

Terhi J. Lohela

Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, LT, MSc
HUS Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito, Töölön sairaala, Neurokirurgian leikkaussalit ja tehovalvontaosasto
Individrug-tutkimusohjelma, Lääketieteellinen tiedekunta,
Helsingin yliopisto
terhi.lohela@helsinki.fi



Aneurysmaattiseen lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneen potilaan tehohoito

Subaraknoidaalivuoto eli lukinkalvonalainen verenvuoto on verraten nuorten ihmisten akuutti aivosairaus. Sekä aneurysmaattisen vuodon aiheuttamaan varhaisvaurioon että osalla potilaista ilmenevään myöhäisiskemiaan liittyy huomattava sairastavuus ja kuolleisuus. Tämä kirjoitus käsittelee aneurysmaattiseen lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneen potilaan tehohoitoa.

Lyhyt epidemiologia

Suurin osa lukinkalvonalaisista verenvuodoista (SAV) johtuu aivovaltimopullistuman eli aneurysman puhkeamisesta. Ei-aneurysmaattiset vuodot muodostavat noin 15 % lukinkalvonalaisista verenvuodoista, jos traumaattisia verenvuotoja ei huomioida (1–3). Ei-aneurysmaattisen ja aneurysmaattisen vuodon ennuste ja hoito poikkeavat toisistaan (4, 5). Koska ei-aneurysmaattisen vuodon diagnoosi perustuu aneurysman poissulkkuun, potilaiden alkuvaiheen hoito ei eroa toisistaan.

Aneurysmaattiseen lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneet potilaat ovat keskimäärin 50–60-vuotiaita, ja tärkeimmät riskitekijät ovat tupakointi, naissukupuoli ja korkea verenpaine (6–10). Vuotoriskin ajatellaan myös

olevan suurempi kookkaiden, kasvavien tai oireita aiheuttavien aneurysmien kohdalla (3). Lukinkalvonalaisista verenvuotoa esiintyy perheittäin, mutta ilmiö selittyy vain pieneltä osin geneettisillä tekijöillä, ja ympäristövaikutuksilla arvellaan olevan merkittävä rooli taudin patogeneesissä (11, 12). Toisin kuin on aiemmin ajateltu, lukinkalvonalaisen verenvuodon ilmaantuvuus ei välttämättä olekaan muita maita korkeampi Suomessa (12).

Patofysiologia

Aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon patofysiologia voidaan jakaa kahteen osaan eli varhaisvaurioon (early brain injury), jolla viitataan noin kolmen vuorokauden sisällä vuo- >>

Taulukko 1. Oireisen vasospasmin (eli myöhäisiskemian) riski lukinkalvonalaisen verenvuodon määrän mukaan eli modifioitu Fisher Scale (mukailtu Frontera ym. 2006) (36).

Luokka	Modifioitu Fisher Scale	Oireisen vasospasmin insidenssi
1	Niukka vuoto	24 %
2	Niukka vuoto ja intraventrikulaarihakematooma	33 %
3	Runsas vuoto	33 %
4	Runsas vuoto ja intraventrikulaarihakematooma	40 %

dosta syntyviin vaurioihin, ja myöhäisiskemiaan (delayed cerebral ischaemia), joka tyypillisesti ilmenee noin viikon (3–14 vuorokautta) kohdalla vuodosta (13, 14).

Varhaisvaurio

Aneurysmasta vuotaessaan veri purkautuu lukinkalvonalaiseen tilaan. Toisinaan verta vuotaa myös aivokudokseen, jolloin veri aiheuttaa aivojen sisäisen verenvuodon. Verta voi vuotaa myös aivokammioihin. Erityisesti kolmannessa tai neljännessä aivokammiossa veri voi tukkia aivoselkäydinnesteen kiertoa johtaen obstruktiiviseen hydrokefalukseen (15, 16).

Akuuttiin vuotoon liittyvä äkillinen aivopaineen nousu lopettaa vuodon, mutta vähentää myös aivoperfuusiota johtaen aivoiskemiaan (17). Varhaisvaurio johtuukin pääasiassa tästä ohimenevästä aivoiskemiasta, hematooman massavaiikutuksesta ja vapaan veren sekä sen hajoamistuotteiden haitallisista vaikutuksista aivoissa (13).

Oksidatiivinen stressi, vasodilatoivien (esimerkiksi typpioksididi) ja vasokonstriktioivien (esimerkiksi endoteeliini-1) aineiden epätasapaino, inflammaatio, trombiinin aktivaatio ja ionikanavien toimintahäiriöt johtavat mikroverenkierron heikkenemiseen, endoteelisolujen apoptoosin kautta veriaivoesteen rikkoutumiseen, aivoverenkierron itsesäätelyn menetykseen, aivoturvotukseen ja aivoperfuusion heikkenemiseen (13).

Akuuttiin vuotoon liittyvä aivopaineen nousu ja sympaattisen hermoston aktivaatio saa joskus aikaan sydän- ja keuhkokomplikaatioita, joista vakavin on sydänpysähdys (18–20). Näistä arvoisa lukija saa lukea lisää kollega Kadri Lillemäen kirjoituksesta tässä lehdessä.

Myöhäisiskemia

Huomattava osa lukinkalvonalaiseen verenvuotoon liittyvästä mortaliteetista ja morbiditeetista liittyy myöhäisiskemiaan, joka uhkaa varhaisvauriosta selvinneitä potilaita. Myöhäisiskemia on monitekijäinen patofysiologinen kokonaisuus, johon liittyy paljon muutakin kuin iskemia ja suurten aivovaltimoiden kuvantamistutkimuksessa näkyvä vasospasmi. Myöhäisiskemian patofysiologia voidaan jaotella neljään osaan: 1) aivovaltimoiden säätelyhäiriö, 2) mikrotromboosit, 3) neuroinflammaatio ja 4) kortikaaliset depolarisaatioaalot (cortical spreading depolarizations) (13).

Kaikki neljä mekanismia edesauttavat ja pahentavat myöhäisiskemian syntymä. Kortikaaliset depolarisaatioaalot ovat koko aivojen laajuisia neuronien ja gliasolujen depolarisaatioaaltoja, jotka liittyvät useisiin akuutteihin neurologisiin sairauksiin. Depolarisaatioaalton aiheuttaman kiihtyneen metabolian ja samanaikaisesti heikentyneen aivoverenkierron seuraus voi olla iskemia (cortical spreading ischaemia), jota voidaan koekallisesti estää nimodipiinillä, N-metyyli-D-aspartaatti-reseptoriantagonisteilla (ketamiini) ja hypovolemian estämisellä (21, 22).

Myöhäisiskemiasta kiinnostuneiden kannattaa lukea LT Heikki Kiiskan erinomainen aihetta käsittelevä kirjoitus Finnanestista 5/2020 (23).

Alkuvaiheen hoito

Kirurgiset ja endovaskulaariset toimenpiteet

Elintoimintojen turvaamisen ja vakauttamisen jälkeen alkuvaiheen hoito tähtää mahdollisimman tehokkaaseen uusintavuodon estoon ja ai-

voperfuusion ylläpitoon. Uusintavuotoon liittyy jopa 60 %:n kuolleisuus (24), ja tehokkaimmin uusintavuoto estetään sulkemalla aneurysma joko endovaskulaarisesti tai leikkaushoidolla. Töölön sairaalassa takakierron aneurysmat hoidetaan tyyppillisesti endovaskulaarisesti. Sen sijaan arteria cerebri median aneurysmat hoidetaan leikkauksella, koska niillä on taipumus rekanalisoitua endovaskulaarisen hoidon jälkeen. Hoidon valintaan vaikuttavat kuitenkin useat tekijät. Esimerkiksi potilaan vaikeat perussairaudet saattavat puoltaa vähemmän invasiivista endovaskulaarista hoitoa.

Jos potilaalle on kehittynyt hydrokefalus, tärkein ensiaputoimenpide aivopaineen laske-
miseksi on aivokammioavanne (ventrikulostomia), jonka neurokirurgi asettaa anatomisten maamerkkien perusteella (oikean) otsalohkon läpi lateraaliventrikkeliin. Aneurysman transmuraalinen paine muodostuu keskivaltimopaineen ja aivopaineen erotuksesta (MAP – ICP) (25). Aivopaineen äkillinen lasku avanteen asettamisen yhteydessä saattaa näin aiheuttaa äkillisen aneurysman transmuraalisen paineen nousun. Uusintavuodon estämiseksi potilaan verenvainetta tuleekin laskea aivokammion punktion yhteydessä (25).

Ventrikulostomia mahdollistaa kallonsisäisen paineen mittauksen ja tarvittaessa keinon alentaa aivopainetta ja hoitaa hydrokefalusta likvoria dreneeraamalla. Aivoselkäydinneste pääsee virtaamaan ulos aivokammioavanteesta siihen asetetun vastapaineen eli kynnyksen mukaan. Karkeasti ottaen voidaan ajatella, että aivopaineen nousussa yli aivokammioavanteen kynnyksen, aivoselkäydinnestettä virtaa ulos, kunnes aivopaine laskee kynnyspaineen alapuolelle. Usein ventrikulostomian kynnys jätetään mahdollisuuksien mukaan korkeammalle (15–20 cmH₂O) kuin muista syistä johtuvassa hydrokefaluksessa (16).

**Alkuvaiheen hoito
tähtää uusintavuodon
estoon ja aivoperfuusion
ylläpitoon.**

Verenpaineen hoito

Ennen kuin mahdollinen ventrikulostomia on asetettu ja aneurysma on suljettu kirurgisesti tai endovaskulaarisesti, verenpaineen hoito vaatii tasapainottelua uusintavuodon eston ja riittävän aivoperfuusion (MAP – ICP) turvaamisen välillä. Joidenkin tutkimusten mukaan uusintavuodon riski saattaa kasvaa verenpaineen ylittäessä 160 mmHg, ja useat kansainväliset hoito-ohjeet suosittelevat verenvainetason lääkkeellistä laske-
mista tämän tavoitteen saavuttamiseksi (3, 26).

Antifibrinolyttinen hoito

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu eroa kokonaiskuolleisuudessa tai neurologisessa selviytymisessä traneksaamihappoa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä (27, 28). Hillmanin ja kollegojen työssä uusintavuotojen määrä kuitenkin väheni ja uusintavuotoon kuolleisuuden määrä laski traneksaamihappoa saaneessa ryhmässä (27). Töölön sairaalan käytäntönä on antaa potilaille traneksaamihappoa alkuvaiheessa, mutta vain ennen aneurysman kirurgista tai endovaskulaarista varmistusta ja enintään vuorokauden ajan.

Muu hoito

Hyponatremia

Merkittävä osa potilaista on vuodon jälkeen hyponatremisia. Hyponatremian syy voi olla monitekijäinen ja se huonontaa ennustetta (29). Lähtökohtaisesti osmolaliteettia ylläpidetään lisäämällä natriumkloridia perusnesteisiin sekä suolaboluksilla.

Lukinkalvonalaiseen verenvuotoon liittyvä aivojen suolanhukkaoireyhtymä (cerebral salt wasting) aiheuttaa voimakkaan natriureesin, jolloin riskinä on kuivuminen. Näitä potilaita tulee nesteyttää riittävästi euvolemian ylläpitämi- >>

Taulukko 2. Neurologisia monitorointimenetelmiä myöhäiskemian havaitsemiseksi (mukailtu Francoeur ym. 2016) (38).

MONITORI	PARAMETRI	VIITEALUE	PATOLOGISET ARVOT
cEEG (continuous EEG eli jatkuva aivosähkökäyrä)	Sähköinen / epileptinen aktiiviteetti	Alfa-delta -suhde > 50 % Ei epileptisiä purkauksia Reaktiivisuus ärsykkeille	Alfa-delta -suhde < 50 % Epileptisiä purkauksia Ei reaktiivisuutta
Transkraniaalinen doppler-ultraääni	Keskimääräinen verenvirtausnopeus	Arteria cerebri media 30–75 cm/s	Keskisuuri riski 120–180 cm/s Suuri riski > 180 cm/s
Aivojen verenvirtausmittari	Aivojen verenvirtaus	> 40 ml/100 g/min	< 20 ml/100 g/min, jos metabolia muuttumaton
Vena jugularis -oksimetria	Hapen tarjonnan ja kulutuksen suhde	50–75 %	< 50 % viittaa iskemiaan (suurentunut hapen kulutus)
Aivohappimittari	Alueellinen aivoparenkyymin happipitoisuus	25–30 mmHg	< 20 mmHg viittaa iskemiaan
Mikrodialyysi	Glukoosi Laktaatti Glutamaatti Glyseroli	0,8–4,0 mmol/l 0,7–3,0 mmol/l 2–10 mmol/l 10–90 mmol/l	< 0,2 mmol/l 4,0 mmol/l tai enemmän 10 mmol/l 90 mmol/l

seksi (3). Hoitoon voidaan liittää myös mineraalokortikoidi natriumtasapainon ylläpitämiseksi ja natriureesin vähentämiseksi (30).

Alkuvaiheessa harvinaisempi epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityis (SIADH) on euvoleeminen tai jopa hypervoleeminen tilanne, jossa hyponatremia johtuu antidiureettisen hormonin liikaerityksestä. SIADH:a voidaan hoitaa antidiureettisen hormonin antagonistilla (tolvaptani). Nesterajoitusta ei tule käyttää lukinkalvonalaiseen vuotoon liittyvän hyponatremian hoidossa, sillä hypovolemia altistaa iskeemisille komplikaatioille (3, 31).

Antitromboottinen hoito

Ennen aneurysman varmistamista kirurgisesti tai endovaskulaarisesti syvien laskimotukosten ehkäisyyn käytetään mekaanisia keinoja (32). Endovaskulaarisen hoidon jälkeen antitromboottinen lääkehoito määrätty käytetyn menetelmän mukaan.

Kouristusten estohoito

Useat potilaat kouristavat akuuttiin vuotoon liittyen, mutta kouristelu ei tyypillisesti jatku. Siksi rutiininomaista profylaktista antikonvulsivista lääkitystä ei käytetä (33), ellei potilas kouristele tai aivosähkökäyrässä (EEG) havaita lääkitystä vaativaa epileptistä aktiiviteettia. Tapauskohtaisesti harkitaan lyhyttä profylaktista antikonvulsivista lääkitystä, mikäli kouristusten riski arvioidaan suureksi esimerkiksi lukinkalvonalaiseen vuotoon liittyvän aivojen sisäisen verenvuodon sijainnin perusteella (32).

Kuume ja glukoositasapaino

Kuten muillakin kriittisesti sairailta potilailta, kuume ja hyperglykemia on havaittu haitallisiksi myös tässä potilasryhmässä (34), ja niitä tuleekin hoitaa tehokkaasti kuitenkin hypoglykemiaa huolellisesti välttäen.

Myöhäisiskemian diagnoosi

Yhden yleisesti käytetyn määritelmän mukaan myöhäisiskemia tarkoittaa uutta vähintään tunnin kestävästä neurologista paikallisoiretta (esimerkiksi hemipareesi, afasia, hemianopia, apraksia, neglect) tai vähintään kahden pisteen laskua Glasgow'n kooma-asteikolla, joka ei ilmaannu välittömästi aneurysman kirurgisen tai angiologiologisen hoidon jälkeen eikä selity muilla syillä (3, 32, 35). Aivovaltimospasmi puolestaan viittaa radiologiseen suurten aivovaltimoiden kaventumiseen, jota havaitaan jopa 70 %:lla potilaista ja jota esiintyy runsaasti ilman myöhäisiskemiaa; toisaalta myöhäisiskemiaakin voi toisinaan esiintyä ilman radiologista spasmiä (3).

Myöhäisiskemian riski on yhteydessä vuotaneen veren määrään (taulukko 1) (36). Mitä suurempi vuoto, sitä suuremmalla todennäköisyydellä potilaalle kehittyy myöhäisiskemia. Myöhäisiskemian diagnoosi edellyttää muiden neurologisen tilan heikentymiseen vaikuttavien syiden poissulkua (esimerkiksi hydrokefalus, infektio tai uusintavuoto) (37).

Neurologinen monitorointi

Tärkein neurologinen monitorointiväline myöhäisiskemian havaitsemiseksi on kliininen neurologinen tutkimus, joka toistetaan säännöllisin väliajoin. Mikäli potilaan kliininen tila (aivopaine, hemodynamiikka) sallii, pyritään alkuvaiheessa ja myöhäisiskemiariskin ollessa korkealla tarkkailemaan potilaan tilaa sedaatiotauoilla useita kertoja vuorokaudessa. Tämän lisäksi käytetään kuvantamistutkimuksia, mukaan lukien tietokonetomografiaa (TT), TT-angiografiaa, perfuusio-TT- ja magneettitutkimuksia.

Kliinisen tutkimisen ohella myöhäisiskemian diagnostiikkaa ja seuranta voidaan toteuttaa *bedside* useilla eri menetelmillä (taulukko 2) (38). Näiden dynaamisten menetelmien etuna on se, että hoitoa voidaan räätälöidä yksilöllisesti vas-

teen mukaan. Esimerkiksi aivojen hapen tarjontaa voidaan parantaa, kunnes saavutetaan haluttu taso aivohappimittauksessa. Menetelmiin liittyy myös useita rajoituksia. Esimerkiksi aivohappimittari ja mikrodialyysi ovat invasiivisia menetelmiä, joiden avulla saadaan vain paikallista tietoa aivoparenkyymissä sijaitsevan anturin sijainnin mukaan.

Myöhäisiskemian esto ja hoito

Nimodipiini

Suuresta tutkimusmielenkiinnosta huolimatta lääkkeitä vain kalsiumkanavan salpaaja nimodipiini on osoitettu hyödylliseksi myöhäisiskemian estossa, ja näyttö nimodipiinin hyödyistä perustuu pääosin yhden satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen tuloksiin (39, 40). Kalsiumkanavan salpaajien käytöstä tehdyssä Cochrane-katsauksessa suun kautta annosteltu nimodipiini vähensi huonon päätetapahtuman riskiä 33 %, ja number needed to treat oli 19 (40). Huono päätetapahtuma määriteltiin kuolemaksi tai ulkopuolisen avun tarpeeksi päivittäisissä toiminnoissa (40).

Nimodipiinin vaikutuksen arvellaan liittyvän sen neuroprotektiivisiin ominaisuuksiin, sillä se ei vähennä radiologista vasospasmiä (39). Kansainvälisiä suosituksia seuraten Töölön sairaalassa aloitetaan kaikille aneurysmaattiseen lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneille potilaille nimodipiini kolmen viikon ajaksi.

Euvolemia ja hypertensio

Aiemmin käytetystä kolmen H:n hoitoprotokollasta (Hypervolemia-Hypertensio-Hemodiluutio) myöhäisiskemian estossa ja hoidossa on luovuttu, sillä käytäntöä tukeva laadukas tutkimusnäyttö puuttuu, ja erityisesti hypervolemia ja hemodiluutio saattavat olla myös haitallisia >>

Verenpaineen hoito on tasapainoteltua uusintavuodon eston ja riittävän aivoperfuusion välillä.

Tärkein monitorointiväline myöhäisiskemian havaitsemiseksi on kliininen neurologinen tutkimus.

(3, 41). Yllä mainittu aivojen suolanhukkaoireyhtymä on tavallista. Hypovolemia huonontaa myöhäisiskemiasta kärsivän potilaan ennustetta, ja hoidossa pyritäänkin euvolemiaan (3).

Hypertensiota pidetään edelleen hyödyllisenä myöhäisiskemian hoidossa, ja verenpainetasoa ylläpidetään ja nostetaan vasoaktiivien myöhäisiskemian ilmetessä, ellei merkittäviä vasta-aiheita ole (3). Suurella osalla potilaista hemodynaamiikka on spontaanisti hypertensiivistä ja verenpaine- tasoa ei aneurysman kirurgisen tai endovaskulaarisen varmistuksen jälkeen lasketakaan muilla kuin erittäin hypertensiivisillä potilailla.

uusia lääkkeitä. Töölön sairaalan neurokirurgian klinikkin osallistuu useampaan kansainväliseen monikeskustutkimukseen, joilla pyritään löytämään uusia hoitoja tähän vaikeaan aivoista lähtöisin olevaan systeemisairauteen. ■

Kiitän seuraavia kollegoja arvokkaista kommentista käsikirjoitukseni subteen: neurologian erikoislääkäri LT Harri Isokuorti sekä neuroanestesiologit LT Ann-Christine Lindroos ja LL Päivi Tanskanen.

Viitteet (42 kpl) saatavilla toimituksesta ja nähtävissä lehden nettiversiossa.

Lopuksi

Lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastunut potilas tulisi lähettää viipymättä neurokirurgiseen yksikköön. Potilaan toistuva kliininen neurologinen tutkiminen on keskeistä niin alkuvaiheessa kuin aneurysman varmistamisen jälkeenkin, sillä alkuvaiheen neurologiset löydökset ovat vahvasti yhteydessä ennusteeseen (42). Kliiniset löydökset muodostavat myös myöhäisiskemian diagnostiikan kulmakiven. Nopea puuttuminen potilaan kliinisen tilan huonontumiseen mahdollistaa osaltaan pysyvien vaurioiden estämisen.

Lukinkalvonalaiseen verenvuotoon liittyy edelleen korkea sairastavuus ja kuolleisuus eikä uusia ja ennustetta parantavia työkaluja ole pitkiin aikoihin löydetty (3). Lukinkalvonalaisen verenvuodon tutkimus on vilkasta, ja erityisesti myöhäisiskemian hoitoon on pyritty löytämään