanne jo ennen aivo-selkäydinnestekierron eli likvorkierron häiriön kehittymistä, sillä sen asettaminen voi olla haasteellista, mikäli aneurysma päädytään hoitamaan suonensisäisesti ja potilaalle aloitetaan hyytymistä ehkäisevä antitromboottinen lääkitys. Aivo-selkäydinnestekierron häiriö voi huonontaa potilaan kliinistä vointia. Ennusteettoman potilaan hoitolinja on seuranta.<sup>41, 42</sup>

### 2.5.2. SAV-potilaan perushoito

SAV-potilaan tarvitseman perushoidon taso riippuu potilaan kliinisestä voinnista. Peruselintoiminnot turvataan ja stabiloidaan ABCDE-protokollaan perustuen. Kaikille SAV-potilaille aloitetaan nimodipiini- ja traneksaamihappolääkitykset, ja asetetaan verenpainerajat. Sängynpäädyn tulisi olla 30–45 astetta kohotettuna. Hyvävointiselle potilaalle pelkkä seuranta voi näiden lisäksi olla riittävä perushoito eikä erityisiä toimenpiteitä valvonta- tai teho-osastolla ennen aneurysman sulkua välttämättä tarvita.<sup>6,12,16,41</sup>

SAV-potilaan perushoidossa keskitytään ensisijaisesti vuodon mahdollisten liitännäisongelmien ja lääketieteellisten komplikaatioiden hoitoon, uusintavuotojen estämiseen ja riittävän aivoverenkierron eli aivoperfuusion turvaamiseen.<sup>6,32</sup>

Uusintavuodon ehkäisemisessä oleellista on mahdollisimman nopea aneurysman sulkku. Ennen aneurysman sulkemista verenpaineen hoitoon kiinnitetään huomiota uusintavuodon ehkäisemiseksi. Systolisen verenpaineen tulisi olla alle 160 mmHg ja keskiverenpaineen (mean arterial pressure, MAP) alle 110 mmHg. Liian matalaa verenpainetta tulee kuitenkin välttää ja aivojen riittävästä verenkierrosta eli riittävästä aivoperfuusiosta tulee huolehtia iskeemisten komplikaatioiden riskin vähentämiseksi.<sup>6,16</sup> Aivojen perfuusiopaineen tulisi olla yli 60 mmHg.<sup>6,12,16</sup>

Lyhytaikaista antifibrinolyttistä eli hyytymistä lisäävää lääkettä, traneksaamihappoa, käytetään estämään vuotoa. Tyksin ohjeistuksen mukaan traneksaamihappo 1 g 1x4 aloitetaan säännönmukaisesti akuutissa vaiheessa ja se lopetetaan heti kun aneurysma on suljettu, kuitenkin viimeistään 72 tunnin kohdalla. Antifibrinolyttistä hoitoa käytettäessä tulee kuitenkin huomioida tukosriskin lisääntyminen, kiinnittää huomiota syvien laskimotukosten estoon esimerkiksi asentohoidolla ja seurata potilasta tarkkaan mahdollisten tukosten havaitsemiseksi.<sup>16</sup> Mikäli potilaalla on sydänoireita, tulee muistaa SAV:hen liittyvän sydäninfarktin mahdollisuus ja tarkastaa EKG, sydänmerkkiaineet ja tarvittaessa sydämen ultraäänitutkimus. Aivo-selkäydinnestekierron häiriö hoidetaan ventrikulostomialla ja suuri aivojen sisäinen hematooma voidaan poistaa kirurgisesti.<sup>6,12,16</sup>

Kalsiumsalpaaja nimodipiini on ainut myöhäisen aivoiskemian hoitoon käytetty lääkeaine, joka todistetusti parantaa toiminnallista lopputulosta. Suositusten mukaisesti nimodipiinia tulisi antaa kaikille aneurysmaattisen SAV:n sairastaneille potilaille 60 mg 1x6 p.o. 21vrk ajan vuodosta, ja se aloitetaankin jo heti diagnoosin varmistuttua.<sup>6,16, 41</sup>

### 2.5.3. Muita SAV-potilaan hoidossa huomioitavia tekijöitä

SAV-potilaiden hoidossa tavoitteena tulisi olla euvolemia, eli normaali nestetasapaino. Liiallista nesteytystä tai potilaan kuivumista tulisi siis pyrkiä välttämään. Ensisijaisesti nesteytykseen tulisi käyttää isotonista nestettä. Lisäksi tulisi pyrkiä potilaan normotermiaan (36.5–37.5 °C). Mikäli potilas kuumeilee, tulee aktiivisesti etsiä mahdollinen infektio ja hoitaa se. Kuumeen laskemiseen tulisi käyttää ensisijaisesti parasetamolia tai tarvittaessa diklofenaakkia. Mikäli ne eivät riitä, voidaan



ruumiinlämmön hallitsemiseksi käyttää aktiivista viilennyshoitoa joko viilennyspeitolla tai suonensisäisesti.<sup>16</sup> Parasetamoli on myös ensisijainen kipulääke SAV-potilaalla. Hyponatremia on tavallista. Se tulisi pyrkiä korjaamaan hypertonisella suolaliuoksella. Verensokerin tulisi olla normaali tai hieman tavallista korkeampi, alhaista verensokeria tulisi pyrkiä välttämään. Suositusten mukaan verensokerin tulisi olla välillä 4,4–11,1 mmol/l (eli 80–200 mg/dl). Hypomagnesemiaa tulisi pyrkiä välttämään. Anemian korjausta punasolutiputuksin tulisi harkita melko herkästi jo hemoglobiiniarvon ollessa 80–100 g/l, erityisesti niillä SAV-potilailla, joilla on korkea riski aivoiskemiaan. Pahoinvointi on SAV-potilailla yleistä, ja sen hoitoon tulee käyttää tarvittaessa granisetronia, joka on ainut sydänturvallinen hoitovaihtoehto. Vuodepotilaan tukosriski tulee huomioida esim. asentohoidon ja tukisukkien avulla. Hepariniä voi käyttää aikaisintaan 24 tuntia leikkauksen jälkeen. Mikäli potilas kouristaa tai pään TT:ssä on kallonsisäinen hematooma, voidaan kouristuskynnystä nostavan antiepileptisen lääkityksen aloittamista harkita. Ensisijainen lääke on levetirasetami 1 g 1x2 joko suun kautta tai suonensisäisesti. Fosfenytoinia ei tule käyttää, sillä se heikentää nimodipiinin vaikutusta ja siten huonontaa potilaan ennustetta.<sup>6,12,16,41</sup>

Mikäli aiemmin mainituista hoitotoimenpiteistä huolimatta ICP on koholla, voidaan potilas sedatoida tai sedaatiota syventää. Potilaan viilentäminen laskee kallonsisäistä painetta.<sup>12</sup> Tarvittaessa potilaalta kontrolloidaan pään TT mahdollisen ICP:tä koholla pitävän syyn, esimerkiksi aivokudoksen sisäisen verenpurkauman tai likvorkierron häiriön, toteamiseksi. Tarvittaessa verenpurkauma voidaan tyhjentää kirurgisesti tai aivokammioihin asettaa katetri (extra ventricular drainage). Viimeisenä hoitokeinona kohonneelle kallonsisäiselle aivopaineelle on tehdä hemikraniektomia eli laajan kallopalan poisto, jolloin aivot saavat tilaa turvota.

Mikäli potilaan vointi herättää ajatuksen myöhäisestä aivoiskemiasta, voidaan kokeilla indusoitua hypertensiota eli verenpaineen lääkkeellistä nostamista korkeammalle tasolle. Oireiden helpottumista pidetään merkinä aivoverenkierron parantumisesta. Mikäli potilaalla todetaan radiologisesti perfuusiovajetta aiheuttava aivoaltimospasmia, voidaan suonensisäisiä nimodipiiniruiskutuksia toteuttaa toimenpideradiologialla.<sup>6,16,32,41</sup>

Varhaisen aivovaurion syiden ja mekanismien selvittäminen ja niihin vaikuttaminen voivat tulevaisuudessa muuttaa SAV:n hoitoa ja auttaa ehkäisemään myöhäistä aivoiskemiaa, sen sijaan että hoidettaisiin pelkkää jo tapahtunutta vauriota.<sup>32</sup>

#### 2.5.4. Aneurysman sulku

Jatkokuvantamisena aneurysman hoitomuodon määrittämiseksi tehdään yleensä DSA eli digitaalinen substraktioangiografia. Aneurysman sulku voidaan tehdä joko kirurgisesti tai suonensisäistä menetelmää käyttäen eli endovaskulaarisesti. Yleisesti endovaskulaarista hoitoa pidetään ensisijaisena vaihtoehtona sillä toiminnallinen lopputulos saattaa olla parempi tietyissä aneurysmavuodoissa ja potilaan riski kuolla tai joutua laitoshoitoon on vastaavasti todettu aiemmin kirjallisuudessa pienemmäksi.<sup>6,43</sup> Endovaskulaarinen hoito voidaan toteuttaa joko koilaamalla eli täyttämällä aneurysmapussi platinalangalla, WEB- eli verkkotekniikalla tai Flow Diverter -stentillä eli vahvistamalla aneurysman seinämä stenttiputkella. Stenttaukseseen liittyy lisääntyneitä kuolleisuutta ja sairastuvuutta verrattuna muihin endovaskulaarisiin hoitovaihtoehtoihin, joten siihen tulisi turvautua vain, kun muut vaihtoehdot eivät tule kyseeseen tai eivät yksinään riitä. Kirurginen aneurysman klipsaaminen on toinen hoitovaihtoehto, ja joskus kirurgisessa hoidossa DSA-tutkimusta ei tarvita vaan TT-angiografia riittää hoidon suunnitteluun. Kirurginen hoito on endovaskulaarista hoitoa parempi vaihtoehto tietyissä tilanteissa esimerkiksi aneurysman sijainnin, muodon tai potilaan nuoren iän vuoksi. Alle 40-vuotiailla potilailla suositetaan kirurgista hoitoa, sillä kirurginen hoito sulkee aneurysman lopullisesti kun taas endovaskulaaritoimenpiteen jälkeen voidaan joutua uusintaoperaatioon.<sup>44</sup> Lisäksi kirurginen aneurysman sulku mahdollistaa samanaikaisen aivojen sisäisen verihyytymän eli hematooman poiston ja on siten suositeltu hoitovaihtoehto niille potilaille, joilla on suuri aivojen sisäinen verihyytymä. Hematooman poisto vähentää suuren hematooman aiheuttamaa painevaikutusta ja voi ehkäistä lisäoireiden syntyä.<sup>6,41</sup> Hoitomuodon valinta toteutetaan suositusten mukaisesti eli moniammatillisesti neurokirurgin ja toimenpideradiologin yhteistyönä.<sup>16</sup> Yleinen ajatus on, että aneurysman sulkemisen tulisi tapahtua mahdollisimman nopeasti, kuitenkin viimeistään kolmen vuorokauden aikana oireiden alusta. Pidemmän hoitoviiveen on todettu lisäävän huonon neurologisen toipumisen riskiä.<sup>14,16,45</sup>

### 3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimuksen tarkoituksena on kartoittaa viiveitä sekä lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneiden potilaiden hoitoonhakeutumiseen että terveydenhuollossa hoitoonhakeutumisesta SAV-diagnoosin tekoon ja SA-vuodon syyn hoitamiseen eli aneurysman sulkemiseen. Lisäksi tarkastellaan viiveiden taustatekijöitä, sekä selvitetään viiveiden pituuden yhteyttä varhaisen aivovaurion eli EBI:n ilmenemiseen. Viiveitä tarkastellaan Tyksin erityisvastuualueella ajanjaksolla 6/2017–6/2019 SAV:n sairastaneilta potilailta. Tarkoituksena on tuottaa uutta tietoa viiveistä SAV-potilaiden hoitopääsystä alueellamme ja tarkastella, onko em. viiveellä yhteyttä huonoon lopputulemaan eli varhaisen aivovaurion ilmenemiseen.

## 4. AINEISTO JA MENETELMÄT

### 4.1. Aineisto

Tutkimusaineisto kerättiin retrospektiivisesti Turun yliopistollisen keskussairaalan eli Tyksin sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Potilashausta poimittiin kaikki Tyksin erityisvastuualueella aikavälillä 6/2017–6/2018 diagnoosikoodin I60.0–I60.7 saaneet potilaat. Yhteensä näitä potilaita oli 70. Mukaan tutkimukseen otettiin ne 66 potilasta, jotka olivat sairastaneet aneurysmaattisen SAV:n kyseisellä aikavälillä ja joiden hoito toteutettiin kokonaisuudessaan Tyksin erityisvastuualueella. Näistä potilaista 23 (34,8 %) oli miehiä ja 43 (65,2 %) naisia. Keski-ikä diagnoosihetkellä oli 63,9 vuotta, iän keskihajonta 14,1 vuotta ja iän vaihteluväli 37,8 vuodesta 92,8 vuoteen. Tutkimuksesta pois jätetyistä neljästä potilaasta kahdella todettiin lopulta ei-aneurysmaattinen SAV, ja kahden potilaan hoito toteutettiin osittain Tyksin erva-alueen ulkopuolella.

### 4.2. Tarkasteltavat muuttujat

Potilaskertomusmerkintöjen ja ensihoitolomakkeiden pohjalta kaikkien 66 tutkimuspotilaan osalta tarkasteltiin hoitopääsyyviiveitä. Tarkasteltavia osaviiveitä olivat viive oireiden alusta avun hälyttämiseen tai itsenäiseen hakeutumiseen keskustai yliopistosairaalapäivystykseen, viive sairaalaan saapumisesta diagnostiseen pään TT-kuvaan ja aneurysman sulkemiseen. Koska varhaisen aivovaurion diagnoosi täytyy tehdä 72 tunnin sisällä oireiden alusta, omaksi ryhmäkseen koottiin terveydenhuollon piiriin alle 72 tuntia oireiden alusta hakeutuneet 56 potilasta. Näiden potilaiden osalta tarkasteltiin viiveiden lisäksi varhaisen aivovaurion ilmentymistä alaluvussa 4.3 esiteltyä kriteeristöä käyttäen, ja mahdollisen varhaisen aivovaurion suhdetta hoitopääsyyviiveeseen. Varhaisen aivovaurion arvioinnissa hyödynnettiin potilaskertomuksesta saatavia tietoja potilaiden kliinisestä voinnista 72 tunnin aikana oireisen alusta sekä potilaiden radiologisia kuvantamistutkimuksia ja kliinisen neurofysiologian tutkimuksista lähinnä EEG:tä. Yli 72 tuntia oireiden alkamisen jälkeen hoitoon hakeutuneiden 10 potilaan osalta tarkasteltiin pitkälle viiveelle altistaneita tekijöitä (liite 1).

### 4.3. Varhaisen aivovaurion kriteerit

Tutkimuksessamme varhaisen aivovaurion määrittämisessä käytettiin sekä radiologista että kliinistä kriteeristöä. Radiologisesti varhaisena aivovauriona pidettiin alle 72 tunnin aikana ilmenevää uutta aivoinfarktia. Mikäli radiologista diagnoosia ei voitu tehdä, käytettiin varhaisen aivovaurion arviointiin kliinistä kriteeristöä. Kliinisesti varhaisena aivovauriona pidettiin potilaan menehtymistä alle 72 tunnin kuluessa oireiden alusta. Myös alkuvaiheen huonoa tajunnantaso (Hunt & Hess -luokka 3–5), tajunnantason pysymistä huonona 72 tunnin ajan ja tajunnan tason selkeää heikkenemistä pidettiin kliinisesti varhaisena aivovauriona, kun taustalla ei ollut aivo-selkäydinnesteen kierron häiriötä, aivokudoksen sisäistä verenvuotoa tai kouristuksen aiheuttamaa hetkellistä tajunnantason alenemaa. Mikäli potilaalla oli aivokudoksen sisäinen verenvuoto, jonka neurokirurgi arvioi kliinisesti merkittäväksi eli jonka katsottiin selittävän huonoa tajunnantaso, se poistettiin kirurgisesti leikkaussalissa. Vastaavasti kliinisesti merkittävä, tajuntaa huonontava aivo-selkäydinnestekierron häiriö korjattiin aivokammioavanteella sekä riittävällä avanteen kautta tapahtuvalla aivo-selkäydinnesteen poistolla eli dreneerauksella. Potilaalla katsottiin olevan varhainen aivovaurio, mikäli aivokudoksen sisäisen verenvuodon kirurginen poisto tai aivo-selkäydinnestekierron häiriön hoitaminen aivokammioavanteella ei korjannut tajuntaa vaan se pysyi huonona edellä mainituista toimenpiteistä huolimatta. Aivosähkökäyrällä (elektroenkefalografia, EEG) varmistettua epileptistä aktiviteettia pidettiin varhaisena aivovauriona, kun aivokudoksen sisäisen verenvuodon ja aivo-selkäydinnestekierron häiriön aiheuttama epilepsia oli poissuljettu.

Lisäksi radiologi arvioi alle 72 tuntia oireiden alun jälkeen hoitoon hakeutuneiden potilaiden pään TT-kuvista SEBES-luokat ja yleistyneen aivoturvotuksen (GCE) esiintymisen. Radiologin lausumaa globaalia aivoödeemia eli yleistynyttä aivoturvotusta ei lopulta käytetty varhaisen aivovaurion kriteerinä, sillä sitä esiintyi 54 potilaalla eli 94,6 %:lla 72 tunnin aikaikkunassa hoitoon hakeutuneista potilaista. Erikseen tarkasteltiin vielä tutkimuskriteeristöä käyttäen tehdyn varhaisen aivovaurion diagnoosin ja radiologin arvioiman ensimmäisen pään TT-kuvan SEBES-luokan yhteyttä toisiinsa.

#### 4.4. Tilastollinen analyysi

Kategorisia muuttujia kuvailtiin absoluuttisen lukumäärän ja prosentuaalisen yleisyyden perusteella. Kategorisia muuttujia vertailtiin Fisherin tarkkaa testiä käyttäen, sillä tutkittavien lukumäärä tietyissä luokissa jäi pieneksi. Jatkuviissa, normaalijakaumaa noudattavissa muuttujissa tunnuslukuina käytettiin keskiarvoa ja -hajontaa. Mikäli jatkuvien muuttujien jakauma oli vino, muuttujia verrattiin Mann-Whitneyn U-testillä ja tunnuslukuina ilmoitettiin mediaani ja kvartiiliväli (Interquartile Range, IQR).

## 5. TULOKSET

### 5.1. Hoitoonpääsyviiveet

Tarkka viive oireiden alusta hoitoon hakeutumiseen oli saatavilla 35 potilaan osalta. Tarkan viiveen keskiarvo oli 60 min, vaihteluväli 0–855 min. Kaikkien 66 potilaan osalta viive arvioitiin luokittain. Viive alkuoireista terveydenhuollon ensikontaktiin oli 38 potilaalla (57,6 %) alle tunnin mittainen.

Taulukko 1. Luokittainen viive alkuoireista terveydenhuollon ensikontaktiin.

	Potilaat
0-1h	38 (57,6 %)
1-6h	4 (6,1 %)
6-12h	8 (12,1 %)
12-72h	6 (9,1 %)
>72h	10 (15,2 %)

Yhteensä 10 potilasta hakeutui hoitoon yli 72 tuntia oireiden alun jälkeen. Pitkän hoitoonpääsyviiveen laadullisessa analyysissä (liite 1) esille nousivat tyyppioireen eli räjähtävän päänsäryn puuttuminen, oireiden seuraaminen kotona, yksinasuminen ja toisaalta aiempi käynti terveydenhuollossa saman oireen vuoksi.

### 5.2. Varhainen aivovaurio

Tutkimuskriteeristön perusteella varhainen aivovaurio todettiin yhteensä 26 potilaalla. Radiologin arvioimaa SEBES-luokkaa 3–4 voidaan myös pitää varhaisena aivovauriona. Neuroradiologin arvioiman ensimmäisen pään TT-kuvan SEBES-luokan perusteella varhainen aivovaurio todettiin 23 potilaalla. Kun nämä kriteeristöt yhdistettiin, sai varhaisen aivovaurion diagnoosin yhteensä 35 potilasta.

Taulukko 2. Varhaisen aivovaurion esiintyminen SEBES-luokittain, kun SEBES-luokka arvioitu ajallisesti ensimmäisen pään TT-kuvan perusteella.

SEBES-luokka	ei-EBI (N=29)	EBI (N=26)	Yht.
0	2 (6,9 %)	1 (3,8 %)	3
1	1 (3,4 %)	1 (3,8 %)	2
2	17 (58,6 %)	10 (38,5 %)	27
3	5 (17,2 %)	5 (19,2 %)	10
4	4 (13,8 %)	9 (34,6 %)	13

### 5.3. Hoitoonpääsyviiveiden yhteys varhaisen aivovaurion esiintymiseen

Tutkimuksessamme emme tehneet korrelaatioanalyysijä, vaan ainoastaan ryhmien välisiä vertailuja. Yhteyttä arvioitujen viiveiden ja varhaisen aivovaurion ilmenemisen

välillä ei havaittu, eivätkä tilastollisen analyysin tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (taulukko 3, taulukko 4).



Taulukko 3. Viive alkuoireista terveydenhuollon ensikontaktiin.

	ei-EBI (N=27)	EBI (N=28)	P-arvo
0-1h	18 (66,7%)	19 (67,9%)	0.3474
1-6h	3 (11,1%)	1 (3,6%)	0.3474
6-12h	2 (14,8%)	6 (21,4%)	0.3474
12-72h	4 (7,4%)	2 (7,1%)	0.3474

Taulukko 4. Sairaalan sisäiset viiveet.

	mediaani (IQR)	mediaani (IQR)	P-arvo
Viive, minuuttia	ei-EBI (N=27)	EBI (N=28)	
Terveydenhuollon ensikontaktista pään TT-kuvaukseen	90 (55–120)	102 (71–135)	0.22
Terveydenhuollon ensikontaktista aneurysman sulkuun	861 (368–1248)	969 (279–1515)	0.71

## 6. YHTEENVETO

### 6.1. Pohdinta

Tässäkin tutkimuksessa, kuten retrospektiivisessä tutkimuksessa yleisesti, oli haasteena haluttujen tietojen puutteellinen saatavuus ja epävarmuus. Ambulanssikaavakkeita ja potilaskertomuksia oli täytetty puutteellisesti erityisesti potilaan luovutusajankohdan ja oireiden tarkan alkuajan osalta. Nämä tiedot olisivat olleet oleellisia viiveitä arvioitaessa. Oireiden tarkkaa alkuaikaa hyödynnettiin, kun se oli mahdollista, eli noin puolessa tapauksista. Tarkan kellonajan puuttuessa jouduttiin turvautumaan viiveen arvioimiseen ainoastaan kategorioittain, näin tehtiin 21 potilaan kohdalla. On mahdollista, etteivät potilaat tai omaiset osaa arvioida oireiden alkuaikaa, tai potilas ei osaa päivystystilanteessa kertoa tapahtumista, jolloin tieto viiveestä voi jäädä saamatta. Kliinisessä työssä SAV-potilaiden kohdalla tarkan viiveen tunteminen ei ole ensiarvoisen tärkeää, joten tarkkojen kellonaikojen merkitsemiseen ei ole kiinnitetty erityistä huomiota. Oletettavasti viiveet on merkitty huolellisemmin esimerkiksi samaan päivystykseen otetuilla aivoinfarktin saaneilla liuotushoitokandidaateilla, sillä liuotushoidon aikaikkuna on rajatumpi, maksimissaan 6 h oireiden alusta.

Ambulanssikaavakkeiden ja potilaskertomustekstien lisäksi tarkkaa sairaalaan saapumisaikaa selvitetessä tarkasteltiin sisäänkirjausaikoja päivystykseen. Potilaan kirjaa sisään päivystykseen päivystyksen sihteerin tai triage-hoitajan. Sisäänkirjausaikoja tarkasteltaessa selvisi kuitenkin, etteivät sisäänkirjausajat ole riittävän luotettavia viiveiden arvioimiseksi. Usein sisäänkirjausajaksi oli esimerkiksi merkitty ensihoidon ennakoilmoitusaika tai toisinaan sisäänkirjausaika oli myöhemmin kuin potilaan siirto leikkaussaliin. Sisäänkirjausaikoja ei lopulta hyödynnetty analyysissä.

Varhaisen aivovaurion arvioimisessa haasteena oli pitkä viive hoitoon hakeutumisessa. Oirekuvaltaan klassisen SAV:n sairastaneet potilaat hakeutuvat usein nopeasti hoitoon, ja myös lääkärit tunnistavat klassisen oirekuvan, jolloin SAV-epäily herää ja tilanteessa toimitaan ripeästi. Mikäli oirekuva on epätyypillinen tai potilas asuu yksin eikä kykene hakeutumaan hoidon piiriin, voivat viiveet olla pidempiä tai niitä ei voida lainkaan luotettavasti arvioida. Varhaisen aivovaurion diagnoosi tulee tehdä 72 tunnin sisällä oireiden alusta, joten 10 potilasta jouduttiin jättämään pois

varhaisen aivovaurion analyysistä. Tämä pienentää otoksen suuruutta ja heikentää tutkimuksen luotettavuutta ja yleistettävyyttä.

Toinen haaste varhaisen aivovaurion arvioinnissa on yleisesti hyväksytyn, yksiselitteisen määritelmän puuttuminen. Potilaasta otetut radiologiset kuvat ovat jälkikäteen uudelleen katsottavissa, ja selkeät luokitukset kuten GCE ja SEBES auttavat tulkinnassa. Näistä GCE-luokituksen kriteeristö on väljempi, ja tutkimuksessamme lähes kaikilla SAV-potilailla oli todettavissa yleistynyttä aivoödeemaa alkuvaiheessa ja tämän takia GCE-luokitusta ei lopulta käytetty analyyseissä. SEBES-kriteeristö antaa tarkemman kuvan aivoturvotuksen määrästä, ja on siten käyttökelpoisempi. Potilaista ei rutiininomaisesti alle 72 tunnin sisällä oireen alusta oteta esim. MRI-kuvia, joista varhaisen aivovaurion hienovaraisia merkkejä kuten valkean aineen vauriota, sytotoksista tai vasogeenista ödeemaa voitaisiin havaita. Varhaisen aivovaurion toteaminen kliinisten kriteerien perusteella on täysin hoitohenkilökunnan tekemien kirjausten varassa, ja siten haastavampaa. Oletamme, että oleelliset muutokset potilaan kliinisessä voinnissa on kuitenkin kirjattu, vaikka on toki mahdollista, ettei kirjausten perusteella saada aina oikeellista kuvaa potilaan kliinisestä voinnista tietyllä ajanhetkellä. GCS-arvon luotettavuus on riippuvainen arvioinnin suorittaneesta henkilöstä. Virhetulkintoja voi aiheutua esimerkiksi puhevasteen osalta, kun potilas on sedatoitu tai afaattinen. Motorisessa vasteessa virhettä voivat aiheuttaa erilaiset halvausoireet sekä sedaatio. Mikäli potilaan vointi on pysynyt hyvänä eikä muutoksia ole tapahtunut, ei kirjauksia välttämättä ole halutulta ajanhetkeltä lainkaan.

Tutkimuskriteeristön perusteella eli uuden aivoinfarktin ja kliinisen voinnin perusteella arvioituna varhainen aivovaurio todettiin 26 potilaalla eli 46,4 %:lla niistä potilaista, joilta varhaista aivovauriota voitiin arvioida. SAV-potilailta ei oteta rutiininomaisesti pään TT- tai MRI-kuvia ei alkuvaiheen jälkeen. Tämän vuoksi tutkimuksessa käytettävien, vertailukelpoisten kuvien määrä jäi pieneksi. SEBES-luokitusta voitiin siten hyödyntää vain tulovaiheen ensimmäisen pään TT-kuvan osalta. SEBES-luokituksen perusteella varhainen aivovaurio todettiin 23 potilaalla (41,1 %). Kun nämä kriteeristöt yhdistettiin, sai varhaisen aivovaurion diagnoosin yhteensä 35 potilasta (62,5 %). 34 potilaalla (60,7 %) tutkimuskriteeristö ja SEBES-luokitus antoivat yhteneväisen lopputuloksen varhaisen aivovaurion ilmenemistä arvioitaessa. Tutkimuksen kliininen kriteeristö ja SEBES-luokitus eivät siis anna täysin yhteneväistä

tulosta, mitä voi selittää SEBES-luokituksen käyttökelpoisuus ainoastaan tulovaiheen kuvien osalta. Kliinistä vointia seurattiin 72 tuntiin asti, mutta sairaskertomusmerkinnät olivat osittain epätäydellisiä ja siten varhaisen aivovaurion ilmenemisen arviointi epävarmaa.

Viive alkuoireista terveydenhuollon kontaktiin oli 57,6 %:lla potilaista alle tunnin. Tarkan viiveen keskiarvo oli 60 minuuttia. Suurin osa potilaista siis hakeutuu hoitoon nopeasti. Viive terveydenhuollon ensikontaktista pään TT-kuvaukseen oli keskimäärin 90 minuuttia ja aneurysman sulkuun 861 minuuttia.

15,6 %:lla potilaista viive alkuoireista terveydenhuollon kontaktiin oli yli 72 tuntia. Syitä pitkittyneille viiveille on monia, mutta tutkimuspotilaiden joukossa esille nousivat ainakin yksin asuminen, epätyypillinen oirekuva (tyyppioireen eli räjähtävän päänsäryn puuttuminen), oireiden pitkittynyt seuraaminen kotona ja aiempi yhteydenotto terveydenhuoltoon oireen vuoksi. Kaikista rajuoireisimmat potilaat usein hakeutuvat tai tuodaan terveydenhuollon toimipisteeseen, mutta lieviä oireita ei välttämättä tunnusteta SA-vuotoon viittaaviksi vaan niiden ajatellaan johtuvan muista, hyvänlaatuisista syistä kuten migreenistä. Yksin asuvat eivät välttämättä havaitse vointinsa muuttuneen erityisesti jos oireena on sekavuus tai äkillinen tajunnanmenetyks. Tällöin hoitopääsy voi olla esimerkiksi sukulaisten tai naapureiden valppauden ansiota. Niissä tapauksissa, joissa potilas otti yhteyttä terveydenhuoltoon mutta SAV-diagnoosia ei tehty, ei pään TT:tä oltu yleensä otettu vaan diagnoosiksi oli kliinisen tutkimuksen perusteella asetettu esimerkiksi ylähengitystieinektio tai jännityspäänsärky. Yhdessä tapauksessa pää oli kyllä kuvattu, mutta subakuutti SA-vuoto oli jäänyt radiologilta huomaamatta.

Tutkimuksen tuloksena on se, ettei hoitopääsyviiveiden ja varhaisen aivovaurion ilmenemisen välillä voida todeta tilastollisesti merkittävää yhteyttä. Tutkimuksemme aineisto on melko pieni, ja on mahdollista, että suuremmassa aineistossa jonkunlainen korrelaatio olisi nähtävissä. Pitkien viiveluokkien potilaita oli tutkimuksessamme suhteellisen pieni määrä, mikä selittää myös merkitsevien erojen puuttumista. Toisaalta eri viiveluokkien potilaat eivät välttämättä ole keskenään vertailukelpoisia. Nopeasti hoitoon hakeutuvat erityisesti ne potilaat, joilla alkuperäinen SA-vuoto ja oirekuva ovat rajumpia ja siten riski varhaiselle aivovauriolle viiveestä riippumatta on heillä suurempi. Jos potilasryhmistä haluttaisiin saada keskenään vertailukelpoisempia

viiveen vaikutuksen arvioimiseksi, voitaisiin potilaat jakaa viiveitä analysoitaessa kahteen ryhmään sen mukaan onko tulovaiheen pään TT-kuvassa todettavissa varhainen aivovaurio. Jatkossa voisi myös tehdä korrelaatio- ja monimuuttuja-analyyseja.

## 6.2. Johtopäätökset

Tutkimuksemme tulos on, ettei tarkastelemillamme viiveillä ole vaikutusta varhaisen aivovaurion ilmenemiseen. Tutkimuksemme oli retrospektiivinen, ja aineisto pieni. Lisäksi tarvittavia tietoja ei löytynyt kaikilta tutkimuspotilailta. Nämä tekijät vaikuttavat tuloksen tulkintaan ja heikentävät sen yleistettävyyttä.

## LÄHTEET

1. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 2007; 369:306-318.
2. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2017; 377:257-266.
3. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, ym. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(12):1365-1372.
4. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, ym. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000; 31:1054-61.
5. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, ym. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8:355–369.
6. Conolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, ym. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43:1711-1737.
7. Seule M, Oswald D, Muroi C, ym. Outcome, Return to Work and Health-Related costs after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritic Care* 2020; 33:49-57.
8. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, ym. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: A meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8:635-62.
9. Udy AA, Vladic C, Saxby ER, ym. Subarachnoid Hemorrhage Patients Admitted to Intensive Care in Australia and New Zealand: A Multicenter Cohort Analysis of In-Hospital Mortality Over 15 years. *Crit Care Med*. 2017; 45:e138-e145.
10. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2010;41:e519-e536.

11. Taufique Z, May T, Meyers E, ym. Predictors of poor quality of life 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2016; 78:256-264.
12. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TM, ym. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Critical Care* 2016; 20:21.
13. Rass V, Helbok R. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19:78.
14. Attenello FJ, Reid P, Wen T, ym. Evaluation of time to aneurysm treatment following subarachnoid hemorrhage: comparison of patients treated with clipping versus coiling. *J NeuroIntervent Surg* 2016; 8:373-377.
15. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, ym. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery* 2002; 50:336-340.
16. Diringer MN, Bleck TP, ym. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocritic Care* 2011; 15:211-240.
17. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT. Initial Misdiagnosis and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *JAMA* 2004; 291(7):866-869.
18. Juvela S, Korja M. Intracranial Aneurysm Parameters for Predicting a Future Subarachnoid Hemorrhage: A Long-Term Follow-up Study. *Neurosurgery* 2017; 81(3):432-440.
19. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, ym. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29:251-256.
20. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, ym. Risk factors and their combined effects on the incidence rate of subarachnoid hemorrhage--a population-based cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(9):e73760.
21. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CM, ym. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36:2773-2780.

22. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJE. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32:1173-1175.
23. Meurer WJ, Walsh B, Vilke GM, ym. Clinical Guidelines for the Emergency Department Evaluation of Subarachnoid Hemorrhage. *J Emerg Med* 2016; 50:696-701.
24. Polmear A. A sentinel headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia* 2003; 23:935-941.
25. Tulla M, Tillgren T, Mattila K. Is there a role for lumbar puncture in early detection of subarachnoid hemorrhage after negative head CT? *Intern Emerg Med*. 2019; 14(3):451-457.
26. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, ym. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016; 47(3):750-5.
27. Sayer D, Bloom B, Fernando K, ym. An Observational Study of 2,248 Patients Presenting With Headache, Suggestive of Subarachnoid Hemorrhage, Who Received Lumbar Punctures Following Normal Computed Tomography of the Head. *Acad Emerg Med*. 2015; 22(11):1267-73.
29. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, ym. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:205-211.
30. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, ym. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care* 2014; 18:557.
31. Sung-Ho A, Savarraj JP, Pervez M, ym. The Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. *Neurosurgery* 2017; 0:1-9.
32. Rowland MJ, Hadjipavlou M, Kelly M, ym. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *British Journal of Anesthesia* 2012; 109(3):315-329.



33. Cahill J, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 2006; 26:1341-1353.
34. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22(4):654-661.
35. Fujii M, Yan J, Rolland WB, ym. Early Brain Injury, an Evolving Frontier in Subarachnoid Hemorrhage Research. *Transl Stroke Res.* 2013; 4(4):432-446.
36. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *JCBF* 2018; 38:2192–2208.
37. Weimer JM, Jones SE, Frontera JA. Acute Cytotoxic and Vasogenic Edema after Subarachnoid Hemorrhage: A Quantitative MRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38:928-934.
38. Savarraj J, Parsha K, Hergenroeder G, ym. Early Brain Injury Associated with Systemic Inflammation After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2018; 28:203-211.
39. Geraghy JR, Testai FD. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: beyond vasospasm and towards a multifactorial pathophysiology. *Curr Atherosclerosis Rep* 2017; 19:50.
40. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, ym. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010; 41(10):2391-2405.
41. Melissa Rahi. Vastualueen kirjatun kliinisen protokollan mukaisesti.
42. Huhtanen H. Tyksissä vuonna 2015 liuotushoidettujen aivoinfarktipotilaiden sairaalan ulkopuoliset viiveet. Syventävien opintojen kirjallinen työ. Turun yliopisto.
43. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, ym. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured

intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366:809–817.

44. Mitchell P, Kerr R, Mendelow AD, Molyneux A. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *J Neurosurg* 2008; 108:437-442.

45. Haley E, Kassell N, Torner J. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke* 1992;23:205-214.

## LIITTEET

Liite 1. Yli 72 tuntia oireiden alun jälkeen hoitoon hakeutuneet potilaat.

Sukupuoli	Ikä	Asuu yksin	Räjähävä päänsärky	Sekavuus	Aiempi yhteydenotto terveydenhuoltoon oireen vuoksi	Seurannut oiretta kotona	Lopullinen hoitoon hakeutumisen syy
nainen	65	1	1	1	0	N/A	Löydetty sekavana.
nainen	54	N/A	0	N/A	0	1	Oireet akutisoituneet.
mies	43	N/A	1	N/A	0	1	Oireet akutisoituneet.
nainen	83	N/A	0	0	1	1	Oireet jatkuneet.
mies	79	1	0	1	1	N/A	Löydetty sekavana.
mies	72	N/A	N/A	1	1	0	Oireet jatkuneet.
nainen	83	1	0	1	0	N/A	Löydetty tajuttomana.
mies	71	N/A	0	0	0	1	Oireet jatkuneet.
mies	71	N/A	0	0	1	1	Oireet jatkuneet.
nainen	63	N/A	0	0	0	1	Oireet akutisoituneet.