

Aivovaltimoaneurysmat

LL-tutkinnon
Syventävien opintojen opinnäyte

Laatijat:
LK Sally Niiniranta

Ohjaajat:
LL Dan Laukka
LT Melissa Rahi

11.03.2022

Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Lisensiaatintutkielma

Oppiaine: Neurokirurgia
Tekijä: Sally Niiniranta

Otsikko: Aivovaltimoaneurysmat
Ohjaajat: LL Dan Laukka, LT Melissa Rahi
Sivumäärä: 22 sivua
Päivämäärä: 11.03.2022

Tiivistelmän tyyli on **Abstract**.

Avainsanat: aivovaltimoaneurysma, lukinkalvonalainen verenvuoto (SAV), keuhkohtaumatauti (COPD)

Tiivistelmä

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää retrospektiivisesti vuotaneiden ja vuotamattomien aivoaneurysmien esiintyvyyttä keuhkohtaumapotilailla.

Kirjallisuuskatsauksessani tarkastellaan tämänhetkisten tutkimusten valossa vuotamattomien ja vuotaneiden aneurysmien riskitekijöitä ja erityisesti keuhkohtaumataudin ja aivoaltimoaneurysmien yhteyttä. Kirjallisuutta tutkimusaiheesta on tehty vähän.

Tiedonhaussa olen käyttänyt neurokirurgian oppikirjoja ja erikoisalojen lehtien artikkeleita PubMed tietokannasta.

Haimme retrospektiivisesti kaikki potilaat, joilla oli diagnosoitu keuhkohtaumatauti, sekä kuvannettu aivoaltimot pään magneettiangiografialla tai pään tietokonetomografia

angiografiakuvauksella vuosina 2003–2018 Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella.

Kävimme potilaskertomuksista ja kuvantamistutkimuksista läpi oliko potilailla todettu

vuotanut tai vuotamaton aivoaneurysma. Ikä arvioitiin ensimmäisestä

aivoaltimokuvantamisesta tai siitä hetkestä, jolloin henkilöllä oli diagnosoitu vuotamaton tai

vuotamaton aivoaneurysma. Poissuljimme, henkilöt, joilla kuvantaminen oli tehty alle 18-vuoden iässä.

Yhteensä 1577 keuhkohtaumapotilaalle oli tehty aivoaltimoiden kuvantaminen. Keski-ikä

kuvantamishetkellä oli 65.1 vuotta, miehiä oli 60% (n=947). Yhteensä 170

keuhkohtaumapotilaalla (10.8%) oli diagnosoitu, joko vuotamaton tai vuotanut

aivoaltimopullistuma. Naisista 14.9%:lla oli joko vuotamaton tai vuotanut

aivoaltimoaneurysma. Michillä vastaava luku oli 8.0%. ($p < 0.0001$)

Krooninen inflammaatio, kudoshypoksia ja oksidatiivinen stressi on havaittu olevan tärkeitä

yhdistäviä tekijöitä sekä keuhkohtaumataudissa (COPD) että aneurysmissa. Aiemmat

tutkimustulokset viittaavat siihen, että riskitekijöistä tupakointi on vahvin selittävä tekijä

COPD:n ja aivoaltimotapahtumien yhteyteen. Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa

todettiin, että COPD sairastavilla henkilöillä aivoaneurysmien esiintyvyys oli 10.8%, kun

normaaliväestössä vuotamattomien aivoaneurysmien esiintyvyys on arviolta 3% ja

vuotaneiden aneurysmien ilmaantuvuus on n. 10/100 000 henkilöä/vuosi. COPD:tä

sairastavilla naisilla riski vuotamattomiin ja vuotaneisiin aneurysmiin oli korkeampi kuin

miehillä 14.9% vrt. 8.0%

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO	6
1.1	Aivovaltimoaneurysma	6
1.2	Vuotamaton aneurysma	8
1.3	Aneurysma ja SAV	8
2	EPIDEMIOLOGIA	10
3	RISKITEKIJÄT	11
3.1	Tupakointi	11
3.2	Ikä	12
3.3	Aneurysman sijainti ja koko	12
3.4	Hypertensio	13
3.5	Sukurasite	14
3.6	Sukupuoli	15
3.7	Geneettiset riskitekijät	15
4	DIAGNOSTIIKKA	17
5	KROONISET KEUHKOSAIRAUKSIEN YHTEYS AIVOANEURYSMIIN	22
5.1	COPD ja aneurysmat	22
6	SEULONTA	24
7	OMA ANEISTO JA MENETELMÄ	25
7.1	Metodiikka	25
8	POHDINTA	26
	LÄHTEET	27

Kuvioluettelo

Figure 1 - Etminan ym. 2019 Association of Time Trends of Blood Pressure and Smoking Prevalence
with Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Incidence..... 12

Figure 2 - Etminan ym. 2019 Association of Time Trends of Blood Pressure and Smoking Prevalence
With Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Incidence..... 14

Figure 3 Greving ym. 2014 The Lancet Neurology 18

1 JOHDANTO

Arvion mukaan 100 000 suomalaisella on aivovaltimoaneurysma, joista suurin osa todetaan oireettomana sattumalöydöksenä pään kuvantamissa. Ainoastaan arviolta noin 1/200-400 vuotamattomasta aivoaneurysmasta repeää elämän aikana. (Thompson et al. 2015) Vuotanut aivoaneurysma aiheuttaa lukinkalvonalaisen verenvuodon (SAV), johon liittyvä kuolleisuus on jopa 40% vuoden aikana. Aneurysmaattisen SAV kohdistuu työkäiseen väestöön aiheuttaen merkittäviä yhteiskunnallisia kustannuksia. Aivoaneurysmien tarkka syntymekanismi tunnetaan huonosti, mutta paikalliset verenvirtauksen ja verisuonen seinämään kohdistuvat painemuutokset, sekä verisuoniseinämän tulehdusreaktion ajatellaan aiheuttavan aivoaneurysman muodostumisen, sekä lopulta repeämisen. Tupakointi on yksi tärkeimmistä aivoaneurysmien riskitekijöistä, sen lisäksi tupakointi tiedetään olevan tärkein riskitekijä myös keuhkohtaumataudille. Keuhkohtauma tautiin liittyy myös systeemisiä vaikutuksia. Keuhkohtauman ja aivoaneurysmien yhteyttä on tutkittu vähän.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää retrospektiivisesti vuotaneiden ja vuotamattomien aivoaneurysmien esiintyvyyttä keuhkohtaumapotilailla.

1.1 Aivovaltimoaneurysma

Aivoaneurysmat voidaan jakaa sakkulaarisiin ja huomattamasti harvinaisempiin fusiformisiin aneurysmiin. Sakkulaarinen aivoaneurysmassa on tyypillisesti erillinen pallomainen uloke, joka yhdistyy kaulaosastaan valtimeen. Sakkulaariset aivoaneurysmat muodostuvat usein aivovaltimoiden haarautumiskohtaan. Fusiforminen aivoaneurysma on aivovaltimon paikallinen laajentuma, eikä siinä ole erotettavissa erillistä kaulaa. (Oppiportti)

Aivoaneurysmien patofysiologia tunnetaan huonosti. Tämänhetkisen käsityksen mukaan aivovaltimon sisäiset paineolosuhteiden/veren virtauksen muutokset aiheuttavat paikallisen valtimoseinämän tulehdustilan, jonka seurauksena valtimoseinämän rakenne heikkenee ja lopulta tähän kohtaan muodostuu aivoaneurysma. Aivoaneurysmaseinämän tulehdustilan jatkuessa, aivoaneurysman seinämän rakenne edelleen heikkenee johtaen lopulta aivoaneurysman repeämiseen ja SAV:hen. On ehdotettu, että aneurysman muodostumisessa jatkuva hemodynaaminen kuorma valtimon seinämään johtaa ekstrasellulaari tukikudoksen

haurastumiseen, endoteelisolujen vaurioitumiseen ja sileälihassolujen muuntumiseen proinflammatoriseksi. (Etminan ym. 2016)

Aivoaneurysmien syntyyn ja vuotoriskiin vaikuttavat riskitekijät voidaan jakaa hankinnaisiin ja ei-hankinnaisiin riskitekijöihin. Tärkeimpiä hankinnaisia riskitekijöitä ovat verenpainetauti, tupakointi, sekä alkoholin liikakäyttö. Ei-hankinnaisia riskitekijöitä ovat perinnölliset sidekudossairaudet, ikä, naissukupuoli, sekä aivoaneurysmien esiintyvyys lähisuvussa. Aivoaneurysman vuotoriskiin vaikuttavat myös aivoaneurysman koko, muoto, määrä, sekä sijainti. Myös kasvutaipumus seurannassa lisää aivoaneurysman vuotoriskiä. Tämä viittaa siihen, että aneurysmien kasvun ja vuodon takana on samanlainen patogeneesi. (Backes ym. 2016.)

Aneurysma sijaitsee yleisimmin Willsin valtimorenkkaassa tai sen lähellä, näistä 85% sijaitsevat anteriorisesti. Tyypilliset sijainnit ovat keskimmäisen aivovaltimon (a. cerebri media) ensimmäinen haarautuma fissuura Sylviissä, etumainen yhdysvaltimo (a. communicans anterior) ja sisempi kaulavaltimo (a. carotis interna). Noin 10 % aneurysmistä sijaitsee takakierron alueella, puolet basilaarivaltimon (a. basilaris) huipussa. Vuotamattomien aneurysmien sijainti eroaa vuotaneisiin aneurysmiin. Suomalaiseen potilasaineistoon perustuneessa tutkimuksessa vuotaneita aneurysmia esiintyi suunnilleen yhtä paljon MCA bifurkaatioissa ja ACOMa:ssa, kun taas vuotamattomissa aneurysmissa jakautuneisuus oli 40% MCA vrt. 12% ACOMa. Toisin sanoen MCA bifurkaatioissa muodostuu eniten vuotamattomia aneurysmia, mutta ACOMa aneurysmat vuotavat herkemmin. (Huttunen ym. 2010.) Carter ym. (2006) esittävät, että vuotamattomat aneurysmat kasvavat iän myötä, mutta vuotaneet aneurysmat eivät.

Aivovaltimoaneurysman repeäminen johtaa subarachnoidaalivuotoon(SAV). SAV esiintyy suurimmaksi osaksi työikäisillä ja korkean kuolleisuuden vuoksi on tärkeä aivoverenkiertohäiriöiden muoto. Sairastuneiden mediaani-ikä on 55 vuotta. SAV on alle 30-vuotiailla harvinainen. Tautina SAV:n johtaneet aivovaltimoaneurysmat ovat suuri taloudellinen kuorma yhteiskunnalle. Riskitekijöiden kartoitus ja primaaripreventio ovat olennaisia tautiesiintymisen vähentämisessä. SAV:n sairastaneen potilaan elämänlaatu on usein alentunut huolimatta hyvästä kuntoutumisesta lähes alkuperäiselle tasolle. Elämänlaatu sairastetun SAV:n jälkeen on riippuvainen SAV:n vakavuudesta, potilaan lähtökohdista ja yksilöllisen kuntoutuksen tasosta. (Passier ym. 2013.)

1.2 Vuotamaton aneurysma

Arviolta 3% aikuisväestöstä on vuotamattomien aneurysmien kantajia. Suunnilleen 20% näistä kantavat multippeleja aneurysmia. Aneurysmat eivät ole synnynnäisiä ja erittäin harvoin esiintyvät alle 20 vuotiailla. (Vlak ym. 2015.)

Sattumalöydöksenä todettujen vuotamattomien aivoaneurysmien määrä todennäköisesti lisääntyy tulevaisuudessa kuvantamistutkimusten saatavuuden lisääntyessä. Vuotamattomien aneurysmien riskitekijöinä ovat sukurasite, ADPKD, ikä ja sukupuoli. Toisin kuin aSAV:ssa, vuotamattomien aneurysmien esiintyvyys ei ole maantieteellisesti riippuvainen. (Vlak ym. 2015.) Yli 50-vuotiailla aneurysmien esiintyvyys on naisilla suurempaa kuin miehillä. Potilailla, joilla on ennestään sukurasitetta tai ADPKD-diagnoosi on suurempi vuotamattomien aneurysmien esiintyvyys. (Greving ym. 2014) Aiemmin SAV:n insidenssi Suomessa on ollut lähes kaksinkertainen verrattuna muihin Euroopan maihin, mutta todennäköisesti tupakoinnin vähentymisen seurauksena insidenssi on laskenut myös Suomessa samalle tasolle, kuin muissa Euroopan maissa.

1.3 Aneurysma ja SAV

Aneurysmaattinen SAV on sairautena taloudellisesti hyvin merkityksellinen, sillä sitä sairastavat ovat keskimäärin työikäisiä (keski-ikä 55v). Muut aivotapahtumat (aivoinfarkti, aivoverenvuoto), ovat enemmän ikääntyneiden sairauksia. Aneurysmaattisen SAV:n (aSAV) yleisin oire on äkillinen erittäin kova päänsärky, johon liittyy usein pahoinvointia ja oksentelua meningeaalisen ärsytyksen vuoksi. Lisäksi niskajäykkyys, valonarkuus, neurologiset puutosoireet (puhevaikeus, raajahalvaus, näköhäiriöt), kouristelu ja tajunnanmenetyt voivat olla tyypillisiä oireita aSAV:ssa.

Kuolleisuus on kaiken kaikkiaan arvioitu olevan 40%, neurotehohoitoon tulleista 27% kuolee vuoden kuluessa. aSAV:n sairastaneella potilailla pitkäaikaisennusteeseen voi liittyä monia psykologisia, neurologisia ja sosioekonomisia ongelmia kaltaistettuun väestöön verrattuna. Uupumusoireyhtymä ("fatiikki"), uniongelmat ja masennus ovat tyypillisiä aSAV:n sairastaneen potilaan elämänlaatua vaikeuttavia tekijöitä. Pitkäaikaisennusteessa aSAV-potilailla on 15-kertainen riski sairastua uudelleen aneurysmaattiseen vuotoon kaltaistettuun väestöön verrattuna. Kuolleisuus näillä potilailla on viisinkertainen muuhun populaatioon

verrattuna, liittyen enimmäkseen aivo- ja kardiovaskulaaritapahtumiin. Korkein ylikuolleisuus on todettu olevan potilailla, joilla on multippeleja aneurysmia, korkea sairastumisikä, heikko kliininen tila ennen leikkausta ja konservatiivinen linja aneurysman hoidossa. (Huhtakangas ym. 2015)

Angiografisessa seurannassa vuotoriskiä lisää aneurysman kasvu, keskimääräistä suurempi koko ja kyhmyisyys. Taustatekijöinä toimii todennäköisimmin seinämän kudoksen degeneraatio ja tähän liittyvät inflammaatio. (Frösen ym. 2012) Aneurysman seinämän kroonisen inflammaation roolia on tutkittu mm. aspiriinin käytöllä. Sisäisessä tapaus-verrokkitutkimuksessa viikoittainen aspiriinin käyttö yli 3x vähensi merkittävästi aneurysman vuotoriskiä. (Hasan ym. 2011)

2 EPIDEMIOLOGIA

Suurin osa aSAV-vuodoista aiheutuvat intracraniaalisista saccular aneurysmista, joiden vallitsevuus kuvantamisten ja ruumiinavausten pohjalta on 3,2%. Aivovaltimoaneurysman omaavilla potilailla noin 20-30%:lla on multippelit aneurysmat. (Lindgren ym. 2014) Aneurysman vuodon todennäköisyys on arvioitu olevan 6-16/100000. Suunnilleen 10% potilaista kuolevat ennen sairaalaan pääsyä. Vanhemmalla, yli 50 vuotta täyttäneellä väestöllä, naisten aneurysmien vallitsevuuden suhde kasvaa, ja on arvioitu olevan 2:1. (Vlak ym. 2011)

Suomessa ja Japanissa aSAV:ta esiintyy enemmän muihin kansalaisuuksiin verrattuna. Esiintyvyys on korkeampi naissukupuolella ja kasvaa iän mukaan. Suunnilleen 700 suomalaisista sairastaa aSVA:n vuosittain. Suomessa ja Japanissa aneurysman kasvun riski on suhteessa pienempi muihin kansalaisuuksiin verrattuna. Tähän on varmasti monia syitä. Riskitekijät tupakointi, runsas alkoholin kulutus ja verenpainetauti ovat Suomessa olleet muita maita yleisempiä. Lisäksi suomalaiset tutkimukset ovat huomattavasti vanhempia ja suurin osa tehty ennen TT-kuvantamisten ilmestymistä. Näin Suomen aSVA:n esiintyvyys on ollut vääristyneesti jopa yhtä suurta kuin primaarisen aivoverenvuodon. (Juvela 2014) Siitä huolimatta aSAV:n esiintyvyys on todettu olevan korkeampi Suomessa ja Japanissa (Backes ym. 2016). Systemaattisessa katsauksessa, johon sisältyi 8382 potilastapausta, suomalaisilla oli 3.6ertainen riski aneurysman vuodolle ja japanilaisilla 2.8ertainen riski verrattuna muihin Euroopan maihin ja Pohjois-Amerikkaan. (Greving ym. 2014)

Aneurysmien kasvu ei ole lineaarista ja vaihtelee stabiilin ja labiilin välillä. On myös mahdollista, että korkean riskin populaatioissa (Suomi ja Japani) aikaväli aneurysman kasvulle ja vuotamiselle on lyhyempi verrattuna matalan riskin populaatioihin. Näin aneurysman kasvu havaitaan harvemmin kontroleissa korkeanriskin populaatioissa. (Backes ym. 2016)

3 RISKITEKIJÄT

Aneurysman kasvu ja vuoto jakavat useita samoja riskitekijöitä. aSAV:n esiintyvyys maailmanlaajuisesti on vähentynyt vuosien saatossa. Vuonna 1980 esiintyvyys oli 10.2/100 000 henkilövuotta kohden ja vuonna 2010 6.1 (95% CI, 4.9-7.5). Aneurysman esiintyvyys on vähentynyt vuosittain 1,7% vuoden 1955 ja 2014 välillä. Suurta vaihtelua kuitenkin esiintyy maantieteellisestä sijainnista, iästä ja sukupuolesta riippuen. (Etminan ym. 2019.)

3.1 Tupakointi

Tupakoinnin on osoitettu olevan tärkein yksittäinen riskitekijä aneurysman muodostumisessa ja vastaa n. 40% aSAV-tapauksista useissa populaatio- ja sairaalapohjaisissa tutkimuksissa.

Tupakointi on yksinään tärkein elintapariippuvainen riskitekijä aSAV:ssa. Tupakoinnin eliminointi riskitekijänä nuoremmassa ikäryhmissä on osaltaan nostanut diagnoosin mediaanikä. Suomessa aSAV:n esiintyvyys vaikuttaa olevan laskussa, joka on ainakin osittain selitettävissä tupakoinnin vähentymisellä. Tulevaisuudessa primaaripreventiolla on merkittävä rooli aSAV:n esiintymiseen. (Korja ym. 2016)

Vuoden 2019 julkaistussa artikkelissa, johon sisältyi 75 tutkimusta ja 8176 aSAV:n sairastanutta potilasta 67 746 051 henkilövuoden aikana, todetaan selvä yhteys aSAV:n esiintymisen vähentymisen ja tupakoinnin vähentymisen välillä. aSAV:n esiintyvyys pienentyi 2.4% jokaista tupakoinnin vähentymisen prosenttiyksikköä. (Etminan ym. 2019.)

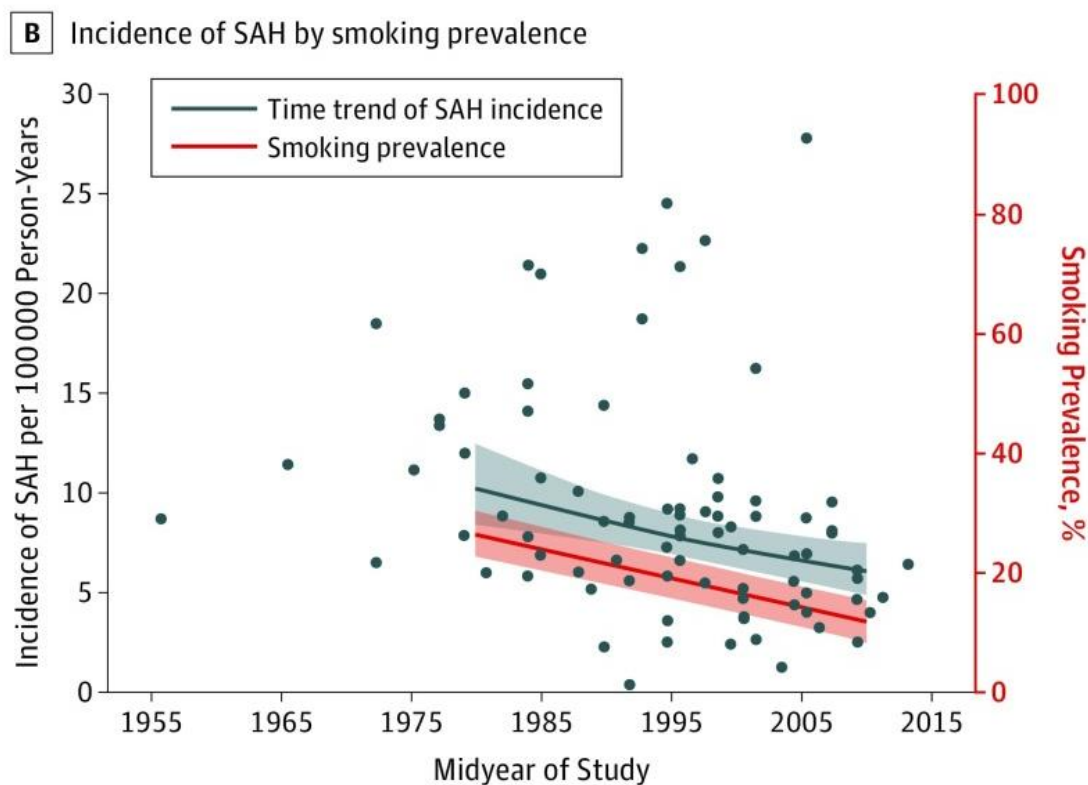


Figure 1 - Etninan ym. 2019 Association of Time Trends of Blood Pressure and Smoking Prevalence with Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Incidence

3.2 Ikä

On todettu, että ikä on yksittäinen riskitekijä aneurysman vuotoriskiin. Iäkkäämpi väestö (yli 60v) on todettu olevan suurempi riski aneurysman vuotoon. (Wermer ym. 2007) Aneurysmat eivät ole synnynnäisiä ja erittäin harvoin esiintyvät alle 20 vuotiailla. (Vlak ym. 2015) Sakkulaaristen aneurysmien esiintyvyys on alle 5% lapsilla ja niiden riskitekijät ja muodostuminen eroavat merkittävästi aikuisväestöön verrattuna. Lapsilla 50-70% sIA:sta johtuvat traumasta, infektiosta tai dissekaatioista ja ovat valtaosin oireisia. (Krings ym. 2010)

3.3 Aneurysman sijainti ja koko

Aneurysman kasvuun vaikuttavia tekijöitä pidetään posteriorista verenkierrollista sijaintia, suurta lähtökokoja ja epäsymmetristä muotoa. (Backes ym. 2016) Tässä meta-analyysissä, jossa seurattiin 3990 potilasta ja 4972 vuotamatonta aneurysmaa, 437 (9%) aneurysmista kasvoivat keskimäärin 2,8 vuoden seuranta-ajassa. PHASES-mallia arvioivassa analyysissä

12% 734 vuotamattomista aneurysmista kasvoi keskimäärin 2,7 vuoden seurannassa. (Backes ym. 2015). Edellä mainittujen tutkimusten aneurysman kasvuprosentti on samassa linjassa muiden vastaavien tutkimusten kanssa.

Pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa seurattiin 130 potilasta, joilla oli yhteensä 161 vuotamatonta intracraniaalista aneurysmaa. Tutkimuksen löydökset viittaavat siihen, että muodostuvat aneurysmat stabilisoituvat suhteellisen lyhyessä ajassa. Jos ne eivät primaarivaiheessa vuoda, niiden vuotoriski seurannassa pienenevät huomattavasti, jos lähtökoko on ollut alle 10mm. Näin ollen kriittinen koko aneurysman vuodolle on todennäköisesti pienempi, jos vuoto tapahtuu pian aneurysman muodostumisen jälkeen. Keskimäärin aiemmin vuotaneen aneurysman uudelleenvuodon koko oli 21,3 mm seurannassa. 1. vuodon aneurysmat olivat keskimäärin 7,5mm. Syy tähän osittain selittynee aneurysman täyttötilan pienentymisellä 1. vuodon jälkeen. Aneurysman kasvun suhteen on todettu huomattava ero vuotamattomien ja jo vuotaneiden aneurysmien välillä. (Wiebers ym. 1987)

3.4 Hypertensio

Hypertensiolla on vahva yhteys aneurysman muodostumiseen ja vuotoon. Vuotamattomien aneurysmien potilaista suurempi osa käyttää verenpainelääkitystä verrattuna vuotaneiden aneurysmien potilaisiin. (Lindgren ym. 2014) Hypertensiota sairastavilla potilailla verenpaineen alentaminen on kliinisesti osoitettu vähentävän aivo- ja kardiovaskulaaritapahtumia.

Pitkäaikainen hypertensio voi lisätä aSAV:n kuolleisuutta. Tutkimuksessa, jossa seurattiin 142 potilasta ja 181 vuotamatonta aneurysmaa vuosien 1997–2000 välillä, huomattiin systolisen ja diastolisen verenpaineen olevan huomattavasti korkeampi potilailla, jotka sairastivat fataalin aSAV:n verrattuna nonfataalin aSAV:n sairastaneeseen potilaaseen. Tässä tutkimuksessa ei huomattu yhteyttä hypertension ja aneurysman vuodon välillä, löydökset liittyivät lähinnä kuolleisuuteen. (Juvela ym. 2003)

Tada ym. (2014) tutkivat verenpaineen yhteyttä aneurysman vuotoon hiirillä. Verenpaineen yhteyttä selviteltiin tarkemmin RAA-järjestelmän kautta. Kaptopriilia ja Losartaania käytettiin hiirillä, joille oli indusoitu hypertensio DOCA-suola hypertensiolla. Tutkimuksessa löydettiin selvä yhteys verenpaineen ja aneurysman vuodon välillä. Tutkimuksessa huomattiin, että

paikallisen RAA-järjestelmän aktivaatio aneurysman seinässä lisää vuotoriskiä ainakin hiirimallissa. Paikallisen RAA-järjestelmän estäminen vaikuttamatta systeemiseen hypertensioon vähensi aneurysmien vuotoriskiä. Paikallisen RAA-järjestelmän aktivaation taustalla pidetään todennäköisimmin korkeaa verenpainetta. On esitetty, että paikallinen RAA-järjestelmä saattaa vaikuttaa sileän lihaksen migraatioon ja jakautumiseen, joka vuorostaan vaikuttaa valtimotasolla aneurysman puhkeamiseen.

Etminan ym. (2019) huomasi, että jokaista systolista elohopeamillimetrin laskua kohden, aSAV:n esiintyvyys laski 7.1% ja diastolista elohopeamillimetrin laskua kohden esiintyvyys laski 11.5%. Vaikka vuotamattomien aneurysmien ennaltaehkäisevä hoito on lisääntynyt, se ei yksinään selitä aSAV:n esiintyvyyden laskua. Tutkimuksessa pidetään hyvin todennäköisenä, että tupakoinnin vähentyminen ja verenpainetason lasku vaikuttavat merkittävästi aSAV:n esiintyvyyden laskuun. (Etminan ym. 2019.)

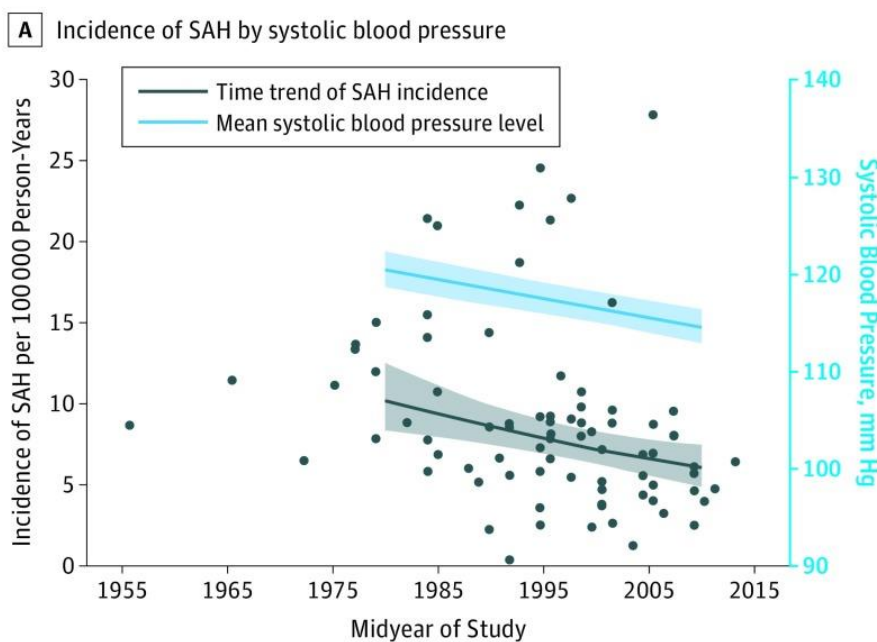


Figure 2 - Etminan ym. 2019 Association of Time Trends of Blood Pressure and Smoking Prevalence With Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Incidence

3.5 Sukurasite

Lähes joka viidellä aSAV:n sairastaneella potilaalla on taustalla sukurasite. Jos lähisukulaisista (vanhempi, sisarus) kahdella on ollut tiedossa aneurysma, oireettomien sukulaisten aivoverisuonten kuvausta harkitaan 30-60 vuoden iässä. (Terveyskirjasto) Vahva

mallioppiminen perheissä aSAV:n riskitekijöillä (tupakointi, alkoholinkäyttö) selittänee osin korrelaation korkeampaan aSAV:n esiintyvyyteen lähisukulaisten kesken.

Nordic Twin Study:ssa seurattiin 79644 tanskalais-, suomalais- ja ruotsalaista kaksosparia 6.01 miljoonan henkilövuoden aikana. Konkordanssi monotsygottisilla kaksosilla oli 3,1% ja ditsygootisilla 0,27%. Löydökset viittaavat siihen, että vuotaneiden aneurysmien taustalla on lähinnä ympäristön riskitekijöitä geneettisten sijaan. (Korja ym. 2010)

3.6 Sukupuoli

Vanhemmalla väestöllä (yli 50-vuotiailla), naisten aneurysmien vallitsevuuden suhde kasvaa 2:1. (Vlak ym. 2011). On ehdotettu, että yli 5mm kokoisten aneurysmien esiintyvyys on suurempi tutkimusväestöissä, joissa on enemmän naisia. Tämä voi osaltaan selittää korkeamman aSAV:n esiintyvyyden naisilla, sillä aneurysman koko on suhteessa vuotoriskiin. (Vlak ym. 2011)

On esitetty, että estrogeenimäärän vähentyminen vanhemmilla naisilla lisää aSAV:n riskiä. Tätä hypoteesia tukee se, että hormonikorvaushoito näyttää olevan suojaava tekijä aSAV:ssa. (Vlak ym. 2015.) Vaihdevuosien aikana estrogeenin erityis vähenee, joka johtaa kudosten kollageenipitoisuuden vähenemiseen. Mhurchu ym. (2001) selvittivät tutkimuksessaan, että estrogeenipohjaisten hormonikorvaushoitojen käyttäjillä oli pienempi riski aSAV:n sairastumiseen postmenopausaalisilla naisilla. Hormonikorvaushoidoilla on siis osoitettu olevan suojaava vaikutus aneurysmien vuotoa vastaan.

3.7 Geneettiset riskitekijät

Systemaattisessa meta-analyysissä, jossa oli 32887 aneurysmatapausta, tunnistettiin 19 yksittäistä nukleotidipolymorfismia, joilla on yhteys aneurysman muodostumiseen. Vahvimmat yhteydet aneurysmiin yksittäisissä nukleotidin polymorfismissa oli kromosomeissa 9,8 ja 4. Meta-analyysissä vahvistettiin geneettisten riskitekijöiden suhde aneurysmiin. Kyseessä on monitekijäisistä patofysiologisista reiteistä. On huomioitava kuitenkin, että laajempia tutkimuksia sisällyttäen suuria populaatioita tarvitaan määrittämään

miten spesifit geneettiset tekijät vaikuttavat aneurysmien kasvuun, kokoon, sijaintiin, ja vuotoriskiin. (Alg ym. 2013)

Suunnilleen 20% aneurysmaa tai aSAV sairastaneella potilaalla on sukurasite taustalla (Kissela ym. 2002). Potilailla, joilla on 1. ja 2. asteen sukulaiset ovat sairastaneet aSAV:n tai joilla on todettu aneurysma, todennäköisyys sairastua itse on suurempi. Myös aSAV:n sairastamisen keski-ikä on näillä potilailla alhaisempi. Kuitenkaan kaikissa näissä ei ole geneettisistä riskitekijöistä kyse. aSAV:n sairastuneiden suvuissa, tupakoinnin lopetus, alkoholinkäytön vähentäminen ja verenpainetaudin hoito voi merkittävästi alentaa aneurysman vuotoriskiä. On myös esitetty, että multippelit aneurysmat ovat yleisempiä sukurasitteen omaavissa potilaissa. (Bromberg ym. 1995).

4 DIAGNOSTIIKKA

Aneurysmia löydetään enenevästi aivojen kuvantamisissa, joiden taustalla ei alun perin ollut aneurysman etsiminen. On arvioitu, että suunnilleen 50% aneurysmista löydetään aSAV:n jälkeen. Näiden lisäksi vuotamattomat aneurysmat voidaan löytää niiden aiheuttamien kliinisten löydösten perusteella. Tyypillisimmät löydökset ovat kompressiosta aiheutuvia oireita (kolmoishermon pinne, hemipareesi, näköhäiriöitä).

Eri malleja aneurysman vuotoriskille on vuosien mittaan kehitelty. Vuotamattomien potilaiden seurannassa invasiiviseen hoitoon ryhtyminen ei ole suoraviivaista. Neurokirurgisella hoidolla on osoitettu olevan suurempi komplikaatoriski endovaskulaarisiin hoitoihin verrattuna. (Greving ym. 2014) Riski vuodolle endovaskulaarisen hoidon jälkeen on kuitenkin korkeampi 0–2%. Aneurysman vuodon riskin arviointi perustuu aneurysman kasvun ja vuodon riskitekijöihin. Aneurysman riskilaskuri PHASES perustuu kuuteen prospektiiviseen kohorttitutkimukseen, jossa aSAV oli tutkimusaiheena. Tutkimuksessa eniten ennusteellista tietoa riskitekijöinä toi ikä, verenpaineauti, aiempi aSAV, aneurysman koko, sijanti ja maantieteellinen sijainti. PHASES-riskilaskurilla lasketaan 5-vuoden riskin aneurysman vuodolle. PHASES-score-tutkimukseen kuului ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms), UCAS Japan (Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan) ja HYKSin neurokirurgian klinikan pitkäaikaiskohorttitutkimus. ISUIA:ssa suuri osa potilaista jäi vuotoriskiseurannan ulkopuolelle jo alkuvaiheessa. UCAS Japan-tutkimuksessa keskimääräinen seuranta-aika oli vain 1,7 vuotta potilasta kohden. Näin ollen suuren vuotoriskin aneurysmaa sairastuneet potilaat poistuivat näistä tutkimuksesta, ja vain HYKSin tutkimus kuvasti luonnollista vuotoriskiennustetta. Taustalla näin ollen vahva valikointiharha, joka on johtanut suomen oletettuun poikkeukselliseen suureen vuotoriskiin muihin väestöihin verrattuna. (Juvela 2014)

PHASES aneurysm risk score	Points
(P) Population	
North American, European (other than Finnish)	0
Japanese	3
Finnish	5
(H) Hypertension	
No	0
Yes	1
(A) Age	
<70 years	0
≥70 years	1
(S) Size of aneurysm	
<7.0 mm	0
7.0-9.9 mm	3
10.0-19.9 mm	6
≥20 mm	10
(E) Earlier SAH from another aneurysm	
No	0
Yes	1
(S) Site of aneurysm	
ICA	0
MCA	2
ACA/Pcom/posterior	4

To calculate the PHASES risk score for an individual, the number of points associated with each indicator can be added up to obtain the total risk score. For example, a 55-year-old North American man with no hypertension, no previous SAH, and a medium-sized (8 mm) posterior circulation aneurysm will have a risk score of 0+0+0+3+0+4=7 points. According to figure 3, this score corresponds to a 5-year risk of rupture of 2.4%. SAH=subarachnoid haemorrhage. ICA=internal carotid artery. MCA=middle cerebral artery. ACA=anterior cerebral arteries (including the anterior cerebral artery, anterior communicating artery, and pericallosal artery). Pcom=posterior communicating artery. posterior=posterior circulation (including the vertebral artery, basilar artery, cerebellar arteries, and posterior cerebral artery).

Table 4: Predictors composing the PHASES aneurysm rupture risk score

Figure 3 Greving *ym.* 2014 *The Lancet Neurology*

PHASES-mallia arvioitavassa tutkimuksessa huomattiin mallin ennustavan myös potilaita, joilla on suurentunut riski aneurysman kasvuun. Riskitiheysuhde aneurysman kasvulle oli 1,32 PHASES-mallin pisteen nousua kohden (Backes *ym.* 2015). PHASES-mallia soveltaessa on kuitenkin otettava huomioon, että alle 7 mm aneurysmat saavat 0 pistettä, vaikka 20-50% kaikista vuotaneista aneurysmista on <5mm. (Ikawa *et. al* JNS 2020)

2015-julkaistussa japanilaisessa mallissa pyritään ennustamaan vuotoriskiä seuraavan 3 vuoden ajan. Data kerättiin UACS-tutkimuksesta Japanissa. Data sisälsi 6606 vuotamatonta aneurysmaa 5651 eri potilaassa. 107 vuotoa havaittiin 11482 aneurysma-vuosi seuranta-ajan aikana. Ennustetekijöinä mallissa ovat ikä, sukupuoli, aneurysman koko, hypertensio, sijainti ja tytärpullistuman olemassaolo. Tavoitteena on ollut tarjota yksinkertaisempi ennustemalli

aneurysman vuotoriskille. Tarvittavat tiedot ovat helposti saatavilla aneurysmaa sairastavilla potilailla. PHASES-malliin verrattuna, tässä mallissa data on vain japanilaisista potilaskunnasta. Japanissa aneurysman vuoto on suurempaa muihin populaatioihin verrattuna, Suomea lukuun ottamatta. Mallissa on yleisiä tunnettuja riskitekijöitä aneurysman vuodolle. Tämän mallin hyödyntäminen muihin populaatioihin voi vaatia enemmän soveltamista. (Tominari ym. 2015)

Risk Factor	Score
Age, yr	
<70	0
≥70	1
Sex	
Male	0
Female	1
Hypertension	
No	0
Yes	1
Size, mm	
$3 \leq \text{size} < 7$	0
$7 \leq \text{size} < 10$	2

Risk Factor	Score
$10 \leq \text{size} < 20$	5
$20 \leq \text{size}$	8
Location	
ICA	0
ACA or VA	1
MCA or BA	2
ACOM or IC-PCOM	3
Daughter sac	
No	0
Yes	1

Sum of Scores	Probability of Rupture in 3 Years, % (95% CI)	Grade [Predicted Risk]
0	0.2 (0.2–0.3)	I [<1%]
1	0.4 (0.2–0.7)	
2	0.6 (0.2–1.5)	
3	0.9 (0.2–2.4)	

Sum of Scores	Probability of Rupture in 3 Years, % (95% CI)	Grade [Predicted Risk]
4	1.4 (0.5–3.8)	II [1–3%]
5	2.3 (0.8–6.3)	
6	3.7 (1.3–10)	III [3–9%]
7	5.7 (2.1–16)	
8	7.6 (2.7–21)	
≥9	17 (6.4–40)	IV [>9%]

Tominari ym. 2015

Vuotamattomien aneurysmien hoidon kustannustehokkuudesta on vähän tutkimuksia ja NNT-luku hoidon tehokkuudesta ei lainkaan tutkimuksia. Hoidon loppuelämän hyödyn arvioitaessa, vuotoriski on suhteutettava hoidon riskeihin. Kuitenkin alle 50-vuotiailla pienetkin vuotamattomat aneurysmat kannattaneet hoitaa, sillä noin kolmasosa tulee vuotamaan loppuelämän aikana. Vuodon riskit pienenevät pitkissä seurannoissa.

5 KROONISET KEUHKOSAIRAUKSIEN YHTEYS AIVOANEURYSMIIN

5.1 COPD ja aneurysmat

Keuhkohtaumatauti (COPD) on tunnettu riskitekijä kardiovaskulaarisissa taudeissa. COPD:n ja aivoaltimotapahtumien yhteys on kuitenkin vähemmän tunnettu. Vaikka aikaisemmat tutkimukset ovat viitanneet siihen, että aivoaltimotapahtumien riski on myös koholla COPD:ssa, viimeisimmissä tutkimuksissa on paljon ristiriitaisia tuloksia. Krooninen inflammaatio, kudoshypoksia ja oksidatiivinen stressi on havaittu olevan tärkeitä yhdistäviä tekijöitä sekä COPD:ssa että aneurysmissa. (Gelster ym. 2018, Morgan ym. 2016)

COPD ja aivoverenvuodot ovat johtavia kuoleman syitä. Näiden sairauksien yhteyttä voinee pitää selvänä, taustalla mahdollisesti jaetut riskitekijät tai lisääntynyt ateroskleroosin riski COPD-potilailla. Rotterdam Study:ssa COPD:lla oli merkittävä yhteys sekä hemorragisiin että iskeemisiin aivoaltimotapahtumiin. Tutkimuksessa seurattiin 1566 potilaista 126347 henkilövuoden aikana, näistä 1259 sairasti aivoaltimotapahtuman, josta 701 olivat iskeemisiä ja 107 hemorragisia. Korkeampi riski COPD-potilailla aivoaltimotapahtumiin vahvisti myös tupakoinnin olevan jaettu riskitekijä molemmissa taudeissa. Hemorragisessa aivoaltimotapahtumalla on itsenäinen yhteys COPD:hen tutkimuksen mukaan, tärkeimpien riskitekijöiden suhteuttamisen jälkeenkin. Todennäköisenä selityksenä pidetään pienten suonten tauti ja aikaisempien tutkimusten mukaan yhteys COPD:n ja mikrovuotojen välillä. Todennäköisin yhteys COPD:n ja aivoaltimotapahtumien välillä selittyy tupakoinnilla. Muiden kardiovaskulaaririskitekijöiden vakioinnin jälkeen yhteys oli edelleen vastaavaa tasoa, mutta tupakoinnin mukaan ottaminen laski aivoaltimotapahtumien HR epärelevantille tasolle. (Portegies ym. 2016)

2016 ruotsalaisessa tutkimuksessa tutkittiin aivoaltimotapahtumien yhteyttä COPD potilasiin. Riski kaikkiin aivoaltimotapahtumiin oli suurentunut COPD-potilailla. aSAV:n korkeampi riski oli säilynyt tutkimuksessa vakaana 10 vuoden seurannassa, kun taas iskemian ja aivoverenvuodon riski pienivät 2 vuoden seurannan jälkeen. (Etminan & Rinkel 2016). COPD:ssa FEV1/FVC suhde on pienentynyt. On huomattu FEV1/FVC:n suhteen olevan käänteinen korrelaatio aSAV:n riskiin. Tämä osaltaan vahvistaa yhteyttä COPD:n ja aSAV:n välillä. Lisääntynyt ekstrasellulaari matrixin rappeutuminen proteinaasi-antiproteinaasi

epätasapainosta johtuen on ehdotettu olevan yhdistävä tautimekanismi COPD:ssa ja aSAV:ssa. Taustalla voi olla myös geneettisiä riskitekijöitä. (Söderholm ym. 2012)

6 SEULONTA

Aneurysmien seulontaa on tyypillisesti suositeltu potilaille, joilla 1. asteen sukulaisissa (vanhemmat, sisarukset, lapset) on vähintään kaksi aSAV:n saanutta henkilöä. Seulontaa suositellaan aortan koarktaatiota sairastavilla potilailla. Aneurysmien esiintyvyys aortan koarktaatiota sairastavilla potilailla saattaa olla jopa viisinkertainen. (Connolly 2003) Seulontaa suositellaan myös potilaille, joilla on ADPKD ja sukurasiitetta aneurysman tai aSAV:n suhteen.

7 OMA ANEISTO JA MENETELMÄ

7.1 Metodiikka

Haimme retrospektiivisesti kaikki potilaat, joilla oli diagnosoitu keuhkohtaumatauti, sekä kuvannettu aivovaltimot pään magneettiangiografialla tai pään tietotonetomografia angiografiakuvauksella vuosina 2003–2018 Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella. Kävimme potilaskertomuksista ja kuvantamistutkimuksista läpi oliko potilailla todettu vuotanut tai vuotamaton aivoaneurysma. Ikä arvioitiin ensimmäisestä aivovaltimokuvantamisesta tai siitä hetkestä, jolloin henkilöllä oli diagnosoitu vuotamaton tai vuotamaton aivoaneurysma. Poissuljimme, henkilöt, joilla kuvantaminen oli tehty alle 18-vuoden iässä.

7.2 Tulokset

Yhteensä 1577 keuhkohtaumapotilaalle oli tehty aivovaltimoiden kuvantaminen. Keski-ikä kuvantamishetkellä oli 65.1 vuotta, miehiä oli 60% (n=947). Yhteensä 170 keuhkohtaumapotilaalla (10.8%) oli diagnosoitu, joko vuotamaton tai vuotanut aivovaltimopullistuma.

Naisista 14.9%:lla oli, joko vuotamaton tai vuotanut aivoaneurysma ja miehillä vastaava luku oli 8.0%. ($p < 0.0001$)

8 POHDINTA

Vaikka COPD:n ja kardiovaskulaaritautien yhteys on monissa tutkimuksissa osoitettu, COPD potilaiden riski sairastua vuotamattomiin ja vuotaneisiin aneurysmiin on ollut epäselvä. (Chen ym. 2015) Krooninen inflammaatio, kudoshypoksia ja oksidatiivinen stressi on havaittu olevan tärkeitä yhdistäviä tekijöitä sekä COPD:ssa että aneurysmissa. (Gelster ym. 2018, Morgan ym. 2016) On tiedossa, että tupakointi ja ikääntyminen vaikuttavat aivo-veriesteeseen, joka osaltaan voi kasvattaa vuotamattomien ja vuotaneiden aneurysmien riskiä COPD potilailla. Merkittävänä yhteisenä tekijänä on usein myös hypertensio, joka on itsessään riskitekijä aSAV:hen. (Kim ym. 2018) Hypertensiota sairastavilla potilailla verenpaineen alentaminen on kliinisesti osoitettu vähentävän aivo- ja kardiovaskulaaritapahtumia (Lindgren ym. 2014). Myös antikoagulanttien käyttö on yleistä COPD potilailla ja voi osaltaan selittää kohonneen aSAV riskin (Kim ym. 2018).

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin merkittävä yhteys COPD:n ja vuotamattomien sekä vuotaneiden aneurysmien välillä. Naisilla riski vuotamattomiin ja vuotaneisiin aneurysmiin oli korkeampi kuin miehillä 14.9% vrt. 8.0%. Syitä tähän voi olla mm. estrogeenimäärän vähentyminen vanhemmilla naisilla, joka on osoitettu lisäävän aSAV:n riskiä (Vlak ym. 2015). Vanhemmalla väestöllä (yli 50-vuotiailla), naisten aneurysmien vallitsevuuden suhde kasvaa 2:1. (Vlak ym. 2011).

Arviolta 3% aikuisväestöstä ovat vuotamattomien aneurysmien kantajia. Tähän lukuun verrattuna löydöksemme on merkitsevä. Portegies ym. 2016 totesivat merkittävän yhteyden COPD:n ja hemorragisten aivovaltimotapahtumisen välillä (HR, 1.70; 1.01–2.84). Seurannassa 13115 potilaasta 1566 potilaalla diagnosoitiin COPD. Hemorragisen aivovaltimotapahtuman sairasti 107 potilasta. Tulokset viittasivat siihen, että riskitekijöistä tupakointi on vahvin selittävä tekijä COPD:n ja aivovaltimotapahtumien yhteyteen.

Enemmän tutkimusta on tehtävä, jotta voidaan selvittää, johtuuko komorbiditeetti puhtaasti yhteisestä riskitekijästä tupakoinnista ja millainen rooli muilla mekanismeilla (systeminen inflammaatio, hypoksia) on.

LÄHTEET

<https://www.oppiportti.fi/op/neu00136/do>

Vlak MH, Algra A, Brandenburg R ym. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011;10(7):626-36. *PubMed*

Huttunen T, von und zu Fraunberg M, Frösen J ym. Saccular intracranial aneurysm disease: distribution of site, size, and age suggests different etiologies for aneurysm formation and rupture in 316 familial and 1454 sporadic eastern Finnish patients. *Neurosurgery* 2010;66(4):631-8; discussion 638. *PubMed*

Carter BS, Sheth S, Chang E, Sethl M, Ogilvy CS. Epidemiology of the size distribution of intracranial bifurcation aneurysms: smaller size of distal aneurysms and increasing size of unruptured aneurysms with age. *Neurosurgery*. 2006 Feb;58(2):217-23; discussion 217-23. doi: 10.1227/01.NEU.0000194639.37803.F8. PMID: 16462474.

Passier PE, Visser-Meily JM, Rinkel GJ ym. Determinants of health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Qual Life Res* 2013;22(5):1027-43. *PubMed*

Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr ym. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014;13(1):59-66. *PubMed*

MJ Wermer, I van der Schaaf, A Algra, GJ Rinkel Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis *Stroke*, 38 (2007), pp. 1404-1410

Krings, T., Geibprasert, S. & terBrugge, K. G. Pathomechanisms and treatment of pediatric aneurysms. *Childs Nerv. Syst.* 26, 1309–1318 (2010).

- Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management [published correction appears in *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb 1;13(2):126]. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(12):699-713. doi:10.1038/nrneurol.2016.150
- Huhtakangas J, Lehto H, Seppä K, Kivisaari R, Niemelä M, Hernesniemi J, Lehecka M. Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke*. 2015
- Frösen J, Tulamo R, Paetau A, Laaksamo E, Korja M, Laakso A, Niemelä M, Hernesniemi J. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012 Jun;123(6):773-86. doi: 10.1007/s00401-011-0939-3. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22249619.
- Hasan, D. M. *et al.* Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* 42, 3156–3162 (2011).
- Lindgren AE, Kurki MI, Riihinen A ym. Hypertension predisposes to the formation of saccular intracranial aneurysms in 467 unruptured and 1053 ruptured patients in Eastern Finland. *Ann Med* 2014;46(3):169-76. *PubMed*
- <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2014/21/duo11934?keyword=phases>
- Backes D, Rinkel GJ, Laban KG, Algra A, Vergouwen MD. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(4):951-957. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012162
- Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006. PMID: 30659573; PMCID: PMC6515606.
- Korja M, Lehto H, Juvela S ym. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology* 2016;87(11):1118-23. *PubMed*

Backes D, Vergouwen MD, Tiel Groenestege AT, Bor AS, Velthuis BK, Greving JP, Algra A, Wermer MJ, van Walderveen MA, terBrugge KG, Agid R, Rinkel GJ. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke*. 2015

Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, O'Fallon WM. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*. 1987 Jan;66(1):23-9. doi: 10.3171/jns.1987.66.1.0023. PMID: 3783255.)

Juvela S. Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. 2003

Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Kitazato KT, Nagahiro S, Hashimoto T. Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):579-86. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003072. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24370755; PMCID: PMC3935821.

<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00002>

Korja M, Silventoinen K, McCarron P ym. Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study. *Stroke* 2010;41(11):2458-62.

Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, Hankey G, Dunbabin D; Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS) Group. Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an international population-based, case-control study. *Stroke*. 2001 Mar;32(3):606-12. doi: 10.1161/01.str.32.3.606. PMID: 11239175.

Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*. 2013 Jun 4;80(23):2154-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e318295d751. PMID: 23733552; PMCID: PMC3716358.

Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J. Subarachnoid hemorrhage: a

preventable disease with a heritable component. *Stroke*. 2002 May;33(5):1321-6. doi: 10.1161/01.str.0000014773.57733.3e. PMID: 11988610.

Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, van Duyn CM, Greebe P, Ramos LM, van Gijn J. Familial subarachnoid hemorrhage: distinctive features and patterns of inheritance. *Ann Neurol*. 1995

Tominari S, Morita A, Ishibashi T, Yamazaki T, Takao H, Murayama Y, Sonobe M, Yonekura M, Saito N, Shiokawa Y, Date I, Tominaga T, Nozaki K, Houkin K, Miyamoto S, Kirino T, Hashi K, Nakayama T; Unruptured Cerebral Aneurysm Study Japan Investigators. Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol*. 2015

Geltser BI, Kurpatov IG, Kotelnikov VN, Zayats YV. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity. *Ter Arkh*. 2018;90(3):81-88. doi:10.26442/terarkh201890381-88

Morgan AD, Sharma C, Rothnie KJ, Quint JK. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(11):e011898. Published 2016 Nov 29. doi:10.1136/bmjopen-2016-011898

Morgan AD, Sharma C, Rothnie KJ, Potts J, Smeeth L, Quint JK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):754-765. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-932SR

Kim YR, Hwang IC, Lee YJ, Ham EB, Park DK, Kim S. Stroke risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e177. doi:10.6061/clinics/2018/e177

Portegies ML, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Brusselle GG, Ikram MA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):251-8. doi: 10.1164/rccm.201505-0962OC. PMID: 26414484.

- Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):699-713. doi: 10.1038/nrneurol.2016)
- Söderholm M, Zia E, Hedblad B, Engström G. Lung function as a risk factor for subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Stroke*. 2012)
- Connolly HM, Huston J 3rd, Brown RD Jr, Warnes CA, Ammash NM, Tajik AJ. Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clin Proc*. 2003 Dec;78(12):1491-9. doi: 10.4065/78.12.1491. PMID: 14661678.
- Kim YR, Hwang IC, Lee YJ, Ham EB, Park DK, Kim S. Stroke risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e177. doi: 10.6061/clinics/2018/e177. Epub 2018 May 3. PMID: 29723340; PMCID: PMC5910631.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26208998.