

Elli Lassila

Systeminen ateroskleroosi ja aivovaltimoaneurysmat

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tammikuu 2022

Elli Lassila

Systeminen ateroskleroosi ja aivovaltimoaneurysmat

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Tammikuu 2022

Neurokirurgia

Ohjaajat: Dan Laukka LL, Melissa Rahi LT, Jaakko Rinne prof.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

LASSILA, ELLI: Aivovaltimoaneurysmat ja ateroskleroosi

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 18 s.

Neurokirurgia

Tammikuu 2022

TIIVISTELMÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ pitää sisällään kirjallisuuskatsauksen, jossa tarkastellaan ateroskleroosin ja aivovaltimoaneurysmien epidemiologiaa, patofysiologiaa ja yhtäläisyyksiä. Lisäksi käsitellään inflammaation roolia sekä kardiovaskulaarisairauksien ja aneurysmien yhteisdiagnoosin mahdollisuuksia. Esittelen myös aiheeseen liittyvän 2021 julkaistun tutkimuksen, jossa tarkastellaan vatsa-aortan kalsifikaation yhteyttä puhkeamattomiin ja puhjenneisiin aneurysmiin.

Ateroskleroottiset sairaudet ovat kansanterveydellinen ongelma, mikä lisää merkittävästi sairastuvuutta ja kuolleisuutta etenkin iäkkäämmän väestön keskuudessa. Ne ovat tiiviisti yhteydessä muihin kardiovaskulaarisairauksiin. Ateroskleroosi on systeeminen, kehon eri osien valtimoita koskettava sairaus. Sen syntyy vaikuttaa elämäntavallisten tekijöiden ohella etenkin lipoproteiiniprofiili. Ateroskleroottisten sairauksien diagnostiikka ja hoito mm. primaariprevention osalta on parantunut.

Aivovaltimoaneurysmat koskettavat 3% väestöstä ja vuosittainen puhkeamisriski on 2% luokkaa. Puhjetessaan aneurysma aiheuttaa subaraknoidaalivuodon, jonka aiheuttama kuolleisuus on keskimäärin 40%. Puhkeamaton aneurysma voidaan hoitaa toimenpideradiologisesti tai kirurgisesti. Hoidoissa on omat riskinsä, minkä vuoksi toimenpideriski punnitaan aneurysman puhkeamisriskin kanssa. Päätökseen aneurysman hoidosta vaikuttaa etenkin aneurysman koko ja sen kasvu seurannassa.

Systeemisen ateroskleroosin ja aivovaltimoaneurysmien patofysiologiassa on monia samankaltaisuuksia. Vaiheet ovat suurelta osin yhtenevät endoteelitoiminnan ja suonen seinämän muovautumisen osalta. Lisääntyneellä paikallisella ja systeemisellä

inflammaatiolla on tärkeä rooli kummankin patofysiologiassa. Ateroskleroosin on todettu lisäävän vatsa-aortan aneurysman riskiä ja aivovaltimoiden aneurysmista on löydetty ateroskleroottista muutosta. Ateroskleroottinen ja aneurysmaattinen prosessi ovat todennäköisesti enemmän tai vähemmän yhteydessä toisiinsa.

Rantasalo ym. julkaisi 2021 tutkimuksen, jossa tutkittiin vatsa-aortan kalsifikaatioasteen ennusteellista arvoa puhjenneissa ja puhkeamattomissa aneurysmissa. Tutkimuksessa todettiin, että suurempi ACI (abdominal aortic calcification index) lisäsi todennäköisyyttä aivovaltimoaneurysmiin. Erityisesti yhteys korostui puhjenneiden aneurysmien tapauksessa. Suurempi ateroskleroottinen taakka voi siis olla riskitekijä niin aivovaltimoaneurysmien synnylle kuin puhkeamiselle.

Avainsanat: aivovaltimoaneurysma, ateroskleroosi, inflammaatio, kardiovaskulaarisairaudet

Sisällysluettelo

1.	Johdanto.....	1
2.	Aivovaltimoaneurysmat.....	2
	2.1 Epidemiologia, riskitekijät ja seulonta.....	2
	2.2 Aivovaltimoaneurysman patofysiologia.....	3
	2.3 Aivovaltimoaneurysman oireet, diagnostiikka ja hoitovaihtoehdot.....	3
3.	Systeeminen ateroskleroosi.....	5
	3.1 Määritelmä.....	5
	3.2 Epidemiologia, riskitekijät ja ennaltaehkäisy.....	5
	3.3 Patofysiologia ja komplikaatiot.....	6
4.	Ateroskleroosin ja aivovaltimoaneurysman patofysiologian yhtäläisyydet	7
5.	Systeeminen inflammaatio.....	9
6.	Kardiovaskulaarinen kokonaiskuorma.....	10
7.	Aneurysmariskin arviointi aortan kalsifikaatioindeksin avulla (Rantasalo ym. 2021).....	11
	7.1 Tavoitteet.....	11
	7.2 Metodit.....	11
	7.3 Tulokset.....	12
	7.4 Johtopäätökset.....	13
8.	Yhteenveto.....	14
	Lähdeluettelo.....	16

1. Johdanto

Systeeminen ateroskleroosi tarkoittaa valtimokovettumatautia, joka ilmenee kehon eri osien suurissa ja keskisuurissa valtimoissa. Ateroskleroottiset sairaudet ovat kansanterveydellinen ongelma ja aiheuttavat suurta sairastavuutta ja kuolleisuutta etenkin iäkkäämmän väestön keskuudessa. Nämä ovat osa kardiovaskulaarista kokonaistaakkaa, jolla tarkoitetaan sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksien kokonaisuutta yksilössä ja väestössä. Lukuisia riskitekijöitä ateroskleroosin muodostumiselle on tiedossa ja etenkin elämäntavoilla on suuri merkitys sairastumisen ja kuolleisuuden ehkäisyssä.

Aivovaltimoaneurysmalla tarkoitetaan aivovaltimon seinämään syntyvää pullistumaa. Tämä koskettaa ateroskleroosiin verrattuna pienempää ja nuorempaa osaa väestöstä. Aneurysman puhjetessa syntyvään subaraknoidaalivuotoon liittyy korkea kuolleisuus ja merkittäviä jälkivaikutuksia. Aneurysmien hoidossa on yksilöllisesti punnittava hoitoon liittyvät riskit ja riski aneurysman puhkeamiseen, minkä vuoksi keinot erottaa suuren riskin potilaat ovat tarpeen hoitovalintoja tehdessä.

Aivovaltimoaneurysmilla sekä ateroskleroosilla on runsaasti yhteisiä riskitekijöitä. Aivovaltimoaneurysmien seinämistä on löydetty ateroskleroottisia muutoksia ja suuremman ateroskleroottisen kuorman on havaittu korreloivan aneurysman muodostumis- sekä puhkeamistapumukseen. Inflammatiolla eli tulehdusreaktiolla on todettu olevan näiden molempien patofysiologiassa olennainen rooli. Kardiovaskulaarinen kokonaiskuorma vaikuttaa niin ateroskleroosin kuin aivovaltimoaneurysmien kehittymiseen.

Katsauksessa tarkastellaan ateroskleroosin ja aivovaltimoaneurysmien yhteyttä sekä patofysiologian samankaltaisuuksia, inflammaation roolia ja kardiovaskulaarisairauksien diagnostiikan mahdollisuuksia aneurysmien hoidossa. Lopuksi esitellään tutkimus, jossa tutkittiin vatsa-aortan kalsifikaatioasteen yhteyttä puhkeamattomiin ja puhjenneisiin aivovaltimoaneurysmiin.

2. Aivovaltimoaneurysmat

2.1 Epidemiologia, riskitekijät ja seulonta

Aivovaltimoaneurysmien maailmanlaajuinen prevalenssi on 3% ja vuosittainen puhkeamisriski 2% (1,2). Kuolleisuus aneurysmaattisessa subaraknoidaalivuodossa on tutkimuksesta riippuen 8-67% ollen keskimäärin 40% (3,4). Kuolleisuuteen vaikuttaa mm. vuodon laajuus, yleiskunto ja sekä primaarisen subaraknoidaalisen vuodon tyrehtymistä seuraavan uusintavuodon ilmaantuminen (4). Vuodon seurauksena voi tulla neurologisia jälkivaikutuksia, kuten ongelmia motoriikassa ja aivohermojen toiminnassa (4). Lisäksi vuodosta voi seurata kognitiivisia jälkivaikutuksia, kuten ongelmia toimintakyvyssä ja muistissa, sekä psykologisia ja sosioekonomisia haittoja (5).

Aneurysman vuotoriskiä lisäävät etenkin suuri koko ja koon kasvu seurannassa (4). Riskiä aneurysman muodostumiselle sekä tämän myötä subaraknoidaalivuodolle lisäävät etenkin kohonnut verenpaine sekä tupakointi (6). Muita riskitekijöitä ovat ikä, polykystinen munuaistauti, sukuanamneesi, aivokasvain tai aivolisäketuumori, valtimo-laskimoepämuodostumat, naissukupuoli sekä sokeri- ja rasva-aineenvaihdunnan häiriöt (1,7). Tietyt sidekudossairaudet lisäävät myös riskiä aneurysman muodostumiselle (7).

Subaraknoidaalivuodon sairastaneiden ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisilla noin yhdellä viidestä on vuotamaton tai vuotanut aivovaltimoaneurysma (7). Sukurasite muodostaa siis merkittävän riskitekijän. Seulonnasta ei ole kuitenkaan yhtenäistä linjausta. Esimerkiksi ensimmäisten asteen sukulaisten seulontaa ei tavallisesti suositella, mikäli vain yhdellä suvusta on todettu aneurysma tai subaraknoidaalivuoto (7). Suomessa on tapana seuloa MRI-kuvantamisella, mikäli kahdella lähisukulaisella on todettu vuotamaton aivovaltimoaneurysma tai subaraknoidaalivuoto (4).

2.2 Aivovaltimoaneurysman patofysiologia

Verisuonen seinämässä on normaalisti tasapaino hemodynaamisen stressin ja seinämän eheyden välillä (8,9). Hemodynaamisella stressillä tarkoitetaan suonen seinämään kohdistuvaa rasitusta. Tähän kuuluvat verenpaineen vaikutus ja voima, joka vaikuttaa pitkittäissuunnassa suonen pinnan ja veren välillä (shear stress). Myös aineenvaihdunnallisilla tekijöillä on merkitystä suoneen kohdistuvassa kokonaisrasituksessa (9).

Aivovaltimoaneurysman patofysiologiassa olennaisia tekijöitä ovat verisuonen seinämän uudelleenmuovautuminen ja inflammaatio (9).

Aneurysmilla on taipumus muodostua suonistossa kohtiin, joihin kohdistuva hemodynaaminen stressi on suurempi (10). Tämä vaikuttaa aneurysmien muodostumiseen valtimoiden haarautumiskohtiin, koska rasitus valtimon seinämään on näissä suurempi (8,10). Yleisimpiä sijainteja ovat sisäisen kaulavaltimo ja sen haarautumiskohta, etummainen yhdysvaltimo ja -aivovaltimo, keskimmäisen aivovaltimon ja silmävaltimon haarautumiskohdat (7).

Aneurysman seinämän rakenne on häiriintynyt useassa kerroksessa (8). Endoteeli, eli suonen seinämän sisimpänä oleva yksikerroksinen solurakenne, sisältää aneurysmaattisessa pullistumassa tulehdussolukkoa. Tulehdussoluja löytyy myös tämän kerroksen alla olevasta elastisten säikeiden kerroksessa (internal elastic lamina). Näiden alla oleva sileälihaskerros (tunica media) on ohentunut ja sileälihassoluja on vähemmän. Tulehduksellisen prosessin seurauksena solut menevät myöhemmin apoptoosiin, mikä heikentää seinämän rakennetta ja edesvaikuttaa pullistuman syntymiseen (8).

2.3 Aivovaltimoaneurysman oireet, diagnostiikka ja hoitovaihtoehdot

Aivovaltimopullistuma voi olla oireeton tai oireilla esimerkiksi painamalla aivohermoa. Puhkeamisen oireita ovat räjähtävä päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, niskajäykkyys, näköoireet, valoherkkyys, tajunnan menetys ja kouristuskohtaus (4).

Aivovaltimoaneurysma havaitaan usein TT- tai MRI-kuvauksella (7).

Jatkokuvantamismenetelmänä aneurysman tarkemman luonteen selvittämiseksi voidaan käyttää DSA-menetelmää (digital subtraction angiography). Ennen subaraknoidaalivuotoa havaitut aneurysmat löydetään usein muulla indikaatiolla kuvattaessa, oireiden selvittelyssä tai painavan sukuanamneesin vuoksi seulonnalla. Mikäli toimenpideindikaatiot eivät täyty, usein päädytään seurantaan (11). Kasvutaipumuksen omaavilla aneurysmilla on suurempi riski puhjeta kuin kooltaan stabiileina pysyvillä (12).

Aneurysma voidaan hoitaa suonensisäisesti toimenpideradiologin toimesta koilaamalla tai neurokirurgisesti ligeeraamalla. Koilaamisessa aneurysmaan uitetaan suonensisäisesti katetri, josta platinaa sisältävät kelat ohjataan aneurysman sisään. Tämä saa aikaan embolisaation aneurysman tyveen. Endovaskulaarisesti hoidetuissa komplikaatoriski on noin 5% ja neurokirurgisesti 8% (13). Koilaamisen käyttö aneurysman hoitona on lisääntynyt ja tähän liittyvä kuolleisuus ja toimintakyvyn alenema on pienempi kuin kirurgisessa ligeerauksessa, absoluuttisen riskin ollessa noin 6-7% pienempi (14,15). Uusintavuodon riski kummassakin hoitotavassa on matala (14).

Hoitovaihtoehtoja ja seuranta punnittaessa on otettava huomioon potilaskohtaisesti useita tekijöitä. Näitä ovat aneurysman koko ja sijainti, sukuhistoria, muut sairaudet ja lääkitykset sekä potilaan yleisvointi (7). Huomattavaa on myös se, että tieto aneurysman olemassaolosta voi aiheuttaa potilaalle merkittävää henkistä kuormitusta ja tämän vuoksi on tärkeää huomioida potilaan näkökulmat hoitoon liittyen.

Mikäli vaihtoehtoja punnittaessa toimenpideriskit arvioidaan konservatiivista hoitoa suuremmiksi, konservatiivisen hoidon toteuttaminen optimaalisesti on tärkeää. Tähän kuuluu riskitekijöiden hoito elämäntapojen optimoimisella ja lääkityksellä. Riskitekijöitä joihin on erityisen tärkeää puuttua ovat tupakointi, korkea verenpaine sekä rasva- ja sokeriaineenvaihdunnan häiriöt. Alkoholin kohtuukäyttö sekä säännöllinen liikunta ovat myös ennusteen kannalta suotuisia.

3. Systeminen ateroskleroosi

3.1 Määritelmä

Ateroskleroosi on immunologinen ja inflammatorinen keskikokoisten ja suurten suonien sairaus, jonka seurauksena suonien seinämään muodostuu ateroskleroottinen plakki (16,17). Ateroskleroosi ilmenee yleisimmin iskeemisenä sydänsairautena, aivohalvauksena tai ääreisosien valtimoiden sairauksina (18,19). Systeminen ateroskleroosi kuvaa yleistä ateroskleroottista taakkaa käsittäen perifeeriset valtimot, aortan, aivovaltimot sekä karotisvaltimot (20).

3.2 Epidemiologia, riskitekijät ja ennaltaehkäisy

Ateroskleroosi on maailmanlaajuisesti merkittävin vaskulaarisairauksien syy (18,19). Kuitenkin etenkin korkean elintason maissa ateroskleroosin esiintyvyys ja kuolleisuus tämän komplikaatioihin on huomattavasti vähentynyt 1900-luvun puolivälistä (18). Riskitekijöihin kohdistuvat hoidot sekä parantunut diagnostiikka selittävät vähenemistä, samoin tieto suotuisista elämäntavoista sekä mm. tupakoinnin terveyshaitoista (19).

Riskitekijöitä ateroskleroosin muodostumiselle ovat tupakointi, ylipaino, korkea verenpaine, korkea kolesterolitaso ja diabetes (21). Näiden kausaalinen yhteys ateroskleroosiin ovat hyvin tiedossa (18). Pääasiassa LDL-kolesterolin korkea pitoisuus on tärkein tekijä ateroskleroosin muodostumiselle ja muiden riskitekijöiden on lähinnä todettu korostavan tämän vaikutusta (17). Vain koholla olevat apolipoproteiini B:tä sisältävä lipoproteiinitaso voi saada aikaan ateroskleroosin kehittymisen ilman muita edellä mainittuja riskitekijöitä (22).

Ateroskleroosiriskiä pienentäviä tekijöitä ovat edellä mainittujen riskitekijöiden minimoiminen lisäksi liikunta, HDL:n ja sen apolipoproteiinin suotuisa pitoisuus (17). Myös runsaan alkoholinkäytön on todettu olevan yhteydessä pienempään ateroskleroottiseen taakkaan (17).

Riski merkittävän ateroskleroosin muodostumiseen on kumulatiivinen, käsittäen elämänaikaisen riskitekijä- ja lipoproteiinialtistuksen (23).

Veren kolesterolipitoisuuteen voi vaikuttaa pääasiassa suotuisalla ravintosisällöllä (18). Etenkin tyydyttyneiden ja tyydyttymättömien rasvojen sekä kolesterolin saannilla on olennainen merkitys. Myös suola, alkoholi, sokeri, kuidut, painonpudotus ja geneettiset tekijät vaikuttavat veren kolesterolipitoisuuteen ja tämän myötä ateroskleroottiseen taipumukseen.

3.3 Patofysiologia ja komplikaatiot

Ateroskleroottisen prosessin alussa apoproteiini B:tä (apoB) sisältäviä partikkeleita kerääntyy suonien seinämään, joka saa aikaan inflammatorisen prosessin (23). T-solut ja monosyytit hakeutuvat vastaavaan osaan suonien seinämää, minkä jälkeen monosyytit erilaistuvat makrofageiksi (17). Makrofagit ottavat sisään lämpöä lipoproteiinin osia. Nämä ovat pääasiassa apoB-partikkeleita sisältäviä LDL:ää (low-density lipoprotein) (22). Lipoproteiinit muuttuvat mm. oksidaation myötä pro-inflammatoriksi, jolloin ne aktivoivat endoteeliä, jonka toiminta muuttuu myös inflammaatiota edistäväksi (19).

Endoteelisolut aktivoituvat myös ulkoisten inflammatoristen ja trombogeenisten tekijöiden vaikutuksesta, joihin kuuluvat mm. systeemistä inflammaatiota aiheuttavat tilat (16,17,19). Verenkierron partikkeleiden siirtymisen suonien seinämään saavat aikaan endoteelin pintaan kuljetetut adheesiomolekyylit (17). Endoteelisolujen lisäksi suonien seinämän sileälihassolujen toiminta muuttuu tulehdusta edistäväksi, mikä ennustaa lisää suonien seinämän tulehdusta indusoivien tekijöiden määrää (17).

Makrofagit muuttuvat suonien seinämässä vaahtosoluiksi, jotka jakaantuvat intimassa. Myös sileälihassolut ja solunulkoiset aineet jakautuvat. Vaahtosolut eivät kykene poistumaan siitä osasta suonta missä ne ovat syntyneet, jolloin lopputuloksena muodostuu vastaavaan suonien kohtaan tyypillinen ateroskleroottinen plakki (19,24). Tulehdusprosessin myötä vapautuu kasvutekijöitä, välittäjäaineita ja entsyymejä jotka tuhoavat solunulkoista rakennetta (16).

Ateroskleroosiprosessin edetessä endoteelisolut, makrofagit ja sileälihassolut kuolevat apoptoosin tai nekroosin kautta (17). Tämä lisää ateroskleroottisen plakin tromboogeenisyyttä, eli taipumusta aiheuttaa tukos suonen luumeniin (17).

Lipidipartikkeleiden kulkeutuminen seinämään ja näiden muuttuminen tulehdusta edistäväksi on todennäköisesti tärkein syy plakin syntyä edeltävän inflammaatiovasteen syntymiseen, mutta kroonisella inflammaatiolla myös tärkeä rooli ateroskleroosin patofysiologiassa (19). Inflammatio myötävaikuttaa kaikkiin vaiheisiin ateroskleroosin synnyssä, etenemisessä ja komplikaatioissa (16,17). Seinämässä olevien muuntuneiden solujen antigeenit voivat selittää immunologista aktivaatiota (17). Taudin kehittymiseen liittyy suonen seinämän solujen aktivaatio, jolloin seinämän adheesioproteiinit houkuttelevat seinämään verenkierron tulehdussoluja, kuten monosyyttejä ja T-soluja. Tämä aloittaa inflammaatioprosessin, jossa on mukana monia tulehduksen välittäjäaineita ja jonka seurauksena syntyy ateroskleroottinen plakki (24,25).

Ateroskleroottisen plakin repeytyessä voi syntyä paikallinen tromboosi, jonka kliininen merkitys riippuu sijainnista ja tromboosin laajuudesta (18). Tällä mekanismilla syntyvät usein sydäninfarkti ja aivoinfarkti. Tromboosin muodostumisen riski on suurempi sellaisissa ateroskleroottisissa plakeissa, joissa on suuri lipidi-ydin jonka päällä on ohuempi fibroottinen kerros (17). Herkemmin repeytyvissä plakeissa on myös todettu olevan enemmän tulehdussolukkoa ja inflammaatiota, ja lisääntyneen tulehdusaktivaation on todettu olevan osana prosessia jossa ateroskleroottinen plakki muuttuu epästabiiliksi (17,25). Endoteelin toimintahäiriön seurauksena myös typpioksidin erityis vähenee, mikä vähentää suonen vasodilataatiota ja altistaa aterotromboottisille tapahtumille (17).

4. Ateroskleroosin ja aivovaltimoaneurysmien patofysiologian yhtäläisyydet

Endoteelitoiminnan häiriö on olennainen tekijä niin aivovaltimoaneurysmien kuin ateroskleroosin patofysiologiassa (8,17). Häiriintynyt endoteeli päästää lävitseen tulehdusreaktiota indusoivia soluja. Tästä seuraa inflammaatio, joka on aneurysman ja

ateroskleroosin syntyä edistävä tekijä (8,17,23). Erona ateroskleroottisen ja aneurysmaattisen prosessien inflammaatioissa on ateroskleroosin synnyssä vaikuttavat aterogeeniset lipoproteiinit, joilla on myös tulehdusreaktiota lisäävä vaikutus (17).

Ateroskleroosin ja aneurysman patofysiologiassa inflammaation myötä vapautuu tulehdusta indusoivia molekyylejä, minkä seurauksena suonen seinämässä tapahtuu rakenteiden uudelleenmuovautumista (8,24). Uudelleenmuovautumisen ja jatkuvan tulehdustilan seurauksena seinämän rakennetta ylläpitävät solut, solunulkoinen rakenne sekä tulehdussolut lopulta tuhoutuvat apoptoosin tai nekroosin kautta (8,16). Tämä heikentää seinämän rakennetta ja altistaa aneurysman ja ateroskleroottisen leesio- muodostumiselle.

Ruumiinavauksen yhteydessä tutkittujen aivovaltimoaneurysmien seinämistä on löytynyt tulehdussolukkoa sekä ateroskleroottista muutosta (26), joka viittaa siihen että niin ateroskleroottisella prosessilla kuin tähän liittyvällä inflammaatiolla on aneurysman syntyä edistävä rooli. Ateroskleroosi on myös merkittävä riskitekijä vatsa-aortan aneurysman muodostumiselle ja ne jakavat runsaasti yhteisiä riskitekijöitä (19). Vatsa-aortan aneurysman patofysiologiaan kuuluvat myös krooninen inflammaatio, solunulkoisen rakenteen hajoaminen ja sileälihassolujen apoptoosi (19), mikä tukee ajatusta aneurysmaattisen ja ateroskleroottisen prosessin samankaltaisuudesta muidenkin kuin aivovaltimojen tapauksessa. On myös viitettä, että vatsa-aortan kalsifikaatiotason avulla voi ennustaa aneurysman muodostumis- ja puhkeamisriskiä (27).

Ateroskleroosin ja aneurysman syntyyn liittyvä inflammaatioprosessi on vaiheiltaan samankaltainen. Tähän kuuluvat endoteelin toiminnan häiriö, tätä seuraava inflammaatio, solujen ja solunulkoisen aineksen uudelleenmuovautuminen ja lopulta solujen apoptoosi. Kummassakin tapauksessa tulehdusreaktion olennaisiin osiin kuuluvat samat valkosolut, makrofagit, T-solut ja syöttösolut, sekä välittäjäaineista tietyt immunoglobuliinit ja sytokiinit (8,19).

Ateroskleroosin ja aivovaltimoaneurysman riskitekijät ovat suurelta osin yhteisiä. Näihin kuuluvat mm. elämäntavalliset tekijät kuten ravitsemustottumukset, kansansairaudet sekä synnynäiset tekijät kuten altistavat geenivirheet. Etenkin tupakointi ja korkea verenpaine ovat merkittäviä riskitekijöitä kummankin patofysiologiassa (6,21). Tyypillisistä aivovaltimoaneurysman riskitekijöistä poiketen ateroskleroosiriskiinkin vaikuttaa erityisesti lipoproteiiniprofiili (22).

5. Systeeminen inflammaatio

Systeeminen inflammaatio lisää riskiä endoteelihäiriölle ja sitä seuraavalle suonien seinämän inflammaatiolle (8,19). Systeemistä inflammaatiota aiheuttavat useat tilat, kuten krooniset infektiot, diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, autoimmuunisairaudet, suoliston epäedullinen mikrobiomi sekä pitkäaikainen stressi (19). Vahvaa näyttöä on erityisesti hammasperäisten infektioiden aiheuttamasta yleistyneestä inflammaatiosta, jolla on yhteys useisiin systeemisiin sairauksiin (28). Inflammaatio voi saada alkunsa niin synnynnäisen kuin hankitun immuunijärjestelmän vaikutuksesta (19). Sairauksien tai altistavien tilojen asianmukaisella hoidolla voidaan vaikuttaa systeemisen inflammaation voimakkuuteen.

Tulehduksen välittäjäaineet stimuloivat maksan CRP-tuotantoa, mikä voi lisätä endoteelivauriota (24). Tulehdus siis lisää tulehdusta. On myös viitettä, että CRP sitoutuu LDL-kolesteroliin jota esiintyy ateroskleroottisissa leesioissa (24). CRP:llä käyttöarvoa kroonisen inflammaation mittarina. Lisäksi systeemistä inflammaatiota kuvaa verenkierron sytokiinit, kuten interleukiini 6, jonka on todettu olevan koholla ateroskleroottisissa sairauksissa (24,25).

Lisääntynyt rasvakudos obesiteetissa on immunologisesti aktiivista kudosta, johon hakeutuu tulehdussolukkoa ja joka erittää biologisesti aktiivisia molekyylejä (16). Näihin kuuluvat muun muassa inflammaatiota edistävät sytokiinit. Maksan porttilaskimo kulkee viskeraalirasvan kautta ja mikäli tätä immunologisesti aktiivista rasvakudosta on runsaasti, maksa alkaa tuottamaan akuutin faasin proteiineja lisäten systeemistä inflammaatiota (16).

Tupakoinnin epäedullinen vaikutus kohdistuu koko kehon verisuonistoon. Tämä saa aikaan typpioksidin vähenemisen ja endoteelitoiminnan häiriön, mikä lisää suonien seinämän inflammaatiota ja altistaa tukoksille (29). Tupakoinnilla on systeemistä tulehdusta lisäävä vaikutus ja se muodostaa vaskulaarisairauksien merkittävän riskitekijän.

6. Kardiovaskulaarinen kokonaiskuorma

Perinteisiä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä ovat korkea verenpaine, diabetes, tupakointi, sukuanamneesi, krooninen munuaistauti ja ylipaino (21).

Ateroskleroottisiin sydän- ja verisuonisairauksiin luokitellaan sepelvaltimotauti, aivoverisuonten ateroskleroottiset sairaudet, perifeerinen valtimotauti, aortan ateroskleroosi sekä vatsa- ja rinta-aortan pullistuma (21). Sydän- ja verisuonisairauksien komplikaatioita ovat mm. epävakaan ateroskleroosiplakin repeäminen, suonen kaventuminen ja tukkeutuminen verihiutaleaktivaation myötä (24).

Matalan sydän- ja verisuonitautiriskin potilaille ennaltaehkäisyyn kuuluvat ensisijaisesti terveelliset elämäntavat, kuten säännöllinen liikunta, monipuolinen ruokavalio ja tupakoimattomuus. Korkeamman riskin potilaiden primaaripreventiossa voidaan käyttää edellä mainittujen lisäksi lääkkeellisiä keinoja. Näitä ovat mm. kohonneen verenpaineen alentaminen, verihiutaleiden liiallisen aktivaation esto sekä veren rasva-arvoja alentava lääkitys (23,25). Kardiovaskulaarilääkkeistä statiinien ja verihiutaleiden aktivoitumisen estäjien on todettu vähentävän suonen seinämä tulehdusta (25).

Mittareita kardiovaskulaarisairauksien ja näiden komplikaatioiden riskeihin on useita. ESC:n (European society of cardiology) SCORE-taulukko ilmaisee 10 vuoden riskin saada kardiovaskulaaritapahtuma (30). Taulukossa otetaan huomioon sukupuoli, ikä, verenpainetaso, veren kokonaiskolesteroli sekä tupakointi.

Suomalaisella FINRISKI-laskurilla lasketaan todennäköisyys sairastua sydäninfarktiin tai vakavaan aivoverenkiertohäiriöön seuraavan kymmenen vuoden aikana. Riski määritetään iän, sukupuolen, tupakoinnin, kolesterolin, verenpaineen, diabeteksen ja sukuanamneesin perusteella. Näiden yhteisvaikutusta verrataan keskiarvoväestön ja riskittömän väestön keskiarvoihin. Ateroskleroottisen sydän- ja verisuonisairauden riskiarviointi (ASCVD risk assessment) on tarkemmin suunnattu nimenomaan ateroskleroosiriskin arviointiin (21). Tässä kiinnitetään tarkemmin huomiota lipidiprofiiliin, verenpainetasoon, tupakointiin, diabetekseen sekä obeseettiin (31).

7. Aneurysmariskin arviointi aortan kalsifikaatioindeksin avulla

Rantasalo, V., Gunn, J., Kiviniemi, T., Hirvonen, J., Saarenpää, I., Kivelev, J., Rahi, M., Lassila, E., Rinne, J., & Laukka, D. (2021). Intracranial aneurysm is predicted by abdominal aortic calcification index: A retrospective case-control study.

7.1 Tavoitteet

Aivovaltimoaneurysmapotilailla on usein kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöitä. Tutkimuksessa kartoitettiin vatsa-aortan kalsifikaatioindeksin yhteyttä puhjenneisiin (ruptured intracranial aneurysm, rIA) ja puhkeamattomiin (unruptured intracranial aneurysm, UIA) aivovaltimoaneurysmiin. Vatsa-aortan kalsifikaatioindeksi (abdominal aortic calcification index, ACI) ajatellaan kuvaavan systeemistä ateroskleroottista taakkaa. Vatsa-aortan kalkkeutumisen määrä korreloi kardiovaskulaarisairauksien riskiin. Hypoteesina oli, että korkeampi ACI voisi lisätä aivovaltimoaneurysmien ja näiden puhkeamisen riskiä.

7.2 Metodit

Kyseessä oli retrospektiivinen tapaus-verrokkitutkimus. Materiaali perustui Turun yliopistollisen keskussairaalan rekisteriin potilaista, joille oli suoritettu aivovaltimoiden kuvantaminen. Aneurysma- ja verrokkipotilaat valikoitiin samasta rekisteristä. Rekisteri koostui potilaista, joita oli tutkittu tai hoidettu neurokirurgian osaston toimesta tammikuun 2003 ja toukokuun 2018 välisenä aikana.

Aneurysmapotilaat jaettiin kahteen kategoriaan sen mukaan, oliko aneurysma puhkeamaton sattumalöydös vai subaraknoidaalivuodon aiheuttanut puhjennut aneurysma.

Kontrollipotilailla oli tehty aivojen kuvantamistutkimus, jossa ei ollut todettu aivovaltimoaneurysmaa. Tutkimukseen sisällytettiin aneurysmapotilaat, joista oli saatavilla vatsan TT-tutkimus ja kontrolliryhmä koostui potilaista, joista oli kuvattu päivystyksellisesti vatsan TT-tutkimus.

Vatsa-aortan kalsifikaatioindeksi määritettiin aneurysma- ja kontrollipotilailta. Mittaus suoritettiin koko vatsa-aortan pituudelta munuaisvaltimoista aortan bifurkaatioon. Kalsifikaatio mitattiin 5mm etäisyydellä toisistaan olevista leikkeistä. Jokaisesta leikkeestä määritettiin kalsifikaation aste tasolla 0-12. Kalsifikaatioindeksi (ACI) laskettiin jakamalla kalsifikaation määrä kokonaisuudessaan leikkeiden määrällä ja suurimmalla kalsifikaation tasolla (12), ja kertomalla tämä lukema sadalla.

Kalsifikaatiomittaukset tuottivat ACI-arvoja jatkuvalla skaalalla. Lisäksi näitä jaoteltiin kategorisesti. Yhtenä kategoriana pidettiin ACI:n raja-arvoa 3, jonka mukaan potilaat jaettiin $ACI < 3$ ja $ACI > 3$ ryhmiin. $ACI = 0$ tarkoittaa ettei kalsifikaatiota ole lainkaan.

UIA- ja rIA-potilaita verrattiin ikä- ja sukupuolivakioidusti kontrolliryhmään 1:3 suhteessa. Potilailta ja verrokeilta kartoitettiin myös muut sairaudet ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijät manuaalisesti potilasasiakirjoista.

7.3 Tulokset

Tutkimukseen sisällytettyjä aneurysmapotilaita oli 467, joista 216 (46.8%) aneurysmista puhjenneita (rIA) ja 246 (53.2%) oli puhkeamattomia (UIA). Verrokkien määrä oli 1258. Keskimääräinen ikä oli 62.9 +/- 11.9 ja 58.2% oli naisia.

Keskimääräinen ACI oli suurempi rIA-ryhmässä (25.93, SD 22.7, 95%CI 18.6-21.8) kuin kontrolliryhmässä (18.0, SD 22.7, 95%CI 16.2-19.9, $p < 0.001$). $ACI > 3$ lisäsi merkitsevästi riskiä aneurysman puhkeamiseen (OR 5.77, 95%CI 3.29-10.11). Koronaaritautilta,

hyperkolesterolemiaa ja alkoholin väärinkäyttöä oli vähemmän rIA-ryhmässä verrokkeihin nähden. Hypertensio oli rIA-ryhmässä yleisempää.

Keskimääräinen ACI UIA-ryhmässä oli 23.4 (SD 24.2, 95%CI 20.3-26.4). Tämä oli merkitsevästi suurempi kuin kontrolliryhmässä (keskimääräinen ACI 17.8, 95%CI 16.1-19.5). ACI ei lisännyt UIA:n todennäköisyyttä verrokkeihin nähden. ACI >3 lisäsi UIA-todennäköisyyttä (OR 2.10, 95%CI 1.34-3.30). Verrokkeihin nähden UIA-ryhmässä oli enemmän sydäninfarkteja, COPD:tä ja hypertensiota. Kontrolliryhmässä oli merkitsevästi enemmän tyypin 1 diabetesta, alkoholin väärinkäyttöä ja astmaa.

UIA- ja rIA-ryhmien välillä ACI-arvossa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, vaikka keskimääräinen ACI oli rIA-ryhmässä suurempi (25.9 vs. 23.4). UIA- ja rIA-ryhmien vertailuissa korkeampi ACI lisäsi rIA-todennäköisyyttä. ACI >3 lisäsi puhkeamisriskiä (OR 2.73, 95%CI 1.51-4.91). UIA- ja rIA-potilaita ei oltu vakioitu toisiinsa.

Täysin kalsifikaatiovapaa aortta oli 8.8%:lla rIA-ryhmässä ja 13.6%:lla UIA-ryhmässä. Verrokeilla vastaavat luvut olivat 25.7% ja 22.6%.

7.4 Johtopäätökset

Suurempi vatsa-aortan kalsifikaatio lisää riskiä aivovaltimoaneurysmiin. Keskimääräinen ACI oli merkitsevästi suurempi rIA-ryhmässä ja riski kasvoi ACI-arvon myötä kontrolliryhmään verrattuna. ACI ei kuitenkaan lisännyt todennäköisyyttä puhkeamattomiin aneurysmiin verrokkeihin nähden, vaikka keskimääräinen ACI oli merkitsevästi suurempi. Suurin aivovaltimoaneurysmariski oli potilailla, joilla oli ACI >3.1, hypertensio ja ikä yli 63 vuotta. ACI-arvo yli 3 lisäsi riskiä puhkeamattomaan ja puhjenneeseen aneurysmaan kontrolliryhmään verrattuna.

Tutkimuksessa hyperkolesterolemia ja alkoholin väärinkäyttö vähensi riskiä aneurysmille. Myöskään tupakointi ei ollut yhteydessä suurentuneeseen aneurysmarisktiin, vaikka tämä on tärkeä tiedossa oleva riskitekijä aivovaltimoaneurysmille. On mahdollista, että kyseiset tekijät

ovat puutteellisesti raportoitu potilasasiakirjoissa ja aiheuttaa tuloksissa vääristymää. Myös aneurysmapotilaan riskitekijöihin on mahdollisesti vaikutettu diagnoosin jälkeen, esimerkiksi elämäntapainterventiolla ja lääkityksellä.

Aivovaltimoaneurysmien ja kardiovaskulaarisairauksien käänteistä yhteyttä voi selittää oireettomuus ja diagnosoimattomat kardiovaskulaarisairaudet. Muut ateroskleroottiset sairaudet eivät välttämättä ole tulleet esille, jos aneurysman puhkeaminen ja subaraknoidaalivuoto on ensimmäinen ateroskleroottisen sairauden ilmentymä. On myös mahdollista, että subaraknoidaalivuotoon kuolleet potilaat olisivat myöhemmin voineet kehittää ateroskleroottisia sairauksia. Huomioitavaa on myös se, että puhkeamattomat aneurysmat voivat tulevaisuudessa puhjeta ja jotkut hoidetaan ennen puhkeamista. Tällöin kategorisoimista puhkeamattomien aneurysmien ryhmään voi selittää myös varhainen diagnoosi.

Vatsa-aortan kalsifikaatio on yleisempää aneurysmapotilailla kuin verrokeilla, ja korkeampi kalsifikaatiotaso voi liittyä aneurysman puhkeamiseen. Tiedossa oleva aneurysma ja etenkin puhjennut aneurysma voi olla merkki ja seuraus lisääntyneestä ateroskleroottisesta taakasta. Aortan kalsifikaation mittaaminen on helppo tapa arvioida systeemistä ateroskleroosia ja tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että kalsifikaatioindeksillä voi arvioida aneurysmariskiä. Ateroskleroottisiin sairauksiin kohdistuva primaaripreventio voi aneurysmapotilailla olla ennusteen kannalta hyödyllinen.

8. Yhteenveto

Ateroskleroosin ja aneurysman patofysiologian vaiheet ovat suurelta osin samankaltaisia. Näihin kuuluvat endoteelitoiminnan häiriö, suonien seinämän inflammaatio, solunulkoisen materiaalin hajoaminen ja lopulta solujen apoptoosi. Erona on lipoproteiinien rooli ateroskleroosin patofysiologiassa.

Paikallinen inflammaatio on olennainen tekijä ateroskleroosissa ja aivovaltimoaneurysmissa. Kuitenkin myös systeemisellä inflammaatiolla on merkittävä rooli. Tämä altistaa suoralla suonen seinämään kohdistuvalla vaikutuksella myös paikallisille inflammatorisille prosesseille. Paikallinen inflammaatio taas voi vaikuttaa myös systeemisesti, jolloin paikallisen ja yleistyneen inflammaation välillä on toisiaan lisäävä kierre.

Aivovaltimoaneurysmilla on todettu yhteys kardiovaskulaarisairauksiin sekä yleistyneeseen ateroskleroosiin. Systeemisen inflammaation ja kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden tunnistaminen aikaisessa vaiheessa voi lisätä mahdollisuutta vaikuttaa niin ateroskleroosin kuin aivoaneurysmien kehittymiseen. Sydän- ja verisuonisairauksien riskiarvioon on kehitetty useita työkaluja. Riskilaskureissa huomioidaan riskitekijöitä, jotka ovat suurelta osin samoja aivovaltimoaneurysmien riskitekijöiden kanssa. Kokonaiskardiovaskulaaririskin voidaan siis ajatella korreloivan riskiin aneurysman muodostumiselle, kasvulle ja puhkeamiselle.

Aortan kalsifikaatioindeksi (ACI) kuvaa systeemistä ateroskleroottista taakkaa.

Ateroskleroottisilla kardiovaskulaarisairauksilla on yhteys aivovaltimoaneurysmiin ja ne jakavat useita patofysiologisia mekanismeja. Tutkimus vatsa-aortan kalsifikaation yhteydestä aivovaltimoaneurysmiin (Rantasalo ym. 2021) viittaa siihen, että ACI-indeksin avulla olisi mahdollista ennustaa potilaan riskiä aneurysman muodostumiseen ja etenkin sen puhkeamiseen. Tutkimuksia aiheesta on toistaiseksi vähän.

Lähdeluettelo

- (1) Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R., & Rinkel, G. J. (2011). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 10(7). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70109-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70109-0)
- (2) Rinkel, G. J. E., Djibuti, M., Algra, A., & van Gijn, J. (1998). Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms. *Stroke*, 29(1). <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.1.251>
- (3) Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H., de Rooij, N. K., & Rinkel, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 8(7). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7)
- (4) Timo Koivisto, Antti Lindgren, Stepani Bendel, Hannu Manninen, Mika Niemelä, Jaakko Rinne ja Juha E. Jääskeläinen. Kirurgia [online]. Kustannus Oy Duodecim, 2021 (luettu 5.1.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppoportti.fi/op/tunnus.kia20421 (210.025)
- (5) Geraghty, J. R., Lara-Angulo, M. N., Spegar, M., Reeh, J., & Testai, F. D. (2020). Severe cognitive impairment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Predictors and relationship to functional outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(9), 105027. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105027>
- (6) Juvela, S. (2002). Risk Factors for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 33(9). <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000029381.77791.3A>
- (7) Brown, R. D., & Broderick, J. P. (2014). Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *The Lancet Neurology*, 13(4), 393–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70015-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70015-8)
- (8) Chalouhi, N., Ali, M. S., Jabbour, P. M., Tjoumakaris, S. I., Gonzalez, L. F., Rosenwasser, R. H., Koch, W. J., & Dumont, A. S. (2012). Biology of Intracranial Aneurysms: Role of Inflammation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(9). <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.84>
- (9) Hashimoto, T., Meng, H., & Young, W. L. (2006). Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurological Research*, 28(4). <https://doi.org/10.1179/016164106X14973>
- (10) Gonzalez CF, Cho YI, Ortega HV, Moret J. Intracranial aneurysms: flow analysis of their origin and progression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13(1):181-188.
- (11) Molenberg, R., Aalbers, M. W., Appelman, A. P. A., Uyttenboogaart, M., & Dijk, J. M. C. (2021). Intracranial aneurysm wall enhancement as an indicator of instability: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 28(11), 3837–3848. <https://doi.org/10.1111/ene.15046>

- (12) Brinjikji, W., Zhu, Y.-Q., Lanzino, G., Cloft, H. J., Murad, M. H., Wang, Z., & Kallmes, D. F. (2016). Risk Factors for Growth of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 37(4). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4575>
- (13) Algra, A. M., Lindgren, A., Vergouwen, M. D. I., Greving, J. P., van der Schaaf, I. C., van Doormaal, T. P. C., & Rinkel, G. J. E. (2019). Procedural Clinical Complications, Case-Fatality Risks, and Risk Factors in Endovascular and Neurosurgical Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms. *JAMA Neurology*, 76(3). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4165>
- (14) Molyneux, A. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet*, 360(9342). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11314-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11314-6)
- (15) Lindgren, A., Vergouwen, M. di, van der Schaaf, I., Algra, A., Wermer, M., Clarke, M. J., & Rinkel, G. J. (2018). Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003085.pub3>
- (16) Libby, P., Okamoto, Y., Rocha, V. Z., & Folco, E. (2010). Inflammation in Atherosclerosis: Transition From Theory to Practice. *Circulation Journal*, 74(2). <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0706>
- (17) Falk, E. (2006). Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), C7–C12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>
- (18) Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, 118(4), 535–546. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611>
- (19) Shah, P. K. (2019). Inflammation, infection and atherosclerosis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 29(8), 468–472. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.004>
- (20) Cho, B.-H., Kim, J. H., Suh, S. H., Baik, S. J., Lee, H. S., Kim, J., & Lee, K.-Y. (2019). Characteristics of Intracranial Aneurysms According to Levels of Coronary Artery Calcium. *Stroke*, 50(6). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024726>
- (21) Uptodate (www.uptodate.fi): Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment for primary prevention in adults - our approach
- (22) Skålén, K., Gustafsson, M., Rydberg, E. K., Hultén, L. M., Wiklund, O., Innerarity, T. L., & Borén, J. (2002). Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*, 417(6890), 750–754. <https://doi.org/10.1038/nature00804>

- (23) Ference, B. A., Graham, I., Tokgozoglu, L., & Catapano, A. L. (2018). Impact of Lipids on Cardiovascular Health. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(10), 1141–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046>
- (24) Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., & Chen, R. (2018). Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 8(3), 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>
- (25) Hedin, U., & Matic, L. P. (2019). Recent advances in therapeutic targeting of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Vascular Surgery*, 69(3), 944–951. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.10.051>
- (26) Killer-Oberpfalzer, M., Aichholzer, M., Weis, S., Richling, B., Jones, R., Virmani, R., & Cruise, G. M. (2012). Histological analysis of clipped human intracranial aneurysms and parent arteries with short-term follow-up. *Cardiovascular Pathology*, 21(4). <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.09.010>
- (27) Rantasalo, V., Gunn, J., Kiviniemi, T., Hirvonen, J., Saarenpää, I., Kivelev, J., Rahi, M., Lassila, E., Rinne, J., & Laukka, D. (2021). Intracranial aneurysm is predicted by abdominal aortic calcification index: A retrospective case-control study. *Atherosclerosis*, 334. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.027>
- (28) Carrizales-Sepúlveda, E. F., Ordaz-Farías, A., Vera-Pineda, R., & Flores-Ramírez, R. (2018). Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation*, 27(11), 1327–1334. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>
- (29) Messner, B., & Bernhard, D. (2014). Smoking and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(3), 509–515. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>
- (30) Hobbs, F. D. R., Hollander, M., ... Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- (31) Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., de Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... Patel, R. S. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>