

Juhana Frösen ja Antti Lindgren

Aivoaltimoaneurysman kasvua estävä lääkehoito – asetyyლისისყილიჰაპოსტაკო ratkaisu ongelmaan?

Vuotamaton aivoaltimoaneurysma on varsin yleinen, joskin yleensä oireeton sairaus. Osa aneurysmista vuotaa, mikä aiheuttaa hengenvaarallisen kallonsisäisen verenvuodon. Kun pään kuvantamistutkimuksissa todetaan sattumalöydöksenä aneurysma, harkitaan siksi vuotoa ehkäisevää hoitoa. Vaihtoehtoina on kuitenkin toistaiseksi ollut vain merkittäviä riskejä sisältäviä kajoavia toimenpiteitä. Aivoaltimoaneurysman biologian perus- ja kliinisen tutkimuksen myötä on löytynyt mahdollisuuksia vaikuttaa vuotoriskiin lääkehoidolla. Ensimmäinen lääkehoito on Suomessakin tulossa kliinisiin kokeisiin.

Aivoaltimoaneurysma eli aivoaltimon pullistuma on varsin yleinen sairaus (2 % koko väestöstä, 3 % keski-ikäisten ylitäneistä), joskin suuri osa näistä aneurysmista on toistaiseksi diagnosoimattomia ja oireettomia. Pään alueen ja etenkin keskushermoston lisääntynyt kuvantaminen tuo sivulöydöksiä esiin yhä enemmän oireettomia aivoaltimoaneurysmia, joista osalle ei todennäköisesti tarvitsisi tehdä mitään. Koska osa niistä kuitenkin ennen pitkää puhkeaa ja aiheuttaa hengenvaarallisen kallonsisäisen verenvuodon, aneurysman löytyminen aiheuttaa painetta sulkea se varmuuden vuoksi vuotoriskin poistamiseksi.

Aivoaltimoaneurysman sulkeminen vaatii suonensisäisen tai mikrokirurgisen kajoavan toimenpiteen, johon väistämättä liittyy pysyvienkin neurologisten haittojen riski verenkiertohäiriön seurauksena. Siksi sulkutoimenpiteet on syytä kohdentaa vain niihin aivoaltimoaneurysmiin, joiden vuotoriski on kiistatta merkittävä.

Suurimmassa osassa sattumalöydöksenä todetuista aneurysmista vuotoriski on vähäinen, mutta ne voivat kasvaa ja aiheuttaa merkittävän vuotoriskin ja hoidon tarpeen. Aivoaltimoaneurysman kasvua estävä tai hidastava lääkehoito voisi osoittautua riittäväksi hoidoksi

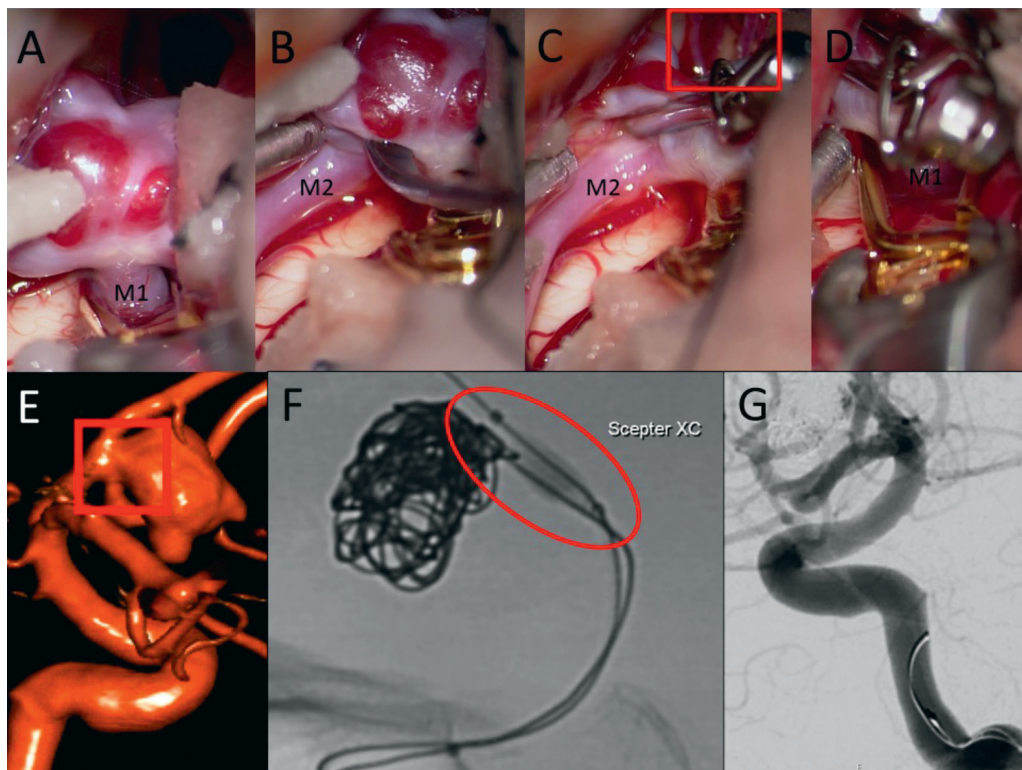
suurelle osalle sattumalöydöksenä löytyneistä aivoaltimoaneurysmista.

Epidemiologia ja vuotoriski

Aivoaltimoaneurysma on tyypillisesti suuren aivoaltimon haarautumiskohtaan muodostuva muodoltaan epäsymmetrinen pallomainen tai ellipsoidi pullistuma (KUVA 1). Sen muodostuminen tai kasvu eivät aiheuta minkäänlaisia oireita, ellei aneurysma kasvunsa myötä joudu kontaktiin aivohermojen kanssa ja aiheuta näiden toimintahäiriöitä (tyypillisimmin kolmannen aivohermon pareesi).

Koska hyvin pieni osa aneurysmista aiheuttaa aivohermo-oireita tai ylipäätänsä suuntautuu kohti aivohermoja, suurin osa aivoaltimoaneurysman kantajista on sairaudestaan tietämättömiä. Erilaisia tutkimusasetelmia hyödyntävistä epidemiologisista tutkimuksista tehdyn meta-analyysin arvio aivoaltimoaneurysmien esiintyvyydestä keski-ikäen ylittäneessä väestössä on jopa noin 3 %, mutta diagnosoitujen aneurysmien esiintyvyys on edelleen huomattavasti pienempi (1).

Osa aivoaltimoaneurysmista repeää ja aiheuttaa hengenvaarallisen kallonsisäisen verenvuodon, aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen



KUVA 1. Aivovaltimoaneurysman mikrokirurginen sulku (A-D) ja suonensisäinen hoito (E-G). Mikrokirurgisessa ligaatiossa aneurysma paljastetaan tavanomaisesti silmäkulman yläpuolelle ohimolle tehdystä pienestä kallonavauksesta. Aivokudokseen kajoamatta edetään lukinkalvonalaisessa tilassa otsalohkon alla tai otsalohkon ja ohimolohkon välissä, ja aneurysman syntymäkohtana oleva valtimohaaratuma paljastetaan. Syöttävä valtimohaara voidaan sulkea väliaikaisella klipsillä (A, keskimmäisen aivovaltimon tyviossa M1) paineen alentamiseksi. Tämän jälkeen pullistuman tyvi suljetaan pysyvällä klipsillä (B ja C). Verenkierrohäiriöiden välttämiseksi aneurysman tyvestä lähtevät suuret valtimohaarat on säilytettävä avoimina (M2 kuvissa B ja C), ja aneurysman tyvestä usein lähteviä tai takana kulkevia perforanttisuonia on varrottava (C, punainen suorakaide). Kun aivovaltimoaneurysma on suljettu pysyvällä klipsillä ja varmistet-

tu viereisten suonihaarojen aukiolo, poistetaan väliaikainen klipsi (D). Kokonaisuudessaan väliaikainen sulku saisi kestää vain muutamia minutteja. Suonensisäisessä hoidossa katetrit viedään useimmiten nivusvaltimon ja aortan kautta kaulavaltimoihin varjoainekuvausta varten. Kolmiulotteisista kuvista voidaan nähdä hyvin tarkasti aneurysman takana-kin olevat piirteet (E). Itse aneurysmasäkki täytetään katetrien kautta pujotettavilla platinalangoilla, jotka muodostavat pullistuman sisään hyytymän aiheuttavan lankakerän (F). Mikäli aneurysman tyvi (E, punainen suorakaide) on kovin leveä, voidaan platinalankakerän pysyminen pullistumassa varmistaa stentin tai tilapäisen sulkupallon avulla (F, punainen ellipsi). Toimenpiteen lopuksi aneurysman sulkeutuminen varmistetaan varjoaineruiskutuksella (G). Kuvassa E aneurysma esitetään eri projektiosta kuin kuvissa F ja G.

eli subaraknoidaalivuodon (aSAV). Sen vuosittainen ilmaantuvuus viimeisimmän tutkimuksen mukaan on noin 6–10/100 000, mikä Suomessa tarkoittaa noin 500 uutta tapausta vuosittain (2). Tämä vastaa myös kliinisessä työssä havaittua ilmaantuvuutta. Kun huomioidaan vuotamattomien aivovaltimoaneurysmien noin 3 %:n esiintyvyys, vuodon vuosittainen ilmaantuvuus on varsin pieni, noin yksi vuoto 300 vuotamatonta aivovaltimoaneurysmaa kohti.

Sen lisäksi, että vain pieni osa aivovaltimoaneurysmista vuotaa vuosittain, käsitystä siitä, että kaikki aivovaltimoaneurysmat eivät ole vuotorisissä, tukee suomalaisessa, vuotamattomana löytyneiden aivovaltimoaneurysmien seurantakohortissa tehty elämänmittainen seurantatutkimus (3). Siinä vain kolmasosa aneurysmista lopulta vuotaa, vaikka kyseisessä kohortissa vuotorisiksi suurentavat riskitekijät olivat selvästi yleisempiä kuin nykyisessä suo-

malaisessa aivovaltimoaneurysmaväestössä (4).

Kuolleisuus aivovaltimoaneurysman puhkeamisen aiheuttamaan aSAV:hen vuoden kuluessa vuodosta on jopa 50 %, ja sairaalaan asti selvinneistä jopa 27 % menehtyy modernista tehohoidosta ja neurokirurgiasta huolimatta (5,6). Vuodosta selvinneistä monelle jää neurologisia (esimerkiksi halvaus, afasia, näkökenttäpuutos) tai neuropsykologisia (esimerkiksi muistin toiminnan heikentyminen, toiminnanohjauksen heikentyminen, väsymisherkkyyden oireita, jotka merkittävästi heikentävät toimintakykyä (7,8).

Vuotoriski vs hoitoon liittyvä riski – kajoava hoito ei aina paras

Aivovaltimoaneurysmavuoto voidaan varmuudella ehkäistä vain sulkemalla aneurysma pois verenkierrosta. Tämä voidaan tehdä joko tukkimalla aneurysma suonensisäisesti tai sulkemalla se verenkierrosta mikrokirurgisesti (KUVA 1). Molemmat hoitovaihtoehdot eri variaatioineen ovat aivoverisuoniin kajoavia toimenpiteitä, joihin sisältyy noin 5–7 %:n aivoverenkiertohäiriöriski (9,10). Koska kaikki aivovaltimoaneurysmat eivät vuoda elämänsä mittaisen seurannan aikana, ei kaikkia sattumalta löytyneitä aivovaltimoaneurysmia pidä hoitaa riskiä sisältävillä kajoavilla toimenpiteillä (4).

Jos kaikki vuotamattomana todetut aivovaltimoaneurysmat hoidettaisiin näin, hoidetuista potilaista laskennallisesti jopa joka 30. kokisi hoitotoimenpiteen aiheuttaman aivoverenkiertohäiriön turhaan. Laskennan perusteina ovat hoitokomplikaation noin 5 %:n riski ja se, ettei suomalaisessa elämänmittaisessa seurantatutkimuksessa kaksi kolmesta aneurysmasta lopulta vuotanut. Kun huomioidaan vuotamattomien aivovaltimoaneurysmien yleisyys ja magneettikuvauksen yleistymisen myötä löydettävät yhä useammat aneurysmat, tarkoittaisi tämä pelkästään Suomessa kymmeniä hoitotoimenpiteiden aiheuttamia turhia vammautumisia vuosittain.

Vuotoherkän aivovaltimoaneurysman tunnistaminen on verrattain yksinkertaista silloin, kun suuri vuotoriski on ilmeinen, kuten aivovaltimoaneurysman saavutettua suuren koon, kasvaessa seurannassa tai muuttaessa muo-

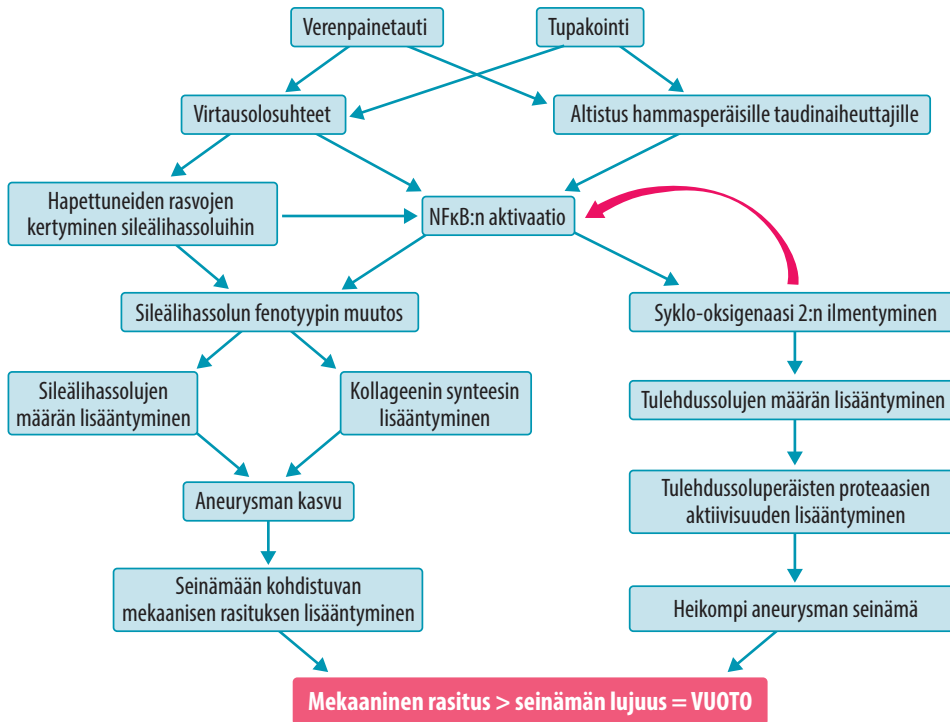
toaan epäsäännölliseksi (11–13). Aivovaltimoaneurysman, jonka vuotoriski on tilastollisesti näennäisen pieni, pysymisestä vuotamattomana on jo huomattavasti vaikeampi olla varma ainakaan pitkällä aikavälillä, sillä huomattava osa lopulta puhkeavista aivovaltimoaneurysmista on verrattain pieniä ja muodoltaan säännöllisiä (14).

Riskinarviota hankaloittaa, että aivovaltimoaneurysman kasvu ja kehitys eivät ole lineaarisia, vaan muutosta voi tapahtua stokastisesti eli vuosia stabiilina pysynyt aivovaltimoaneurysma voi yllättäen kasvaa ja vuotaa (15). Kun aneurysman vuotoriski on pieni, parhaalta vaihtoehdolta vaikuttaisi vuotoriskiä lisäävien hoidettavien riskitekijöiden hoito yhdistettynä kuvantamisseurantaan ja hoitotoimenpiteeseen, mikäli aneurysmassa tapahtuu muutosta. Vastaava menettelytapa on sveitsiläisessä seurantatutkimuksessa todettu tehokkaaksi ja turvallisiksi (16). Suomalaista hoitosuosituksista pienien aivovaltimoaneurysmien parhaasta hoitokäytännöstä ei vielä ole.

Lääkehoito osaksi aivovaltimoaneurysman hoitoa?

Aivovaltimoaneurysman vuoto on monen riskitekijän summa. Vuotoriskiä näyttävät lukuisten seurantatutkimusten perusteella lisäävän erityisesti tupakointi ja hoitamaton verenpainetauti, joiden vaikutus vuotoriskiin liittyy geneettisiin tekijöihin (4,11,12,15,17–19). Kun potilaalla on todettu vuotamaton aivovaltimoaneurysma, tupakoinnista vieroittautuminen sekä korkean verenpaineen hoito elintapamuutoksien ja tarvittaessa lääkkeellisesti on ensiarvoisen tärkeää. Merkittävä osa suomalaisista aivovaltimoaneurysmapotilaista ei kuitenkaan tupakoi eikä sairasta verenpainetauti, jota ei sairasta merkittävä osa niistäkään, jotka kokevat aSAV:n (5,14).

Aneurysma vuotaa, kun verenpaineen sen seinämään kohdistama mekaaninen rasitus (venytys) ylittää seinämän lujuuden (20). Mitä isommaksi aneurysma kasvaa, sitä suurempi tulee seinämään kohdistuvasta mekaanisesta rasituksesta (20). Kliiniset seurantatutkimukset ovat osoittaneet aneurysman kasvun tai aiem-



KUVA 2. Kaavakuva COX 2 -signaloinnin vaikutuksesta aivovaltimoaneurysman kasvuun ja vuotoon. Useat interventiotutkimukset osoittavat NFκB-transkriptiotekijän aktivoitumisen olevan olennaista aivovaltimoaneurysman muodostumisessa, kasvussa ja vuodossa. Kaikkia NFκB-aktivaatiota aiheuttavia tekijöitä ei varmaankaan vielä tiedetä, mutta ainakin poikkeavat virtausolosuhteet sekä aneurysman seinämään kertyvät bakteerikappaleet voivat aktivoida NFκB:tä. Suomalainen tutkimusryhmä on todennut aivovaltimoaneurysman seinämään kertyvän hammasperäisiä bakteerikappaleita, jotka aktivoivat muitakin aneurysman seinämän rappeutumiseen johta-

via tulehdusprosesseja kuin tässä on esitetty. Lisäksi ientulehduksen on ainakin suomalaisessa väestössä todettu altistavan aivovaltimoaneurysman muodostumiselle ja vuodolle. Aneurysman seinämän tulehdusreaktion vaikuttavan lääkehoidon kannalta olennaisimmalta nykyisin vaikuttaa NFκB:tä autokriinisesti ja parakriinisesti aktivoiva COX 2 -entsyymi välittämä aktivaatio. Sen vaikutukset johtavat samanaikaisesti sekä aneurysman kasvun kautta seinämään kohdistuvan mekaanisen rasituksen lisääntymiseen että seinämän voimistuvan tulehdusreaktion kautta seinämän mekaanisen lujuuden heikkenemiseen ja vuotoriskin suurenemiseen (22–24,32–35).

man kasvun (koon) olevan vuodon merkittävä, jollei merkittävin riskitekijä (11–13). Siksi vaikuttaisi järkevältä pyrkiä estämään aneurysman kasvua vuotoriskin pienentämiseksi.

Aneurysman kasvu vaatii seinämän kollageenin muovautumista uudelleen, sillä kollageeni ei juuri veny (20,21). Kollageenisynteesin estäminen kasvun hillitsemiseksi ei kuitenkaan vaikuta järkevältä strategialta, sillä aneurysman seinämän kollageenin rakenne on tärkein lujuuden määrittävä seinämän osa (21). Lisäksi mitä paksummaksi seinämä kasvaa, sitä voimakkaamman rasituksen se kestää – tämä riippuu tietenkin myös rakenteen kollageenin laadusta (21). Kollageenisynteesin estäminen siis to-

dennäköisesti rajoittaisi aneurysman kasvua mutta heikentäisi samalla seinämää ja siten lisääisi vuotoriskiä.

Koska aneurysman kasvu vaatii kollageenisynteesin myötä solujen aktiivista toimintaa, kasvua voidaan mahdollisesti hillitä lääkeaineilla. Useat koe-eläinmalleissa tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet transkriptiotekijä NFκB:n aktivoitumisen ja siitä seuraavan signaalintireittien aktivoitumisen olevan olennaista aivovaltimoaneurysman kasvulle (22,23). NFκB:n aktivoituminen silealihassoluissa johtaa solun fenotyyppiin muuttumiseen ja kollageenisynteesin aktivoitumiseen, mikä on olennainen edellytys aivovaltimoaneurysman kasvulle (20,24).

Toinen aivovaltimoaneurysman kasvun kannalta olennainen NFκB:n aktivoitumisen vaikutus on syklo-oksigenaasi 2 (COX 2) -entsyymien ilmentyminen (23,24). COX 2 on indusoituvaa entsyymiä, jota ei normaalisti kudoksissa synny ja joka tuottaa paikallisesti vaikuttavien tulehdusvälittäjäaineiden esiasteita. Nämä prostaglandiinien ryhmään kuuluvat tulehdusvälittäjäaineet levittävät paikallisesti tulehdusreaktiota sekä lisäävät kudokseen rekrytoituvien tulehdussolujen määrää ja sitä kautta kudokseen kohdistuvaa proteolyttistä vauriota (23,20). Tämä on omiaan heikentämään aivovaltimoaneurysman seinämän lujuu- den kannalta olennaisia kollageenisäikeitä ja lisäämään vuotoriskiä.

Kolmas aivovaltimoaneurysman kasvun ja vuodon kannalta olennainen tekijä on COX 2 -välitteisen prostaglandiinisignaloinnin paikallinen vaikutus NFκB-transkriptiotekijän aktivoitumiseen ympäröivissä soluissa (23). Tämän COX 2 -välitteisen prostaglandiinisignaloinnin kautta muodostuvan auto- ja parakriinisen aktivaatiosilmukan kautta NFκB-aktivaatio voimistaa itse itseään ja levittää aktivaatiota myös parakriinisesti (23).

Koe-eläinmalleissa silmukan estämisen ja heikentämisen on osoitettu estävän aivovaltimoaneurysman muodostumista, kasvua ja verenvuotoa (23,24). COX 2 -entsyymien ja NFκB-aktivaation nivoutuminen aivovaltimoaneurysman kasvuun, vuotoon ja näihin vaikuttaviin tunnettuihin riskitekijöihin esitetään **KUVASSA 2.**

Tulehdusta ehkäisevä lääketerapia ja COX 2 -signalointi. Aivovaltimoaneurysman kasvun kannalta olennaiselta vaikuttava COX 2 -entsyymi on useiden tulehduskipulääkkeiden pääkohde. COX 2 on lisäksi myös yksi asetyylisalisyylihapon (ASA) vaikutuskohdeistä. ASA:n ja tulehduskipulääkkeiden käytön on koe-eläinmallien lisäksi myös takautuvissa kliinisisä seurantatutkimuksissa ja potilassarjoissa todettu liittyvän aivovaltimoaneurysman kasvun estymiseen tai hidastumiseen (25,26).

ASA:n lisäksi alustavaa näyttöä on muutenkin COX 2 -entsyymiä salpaavien tulehduskipulääkkeiden suotuisasta vaikutuksesta aivovaltimoaneurysman kasvuun. Kuopion yli-

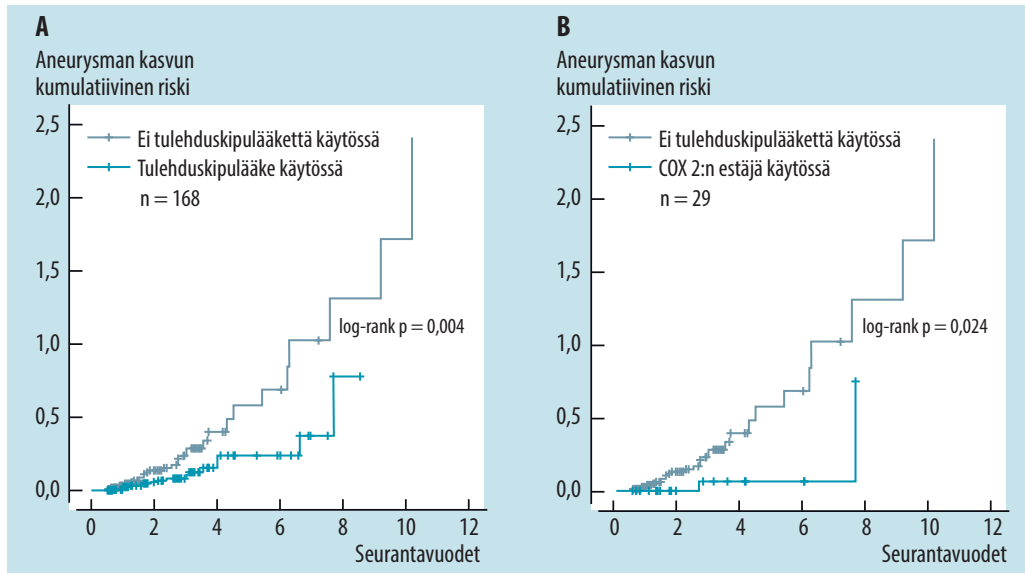
Ydinasiat

- ▶ Merkittävässä osassa vuotamattomana todetuista aivovaltimoaneurysmista vuotoriski on melko pieni.
- ▶ Riskitekijöiden hoito ja aneurysman kasvun lääkkeellinen hidastaminen voi osoitautua riittäväksi hoitotoimeksi.
- ▶ Aneurysman kasvuun voidaan vaikuttaa COX 2 -entsyymien salpaamisella tulehduskipulääkkein tai tavanomaisella ASA-lääkityksellä.
- ▶ Protect-U-monikeskustutkimuksessa selvitetään riskitekijöiden hallinnan ja ASA-lääkityksen tehoa pienen vuotoriskin aivovaltimoaneurysmien kasvun estämisessä.

opistollisen sairaalaan aivovaltimoaneurysma- rekisteristä tunnistettujen, aneurysman vuoski seurantaan jääneiden potilaiden joukossa todettiin jopa noin puolet pienempi aneurysman kasvutaipumus niillä potilailla, jotka olivat käyttäneet COX 2 -selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä tai muita, tavanomaisempia tulehduskipulääkkeitä (**KUVA 3**) (27).

Protect-U-lääkehoitotutkimus – uuden aikakauden alku. Maailman suurimmasta vuotamattomien aneurysmien seurantatutkimuksesta (ISUIA) (joskin takautuvan analyysin tuloksena) saadut viitteet ASA:n aivovaltimoaneurysman kasvua vähentävästä vaikutuksesta ovat herättäneet neurokirurgiyhteisössä mielenkiintoa (25,28,29). Ajatus aivovaltimoaneurysmaa stabiloivan ja vuotoriskiä vähentävän lääkehoidon tarpeellisuudesta ei ole uusi, mutta nyt ensimmäistä kertaa on saatu näyttöä kliiniseen käyttöön kiistatta soveltuvan ja turvalliseksi todetun lääkeaineen mahdollisesta tehosta myös aivovaltimoaneurysman kasvuun.

Myös tulehduskipulääkkeet on kliinisessä käytössä todettu turvalliseksi, mutta riskeiltään ja haittavaikutuksiltaan ASA on kuitenkin niitäkin suotuisampi, etenkin pitkäaikaisessa käytössä. ASA:kaan ei ole täysin haitaton. Niinpä ensimmäisen aivovaltimoaneurysman kasvua ja sitä kautta vuotoriskiä vähentämään pyrkivän satunnaistetun kontrolloidun lääkehoito-



KUVA 3. Tulehduskipulääkkeiden vaikutus aivovaltimoaneurysman kasvuun KYS:n potilasaineistossa. Seurantaan jääneistä vuotamattomana todetuista 350 aneurysmasta merkittävästi pienempi osa kasvoi, jos potilaat (A) käyttivät tulehduskipulääkkeitä ja ennen kaikkea, jos he käyttivät COX 2 -selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä (B). Tulokset on julkaistu European Stroke Organization -järjestön kokouksessa (27).

tutkimuksen testattavaksi lääkeaineeksi on valikoitunut ASA. Tässä Protect-U-nimellä kulkevassa monikansallisessa eurooppalaisvetoisessa tutkimuksessa pyritään samalla varmistamaan verenpaineen hoidon riittävyys (30). Potilaat myös vieroitetaan samanaikaisesti tupakasta.

Vaikka Protect-U ei välttämättä ratkaise vuotamattomien aivovaltimoaneurysmien hoidon ongelmia lopullisesti tai varmastikaan ole viimeinen sana aivovaltimoaneurysmien lääkeshoidossa, se on historiallinen askel kohti uuden aikakauden alkua. Viimeinkin aivovaltimoaneurysmien lääkehoitovaihtoehtoa tutkitaan kliinisissä koeasetelmissä, ja se on mahdollisesti tulevaisuudessa osa kliinistä käytäntöä.

Protect-U käynnistyy Suomessa kevään 2022 aikana TAYS:n ja KYS:n neurokirurgian klinikoiden vetämänä ja kaikkien viiden yliopistosairaalan neurokirurgian klinikoiden yhteisenä projektina. Samalla käynnistyy tutkimukseen liittyvä Protect-Finns-alahanke, jossa pyritään testaamaan suomalaisessa vuotamattomien aivovaltimoaneurysmien seurantakohortissa uusien kasvu- ja vuotoriskiä ennustavien diagnostisten työkalujen soveltuvuutta kliiniseen päätöksentekoon. Protect-U:n käynnistymisen jälkeen alkoi Kiinassa vastaavanlainen lääkehoi-

tokoe, josta kiinalaiset kollegat ovat hiljattain raportoineet positiivisia tuloksia (31).

Lopuksi

Osaan vuotamattomana todetuista aivovaltimoaneurysmista saattaisi riittää kasvua hillitsevä lääkehoito yhdistettynä riskitekijöiden hyvään hoitoon. Lääkehoitovaihtoehdon tulo kliniseen käyttöön todennäköisesti vähentää kajoavien hoitotoimenpiteiden aiheuttamia haittoja, mikä tarjoaa tulevaisuudessa osalle potilaista aiempaa helpomman vaihtoehdon. Keväällä 2022 Suomessa alkava Protect-U-lääketutkimus on ensimmäinen askel tähän suuntaan. ■

JUHANA FRÖSEN, LT, professori, ylilääkäri
Neurokirurgian klinikka, Tampereen yliopisto ja Tampereen yliopistollinen sairaala

ANTTI LINDGREN, LT, dosentti, neurokirurgian erikoislääkäri
Neurokirurgian klinikka ja kuvantamiskeskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

KIRJALLISUUTTA

1. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, ym. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:626–36.
2. Korja M, Lehto H, Juvela S, ym. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology* 2016;87:1118–23.
3. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke* 2014;45:1958–63.
4. Frösen J, Lindgren A. Letter by Frösen and Lindgren regarding article, "treatment scoring of unruptured intracranial aneurysms". *Stroke* 2019;50:e337.
5. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, ym. Cause-specific mortality of 1-year survivors of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2013;80:481–6.
6. Karamanakos PN, von Und Zu Fraunberg M, Bendel S, ym. Risk factors for three phases of 12-month mortality in 1657 patients from a defined population after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2012;78:631–9.
7. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010;41:e519–36.
8. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2011;10:349–56.
9. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, ym. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:42–8.
10. Naggara ON, Lecler A, Oppenheim C, ym. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses. *Radiology* 2012;263:828–35.
11. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, ym. International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103–10.
12. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, ym. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012;366:2474–82.
13. Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, ym. Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology* 2013;269:258–65.
14. Lindgren AE, Koivisto T, Björkman J, ym. Irregular shape of intracranial aneurysm indicates rupture risk irrespective of size in a population-based cohort. *Stroke* 2016;47:1219–26.
15. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol* 2016;12:699–713.
16. Gondar R, Gautschi OP, Cuony J, ym. Unruptured intracranial aneurysm follow-up and treatment after morphological change is safe: observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1277–82.
17. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, ym. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014;13:59–66.
18. Sundström J, Söderholm M, Söderberg S, ym. Risk factors for subarachnoid haemorrhage: a nationwide cohort of 950 000 adults. *Int J Epidemiol* 2019;48:2018–25.
19. Bakker MK, van der Spek RAA, van Rhenen W, ym. Genome-wide association study of intracranial aneurysms identifies 17 risk loci and genetic overlap with clinical risk factors. *Nat Genet* 2020;52:1303–13.
20. Frösen J, Cebal J, Robertson AM, ym. Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus* 2019;47:E21.
21. Robertson AM, Duan X, Aziz KM, ym. Diversity in the strength and structure of unruptured cerebral aneurysms. *Ann Biomed Eng* 2015;43:1502–15.
22. Aoki T, Kataoka H, Shimamura M, ym. NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation* 2007;116:2830–40.
23. Aoki T, Frösen J, Fukuda M, ym. Prostaglandin E2-EP2-NF-kB signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms. *Sci Signal* 2017;10:eaah6037.
24. Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, ym. PGE(2) -EP(2) signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-kB. *Br J Pharmacol* 2011;163:1237–49.
25. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, ym. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* 2011;42:3156–62.
26. Zanaty M, Roa JA, Nakagawa D, ym. Aspirin associated with decreased rate of intracranial aneurysm growth. *J Neurosurg*, julkaistu verkossa 29.10.2019. DOI: 10.3171/2019.6.JNS191273.
27. Frösen J, Björkman J, Ollikainen E, ym. Use of COX-2 inhibitor medication reduces the progression of intracranial aneurysms in patients. *European Stroke Conference - ESC 26.5.2017* Berliini, Saksa.
28. Tymianski M. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* 2011;42:3003–4.
29. Loch Macdonald R. Aspirin—another type of headache it prevents. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000111.
30. Vergouwen MD, Rinkel GJ, Algra A, ym. Prospective randomized open-label trial to evaluate risk factor management in patients with unruptured intracranial aneurysms: Study protocol. *Int J Stroke* 2018;13:992–8.
31. Weng JC, Wang J, Li H, ym. Small unruptured aneurysms study group. Aspirin and growth of small unruptured intracranial aneurysm: results of a prospective cohort study. *Stroke* 2020;51:3045–54.
32. Pyysalo MJ, Pyysalo LM, Pessi T, ym. The connection between ruptured cerebral aneurysms and odontogenic bacteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1214–8.
33. Hallikainen J, Keränen S, Savolainen J, ym. Role of oral pathogens in the pathogenesis of intracranial aneurysms: review of existing evidence and potential mechanisms. *Neurosurg Rev* 2021;44:239–47.
34. Hallikainen J, Lindgren A, Savolainen J, ym. Periodontitis and gingival bleeding associate with intracranial aneurysms and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2020;43:669–79.
35. Pyysalo M, Hallikainen J, Pyysalo L, ym. Aivovaltimoaneurysmat ja suun terveyst. *Duodecim* 2021;137:729–36.