

Laura Määttä

TUPAKOINTI JA ANEURYSMAATTINEN SUBARAKNOIDAALIVUOTO

Retrospektiivinen rekisteritutkimus aneurysmaattisista subaraknoidaalivuodoista Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) alueella

TIIVISTELMÄ

Laura Määttä: Tupakointi ja aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatti
Helmikuu 2020

Aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto (SAV) on hengenvaarallinen työikäisten suomalaisten sairaus. Tupakointi on monessa aikaisemmassa tutkimuksessa yhdistetty aivoaneurysmien kehittymiseen, kasvuun ja puhkeamiseen. Tupakoinnin vaikutusta SAV:n jälkeen ei kuitenkaan ole tutkittu yhtä laaja-alaisesti. Tupakoinnin on aikaisemmissa tutkimuksissa mahdollisesti todettu olevan yhteydessä vasospasmeihin. Lisäksi tupakointi on joissain tutkimuksissa parantanut potilaiden hoidon jälkeistä toimintakykyä. Tässä tutkimuksessa selvitimme tupakoinnin vaikutusta potilaiden sairastuvuusikään, vasospasmeihin, lisähoitojen lukumääriin ja neurologisiin ongelmiin. Edellä mainittujen asioiden lisäksi tutkimme tupakoinnin vaikutusta potilaiden hoidon jälkeiseen toimintakykyyn ja kuolleisuuteen.

Tutkimuksen aineistona toimi Tampereen yliopistollisen sairaalan (Tays) aivoaltimoaneurysmarekisteri, johon on täytetty vuosien 1989–2017 Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) alueen SAV-potilaat. Rekisterissä oli potilaita 2333, joista tupakointitiedollisia potilaita oli 1085. Noin 60 % potilaista tupakoi. Tupakoivat potilaat olivat selvästi tupakoimattomia potilaita nuorempia. Tupakointi ei tässä tutkimuksessa ollut yhteydessä vasospasmeihin tai kuolleisuuteen. Tupakointi huononsi hieman SAV-potilaiden hoidon jälkeistä toimintakykyä ja lisäsi lisähoitojen tarvetta. Tupakoivilla potilailla oli mahdollisesti myös useampia hoidon jälkeisiä neurologisia ongelmia. Varsinkin neuropsykologiset häiriöt olivat tupakoivilla potilailla yleisempiä.

Tupakointi voi mahdollisesti vaikuttaa SAV:n hoidon aikana sekä hoidon jälkeen. Tupakoivia aivoaneurysma potilaita tulisi kannustaa tupakoinnin lopettamiseen, koska tupakoimattomuus voi mahdollisesti parantaa SAV:n hoidon jälkeistä toimintakykyä. Lisäksi tupakoivia aivoaneurysma potilaita on tärkeää kannustaa savuttomuuteen, sillä tupakoinnin lopettamisella voidaan mahdollisesti ennaltaehkäistä aneurysman puhkeamisen aiheuttamat ongelmat ja kuolemat.

Avainsanat: aivoaneurysma, toimintakyky, kuolleisuus

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

| | |
|--|----|
| 1 Johdanto | 1 |
| 1.1 Aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto | 1 |
| 1.2 Epidemiologia | 2 |
| 1.3 SAV:n seuraukset | 2 |
| 1.4 Tupakoinnin vaikutus aivoaneurysmien syntyyn ja puhkeamiseen | 3 |
| 1.4.1 Tupakoinnin vaikutus yleisesti..... | 3 |
| 1.4.2 Tupakointi ja sukupuoli..... | 3 |
| 1.4.3 Tupakoinnin vaikutus SAV-potilaiden sairastuvuusikään..... | 4 |
| 1.4.4 Tupakoinnin lopettamisen vaikutus SAV:n riskiin | 4 |
| 1.5 Tupakoinnin patofysiologia aneurysmaattisten subaraknoidaalivuotojen kehittymisessä..... | 5 |
| 1.5.1 Yleistä..... | 5 |
| 1.5.2 Hemodynaaminen mekanismi ja tupakointi..... | 5 |
| 1.5.3 Inflammaation mekanismi ja ateroskleroosin vaikutus | 6 |
| 2 Aineisto ja menetelmät | 6 |
| 3 Tulokset..... | 9 |
| 3.1 Yhden muuttujan analyysit..... | 9 |
| 3.1.1 Potilaiden ominaisuudet | 9 |
| 3.1.2 Potilaiden hoitomuodot..... | 10 |
| 3.1.3 Vasospasmit..... | 12 |
| 3.1.4 Potilaiden toimintakyky kotiuttamishetkellä | 12 |
| 3.1.5 Lisähoidot | 14 |
| 3.1.6 Neurologiset ongelmat kotiutumisen yhteydessä..... | 15 |
| 3.2 Monimuuttuja-analyysit | 17 |
| 3.2.1 Vasospasmit..... | 17 |
| 3.2.2 Huono toimintakyky | 17 |
| 3.2.3 Lisähoidot | 18 |
| 3.2.4 Neurologiset ongelmat kotiutumisen yhteydessä..... | 20 |
| 3.3 Kuolleisuus..... | 21 |
| 4 Pohdinta | 23 |
| Lähteet..... | 28 |

1 JOHDANTO

1.1 Aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto

Aivovaltimoaneurysmat ovat useimmiten säkkimäisiä pullistumia, jotka sijaitsevat Willisin valtimokehällä (circulus Willisii) lukinkalvonalaisessa tilassa. Aivoaneurysmat aiheuttavat lähes 80 % subaraknoidaalivuodoista (SAV) eli lukinkalvonalaisista verenvuodoista. (1, 2) Tässä tutkimuksessa SAV:lla tarkoitetaan ainoastaan aneurysmaattista subaraknoidaalivuotoa. Aivoaneurysmien kehittyminen on monimutkainen tapahtuma, jossa valtimon sisempi elastisten säikeiden muodostama kalvokerros (internal elastic lamina) katoaa ja keskikerros (tunica media) ohenee. Prosessin edetessä syntyy pullottava verisuonen osa eli aneurysma. Aneurysman seinämän oheneminen voi lopulta johtaa sen puhkeamiseen ja subaraknoidaalivuotoon. (3)

SAV:n tärkeimpiin itsenäisiin riskitekijöihin kuuluvat tupakointi, hoitamaton verenpainetauti sekä runsas alkoholinkäyttö (4). Muita SAV:n yleisiä riskitekijöitä ovat ikä, naissukupuoli, aneurysman suuri koko sekä aneurysmavuotojen esiintyminen suvussa (5, 6, 7). SAV voi vaurioittaa aivoja vuodon yhteydessä aiheuttaen aivokudoksen sisäistä verenvuotoa, kohonnutta kallonsisäistä painetta ja joissain tapauksissa myös aivo-selkäydinnestekierron häiriön. SAV vaurioittaa aivoja myös viivästyneellä aivoverisuonten supistumisella (vasospasmi). (2, 5) Suuren uusintavuodon riskin vuoksi SAV-potilaat pyritään hoitamaan mahdollisimman nopeasti. Aivoaneurysmat eristetään verenkierrosta joko operatiivisesti avoimessa kallonavausleikkauksessa tai suonensisäisesti embolisoimalla. Operatiivisessa hoidossa aneurysman kanta suljetaan pienellä puristimella eli klipsillä. Suonensisäisessä hoidossa aneurysma eristetään verenkierrosta sulkemalla aneurysmapussi platinalangoilla (koilauus), verkkoputkella (stenttaus) tai muilla materiaaleilla. (5)

1.2 Epidemiologia

Suomessa aivovaltimoaneurysmien vallitsevuus aikuisväestössä on arvioitu olevan noin 2 prosenttia, ja niitä puhkeaa vuosittain noin 350 (1, 8, 9). SAV:a esiintyy eniten työikäisessä väestössä keski-ikä ollessa noin 59 vuotta. SAV:t aiheuttavat kansantaloudellisia tappioita pitkien sairauslomien ja työkyvyttömyyden takia. (6, 10) SAV:ja on pidetty aiemmin suomalaisten kansantautina, sillä Suomessa on Japanin lisäksi rekisteröity huomattavasti muita maita korkeampia ilmaantuvuuksia (11, 12). SAV:n vuosittainen ikävakioitu ilmaantuvuus on ollut 70-luvulla jopa 20,1/100 000 (13). SAV-ilmaantuvuus on vähentynyt vuosien 1998 ja 2012 välillä jopa 24 prosenttia päätyen 8,9/100 000 ilmaantuvuuteen (9). Tampereen yliopistollisen sairaalan (Tays) vastuualueella SAV:n vuosittainen ilmaantuvuus on pysynyt suhteellisen samanlaisena vuosien 1990 ja 2014 välillä ollen keskimääräisesti 7,4/100 000, ja äkkikuolemat mukaan lukien noin 8,5/100 000 (14).

1.3 SAV:n seuraukset

Aivovaltimoaneurysmien vuotoon liittyy suuri kuolleisuus. Suomessa noin 27 % SAV-potilaista kuolee vuoden kuluessa diagnoosista, ja heistä neljäsosa kokee äkkikuoleman (9, 15). SAV:sta selvinneet voivat kärsiä hoidon jälkeen useista neurologisista ja psykologisista ongelmista, kuten epilepsiasta, muistihäiriöistä sekä toiminnanohjauksen häiriöistä (1, 10). Jopa 40 % SAV-potilaista, jotka ovat olleet ennen vuotoa työelämässä, ovat vuodon jälkeen työkyvyttömiä jatkamaan aiempia työtehtäviään. Tämän lisäksi myös entisiin työtehtäviinsä palaavien potilaiden työn vastuullisuutta joudutaan usein keventämään sekä työaikoja lyhentämään uupumuksen ja kognitiivisten häiriöiden takia. (10) Masennus on SAV:n jälkeen yleistä, ja noin kolmasosalla potilaista on ollut masennusoireita vuodon jälkeen (16, 17).

1.4 Tupakoinnin vaikutus aivoaneurysmien syntyyn ja puhkeamiseen

1.4.1 Tupakoinnin vaikutus yleisesti

Tupakoinnin on todettu olevan yksi merkittävimmistä aivoaneurysman kehittymisen ja kasvun itsenäisistä riskitekijöistä (18, 19). Alankomaalaisen väestön tutkimuksessa Vlak ym. (2013) totesivat tupakoinnin lisäävän aivoaneurysman kehittymisen vetosuhdetta (odds ratio) kolminkertaiseksi tupakoimattomiin verrattuna (20). Myös Backes ym. (2016) päätyivät systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan tupakoinnin kuuluvan tekijöihin, jotka vaikuttivat aivoaneurysmien kasvuun. Heidän tutkimuksessaan tupakoinnin aiheuttamien aneurysmien kasvun suhteellinen riski oli 2,03 (95 % CI, 1,52–2,71). Backes ym. toivat kuitenkin esille, ettei kaikissa tutkimuksissa ollut täyttä yksimielisyyttä tupakoinnin vaikutuksesta. (21) Lisäksi tupakoivilla on havaittu olevan useampia aivoaneurysmia kuin tupakoimattomilla (18).

Tupakointi on myös yksi tärkeimmistä itsenäisistä aivoaltimoaneurysmien puhkeamisen riskitekijöistä. Jopa 80 prosentilla SAV-potilaista on jonkin asteista tupakointitaustaa (18). Tupakoinnin on tutkittu kasvattavan SAV:n riskiä yli kaksinkertaiseksi verrattuna tupakoimattomiin yksilöihin (4, 20). Davis ym. (2015) havaitsivat systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan tupakoinnin lisäävän SAV:n riskitehteyksien suhdetta jopa 6,1-kertaiseksi (95 % CI, 3,6–10,4) verrattuna tupakoimattomiin (18). Tupakointi ei ole kaikissa tutkimuksissa lisännyt SAV:n riskiä aivan yhtä paljon, mutta tupakointi on näissäkin esiintynyt SAV:n itsenäisenä riskitekijänä (6, 21, 22). Lindbohm ym. (2016) osoittivat laajassa suomalaisessa kohorttitutkimuksessa tupakoinnin lisäävän SAV:n riskiä annosriippuvaisesti (23).

1.4.2 Tupakointi ja sukupuoli

Tupakoinnin on osoitettu lisäävän erityisesti naisten SAV:n riskiä (21, 23). Lindbohm ym. (2016) osoittivat tupakoivien naisten SAV:n riskitehteyksien suhteen olevan noin 1,5-kertainen tupakoiviin miehiin verrattuna. Samaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin lisäksi askivuosien vaikutusta vuotoihin. Tutkimuksessa selvisi, että varsinkin naisten SAV:n riski kasvaa kumulatiivisesti askivuosien myötä. Kyseisessä tutkimuksessa tupakoivat naiset

olivat ylliedustettuina myös äkkikuolemissa, ja heillä olikin suurempi riski SAV:n aiheuttamalle äkkikuolemalle verrattuna tupakoiviin miehiin. (23)

1.4.3 Tupakoinnin vaikutus SAV-potilaiden sairastuvuusikään

Useissa tutkimuksissa on havaittu, että tupakoivat henkilöt saavat SAV:n nuorempina kuin tupakoimattomat (9, 24). Räisänen ym. (2018) tarkastelivat tutkimuksessaan nuoria alle 40-vuotiaita aivoaneurysmapotilaita, ja he havaitsivat tupakoinnin olevan yleisempää nuorilla potilailla. Nuorista SAV-potilaista 33 % ja puhkeamattomien aivoaneurysmien potilaista jopa 68 % tupakoi. Kyseisessä tutkimuksessa tupakointi lisäsi myös de novo -aneurysmien todennäköisyyttä nuorilla potilailla. De novo -aneurysmat ovat muodostuneet kuvantamistutkimuksissa aiemmin normaaleiksi todettuihin suoniin. (24)

1.4.4 Tupakoinnin lopettamisen vaikutus SAV:n riskiin

Tupakoinnin lisäämää riskiä aivoaneurysmien puhkeamiseen voidaan useiden tutkimuksien mukaan vähentää tupakoinnin lopettamisella. Suomalaisessa SAV-potilaiden tutkimuksessa havaittiin, että vuotoriski vähenee huomattavasti jo puoli vuotta tupakoinnin lopettamisen jälkeen. (23) Myös muissa tutkimuksissa on havaittu SAV:n riskin selkeää vähenemistä tupakoinnin lopettamisen jälkeen (25, 26). Tupakoivien riski on laskenut tupakoimattomien potilaiden tasolle keskimäärin parissa vuodessa. Runsaammin polttaneilla tupakoitsijoilla SAV:n riski ei kuitenkaan välttämättä pienene yhtä nopeasti kuin vähemmän polttavilla. (25, 26, 27) Kaikki tutkimukset eivät kuitenkaan ole päätyneet samaan lopputulokseen tupakoinnin vaikutusten peruutettavuudesta. Sekä Can ym. (2017) että Davis ym. (2015) päätyivät tutkimuksissaan siihen, ettei SAV:n riski välttämättä pienene tupakoinnin lopettaneilla henkilöillä tupakoimattomien tasolle (18, 27). Can et al. (2017) tutkimuksessa SAV:n vetosuhde säilyi entisillä tupakoitsijoilla 1,6-kertaisena (27). Davis ym. (2015) tutkimuksessa tupakoinnin lopettaneilla säilyi 2,7-kertainen todennäköisyys aivoaneurysmien esiintymiseen verrattuna tupakoimattomiin (18).

Tupakoivien ihmisten määrä on Suomessa selvästi vähentynyt. Suomalaisessa rekisteritutkimuksessa havaittiin SAV:n vähentyneen yhdessä tupakoinnin vähenemisen kanssa varsinkin nuorilla sukupolvilla. Alle 50-vuotiaiden naisten kolmen vuoden SAV:n ilmaantuvuuksien keskiarvo oli vähentynyt 45 %:lla vuosien 1998 ja 2012 aikana, ja

nuorten alle 50-vuotiaiden miestenkin 38 %:lla. Tupakoinnin vähenemisen seurauksena SAV-potilaiden keski-ikä on noussut kuudella vuodella vuosien 1998 ja 2012 aikana. (9)

1.5 Tupakoinnin patofysiologia aneurysmaattisten subaraknoidaalivuotojen kehittymisessä

1.5.1 Yleistä

Tupakassa on noin 5000 kaasu- ja pienhiukkasaineesosaa, jotka voivat kulkeutua verenkiertoon. Nikotiini, hiilimonoksidi, reaktiiviset happiyhdisteet (reactive oxygen species eli ROS) ja akroleiini ovat tupakan tärkeimmät inflammatoriset sekä immunomodulatoriset aineet. Tupakointi lisää aivoaneurysmien syntyä sekä kiihdyttää iän aikaansaamia muutoksia aneurysmien synnyssä. (3) Aivoaneurysmien kehittyessä verisuonen seinämä ohenee muodostaen pullottavan suonen osan. Aneurysman seinämän ohentuminen voi lopulta johtaa sen puhkeamiseen ja subaraknoidaalivuotoon. (28)

1.5.2 Hemodynaaminen mekanismi ja tupakointi

Tupakointi lisää verisuonten hemodynaamista stressiä, joka on yksi aivoaneurysmien synnyn päätekijöistä (29). Hemodynaaminen stressi johtaa verisuonten endoteelin toimintahäiriöön ja inflammatoriseen vasteeseen (3). Nämä tekijät aiheuttavat verisuonten sileän lihaskudoksen surkastumisen, sisemmän elastisten säikeiden muodostaman kalvokerroksen heikentymisen ja keskikerroksen ohenemisen. Tämä johtaa hauraisiin verisuoniin, jotka ovat alttiimpia aneurysmien muodostumiselle sekä puhkeamiselle. (18, 30) Tupakointi lisää veren viskositeettia, verivolyyymiä sekä verisuonien seinämien supistumista, jotka johtavat verisuonien seinämien lisääntyneeseen vastukseen. Verisuonten seinämien vastuksen kasvu lisää aivoaneurysmien muodostuksen ja puhkeamisen riskiä. (3)

1.5.3 Inflammaation mekanismi ja ateroskleroosin vaikutus

Inflammatorinen vaste lisääntyy tupakoinnin vaikutuksesta, esimerkiksi sytokiinien, makrofagien ja reaktiivisten happiyhdisteiden (ROS) johdosta. Inflammatorinen vaste heikentää verisuonien sileää lihaskudosta ja aiheuttaa oksidatiivista stressiä, mitkä ovat keskeisimpiä tekijöitä aivoaneurysmien muodostumisessa. (18) Tupakointi on yksi merkittävimmistä vapaiden radikaalien lähteistä. Useat aivoaneurysmien synnystä vastuussa olevat poikkeavuudet voidaan ainakin osittain selittää lisääntyneen oksidatiivisen stressin vaikutusten avulla. (3)

Ateroskleroosin on päätelty olevan osittain aivoaneurysmien muodostumisen, kasvamisen ja puhkeamisen taustalla (3). Tupakan savun vapaat radikaalit hapettavat LDL-kolesterolia, joka muodostaa ateroskleroottisia plakkeja. Aneurysmat muodostuvat helposti ateroskleroottisten plakkien alueelle. (18) Tupakointi altistaa tromboosien muodostumiselle, minkä on havaittu myös olevan yksi aneurysmien puhkeamisen riskitekijöistä (28).

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistona toimii Tampereen yliopistollisen sairaalan (Tays) aivovaltimoaneurysmarekisteri, johon on lisätty kaikki Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) alueen aneurysma- ja subaraknoidaalivuotopotilaat vuosilta 1989–2017. Aneurysmarekisteri on täytetty potilaskertomustekstien pohjalta.

Analyysiin sisällytettiin Taysissa hoidetut spontaanisti vuotaneet säkkimäiset aivoaneurysmat. Kaikki tutkittavat olivat yli 18-vuotiaita. Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin entiset tupakoitsijat sekä potilaat, joilla ei ollut tupakointitietoa. Tupakointitieto määriteltiin potilaskertomustekstien perusteella. SAV-potilaita oli rekisterissä 2333, ja heidät jaettiin tupakoivien ja tupakoimattomien ryhmiin. Haku ehdot täyttäviä tupakoivia potilaita oli 687 ja tupakoimattomia potilaita 398.

Analyysissa vertailtiin tupakoimattomia ja tupakoivia SAV-potilaita toisiinsa. Tupakoivien ja tupakoimattomien potilaiden eroja analysoitiin vasospasmien esiintyvyydessä, potilaiden keski-iässä, hoitomuodoissa ja diagnoosihetken Hunt & Hess -luokissa (Taulukko 1). Näiden lisäksi selvitettiin, onko tupakoivilla potilailla huonompi hoidon jälkeinen toimintakyky kuin tupakoimattomilla. Potilaiden toimintakyvyn arviointiin käytettiin Rankin- ja GOS -asteikkoa (Taulukot 2 ja 3). Hyväksi toimintakyvyksi arvioitiin Rankin-asteikolla luokat 0–3 ja huonoksi luokat 4–5. Lisäksi selvitettiin, tarvitsevatko tupakoivat potilaat enemmän hoidon jälkeisiä lisähoitoja, ja onko heillä enemmän kotiutumisen yhteydessä olevia neurologisia ongelmia. Näiden lisäksi selvitettiin, eroaako tupakoivien SAV-potilaiden yleinen kuolleisuus tupakoimattomien potilaiden kuolleisuudesta. Potilaiden kuolinpäivät haettiin väestörekisterikeskuksesta.

Taulukko 1. Hunt & Hess -asteikko

| Luokka | Selite |
|--------|--|
| 0 | Ei vuotoa |
| 1 | Oireeton tai vähäinen päänsärky ja niskajäykkyys |
| 2 | Kohtalainen tai kova päänsärky, niskajäykkyys |
| 3 | Uneliaisuus, sekavuus tai lievä neurologinen paikallisoire |
| 4 | Kohtalainen tai vaikea toispuolihalvaus |
| 5 | Syvä kooma, kuoleva |

Taulukko 2. Rankin-asteikko

| Luokka | Aste | Selite |
|--------|---|---|
| 0 | Oireeton | Täysin oireeton |
| 1 | Hyvä selviytyminen | Saavuttanut sairautta edeltäneen toimintakyvyn lievistä oireista huolimatta |
| 2 | Lievästi vammautunut | Lievä neurologinen vamma, ei estä päivittäisiä toimia |
| 3 | Kohtalaisesti vammautunut | Tarvitsee ajoittaista apua, pystyy kävelemään ilman tukea |
| 4 | Kohtalaisesti tai vaikeasti vammautunut | Haittaa päivittäisten toimintojen suoritusta, tarvitsee apua kävelyyn |
| 5 | Vaikeasti vammautunut | Tarvitsee jatkuvaa hoivaa, vuodepotilas, inkontinentti |

Taulukko 3. GOS-asteikko

| Luokka | Aste | Selite |
|--------|---------------------------|--|
| 1 | Hyvä toipuminen | Palautui alkuperäisen toimintakyvyn tasolle |
| 2 | Kohtalaisesti vammautunut | Lievä neurologinen vammautuminen, ei tarvitse avustusta jokapäiväiseen elämään |
| 3 | Vaikeasti vammautunut | Vaikea neurologinen vamma, tarvitsee päivittäistä apua |
| 4 | Vegetatiivinen tila | Vaikea neurologinen vamma tai kooma, ei vuorovaikutusta ympäristön kanssa |
| 5 | Kuollut | |

Tulokset analysoitiin SPSS-ohjelmalla (IBM SPSS Statistics, versio 25). Ryhmien kategoristen muuttujien välisten erojen havaitsemiseen käytettiin Pearsonin χ^2 -testiä. Jos χ^2 -testin käyttöedellytykset eivät täytyneet, käytettiin Fisherin tarkkaa testiä.

Normaalijakautuneet järjestysasteikolliset ja määrälliset muuttujat analysoitiin kahden riippumattoman otoksen t-testillä. Jos järjestysasteikolliset ja määrälliset muuttujat eivät olleet normaalijakautuneet, analysoitiin ne Mann-Whitneyn U -testillä. Muuttujien normaalijakautuneisuus testattiin Kolmogorov-Smirnov -testillä. Jos tupakoivien ja tupakoimattomien potilaiden välillä oli eroa, analysoitiin tulokset vielä monimuuttuja-analyysin avulla. Kahteen kategoriaan jaetut muuttujat analysoitiin binomiaalisella logistisella regressio -analyysillä ja kolmeen kategoriaan jaetut muuttujat multinomiaalisella logistisella regressio -analyysillä. Monimuuttuja-analyysillä otettiin huomioon tupakoinnin vaikutuksen lisäksi verenpainetaudin, alkoholin suurkulutuksen, vasospasmien ja iän vaikutus muuttujaan. Tupakoimattomien ja tupakoivien potilaiden yleisen kuolleisuuden erojen mittaamiseen käytettiin log-rank testiä, ja elossaolokäyrä tehtiin Kaplan Meier -testillä. P-arvo alle 0,05 katsottiin tilastollisesti merkitseväksi.

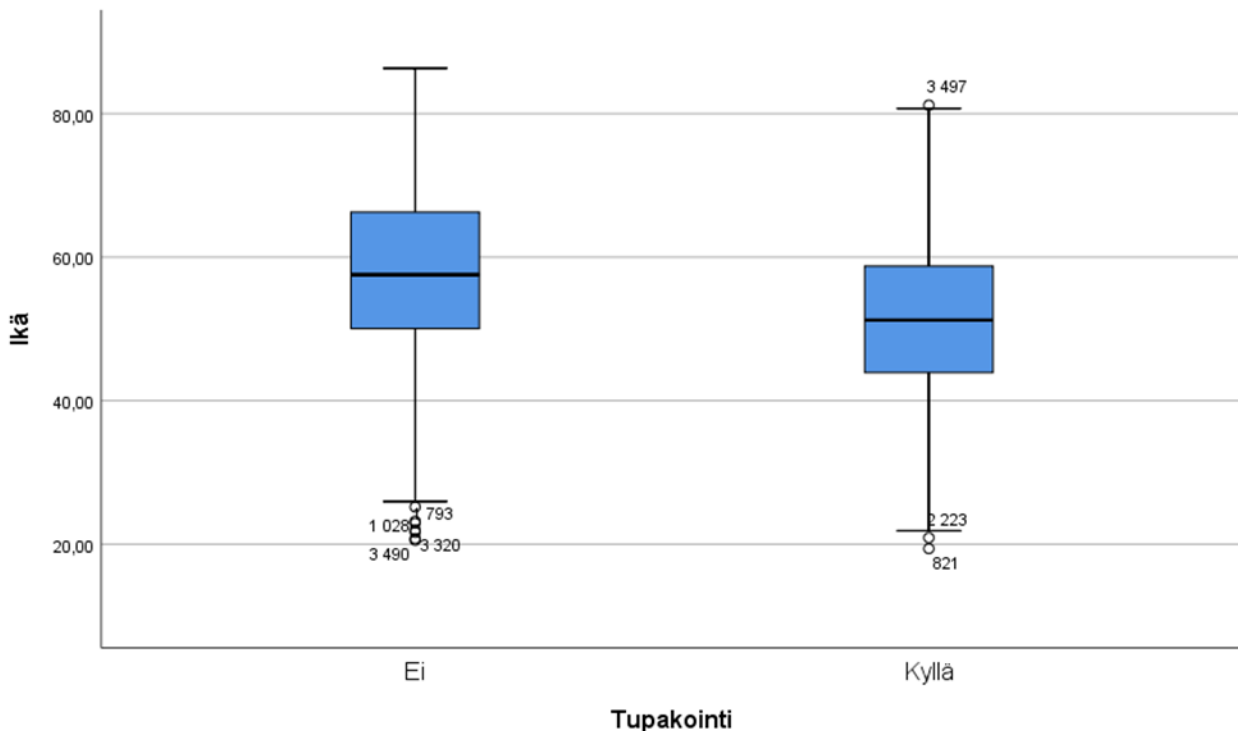
3 TULOKSET

3.1 Yhden muuttujan analyysit

3.1.1 Potilaiden ominaisuudet

Kaikkien tutkittavien SAV-potilaiden (n=1085) keski-ikä oli 53,5 vuotta (keskihajonta 12,1 vuotta) ja mediaani 53,4 vuotta (vaihteluväli 19–86 vuotta). Tupakoivien potilaiden (n=687) keski-ikä oli 51,1 vuotta (keskihajonta 11,2 vuotta) ja mediaani 51,2 vuotta (vaihteluväli 19–81 vuotta). Tupakoimattomien potilaiden (n=398) keski-ikä oli 57,7 vuotta (keskihajonta 12,5 vuotta) ja mediaani 57,5 vuotta (vaihteluväli 20–86 vuotta). Tutkittavien keski-ikä on esitetty kuvassa 1.

Tupakoivat potilaat saivat SAV:n keskimäärin kuusi vuotta tupakoimattomia nuorempina. Tupakoivien ja tupakoimattomien SAV-potilaiden keski-ikäerot olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$). Tupakoimattomassa ryhmässä oli naisia 252 (63,3 %) ja tupakoivien ryhmässä 333 (48,5 %). Tupakoimattomien ryhmässä oli naisia noin 15 % enemmän kuin tupakoivien kohortissa. Verenpainetauti sairastavia oli tupakoivien kohortissa 213 (31,0 %) ja tupakoimattomien ryhmässä 157 (39,4 %). Verenpainetauti oli 8 % enemmän tupakoimattomien ryhmässä kuin tupakoivien ryhmässä ($p = 0,005$). Alkoholin suurkuluttajia oli tupakoivien ryhmässä 15 % enemmän kuin tupakoimattomilla. Ryhmien erot alkoholin suurkuluttajissa olivat tilastollisesti merkitseviä, mutta alkoholin suurkulutuksen tiedot puuttuivat 436 potilaalta. Tupakoivilla potilailla oli hieman enemmän SAV-tapauksia suvussa, mutta ero ei ollut merkitsevää. Lisäksi SAV-sukutausta oli jätetty merkitsemättä 707 potilaalle. Potilailla ei ollut myöskään tilastollisesti merkitseviä eroja Hunt & Hess -luokissa diagnoosihetkellä. Potilaiden ominaisuudet on esitetty taulukossa 4.



Kuva 1. SAV-potilaan ikä tapahtumapäivänä tupakoinnin mukaan.

Taulukko 4. Tupakoivien ja tupakoimattomien SAV-potilaiden ominaisuudet.

| Muuttuja | Tupakoimattomat | Tupakoivat | Yhteensä | P-arvot |
|-----------------------------------|-----------------|-------------|-------------|---------|
| Potilaiden lukumäärä | 398 | 687 | 1085 | |
| ikä keskiarvo* (SD) | 57,7 (12,5) | 51,1 (11,2) | 53,5 (12,1) | <0,001 |
| Naisia (%) | 252 (63,3) | 333 (48,5) | 585 (53,9) | <0,001 |
| verenpainetauti (%) | 157 (39,4) | 213 (31,0) | 370 (34,1) | 0,005 |
| Alkoholin suurkuluttajat (%) | 14 (3,5) | 126 (18,3) | 140 (12,9) | <0,001 |
| SAV-tapauksia suvussa (%) | 35 (8,8) | 77 (11,2) | 112 (10,3) | 0,087 |
| Hunt & Hess diagnoosihetkellä (%) | | | | |
| | I | 90 (22,7) | 132 (19,2) | |
| | II | 139 (35,0) | 212 (30,9) | |
| | III | 89 (22,4) | 170 (24,7) | |
| | IV | 54 (13,6) | 104 (15,1) | |
| | V | 25 (6,3) | 69 (10,0) | 0,097 |

3.1.2 Potilaiden hoitomuodot

Suurin osa sekä tupakoivien että tupakoimattomien ryhmien vuotaneista aivoaneurysmista hoidettiin operatiivisesti klipsaamalla. Tupakoimattomien ryhmässä klipsaamalla hoidettiin

219 (55,0 %) potilasta ja tupakoivien ryhmässä 379 (55,2 %). Endovaskulaarisesti embolisoimalla hoidettiin tupakoimattomien ryhmässä 112 (28,1 %) ja tupakoivien ryhmässä 210 (30,6 %). Muihin endovaskulaarisiin menetelmiin kuuluivat verkkoputken (stentti) asetus, ballonkiavusteinen koilaus, virtauksenjakostenttaus (flow-diverter stenting) sekä WEBin asennus. WEB on itselaajentuva verkkopallo, millä suljetaan erityisesti laajakaulaisia aneurysmia. Muilla endovaskulaarisilla menetelmillä hoidettiin tupakoimattomien ryhmässä 13 (3,3 %) potilasta ja tupakoivien ryhmässä 17 (2,5 %).

Konservatiivisesti hoidettiin tupakoimattomista potilaista 40 (10,1 %) ja tupakoivista 62 (9,0 %). Konservatiivisen hoitolinjan yleisin syy oli potilaan huono kunto. Muita konservatiivisen hoitolinjan syitä olivat potilaan korkea ikä sekä tekninen syy. Ainoastaan yhden potilaan konservatiivinen hoitolinja valittiin teknisen syyn vuoksi, sillä embolisaatiota ei pystytty suorittamaan. Muilla menetelmillä hoidettiin tupakoimattomien ryhmässä 14 (3,5 %) ja tupakoivien ryhmässä 19 (2,8 %). Muihin menetelmiin kuuluivat trapping, wrapping, karotisligeeraus sekä kahdella hoitomuodolla hoidetut potilaat. Kahden hoitomuodon potilaat hoidettiin sekä operatiivisesti että embolisoimalla. Potilaiden vuotaneiden aneurysmien hoitomuodot on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. SAV:n jälkeiset hoitomuodot tupakoimattomilla ja tupakoivilla potilailla (p-arvo 0,768).

| HOITOMUOTO | TUPAKOIMATTOMAT | TUPAKOIVAT |
|--|------------------------|-------------------|
| KLIPSAUS | 219 (55,0 %) | 379 (55,2 %) |
| EMBOLISAATIO | 112 (28,1 %) | 210 (30,6 %) |
| MUUT ENDOVASKULAARISET MENETELMÄT | 13 (3,3 %) | 17 (2,5 %) |
| KONSERVATIIVINEN | 40 (10,1 %) | 62 (9,0 %) |
| MUUT MENETELMÄT | 14 (3,5 %) | 19 (2,8 %) |
| YHTEENSÄ | 398 | 687 |

3.1.3 Vasospasmit

Vasospasmeista kärsi hoidon jälkeen tupakoimattomista potilaista 69 (18,3 %) ja tupakoivista potilaista 146 (22,4 %). Mahdollinen vasospasmi oli 5 %:lla tupakoimattomista potilaista ja 6 %:lla tupakoivista potilaista. Tieto puuttui 55 potilaalta. Vasospasmien eroissa tupakoimattomien ja tupakoivien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p-arvo 0,165). Vasospasmien esiintyvyys tupakoivilla ja tupakoimattomilla on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. SAV:n hoidon jälkeen ilmenneet vasospasmit tupakoimattomilla ja tupakoivilla potilailla (p-arvo 0,165).

| VASOSPASMI | TUPAKOIMATTOMAT | TUPAKOIVAT | YHTEENSÄ | P-ARVO |
|------------------|-----------------|------------|----------|--------|
| KYLLÄ (%) | 69 (18,3) | 146 (22,4) | 215 | |
| EI (%) | 290 (76,9) | 467 (71,5) | 757 | |
| EI VARMUUTTA (%) | 18 (4,8) | 40 (6,1) | 58 | |
| YHTEENSÄ | 377 | 653 | 1030 | 0,165 |

3.1.4 Potilaiden toimintakyky kotiuttamishetkellä

Suurin osa sekä tupakoimattomista että tupakoivista potilaista oli kotiuttamishetkellä lievästi vammautuneita, eli neurologinen vamma ei estänyt heidän päivittäisiä toimiaan. Lievästi vammautuneita potilaita oli 210. Toimintakyvyn tieto puuttui kuitenkin 482 potilaalta. Tupakoivia potilaita oli suhteellisesti enemmän vaikeasti vammautuneiden ryhmässä. Erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä (p-arvo 0,245). Potilaiden Rankin-luokitus tupakoinnin mukaan esitetään taulukossa 7. Seuraavaksi potilaiden toimintakyky jaettiin hyvään (Rankin 0–3) ja huonoon (Rankin 4–5). Tupakoivia potilaita oli suhteellisesti enemmän huonon toimintakyvyn -luokassa. Erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä (p-arvo 0,146). Potilaiden toimintakyky tupakoinnin mukaan esitetään taulukossa 8.

Taulukko 7. Potilaiden toimintakyky kotiuttamishetkellä tupakoinnin mukaan.

| RANKIN-LUOKKA KOTIUTUESSA | TUPAKOIMATTOMAT | TUPAKOIVAT | P-ARVO |
|--------------------------------------|------------------------|-------------------|---------------|
| 0 | 2 (1,0 %) | 4 (1,0 %) | |
| 1 | 17 (8,5 %) | 43 (10,6 %) | |
| 2 | 68 (34,2 %) | 142 (35,1 %) | |
| 3 | 59 (29,6 %) | 84 (20,8 %) | |
| 4 | 37 (18,6 %) | 87 (21,5 %) | |
| 5 | 16 (8,0 %) | 44 (10,9 %) | |
| YHTEENSÄ | 199 | 404 | 0,245 |

Taulukko 8. Tupakoimattomien ja tupakoivien potilaiden toimintakyky kotiuttamishetkellä.

| POTILAAN TOIMINTAKYKY | TUPAKOIMATTOMAT | TUPAKOIVAT | P-ARVO |
|----------------------------------|------------------------|-------------------|---------------|
| HYVÄ | 146 (73,4 %) | 273 (67,6 %) | |
| HUONO | 53 (26,6 %) | 131 (32,4 %) | |
| YHTEENSÄ | 199 | 404 | 0,146 |

Potilaiden GOS-luokat kotiutumishetkellä analysoitiin tupakoinnin mukaan. Tupakoivia potilaita oli suhteellisesti enemmän sekä hyvin toipuneissa että vaikeasti vammautuneissa ja kuolleissa. Erot tupakoivien ja tupakoimattomien potilaiden välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (p-arvo 0,200). Potilaiden GOS-luokka kotiutumishetkellä tupakoinnin mukaan esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9. Potilaiden GOS-luokka kotiutumishetkellä tupakoinnin mukaan.

| GOS KOTIUTUESSA | TUPAKOIMATTOMAT | TUPAKOIVAT | P-ARVO |
|----------------------------|------------------------|-------------------|---------------|
| 1 | 126 (31,7 %) | 225 (32,8 %) | |
| 2 | 108 (27,1 %) | 157 (22,9 %) | |
| 3 | 109 (27,4 %) | 208 (30,3 %) | |
| 4 | 18 (4,5 %) | 19 (2,8 %) | |
| 5 | 37 (9,3 %) | 78 (11,4 %) | |
| YHTEENSÄ | 398 | 687 | 0,200 |

3.1.5 Lisähoidot

SAV:n hoidon jälkeen osa potilaista tarvitsi vielä lisähoitoja. Potilaiden yleisin lisähoito oli aivokammioavanteen teko aivo-selkäydinnestekierron häiriön takia. Aivokammioavanne tehtiin 226 (59,0 %) potilaalle. Muita runsaslukuisempia lisähoitoja olivat henkitorviavanteen teko 33 (8,6 %) potilaalle ja kallonsisäisen paineen monitorointi 21 (5,5 %) potilaalle. Suntti asennettiin 33 (8,6 %) potilaalle aivo-selkäydinnestekierron häiriön takia. Muita lisähoitoja olivat aneurysman uusintaklipsaus, toispuolinen kallon laaja poisto (hemikraniektomia), lumbaalilaskuputken asennus, leikkauksen jälkeisen verenpurkauman tyhjennys sekä uusintaembolisaatio. Yksittäisiin lisähoitoihin kuuluivat esimerkiksi verisuonitukoksen poisto, nestepurkauman tai aivoverenvuodon tyhjennys, sekundaaripussin embolisaatio ja pallolaajennus. Lisähoitojen lukumäärien analysoinnissa tupakoinnin mukaan selvisi, että tupakoivilla potilailla oli suhteellisesti enemmän lisähoitoja tupakoimattomiin potilaisiin verrattuna. Ero ryhmien välillä oli lisäksi tilastollisesti merkitsevä (p-arvo 0,008). Lisähoitojen lukumäärä tupakoinnin mukaan esitetään taulukossa 10.

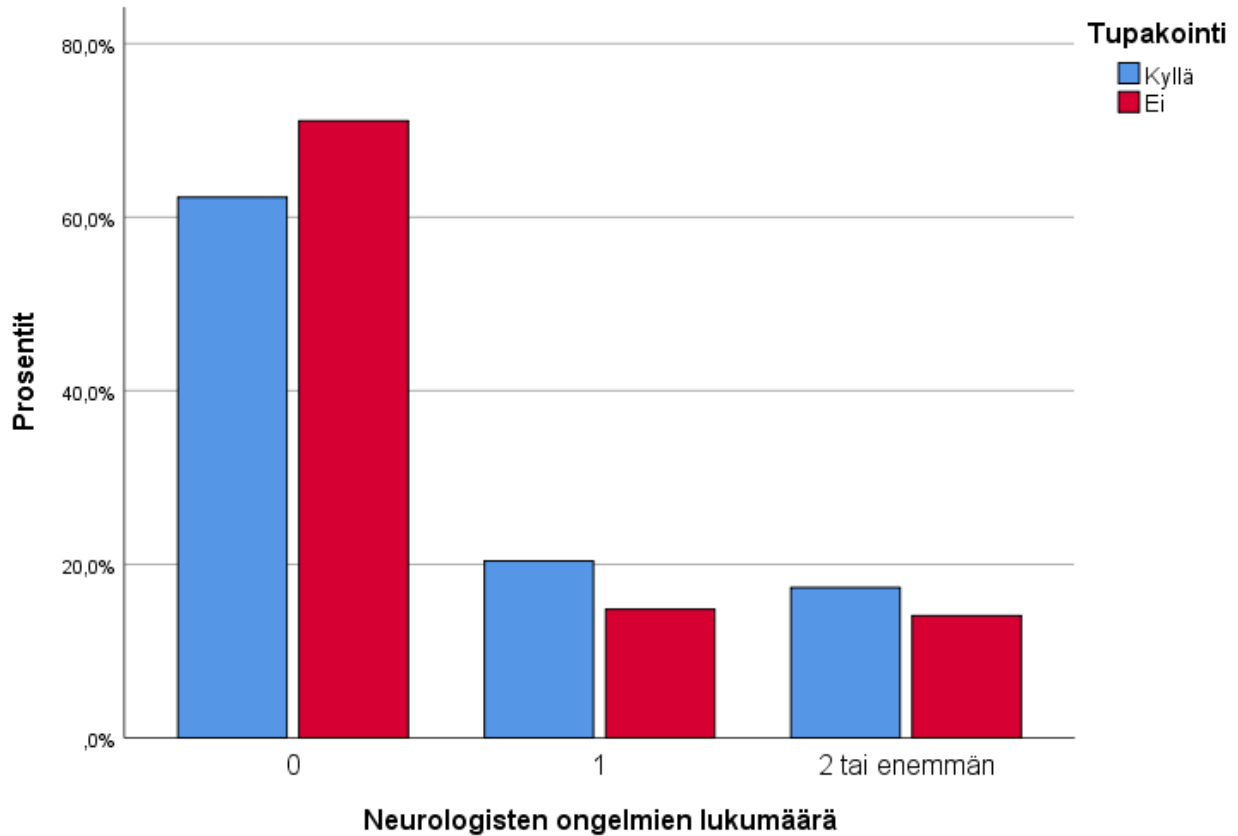
Taulukko 10. Hoitojakson aikaisten lisähoitojen tarve tupakoimattomilla ja tupakoivilla potilailla.

| LISÄHOITOJEN LUKUMÄÄRÄ | TUPAKOIMATTOMAT | TUPAKOIVAT | P-ARVO |
|------------------------|-----------------|--------------|--------|
| 0 | 326 (81,9 %) | 516 (75,1 %) | |
| 1 | 51 (12,8 %) | 103 (15,0 %) | |
| 2 | 15 (3,8 %) | 28 (4,1 %) | |
| 3 | 6 (1,5 %) | 35 (5,1 %) | |
| 4 | 0 (0 %) | 4 (0,6 %) | |
| 5 | 0 (0 %) | 1 (0,1 %) | |
| YHTEENSÄ | 398 | 687 | 0,008 |

3.1.6 Neurologiset ongelmat kotiutumisen yhteydessä

Hoitojakson aikana osalle potilaista kehittyi erilaisia neurologisia ongelmia. Yleisin neurologinen ongelma kotiutumisen yhteydessä oli neuropsykologiset ongelmat, joita oli 247 (40,6 %) potilaalla. Muita yleisimpiä neurologisia ongelmia kotiutumisen yhteydessä olivat kehon toispuolinen osittaishalvaus 84 (13,8 %) potilaalla, kielellinen häiriö 77 (12,7 %) potilaalla ja muistihäiriöt 75 (12,3 %) potilaalla. Muita neurologisia ongelmia olivat aivohermojen häiriöt, silmän puolikentänpuutos, käden tai jalan osittaishalvaus sekä vegetatiivinen tila. Yksittäisiin neurologisiin ongelmiin kuuluivat esimerkiksi kova päänsärky, silmän liikehermon osittaishalvaus, osittainen näön menetys, näön huonontuminen sekä sekavuus. Tupakoivilla potilailla oli suhteellisesti enemmän neurologisia ongelmia tupakoimattomiin potilaisiin verrattuna. Neurologisten ongelmien lukumäärien erot olivat myös tilastollisesti merkitseviä (p-arvo 0,012). Kotiutumisen yhteydessä olevien neurologisten ongelmien lukumäärät esitetään kuvassa 2.

Lisäksi verrattiin yleisimpien kotiutumisen yhteydessä olevien neurologisten ongelmien lukumääriä tupakoivilla ja tupakoimattomilla potilailla. Yleisimpiä hoitojakson aikaisia neurologisia ongelmia olivat neuropsykologisten häiriöt, toispuolinen osittaishalvaus, kielelliset häiriöt ja muistihäiriöt. Tupakoivilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän ainoastaan neuropsykologisia häiriöitä (p-arvo 0,002). Muiden neurologisten ongelmien erot olivat vähäisiä ja tilastollisesti merkityksettömiä. Yleisimpien neurologisten ongelmien lukumäärien erot tupakoivilla ja tupakoimattomilla esitetään taulukossa 11.



Kuva 2. Neurologisten ongelmien lukumäärä prosenttien mukaan kotiutumisen yhteydessä (p-arvo 0,012).

Taulukko 11. Yleisimmät neurologiset ongelmat tupakoivilla ja tupakoimattomilla SAV-potilailla kotiutumisen yhteydessä.

| NEUROLOGINEN ONGELMA | TUPAKOIMATTOMAT | TUPAKOIVAT | YHTEENSÄ | P-ARVO |
|------------------------------|-----------------|--------------|----------|--------|
| NEUROPSYKOLOGINEN HÄIRIÖ | 70 (37,0 %) | 177 (42,2 %) | 247 | 0,002 |
| TOISPUOLINEN OSITTAISHALVAUS | 27 (14,3 %) | 57 (13,6 %) | 84 | 0,369 |
| KIELELLINEN HÄIRIÖ | 21 (11,1 %) | 56 (13,4 %) | 77 | 0,075 |
| MUISTIHÄIRIÖ | 30 (15,9 %) | 45 (10,7 %) | 75 | 0,537 |

3.2 Monimuuttuja-analyysit

3.2.1 Vasospasmit

Yhden muuttujan mallissa vasospasmiin riskiä itsenäisesti lisäsivät tupakointi ja alkoholin suurkulutus. Verenpainetauti taas hieman vähensi vasospasmiin riskiä. Monimuuttuja-analyysissa oli samankaltaiset tulokset. Tupakointi ja alkoholin suurkulutus nostivat vasospasmiin riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan olleet merkitseviä. Monimuuttuja-analyysissa yksikään muuttuja ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Vasospasmiin riskiin mahdollisesti vaikuttavat tekijät esitetään taulukossa 12.

Taulukko 12. Tupakoinnin, verenpainetaudin ja alkoholin suurkulutuksen vaikutus SAV-potilaan vasospasmiin riskiin.

| Yhden muuttujan malli | | | | Monimuuttujien vakioitu malli | | | |
|----------------------------------|-------|-------------------------|------------|----------------------------------|-------|-------------------------|------------|
| | B | OR (95 % CI) | P- arvo | | B | OR (95 % CI) | P- arvo |
| Tupakointi | 0,27 | 1,31 (0,95– 1,81) | 0,10 | Tupakointi | 0,24 | 1,27 (0,90– 1,81) | 0,18 |
| Verenpainetauti | -0,80 | 0,92 (0,67– 1,27) | 0,63 | Verenpainetauti | -0,06 | 0,94 (0,68– 1,31) | 0,72 |
| Alkoholin suurkulutus | 0,29 | 1,34 (0,85– 2,12) | 0,21 | Alkoholin suurkulutus | 0,19 | 1,20 (0,75– 1,95) | 0,45 |

3.2.2 Huono toimintakyky

Potilaiden toimintakyky jaettiin hyvään (Rankin 0–3) ja huonoon (Rankin 4–5). Potilaiden huonon toimintakyvyn riskiä yhden muuttujan mallissa kasvattivat kaikki muuttujat, kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi huonon toimintakyvyn riskiä lisäsivät verenpainetauti, alkoholin suurkulutus, ikä ja vasospasmit. Kun kaikki muuttujat otettiin huomioon monimuuttuja-analyysissa, kaikki muuttujat lisäsivät huonon toimintakyvyn riskiä. Tilastollisesti merkitsevästi huonon toimintakyvyn riskiä kasvattivat tupakointi, ikä ja vasospasmit. Tupakointi lisäsi huonon toimintakyvyn riskiä vetosuhteella 1,59 (95 % CI,

1,02–2,48), ikä vetosuhteella 1,06 (95 % CI, 1,04–1,08) ja potilaan vasospasmi 2,35 (95 % CI, 1,48–3,74). Huonoon toimintakykyyn vaikuttavat tekijät esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13. Tupakoinnin, verenpainetaudin, alkoholin suurkulutuksen, iän ja vasospasmiin vaikutus potilaan huonoon toimintakykyyn kotiuttamisen yhteydessä.

| Yhden muuttujan malli | | | | Monimuuttujien vakioitu malli | | | |
|----------------------------------|------|-------------------------|------------|----------------------------------|------|-------------------------|------------|
| | B | OR (95 % CI) | P- arvo | | B | OR (95 % CI) | P- arvo |
| Tupakointi | 0,28 | 1,32 (0,91– 1,93) | 0,147 | Tupakointi | 0,47 | 1,59 (1,02– 2,48) | 0,039 |
| Verenpainetauti | 0,47 | 1,60 (1,12– 2,30) | 0,011 | Verenpainetauti | 0,13 | 1,13 (0,75– 1,70) | 0,549 |
| Alkoholin Suurkulutus | 0,62 | 1,85 (1,06– 3,22) | 0,029 | Alkoholin suurkulutus | 0,54 | 1,72 (0,93– 3,20) | 0,085 |
| Ikä | 0,05 | 1,05 (1,04– 1,07) | <0,001 | Ikä | 0,06 | 1,06 (1,04– 1,08) | <0,001 |
| Vasospasmi | 0,91 | 2,48 (1,59– 3,86) | <0,001 | Vasospasmi | 0,85 | 2,35 (1,48– 3,74) | <0,001 |

3.2.3 Lisähoidot

Lisähoitojen lukumäärät jaettiin kolmeen luokkaan. Henkilöitä, joille ei tehty lisähoitoa verrattiin potilaisiin, joille oli tehty joko yksi lisähoito tai kaksi tai useampi lisähoitoa. Lisähoitojen lukumäärään mahdollisesti vaikuttavat muuttujat olivat tupakointi, verenpainetauti, alkoholin suurkulutus, ikä ja vasospasmit. Lisähoitojen riskiä kasvattivat yhden muuttujan mallissa tupakointi, verenpainetauti, alkoholin suurkulutus ja vasospasmit. Tilastollisesti merkitsevästi kahden tai useamman lisähoidon riskiä kasvatti itsenäisesti ainoastaan tupakointi. Lisäksi vasospasmit lisäsivät yhden lisähoidon riskiä tilastollisesti merkitsevästi. Monimuuttuja-analyysissä jokainen muuttuja kasvatti lisähoitojen riskiä. Tilastollisesti merkitsevästi lisähoitojen lukumäärää lisäsivät tupakointi ja vasospasmit. Potilaiden vasospasmi lisäsi yhden lisähoidon riskiä vetosuhteella 2,22 (95

% CI, 1,50–3,28). Tupakointi lisäsi kahden tai useamman lisähoiton riskiä vetosuhteella 1,86 (95 % CI, 1,06–3,28). Lisähoitojen riskiin vaikuttavat tekijät esitetään taulukossa 14.

Taulukko 14. Tupakoinnin, verenpainetaudin, alkoholin suurkulutuksen, iän ja vasospasmien vaikutus lisähoitojen lukumäärään.

| Yhden muuttujan malli | | | | | Monimuuttujien vakioitu malli | | | | |
|------------------------------|------------|-------|-------------------------|--------|-------------------------------|------------|-------|-------------------------|--------|
| | Lisähoidot | B | OR (95 % CI) | P-arvo | | Lisähoidot | B | OR (95 % CI) | P-arvo |
| Tupakointi | 1 | 0,24 | 1,28 (0,89– 1,84) | 0,188 | Tupakointi | 1 | 0,22 | 1,24 (0,82– 1,89) | 0,310 |
| | ≥ 2 | 0,72 | 2,05 (1,23– 3,40) | 0,006 | | ≥ 2 | 0,62 | 1,86 (1,06– 3,28) | 0,031 |
| Verenpainetauti | 1 | 0,33 | 1,39 (0,98– 1,98) | 0,068 | Verenpainetauti | 1 | 0,33 | 1,39 (0,95– 2,02) | 0,089 |
| | ≥ 2 | 0,20 | 1,22 (0,77– 1,91) | 0,400 | | ≥ 2 | 0,22 | 1,25 (0,77– 2,01) | 0,370 |
| Alkoholin suurkulutus | 1 | 0,40 | 1,49 (0,89– 2,49) | 0,131 | Alkoholin suurkulutus | 1 | 0,15 | 1,16 (0,65– 2,06) | 0,619 |
| | ≥ 2 | 0,57 | 1,76 (0,91– 3,43) | 0,094 | | ≥ 2 | 0,26 | 1,30 (0,65– 2,63) | 0,462 |
| Ikä | 1 | 0,004 | 1,00 (0,99– 1,02) | 0,572 | Ikä | 1 | 0,005 | 1,01 (0,99– 1,02) | 0,515 |
| | ≥ 2 | 0,002 | 1,00 (0,98– 1,02) | 0,863 | | ≥ 2 | 0,006 | 1,01 (0,99– 1,03) | 0,561 |
| Vasospasmi | 1 | 0,80 | 2,23 (1,51– 3,29) | <0,001 | Vasospasmi | 1 | 0,80 | 2,22 (1,50– 3,28) | <0,001 |
| | ≥ 2 | 0,30 | 1,36 (0,78– 2,35) | 0,278 | | ≥ 2 | 0,28 | 1,32 (0,76– 2,29) | 0,327 |

3.2.4 Neurologiset ongelmat kotiutumisen yhteydessä

Neurologisten ongelmien lukumäärät jaettiin kolmeen luokkaan. Potilaita, joilla ei ollut kotiutumisessa neurologisia ongelmia, verrattiin potilaisiin, joilla oli joko yksi neurologinen ongelma tai kaksi tai useampi neurologista ongelmaa. Neurologisiin ongelmiin mahdollisesti vaikuttavat tekijät olivat tupakointi, verenpainetauti, alkoholin suurkulutus, ikä ja potilaan vasospasmi. Kaikki muuttajat lisäsivät neurologisten ongelmien riskiä yhden muuttujan mallissa. Kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi yhden neurologisen ongelman riskiä kasvattivat tupakointi ja potilaan ikä. Alkoholin suurkulutus ja vasospasmit kasvattivat tilastollisesti merkitsevästi kahden tai useamman neurologisen ongelman riskiä. Myös monimuuttuja-analysissä kaikki muuttajat lisäsivät neurologisia ongelmia kotiutumisen yhteydessä. Tilastollisesti merkitsevästi yhden neurologisen ongelman riskiä kotiutumisen yhteydessä lisäsivät tupakointi ja ikä. Merkitsevästi kahden tai useamman neurologisen ongelman riskiä kotiutumisen yhteydessä lisäsivät alkoholin suurkulutus, ikä sekä potilaan vasospasmi. Tupakointi lisäsi yhden neurologisen ongelman riskiä kotiutumisessa vetosuhteella 1,50 (95 % CI, 1,01–2,23). Ikä lisäsi yhden neurologisen ongelman riskiä vetosuhteella 1,03 (95 % CI, 1,01–1,04) ja kahden tai useamman neurologisen ongelman riskiä vetosuhteella 1,02 (95 % CI, 1,00–1,04). Alkoholin suurkulutus lisäsi kahden tai useamman neurologisen ongelman riskiä vetosuhteella 2,11 (95 % CI, 1,21–3,67) ja potilaan vasospasmi vetosuhteella 2,13 (95 % CI, 1,42–3,18). Neurologisten ongelmien lukumääriin vaikuttavat tekijät esitetään taulukossa 15.

Taulukko 15. Tupakoinnin, verenpainetaudin, alkoholin suurkulutukset, iän ja vasospasmien vaikutus neurologisten ongelmien lukumäärään kotiutumisen yhteydessä.

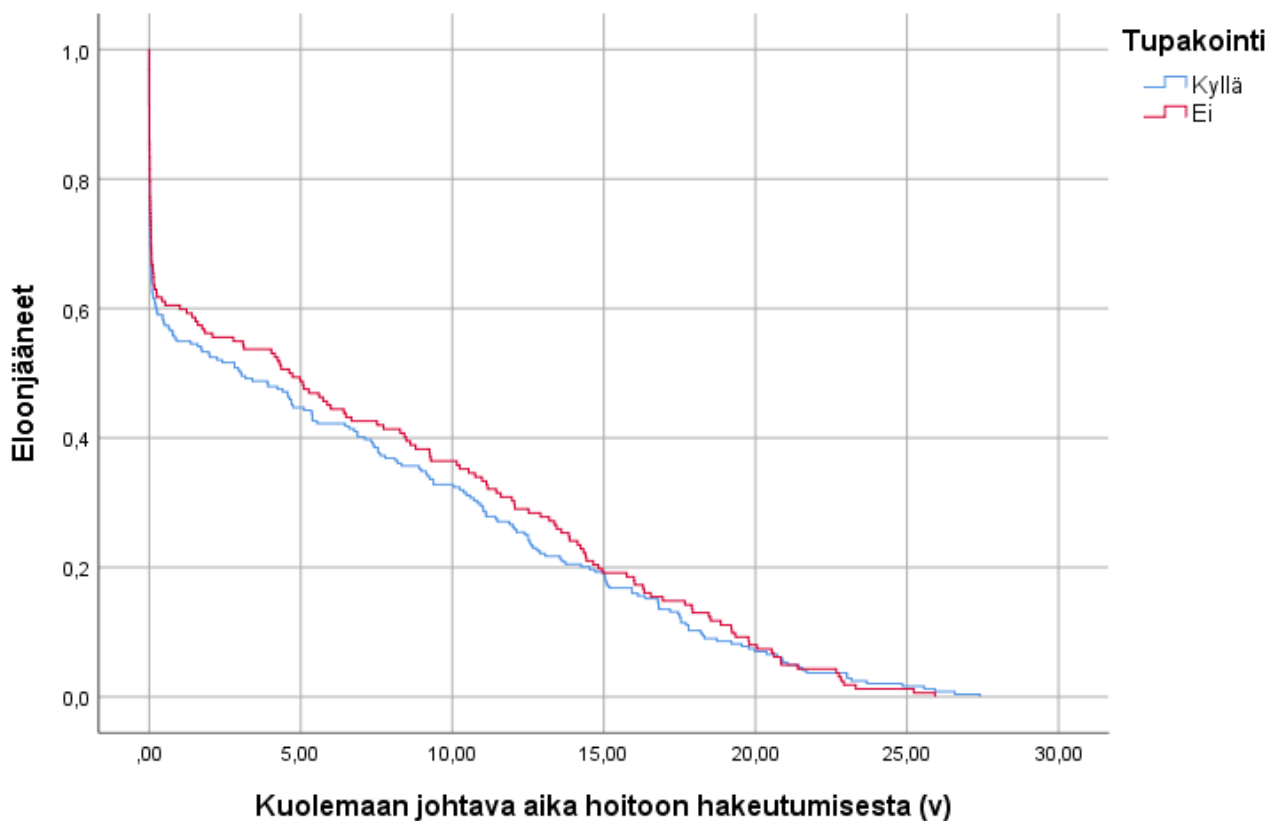
| Yhden muuttujan malli | | | | | Monimuuttujien valikoitu malli | | | | |
|-----------------------|-----------------------|------|---------------------|--------|--------------------------------|-----------------------|------|---------------------|--------|
| | Neurologiset ongelmat | B | OR (95 % CI) | P-arvo | | Neurologiset ongelmat | B | OR (95 % CI) | P-arvo |
| Tupakointi | 1 | 0,45 | 1,57 (1,12–2,20) | 0,009 | Tupakointi | 1 | 0,41 | 1,50 (1,01–2,23) | 0,045 |
| | ≥ 2 | 0,34 | 1,41 (0,99–2,00) | 0,058 | | ≥ 2 | 0,22 | 1,24 (0,82–1,88) | 0,310 |
| Verenpainetauti | 1 | 0,16 | 1,17 (0,85–1,63) | 0,339 | Verenpainetauti | 1 | 0,08 | 1,08 (0,76–1,54) | 0,666 |
| | ≥ 2 | 0,11 | 1,11 (0,79–1,57) | 0,551 | | ≥ 2 | 0,04 | 1,05 (0,71–1,53) | 0,822 |
| Alkoholin suurkulutus | 1 | 0,43 | 1,54 (0,92–2,57) | 0,099 | Alkoholin suurkulutus | 1 | 0,44 | 1,56 (0,90–2,71) | 0,117 |
| | ≥ 2 | 0,73 | 2,08 (1,26–3,43) | 0,004 | | ≥ 2 | 0,75 | 2,11 (1,21–3,67) | 0,008 |
| Ikä | 1 | 0,02 | 1,02 (1,01–1,03) | 0,004 | Ikä | 1 | 0,02 | 1,03 (1,01–1,04) | 0,001 |
| | ≥ 2 | 0,01 | 1,01 (1,00–1,03) | 0,053 | | ≥ 2 | 0,02 | 1,02 (1,00–1,04) | 0,017 |
| Vasospasmi | 1 | 0,32 | 1,38 (0,92–2,05) | 0,117 | Vasospasmi | 1 | 0,32 | 1,37 (0,91–2,06) | 0,128 |
| | ≥ 2 | 0,77 | 2,15 (1,44–3,20) | <0,001 | | ≥ 2 | 0,75 | 2,13 (1,42–3,18) | <0,001 |

3.3 Kuolleisuus

Tupakoimattomia ja tupakoivia potilaita verrattiin toisiinsa kuolleisuudessa. Potilaan kuolinsyyllä ei tässä analyysissä ollut merkitystä. Tupakoivista potilaista menehtyneitä oli 244 (35,5 %) ja tupakoimattomista 162 (40,7 %). Ensimmäisenä hoitoon hakeutumisen päivänä tupakoimattomista menehtyi 5 (3,1 %) ja tupakoivista 15 (6,1 %).

Tupakoimattomien potilaiden kuolemaan kestävän ajan mediaani oli 4,6 (95 % CI, 1,9–7,3) vuotta SAV-tapahtumasta. Tupakoivien potilaiden kuolinaikojen mediaani oli 3,0 (95 % CI, 0,7–5,3) vuotta. Tupakoivien potilaiden kuolleisuus oli hieman suurempi kuin

tupakoimattomilla potilailla 20 vuoteen asti. Tämän jälkeen tupakoimattomien potilaiden kuolleisuus kasvoi tupakoivia potilaita suuremmaksi. Kuolleisuuserot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä (p-arvo 0,561). Potilaiden eloonjäämiskäyrä esitetään kuvassa 3.



Kuva 3. Tupakoivien ja tupakoimattomien potilaiden eloonjäämiskäyrä hoitoon hakeutumispäivästä (p-arvo 0,561).

4 POHDINTA

Tupakointi on yksi suurimmista SAV:n itsenäisistä riskitekijöistä. SAV-potilaita hoidetaan Taysissa vuosittain hieman yli 80, joista tupakoivia potilaita on noin 60 prosenttia. Tupakoivat potilaat erosivat hieman ominaisuuksiltaan tupakoimattomista potilaista. Analyysissa huomattiin tupakoivien potilaiden saavan SAV:n keskimäärin 6 vuotta tupakoimattomia nuorempina, mikä on samassa linjassa aikaisempien tutkimusten kanssa (31, 32). Tupakoimattomat potilaat olivat useammin naisia sekä heillä esiintyi enemmän verenpainetautia tupakoiviin potilaisiin verrattuna. Suomessa miesväestö on tupakoinut pitkään naisia enemmän, minkä takia tulos oli odotettu (33). Naissukupuoli on myös mahdollinen SAV:n riskitekijä, mikä voi mahdollisesti tulla paremmin esille, kun potilas ei tupakoi. Tutkimuksen tuloksiin voi mahdollisesti vaikuttaa se, että tutkimuksessa tupakoivien potilaiden joukossa oli enemmän alkoholin suurkuluttajia. Tulokset analysoitiin vielä monimuuttuja-analyysillä, jotta alkoholin suurkulutuksen vaikutus tuloksiin poistettaisiin. Alkoholin suurkuluttajien lukuja ei kuitenkaan voida pitää täysin luotettavina, koska tiedot puuttuivat 436 potilaalta.

Vasospasmit on liitetty SAV:n aiheuttamiin kuolemiin sekä huonompaan kliiniseen vointiin kotiutumisen yhteydessä (34). Analyysissa selvisi, että tupakoivilla potilailla oli suhteellisesti enemmän vasospasmeja tupakoimattomiin potilaisiin verrattuna. Erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä. Vasospasmiin esiintyvyyttä tutkittiin vielä monimuuttuja-analyysin avulla. Siinäkin tupakointi ei noussut vasospasmiin riskitekijäksi. Analyysien tulokset ovat osittain samankaltaisia aikaisempien tutkimusten kanssa, koska aikaisemmat tutkimukset eivät ole olleet tupakoinnin ja vasospasmiin yhteyden suhteen yksimielisiä. Inagawan (2016) kirjallisuuskatsauksessa tupakointi oli vasospasmiin riskitekijä kuudessa tutkimuksessa, mutta yhdeksässä tutkimuksessa tupakointi ei noussut vasospasmiin riskitekijäksi (34). Weir ym. (1998) raportoivat viiden sairaalan tutkimuksessaan tupakoinnin liittyneen vasospasmeihin. Kyseisessä tutkimuksessa tupakointi lisäsi vasospasmiin riskiä vetosuhteella 1,2 (95 % CI, 1,07–1,40). (32) Myös Lasner ym. (1997) raportoivat tupakoinnin lisäävän vasospasmiin riskiä vetosuhteella 4,7 (95 % CI, 2,4–8,9) (35).

Tupakoivia potilaita oli tässä aineistossa enemmän sekä hyvin toipuneissa että vaikeasti vammautuneissa, eivätkä tulokset keskimäärin eronneet tupakoimattomien potilaiden toimintakyvystä. Tupakoivia potilaita kuului myös hieman enemmän huonon toimintakyvyn luokkaan kotiutumisen yhteydessä. GOS-luokkia vertailtaessa olivat tupakoimattomien ja tupakoivien potilaiden ryhmät suhteellisen samanlaiset. Monimuuttuja-analyysissä potilaiden huonoon toimintakykyyn vaikuttivat tupakointi, potilaan korkeampi ikä ja vasospasmit. Eniten hoidon jälkeistä huonoa toimintakykyä ennusti hoidon aikaiset vasospasmit. Näiden tulosten avulla vaikuttaisi siltä, että tupakointi voi mahdollisesti vaikuttaa potilaiden huonompaan hoidon jälkeiseen toimintakykyyn. Tulosten luotettavuutta lisää tupakoivien ja tupakoimattomien potilaiden hoitoon hakeutumishetken samanlainen kunto Hunt & Hess -asteikolla. Aikaisemmissa tutkimuksissa tupakointi ei kuitenkaan ole ollut yhteydessä potilaiden huonompaan toimintakykyyn, ja tupakointi on joissain tutkimuksissa jopa parantanut potilaiden hoidon jälkeistä toimintakykyä. Krishnamurthy ym. (2007) tutkimuksessa potilaan tupakointi ei vaikuttanut huonoon toimintakykyyn. Potilaiden huonompi kunto, eri ajankohdalla tehty toimintakyvyn arvio sekä Fisher-luokan huomiointi tuloksissa voivat osittain vaikuttaa eriävään tulokseen oman tutkimukseni kanssa. (36) Morris ym. (1992) tutkimuksessa potilaiden toimintakyky oli jaettu kuuden kuukauden kuluttua hoidosta hyvään (GOS 1–2) ja huonoon (GOS 3–5). Tupakointi ei tässäkään tutkimuksessa nostanut huonon hoidon lopputuleman riskiä. (37) Myöskään Rahmanian ym. (2018) tutkimuksessa tupakointi ei huonontanut SAV-potilaiden kuuden kuukauden jälkeistä toimintakykyä. Potilaiden toimintakyky oli kyseisessä tutkimuksessa arvioitu muunnellulla Rankin-asteikolla, jossa huonoon toimintakykyyn kuuluivat Rankin-luokat 3–5. (38) Myös Dasenbrock ym. (2018) vertasivat tupakoivien ja tupakoimattomien SAV-potilaiden hoidon aikaista toimintakykyä toisiinsa. Tupakointi vähensi huonon toimintakyvyn riskiä vetosuhteella 0,7 (95 % CI, 0,55–0,77). Dasenbrock ym. arvelivat tulosten olevan kuitenkin osittain vääristyneitä. (31)

Tupakoivat potilaat tarvitsivat keskimäärin useampia lisähoitoja tupakoimattomiin potilaisiin verrattuna. Sattumalla on voinut olla vaikutusta tulokseen, sillä yli kolme lisähoitoa tarvitsevia potilaita oli vain muutama. Tupakointi oli monimuuttuja-analyysissä yhteydessä kahteen tai useampaan lisähoitoon. Tupakoinnin lisäksi vasospasmit olivat osittain yhteydessä lisähoitoihin. Tupakoinnin vaikutusta hoidon aikaisiin lisähoitoihin ei ole vielä tutkittu kattavasti. Esimerkiksi tupakoinnin vaikutuksesta henkitorviavanteiden tekoon on aikaisemmissa tutkimuksissa ollut ristiriitaisia tuloksia. Dasenbrock ym. (2018)

tutkimuksessa selvisi, että tupakoiville potilaille oli tehty vähemmän henkitorviavanteita verrattuna tupakoimattomiin potilaisiin. (31) Morris ym. (1992) taas havaitsivat tutkimuksessaan tupakoinnin lisäävän henkitorviavanteiden teon tarvetta (37).

Tutkimuksessa selvisi tupakoivilla potilailla olevan enemmän kotiutumisen aikaisia neurologisia ongelmia tupakoimattomiin potilaisiin verrattuna. Tupakoivilla potilailla oli enemmän varsinkin neuropsykologisia häiriöitä. Neuropsykologisia häiriöitä oli 42 %:lla tupakoivista potilaista ja 37 %:lla tupakoimattomista potilaista. Monimuuttuja-analyysissa tupakointi lisäsi yhden neurologisen ongelman todennäköisyyttä. Muita neurologisten ongelmien riskiä lisääviä tekijöitä olivat alkoholin suurkulutus, potilaan korkeampi ikä ja vasospasmit. Dasenbrock ym. (2018) tutkimuksessa tupakointi ei kuitenkaan vaikuttanut hoidon aikaisiin neurologisiin komplikaatioihin. Neurologiset komplikaatiot erosivat kuitenkin hieman oman tutkimuksen neurologisista häiriöistä, mikä voi osittain selittää tulosten eroavaisuudet. (31)

Tupakoivien potilaiden kuolleisuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi tupakoimattomien potilaiden kuolleisuudesta. Tupakoivien potilaiden kuolleisuus oli tupakoimattomia potilaita suurempi suurimman osan seuranta-ajasta. Tämä on hyvin linjassa sen kanssa, että tupakoivat ihmiset kuolevat keskimääräisesti nuorempina, ja tupakointi on monien sairauksien riskitekijä (39). Tupakoivien potilaiden kuolleisuus oli suurempi ensimmäisenä hoitoon hakeutumisen aikaisena päivänä (6 % vs 3 %). Ensimmäisen hoidon aikaisen päivän kuolleisuuteen on osittain voinut vaikuttaa tupakoivien potilaiden hieman suurempi vasospasmiin esiintyminen. Kaksikymmentä vuotta SAV-tapahtuman jälkeen tupakoimattomien potilaiden kuolleisuus nousi tupakoivia potilaita korkeammaksi. Tupakoimattomien potilaiden kuolleisuuden lisääntymiseen on voinut vaikuttaa se, että tupakoimattomat potilaat olivat keskimäärin tupakoivia potilaita vanhempia. Noin 20 vuotta SAV:n jälkeen tupakoimattomat potilaat ovat keskimäärin 77 vuotiaita, jolloin kuolleisuus alkaa luonnollisestikin kasvaa.

Aikaisemmissa tutkimuksissa tupakointi on yhdistetty pienempään hoidon jälkeiseen kuolleisuuteen. Hammer ym. (2018) tutkimuksessa tupakointi vähensi hoidon jälkeistä yhden vuoden seurantajakson kuolleisuutta. Tupakointi vähensi kuolleisuutta vetosuhteella 0,31. (40) Pobereskin (2001) päätyi myös tutkimuksessaan tupakoinnin suojelevan potilaita ensimmäisen 30 päivän ajan SAV-tapahtumasta. Hän kuitenkin arveli tuloksen

johtuneen osittain huonommasta tupakointistatuksen määrittämisestä. (41) Dasenbrock ym. (2018) tutkimuksessa tupakointi vähensi sekä sairaalajakson aikaisia että 30 päivän jälkeisiä kuolemia. Tulokset eivät kuitenkaan tässä tutkimuksessa olleet tilastollisesti merkitseviä. (31) Seder ym. (2011) havaitsivat tutkimuksessaan tupakoivien potilaiden selviävän paremmin kolme kuukautta hoidon jälkeen. Tupakointi vähensi kolmen kuukauden kuolleisuutta vetosuhteella 0,4 (95 % CI, 0,16–0,86). Sattuma on kuitenkin mahdollisesti voinut vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin pienten otoskokojen vuoksi. Eriävään tulokseen oman tutkimuksen kanssa on voinut osittain vaikuttaa se, että Seder ym. (2011) tutkimuksessa kaikki potilaat olivat tehohoidossa. (42) Potilaiden kuolleisuuden tulosten luotettavuutta on mahdollisesti voinut vähentää potilaiden tupakointistatusten muuttuminen, sillä noin 60 % SAV-potilaista lopettaa tupakoinnin vuodon jälkeen (43). Tupakoinnin lopettaminen on todennäköisemmin vaikuttanut juuri pitkän aikavälin kuolleisuuteen.

Tutkimuksen vahvuutena on laaja aineisto, 1085 potilasta, sekä homogeeninen väestöpohja. Potilaita ei pudonnut pois tutkimuksen aikana, koska tutkimuksen aineisto on kerätty potilaskertomusteksteistä. Tutkimuksessa on pyritty vähentämään sekoittuneisuutta monimuuttuja-analyysien avulla. Monimuuttuja-analyyseissa otettiin tupakoinnin lisäksi huomioon verenpaineauti, alkoholin suurkulutus, ikä sekä vasospasmit. Saatujen tulosten luotettavuutta voi heikentää tupakointitietojen puuttuminen noin puolelta aneurysmarekisterin potilaista. On todennäköistä, että tupakointitieto on jätetty lähes yhtä usein pois tupakoivilta kuin tupakoimattomilta potilailta, koska myös aiemmissa tutkimuksissa tupakoivia potilaita on ollut noin 60 % tutkittavista. (Davis Mc 2015, 32). Puuttuvien tupakointitietojen takia analysoitiin myös tupakointitiedottomien potilaiden tulokset, eikä niissä ollut suuria poikkeavuuksia tupakointitiedollisiin potilaisiin verrattuna. Tupakointitiedottomat potilaat olivat kuitenkin kliinisesti huonommassa kunnossa hoitoon hakeutuessaan. Potilaiden huono kunto hoitoon hakeutuessa voi olla syynä siihen, ettei heiltä ole saatu vastausta tupakoinnista. Tupakointitiedottomista potilaista noin 32 % kuului Hunt & Hess -luokkiin neljä ja viisi. Tupakointitiedottomista potilaista myös suurempi osa hoidettiin konservatiivisesti (18,7 %). Tupakointitiedottomien potilaiden Rankin-luokka kotiutuessa oli myös keskimääräisesti huonompi kuin tupakointitiedollisten. Huonon toimintakyvyn tupakointitiedottomia potilaita oli noin 48 % potilaista ja tupakointitiedollisia potilaita noin 30 %.

Tutkimuksen luotettavuutta on voinut heikentää se, ettei tutkimuksessa ole otettu huomioon askivuosia, muita elintapoja tai vuotaneiden aneurysmien kokoja. Osa potilaista on mahdollisesti voinut vääristellä tupakointistatuksensa sekä on myös mahdollista, ettei kaikilta potilailta ole kysytty tasavertaisesti, esimerkiksi alkoholin suurkulutuksesta. Olennaisten tietojen puuttuminen, esimerkiksi alkoholin suurkulutuksesta ja vasospasmeista, on mahdollisesti voinut heikentää tulosten luotettavuutta. Tutkimuksessa ei myöskään huomioitu verenpainetaudin hoitotasapainoa, mikä on osittain voinut vaikuttaa tuloksiin monimuuttuja-analyyseissa. Sattumalla on voinut olla vaikutusta lisähoitojen ja potilaiden toimintakyvyn tuloksiin, sillä osissa lisähoitojen lukumäärissä ja Rankin-luokissa on ollut pienet potilasmäärät.

Aneurysmarekisterin tiedot on kerätty retrospektiivisesti potilastietokertomuksista, mikä on voinut synnyttää tutkimukseen systemaattisia virheitä. Rekisterin tietoja on täyttänyt kuitenkin useampi ihminen, joten mahdolliset virheet ovat tuskin olleet samansuuntaisia. Systemaattisen virheen vaikutusta tutkimuksen tuloksiin on kuitenkin hyvin vaikea arvioida. Inhimilliset virheet ovat kuitenkin aina mahdollisia, ja joidenkin potilaiden teksteistä on voinut jäädä puuttumaan oleellisia tietoja, esimerkiksi lisähoitoja.

Aivoaneurysmapotilaita tulisi kannustaa savuttomuuteen, vaikka tupakointi ei huomattavasti vaikuttaisi hoidon jälkeiseen toimintakykyyn. Tupakoimattomuudella pystytään estämään aneurysmien syntyä, kasvua ja puhkeamisen riskiä, ja näin ehkäistä aneurysmien puhkeamisesta aiheutuvia ongelmia ja kuolemia. Tupakoinnilla näyttäisi olevan jonkinasteinen yhteys huonompaan hoidon jälkeiseen lopputulemaan. Useat SAV-potilaat ovat keski-ikäisiä, eli heillä on vielä useita mahdollisia hyviä elinvuosia jäljellä. Mahdollisten hyvien elinvuosien takia olisi tärkeää pystyä parantamaan hyvän hoidon jälkeisen toimintakyvyn todennäköisyyttä. Paremmen hoidon jälkeisen toimintakyvyn saavuttamiseksi olisi kaikilta aivoaneurysmapotilailta tärkeää kysyä tupakoinnista sekä kannustaa jo tupakoivia potilaita savuttomuuteen.

LÄHTEET

1. Lindgren A, Koivisto T ja Juha E. Jääskeläinen J.E. Aivovaltimoaneurysma ja subaraknoidaalivuoto (SAV). Lääkärin käsikirja. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 (viitattu 07.11.2018). Saatavilla internetistä: www.terveysportti.fi
2. Koivisto, T., Lindgren, A., Bendel, S., Manninen, H., Niemelä, M., Rinne, J., Jääskeläinen, J.E. (toim.) Aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto (aSAV), Kirurgia [online] Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2017 (viitattu 29.07.2018) Saatavilla internetistä: www.oppiportti.fi
3. Chalouhi N, Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, Koch WJ, Dumont AS. Cigarette Smoke and Inflammation: Role in Cerebral Aneurysm Formation and Rupture. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:271582.
4. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid multicolor: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36(12):2773–2780.
5. 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.
6. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, Jousilahti P, Salomaa V, Hernesniemi J, Kaprio J. Risk factors and their combined effects on the incidence rate of subarachnoid multicolor—a population-based cohort study. *PloS One.* 2013;9(8):e73760.
7. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 1998;29(2):359–62.
8. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29(1):251–6.
9. Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology.* 2016;87(11):1118–1123.
10. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010;41(8):e519–36.
11. Fogelholm R. Subarachnoid hemorrhage in middle-Finland: incidence, early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke* 1981;12(3):296–301.
12. Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S. Incidence of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke* 2002;33(1):195–9.
13. Fogelholm R, Hernesniemi J, Vapalahti M. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population-based study. *Stroke* 1993;24(11):1649–54.
14. Jalava I, Pyysalo L, Alanen M, Snicker O, Öhman J, Ronkainen A. Regional differences in the incidence of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Finland. *Acta Neurochirurgica* 2017;159(9):1657–1662.
15. Karamanakos PN, von und zu Fraunberg M, Bendel S, Huttunen T, Kurki M, Hernesniemi J, Ronkainen A, Rinne J, Jaaskelainen JE, Koivisto T. Risk Factors for Three Phases of 12-Month Mortality in 1657 Patients from a Defined Population

- After Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery* 2012;78(6):631–639.
16. Hedlund M, Zetterling M, Ronne-Engstrom E, Carlsson M, Ekselius L. Depression and post-traumatic stress disorder after aneurysmal subarachnoid haemorrhage in relation to lifetime psychiatric morbidity. *Br J Neurosurg* 2011;25(6):693–700.
 17. Morris PG, Wilson JT, Dunn L. Anxiety and depression after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004 Jan;54(1):47–52.
 18. Davis MC, Broadwater DR, Amburgy JW, Harrigan MR. The clinical significance and reliability of self-reported smoking status in patients with intracranial aneurysms: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;137:44–49.
 19. Boulouis G, Rodriguez-Régent C, Rasolonjatovo EC, Ben Hassen W, Trystram D, Edjlali-Goujon M, Meder JF, Oppenheim C, Naggara O. Unruptured intracranial aneurysms: An updated review of current concepts for risk factors, detection and management. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(9):542–551.
 20. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke* 2013;44(4):984–987.
 21. Backes D, Rinkel GJ, Laban KG, Algra A, Vergouwen MD. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016;47(4):951–7.
 22. Woo D, Khoury J, Haverbusch M, Sekar P, Flaherty M, Kleindorfer D, Kissela B, Moomaw C, Deka R, Broderick J. Smoking and family history and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2009;72(1):69–72.
 23. Lindbohm JV, Kaprio J, Jousilahti P, Salomaa V, Korja M. Sex, Smoking, and Risk for Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2016;47(8):1975–81.
 24. Räisänen S, Frösen J, Kurki MI, Huttunen T, Huttunen J, Koivisto T, Helin K, von Und Zu Fraunberg M, Jääskeläinen JE, Lindgren AE. Impact of Young Age on the Presentation of Saccular Intracranial Aneurysms: Population-Based Analysis of 4082 Patients. *Neurosurgery*. 2018;82(6):815–823.
 25. Anderson CS, Feigin V, Bennett D, Lin RB, Hankey G, Jamrozik K; Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS) Group. Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study. *Stroke* 2004;35(3):633–7.
 26. Kim CK, Kim BJ, Ryu WS, Lee SH, Yoon BW. Impact of smoking cessation on the risk of subarachnoid haemorrhage: a nationwide multicenter case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(11):1100–3.
 27. Can A, Castro VM, Ozdemir YH, Dagen S, Yu S, Dligach D, Finan S, Gainer V, Shadick NA, Murphy S, Cai T, Savova G, Dammers R, Weiss ST, Du R. Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation. *Neurology* 2017;89(13):1408–1415.
 28. Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemelä M, Hernesniemi J, Jääskeläinen J. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke* 2004;35(10):2287–93.
 29. Diabougou MR, Morel S, Bijlenga P, Kwak BR. Role of hemodynamics in initiation/growth of intracranial aneurysms. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12992.
 30. Chatziprodromou I, Tricoli A, Poulikakos D, Ventikos Y. Haemodynamics and wall remodelling of a growing cerebral aneurysm: a computational model. *J Biomech*. 2007;40(2):412–26.
 31. Dasenbrock HH, Rudy RF, Rosalind Lai PM, Smith TR, Frerichs KU, Gormley WB, Aziz-Sultan MA, Du R. Cigarette smoking and outcomes after aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *J Neurosurg.* 2018;129(2):446–457.
32. Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, Sigrest A. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg.* 1998;89(3):405–11.
 33. Tupakkatilasto 2017. Suomen virallinen tilasto, Tupakkatilasto. Tilastoraportti 37/2018, 29.10.2018. THL (viitattu 26.11.2019). Saatavilla Internetistä: www.thl.fi
 34. Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2016;85:56–76.
 35. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1997;87(3):381–4.
 36. Krishnamurthy S, Kelleher JP, Lehman EB, Cockroft KM. Effects of tobacco dose and length of exposure on delayed neurological deterioration and overall clinical outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neurosurgery* 2007;61(3):475–80.
 37. Morris KM, Shaw MD, Foy PM. Smoking and subarachnoid haemorrhage: a case control study. *Br J Neurosurg.* 1992;6(5):429–32.
 38. Rahmanian A, Derakhshan N, Mohsenian Sisakht A, Karamzade Ziarati N, Raeisi Shahraki H, Motamed S. Risk Factors for Unfavorable Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Revisited; Odds and Ends. *Bull Emerg Trauma.* 2018;6(2):133–140.
 39. Tupakka- ja nikotiiniriippuvuuden ehkäisy ja hoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 09.12.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
 40. Hammer A, Steiner A, Ranaie G, Yakubov E, Erbguth F, Hammer CM, Killer-Oberpfalzer M, Steiner H, Janssen H. Impact of Comorbidities and Smoking on the Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Sci Rep.* 2018;17;8(1):12335.
 41. Pobereskin LH. Influence of premorbid factors on survival following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2001;95(4):555–9.
 42. Seder DB, Schmidt JM, Badjatia N, Fernandez L, Rincon F, Claassen J, Gordon E, Carrera E, Kurtz P, Lee K, Connolly ES, Mayer SA. Transdermal nicotine replacement therapy in cigarette smokers with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;14(1):77–83.
 43. Ballard J, Kreiter KT, Claassen J, Kowalski RG, Connolly ES, Mayer SA. Risk factors for continued cigarette use after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2003;34(8):1859–63.