

Sofia Piispanen

**DEMENTIAN KEHITTYMINEN JA SIIHEN
VAIKUTTAVAT TEKIJÄT AIVOJEN SISÄISEN
VERENVUODON VUOKSI LEIKATUILLA
POTILAILLA**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Tammikuu 2024

TIIVISTELMÄ

Sofia Piispanen: Dementian kehittyminen ja siihen vaikuttavat tekijät aivojen sisäisen verenvuodon vuoksi leikatutuilla potilailla

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Tammikuu 2024

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää spontaanin aivojen sisäisen verenvuodon (ICH) takia tehdyn leikkauksen jälkeisen dementian kehittymiseen vaikuttavia tekijöitä ja saada selville, mitä asioita akuuttivaiheessa kannattaa huomioida leikkauspäätöstä tehdessä. Lisäksi tutkimme, onko dementian kehittyminen yhteydessä esimerkiksi TT-kuvien perusteella arvioituihin ominaisuuksiin. ICH leikkaus on potilaalle hengenvaarallinen, ja akuutissa vaiheessa mahdollisen toipumisen arviointi on suuri kliininen haaste. Muutamissa aiemmissä tutkimuksissa on onnistuttu osoittamaan sICH:n ja dementian yhteys, mutta lisää tutkimuksia aiheesta kaivataan.

101 potilaan tutkimusaineistomme kerättiin Tampereen yliopistollisen sairaalan leikkaukslokikirjoista, joiden perusteella perehdyttiin vuosina 2005 - 2009 spontaanin ICH:n tai spontaanin ICH:n ja IVH:n vuoksi leikattujen potilaiden potilasasiakirjoihin. Asiakirjoista kerättiin tiedot muun muassa leikkausta edeltäneistä komorbiditeeteista, tulotilanteen GCS-pisteitä ja leikkaus-PAD-nyytteiden patologin lausunnoista. Lisäksi käytiin läpi akuuttivaiheen pään TT-kuvat ja kerättiin tietoa leikkauksen jälkeisestä toipumisesta. Tilastolliset analyysit suoritettiin SPSS-ohjelmalla. Potilaat jaoteltiin ryhmiin sen perusteella, olivatko he elossa yhden vuoden kuluttua leikkauksesta vai eivät, ja ryhmiä vertailtiin keskenään. Lisäksi dementiadignoonin saamiseen kulunutta aikaa mallinnettiin Kaplan-Mayer -elossaolokäyrällä ja dementian ilmaantumiseen vaikuttavia tekijöitä puolestaan Coxin regressiolla.

Potilaskohortissamme dementian kehittyminen ICH-leikkauksen jälkeen vaikutti yllättävän harvinaiselta ilmiöltä. Tuloksemme viittaavat siihen, että dementian kehittymiseen leikkauksen jälkeen ennustaisivat parhaiten korkea ikä ja vuodon lobaarinen sijainti. Lisäksi kognitiivisen tason lasku ja hyperlipidemia vaikuttaisivat liittyvän dementian kehittämiseen. Patologisesti SVD:iin viittaavan löydöksen ei todettu olevan yhteydessä myöhempään dementian kehittymiseen. Tutkimuksemme perusteella voidaan todeta, että dementian kehittymistä ICH-leikkauksen jälkeen on hankala ennustaa ja sen kehittymisen riskin ei pitäisi olla suuressa roolissa leikkauspäätöstä tehdessä. Kuitenkin havaitsemiamme dementian kehittymiseen vaikuttavia tekijöitä voitaisiin käyttää jonkinlaisena tukena päätöksenteossa.

Avainsanat: ICH, sICH, dementia, kognitiivisen tason lasku, pienten suonten tauti

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	4
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	7
Tilastomenetelmät.....	8
3. TULOKSET	8
Tutkittu potilaskohortti	8
Dementian esiintyvyys tutkitussa potilaskohortissa.....	10
ICH leikkauksen jälkeiseen dementian kehitykseen liittyvät tekijät	10
4. POHDINTA	10
Dementian esiintyvyys suomalaisilla ICH potilailla	12
Dementian esiintyvyys maailalla.....	13
Tutkimuksen kliininen merkitys	14
5. JOHTOPÄÄTÖKSET	15
6. LÄHTEET.....	15

1. JOHDANTO

Spontaani aivojen sisäinen verenvuoto (sICH) on yleisin verenvuodon aiheuttaman aivohalvauksen muoto, jonka ilmaantuvuus on noin 25/100 000. Tyypillisimmin sICH syy on niin kutsuttu pienten verisuonten sairaus (SVD), jossa aivoverisuoniston pienten valtimoiden seinämien rappeuttavat muutokset johtavat lopulta verisuonten tromboosiin tai repeämiseen, mikä aiheuttaa lakunaarisia infarkteja tai verenvuotoja. (1) Toisinaan verenvuodot kasvavat suuriksi ja aikaansaavat aivoihin painevaikutusta sekä häiriöitä hermoradoissa aiheuttaen vakavia oireita. Pahimmillaan kallonsisäinen paine pääsee nousemaan niin, että jokin elintärkeä aivorakenne puristuu ja aiheuttaa hengenvaaran. Tilanne voidaan hoitaa poistamalla verihyytymä kirurgisesti. Vaikka hyytymän ollessa suuri sICH-leikkaus on henkiä pelastava toimenpide, satunnaistetut kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet leikkauksen hyötyä sICH:n hoidossa. Kiistaa ja ristiriitaisuutta on edelleen toimenpiteen indikaatioista. Sen lisäksi, että satunnaistettuja tutkimuksia on vaikea suunnitella, monet sICH-potilaat jäävät pysyvästi vammautuneiksi riippumatta siitä, saavatko he operatiivista vai konservatiivista hoitoa, mikä vaikeuttaa hoitoja vertailevien tutkimusten toteuttamista. Potilaiden vuodosta tai leikkauksesta saamat vammat altistavat komplikaatioille ja lisäävät sairastuvuutta esim. keuhkokuumeeseen. Nykyinen kliininen käytäntö onkin harkita sICH:n leikkausta vain potilaille, jotka ilman leikkausta ovat hengenvaarassa, mutta leikkauksen myötä tulevat toipumaan mielekkäästi. Akuutissa vaiheessa mahdollisen toipumisen ennustaminen on kuitenkin edelleen suuri kliininen haaste. Pasi ym. 2021 julkaistussa ICH:sta selvinneiden potilaiden seurantatutkimuksessa (2) selvitettiin ICH:n jälkeiseen kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä. Tutkimuksessa oli mukana 340 30 vrk ICH:n jälkeen elossa olevaa potilasta. Kuolleisuutta ennustaviksi tekijöiksi osoittautui korkea ikä, miessukupuoli, todettu kehitysvamma, ja korkea NIHSS-pistemäärä ICH:ta edeltävistä tekijöistä. Seuranta-aikana ilmenevistä tekijöistä puolestaan uuden aivotapahtuman ilmaantumien, dementian ilmeneminen ja aivoatrofia MRI-löydöksenä ennustivat aikaisempaa kuolleisuutta.

Pienten suonten tauti (Small Vessel Disease, eli SVD) on yleisin syy vaskulaariselle dementialle (3), joka on toiseksi yleisin demencian muoto. Ottaen huomioon, että SVD on yleinen riskitekijä sekä sICH:lle, että vaskulaariselle dementialle, ei ole yllättävää, että monelle sICH:sta selvinneelle kehittyy myöhemmin vaskulaarinen demencia (4). Tämä heikentää merkittävästi heidän elämänlaatuaan sekä pitkän aikavälin ennustetta. Ei tiedetä, liittyvätkö tietyt sICH:n ilmenemismuodot (esim. lobaarinen tai tyvitumakealueen vuoto) SVD:hen, joka johtaa vaskulaariseen demenciaan. Tiedossa ei myöskään ole, ovatko tietyt SVD-patologian alatyypit muita alttiimpia johtamaan kognitiivisen heikkenemisen kehittymiseen. Tyypillistä aikaa SVD:n etenemiselle ICH:n jälkeen ei myöskään tunneta. Esimerkeiksi Pasi ym. osoittivat 612 ICH:sta selvinneen potilaan seuranta-tutkimuksessa (5), että SVD:hen viittaavat löydökset magneettikuvissa ovat vahvasti yhteydessä ICH:n jälkeisen demencian kehittymiseen. 35% näistä potilaista kehitti demencian seuranta-aikana. Samoin Keins ym. (6) 2021 julkaistussa 784 ICH:sta selvinneen potilaan tutkimuksessa todettiin, että kuvantaen tai neuromarkkereilla todettu aivojen pienten suonten tauti (CSVD) on yhteydessä myöhemmin ICH:n jälkeen (late onset) kehittyvään demenciaan. Lisäksi todettiin, että CSVD:n vaikeusaste ennustaa hyvin myöhemmin ICH:n jälkeen kehittyvää demenciaa. Tutkimuksessa selviteltiin ICH-potilaiden vuodon jälkeisen demencian ja masennuksen kehittymistä. Analyysien perusteella varhain ICH:n jälkeen alkavaan demenciaan oli yhteydessä muun muassa suuret ja ventrikkeleihin ulottuvat vuodot.

sICH:n jälkeen kehittyvää demenciaa on tutkittu jonkin verran. Iskeemisen aivohalvauksen jälkeisestä demencian kehittymisestä on tehty huomattavasti enemmän tutkimuksia, kuin aivoverenvuodon aiheuttaman halvauksen jälkeisestä. Tiedossa on, että vuoden päästä aivohalvauksesta demencian ilmaantuvuus on ainakin 10% (7). Muutamissa tutkimuksissa on onnistuttu osoittamaan ICH:n ja myöhemmin ilmaantuvaan demencian yhteys. Lisää tutkimuksia kuitenkin kaivataan aiheesta.

Moulin ym. 2016 julkaistussa seuranta-tutkimuksessa (7) seurattiin 218 ICH:n sairastanutta potilasta keskimäärin kuusi vuotta. Vuoden sisällä 14,2% kehitti demencian ja neljän vuoden kuluttua sen ilmaantuvuus oli jo 28,3%. Potilaista, joilla oli ollut lobaarinen ICH, saivat yli kaksi kertaa todennäköisemmin dementiadiagnoosin vuoden sisällä vuodosta. Tähän ajateltiin olevan syytä

piilevä amyloidi angiopatia (Cerebral Amyloid Angiopathy, eli CAA). Lisäksi dementian ilmaantuvuudelle osoittautui riskitekijöiksi mm. korkea ikä ja useat aivojen mikrovuodot (cerebral microbleeds). Tutkimuksessa otetaan kantaa siihen, että lisää samankaltaisia tutkimuksia ICH-potilaista vielä kaivataan, sillä suurin osa aiemmista ICH-potilaiden vuodon jälkeisistä seurantatutkimuksista käsittelee iskeemisiä aivohalvauksia.

Myöhemmin on julkaistu joitakin samankaltaisia tutkimuksia. Esimerkiksi You ym. (8) osoittivat vuonna 2017 julkaistussa tutkimuksessa, että kognitiivista heikkenemistä ilmaantui ICH:n jälkeen 32,5% seuratuista potilaista. Tutkimuksessa oli mukana 231 ICH:n sairastanutta potilasta, jotka lisäksi olivat olleet hypertensiivisiä vuodon yhteydessä. Seuranta-aika oli 90 vuorokautta ja kognitiivista heikkenemistä arvioitiin MMSE-kyselyllä. Riskitekijöinä tässä tutkimuksessa alhaisille MMSE-pisteille oli korkea ikä, naissukupuoli ja aiempi ICH. Samankaltaisia riskitekijöitä (korkea ikä, naissukupuoli, aiempi aivohalvaus ja lisäksi suurikokoinen ICH) ICH:n jälkeiselle dementian kehittymiselle todettiin Potter ym. systemaattisessa katsauksessa. (9) He päättelivät, että erityisen suuri riski on dementian kehittymiselle neljän viikon sisällä vuodosta. Riski oli jonkun verran matalampi kolmen ja kuuden kuukauden kohdalla, mutta yli vuoden seurannassa riski taas kasvoi. Myös 2021 julkaistussa 612 ICH-potilaan seurantatutkimuksessa tutkittiin dementian kehittymistä ICH:n jälkeen. Potilaita seurattiin keskimäärin 46kk ja dementian kehittymistä arvioitiin puhelinhaastattelun perusteella. Analyysit osoittivat, että CSVD viittaavat MRI-löydökset ovat vahvasti yhteydessä dementian ilmaantumiseen ja näistä potilaista 35% kehitti dementian seuranta-aikana (10).

Aihetta on tutkittu jonkin verran myös toisenlaisilla tutkimusasetelmilla. Xiong ym. (11) tutkivat dementian ilmaantumista ennustavia tekijöitä amyloidi angiopatiaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut ICH:ta. He totesivat tutkimuksessaan, että dementian ilmaantuvuus vuoden sisällä CAA-diagnoosista oli 14% ja viidessä vuodessa jo 73%. Havaittuja itsenäisiä riskitekijöitä dementian ilmaantumiselle olivat korkea ikä, SVD, sepelvaltimotauti ja lievä kognitiivinen heikentyminen. Myös aivojen mikroverenvuotojen yhteyttä dementian kehittymiseen on tutkittu. Vuonna 2018 julkaistussa laajassa meta-analyysissä tutkittiin mikroverenvuotojen yhteyttä iskeemisiin halvauksiin, dementiaan ja kuolemaan. Merkittävä yhteys kaikkiin osoitettiin, ja meta-analyysissä todettiin

kaiken kaikkiaan kolmessa väestöpohjaisessa tutkimuksessa mikrovuotojen yhteys itsenäiseen dementiaan (12). Aivojen mikroverenvuotoja (CMB) tutkittiin myös Moulin ym. 2019 julkaistussa katsausartikkelissa. Siinä todettiin, että MRI:ssä nähdyt mikrovuodot voivat olla merkki tulevista aivohalvauksista ja voivat myös itsenäisesti olla yhteydessä dementiaan. Kaiken kaikkiaan, kuitenkin olisi tärkeää, että CMB-löydös MRI:ssä johtaisi yksityiskohtaisiin tutkimuksiin muista aivohalvauksen ja dementian riskitekijöistä. (13)

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, kuinka moni spontaansita ICH:sta selvinneistä potilaista kehittää dementian tai kognitiivisen aleneman vuodon jälkeen ja kuinka pian vuodon jälkeen se tapahtuu. Lisäksi tutimme, oliko dementian kehittyminen yhteydessä piilevään SVD:hen tai potilaiden tietäntyyppisiin kliinisiin löydöksiin tai TT-kuvan perusteella arvioituihin ICH:n ominaisuksiin.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Yhteensä 101 potilaan aineisto kerättiin sICH:n vuoksi vuosina 2005-2009 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa operoiduista potilaista. Leikattujen potilaiden tiedot saatiin leikkauslokikirjoista, joihin TAYS:ssa kerätään tiedot operoiduista potilaista. Mukaan otettiin potilaat, joilla lokikirjan mukaan oli joko pelkkä spontaani ICH tai sekä ICH että IVH. Tutkimuksessa rajattiin potilaat, joilta oli operoitu lisäksi esimerkiksi vuodon aiheuttanut aivoaltimoaneurysma, aivoverisuoniepämuodostuma, tai vammamuutos kuten kovankalvonalainen verenvuoto (SDH).

Lokikirjoista saatujen henkilötietojen perusteella käytiin läpi potilastietojärjestelmän kirjaukset kyseisistä potilaista ja kerättiin tiedot muun muassa potilaiden komorbiditeeteista ICH:ta edeltävästi sekä GCS-pisteet tulotilanteessa, juuri ennen leikkausta ja sairaalasta poistuessa. Lisäksi kartoitettiin potilaiden tilannetta vuosi leikkauksen jälkeen ja käytiin läpi pään TT-kuvat, joista saatiin informaatiota vuodon koosta, sijainnista ja vuodon aiheuttamasta massavaikutuksesta

(Taulukko 1). Myös patologin lausunnot koepaloista käytiin läpi. Lausuntoja oli saatavilla vähän. Yhteensä 13 potilaan näytteessä oli patologinen löydös (Taulukko 2, patologia).

Tieto leikkauksen jälkeen kehittyvästä dementiaasta tai kognitiivisesta alenemasta kerättiin sairaskertomuksista sekä Findatan kautta tehdyn datapoiminnan ja -fuusion avulla kansallisesta hoitoilmoitusjärjestelmästä (Hilmo) ICD-10 diagnoosikoodi F00-03 (määrittämätön dementia) perusteella.

Tilastomenetelmät

Jatkuvista muuttujista laskimme keskiarvon, mediaanin, minimin, maksimin ja kvartiilivälin. Luokkamuuttujista puolestaan laskimme prosenttiosuudet. Potilaat jaoteltiin ryhmiin sen perusteella, olivatko potilaat elossa vai kuolleita yhden vuoden päästä leikkauksen jälkeen. Lisäksi muodostettiin ryhmät myös sen perusteella, kehittyikö heille dementia ja vielä lisäksi yhdistämällä edellä mainitut niin, että saatiin ryhmäksi potilaat, jotka sekä olivat elossa vuoden päästä ja joille oli kehittynyt dementia. Ryhmien välinen vertailu suoritettiin luokkamuuttujien osalta Khiin-neliö testiä käyttäen ja jatkuvien muuttujien osalta joko T-testiä tai Mann-Whitney u-testiä käyttäen riippuen siitä, oliko muuttuja normaalijakautunut vai ei. Lisäksi Kaplan-Meysin elossaolokäyrän avulla analysoitiin dementia-diagnoosin saamiseen kulunutta aikaa. Coxin regressiolla mallinnettiin dementian ilmaantumiseen vaikuttavia tekijöitä.

3. TULOKSET

Tutkittu potilaskohortti

Potilaskohortti koostui yhteensä 101 vuosina 2006-2010 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa leikatusta sICH-potilaasta. Potilaskohorttia kuvaavat suureet on esitelty taulukko 1:ssä, jossa

potilaat on jaettu ryhmiin sen perusteella, olivatko he vuoden päästä leikkauksesta vielä elossa vai kuolleita. Potilaat olivat vuotohetkellä keskimäärin 63-vuotiaita. Nuorin potilas oli alle 22 vuotta ja vanhin yli 82. Vuoden päästä leikkauksesta elossa olevat potilaat olivat keskimäärin 62-vuotiaita, kun taas vuoden sisällä kuolleet vain hieman vanhempia, 63-vuotiaita. Potilaista 42% oli naisia. Vuoden sisällä kuolleissa naisten osuus oli suurempi (49%), kuin vuoden päästä elossa olevissa (39%) ($p = 0,39$). Hyperlipidemian esiintyvyys ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä. Antikoagulaatiolääkityksen ja todettujen rytmihäiriöiden esiintyvyys olivat jonkin verran suurempi vuoden sisällä menehtyneillä potilailla. Antikoagulaatiolääkityksen osalta 35% vs. 22% ($p = 0,22$) ja rytmihäiriöiden osalta 17% vs. 8% ($p = 0,29$). Verenpainetaudin ja aiempien aivohalvauksien tai TIA-kohtausten esiintyvyys puolestaan oli suurempi vuoden päästä vielä elossa olevilla potilailla. Verenpainetaudin esiintyvyyssprosentit olivat 51% ja 41% ($p = 0,36$), aiempien aivohalvauksien tai TIA-kohtausten 17% ja 10% ($p = 0,42$). Kognitiivisen tason laskussa ennen leikkausta ei ollut ryhmien välillä tilastollisesti merkittävää eroa.

Potilaiden tajunnantasoja ennen keikkausta mallinnettiin potilastietojärjestelmästä kerättyjen Glasgow Coma Scale – pisteiden (GCS-pisteet) avulla. Vuoden sisällä leikkauksesta kuolleiden potilaiden tajunnan taso oli ennen leikkausta oli keskimäärin matalampi GCS-pisteillä mitattuna. Alhaisia GCS-pisteitä (kahdeksan tai alle) oli vuoden sisällä kuolleista merkittävästi isommalla osalla, kuin vuoden päästä elossa olevilla (41% vs. 22%, $p = 0,08$). Korkeita GCS-pisteitä puolestaan oli enemmän vuoden päästä elossa olevilla (36% vs. 31%, $p = 0,65$)

Hydrokefalia todettiin kahdella vuoden sisällä menehtyneellä potilaalla ja neljällä vuoden päästä elossa olevalla. ICH:n lisäksi IVH (aivokammioiden verenvuoto) oli 35%:lla vuoden sisällä menehtyneistä ja 29%:lla ($p = 1,0$) vuoden päästä elossa olevista. Yhteensä kahdeksan potilastamme sai uusintavuodon. Suurempi osa uuden vuodon saaneista potilaista oli sellaisia, jotka menehtyivät 1v sisällä leikkauksesta. Kolmen päivän sisällä leikkauksesta vuodon sai kolme potilasta ja muut uusintavuodot tulivat 2-75kk jälkeen leikkauksesta.

Potilaiden TT-kuvista mitattiin ICH:n pituus, leveys ja korkeus ja näiden arvojen perusteella saatiin laskettua ICH:n tilavuus. Lisäksi raportoitiin vuodon sijainti. Vuoden sisällä menehtyneiden potilaiden vuodot olivat keskimäärin suurempia, kuin vuoden päästä elossa olevien (60 ml vs. 48 ml, $p = 0,06$). Selkeä ero todettiin kaikissa vuotoa kuvaavissa mitoissa. Samoin keksiviivasiirtymää oli keskimäärin enemmän (53 mm vs. 47 mm, $p = 0,34$) potilailla, jotka menehtyivät vuoden sisällä leikkauksesta. ICH:n etäisyydessä aivokuorelta ei ollut potilasryhmien välillä merkittävää eroa. Kaikilla myöhemmässä aiheessa dementian kehittäneillä potilailla oli lobaarinen vuoto.

Dementian esiintyvyys tutkitussa potilaskohortissa

Finndatan aineistojen perusteella ICD10-luokituksen mukaisen dementiadiagnoosin sai leikkauksen jälkeen viisi potilasta (5,88%), jotka kaikki olivat vuoden päästä leikkauksesta elossa. Diagnoosin potilaat saivat keskimäärin 38 kuukauden kuluttua leikkauksesta. Nopeimmin diagnoosin sai potilas 9 pv leikkauksen jälkeen ja pisin aika leikkauksesta diagnoosiin oli 123 kuukautta.

ICH leikkauksen jälkeiseen dementian kehitykseen liittyvät tekijät

Dementian kehittäneet potilaat olivat reilusti iäkkäämpiä, kuin ne potilaat, joille ei myöhemmin dementiadiagnoosia asetettu. Koko potilaskohortissa dementian kehittäneet olivat keskiarvolta 83-vuotiaita, kun taas dementiaa kehittämättömät potilaat 49-vuotiaita. Lisäksi kolmella dementian kehittäneistä potilaista oli aiemmin diagnosoitu kognitiivisen tason alenema ja kolmella hyperlipidemia. SVD:iin viittaava löydös PAD-näytteessä löytyi vain yhdeltä dementian kehittäneistä potilaista.

4. POHDINTA

Tässä retrospektiivisessä seurantalutkimuksessa totesimme dementian esiintyvyydeksi 4,95% TAYS:ssa spontaanin aivoverenvuodon vuoksi leikatujen potilaiden keskuudessa.

Potilaskohorttimme koostuu spontaanin ICH:n sairastaneista potilaista, joiden kohdalla on päädytty leikkaushoittoon.

Aiemmissa ICH:n jälkeisen dementian ilmaantuvuutta käsittelevissä tutkimuksissa potilaskohortit ovat olleet ikä- ja sukupuolijakauman osalta samankaltaisia, kuin meidänkin tutkimuksessamme. Esimerkiksi You et al. (8) tutkimuksen potilaskohortti vastasi keski-ikänsä ja sukupuolijakaumaltaan hyvin meidän tutkimustamme. Samoin Pasi et al. tutkimuksessa (5) ICH-potilaiden aineisto koostui 612 potilaasta, jotka olivat keskimäärin 70,5-vuotiaita, 53-prosenttisesti miehiä samankaltaisesti, kuin meidänkin tutkimuksessa Potilaat olivat vuotohetkellä keskimäärin 62,3-vuotiaita ja heistä 35,5% oli naisia.

Moulin et al. (7) kohorttiin (PITCH) valikoitui vuosin 2004-2009 ICH:n sairastaneita potilaita, joita hoidettiin ranskalaisessa sairaalassa. Tutkimusasetelma oli lähes vastaava, kuin meidän tutkimuksessamme. Mukana oli sekä spontaaneja, että traumaattisia vuotoja sairastaneita potilaita, mutta mukaan otettiin vain potilaita, jotka olivat elossa kuuden kuukauden kuluttua vuodosta. Samoin, kuin meidänkin tutkimuksessa, seurannan aikana dementian kehittäneet potilaat olivat keskimäärin iäkkäämpiä. Meidän tutkimuksessamme ikäero oli suurempi (83/49,33), kuin Moulin et al. tutkimuksessa (76/62). Naisten osuus dementian kehittäneistä ja kehittämättömistä oli tutkimuksessamme lähes sama (n. 40%), kun taas Moulin et al. kohortissa miehiä oli prosentuaalisesti suurempi määrä (60%) dementiaa kehittäneiden joukossa. Merkittäväksi yhtäläisyydeksi tutkimuksissamme osoittautui vuodon sijainti dementian kehittäneillä potilailla. Molemmissa tutkimuksissa lobaarisen vuodon saaneilla oli huomattavasti suurempi riski kehittää dementia vuodon jälkeen.

Pasi et al. (2) tutkimuksessa hyödynnettiin samaa PITCH-kohorttia, joka oli koostettu Moulin et al. tutkimusta varten. He valitsivat kohortista peräkkäisiä spontaanin ICH:n sairastaneita potilaita, jotka olivat keskimäärin 67,6-vuotiaita, joka onkin samaa luokkaa, kuin meidän tutkimuksessamme. 54,6% Pasi et al. kohortista oli miehiä, mikä myös on samansuuntainen meidän tutkimuksemme naisten osuuteen verrattuna.

Potilaidemme vuodot olivatkin keskimäärin selkeästi suurempia, kuin aiemmissa dementian ilmaantuvuutta käsittelevissä tutkimuksissa. Tässä voisi olla taustalla esimerkiksi erilaiset kriteerit sille, millä perusteella potilaat valikoituvat ICH:n leikkaushoitoon eri maissa. Aiemmissä tutkimuksissa ICH-vuodot ovat olleet keskimäärin alle 20 ml (2,5,8), kun taas meidän potilaillamme vuodot olivat keskimäärin yli 30 ml. Pasi et al. (2) tutkimuksessa tilavuudeltaan yli 30 ml vuotoja oli 15,8%:lla potilaista, mikä on huomattavasti pienempi määrä, kuin meidän tutkimuksessamme, jossa vuodot olivat keskimäärin reilusti yli 30 ml. Toisaalta kun huomioidaan vain vuoden päästä ICH-vuodosta elossa olevat, pienenee vuotojen keskimääräinen tilavuus lähemmäs 30 ml:aa.

Eroa vuotojen koossa tutkimuksessamme ja muiden tutkimuksissa voisi potentiaalisesti selittää taustalla oleva hypertensio. Pasi et al. tutkimuksissa (2,5) käytetyissä kohorteissa hypertensiota oli toisessa tutkimuksessa 64,5%:lla ja toisessa tutkimuksessa 74,8%:lla potilaista. Meidän tutkimuksessamme hypertension prosentuaalinen osuus molemmissa vertailuryhmissä oli pienempi, joten hypertensiolla ei sen perusteella voida katsoa olevan yhteyttä meidän suurempiin vuotoihin.

Lisäksi dementian kehittäneiden ja sitä kehittämättömien ikä- ja sukupuolijakauma erosi jonkin verran meidän kohortissamme osassa tutkimuksia.

Dementian esiintyvyys suomalaisilla ICH potilailla

Dementian ilmaantuvuutta ICH:n jälkeen on aiemminkin tutkittu suomalaisten potilaiden keskuudessa. Esimerkiksi Lahti et al. julkaisemassa suomalaisessa väestöpohjaisessa 938 potilaan tutkimuksessa (14) dementian esiintyvyydeksi on ilmoitettu 12,6%, joka on yli kaksinkertainen meidän aineistossa toteamaamme 4,95% verrattuna. Prosentuaaliseen eroon vaikuttaa mahdollisesti ainakin meidän huomattavasti pienemmästä aineistosta johtuva valikoitumisharha. Lahti et al. toisessa seurantatutkimuksessa (15) tutkittiin muun muassa ICH-potilaiden kuolinsyitä. He käyttivät osittain samaa aineistoa, kuin edellisessä mainitussa tutkimuksessa ja dementian diagnoosi oli 11%:lla menehtyneistä potilaista. Tutkimustemme välisiä eroja voisi selittää

potilaskohorttiemme hoitolinjat. Meidän tutkimuksessamme oli mukana vain operatiivisesti hoidettuja potilaita, kun taas Lahti et al. tutkimuksissa vain pieni osa potilaista päätyi operatiiviseen hoitoon. Lisäksi Lahti et al. tutkimukseen otettiin mukaan ainoastaan potilaita, jotka olivat saaneet elämänsä ensimmäisen ICH:n, kun taas tässä tutkimuksessa oli mukana myös potilaita, joilla aiempia vuotoja oli ollut.

Dementian esiintyvyys maillalla

ICH:n jälkeinen dementin esiintyvyys muissa, kuin aiemmissa suomalaisissa tutkimuksissa on pääsääntöisesti huomattavasti suurempi, noin 30%:n luokkaa. (5,7,8) Toisaalta monissa ulkomaalaisissa tutkimuksissa on tutkittu dementian lisäksi kognitiivisen tason laskua, joka on tutkimusasetelmissa määritelty vaihtelevin tavoin. Tämä mitä todennäköisimmin suurentaa prosenttiosuutta verrattuna tähän tutkimukseen, joka perustuu nimenomaan dementian ICD-10-luokituksen mukaisiin diagnooseihin. Muissa aiemmissa tutkimuksissa myös seuranta-aika on tyypillisesti ollut melko pitkä, mikä myös lisää potentiaalisesti dementian/kognitiivisen tason laskun ilmaantuvuutta.

Keins et al. seurantatutkimuksessa (6) tutkittiin tämän tutkimuksen tavoin pelkkää dementiaa. Sen ilmaantuvuus Iso-Britannilaisessa kohortissa vuoden kohdalla ICH:sta oli 0,8-6,5%. Se on sekä ulkomaalaisiin tutkimuksiin, että suomalaiseen väestöön perustuviin tutkimuksista saatuihin tuloksiin verrattuna verrattain pieni osuus, mutta lähempänä meidän tulostamme.

Tutkimusartikkelista ei yksiselitteisesti käy ilmi, olivatko potilaat operatiivisesti vai konservatiivisesti hoidettuja. Kuitenkin tutkimusaineiston perusteella on syytä olettaa, että potilaat hoidettiin konservatiivisesti. Muun muassa potilaiden GCS-pisteet olivat tulovaiheessa verrattain korkeita (mediaani 14) ja myös vuodot melko pieniä (6,1 – 29,8 ml), mikä voisi viitata operatiiviseen hoitoon. Tämä hoitolinjan valinta voisi osaltaan selittää pienempää ilmaantuvuuden dementialle ICH-vuodon jälkeen.

Tutkimuksen kliininen merkitys

Tutkimuksemme pienen potilaskohortin vuoksi on hankala arvioida sitä, onko sICH merkki pitkälle edenneestä SVD:stä. Vain viisi potilaistamme kehitti dementian myöhemmin ja vain yhdeltä löytyi SVD:hen viittaava patologinen löydös. Keskimäärin dementiadiagnoosi asetettiin 38 kuukautta leikkauksen jälkeen. Leikkauksesta diagnoosin asettamiseen kuluneessa ajassa oli suurta vaihtelua, joten on hankala sanoa, onko ICH välttämättä merkki pitkälle edenneestä SVD:stä. Osan potilaista kohdalla se vaikuttaisi todennäköiseltä, mutta osan kohdalla taas ei. Kummankaan potilasryhmän osalta ei tutkimuksessamme noussut esiin mitään selkeää yhdistävää tekijää, jonka perusteella voitaisiin tehdä leikkauspäätöksiä. Saimme selville muutamia tekijöitä, joita voitaisiin käyttää tukena leikkaamatta jättämisen päätöksessä. Nämä olivat korkea ikä, vuodon suuri koko ja lobaarinen sijainti sekä leikkausta edeltävä matala tajunnantaso (GCS-pisteet kahdeksan tai alle). Edellä mainitut muuttujat ennustivat tutkimuksessamme menehtymistä vuoden sisällä leikkauksesta.

Tutkimuksemme perusteella voisi ajatella, että postoperatiivisen dementian kehittymisen riskin ei pitäisi vaikuttaa potilaiden leikkauspäätökseen. Riski dementian kehittymiselle on verrattain pieni ja dementian kehittymiseen kuluva aikaa on haastavaa etukäteen ennustaa. Tutkimuksemme perusteella on mahdoton sanoa, olisiko esimerkiksi osa potilaistamme kehittänyt dementian ICH:sta huolimatta. Toisaalta aiemmissa ulkomaalaisissa tutkimuksissa on saatu suurempia prosentuaalisia osuuksia ICH:n jälkeisen dementian kehittymiselle, joten on syytä epäillä, että tutkimuksessamme on joitakin tekijöitä, joiden vuoksi dementian kehittäneiden osuus jää niin pieneksi. Tutkimuksemme käsitteleeekin pelkästään spontaaneja ICH-vuotoja, jotka on päädytty leikkaamaan. Aiemmissä raportissa käsittelemissämme tutkimuksissa ei tällaisia kriteerejä yleisesti ole ollut.

Tutkimuksessamme on mahdollisia virhelähteitä. Erityisesti dementiadiagnoosien ilmaantuvuutta tulee tarkastella kriittisesti. On todennäköistä, että kaikkia potilaskohortimme dementiadiagnooseja ei ole kirjattu HILMO-järjestelmään. Lisäksi on mahdollista, että tietopöiminta on ollut epätäydellinen.

5. JOHTOPÄÄTÖKSET

Dementian kehittymistä ICH:n jälkeen on hankalaa ennustaa. Tutkimuksemme perusteella dementia kehittyi todennäköisemmin iäkkäille potilaille, joilla oli suuri lobaarinen vuoto. Pidempää elossa oloa leikkauksen jälkeistä näyttäisi ennustavan GCS-pisteet 14-15 tulotilanteessa, naissukupuoli ja hypertensio, kun taas esimerkiksi matalat GCS-pisteet tulotilanteessa, antikoagulaatiolääkitys ja todettu rytmihäiriö ennustavat menehtymistä nopeammin leikkauksen jälkeen. Amyloidi angiopatian merkitys SVD:n myöhemmissä ilmentymissä jää tutkimuksessamme epäselväksi. Aiheesta kaivataan lisää tutkimustietoa.

6. LÄHTEET

1. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* 2012 Aug;30(3):771-94. doi: 10.1016/j.emc.2012.06.003. PMID: 22974648; PMCID: PMC3443867
2. Pasi M, Casolla B, Kyheng M, Boulouis G, Kuchcinski G, Moulin S, Labreuche J, Hénon H, Cordonnier C, Leys D. Long-term mortality in survivors of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2021 Jun;16(4):448-455. doi: 10.1177/1747493020954946. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32883189
3. Zhang X, Su J, Gao C, Ni W, Gao X, Li Y, Zhang J, Lei Y, Gu Y. Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and Treatment. *Cell Transplant.* 2019 Jan;28(1):18-25. doi: 10.1177/0963689718815820. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30488737; PMCID: PMC6322135.
4. Moulin S, Cordonnier C. Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Jun 19;19(8):51. doi:10.1007/s11910-019-0969-0. PMID: 31218453.
5. Pasi M, Sugita L, Xiong L, Charidimou A, Boulouis G, Pongpitakmetha T, Singh S, Kourkoulis C, Schwab K, Greenberg SM, Anderson CD, Gurol ME, Rosand J, Viswanathan A, Biffi A. Association of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):e182-e192. doi: 10.1212/WNL.0000000000011050. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067403; PMCID: PMC7905779.
6. Keins S, Abramson JR, Castello JP, Pasi M, Charidimou A, Kourkoulis C, DiPucchio Z, Schwab K, Anderson CD, Gurol ME, Greenberg SM, Rosand J, Viswanathan A, Biffi A. Latent profile analysis of cognitive decline and depressive symptoms after intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.* 2021 Dec 10;21(1):481. doi: 10.1186/s12883-021-02508-x. PMID: 34893031; PMCID: PMC8662844

7. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, Duhamel A, Leys D, Cordonnier C. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):820–829
8. You S, Wang X, Lindley RI, Robinson T, Anderson CS, Cao Y, Chalmer J. Early cognitive impairment after intracerebral hemorrhage in the INTERACT1 study. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(5-6):320–324
9. Potter T, Lioutas VA, Tano M, Pan A, Meeks J, Woo D, Seshadri S, Selim M, Vahidy F. Cognitive Impairment After Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review of Current Evidence and Knowledge Gaps. *Front Neurol*. 2021 Aug 27;12:716632. doi: 10.3389/fneur.2021.716632. PMID: 34512528; PMCID: PMC8429504
10. Pasi M, Sugita L, Xiong L, Charidimou A, Boulouis G, Pongpitakmetha T, Singh S, Kourkoulis C, Schwab K, Greenberg SM, Anderson CD, Gurol ME, Rosand J, Viswanathan A, Biffi A. Association of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*. 2021 Jan 12;96(2):e182-e192. doi: 10.1212/WNL.0000000000011050. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067403; PMCID: PMC7905779
11. Xiong L, Boulouis G, Charidimou A, Roongpiboonsopit D, Jessel MJ, Pasi M, Reijmer YD, Fotiadis P, Ayres A, Merrill E, Schwab K, Blacker D, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A. Dementia incidence and predictors in cerebral amyloid angiopathy patients without intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Feb;38(2):241-249. doi: 10.1177/0271678X17700435. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28318355; PMCID: PMC5951014
12. Charidimou A, Shams S, Romero JR, Ding J, Veltkamp R, Horstmann S, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Himali JJ, Gurol ME, Viswanathan A, Imaizumi T, Vernooij MW, Seshadri S, Greenberg SM, Benavente OR, Launer LJ, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke*. 2018 Jul;13(5):454-468. doi: 10.1177/1747493017751931. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29338604; PMCID: PMC6123529
13. Moulin S, Cordonnier C. Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Jun 19;19(8):51. doi: 10.1007/s11910-019-0969-0. PMID: 31218453
14. Lahti AM, Nätyynki M, Huhtakangas J, Bode M, Juvela S, Ohtonen P, Tetri S. Long-term survival after primary intracerebral hemorrhage: A population-based case-control study spanning a quarter of a century. *Eur J Neurol*. 2021 Nov;28(11):3663-3669. doi: 10.1111/ene.14988. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34155734.
15. Lahti AM, Huhtakangas J, Juvela S, Bode MK, Tetri S. Increased mortality after post-stroke epilepsy following primary intracerebral hemorrhage. *Epilepsy Res*. 2021 May;172:106586. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106586. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33744678.

Taulukko 1

Muuttuja	Elossa vuoden päästä leikkauksesta		p-arvo
	Kyllä (n=72)	Ei (n=29)	
Mediaani-ikä (IQR)	65 (60)	63, (59)	
Naisten osuus	28 (38,9%)	14 (48,3%)	0,387
Riskitekijät pienten suonten taudin manifestaatioille			
Dyslipidemia	14 (19,5%)	6 (20,7%)	0,887
Hypertensio	37(51,4%)	12 (41,4%)	0,362
Antikoagulaatiohoito	16 (22,2%)	10 (34,5%)	0,216
Aiempi iskeeminen aivohalvaus tai TIA	12 (16,7%)	3 (10,3%)	0,419
Aiempi ICH	6 (8,33%)	1 (3,45%)	0,67
Todettu kognitiivinen alenema ennen leikkausta	4 (5,6%)	2 (6,9%)	1,0
Rytmihäiriöt	6 (8,33%)	5 (17,2%)	0,287
Hydrokefalia	4 (5,56%)	2 (6,90%)	1,0
Kliiniset löydökset ennen leikkausta			
GCS-pisteet (mediaani, min-max, keskiarvo)	12 (4-15), 11,41	11 (4-15), 9,93	
GCS 15-14	26 (36,1%)	9 (31,0%)	0,653
GCS ≤ 8	16 (22,2%)	12 (41,4%)	0,084
IVH	21 (29,2%)	10 (34,5%)	0,6
ICH:n sijainti			
Vasen puoli	31 (43,1%)	10 (34,5%)	0,503
Lohko			0,189
Frontaali	19 (26,4%)	4 (13,8%)	
Parietaali	7 (3,5%)	2 (6,9%)	
Okkipitaali	3 (4,17%)	0	
Temporaali	23 (31,9%)	10 (34,5%)	
Tyviumakealue/talamus	14 (19,4%)	12 (41,4%)	
Aivorunko	6 (8,3%)	1 (3,45%)	
Etäisyys korteksilta (mm) ^a	48,60	49,98	0,814

ICH:n mitat (keskiarvo)			
Pituus (mm)	54,164	62,657	0,12
Leveys (mm)	47,77	57,52	0,131
Korkeus (mm)	52,617	55,179	0,381
Tilavuus * (dm ³)	47,54	59,59	0,062
Keskiviivasiirtymä (mm)	47,31	53,16	0,349
Uusintavuoto	5 (6,9%)	3 (10,3%)	

*ICH-vuodon tilavuus laskettiin ellipsoidin approksimaatiolla käyttäen seuraavaa kaavaa:

$(\text{pituus} \times \text{leveys} \times \text{korkeus}) / 2$

□ Etäisyys korteksilta mitattiin lyhimmältä etäisyydeltä hematooman ja minkä tahansa korteksin osan väliltä

Taulukko 2, patologia

Löydös	Elossa vuoden päästä leikkauksesta	
	<i>Kyllä (n=11)</i>	<i>Ei (n=2)</i>
<i>Alzheimerin tauti</i>	4	0
<i>Amyloidi angiopatia</i>	4	2
<i>AVM</i>	3	0