

Annika Solehmainen

**Myöhäisvaiheen iskemia aneurysmaattisen
lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneilla
potilailla Tyksin erityisvastuualueella aikavälillä
6/2017 – 6/2018**

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2023

Annika Solehmainen

Myöhäisvaiheen iskemia aneurysmaattisen
lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneilla potilailla
Tyksin erityisvastuualueella aikavälillä 6/2017 – 6/2018

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2023

Vastuuhenkilöt: Melissa Rahi ja Timo Laitio

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

SOLEHMAINEN, ANNIKA: Myöhäisvaiheen iskemia aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneilla potilailla Tyksin erityisvastuualueella aikavälillä 6/2017–6/2018

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 35 s.
Neurokirurgia
Toukokuu 2023

Spontaani lukinkalvonalainen verenvuoto (SAV) on neurokirurginen hätätilanne, joka 80 % tapauksista johtuu aivovaltimoihin kehittyneen aneurysman puhkeamisesta. Se on siihen sairastuneille potilaille merkittävä kuolleisuuden sekä toimintakyvyn menetyksen aiheuttaja. Jopa 40 % aneurysmaattisista SAV (aSAV) -potilaista menehtyy. SAV:n alkuvaihetta komplisoi uhka varhaiselle aivovauriolle ja myöhäisvaiheen iskemialle. Vuodon jälkeisten 72 tunnin aikana aivoihin kohdistuu varhainen aivovaurion (EBI) riski, ja 72 tunnin jälkeen aina 14 vuorokauteen saakka potilas voi saada myöhäisvaiheen iskemian (DCI), joka ilmenee neurologisen tilan huononemisena ja voi lopulta johtaa aivoinfarktiin. DCI:n on aiemmin ajateltu johtuvan vasospasmista, eli suurempien aivovaltimoiden supistumisesta. Nykyisin patofysiologian ajatellaan olevan monimutkaisempi, ja tutkimuksissa myös varhainen aivovaurio on yhdistetty DCI:hin. Tämän tutkimuksen tarkoitus on kartoittaa retrospektiivisesti kuinka monella Turun yliopistollisen keskussairaalassa (Tyks) hoidetulla SAV-potilaalla on mahdollista todeta myöhäisvaiheen iskemia kirjallisuudessa sovittujen kriteerien perusteella. Lisäksi tutkimus tarkastelee näiden potilaiden myöhäisvaiheen iskemian yhteyttä varhaiseen aivovaurioon, vasospasmiin ja kuolleisuuteen.

Tutkimuksen aineisto kerättiin Tyksin sähköisestä potilastietojärjestelmästä, ja mukaan otettiin kaikki potilaat, jotka kesäkuuden 2017 ja 2018 välillä olivat sairastaneet aneurysmaattisen SAV:n ja jotka hoidettiin kokonaisuudessaan Tyksin erityisvastuualueella.

Tutkimuksessa todettiin myöhäisvaiheen iskemia 61,2 %:lla niistä potilaista, joilla sitä oli mahdollista tutkia. Radiologinen vasospasmi todettiin 40 %:lla potilaista, joilla sitä voitiin tutkia. Tutkimuksen tekemisen ajankohtana 44,6 % potilaista oli kuollut. Merkitsevää yhteyttä DCI:llä varhaiseen aivovaurioon, vasospasmiin tai kuolleisuuteen ei voitu todeta. Varhaisen aivovaurion ja kuolleisuuden välillä oli tilastollisesti merkittävä yhteys.

Avainsanat: aneurysmaattinen lukinkalvonalainen verenvuoto, myöhäisvaiheen iskemia, varhainen aivovaurio, vasospasmi

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Kirjallisuuskatsaus	7
2.1	Riskitekijät	7
2.2	Oireet ja löydökset	7
2.3	Vauriomekanismit	9
2.3.1	Vuodon vaikutukset ja muut syyt voinnin heikentymiseen	9
2.3.2	Varhainen aivovaurio	10
2.3.3	Myöhäisvaiheen aivoiskemia	12
2.4	Hoidon periaatteet	14
2.5	Pitkäaikaisvaikutukset ja ennuste	17
3	Tutkimuksen tarkoitus	18
4	Aineisto ja menetelmät	19
4.1	Aineisto	19
4.2	Tarkasteltavat muuttujat	19
4.3	Kriteerit	20
4.4	Tilastollinen analyysi	20
5	Tulokset	21
5.1	Myöhäisvaiheen aivoiskemia	21
5.2	Varhainen aivovaurio	21
5.3	DCI ja EBI	21
5.4	Kuolleisuus	21
5.5	Vasospasmi	22
6	Yhteenveto	25
6.1	Pohdinta	25
6.2	Johtopäätökset	28
	Lähteet	30

1 Johdanto

Spontaani lukinkalvonalainen vuoto (subaraknoidaalivuoto, SAV) on tuhoisa aivoverenvuoto, jossa yli 80 % tapauksista aiheuttajana on aivoaneurysman puhkeaminen (aneurysmaattinen SAV, aSAV). Aivoaneurysmat ovat säkkimäisiä pullistumia, jotka kehittyvät aivojen suurten valtimoiden haarautumiskohtiin circulus Willisiin seudulle verisuonen endoteelin heikentyessä mm. hemodynaamisen rasituksen vuoksi. (1)

aSAV on suhteellisen harvinainen sairaus ja käsittää 2 – 7 % aivotapahtumista.

Maailmanlaajuisesti aSAV:n sairastaa noin 9 henkeä 100 000:sta. Esiintyvyys on ollut erityisen suurta Japanissa ja Suomessa, noin 20 tapausta 100 000:sta, mutta viime vuosikymmenten aikana se on ollut kuitenkin laskussa Suomessa riskitekijöiden vähenemisen myötä. (2–4) aSAV:n sairastaville potilaille sillä on kuitenkin edelleen tuhoisa vaikutus. Vaikka myös kuolleisuus on vuosien varrella jonkin verran vähentynyt, se on edelleen suurta: 33 tutkimuksen meta-analyysissä arvio kuolleisuudesta vaihteli välillä 8,3% – 66,7% (5). Vuodosta selvinneillekin potilaille kyseessä on merkittävä sairastavuuden ja toimintakyvyn menetyksen aiheuttaja; vain noin kaksi kolmasosaa saavuttaa itsenäisen toimintakyvyn yhden vuoden kuluttua vuodon jälkeen (6). aSAV:hen sairastuu keskimäärin muita aivotapahtumia nuorempi potilasryhmä. Siitä aiheutuu näille potilaille työvuosien ja toimintakykyisten vuosien menetystä, mikä puolestaan lisää myös taudin yhteiskunnalle aiheuttamaa sosioekonomista taakkaa (5).

20 – 30 %:lle vuodosta selvinneistä potilaista syntyy 3 – 14 vuorokautta vuodon jälkeen komplikaationa myöhäisvaiheen iskemia eli DCI, joka on tulovaiheen huonon kliinisen lähtötilanteen sekä aneurysman uudelleen vuotamisen ohella merkittävimpiä syitä siihen, miksi potilaat eivät vuodosta toivu, ja yksi tärkeimmistä pitkäaikaisennustetta huonontavista tekijöistä. (7) DCI ilmenee neurologisina paikallisoireina, tajunnantason heikentymisenä tai aivoinfarktina. (8) DCI on perinteisesti liitetty suurempien aivovaltimoiden supistumiseen eli vasospasmiin, mutta viimeisen vuosikymmenen aikana käsitys DCI:stä on ollut muutoksessa. Nykykäsityksen mukaan SAV:n jälkeisen myöhäisvaiheen iskemian aiheuttaa monimuotoinen joukko tekijöitä. (9,10) Lisäksi varhainen aivovaurio (EBI, early brain injury) on tullut käsitteenä mukaan viime vuosikymmeninä, ja sitä pidetään nyt yhtenä tärkeimpänä SAV:n ennustetekijänä. EBI heijastuu potilaiden kliiniseen vointiin sekä kuolleisuuteen tulovaiheessa ja sillä on epäilty olevan yhteys myös DCI:n kehittymiseen (11,12).

Tämä tutkimus tarkastelee sähköisen potilastietojärjestelmän kirjausten kautta myöhäisen aivoiskemian ilmaantuvuutta Turun yliopistollisessa keskussairaалassa eli Tyksissä hoidetuilla aneurysmaattisen SAV:n sairastaneilla potilailla aikavälillä 6/2017 – 6/2018. Mukaan otettiin potilaat, joiden koko hoito tapahtui Tyksin erityisvastuu- eli erva-alueella, mihin kuuluu Varsinais-Suomen, Satakunnan sekä Vaasan sairaanhoitopiirit. Näistä kuitenkin Vaasan sairaanhoitopiirin alueella SAV:n sairastavat potilaat siirtyvät akuutin vaiheen hoitoon yleensä Tampereen yliopistolliseen keskussairaalaan maantieteellisen sijainnin vuoksi, joten Vaasan sairaanhoitopiiriä ei sisällytetty tutkimukseen. Myöhäisvaiheen iskemian lisäksi aineistosta poimittiin tiedot potilailla todetuista vasospasmeista ja kuolleisuudesta. Lisäksi tutkimme, onko aineistossa yhteyttä varhaisen aivovaurion ja myöhäisvaiheen iskemian välillä. Tiedot varhaisesta aivovauriosta perustuvat Riikka Mujeen aiemmin valmistuneeseen samaa potilasaineistoa käsittelevään tutkimukseen.

Taulukko 1: Tutkielmassa käytetyt määritelmät

Kliininen DCI	Neurologinen fokaalioire (kuten hemipareesi, afasia, apraksia, neglect) tai vähintään kahden pisteen lasku Glasgow Coma Scale (GCS) -mittarilla 72 tuntia SAV:n jälkeen. Tämän tulisi kestää vähintään yhden tunnin ajan, ei saisi ilmentua heti aneurysman sulkemisen jälkeen, eikä saisi olla selitettävissä muilla syillä kliinisen tutkimuksen, pään kuvantamistutkimusten tai asianmukaisen laboratoriotutkimusten perusteella.
Radiologinen DCI	Infarkti, joka on todettavissa pään TT- tai MRI-tutkimuksessa 72 tunnin jälkeen mutta 6 viikon kuluessa SAV:sta. Infarkti ei saa olla todettavissa 24 – 48 tunnin kuluessa varhaisesta aneurysman sulkemisesta, eikä saa olla selitettävissä muilla syillä, kuten aneurysman sulkemiseen liittyvästä toimenpiteestä, ventrikulostomiakatetrasta tai kallonsisäisestä hematoomasta johtuvana.
Kliininen EBI	Päivystykseen tullessa potilaalla on alentunut tajunnantaso (Hunt & Hess -asteikolla 3 – 5 pistettä), ellei taustalla ole muuta selittävää syytä kuten hydrokefalus, kouristus tai ICH, tai jos tajunnantaso ei muun selittävän syyn asianmukaisella hoidolla korjaannu. Myös tajunnan tason heikkenemistä 72 tunnin kuluessa ja pitkittynyttä epileptistä statusta pidettiin EBI:nä, mikäli taustalla ei ollut muuta selittävää syytä kuten hydrokefalusta, uutta vuotoa tai ICH:ta. Kuolemaa 72 tunnin kuluessa SAV:sta pidettiin EBI:nä.
Radiologinen EBI	72 tunnin kuluessa SAV:sta ilmenevä kuvantamistutkimuksissa todettava aivoinfarkti tai globaali ödeema.
Vasospasmi	Angiografiassa havaittava aivovaltimoiden supistuminen SAV:n jälkeen.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Riskitekijät

Aneurysmaattisen SAV:n suurin ilmaantuvuus on 50–60-vuotiailla (2). Naiset edustavat kahta kolmasosaa aSAV-potilaista, mutta ovat taipuvaisempia saamaan vuodon miehiä vanhemmalla iällä (5). aSAV:n pysyviä riskitekijöitä ovat ikä, naissukupuoli ja japanilainen tai suomalainen tausta (5). Lisäksi monia geneettisiä markkereita ja yksittäisiä geenejä on yhdistetty taipuvaisuuteen muodostaa aneurysmia, esimerkiksi interleukiini-6 -geenin G572C -polymorfismi (13). Perhehistoria ja autosomaalisesti dominantti polykystinen munuaistauti saattavat myös jonkin verran altistaa aneurysman muodostumiselle (14). Etupäässä aSAV kuitenkin vaikuttaa olevan ei-geneettinen tauti, ja suvuittain esiintyvä sairastavuus liittyy pääosin ympäristön riskitekijöihin (15). Muutettavissa olevia riskitekijöitä ovat esimerkiksi korkea verenpaine, alkoholin suurkulutus, tupakointi ja mahdollisesti sympatomimeettisen lääkkeen, kuten kokaiinin, käyttäminen. Erityisen vahva yhteys on todettu korkean verenpaineen sekä tupakoinnin ja SAV:n välillä. On esitetty, että aSAV-tapausten määrän väheneminen voisi osaltaan johtua tupakoinnin vähenemisestä viime vuosina. (4,16–19)

2.2 Oireet ja löydökset

SAV:n tyyppioire on potilaan ”koko elämän kovin päänsärky”. 70 %:lla SAV-potilaista oireena on päänsärky, ja näistä puolella päänsärky alkaa äkillisesti, saavuttaen maksimaalisen voimakkuutensa minuutin sisällä alkamisestaan (englanniksi ns. thunderclap headache). (20) Noin puolessa kaikista tapauksista päänsärky on ainoa oire; lopuilla potilailla mukana on pahoinvointia, oksentelua, neurologisia paikallisoireita, ohimenevä tai jatkuva tajunnanmenetys tai tajunnantason alenema (1).

SAV:n diagnosoimiseksi ensimmäisen linjan tutkimus on pään natiivi tietokonetomografiakuvaus eli kuvaus ilman varjoainetta (pään TT) (21). TT-kuvien sensitiivisyys on yli 97 % ensimmäisten 72 tunnin aikana oireiden alusta, mutta vähenee 50 %:iin viiden päivän jälkeen. Kuuden tunnin kuluessa oireiden alusta vuoto voidaan luotettavasti sulkea pois TT-kuvilla. (22,23) Mikäli SAV:n poissulkeminen ei ole kuvien perusteella mahdollista, voidaan lannepistolla saadulla aivo-selkäydinnestenäytteellä hakea tukea

diagnoosille. Sairastettua vuotoa tukee aivo-selkäydinnesteen punasolut tai ksantokromia, eli punasolujen hajoamisesta 12 tunnin jälkeen syntyvän bilirubiinin värjäytymä. SAV:ta ei voida poissulkea, ellei näyte ole täysin puhdas näistä spektrofotometriassa. (24) Pään magneettiresonanssikuvaus (MRI) ja varjoainetehosteinen aivovaltimoiden tietokonekuvaus (pään TT-angiografia, CTA) ovat myös hyödyllisiä diagnostiikassa, mutta digitaalinen subtraktioangiografia (DSA) on kuitenkin yhä aneurysmadiagnostiikan sekä hoidon suunnittelun kannalta tärkein tutkimus. (25)

Useita asteikoita käytetään SAV-potilaiden neurologisen ja kliinisen tilan arviointiin. Näitä ovat esimerkiksi Glasgow'n kooma-asteikko (Glasgow Coma Scale, GCS), World Federation of Neurological Surgeons (WFNS), Fisherin asteikko sekä Hunt & Hess (H&H). Suositellaan, että potilas arvioidaan näiden avulla tulovaiheessa, koska tästä on hyötyä potilaan ennusteen arvioimisen, hoidon suunnittelemisen ja tieteellisen tutkimuksen tekemisen kannalta. (25,26)

Taulukko 2

Gradus	Hunt & Hess (27)	WFNS (28)	Fisher (29)
1	Oireeton tai lievää päänsärkyä ja niskajäykkyyttä	GCS 15	Ei lukinkalvonalaista tai kammioiden sisäistä vuotoa
2	Keskivaikeaa tai vaikeaa päänsärkyä, niskajäykkyyttä, ei muita neurologisia paikallisoireita kuin aivohermohalvaus	GCS 14 – 13 ilman merkittävää neurologista paikallisoiretta (afasia tai hemipareesi/hemiplegia)	< 1 mm vuoto
3	Sekavuus, väsyneisyys, tai lieviä neurologisia paikallisoireita (muuta kuin aivohermohalvaus)	GCS 14 – 13 ja merkittävä neurologinen paikallisoire	≥ 1 mm vuoto tai paikallinen hyytymä (kooltaan > 3 x 5 mm)
4	Voimakkaasti alentunut tajunnantaso tai keskivaikea tai vaikea hemipareesi	GCS 12 – 7	Vuoto aivokudokseen tai aivokammioihin, diffuusi SAV tai ei SAV:ta
5	Kooma, ekstensiojäykistely	GCS 6 – 3	

Taulukko 3: Glasgow'n kooma-asteikko (30)

Silmien avaaminen	Puhevaste	Motorinen vaste
4 Spontaani 3 Puheelle 2 Kivulle 1 Ei vastetta	5 Asiallinen 4 Sekava 3 Sanoja 2 Ääntelyä 1 Ei vastetta	6 Kehoituksesta 5 Paikallistaa kivun 4 Väistää kipua 3 Epänormaali fleksio kipuun 2 Ekstensio kipuun 1 Ei vastetta

2.3 Vauriomekanismit

2.3.1 Vuodon vaikutukset ja muut syyt voimien heikentymiseen

Aivoaneurysman revetessä verta vuotaa lukinkalvonalaaiseen tilaan ja joskus myös aivokudokseen sekä aivokammioihin. Kallonsisäinen paine nousee jyrkästi, ja sen vaikutuksesta aivojen hapensaanti saattaa heiketä, mikä verenpaineen laskun ohella aiheuttaa hetkellisen globaalin iskemian ja usein hetkellisen tajuttomuuden ensivaiheessa. Tästä hetkellisestä globaalista iskemiasta sekä kallonsisäisestä verestä itsestään aiheutuu varhainen aivovaurio. On tavallista, että vuoto voi ulottua myös aivokammioihin ja aivokudokseen, mutta harvemmin kovakalvonalaaiseen tilaan. (1,7)

Potilaan vointi voi heikentyä johtuen siitä, että jo kertaalleen vuotanut aneurysma vuotaa akuuttivaiheessa uudelleen. Tämän vaikutus potilaan ennustetta heikentävästi on erityisen vakava: aneurysman vuotaessa uudelleen kuolleisuus on eri tutkimuksissa 20 – 60 %. (31) Uusintavuotojen kumulatiivinen ilmaantuvuus on 8 – 23 % ensimmäisen 72 tunnin aikana primaarivuodon jälkeen, mutta esiintymishuippu on 2 – 12 tunnin kuluessa. Jopa 50 – 90 % uusintavuodoista tapahtuu ensimmäisen kuuden tunnin aikana. (31,32) Aneurysman varhainen sulkeminen onkin suositeltu käytäntö. (32–34)

Arviolta n. 20 – 30 %:lle potilaista kehittyy vuodon jälkeen akuutti hydrokefalus, mikä voi johtaa hoitamattomana neurologisen tilan nopeaan huononemiseen ja kuolleisuuteen. Osalla potilaista hydrokefalus voi myös kroonistua ja vaatia suntin asentamista. (35,36) Hydrokefaluksen ohella potilaan kallonsisäinen paine voi nousta useista muista syistä, esimerkiksi uusintavuodon,

aivoödeeman tai aivoinfarktin vuoksi (1,37). Epileptiset tajuttomuus-kouristuskohtaukset ovat myös melko tavallisia; 1 – 28 % potilaista kouristaa sairaalassaolon aikana (38). Subkliiniset kouristukset ja non-konvulsiivinen status epilepticus (NCSE) ovat yleisiä potilailla, mikä vaikeuttaa epilepsian tunnistamista ja hoitamista. Non-konvulsiivisia kouristuksia esiintyy noin 3 – 19 %:lla potilaista, ja noin 11 %:lla ilmenee non-konvulsiivinen status epilepticus. (12)

aSAV aiheuttaa suurentuneen sympaattisen vasteen elimistössä, ja vaikuttaa sitä kautta myös muihin elinjärjestelmiin, lisäten erityisesti kardiovaskulaaristen ja keuhkokomplikaatioiden riskiä (1,37). Troponiinipäästöt, rytmihäiriöt sekä sydänlihaksen liikehäiriöt ovat yleisiä SAV-potilailla. Neurogeeninen stressikardiomyopatia (Neurogenic Stress Cardiomyopathy, ”stunned myocardium”) on ilmiö, jonka on esitetty vaikuttavan kuolleisuuteen 12 %:lla SAV-potilaista; lisäksi nämä sydänilmentymät ovat yleisempiä niillä potilailla, jotka myöhemmin kehittävät DCI:n. (39–42) Suurelle osalle potilaista kehittyy vuodon myötä myös systeeminen inflammatorinen vaste (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), joka voi synergistisesti osaltaan pahentaa SAV:n neurologisia vaikutuksia. Tämän potilasryhmän osuus on erään arvion mukaan jopa 60 %. (43) Lisäksi on lukuisia muita syitä, niin systeemisiä kuin neurologisia, joiden vuoksi potilaan vointi voi heiketä sairastetun aSAV:n jälkeen: esimerkiksi toimenpiteiden komplikaatiot, aineenvaihdunnalliset syyt kuten elektrolyyttihäiriöt, lääkevaikutukset, infektiot tai laskimoveritulpan aiheuttama embolisaatio. (1,7) Lääketieteelliset komplikaatiot aSAV:n jälkeen ovat tavallisia, ja erään arvion mukaan käytännössä katsoen jokainen aSAV-potilas saa ainakin yhden komplikaation (44). Ainakin kuume, anemia ja hyperglykemia ovat tutkimuksissa olleet yhteydessä huonontuneeseen ennusteeseen (45,46). Komplikaatiot myös vaikuttavat varhaisen aivovaurion syntyyn ja pahentavat sen vaikutuksia (47).

2.3.2 Varhainen aivovaurio

Varhainen aivovaurio (early brain injury, EBI) kuvaa vauriota, joka aivoihin kohdistuu pian aSAV:n jälkeen, 72 tunnin kuluessa primaarivuodosta. Käsite on ensimmäistä kertaa kuvattu vuonna 2004 ja se on otettu käyttöön laajemmin viime vuosikymmenen aikana, samalla kun tutkimuksessa painopiste on siirtynyt kartoittamaan niitä varhaisvaiheen muutoksia, jotka tapahtuvat pian aneurysman vuotamisen jälkeen. Tämän taustalla on ollut osaltaan epäonnistuneet yritykset vaikuttaa aSAV:n ennusteeseen aivovaltimoissa havaittavaa

supistumista eli vasospasmia hoitamalla; toiveena on ollut, että varhaiseen aivovaurioon puuttumisen kautta voitaisiin suuremmalla menestyksellä ehkäistä toissijaisia vauriomekanismeja ja parantaa potilaiden ennustetta. (12,48,49)

Aivovaurion synty alkaa välittömästi vuodon jälkeen. Lukinkalvonalaiseen tilaan vuotanut veri aiheuttaa yhtäkkisen kallonsisäisen paineen nousun, joka puolestaan provosoi laskun aivojen perfuusiopaineessa ja sitä kautta aivojen verenkierron itsesäätelyn heikkenemisen.

Aivoverenkierron lamaantuminen aiheuttaa ohimenevän tai pysyvän iskemian, joka ilmenee kliinisesti tajunnanmenetyksenä osalla potilaista. (12,50–52) Verenkierron itsesäätelyn häiriintyminen ja solukuoleman aikaansaama veri-aivoesteen hajoaminen käynnistävät neuroinflammatorisen vasteen ja vasogeenisen ödeeman synnyn. Solukuolemaa aiheuttavat myös mikroverenkierron häiriintyminen mikrotrombien syntymisen kautta, eksitotoksisuus, sekä inflammatorisen vasteen aiheuttama oksidatiivinen stressi. Iskemian lisäksi EBI:in taustalla on ajateltu olevan energiatalouden häiriö, johon vaikuttavat mm. kortikaalisesti leviävät depolarisaatiot. (12,52,53)

Tällä hetkellä ei ole olemassa yhtä, yleisesti hyväksyttyä EBI:n määritelmää (12). EBI voidaan määritellä kliinisen sairauden vakavuuden perusteella. Yleisesti käytettyjä ja suositeltuja työkaluja SAV-potilaan kliiniseen arviointiin tulovaiheessa ovat Hunt & Hess (H&H)- sekä World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) -asteikot (27,28,32). Huonokuntoiset potilaat, eli H&H- tai WFNS-asteikoilla gradus 4 – 5, joilla on pitkittynyt tajunnantason lasku, todennäköisemmin kärsivät EBI:stä. Toinen kliininen merkki EBI:stä on neurologisen oireiston paheneminen 72 tunnin kuluessa vuodosta. (12)

Radiologisia kuvantamislöydöksiä voidaan myös käyttää EBI:n toteamisessa. Aivokudoksen ja aivokammioiden sisäisen veren läsnäolo sekä veren runsaus lukinkalvonalaisessa tilassa on yhdistetty sekä DCI:n ilmaantumiseen että aSAV:n huonoon pitkäaikaisennusteeseen (12,54–56). Yhteys huonoon ennusteeseen vihjaisi näillä löydöksillä olevan merkitystä myös EBI:n syntyprosessissa (12). Toinen EBI:in viittaava löydös on aivoödeema varhaisessa vaiheessa vuodon jälkeen. Tulovaiheen globaali aivoödeema (global cerebral edema, GCE) korreloi varhaisen sairauden vakavuuden kanssa ja on yhteydessä huonoon lopputulemaan (57,58). Simple Early Brain Edema Score (SEBES) -asteikolla voidaan arvioida sekä paikallista että globaalia aivoödeemaa, ja tulovaiheen suuriasteinen SEBES on yhdistetty kliiniseen sairauden

vakavuuteen sekä DCI:hin ja huonoon kliiniseen lopputulemaan (11). Onkin arveltu, että EBI:llä voisi olla keskeinen rooli huonon kliinisen lopputuleman lisäksi DCI:n syntymekanismeissa (52).

Tällä hetkellä ei ole olemassa spesifistä hoitoa EBI:in. Tukihoidoilla kuitenkin pyritään turvaamaan tarpeellinen energiansaanti aivoille sekä normalisoimaan kehon toiminnot, joiden epätasapaino voi muuten vaikeuttaa EBI:ä. Arviolta n. 30% potilaista kärsii varhaisesta aivovauriosta. (12,59)

2.3.3 Myöhäisvaiheen aivoiskemia

Myöhäisvaiheen aivoiskemian (delayed cerebral ischemia, DCI) saa tyypillisesti 3 – 14 vuorokauden kuluessa vuodosta 20 – 30 % potilaista, ja sitä edelleen pidetään yhtenä aSAV:n merkittävimpinä komplikaatioina. (1,7,60,61) DCI, ja erityisesti siihen liittyvä infarktoituminen, on yhdistetty suurempaan kuolleisuuteen sekä ennen kaikkea sairastavuuteen ja toimintakyvyn menetykseen potilailla, jotka ovat selvinneet alkuperäisestä vuodosta. (62–64) Kalsiumkanavan salpaaja nimodipiini on toistaiseksi ainoa lääke, jolla on voitu vähentää DCI:n aiheuttamaa sairastavuutta ja kuolleisuutta, ja sitä kautta vaikuttaa aSAV:n ennusteeseen (65).

Kliinisesti DCI oireilee laajana kirjona neurologisia paikallisoireita, kuten puhe- tai näkökenttähäiriönä tai toispuolihalvauksena, tai tajunnantason laskuna joka tavallisesti alkaa hiljalleen ja aaltoilevasti. Oireet voivat ohittua, mutta ne saattavat myös edetä aivoinfarktiin, mikä voi aiheuttaa pysyvää vammautumista tai johtaa jopa kuolemaan. (8) DCI on poissulkudiagnoosi, joka voidaan asettaa silloin, kun muut neurologiset tai systeemiset syyt eivät selitä potilaan neurologisen tilan huononemista (8). Diagnoosin tekemisen hankaluutta kuvaa se, että neurologista huononemista vuodon jälkeisinä päivinä tapahtuu jopa 50 %:lla potilaista erilaisista syistä. Syyt huononemiselle voivat olla myös päällekkäisiä, ja usein ovatkin, eli potilailla voi olla erilaisissa parametreissa poikkeamaa, jolloin syynä huononemiseen voi olla DCI, muut tekijät, tai yhdistelmä näitä. (7) Edelleen diagnostiikan epävarmuutta lisää se, että potilaat ovat usein nukutettuina ja hengityskoneessa, tai jo lähtökohtaisesti tajunnantasoltaan huonoja, jolloin uusien neurologisten oireiden arvioiminen on haastavaa (33). Lisäksi aSAV:hen liittyy tavallisestikin jossain määrin voinnin aaltoilua. (8)

Perinteisesti DCI:n ajateltiin syntyvän aivovaltimoiden supistumisesta eli vasospasmista, jota lähes 70 %:lla aSAV:n sairastaneista potilaista on havaittavissa aivovaltimoiden

kuvantamistutkimuksissa 3 – 14 vuorokauden kuluessa vuodosta (7). Syy-yhteys on kuitenkin sittemmin kyseenalaistettu (7,49). Kuvantamisessa havaittavan vasospasmin onnistunut hoito lääkekokeiluissa ei esimerkiksi parantanut potilaiden ennustetta (66). Vasospasmi voi toisinaan olla havaittavissa ilman DCI:tä, ja toisaalta DCI on mahdollinen myös silloin, kun vasospasmia ei ole todettavissa potilaalla (8,67). Infarktit, jotka kehittyvät vasospasmin läsnäollessa, saattavat myös sijaita eri puolella aivoja kuin vasospasmi (10,68). DCI vaikuttaa olevan kuitenkin yhteydessä vasospasmin vaikeusasteeseen niin, että mitä vaikeampi vasospasmi, sitä useammin potilailla oli myös DCI. Tästä huolimatta eräässä tutkimuksessa infarktin sai alle puolet potilaista, joilla oli todettu vaikea vasospasmi. (69) Kuitenkin radiologista vasospasmia käytetään usein kliinisessä työssä tukemaan DCI-diagnoosia, koska aivoiskemian yhteydessä aivoissa tulisi näkyä merkkejä aivoverenkierron heikkenemisestä ja hapenpuutteesta, ja aivovaltimoiden läpimitta on tärkeä tekijä joka tähän vaikuttaa (26). Vasospasmia on käsitteenä myös usein käytetty tarkoittamaan DCI:stä johtuvaa neurologisen tilan heikkenemistä. Asiantuntijaryhmä linjasikin vuonna 2010 julkaistussa artikkelissa, että vasospasmia ei tulisi tieteellisessä tutkimuksessa käyttää synonyyminä DCI:lle, vaan se tulisi rajata käsitteenä kuvaamaan valtimoiden supistumista tarkoittavaa radiologista löydöstä. Vasospasmin käyttäminen DCI:n synonyyminä implikoi, että neurologisen huononemisen taustalla olisi nimenomaisesti vasospasmi. (8)

Nykykäsityksen mukaan DCI:n patofysiologia on monimutkainen. DCI:hin johtava kehityskulku alkaa jo varhaisessa vaiheessa itse vuotoon ja varhaiseen aivovaurioon liittyvien mekanismien kautta (59); vähintäänkin varhainen aivovaurio altistaa aivokudosta DCI:n vaikutuksille (47,49). DCI:n syntyyn vaikuttavat tekijät ovat osittain päällekkäisiä EBI:n kanssa. Tutkimuksissa tarkasteltuja mekanismeja ovat esimerkiksi verisuonten supistuminen mikrotasolla, aivojen verenpaineen itsesäätelyn häiriintyminen, mikrotromboosien syntyminen, veri-aivoesteen häiriintyminen sekä kortikaalisesti leviävät depolarisaatiot. Jälkimmäiset ovat harmaassa aineessa syntyviä depolarisaatioaaltoja, jotka on tutkimuksissa yhdistetty aivovaurioissa mm. hypoperfuusiota aiheuttavaan vasokonstriktioon. (7,10,47,59) Veren hajoamistuotteita ja vuodon jälkeistä pitkittynyttä neuroinflammatorista vastetta on myös ehdotettu taustatekijöiksi DCI:lle (47,70). Nimodipiinin vaikutusmekanismien on esitetty kohdistuvan näiden mikroverenkierron häiriöiden lievittämiseen: esimerkiksi kortikaalisesti leviävän iskemian estämiseen, sekä fibrinolyyttiseen vaikutukseen, jonka on oletettu vähentävän mikrotrombooseja (7,71,72). On

esitetty, että angiografinen vasospasmi voisi olla myöhäinen ilmentymä jatkuvasta vauriota aiheuttavasta ilmiöstä, joka varhaisemmassa vaiheessa alkaa mikrotasolla (10).

Koska DCI:n toteamiseksi ei ole ollut olemassa selkeää, yleisessä käytössä olevaa ja luotettavaa biomarkkeria tai kuvantamislöydöstä, antoi asiantuntijaryhmä Stroke-lehdessä vuonna 2010 raamit DCI:n määritelmälle. Tämän perusteella DCI:ksi voitaisiin lukea joko uusi kuvantamisella todettu infarkti, taikka uusi neurologinen paikallisoire tai tajunnantason lasku kahdella pisteellä Glasgow Coma Scale -mittarilla (GCS) laskettuna. Oireen tulisi kestää vähintään yhden tunnin ajan. Infarkti tai oire saisi ilmetä aikaisintaan 72 tuntia vuodon jälkeen, mutta viimeistään 6 viikon kuluessa, eivätkä ne saisi olla muilla syillä selitettävissä. (8)

Tekijät, jotka vahvimmin näyttävät ennustavan DCI:tä, ovat lukinkalvonalaisen vuodon suurempi vaikeusaste tulovaiheen TT-kuvissa, kallonsisäisen veren runsaus, sijainti ja tiheys sekä huono neurologinen tila lähtövaiheessa (7,26). Eräässä tutkimuksessa noin 65 %:lla SAV-potilaista, joiden Hunt & Hess -aste oli huonoin mahdollinen eli 5, todettiin pään TT:ssä myöhemmin infarkti aggressiivisesta ja oikea-aikaisesta hoidosta huolimatta (73). DCI:n riski kasvaa potilaan iän myötä, lisäksi tietyt geneettiset tekijät sekä naissukupuoli myös vaikuttaisivat altistavan sille (7,74,75). Koska DCI:tä voi olla vaikea ennustaa, on tarvetta tunnistaa kliinisesti DCI:lle alttiit potilaat varhaisessa vaiheessa ennen kuin tapahtuu peruuttamatonta aivovauriota. Ehdotettuja keinoja DCI:n varhaiseen tunnistamiseen ovat multimodaaliset monitorointimenetelmät, kuten jatkuva EEG-seuranta, transkraniaalinen doppler (TCD) tai invasiivisemmat menetelmät kuten aivojen mikrodialyysi tai aivokudoksen happeutumisen monitorointi. (59)

2.4 Hoidon periaatteet

Päivystyspotilaan arvioinnissa todetaan kuvantamisessa ensinnäkin mahdolliset primaariaivovaurion aiheuttajat, kuten tilaa vievät akuutit subduraali- ja aivokudoksen sisäiset hematomat, jotka vaativat päivystyksellistä leikkausta (26). Uusintavuodon riskin välttämiseksi vuotanut aneurysma tulisi pyrkiä sulkemaan mahdollisimman pian, mutta viimeistään 72 tunnin kuluessa vuodosta (32–34). Aneurysmien sulkemiseksi on kaksi hoitomuotoa: aneurysman endovaskulaarinen tukkiminen (ns. coiling) ja kirurginen sulku (ns. clipping). ISAT-tutkimuksessa endovaskulaarinen sulkeminen oli yhteydessä pienempään kuolleisuuteen ja

toimintakyvyn menetykseen kuin kirurginen sulkeminen, vaikka uusintavuodon mahdollisuus on hiukan suurentunut. (76) Uudempien tutkimusten perusteella näiden hoitomuotojen välillä ei kuitenkaan ollut eroa havaittavissa lopputulemissa; olennaista on vaikuttanut olevan aneurysman perusteellinen sulkeminen. European Stroke Organizationin hoitosuosituksen mukaan sulkemismenetelmän valinnan tulisi riippua vuotaneen aneurysman sijainnista, koosta ja muista ominaisuuksista. Hoitomuodon valinta tehdään moniammatillisen kokouksen pohjalta, jossa on mukana neurokirurgian sekä endovaskulaariradiologin edustajat. (34) aSAV-potilaat tulisi hoitaa erikoistuneissa, suuren potilasmäärän sairaaloissa, joissa on mahdollisuus hoitaa aneurysma kummallakin edellä mainitulla tavalla. (25,26)

Päivystyksessä potilaan kliininen hoitovastuu on neurokirurgialla. Neurokirurgi päättää potilaan hoitopaikan kliinisen tilan ja Hunt & Hess -luokan perusteella: parempivointiset potilaat ohjautuvat Tyksissä AVH-valvontaan ja huonompivointiset teho-osastolle. Vuodeosastolle akuutin vuodon saaneet SAV-potilaat eivät ohjaudu. Potilailta tarkkaillaan tajuntaa, pupilleja, hengitystä, raajavoimia, kipua, pahoinvointia, verenpainetta, pulssia, happisaturaariota, ruumiinlämpöä ja verensokeria. Näitä seurataan tiheään tahtiin, alkuun tunneittain. Laboratoriokokeista seurataan päivittäin ainakin perusveren kuvaa ja trombosyyttejä, elektrolyyttejä ja verensokeria. Potilasta nesteytetään tavoitteena normovolemia, noin 3000 – 4000 ml vuorokaudessa. Suonensisäiseen nesteytykseen käytetään balansoituja nesteitä. (77)

Ennen aneurysman sulkua verenpainearvoja seurataan tarkasti ja tarvittaessa hoidetaan uusintavuotoriskin välttämiseksi (32–34). Uusintavuodon estämiseksi potilaille annetaan varhaisessa vaiheessa ennen aneurysman sulkemista antifibrinolyttistä lääkettä, traneksaamihappoa. Toistaiseksi ei ole kuitenkaan näyttöä siitä, että tämä käytäntö olisi parantanut potilaiden ennustetta (78). Tyksin käytäntöjen mukaisesti traneksaamihappo lopetetaan heti, kun aneurysma on suljettu, ja maksimihoitoaika on 72 tuntia (77).

Akuutin hydrokefaluksen hoitamiseksi useimmille potilaille asennetaan hoidon alkuvaiheissa väliaikainen aivokammioavanne (ventrikulostooma), joka voidaan hoidon edetessä vaihtaa pysyvämmäksi suntiksi mikäli hydrokefalus kroonistuu. (32,34) Jos potilaalla todetaan epileptinen kohtaus, se tulisi hoitaa aktiivisesti, mutta epilepsialääkkeiden ennaltaehkäisevää käyttöä ei yleisesti suositella. (1,34) Epilepsialääkkeet, erityisesti fenytoiini, on yhdistetty heikompaan ennusteeseen. (79) Tyksin hoito-ohjeissa ensisijainen lääke on levetirasetami (77).

Kalsiumkanavan salpaaja nimodipiini aloitetaan kaikille potilaille akuuttivaiheessa kolmeksi viikoksi myöhäisvaiheen aivoiskemian ehkäisemiseksi. Sen ohella myöhäisvaiheen iskemian ennaltaehkäisy perustuu tukihoitoihin eli aivoverenkierron sekä aivojen hapen- ja glukoosinsaannin optimointiin. Neurologista tilaa seurataan, pyritään normotermiaan, normovolemiaan ja normoglykemiaan, vältetään anemiaa ja nestetasapainon häiriöitä; pidetään huolta potilaan ravitsemustilasta ja mobilisaatiosta. (1,32–34) Epätarkoituksenmukaisen antidiureettisen hormonin erityksen oireyhtymä (SIADH) ja aivojen suolanhukkaoireyhtymä (cerebral salt wasting syndrome, CSWS) aiheuttavat usein potilailla hyponatremiaa, joka tulisi hoitaa (80). Myöhäisvaiheen iskemian ennaltaehkäisevää hoitoa esimerkiksi lääkkeellisesti nostetulla verenpaineella ei suositella (32–34). Verenpainetavoitteet kuitenkin muodostetaan yksilöllisesti. Ennen aneurysman sulkemista pyritään systolisen verenpaineen tavoitteeseen 120 – 150 mmHg, ja aneurysman sulkemisen jälkeen tavoite on 140 – 160 mmHg. (77)

DCI:n akuuttihoitoja ovat verenpaineen lääkkeellinen nostaminen sekä endovaskulaariset toimenpiteet kuten supistuneiden aivovaltimoiden laajentaminen lääkkeellisesti tai harvemmin mekaanisesti. American Heart Association hoitosuosituksessaan ehdottaa ensisijaisena hoitomuotona verenpaineen nostamista aivojen riittävän hapensaannin turvaamiseksi, vaikka näyttö tälle suositukselle on keskitasoista tai heikkoa. (22,32–34) Eräässä tutkimuksessa todettiin, että verenpaineen nostaminen saattoi lisätä vakavien haittojen riskiä ilman että se paransi potilaiden lopputulemaa. Tämän arveltiin johtuvan siitä, että DCI-diagnoosin hankaluudesta johtuen hoitoa ei tehokkaasti saatu kohdennettua niille potilaille, joilla olisi ollut verenkiertovajausta aivoissa, ja sen sijaan potilaat kärsivät lähinnä sen aiheuttamista haitoista. Erityisen ongelmallista tämä voi olla SAV:hen liittyvän sydänlihaksen toimintahäiriön yhteydessä. (26,42,81) Kuitenkin eräässä tuoreessa saksalaisessa kliinisessä tutkimuksessa verenpaineen asteittainen nostaminen ja hemodynamiikan yksilöllinen seuranta ja optimoiminen, ns. goal-directed hemodynamic therapy (GDHT), merkittävästi vähensi aSAV-potilaiden DCI-sairastavuutta. (82) Myös endovaskulaarisissa akuuttihoitoissa on todettu hoitosuosituksissa olevan puutteellisuutta, mutta niitä on joka tapauksessa suositeltu silloin, kun potilaalla on DCI, joka ei reagoi muihin hoitoihin. (32,33) Eräässä meta-analyysissä todettiin, että valtimonsisäisesti annosteltavat vasodilaattorit saattaisivat vähentää tehokkaasti angiografista vasospasmia, mutta eivät parantaisi kliinistä ennustetta yhtä tehokkaasti. (83) Kuitenkin eräässä 1057 potilaan havainnoivassa kohorttitutkimuksessa todettiin, että kun intra-arteriaalista

kalsiumkanavan salpaajaa annosteltiin aivovaltimoihin perinteistä aggressiivisemmin, DCI:n sairastavien potilaiden osuus oli merkitsevästi matalampi. (84)

2.5 Pitkäaikaisvaikutukset ja ennuste

Aneurysmaattisen subaraknoidaalivuodon ennuste on parantunut viime vuosikymmenien aikana. Erään meta-analyysin perusteella kuolleisuus väheni vuosien 1980 ja 2005 välillä kokonaisuudessaan noin 50 % (85). Tämän ajatellaan todennäköisesti johtuvan paremmasta diagnostiikasta, välittömästä aneurysman sulkemisesta uusintavuotojen estämiseksi, parantuneista tukihoidoista, sekä nimodipiinin laajasta käyttöön otosta (7,26). Eräessä 33 tutkimuksen meta-analyysissä kuolleisuus vaihteli välillä 8,3 – 66,7 % maailmanlaajuisesti (5). Suomalaisessa aineistossa 30 vuorokauden kokonaiskuolleisuus oli 39,3 % (86).

Kuusi tutkimusta, jotka tarkkailivat yhteensä 2424 potilaan kliinistä lopputulemaa tai ennustetta 1 – 12 kuukauden seurantavälillä, totesivat 55 %:n potilaista olevan itsenäisiä erilaisilla mittareilla mitattuna. Samassa tutkimuksessa arviolta 19 %:n toimintakyky jäi sellaiseksi, että he jäivät riippuvaisiksi muista. (5) Yleisimpiä sairastavuuden ja toimintakyvyn laskun aiheuttajia vuoden jälkeen ovat toiminnanohjauksen vaikeudet, lähimuistin häiriöt, impulsiivisuus, keskittymisvaikeudet, heikentynyt päätöksentekokyky, ahdistuneisuus, masentuneisuus ja väsyvyys (87). Kliinisestä lopputulemasta pidemmällä aikavälillä ei kuitenkaan ole tarkkaa tietoa tällä hetkellä, koska nimenomaisesti SA-vuotoa varten kehitettyä asteikkoa kognitiivisten ja psykologisten haittojen arviointiin ei ole kehitetty (1). Tutkimus kuitenkin viittaisi siihen, että paranemista potilaiden kliinisessä voinnissa tapahtuu pidemmällä aikavälillä: yli 50 %:lla vointi parani 6 kuukauden seuranta-ajalla huonoksi luokiteltavasta lopputulemasta hyvään. (88,89)

Huonoa lopputulemaa ennustaa vahvimmin huono neurologinen lähtötilanne potilaan saapuessa päivystykseen, mitä voidaan kuvata esimerkiksi Hunt & Hess- ja WFNS-asteikoilla.

Uusintavuoto on toinen merkittävä ennustetta heikentävä tekijä. Lukinkalvonalaisen veren määrä sekä aivokammioiden ja aivokudoksen sisäiset vuodot vaikuttavat myös ennusteeseen. Vanhempi ikä, edeltävä verenpainetauti, hyperglykemia, infarktaatio, kuume, anemia ja muut systeemiset komplikaatiot osaltaan heikentävät myös ennustetta. (26,32)

3 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoitus on kartoittaa myöhäisvaiheen aivoiskemian ilmaantuvuutta aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneiden ja Turun yliopistollisen keskussairaalan erityisvastuu-alueella hoidettujen potilaiden keskuudessa aikavälillä 6/2017 – 6/2018. Samalla tarkastellaan alla mainittujen kriteerien soveltuvuutta myöhäisvaiheen aivoiskemian toteamiselle retrospektiivisesti potilastietojärjestelmän kirjauksista. Lisäksi tutkimuksen tarkoitus on selvittää, oliko myöhäisvaiheen iskemialla yhteyttä varhaiseen aivovaurioon, radiologisesti todettavaan vasospasmiin tai kuolleisuuteen tällä potilasryhmällä.

4 Aineisto ja menetelmät

4.1 Aineisto

Potilasaineisto oli retrospektiivisesti haettu Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Potilashausta poimittiin kaikki Tyksin erityisvastuualueella hoidetut potilaat, jotka olivat saaneet diagnoosikoodin I60.0–I60.7. Tästä aineistosta poimittiin ne potilaat, jotka olivat sairastaneet SAV:n määriteltynä ajanjaksona, eli kesäkuun 2017 ja kesäkuun 2018 välillä. Soveltuvia potilaita oli yhteensä 70. Näistä otettiin mukaan 65 potilasta, joiden hoito toteutettiin kokonaisuudessaan Tyksin erityisvastuu- eli erva-alueella ja jotka olivat sairastaneet aneurysmaattisen SAV:n. Tutkimusta varten lisäksi haettiin potilastietoja Satakunnan keskussairaalan sähköisestä potilastietojärjestelmästä niiden potilaiden osalta, jotka siirtyivät sinne jatkohoitoon.

4.2 Tarkasteltavat muuttujat

Potilaskertomustietojen pohjalta etsittiin kaikkien potilaiden kohdalla myöhäisvaiheen aivoiskemiaan viittaavaa tietoa kohdassa 4.3 esitettävien kriteerien pohjalta. Tätä varten käytiin läpi kaikki potilastekstit sekä kuvantamistutkimukset ja niiden lausunnot sairastetun vuodon jälkeiseltä sairaalajaksolta tarkasteluajanjakson puitteissa, eli 72 tuntia vuodon alusta aina kuuteen viikkoon asti vuodon jälkeen. Potilasteksteistä ja kuvantamistutkimusten lausunnoista etsittiin oireita tai löydöksiä, jotka viittaisivat DCI:hin tai poissulkisivat sen mahdollisuuden. Tarkasteltavia kuvantamistutkimuksia olivat pään TT, pään TT-angiografia, pään tietokonekuvaus perfuusiosarjalla (CTP), DSA, sekä pään MRI. Lisäksi kliinisen neurofysiologian tutkimuksista käytiin läpi potilaiden aivosähkökäyristä (elektroenkefalografia, EEG) tehdyt lausunnot. DCI:hin viittaavien oireiden lisäksi kerättiin tietoa radiologisesta vasospasmista potilailla, sekä potilaiden kuolinajat, jos nämä olivat löydettävissä potilastietojärjestelmästä. Kuolleisuutta seurattiin vuoden 2022 loppuun saakka. Tiedot varhaisen aivovaurion saaneista potilaista oli saatu Riikka Muijen aiemmin julkaistusta, samaan potilasaineistoon perustuvasta syventävien opintojen kirjallisesta työstä (90).

4.3 Kriteerit

Tutkimuksessa käytettiin kriteereinä Vergouwen et al. vuonna 2010 artikkelissa ehdottamaa määritelmää DCI:lle. (8) Tähän nojaten DCI-oireita tarkasteltiin aikaikkunassa, joka alkoi 72 tuntia vuodon jälkeen ja jatkui 6 viikkoon saakka vuotoajan kohdasta. Kliinisenä DCI:nä pidettiin uutta neurologista paikallisoiretta tai tajunnantason laskua kahdella pisteellä Glasgow Coma Scale -mittarilla (GCS) laskettuna (joko kokonaispisteissä tai yksittäisellä osa-alueella), jos oire kesti vähintään yhden tunnin ajan eikä ollut selitettävissä muilla syillä, kuten hydrokefaluksella tai lääkevaikutuksella, eikä se saanut olla läsnä suoraan aneurysman sulkemisen jälkeen. Radiologisena DCI:nä pidettiin uutta aivoinfarktia, joka oli syntynyt tarkasteluajanjaksolla, eikä voinut olla muilla syillä selitettävissä, kuten toimenpiteeseen liittyvänä. Vasospasmin suhteen pitäyduttiin myös Vergouwen et al. määritelmässä, eli sitä käytettiin kuvaamaan radiologista löydöstä TT-angiografiassa tai DSA-tutkimuksessa.

Tiedot potilaista, joilla oli EBI, perustui Riikka Mujeen samasta potilasaineistosta tekemään syventävien työhön (90). EBI:n kriteerit tässä työssä olivat seuraavanlaiset: kyseessä oli radiologinen EBI, kun potilas sai uuden aivoinfarktin alle 72 tunnin aikana vuodosta. Kliinisen EBI:n kriteerit olivat menehtyminen alle 72 tunnin kuluessa oireiden alusta, alkuvaiheen huono tajunnantaso (Hunt & Hess -luokka 3 – 5), tajunnantason pysyminen huonona 72 tunnin ajan, ja tajunnantason selkeä heikkeneminen, kun taustalla ei ollut muuta selittävää tekijää. EEG:llä varmistettua epileptistä aktiviteettiä pidettiin myös varhaisena aivovauriona, kun muiden syiden aiheuttama epilepsia oli poissuljettu.

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. Osaa muuttujista tarkasteltiin myös Chi-square -testillä.

5 Tulokset

5.1 Myöhäisvaiheen aivoiskemia

DCI:tä voitiin arvioida 49:n potilaan kohdalla. Näistä 49:stä potilaasta 30:lla (61,2 %) todettiin kliininen DCI tai sekä radiologinen että kliininen DCI. 19:llä potilaalla ei todettu radiologista tai kliinistä DCI:tä (38,8 %).

DCI:tä ei voitu arvioida 16:lla potilaalla siitä 65:n potilaan aineistosta, jota tutkimuksessa tarkasteltiin. Tämä johtui joko siitä, että potilas oli kuollut ennen kuin DCI-aika olisi alkanut, eli alle 72 tunnin kuluessa vuodosta, tai siitä, että potilaasta ei ollut tietoja 72 tunnin jälkeen. Tietojen puuttuminen johtui siitä, että aivoja ei enää kuvannettu 72 tunnin jälkeen tai potilaasta ei ollut kirjauksia potilastietojärjestelmässä johtuen esimerkiksi siirtymisestä saattohoitoon perusterveydenhuoltoon.

Kliininen DCI todettiin 30 potilaalla (61,2 %), ja näistä radiologinen DCI todettiin 15 potilaalla (30,6 %). Kaikki radiologisen DCI:n saaneet potilaat täyttivät myös kliinisen DCI:n kriteerit, eli oireettomia infarkteja ei tässä potilasaineistossa tullut ilmi.

5.2 Varhainen aivovaurio

Analyysi EBI:stä potilasaineistossa oli tehty Riikka Mujeen toimesta aikaisempaa syventävien työtä varten. Potilasaineistosta varhaista aivovauriota voitiin arvioida 55:ltä potilaalta, ja näistä 26:lla (47,27 %) oli todettu EBI.

5.3 DCI ja EBI

Fisherin tarkalla testillä selvitettiin oliko potilasaineistossa tilastollisesti merkittävää yhteyttä EBI:n ja DCI:n välillä. Tilastollista merkittävää yhteyttä ei aineistosta löytynyt (p -arvo = 1,0)

5.4 Kuolleisuus

65:sta tarkastellusta potilaasta 29 (44,62 %) oli tiettävästi kuollut vuodon jälkeisenä aikana ja 36 (55,38%) oli vielä elossa vuoden 2022 lopussa eli noin viisi vuotta vuodon jälkeen. 29:stä kuolleesta seitsemän potilaan kuoleman ajankohdasta ei ollut tarkkaa tietoa. (Taulukko 4) Vain 2 (3,08 %) kuoli ennen teho-osastolle pääsyä. 12 potilasta (18,46 %) kuoli teho-osastolla ollessaan.

Sairaalaosastolla kuoli 4 potilasta (6,15 %). Tyksistä uloskirjaamisen jälkeen kuoli 11 potilasta (16,92 %).

Chi-square -testillä selvitettiin DCI:n ja kokonaiskuolleisuuden yhteyttä potilasaineistossa. Tilastollisesti merkittävää yhteyttä ei löytynyt (p-arvo = 0,7809). Fisherin tarkkaa testiä käytettiin selvittämään DCI:n ja teho-osastolla, sairaalassa sekä uloskirjauksen jälkeisen kuolleisuuden yhteys. Korrelaatiota ei löytynyt, sillä yhteys ei ollut tilastollisesti merkittävä missään näistä tapauksista (p-arvot järjestyksessä 0,5514; 0,2730; 1,0).

Sen sijaan EBI:n ja kokonaiskuolleisuuden välinen yhteys oli tilastollisesti merkittävä (Chi-square p-arvo = 0,0020). EBI:n ja teho-osastolla kuolleiden potilaiden välillä oli tilastollisesti merkittävä yhteys (Chi-square p-arvo = 0,0012).

Fisherin tarkkaa testiä käytettiin selvittämään ennen teho-osastolle pääsyä kuolleiden potilaiden ja EBI:n yhteyttä. Tilastollisesti merkittävää yhteyttä ei löytynyt (p-arvo = 1,0). Myöskään vuodeosastolla kuolleiden potilaiden ja EBI:n välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää yhteyttä (p-arvo = 0,3346). Sairaalaan uloskirjauksen jälkeen kuolleiden ja EBI:n sairastaneiden potilaiden välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää yhteyttä (p-arvo = 1,0).

Taulukko 4

Exitus oireiden alusta	< 24 h	< 48 h	< 72 h	< 1 viikko	< 1 kk	< 6kk	> 6 kk	ei tietoa
Potilaita	5	2	2	2	6	1	4	7
EBI	5	2	2	1	4	1	2	1
DCI	0	0	0	0	4	1	2	2
Radiologinen DCI	0	0	0	0	4	0	2	0

5.5 Vasospasmi

Johtuen vasospasmin määritelmästä radiologista löydöstä kuvaavana käsitteenä, sitä voitiin arvioida vain, kun potilas oli kuvannettu sellaisella kuvantamismodaliteetilla, jossa aivoaltimoiden supistumista oli mahdollista todeta. Näitä olivat käytännössä TT-angiografia ja DSA. Potilaita, joita oli kuvannettu TT-angiografialla tai DSA:lla, oli yhteensä 30. Tästä ryhmästä vasospasmi todettiin 12:lla potilaalla (40 %), kun taas 18:lla sitä ei todettu (60 %).

Vasospasmin yhteyttä DCI:hin ja EBI:in myös tarkasteltiin käyttäen Fisherin tarkkaa testiä.

Kummassakaan tapauksessa yhteys ei ollut tilastollisesti merkittävä (p-arvot 0,4192 ja 0,3875).

Taulukko 5: Potilaat, joilla radiologinen vasospasmi todettiin

Potilas	DCI	Radiologinen DCI	Vasospasmia hoidettu	Kirjattu hoitomuoto
1	kyllä	ei	kyllä	Aivovaltimoiden katetriangiografiaa ja nimodipiini i.a., tavoitteellinen verenpainehoito
2	kyllä	ei	kyllä	Aivovaltimoiden katetriangiografiaa ja nimodipiini i.a
3	kyllä	ei	kyllä	Nimodipiini p.o. aloitettu, verenpainetavoite asetettu
4	kyllä	kyllä	kyllä	Aivovaltimoiden katetriangiografia ja nimodipiini i.a.
5	kyllä	kyllä	kyllä	Aivovaltimoiden katetriangiografia ja nimodipiini i.a. Verenpainetavoitteet asetettu
6	ei	ei	ei	Ei hoidettu, ei DCI-oireita
7	kyllä	ei	kyllä	Aivovaltimoiden katetriangiografia, nimodipiiniä i.a. Verenpainetavoitteet asetettu
8	kyllä	kyllä	kyllä	Tavoitteellinen verenpainehoito
9	kyllä	kyllä	kyllä	Verenpainetavoitteet asetettu, siirrytty takaisin nimodipiinin i.v.-annosteluun
10	kyllä	ei	kyllä	Verenpainetavoitteet asetettu, siirrytty nimodipiini takaisin i.v.-annosteluun.
11	kyllä	ei	kyllä	Verenpainetavoitteet asetettu, siirrytty takaisin nimodipiinin i.v.-annosteluun.
12	ei	ei	kyllä	Verenpainetavoitteet asetettu, siirrytty takaisin nimodipiinin i.v.-annosteluun.

6 Yhteenveto

6.1 Pohdinta

Myöhäisvaiheen iskemian osuus aineiston potilailla oli huomattavasti suurempi (61,2 %) kuin mitä kirjallisuudessa on todettu (20 – 30 %). Toisaalta tämän tutkimuksen potilasaineisto oli kooltaan pieni, mutta todennäköisesti myöhäisvaiheen iskemian suureen osuuteen voi olla myös syynä retrospektiivisen tutkimuksen rajoitteet: silloin, kun ei voitu (puutteellisessakaan tiedossa) antaa muuta syytä potilaan neurologiselle huononemiselle potilastekstien perusteella, syyksi laitettiin DCI, joten tutkimuksessa on voinut olla vinouma DCI:n toteamisen suuntaan. Kuten todettu, DCI on käsite, joka viimeisen kymmenen vuoden aikana on ollut muutoksessa, mutta se on edelleen poissulkudiagnoosi, jonka määrittämiseen ei ole olemassa tarkkaa mittaria. Ennen vuoden 2010 konsensuskriteerejä ei DCI:lle ollut olemassa virallista määritelmää, joten aiemmissa tutkimuksissa vaihtelevien määritelmien vuoksi on ollut hyvin suuria eroja tuloksissa, eikä niiden vertailu siis myöskään ole kovin helppoa. Lisäksi, kuten aiemmin todettiin, SAV-potilaan myöhäiselle neurologiselle huononemiselle voi olla lukuisia syitä, joita voi olla vaikea erotella toisistaan.

DCI:n toteamisen haasteet heijastuivat tutkimukseen monella eri tasolla. Potilasteksti perustuu sen kirjoittaneen klinikon tulkintaan tilanteesta, ja eri klinikoiden tulkinnassa on voinut olla eroja. Sen lisäksi epätarkkuutta lisäsi se, että DCI- tai myöhäisvaiheen iskemia -käsitteitä ei juurikaan käytetty potilasteksteissä. Aineiston keräämistä varten tekstiä oli tulkittava edelleen epäsuoraan esimerkiksi muiden syiden poissulkemisen perusteella. Potilaan voinnin huononeminen oli esimerkiksi kirjattu ja otettu potilaasta pään TT, jossa ei ollut muuta selittävää tekijää, esimerkiksi likvorkierron häiriötä, ja potilaan vointi olikin esimerkiksi muutaman päivän päästä kohentunut. Kun pään kuva oli otettu, ja toisaalta mitään muuta selittävää ei oltu todettu, voitiin olettaa että pään kuvaamisen takana on ollut klinikon epäily DCI:stä. Tai mikäli muu selittävä syy hoidettiin, mutta potilaan tila ei kohentunut, tällöin voitiin oireiden tulkita johtuvan DCI:stä. Toisaalta potilasteksteissä useammin törmäsi DCI:n sijasta käytettävän vasospasmi-käsitettä, millä tarkoitettiin DCI:ksi tulkittavia neurologisia oireita.

Lisäksi kirjaukset usein saattoivat olla puutteellisia tai epäselkeitä DCI-diagnoosin näkökulmasta, mikä on sikäli ymmärrettävää, että paljon sanomatonta tietoa jää

potilastietojärjestelmän kirjauksista ulos. Esimerkiksi tajunnantason lasku oli usein ilmaistu fraasilla ”potilas on väsähtänyt”. Tajunnantason laskun kvantitoimiseksi saattoi olla käytetty karkeana mittarina useimmiten yhtä tai kahta Glasgow Coma Scale -mittarin osa-aluetta – tästä sai jonkinlaista käsitystä tajunnantason laskusta, mutta lopulta ei luotettavaa mittaria tajunnantason laskulle. Siten jäi myös epäselväksi, että täyttivätkö kaikki tajunnantason laskut, jotka merkattiin DCI:ksi, kriteeriä siitä, että tajunnantason laskun tulisi olla vähintään kaksi GCS-pistettä. Myöskin DCI-kriteerin ajallinen täytyminen, eli yli tunnin kesto, jäi epävarmaksi, koska potilastietojärjestelmässä ei ollut käytössä ajankohtaa kirjauksille. Tässä tutkimuksessa oletettiin oireiden kestäneen yli tunnin, mikäli potilaan tajunnantason lasku oli ehditty kirjata ja potilas käynyt pään kuvantamistutkimuksessa ennen voinnin mahdollista paranemista, ellei kirjaukseen ollut toisin merkattu. Kliinisen kokemuksen perusteella pään TT:n kuvantamiseen ei useinkaan päästä alle tunnin kuluessa pyynnön tekemisestä.

Tulkinassa aiheuttivat myös epäselvyyttä itse DCI:n määrittelemiseen liittyvät seikat. Epileptinen status oli tutkimuksessa yksi DCI:n poissulkeva tekijä, mutta toisaalta sitä käytettiin aivojen vaurioitumisen merkinä yhtenä kriteerinä EBI:lle, joten tämän logiikan perusteella se olisi voinut tukea myös päätelmää DCI:stä sen sijaan, että poissulkisi sen. Mikäli potilaan EBI:ksi tulkittava epileptinen aktiviteetti jatkui kuolemaan asti tai potilas toipui siitä, tulkittiin asia niin, että potilaalla oli ollut EBI, mutta ei DCI:tä. Toisaalta tätä rajanvetoa jouduttiin pohtimaan tapauksessa, jossa potilaalla oli ollut tulovaiheessa epileptinen status, joka jatkui 72 tunnin jälkeen eli DCI-aikaikkunan alkaessa, mutta sen loputtua potilaan neurologinen tila ei parantanut odotetusti. Kyseinen tilanne tulkittiin siten, että kyseessä oli kuitenkin DCI, sillä muuten potilaan voinnin olisi tullut parantua, kun muuta selittävää tekijää ei löytynyt ja epileptinen status oli väistynyt. Toisaalta pitkään jatkuva status epilepticus myös vaurioittaa aivoja niin, että senkin voisi katsoa osaltaan vaikuttavan vaimentuneeseen neurologiaan.

DCI:n ja EBI:n välinen rajanveto myös tuotti haasteita. Esimerkiksi potilas, jolla oli EBI, ja jonka tajunnantaso jäi tämän seurauksena huonoksi DCI-ajalle eikä siis varsinaista huononemista enää tapahtunut, tulkittiin jäävän huonoksi varhaisen aivovaurion vuoksi. Kuitenkin, jos potilaan vointi EBI:n jälkeen parani, mutta DCI-ajalla uudelleen huononi samoillakin oireilla kuin EBI-aikana, tulkittiin potilaan saaneen DCI:n. Mikäli potilas jäi EBI:n jälkeen neurologialtaan huonoksi ja kuvantamisessa todettiin DCI-aikaikkunassa aivoinfarkti, saatettiin infarkti kuitenkin

tulkita EBI:stä johtuvaksi, mikäli EBI-ajalla ei ollut tehty aivojen kuvantamista johtuen esimerkiksi potilaan kliinisen tilan epävakauksesta. Jos EBI-aikaikkunassa saatu infarkti demarkoitui laajempaan DCI-aikaikkunassa, niin se tulkittiin yhä EBI:ksi, vaikka se olisikin nähty vasta DCI-ikkunassa koko laajuudessaan. Suurin osa niistä potilaista, joilta ei voitu arvioida DCI:tä, olivat sellaisia, jotka olivat kuolleet 72 tunnin kuluessa vuodosta. Yksittäisiä potilaita oli myös siirtynyt varhaisessa vaiheessa perusterveydenhuoltoon oireenmukaiseen hoitoon lohduttomalla ennusteella, minkä vuoksi heistä ei enää saatu pään kuvia tai kirjauksia, joten mahdollinen DCI jäi epäselväksi, eikä heitäkään otettu mukaan DCI-analyysiin.

Kokonaiskuolleisuus oli aineiston keräämisen viimeistelyn ajankohtana, eli loppuvuonna 2022, kohtalainen: noin 45 % aineiston potilaista oli kuollut saatuaan vuodon 4 – 5 vuotta aiemmin. Tässä joukossa lienee potilaita, joiden kuolema ei välttämättä ole liittynyt enää sairastettuun SAV-vuotoon, mutta toisaalta on myös viitteitä siitä, että SAV:n sairastaneille potilaille jää vertailuväestöä suurempi kuolleisuus (91). Sairaalassaolon aikana kuoli 18 potilasta, ja uloskirjauksen jälkeen 11. Uloskirjauksen jälkeen kuolleisiin sisältyi potilaita, jotka siirtyivät lohduttomalla ennusteella terveyskeskuksen vuodeosastolle, ja joista ei sen jälkeen enää ollut Tyksin potilastietojärjestelmässä kirjauksia, joten on oletettavaa, että osalla näistä potilaista kuolema on kuitenkin ollut SAV:hen liittyvä. Näiden potilaiden kohdalla tarkkaa kuolinaikaa ei tähän tutkimukseen saatu selville, koska tietoa siitä ei ollut potilastietojärjestelmässä. Koska tieto potilaiden kuolemasta oli kerätty potilastietojärjestelmästä eikä hakua väestörekisterikeskukseen tehty tätä tutkimusta varten, on mahdollista että joitain kuolemia on voinut jäädä havaitsematta.

Tässä aineistossa oli todettavissa merkitsevä yhteys EBI:n ja kuolleisuuden välillä. Kaikilla potilailla, jotka ovat kuolleet varhaisessa vaiheessa, eli alle 72 tunnin kuluessa vuodosta, on ollut EBI. Toisaalta se, että potilas kuoli alle 72 tunnin kuluessa vuodossa eikä tähän ole ollut muuta selittävää syytä, kuten uusintavuotoa tai sydäntapahtumaa, oli yksi EBI:n kriteereistä. Teho-osastolla kuolleiden ja EBI:n saaneiden potilaiden välillä oli myös yhteys. Tämä on oletettavaa, koska EBI:n saaneet potilaat (eli ne potilaat, jonka vuoto on ollut Hunt & Hess -asteikolla gradus 3 tai suurempi), ovat niitä potilaita, jotka päätyvät teho-osastolle. Sen sijaan DCI:n ja kuolleisuuden välille ei tässä aineistossa syntynyt yhteyttä.

Potilaat, joilla kliinisen kuvan perusteella epäiltiin olevan DCI, olivat myös niitä, joilta päädyttiin kuvantamaan verisuonet vasospasmi epäilyn vuoksi. Pään TT-angiografiaa ei siis tehty

rutiinitutkimuksena potilaille, eikä näin ollen tässä tutkimuksessa saatu selville kokonaismäärää potilaista, joilla olisi voinut olla radiologisesti todettavaa vasospasmia. Niillä 30:lla potilaalla, joilla tässä tutkimuksessa tulkittiin olevan kliininen DCI, pään TT-angiografia oli kuvannettu 22:lla. Kliiniseksi DCI:ksi luokiteltavasta 30 potilaasta kymmenellä oli samanaikaisesti todettu olevan radiologinen vasospasmi. Kahdella potilaalla oli ollut radiologisesti todettavaa vasospasmia silloin, kun kliinistä tai radiologista DCI:tä ei voitu todeta potilaalla. Niistä 15:stä potilaasta, joille oli syntynyt infarkti, vasospasmi voitiin todeta vain neljällä. Infarktin saaneista potilaista CTA oli kuvannettu 12:lla. Kun radiologista vasospasmia oli todettu, se oli lähes aina johtanut hoitotoimenpiteisiin, mikäli potilaalla oli myös kliinisiä oireita. Toimenpiteitä olivat suun kautta otettavan nimodipiinin vaihtaminen suonensisäisesti annettavaksi, korkeampien verenpaine tavoitteiden asettaminen, ja intra-arteriaaliset nimodipiiniruiskutukset. 12:sta potilaasta, joilla oli todettu vasospasmia, kymmenellä oli myös DCI. Tilastollisesti merkittävää yhteyttä ei vasospasmin ja DCI:n välille syntynyt. Tässä tutkimuksessa ei tarkemmin perehdytty siihen, oliko vasospasmin hoitamisella edullista vaikutusta DCI:n ilmaantuvuuteen tai oliko vasospasmilla ja DCI:llä todettavissa ajallista yhteyttä.

Jatkossa voisi olla hyötyä erotella kliininen eli oireinen ja radiologisesti infarktina todettava DCI omiksi muuttujikseen. Näillä on erilainen vaikutus potilaan lopputulemaan; erityisesti infarkti heikentää sitä. Koska kliinisen DCI:n toteamisessa on poissulkudiagnoosin luonteen vuoksi väistämättä vaihtelua eri henkilöiden välillä, Vergouwen et al. suositus oli, että infarkti voisi olla luotettavampi tarkastelun kohde (8). Infarktien suhteen tässä tutkimuksessa ei myöskään voitu erotella niiden sijaintia tai kokoa, koska näitä ei ollut useinkaan tarkasti lausuttu radiologin toimesta. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin vain kuolemaa lopputuleman indikaattorina, joten tulevaisuudessa mielenkiintoinen tutkimuksen kohde olisi selvittää potilaiden laajempaa toimintakykyä sairastetun SAV:n jälkeen, varsinkin suhteessa DCI:hin, sillä DCI:llä vaikuttaisi olevan suurempi vaikutus sairastavuuteen ja toimintakyvyn menetykseen kuin kuolleisuuteen (7).

6.2 Johtopäätökset

Tässä tutkimuksessa ei saatu esille yhteyttä DCI:n ja EBI:n, vasospasmin tai kuolleisuuden välille. Sen sijaan EBI ja kuolleisuus korreloivat keskenään. Tutkimuksen yleistettävyyteen luo rajoitteita aineiston pienen koon lisäksi retrospektiivisen aineistonkeruun epäluotettavuus

monella eri tasolla: haasteet DCI:n määrittelemisessä, sen aiheuttamat erot klinikoiden tulkinnassa, sekä puutteelliset ja epäselvät kirjaukset potilastietojärjestelmässä. Erityisesti kliinistä DCI:tä oli haastavaa todeta potilasaineistosta retrospektiivisen tutkimuksen keinoin.

Lähteet

1. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2017 Feb;389(10069):655–66.
2. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec 1;78(12):1365–72.
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):355–69.
4. Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*. 2016 Sep 13;87(11):1118–23.
5. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):635–42.
6. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):349–56.
7. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014 Jan;10(1):44–58.
8. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. 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 Oct;41(10):2391–5.
9. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012 Sep;109(3):315–29.
10. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia: *J Clin Neurophysiol*. 2016 Jun;33(3):174–82.
11. Ahn SH, Savarraj JP, Pervez M, Jones W, Park J, Jeon SB, et al. The Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. *Neurosurgery*. 2018 Jul;83(1):137–45.
12. Rass V, Helbok R. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Oct;19(10):78.
13. Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockroft KM, Connolly ES, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2368–400.

14. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001 May;32(5):1173–5.
15. Korja M, Silventoinen K, McCarron P, Zdravkovic S, Skytthe A, Haapanen A, et al. Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2458–62.
16. Andreasen TH, Bartek J, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable Risk Factors for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3607–12.
17. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Systematic Review of Epidemiological Studies. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2773–80.
18. McGurgan IJ, Clarke R, Lacey B, Kong XL, Chen Z, Chen Y, et al. Blood Pressure and Risk of Subarachnoid Hemorrhage in China. *Stroke*. 2019 Jan;50(1):38–44.
19. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. 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.
20. Ducros A, Boussier MG. Thunderclap headache. *BMJ*. 2013 Jan 8;346:e8557.
21. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Emond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Jul 18;343:d4277.
22. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiére D, Boucher S, Brown K, Goddard T, et al. *Canadian Stroke Best Practice Recommendations : Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015*. *Int J Stroke*. 2015 Aug;10(6):924–40.
23. Carpenter CR, Hussain AM, Ward MJ, Zipfel GJ, Fowler S, Pines JM, et al. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis Describing the Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Imaging, and Lumbar Puncture With an Exploration of Test Thresholds. Zehtabchi S, editor. *Acad Emerg Med*. 2016 Sep;23(9):963–1003.
24. Backes D, Rinkel GJE, Kemperman H, Linn FHH, Vergouwen MDI. Time-Dependent Test Characteristics of Head Computed Tomography in Patients Suspected of Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2012 Aug;43(8):2115–9.
25. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):257–66.
26. Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res*. 2021 Jun;12(3):428–46.
27. Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg*. 1968 Jan;28(1):14–20.

28. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Nov;51(11):1457.
29. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980 Jan;6(1):1–9.
30. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl*. 1974 Jul 13;2(7872):81–4.
31. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg*. 2013 Feb;79(2):307–12.
32. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1711–37.
33. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011 Oct;15(2):211.
34. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93–112.
35. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010 Apr;21(2):263–70.
36. Tso MK, Ibrahim GM, Macdonald RL. Predictors of Shunt-Dependent Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2016 Feb;86:226–32.
37. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):21.
38. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, Lanzino G, D'Urso PI, Suarez J. Seizures and Anticonvulsants after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011 Oct;15(2):247–56.
39. Hravnak M, Frangiskakis JM, Crago EA, Chang Y, Tanabe M, Gorcsan J, et al. Elevated Cardiac Troponin I and Relationship to Persistence of Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3478–84.
40. Deibert E, Barzilai B, Braverman AC, Edwards DF, Aiyagari V, Dacey R, et al. Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 Apr;98(4):741–6.

41. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):617–23; quiz 624.
42. Temes RE, Tessitore E, Schmidt JM, Naidech AM, Fernandez A, Ostapkovich ND, et al. Left ventricular dysfunction and cerebral infarction from vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010 Dec;13(3):359–65.
43. Tam AKH, Ilodigwe D, Mocco J, Mayer S, Kassell N, Ruefenacht D, et al. Impact of Systemic Inflammatory Response Syndrome on Vasospasm, Cerebral Infarction, and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: Exploratory Analysis of CONSCIOUS-1 Database. *Neurocrit Care*. 2010 Oct;13(2):182–9.
44. Solenski NJ, Haley ECJ, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the multicenter, cooperative aneurysm study. *Crit Care Med* [Internet]. 1995;23(6). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/1995/06000/Medical_complications_of_aneurysmal_subarachnoid.4.aspx
45. Ayling OGS, Ibrahim GM, Alotaibi NM, Gooderham PA, Macdonald RL. Anemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is Associated With Poor Outcome and Death.
46. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2007 Mar 27;68(13):1013.
47. Suzuki H, Kanamaru H, Kawakita F, Asada R, Fujimoto M, Shiba M. Cerebrovascular pathophysiology of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Histol Histopathol*. 2021 Feb;36(2):143–58.
48. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling Pathways for Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004 Aug;24(8):916–25.
49. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early Brain Injury, an Evolving Frontier in Subarachnoid Hemorrhage Research. *Transl Stroke Res*. 2013 Aug;4(4):432–46.
50. Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, Beer R, Rass V, Pfausler B, et al. Cerebral Autoregulation in the Prediction of Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients*: *Crit Care Med*. 2018 May;46(5):774–80.
51. Caner B, Hou J, Altay O, Fujii M, Zhang JH. Transition of research focus from vasospasm to early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Neurochem*. 2012 Nov;123 Suppl 2:12–21.
52. Al-Mufti F, Amuluru K, Smith B, Damodara N, El-Ghanem M, Singh IP, et al. Emerging Markers of Early Brain Injury and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017 Nov;107:148–59.
53. Sakowitz OW, Santos E, Nagel A, Krajewski KL, Hertle DN, Vajkoczy P, et al. Clusters of Spreading Depolarizations Are Associated With Disturbed Cerebral Metabolism in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):220–3.

54. Helbok R, Kurtz P, Vibbert M, Schmidt MJ, Fernandez L, Lantigua H, et al. Early neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage: risk factors and impact on outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Mar 1;84(3):266–70.
55. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1):21–7; discussion 21–27.
56. Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1988 Oct;19(10):1250–6.
57. Helbok R, Ko SB, Schmidt JM, Kurtz P, Fernandez L, Choi HA, et al. Global Cerebral Edema and Brain Metabolism After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1534–9.
58. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*. 2002 May;33(5):1225–32.
59. Rass V, Helbok R. How to diagnose delayed cerebral ischaemia and symptomatic vasospasm and prevent cerebral infarction in patients with subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2021 Apr;27(2):103–14.
60. Beseoglu K, Holtkamp K, Steiger HJ, Hänggi D. Fatal aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Causes of 30-day in-hospital case fatalities in a large single-centre historical patient cohort. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Jan;115(1):77–81.
61. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):5–6.
62. Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJE, Algra A, Molyneux AJ. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol*. 2012 Apr;259(4):679–83.
63. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke*. 2009 Jun;40(6):1963–8.
64. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2315–21.
65. Dorhout Mees S, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Stroke Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 Jul 18 [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000277.pub3>
66. Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal

subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Jun;31(6):1443–51.

67. Dankbaar JW, Rijsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009 Dec;51(12):813–9.
68. Dhar R, Scalfani MT, Blackburn S, Zazulia AR, Videen T, Diringer M. Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1788–94.
69. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):919–23.
70. Xiao M, Li Q, Feng H, Zhang L, Chen Y. Neural Vascular Mechanism for the Cerebral Blood Flow Autoregulation after Hemorrhagic Stroke. *Neural Plast*. 2017;2017:1–12.
71. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Additional Explanation for Delayed Cerebral Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Nov;28(11):1761–70.
72. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011 Apr;17(4):439–47.
73. Konczalla J, Seifert V, Beck J, Güresir E, Vatter H, Raabe A, et al. Outcome after Hunt and Hess Grade V subarachnoid hemorrhage: a comparison of pre-coiling era (1980–1995) versus post-ISAT era (2005–2014). *J Neurosurg*. 2018 Jan;128(1):100–10.
74. Lai PMR, Gormley WB, Patel N, Frerichs KU, Aziz-Sultan MA, Du R. Age-Dependent Radiographic Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia in Women After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019 Oct;130:e230–5.
75. Germans MR, Jaja BNR, de Oliveira Manoel AL, Cohen AH, Macdonald RL. Sex differences in delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2018 Aug;129(2):458–64.
76. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *The Lancet*. 2015 Feb;385(9969):691–7.
77. Rahi M. Vastualueen kirjatun kliinisen protokollan mukaisesti.
78. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Stroke Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2013 Aug 30 [cited 2023 Feb 13];2013(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001245.pub2>

79. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg.* 2007 Aug;107(2):253–60.
80. Shah K, Turgeon RD, Gooderham PA, Ensom MHH. Prevention and Treatment of Hyponatremia in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2018 Jan;109:222–9.
81. Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, et al. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke.* 2018 Jan;49(1):76–83.
82. Anetsberger A, Gempt J, Blobner M, Ringel F, Bogdanski R, Heim M, et al. Impact of Goal-Directed Therapy on Delayed Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2020 Aug;51(8):2287–96.
83. Venkatraman A, Khawaja AM, Gupta S, Hardas S, Deveikis JP, Harrigan MR, et al. Intra-arterial vasodilators for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *J NeuroInterventional Surg.* 2018 Apr;10(4):380–7.
84. Jabbarli R, Pierscianek D, Rölz R, Darkwah Oppong M, Kaier K, Shah M, et al. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: More is more. *Neurology.* 2019 Jul 30;93(5):e458–66.
85. Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology.* 2010 May 11;74(19):1494–501.
86. Asikainen A, Korja M, Kaprio J, Rautalin I. Case Fatality in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Finland: A Nationwide Register-Based Study. *Neurology.* 2023 Jan 17;100(3):e348–56.
87. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Jan 3];41(8). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.581975>
88. Navi BB, Kamel H, Claude Hemphill J, Smith WS. Trajectory of Functional Recovery After Hospital Discharge for Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2012 Dec;17(3):343–7.
89. Wilson DA, Nakaji P, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Spetzler RF. Time course of recovery following poor-grade SAH: the incidence of delayed improvement and implications for SAH outcome study design: Clinical article. *J Neurosurg.* 2013 Sep;119(3):606–12.
90. Muje R. Hoitoonpääsyyviiveiden vaikutus varhaisen aivovaurion esiintymiseen aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon sairastaneilla potilailla Tyksin erityisvastuualueella aikavälillä 6/2017–6/2018 [Internet]. Available from: <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2021042011058>
91. Huhtakangas J, Lehto H, Seppä K, Kivisaari R, Niemelä M, Hernesniemi J, et al. Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke.* 2015 Jul;46(7):1813–8.

