

**KAJOAVAN TOIMENPITEEN YHTEYDESSÄ OTETTUJEN AI-  
VOBIOPSIIDEN KÄYTTÖ AIVOVERENVUODON ETIOLOGIAN  
SELVITTÄMISESSÄ JA AIVOJEN AMYLOIDISUONISAIRAUDEN  
DIAGNOSOINNISSA**

**Systemaattinen kirjallisuuskatsaus**

Johanna Peltokangas

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / neurokirurgia

15. elokuuta 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

PELTOKANGAS, JOHANNA E.: Kajoavan toimenpiteen yhteydessä otettujen aivobiopsioiden käyttö aivoverenvuodon etiologian selvittämisessä ja aivojen amyloidisuonisairauden diagnosoinnissa: Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetutkielma, 44 sivua, 6 liitettä (5 sivua)

Tutkielman ohjaajat: LT Olli-Pekka Kämäräinen; professori Ville Leinonen

Elokuu 2019

Asiasanat: aivoverenvuoto, aivojen amyloidisuonisairaus, biopsia

Aivohalvaukset ovat maailmanlaajuisesti suuri kansanterveydellinen ongelma. Noin 15-25 % aivohalvauksista on kallonsisäisiä verenvuotoja ja näistä noin 75 % aivoverenvuotoja. Aivoverenvuotojen kuolevuuslukemat ovat korkeat, joten olennaista on niiden ennaltaehkäisy riskitekijöihin vaikuttamalla. Aivojen amyloidisuonisairaus on ryhmä keskushermoston verisuonisairauksia, jotka altistavat herkästi uusiutuville aivoverenvuodoille. Yleisin aivojen amyloidisuonisairauden muoto on satunnaisesti ilmenevä  $\beta$ -amyloidin aiheuttama amyloidisuonisairaus, jonka ilmaantuvuus kasvaa iän myötä. Aivojen amyloidisuonisairauden todennäköisyyttä voidaan arvioida histopatologisten, kuvantamis- ja laboratoriolöydösten sekä potilaan kliinisten tietojen perusteella erilaisten kriteeristöjen mukaan, mutta aivojen amyloidisuonisairauden varma diagnoosi voidaan asettaa vasta ruumiinavauksessa tehtävien löydösten perusteella. Aivojen amyloidisuonisairaudelle ei ole löydetty lääkkeellistä tai muutakaan hoitoa, joten hoitokeinoja ovat toistaiseksi vain sen mahdollisten liittämissäilymisen ja muiden aivoverenvuotojen riskitekijöiden ehkäisy ja hoito. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin olemassa olevan kirjallisuuden avulla sitä, onko aivoverenvuotopotilailta otettu aivobiopsioita kajoavan neurokirurgisen operaation yhteydessä, sekä sitä, onko näitä näytteitä hyödynnetty aivoverenvuodon varhaisdiagnostiikassa, kuten aivojen amyloidisuonisairauden diagnosoinnissa. Toteutetun kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan todeta, että:

1) Aivoverenvuodon saaneiden potilaiden aivokudosnäytteiden keräämisestä vuodon etiologian selvittämiseksi on julkaistu vähän tutkimusta (5 artikkelia). Kaikissa näissä analyysiin jäljelle jääneissä artikkeleissa kajoava neurokirurginen toimenpide, jossa kudospaljojen käyttöön näytteenä, oli verihyytymän poisto. Toisin sanoen kirjallisuushaussa ei löytynyt yhtään tutkimusta siitä, että aivoverenvuodon saaneilta potilailta olisi kerätty kudospaljoja esimerkiksi aivopainemittarin asettamisen yhteydessä.

2) Kudospaljojen histopatologinen ja immunohistokemiallinen analyysi auttaa aivoverenvuodon etiologian selvittämisessä ja potilaan jatkohoidon suunnittelussa. Erillisen biopsian ottaminen aivokudoksesta lisää vuodon etiologian selviämisen todennäköisyyttä verrattuna pelkkien poistetun hyytymän mukana mahdollisesti tulleiden kudospaljojen käyttöön näytteenä.

3) Erillisen aivobiopsian ottaminen aivoverenvuodon saaneelta potilaalta kajoavan hoitotoimenpiteen yhteydessä ei vaikuta lisäävän potilaan alttiutta leikkauskomplikaatioille, kuten uudelle verenvuodolle, riippumatta siitä, onko hänellä biopsiassa todettavissa aivojen amyloidisuonisairautta vai ei. Kirjallisuuden perusteella biopsioiden keräämistä aivoverenvuodon saaneilta potilailta kajoavan toimenpiteen yhteydessä on siis tutkittu aiemmin, eikä näytteenotosta vaikuta olevan haittaa potilaalle, vaan voi sen sijaan auttaa vuodon etiologian selvittämisessä. Systemaattinen aivobiopsioiden kerääminen biopankkiin voi jatkossa tarjota arvokasta materiaalia aivoverenvuotojen aiheuttajiin, kuten aivojen amyloidisuonisairauteen, liittyvää tutkimusta varten.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences  
School of Medicine  
Medicine

PELTOKANGAS, JOHANNA E.: Use of brain biopsies collected during invasive procedures in determining the etiology of cerebral hemorrhage and diagnosing of cerebral amyloid angiopathy: Systematic review

Thesis, 44 pages, 6 appendixes (5 pages)

Tutors: Olli-Pekka Kämäräinen, MD, PhD; Ville Leinonen, professor

August 2019

Keywords: cerebral hemorrhage, cerebral amyloid angiopathy, biopsy

Strokes are a large public health issue globally. Around 15-25 % of strokes are intracranial hemorrhages and of those around 75 % are cerebral hemorrhages. Cerebral hemorrhages have high fatality rates which is why it is essential to prevent them by affecting risk factors. Cerebral amyloid angiopathy is a group of central nervous system angiopathies which expose to easily recurrent cerebral hemorrhages. Most common form of cerebral amyloid angiopathy is sporadic cerebral amyloid angiopathy caused by  $\beta$ -amyloid. Its incidence increases with age. The probability of cerebral amyloid angiopathy can be estimated based on histopathological, radiological and laboratory tests and the clinical information of the patient according to various criteria but definite diagnosis of cerebral amyloid angiopathy can't be set until based on findings made in an autopsy. No pharmacological or other type of treatment has been discovered for cerebral amyloid angiopathy so for the time being only options for treatment are to prevent and treat the possible effects related to it and other risk factors of cerebral hemorrhage. In this study we examined existing literature to determine whether brain biopsies have been collected from patients with cerebral hemorrhage during an invasive neurosurgical procedure and whether these samples have been used in early diagnostics of cerebral hemorrhage, for example to diagnose cerebral amyloid angiopathy. Based on the review of literature, it can be stated that:

1) Only few studies have been published on brain tissue sample collection on patients with cerebral hemorrhage to examine the etiology of the bleed (5 articles). In all these articles left for the analysis the invasive neurosurgical procedure in which the tissue samples had been collected in had been evacuations of the hematoma. In other words, the search of literature resulted no studies on tissue sample collection during for example the installment of an intracranial pressure monitor on patients with cerebral hemorrhage.

2) Histopathological and immunohistochemical analysis of tissue samples helps to determine etiology of cerebral hemorrhage and to plan follow-up treatment of the patient. Collection of a separate biopsy of brain tissue increases the probability of determining etiology of the bleed compared to the use of only pieces of tissue possibly received with the evacuated hematoma as samples.

3) Collection of a separate brain biopsy during an invasive procedure on a patient with cerebral hemorrhage doesn't seem to increase the risk of surgical complications, such as a rebleed, regardless of whether there's evidence of cerebral amyloid angiopathy in the patient's biopsy or not. Thus, based on literature, biopsy collection during invasive procedures on patients with cerebral hemorrhage has been previously studied and sampling does not seem to harm the patient but can instead help in determining etiology of the bleed. Systematic collection of brain biopsies to a biobank can in the future offer valuable material for research on causes of cerebral hemorrhages, such as cerebral amyloid angiopathy.

## Sisältö

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | JOHDANTO.....                           | 5  |
| 1.1   | Aivoverenvuoto .....                    | 5  |
| 1.2   | Aivojen amyloidisuonisairaus .....      | 8  |
| 1.2.1 | Patofysiologia ja -geneesi.....         | 8  |
| 1.2.2 | Histopatologia ja immunohistokemia..... | 10 |
| 1.2.3 | Ilmaantuvuus ja riskitekijät .....      | 11 |
| 1.2.4 | Diagnoosi ja luokittelu .....           | 12 |
| 1.2.5 | Hoito.....                              | 16 |
| 1.3   | Tutkimuksen tavoite .....               | 17 |
| 2     | AINEISTO JA MENETELMÄT .....            | 19 |
| 3     | TULOKSET .....                          | 21 |
| 4     | POHDINTA .....                          | 24 |
| 4.1   | Johtopäätökset .....                    | 24 |
| 4.2   | Hakustrategia .....                     | 27 |
| 4.3   | Tutkimustrendit .....                   | 26 |
| 4.4   | Analyysin luotettavuus .....            | 28 |
| 4.5   | Lopuksi .....                           | 30 |
|       | LÄHTEET.....                            | 31 |
|       | LIITTEET.....                           | 40 |
|       | LIITE 1: Kuvio 1 .....                  | 40 |
|       | LIITE 2: Kuva 1 .....                   | 41 |
|       | LIITE 3: Kuva 2.....                    | 42 |
|       | LIITE 4: Kuvio 2 .....                  | 42 |
|       | LIITE 5: Kuva 3.....                    | 43 |
|       | LIITE 6: Taulukko 1 .....               | 44 |

# 1 JOHDANTO

Aivohalvauksessa aivokudosta tuhoutuu nopeasti aivoverenkierron häiriön seurauksena (1). Häiriö voi johtua joko aivoinfarktista (aivovaltimon tukos, aivoveritulppa) (75–85 %) tai verenvuodosta (15–25 %) (1-3). Aivoveritulppien pääasiallisia aiheuttajia ovat kaula- ja kallon sisäisten valtimoiden ateroskleroosi sekä mikroangiopatia ja sydänperäiset emboliat (3). Verenvuodoista noin 75 % on aivokudoksen verenvuotoja (FinMeSH-termi aivoverenvuoto; MeSH-termi cerebral hemorrhage ja englanniksi myös intracerebral hemorrhage (ICH)) ja noin 25 % lukinkalvonalaisia vuotoja (FinMeSH-termi lukinkalvonalainen verenvuoto, suomeksi myös subaraknoidaalivuoto (SAV); MeSH-termi subarachnoid hemorrhage) (2,4). SAV-tapauksissa syynä on useimmiten puhjennut aivovaltimoaneurysma (5).

Aivohalvaukset ovat maailmanlaajuisesti suuri kansanterveydellinen ongelma: Maailman terveysjärjestö WHO:n tilastojen mukaan aivohalvauksiin kuolee vuosittain lähes 6 miljoonaa ihmistä ja kyseessä on maailman toiseksi yleisin kuolinsyy. 2000-luvun aikana aivohalvauksista aiheutuneet kuolemat ovat lisääntyneet. WHO:n tilastojen mukaan aivohalvauksilla on suurin merkitys kuolleisuuteen niissä maissa, joissa tulotaso on ylempää keskitasoa (6). Vuonna 2009 julkaistussa laajassa katsausartikkelissa todettiin, että vuosien 1970–2008 aikana korkean tulotason maissa aivohalvausten ilmaantuvuus on laskenut 42 %, mutta matalan ja keskitason tulotason maissa ilmaantuvuus on kasvanut 100 % (7). Suomessa aivohalvauksia esiintyy vuosittain noin 24 000 (8), ja niistä aiheutuu yli 500 miljoonan euron kustannukset (9). Ensi kertaa aivohalvauksen sairastaneen hoitamiseen kuluu ensimmäisen vuoden aikana sairastumisesta kymmeniä tuhansia euroja, josta yli puolet koostuu akuuttivaiheen ja siihen liittyvän kuntoutusjakson kustannuksista (10).

## 1.1 Aivoverenvuoto

Aivoverenvuoto on tila, jossa aivovaltimon seinämään tulee reikä ja verta virtaa nopeasti aivokudokseen. Verimassa syrjäyttää tilaa aivokudokselta, mikä aiheuttaa paikallisesti kudospaineen nousua, aivokudoksen muodon muuttumista ja aivon osien siirtymiä, estäen kudoksen normaalin toiminnan. Vuodon tyrehdyttyä potilaalle kehittyy vielä päivien ja jopa viikkojen ajan aivoissaan olevien verihyytymien ja hyytymistekijöiden seurauksena sekundaarisia aivovammoja kuten inflammaatiota, aivoödeemaa, apoptoosia ja veri-aivoesteen häiriöitä. ICH voi vuotopaikasta ja vuotavan suonon koosta riippuen aiheuttaa moninaisia oireita, kuten vähitellen kehittyviä yleisoireita: päänsärkyä, pahoinvointia ja tajunnantason laskua; tai äkillisesti alkavia

ja nopeasti kehittyviä neurologisia oireita: raajojen toispuoleisia toimintahäiriöitä, puheen tuoton vaikeutumista ja tuntehäiriöitä (esimerkiksi puutumista). Aivokammioiden lähellä sijaitessaan vuoto voi levitä aivokammioihin ja jopa lukinkalvonalaan tilaan, ja häiritä aivo-selkäydinnesteen kiertoa (11).

Spontaani ei-traumaattinen ICH on aivoinfarktin jälkeen toiseksi yleisin aivohalvauksen muoto (noin 15–30 % aivohalvauksista (11) eli noin 2 miljoonaa aivoverenvuotoa vuosittain (12)) ja siihen liittyvät kuolevuuden lukemat ovat maailmanlaajuisesti huonoja (7,13). Aivoverenvuotopotilaan ennusteeseen vaikuttavat monet muuttujat, kuten vuodon suuruus, potilaan ikä, tajunnan taso (Glasgow Coma Scale (GCS) -pisteet) sekä pulssi- ja verenpaine. Vuonna 2000 julkaistun katsausartikkelin mukaan spontaanin ei-traumaattisen ICH:n kuolevuus on pääsääntöisesti 40–50 % (14), mikä tekee siitä tappavimmin aivohalvausmuodon (11). Aivoverenvuotojen kuolevuus on laskenut, mutta erityisesti matalan ja keskitason tulotasojen maissa kuolevuus on tutkimuksesta ja alueesta riippuen edelleen lähes 50 % ja jopa 25 % korkeampi kuin korkean tulotason maissa (7). Aivoverenvuotoihin kuolee 30 päivän sisällä tapahtumasta noin 40 % potilaista (15), ja potilaat ovat tämän jälkeenkin kontrolliryhmään verrattuna suuremmassa riskissä kuolla (15,16). Eloön jääneiden potilaiden toimintakyky vuodon jälkeen on huono, ja suuri osa heistä ei enää pysty elämään itsenäisesti: 6 kk vuodon jälkeen vain noin 20 % eloonjääneistä elää itsenäisesti (12). Korkean kuolevuuden vuoksi paras tapa vähentää ICH:n kuolleisuutta onkin pyrkiä vähentämään tapausten ilmaantuvuutta hoitamalla riskitekijöitä, kuten verenpainetautiä (15).

Aivoverenvuodot voidaan luokitella primaarisiksi tai sekundaarisiksi. ICH on sekundaarinen silloin, kun sen on aiheuttanut diagnosoitavissa oleva anatominen verisuonivamma tai hyytymishäiriön aiheuttaja (11). Tärkein aivoverenvuodoille altistava riskitekijä on kohonnut verenpaine (14,15), jonka on todettu heikentävän aivojen arteriolien seinämiä ja aiheuttavan mikroaneurysmia (11). Verenpainetaudin ja ICH:n syy-yhteys on todettu jo yli 30 vuotta sitten tehdyssä tutkimuksessa, jossa verenpainetautiä sairastavien riski saada aivoverenvuoto oli 3.9-kertainen verrattuna niihin, joilla ei ollut verenpainetautiä (17). Tuoreemmassa, vuonna 2003 tehdyssä meta-analysissä riskin todettiin olevan 3.68-kertainen (18). Toinen tärkeä aivoverenvuodoille altistava riskitekijä on korkea ikä. Muun muassa vuonna 2010 julkaistussa meta-analysissä ICH:n ilmaantuvuuden todettiin kasvavan iän myötä siten, että jokaista 100 000 henkilövuotta kohden korkeintaan 44-vuotiailla aivoverenvuotoja ilmaantui keskimäärin 1,9 tapausta; 45–54-vuotiailla 19,1; 55–64-vuotiailla 36,5; 65–74-vuotiailla 77,1; 75–84-vuotiailla

136,9 ja vähintään 85-vuotiailla 196,0 tapausta. Tämä ICH:n ilmaantuvuuden nousu iän myötä on esitetty kuviossa 1 (Liite 1). Alle 44-vuotiaiden riski saada ICH on 0,1-kertainen 45–54-vuotiaiden riskiin verrattuna, kun taas 55–64-vuotiailla riski on 45–54-vuotiaisiin verrattuna 1,8-kertainen, 65–74-vuotiailla 3,8-kertainen, 75–84-vuotiailla 6,8-kertainen ja vähintään 85-vuotiailla 9,6-kertainen (15). Kohonneen verenpaineen ja korkean iän lisäksi ICH:n riskiä on todettu lisäävän miessukupuoli, tummaihoisuus, tupakointi, runsas alkoholin käyttö ja verisuonten rakennetta heikentävä aivojen amyloidisuonisairaus (englanniksi cerebral amyloid angiopathy (CAA)). Lisäksi sekundaarisen ICH:n riskiä on todettu nostavan hetkellisesti verenpainetta kohottavien huumeiden (kuten amfetamiinin tai kokaiinin) käyttö, antikoagulaatio esimerkiksi lääkityksen seurauksena, verihiutaleiden toimintahäiriö, aivokasvaimet sekä jo todetut aivojen verisuonivammat, kuten valtimo-laskimoepämuodostumat ja kavernoottiset hemangiomat (2,11,15,18). Primaarisista aivoverenvuodoista CAA:n on todettu aiheuttavan noin 20 % (11) ja näiden olevan erityisesti lohkoververenvuotoja, jotka sijaitsevat usein valkoisen ja harmaan aineen rajalla syvien aivo-osien sijaan (2,19). Mikroangiopatioihin, kuten aivojen amyloidisuonisairauteen, liittyvien aivoverenvuotojen on todettu olevan herkkiä uusiutumaan (19,20).

Aivoverenvuotoja on perinteisesti pidetty neurokirurgisesti hoidettavana tilana, mutta vuonna 2005 julkaistun yli 1000 potilaan satunnaistetun kansainvälisen STICH-tutkimuksen (Surgical Trial for Intracerebral Hemorrhage) mukaan spontaanin ICH:n saaneiden potilaiden ennustetta ei parantanut akuutissa vaiheessa suoritettu kirurginen hoito verrattuna pelkkään konservatiiviseen hoitoon (21). Vuonna 2013 julkaistun jatkotutkimuksen (STICH II) tulosten mukaan varhainen kirurginen hoito ei kuitenkaan lisännyt kuolevuutta tai vammautumista, vaan sen sijaan saattaa hieman lisätä potilaan mahdollisuuksia jäädä henkiin (22). Tutkimustulosten arviointiin vaikuttaa kuitenkin se, että kyseisistä tutkimuksista oli jätetty pois ne potilaat, joiden arvioitiin tarvitsevan kirurgista hoitoa hengenpelastavana toimenpiteenä. Suhtautuminen ICH:n kirurgiseen hoitoon on yhä kaksijakoista ja potilaskohtainen harkinta on olennaista (11,23). Kirurgisten hoitomuotojen osalta tutkimusta on viime aikoina tehty liittyen kraniotomiaan ja sen yhteydessä tehtävään hematooman poistoon sekä endoskooppiseen 'minimally invasive' hyytymäaspiraatioon liuotushoidolla tai ilman (12). Akuutin ICH:n konservatiivisiin hoitokeinoihin kuuluvat (kallonsisäisen) verenpaineen hallinta, antikoagulaation kumoaminen ja epileptisten kohtausten ehkäiseminen (11). Tutkimusta on tehty viime aikoina myös hyytymistekijä VIIa:n käyttöön liittyen (12).

## 1.2 Aivojen amyloidisuonisairaus

### 1.2.1 Patofysiologia ja -geneesi

Aivojen amyloidisuonisairaus (tunnetaan suomeksi myös termillä aivojen amyloidiangiopatía ja englanniksi cerebral amyloid angiopathy -termin lisäksi termeillä cerebral congophilic angiopathy, dysphoric angiopathy ja cerebrovascular amyloidosis) on heterogeeninen ryhmä biokemiallisesti ja geneettisesti moninaisia keskushermoston angiopatioita, eli verisuonisairauksia, joissa aivoverisuonten seinämistä sileän lihaksen proteiineja korvautuu seinämiin kertyvillä amyloidiproteiineilla (24-26). Erilaisia ihmisessä amyloideiksi kertymään kykeneviä proteiini-rakenteita tunnetaan lähes 30 erilaista, ja nämä voivat amyloidityypin ja ilmenemispaikan mukaan aiheuttaa systeemisesti tai paikallisesti ilmeneviä sairauksia (26-28). Keskushermostossa esiintyviksi ja CAA:ta aiheuttaviksi on kuitenkin todettu tähän mennessä liittyvän vain seitsemää eri amyloidiproteiinia ( $\beta$ -amyloidi ( $A\beta$ ), kystatiini (ACys), prioniproteiini (APrP), ABri/ADan-proteiini, transtyretiini (ATTR), gelsoliini (AGel) ja immunoglobuliinin kevytketjuamyloidi (AL)). Näistä yleisin ja ikääntymiseen sekä Alzheimerin tautiin liittyvä on satunnaisesti ilmenevä (englanniksi 'sporadic')  $A\beta$ -tyypin CAA (28,29), jota tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee. Muut, perinnölliset CAA:n ilmenemismuodot ovat yleensä familiaalisuuden myötä harvinaisia ja lisäksi vakavampia ja nuoremmalla iällä ilmeneviä (26). Erilaisten aivojen amyloidisuonisairausten muotojen on todettu ICH:n lisäksi aiheuttavan aivoinfarkteja, leukoencefalopatiaa, keskushermoston vaskuliittia ja dementiaa (25,26,29-31).

Satunnaisesti ilmenevässä  $A\beta$ -tyypin CAA:ssa patologiseen prosessiin voi osallistua samanaikaisesti  $\beta$ -amyloidin lisäksi useitakin mainituista amyloidiproteiineista sekä myös muita proteiineja (29). Vaskulaaristen amyloidien lisäksi  $\beta$ -amyloidiproteiineja voi esiintyä myös aivoparenkyymien plakkeina (25), joiden on sittemmin todettu aiheuttavan aivoverenkiertohäiriöiden sijaan suoraviivaisemmin dementiaan johtavia muutoksia (32). Kaikki  $\beta$ -amyloidit (vaskulaari- ja plakkiamyloidit) muodostuvat samasta prekursoriproteiinista (amyloid- $\beta$  precursor protein ( $A\beta$ PP)), jota ihmisellä syntetisoidaan ainoastaan kromosomissa 21 kertaalleen esiintyvistä geenistä (33-35). Amyloidien lopullisessa rakenteessa on kuitenkin eroja muun muassa aminohappopoketjujen pituudessa: parenkyymiplakkien on todettu koostuvan etenkin 42–43 aminohaposta ( $A\beta$ 42), kun taas vaskulaarisissa amyloideissa aminohappoja on pääsääntöisesti 39–40 ( $A\beta$ 40) (32-36). Näiden lyhyemmistä aminohappoketjuista koostuvien proteiinien on arveltu muodostavan kertymiä pidemmistä ketjuista koostuvia proteiineja heikommin, ja kulkeutuvan helpommin aivoparenkyymistä verisuoniin ja niiden kalvoihin (32,37). Vaskulaarisissa muodoissa  $\beta$ -



amyloidia esiintyy useimmiten aivokuoren ja -kalvojen pienten valtimoiden ja arteriolien keskikalvossa (*tunica media*), mutta niitä voi esiintyä myös aivojen keskikokoisissa valtimoissa, suonten ulkokalvossa (*tunica adventitia*), venuleissa ja kapillaarien tyvikalvossa (25,38,39). CAA:n vaskulaariset amyloidiplakit aiheuttavat aivoverenvuotojen lisäksi muuntyyppisiä aivohalvauksia sekä iskeemis- että verenvuotoperäisten mekanismien kautta. Sileän lihaksen korvautuessa amyloidiproteiinilla verisuonen toiminta häiriintyy, mikä altistaa krooniselle leukoenkefalopatiale ja aivokuoren mikroinfarkteille ja sitä kautta aivokudoksen hapenpuutteelle. Verisuonten toimintahäiriö altistaa myös aivokuoren mikroverenvuodoille, aivokuoren pinnallisen sideroosin muodostumiselle ja lukinkalvonalaisille verenvuodoille. Vaskulaariset plakit voivat myös saada aikaa kehon immuunireaktion ja aivoverisuonten inflammaatiota, joka voi aiheuttaa aivohalvauksille altistavaa subakuuttia leukoenkefalopatiaa. Nämä lyhyemmistä amyloidiproteiineista aiheutuvat aivohalvaukset lisäävät entisestään potilaan alttiutta sairastua dementiaan varsinaisten pidemmistä amyloidiproteiineista koostuvien Alzheimerin tautiin liittyvien aivoparenkyymi-plakkien lisäksi. Satunnaisesti ilmenevään CAA:han liittyvien häiriöiden patofysiologiaa on esitetty kuvassa 1 (Liite 2). (32)

Ensimmäisen kerran keskushermoston verisuonten amyloidikertymiä (ja Alzheimerin taudin patologiaa) kuvaili jo vuonna 1909 Ooppelheim (26,40,41). Vuonna 1938 julkaistiin ensimmäinen amyloideja käsittelevä artikkeli (Scholz), jossa keskityttiin nykyisin CAA:na tunnettuihin aivoverenkierron poikkeavuuksiin (26,42). Sittenmin vuonna 1954 Pantelakis havaitsi aivojen amyloidisuonisairauteen liittyvien amyloidien ilmenemisen rajoittuvan verisuonten keskikalvoon sen sijaan, että amyloidia olisi esiintynyt myös ympäröivässä parenkyymikudoksessa. Lisäksi hän kuvasi jo tuolloin monia olennaisia CAA:n kliinisiä ja histopatologisia piirteitä: amyloidien taipumuksen kertyä juuri aivokalvojen ja (pikku-)aivokuoren pieniin valtimoihin ja kapillaareihin; amyloidien taipumuksen kertyä aivojen takaosiin; valkoisen aineen värjäntymättömyyden; yhteyden korkeaan ikään ja dementiaan; riippumattomuuden verenpaine- ja valtimonkovettumistaudeista; sekä riippumattomuuden muiden elinten amyloidoosista (26,41,43). Seuraavien 20 vuoden aikana julkaistiin lukuisia tapauselostuksia, joissa spekulointiin CAA:n ja aivolohkon verenvuotojen yhteyttä. Vuonna 1979 Okazaki tutkijaryhmineen julkaisi seminaariartikkelin 23 aivojen amyloidisuonisairauspotilaasta, joista monilla oli esiintynyt useita lohkoververenvuotoja, ja näiden aiheuttajana aivojen amyloidisuonisairauden patologiaksi sopivia verisuonimuutoksia, ja täten päätteli CAA:n olevan huomattava lohkoververenvuodoille altistava tekijä (26,41,44). 1980-luvulla julkaistujen tutkimusten myötä aivojen amyloidisuonisairauteen liittyvien aivoverenvuotojen todettiin olevan usein lisäksi lukuisia ja/tai toistuvia (45-52).

Nykyään CAA:n patogeneesistä on olemassa kolme hypoteesia: valumishypoteesi, jonka mukaan amyloidikertymät johtuvat perivaskulaarisen tilan huonosta amyloidin valumisesta, jolloin amyloidia lopulta kertyy tälle valumisreitille; systeeminen hypoteesi, jonka mukaan keskushermostossa havaittavat amyloidikertymät olisivat reseptorivälitteisesti veri-aivoesteen läpi kulkeutuneita alun perin systeemisiä A $\beta$ -proteiineja; ja verisuonen seinämä -hypoteesi, jonka mukaan aivovaltimoiden keskikalvon sileän lihaksen solut tuottavat A $\beta$ -proteiinia. Näistä valumishypoteesi on laajimmin kannatettu, sillä muita hypoteeseja vastaan puhuu se, että amyloidikertymien on todettu ilmenevän erityisesti pienissä verisuonissa ja erityisesti valtimoissa (41,53). Verisuonissa amyloidia kertyy ensin sileiden lihassolujen ympärille keskikalvon abluminaaliseen osioon. Kertymisen jatkuessa sileät lihassolut tuhoutuvat ja verisuonen rakenne häiriintyy johtaen kaksoislumenin, mikroaneurysmien, sidekudosnekroosin ja perivaskulaaristen vuotojen muodostumiseen. Lisäksi vapaiden A $\beta$ -proteiinien on todettu aiheuttavan vasokonstriktiota, vähentynyttä aivojen verenvirtausta, heikentynyttä vaikutusta endoteelivaikutteisille vasodilataattoreille ja heikentynyttä aivojen autoregulaatiota (41,54,55). Vaikka nykyään CAA:n patogeneesi tunnetaan jo paremmin ja sen tunnistamiseen on kehitetty suhteellisen luotettavia kliinisiä ja diagnostisia keinoja, on CAA:n ehkäisemiseen ja hoitoon yhä erittäin vähän vaihtoehtoja (26).

### 1.2.2 Histopatologia ja immunohistokemia

Amyloidi on määritelmänsä mukaan *in vivo* esiintyvää  $\beta$ -laskostunutta proteiinikertymää, jonka voi erottaa ei-amyloidisesta kertymästä mikroskoopilla tarkasteltuna amyloidille tyypillisestä säikeisestä rakenteesta, röntgensäteilyyn perustuvalla kuvantamisella amyloidille tyypillisestä diffraktiotavasta ja histologisilla värjäyksillä, erityisesti kongopunavärjäyksellä, jossa hapan diatsoväri kiinnittyy vetysidoksilla amyloidiin (27,28,50,56,57). Värjäntynyt amyloidi näkyy tällöin polarisoidulla valolla katsottaessa omenanvihreänä (28). Lisäksi tarkempaa eri amyloidisairauksien diagnostiikkaa varten eri pituisten  $\beta$ -amyloidien esiintymistä kudospäätteissä voidaan selvittää immunohistokemiallisilla tutkimuksilla, joissa spesifinen primaarivasta-aine tunnistaa vain tietyn proteiinin osan (epitootin) ja kiinnittyy vain kyseisen epitootin sisältäviin proteiineihin (32,35,58). Primaarivasta-aineen kiinnittyminen ja sitä kautta tutkitun epitootin esiintyminen pystytään havaitsemaan, kun primaarivasta-aineeseen (tai primaarivasta-aineeseen kiinnittyneeseen sekundaari-/tertiarivasta-aineeseen) kiinnitetty leima (esimerkiksi entsyymi) reagoi substraatin kanssa aiheuttaen mikroskoopilla nähtävän, esimerkiksi kromogeenisen tai fluoresoivan, ilmiön (58). Immunohistokemiallisten määritysten tarkkuus riippuu muun muassa käytetyistä vasta-aineista, niiden laadusta ja spesifisyydestä tai polyklonaalisia (useita

epitoopeja tunnistavia) vasta-aineita käytettäessä epäspesifisten sitoutumiskohtien sulkemisen onnistumisesta (35,58). A $\beta$ 40- ja A $\beta$ 42-amyloidien kertymien erottamiseen immunohistokemiallisesti on tutkimuksissa käytetty esimerkiksi primaarivasta-aineina kaneilla tuotettuja polyklonaalisia vasta-aineita #AB5074P ja #AB5078P ja kromogeenina diaminobentsidiiniä (59). Immunohistokemiallisen tutkimuksen onnistuessa teknisesti pitäisi A $\beta$ 40-proteiinia tutkittaessa haluttu mikroskoopilla nähtävissä oleva ilmiö (esim. rakenteiden värjäytyminen) olla nähtävissä lähinnä verisuonten seinämissä (vaskulaariset plakit), kun taas A $\beta$ 42-proteiinia tutkittaessa ilmiötä pitäisi olla nähtävissä lähinnä aivoparenkyymissä (parenkyymiplakit). Immunohistokemiallisella tutkimuksella pystytään siis havaitsemaan mahdollinen aivojen amyloidisuonisairaus muiden, esimerkiksi Alzheimerin tautiin liittyvien, amyloidikertymien joukosta. A $\beta$ 40- ja A $\beta$ 42-amyloidien erään immunohistokemiallisen määrittelyn tulokset on nähtävissä kuvassa 2 (liite 3): näytteessä on sekä vaskulaarista että parenkymaalista amyloidikertymää, ja eri primaarivasta-ainetta käyttämällä havaitaan, että A $\beta$ 40-proteiinia on lähinnä vaskulaarisesti (A) ja A $\beta$ 42-proteiinia lähinnä parenkymaalisesti (B). (32)

### 1.2.3 Ilmaantuvuus ja riskitekijät

Aivojen amyloidisuonisairauden ilmaantuvuuden on useissa tutkimuksissa todettu kasvavan iän myötä. 1970–80-luvulla japanilaisesta väestöstä kootussa aineistossa CAA:n ilmaantuvuuden todettiin kasvavan iän myötä ja olevan pääsääntöisesti hieman yleisempää naisilla kuin miehillä (Kuvio 2 (Liite 4)) (60). Suomessa Vantaa 85+ -tutkimuksessa kerätyssä aineistossa CAA:n ilmaantuvuus erittäin iäkkäässä väestössä (95+ vuotta) oli 48,6 % (61). Vuosina 1994–99 kerätyssä yli tuhannen potilaan aineistossa ikäkorrelaatio oli pitkälti samaa suuruusluokkaa kuin edellä mainituissa tutkimuksissa: 65–74-vuotiaista 22,8 %:lla, 75–84-vuotiaista 38,0 %:lla ja yli 85-vuotiaista 48,1 %:lla todettiin CAA (62). Greenberg ym. (1997) tekemässä tutkimuksessa todettiin myös ikäkorrelaatiota, mutta CAA:n ilmaantuvuus oli kaikissa ikäluokissa jopa kymmeniä prosenttiyksikköjä alhaisempi kuin edellä mainituissa tutkimuksissa (63). Iäkkäiden potilaiden osalta spontaaneista ei-traumaattisista aivoverenvuodoista CAA:n on todettu aiheuttaneen noin 4–20 % vuodoista (28,41,62,64-69), mikä tekee siitä verenpainetaudin jälkeen toiseksi yleisimmän ICH:n aiheuttajan (68,69).

CAA:n ilmaantuvuuden on useissa tutkimuksissa todettu olevan erityisen yleistä Alzheimerin tautia tai vaskulaarista dementiaa sairastavilla potilailla. Useissa tutkimuksissa CAA:n ilmaantuvuus Alzheimer-potilailla on ollut lähes tai yli 80 %, joissain tutkimuksissa jopa 90 % (62,67,70,71). Verenpainetaudin ei ole todettu olevan riskitekijä CAA:n kehittymiselle, mutta

korkea verenpaine saattaa nostaa CAA-potilaiden riskiä saada aivoverenvuoto (65). Vuonna 2010 julkaistun japanilaistutkimuksen mukaan CAA:han liittyvät aivoverenvuodot lisääntyvät iän myötä ja ovat yleisempiä naisilla kuin miehillä (72). Varsinaisten geneettisten CAA-muotojen lisäksi satunnaisesti ilmenevälle CAA:lle on todettu olevan geneettistä alttiutta. Apolipoproteiini E (ApoE) on muun muassa kehon lipidiaineenvaihduntaan osallistuva monitoimintainen proteiini, jota on ihmisillä todettu esiintyvän geneettisesti kolmena eri alleelina ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ja  $\epsilon 4$ ). Näistä  $\epsilon 4$ -alleelia on todettu esiintyvän erityisen paljon CAA:ta sairastavilla, kun taas  $\epsilon 2$ -alleelia erityisesti niillä CAA-potilailla, jotka ovat saaneet aivoverenvuodon. ApoE:n on todettu olevan yhteydessä myös muihin keskushermoston amyloidisairauksiin, kuten Alzheimerin tautiin (32,73-75). Liuotus-, antikoagulaatio- ja antitromboottisen hoidon on arvioitu lisäävän CAA-potilaiden aivoverenvuodon riskiä, joten näiden käyttöä CAA-potilailla tulisi harkita erityisen tarkkaan (32,76).

#### 1.2.4 Diagnoosi ja luokittelu

CAA määritellään tautina histopatologisissa näytteissä todettavissa olevien amyloidikertymien mukaan, joten CAA-diagnoosin varmistaminenkin perustuu histopatologisissa näytteissä todettaviin muutoksiin verisuonten seinämissä. Diagnoosin varmistamiseksi tarvittavia kudospaloja oli pitkään saatavilla lähinnä vasta ruumiinavauksessa, joten CAA diagnosoitiin aikaisemmin lähes aina vasta kuoleman jälkeen (77). CAA-potilaiden kirurgista hoitoa ja kudospaloiden ottoa ohjeistettiin välttämään tehdyistä operaatioista raportoitujen suuren leikkauksen aikaisen ja sen jälkeisen vuotoriskin vuoksi (45,78,79). Sittenkin kirurgisesti hoidettujen aivoverenvuodon saaneiden CAA-potilaiden leikkauskomplikaatioiden ilmenemisestä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että CAA-potilaiden kirurginen hoito ja/tai kudospaloiden otto ei aiheuta poikkeavaa hemostaasivaikeutta operaation aikana tai uusintavuodon riskiä operaation jälkeen (80-84). Tällä perusteella kudospaloiden otto on voitu sittemmin harkita jo vielä elossa olevilla potilailla esimerkiksi kajoavan hoitotoimenpiteen yhteydessä CAA:n tai muun mahdollisen ICH:n etiologian selvittämiseksi.

Kuvantamistekniikoiden kehittymisen myötä CAA:n todennäköisyyttä pystytään nykyisin arvioimaan aiempaa varhaisemmin ja luotettavammin myös ilman kudospalot. Makroverenvuodot pystytään havaitsemaan luotettavasti ja nopeasti tietokonetomografiakuvantamisella (TT), mutta erityisesti magneettikuvantamiseen (MRI) kehitettyjen uusien hemosideriinin havaitsemiseen herkkien sekvenssien ('gradient-recalled echo' (GRE) ja 'susceptibility-weighted

imaging' (SWI)) avulla pystytään havaitsemaan mahdollisesti CAA:n aiheuttamia aivoverenkierron muutoksia, kuten aivojen mikrovuotoja tai aivokuoren pinnallista sideroosia, jo ennen massiivista aivo- tai lukinkalvonalaista verenvuotoa (32,70,85).

Nykyisellään CAA:n diagnostiikassa hyödynnetään kliiniset tiedot, kuvantamislöydökset sekä kudoksenäytteiden histopatologiset löydökset huomioivia Bostonin kriteerejä sen arvioimiseen, kuinka todennäköinen CAA-diagnoosi on. Alkuperäiset (ns. klassiset) Bostonin kriteerit julkaistiin alun perin vuonna 1995 osana artikkelia, jossa selvitettiin, onko apolipoproteiini E:n  $\epsilon 4$ -alleelilla yhteyttä CAA:han ja aivoverenvuotoon Alzheimerin taudista riippumattomana tekijänä (73,86). Vuonna 2010 julkaistiin viimeisin, ns. modifioitu Bostonin kriteeristö, jossa klassista kriteeristöä täydennettiin siten, että kuvantamislöydöksissä aivolohkossa, aivokuorella tai aivokuorella ja aivokuoren alla sijaitsevan verenvuodon lisäksi pinnallisen sideroosin arviointiin liittyvän todennäköisesti CAA-patologiaan (86).

Bostonin kriteeristön mukaan varmaksi CAA-diagnoosia ei edelleenkään pystytä potilaan elossa ollessa toteamaan, vaan varma diagnoosi perustuu vasta kuoleman jälkeisessä tutkimuksessa todettaviin löydöksiin, joita ovat:

- aivolohkossa, aivokuorella tai aivokuorella ja aivokuoren alla sijaitseva verenvuoto
- vakava amyloidinen angio- tai vaskulopatia
- muun diagnostisen vamman poissaolo.

Potilaan elossa ollessa CAA-diagnoosin todennäköisyys voidaan mukaisesti jakaa seuraavasti:

- todennäköinen, patologiset löydökset tukevat CAA-diagnoosia
- todennäköinen, ei patologisia näytteitä
- mahdollinen

Potilaan elossa ollessa kaikkein varmimmin CAA-diagnoosi voidaan todeta todennäköiseksi, jos potilaan kliinisistä tiedoista ja patologisesta näytteestä (kudosta hematoomasta tai aivokuorelta) on todettavissa:

- aivolohkossa, aivokuorella tai aivokuorella ja aivokuoren alla sijaitseva verenvuoto
- jonkinasteista aivoverisuonten amyloidiangiopatiamuutosta näytteessä ja
- muun diagnostisen vamman poissaolo.

Ilman patologista näytettä CAA voidaan arvioida todennäköiseksi diagnoosiksi, jos potilaan kliinisissä tiedoissa ja MRI- tai TT-kuvantamisessa on todettavissa:

- useita aivolohkossa, aivokuorella tai aivokuorella ja aivokuoren alla sijaitsevia verenvuotoja (pikkuaivojen vuoto sallitaan)
  - (tai modifioidun Bostonin kriteeristön mukaan yksi aivolohkossa, aivokuorella tai aivokuorella ja aivokuoren alla sijaitseva verenvuoto sekä paikallinen tai levinnyt pinnallinen sideroosi) ja
- vähintään 55 vuoden ikä ja
- muuta verenvuotoa aiheuttavaa syytä ei ole todettavissa.

CAA-diagnoosi on mahdollinen, jos potilaan kliinisissä tiedoissa ja MRI- tai TT-kuvantamisessa on todettavissa:

- aivolohkossa, aivokuorella tai aivokuorella ja aivokuoren alla sijaitseva verenvuoto
  - (tai modifioidun Bostonin kriteeristön mukaan paikallinen tai levinnyt pinnallinen sideroosi) ja
- vähintään 55 vuoden ikä ja
- muuta verenvuotoa (tai modifioidussa Bostonin kriteeristössä pinnallista sideroosia) aiheuttavaa syytä ei ole todettavissa (73,87).

Kudosnäytteellä varmistettu CAA voidaan histopatologisesti luokitella neljään eri vaikeusasteeseen (Greenbergin ja Vonsattelien luokittelu (63,65)):

1. Lievä: Amyloidia on todettavissa vain keskikalvossa. Sileän lihaksen soluja ei ole merkittävästi tuhoutunut.
2. Kohtuullinen: Keskikalvo on täysin korvautunut amyloidilla ja verisuoni on paksuuntunut.
3. Vakava: Amyloidia on ylen määrin ja verisuonen seinämissä on todettavissa paikallista pirstaloitumista, kaksoislumeneita, mikroaneurysmia ja verenvuotoa seinämä läpi.
4. Vakava: Amyloidia on ylen määrin ja kudosnäytteessä on todettavissa sidekudosnekroosia ja arpeutumista.

CAA:n luokittelussa voidaan käyttää myös ns. Mountjoyn asteikkoa (0–4), jossa arvioidaan, kuinka suuressa osassa verisuonen seinämän ympärystimestä on havaittavissa  $\beta$ -amyloidia:

- 0 ei  $\beta$ -amyloidia
- 1 verisuonen seinämässä on korkeintaan  $\frac{1}{4}$  ympärystimestä  $\beta$ -amyloidia
- 2 verisuonen seinämässä on korkeintaan  $\frac{1}{2}$  ympärystimestä  $\beta$ -amyloidia
- 3 verisuonen seinämässä on korkeintaan  $\frac{3}{4}$  ympärystimestä  $\beta$ -amyloidia

#### 4 verisuonen seinämä on koko ympärysmitaltaan $\beta$ -amyloidia (88)

CAA-peräisten aivoverenvuotojen provosoima oireisto vaihtelee riippuen muun muassa vuodon koosta, sijainnista ja siitä, onko kyseessä akuutti vai krooninen vuoto. Akuutissa vuodossa oireita voivat olla yleisoireet, kuten päänsärky ja tajunnan häiriöt, tai paikallisesti vuotokohdan sijaintiin korreloiva neurologinen oire, kuten motorinen pareesi, afasia tai näköhäiriöt. Kroonisessa aivoverenvuodossa oireita voivat olla esimerkiksi muistivaikeudet ja muut dementian oireet sekä epileptistyyppiset kohtaukset (41,72). CAA:n on todettu aiheuttavan erinäisiä neurologisia oireita, kuten toimintakyvyn laskua, aurallista migreeniä tai TIA-kohtausta muistuttavia oireita, myös ilman varsinaista aivoverenvuotoa amyloidikertymiin liittyvien liittämissilmiöiden, kuten aivojen amyloidisuonisairauteen liittyvän tulehdusreaktion ('CAA-related inflammation' (CAA-RI)) kautta (89-91).

Muita CAA:n diagnostiikan kehittämiseksi tutkittuja kuvantamiskeinoja ovat mm. aivojen amyloidi-PET-TT-kuvantaminen erityisesti Hiili-11 Pittsburghin yhdiste B:n kanssa ( $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$  PET) (32,92). Merkkiaine ei kuitenkaan erottele parenkymaalista tai vaskulaarista, Alzheimerin tautiin tai CAA:han liittyvää amyloidia (92-94). Alkava Alzheimerin tauti on ikääntyvällä väestöllä hyvin yleistä ja sen myötä amyloidikertymiä havaitaan suurella osalla potilaista, joten  $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$  PET ei tutkimuksena ole aivojen amyloidisuonisairaudelle spesifinen, vaan vaatii lisäksi kudoksen immunohistokemiallisen tutkimisen (92,94). Negatiivinen tutkimuslöydös kuitenkin sulkee pois CAA:n yli 90 %:n luotettavuudella (92). CAA:lle diagnostisten biokemiallisten merkkiaineiden suhteen aivo-selkäydinnesteen  $\text{A}\beta_{40}$ -pitoisuuden on todettu olevan alhainen potilailla, joilla on Bostonin kriteerien perusteella todennäköinen CAA. Lisäksi aivo-selkäydinnesteen  $\tau$ -proteiinin kokonaismäärän ja fosforyloidun  $\tau$ -proteiinin määrän on todettu olevan korkeampi näillä potilailla, mutta kuitenkin matalampi kuin Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (32,95,96). ICH-tapauksissa CAA-peräisyydestä voi antaa viitettä plasman kohonneet  $\beta_{40}$ - ja  $\beta_{42}$ -amyloidien määrät (97).

Vuonna 2018 julkaistiin tutkimus, jossa esiteltiin TT-kuvantamislöydöksiin ja potilaan APOE-geenotyyppiin perustuva ns. Edinburghin kriteeristö kuvaamaan CAA:n todennäköisyyttä aivoverenvuodon aiheuttajana. Tutkimuksen taustalla oli Bostonin kriteeristön käytön rajallisuus akuuteissa tilanteissa erittäin huonokuntoisilla potilailla sekä potilailla, joilla MRI-tutkimus on kontraindisoitu (esimerkiksi MRI-tutkimukseen soveltumattomat kehon vierasesineet, klaustrofobia) tai ei ole saatavana, kuten usein matalan tulotason maissa. Edinburghin kriteeristö

jakaa potilaat TT-kuvantamislöydösten ja APOE ε4-alleelin esiintymisen perusteella kohtuullisen tai vakavan CAA:n olemassaolon todennäköisyyden osalta kolmeen luokkaan siten, että:

Potilaalla on todennäköisesti kohtuullinen tai vakava CAA, jos hänellä on todettavissa:

- aivolohkon tai lukinkalvonalainen verenvuoto ja
  - aivoverenvuodossa sormimaisia projektioita tai
  - vähintään yksi APOE ε4-alleeli.

Potilaalla saattaa olla kohtuullinen tai vakava CAA, jos hänellä on todettavissa:

- aivolohkon verenvuoto ja
  - lukinkalvonalainen verenvuoto tai
  - vähintään yksi APOE ε4-alleeli.

Potilaalla ei todennäköisesti ole kohtuullinen tai vakava CAA, jos hänellä ei ole todettavissa:

- aivolohkon verenvuodon yhteydessä lukinkalvonalaista verenvuotoa tai
- yhtään APOE ε4-alleelia.

Alkuperäistutkimuksessa näillä kriteereillä todennäköisen CAA-diagnoosin spesifisyydeksi saatiin 96 % ja poissulkukriteeristön (ei-todennäköinen CAA) sensitiivisyydeksi 100 %. Keskitason löydösten osalta diagnostisten kriteerien osuvuus jäi epävarmemmaksi. Kriteeristö ei vielä ole johdonmukaisesti kliinisessä käytössä vaan sen luotettavuutta tulee vielä tutkia (98).

CAA:n diagnostiikkaan ja taudin kliinisen vaikeusasteen ennustamiseen liittyvää tutkimusta on tehty myös muihin MRI-kuvantamisessa todettavissa oleviin CAA:han liittyviksi havaittuihin ilmiöihin, kuten mikroverenvuotoihin, centrum semiovalen verisuonia ympäröivään tilaan ja valkoisen aineen tiivistymiin, liittyen (39,99-103).

### 1.2.5 Hoito

CAA:n ja sen aiheuttamien häiriöiden patogeneesi voidaan jakaa kahteen vaiheeseen: amyloidin kertyminen aivojen verenkiertoon (vaihe 1) ja tästä aiheutunut verisuonten toimintahäiriö (vaihe 2). Näistä ensisijainen kohde CAA:n ehkäisyssä ja hoidossa on vaihe 1, kun taas vaihe 2 on olennainen kohde CAA:n liittämissilmiöiden hoidossa (32). Ensimmäiset spekulatiot amyloidikertymätautien, kuten CAA:n ja Alzheimerin taudin, ehkäisemisestä ja hoidosta ns. antiamyloideilla ovat peräisin jo 1980-luvulta (104). Mikään CAA:n hoidossa tutkituista molekyyleistä ei kuitenkaan ole päätenyt vielä laajempiin, kolmannen vaiheen tutkimuksiin asti.



Tuoreimmat tutkimukset on tehty ponetsumabi-molekyylistä (PF-04360365), jonka tarkoituksena oli ehkäistä  $\beta$ -amyloidien liittymistä toisiinsa sekä tehostaa jo muodostuneiden kertymien hajoamista ja  $\beta$ -amyloidin puhdistumaa (105). Ponetsumabia tutkittiin ja testattiin alun perin Alzheimerin taudin hoitoon. Tutkimus päädyttiin Alzheimerin taudin osalta lopettamaan toisen vaiheen tutkimuksen osoitettua, ettei ponetsumabilla ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta tutkimuspotilaiden aivo-selkäydinnesteen  $A\beta$ -määrään eikä myöskään heidän kognitioonsa (106,107). Tutkimusta jatkettiin CAA-indikaatiolla (108). Aivojen amyloidisuonisairauden osalta toisen vaiheen tutkimustuloksissa (satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus) ponetsumabi todettiin turvalliseksi ja hyvin siedetyksi, mutta funktionaalisella MRI:lla kuvattaessa ponetsumabia saaneiden tutkimuspotilaiden aivoverenkierron reaktiivisuus ei ollut lisääntynyt odotetusti, vaan pikemminkin vähentynyt lumelääkettä saaneeseen potilasryhmään verrattuna eikä lääkeyhtiö jatkanut ponetsumabiin liittyvien tutkimusten rahoittamista (105).

Toistaiseksi CAA:n hoito perustuu lähinnä vaiheeseen 2 vaikuttamiseen, eli verisuonten toimintahäiriöistä aiheutuneiden CAA:n liitännäisilmiöiden ehkäisyyn vaikuttamalla mahdollisiin riskitekijöihin tai hoitamalla jo ilmenneitä vaikutuksia (32). Tällaisia CAA:han liittyviä ilmiöitä ovat esimerkiksi aivoverenvuodot, joita voidaan yrittää ehkäistä puuttamalla ei-perinnöllisiin riskitekijöihin (esim. verenpaineauti, antikoagulaatiohoito), sekä CAA:han liittyvä vaskulaarinen tulehdus, jota voidaan hoitaa immunosuppressiivisella lääkityksellä, kuten kortikosteroideilla tai syklofosamidilla (109).

### **1.3 Tutkimuksen tavoite**

Aivokudosnäytteitä keräämällä on muihin neurologisiin sairauksiin, kuten vaikeaan epilepsiaan, aivokasvaimiin ja normaalipaineiseen hydrokefalukseen (NPH), liittyvissä tutkimuksissa saatu lisätietoa kyseisten tautien diagnostiikasta ja hoidosta. Kudosnäytteiden kerääminen on tällöin suoritettu aivokuoren läpäisevän neurokirurgisen toimenpiteen yhteydessä (110-114). Epilepsia-, aivokasvain ja NPH-kirurgian lisäksi muutkin neurokirurgiset toimenpiteet, kuten aivopainemittarin asettaminen kohonneen aivopaineen vuoksi esimerkiksi aivoverenvuodoissa, tarjoavat mahdollisuuden aivokudosnäytteiden ottamiseen lisäämättä oleellisesti operaatioon liittyvää riskiä (94,113-116). Myös aivoverenvuotojen osalta aivokudosnäytteiden kerääminen ja analysointi voivat mahdollisesti auttaa selvittämään vuotojen ja niille altistavien tekijöiden, kuten CAA:n, patofysiologisia mekanismeja. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää olemassa olevasta kirjallisuudesta, 1) onko ICH-potilailta aiemmin kerätty kajoavien neurokirur-

gisten toimenpiteiden yhteydessä aivokudosnäytteitä, 2) onko näytteistä ollut varhaisdiagnostista tai hoidollista apua, ja 3) määrittää, olisiko jatkossa ICH-potilailta mielekästä kerätä kajoavan toimenpiteen yhteydessä aivokudosnäytteitä. Hypoteesina on, että kirjallisuus antaa viitteitä siitä, että aivokudosnäytteiden avulla voidaan parantaa ICH:n varhaisdiagnostiikkaa. Tällöin aivoverenvuodon saaneiden potilaiden kajoavien operaatioiden yhteydessä voitaisiin aloittaa biopankkiin säilöttävien aivokudosnäytteiden kerääminen. Näytteitä analysoimalla voitaisiin tehdä jatkotutkimuksia aivoverenvuodolle altistavien tekijöiden, kuten CAA:n, patofysiologiasta ja saada lisätietoa aivoverenvuodon ja niille altistavien tekijöiden diagnostiikasta ja hoidosta.

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistona on Pubmed- ja Scopus-tietokannoista toteutettu artikkelihaku. Koe- hakujen avulla määritettiin, millainen haku olisi hakutulosten määrän suhteen tarkoituksenmu- kainen. Tavoitteena oli saada haku optimoitua siten, että tuloksia ei tulisi satoja, joista suuri osa olisi aiheeltaan epäolennaisia. Toisaalta haluttiin saada tarpeeksi hakutuloksia, jotta katsauk- sesta saataisiin tarpeeksi kattava. Hakusanoiksi valittiin aiheen kannalta olennaiset pääkäsitteet 'intracerebral hemorrhage', 'cerebral amyloid angiopathy' ja 'biopsy' (suomeksi biopsia) eri kirjoitusmuodoissaan mahdollisine lyhenteineen. Sisällyttämällä hakuun näiden hakusanojen esiintyminen artikkeleissa antoi tulokseksi satoja artikkeleita, joten hakusanojen esiintyvyyttä oli tarpeen rajata tiukemmaksi. Sisällyttämällä hakuun hakusanojen esiintymisen vain artikke- leiden otsikoissa ei tulokseksi tullut yhtään artikkelia, joten hakua tuli laajentaa. Sisällyttämällä hakuun hakusanojen esiintyminen otsikossa tai tiivistelmässä (tai Scopuksessa avainsanoina) saatiin hakutulokseksi PubMedista 26 ja Scopuksesta 43 tulosta eli tulosmäärältään mielekkään määrän artikkeleja tarkempaa seulontaa varten. Hakua rajattiin vielä siten, että viimeisimmäksi tulosten julkaisuajankohdaksi määritettiin 4/2019, jolloin lopullinen katsaukseen sisällytettävä haku tehtiin ja Scopuksen haussa tulosten julkaisumuoto rajattiin artikkeleihin ja katsauksiin.

Lopullisena hakuna käytettiin:

1. Otsikossa tai tiivistelmässä (tai Scopuksessa avainsanana) joku seuraavista: intracerebral he- morrhage TAI intracerebral haemorrhage TAI ICH
2. Otsikossa tai tiivistelmässä (tai Scopuksessa avainsanana) joku seuraavista: cerebral amyloid angiopathy TAI CAA
3. Otsikossa tai tiivistelmässä (tai Scopuksessa avainsanana) joku seuraavista: biopsy TAI brain biopsy
4. 1 JA 2 JA 3
5. 4., jossa julkaisuajankohdaksi rajattu –4/2019
- (6. Scopus: 5., jossa dokumenttityypiksi rajattu ”artikkeli tai katsaus”)

Tällaisella haulla PubMedissa hakutuloksia saatiin 26 ja Scopuksessa 44 kappaletta. Päällek- käiset hakutulokset poistamalla jäljelle jäi 47 artikkelia. Näistä muita kuin englanninkielisiä oli viisi artikkelia (2 ranskaksi, 1 saksaksi, 1 turkiksi ja 1 japaniksi), joten muut kuin englannin- kieliset artikkelit poistamalla jäljelle jäi 42 artikkelia. Artikkeleja karsittiin aluksi otsikoiden ja

tiivistelmien perusteella. CAA:n ”liitännäisilmiöiden” (CAA-RI,  $\beta$ -amyloidin tartuttavuus, leukoenkefalopatia) ja muiden amyloidisairauksien (Alzheimerin tauti) erotusdiagnostiikkaan liittyvät artikkelit (7 kpl) ja koepalojen sijaan pelkästään kuvantamiseen liittyvää diagnostiikkaa käsittelevät artikkelit (7 kpl) jätettiin analyysin ulkopuolelle. CAA:han ja koepaloihin liittyviä artikkeleja jäi tarkasteltavaksi 28 artikkelia, joista potilasmateriaalittomia kirjallisuuskatsauksia oli neljä artikkelia ja pieneen ( $\leq 5$  potilasta) aineistoon liittyviä tapausselostuksia oli 12 artikkelia.

Jäljelle jääneet 12 artikkelia luettiin kokonaan läpi. Kolmessa artikkelissa kuvailtiin ja arvioitiin CAA-potilaiden aivoverenvuotojen kirurgiseen hoitoon (ja mahdolliseen koepalan ottoon) liittyviä kliinisiä erityispiirteitä, kuten leikkauskomplikaatioiden esiintyvyyttä, mutta ei tarkemmin koepalojen merkitystä ICH:n etiologian selvittämisessä. Kahdessa artikkelissa kuvailtiin CAA-potilaiden kliinisiä piirteitä sekä heiltä otetuissa koepaloissa todettuja löydöksiä ilman statistiikkaa koepalan otosta etiologisena selvittelynä. Yksi artikkeli arvioi koepalojen spesifisyyttä ja sensitiivisyyttä CAA-peräisten aivoverenvuotojen diagnostiikassa, mutta tämä tutkimus oli toteutettu ruumiinavauksissa otetuista näytteistä. Yksi artikkeli käsitteli ICH-potilaiden temporaaliarteriasta otettavia koepaloja ja niiden merkitystä ICH:n etiologian selvittämisessä eikä sisältänyt tietoa aivokudoksista otetuista näytteistä. Nämä artikkelit jätettiin analyysin ulkopuolelle.

Poissulkujen myötä tarkemman analyysin kohteeksi jäi viisi artikkelia, jotka täyttivät seulonnan kriteerit: 1) analysoitu kudospäätteitä 2) eläviltä potilailta, joita 3) oli tutkimuksessa  $> 5$  hlöä ja, joilla 4) ei ollut tiedossa olevaa CAA:ta. Hakutulosten seulonta on ilmaistu vuokaaviona kuvassa 3 (Liite 5). Artikkelit olivat tutkimusasetelmaltaan vaihtelevia, joten niiden tietojen vertailu ja yhdistely oli mielekästä lähinnä päällisin puolin eikä syvällisempään tilastotieteelliseen analyysiin ollut vertailukelpoista materiaalia. Mikäli artikkeleista olisi ollut saatavilla keskenään vertailukelpoisia kvantitatiivisia tuloksia, olisi katsauksesta voitu koota meta-analyyttisiä tuloksia. Kirjallisuuden puutteen vuoksi katsauksesta muodostui lopulta tyypiltään lähinnä kuvaileva.

### 3 TULOKSET

Analyysiin sisällytettyjen artikkelien tietoja ja tuloksia on koottu taulukkoon 1 (Liite 6). Neljä artikkelista on julkaistu vuosina 2014–19 ja yksi artikkeli vuonna 1984. Neljä tutkimusta oli toteutettu yksittäisessä laitoksessa ja yksi tutkimus kahdessa laitoksessa. Ajanjakso, jonka aikana näytteet oli kerätty, vaihteli 1,5 vuodesta 7,5 vuoteen. ICH:n saaneita potilaita artikkeleissa oli yhteensä 252 henkilöä, ja yksittäisen tutkimuksen potilasmäärä oli 20–84 potilasta. Potilaiden poissulkukriteerit vaihtelivat siten, että osassa tutkimuksista oli suljettu pois sekundaarisiksi diagnosoidut ICH:t eli esimerkiksi potilaat, joilla oli todettu valtimo-laskimoepämuodostuma tai aivovaltimoaneurysma. Kudosnäytteiden perusteella CAA pystyttiin toteamaan 47 henkilöllä (18,7 % koko potilasjoukosta). Yksittäisessä tutkimuksessa CAA:n esiintyvyys potilasjoukossa vaihteli 7,1 – 71 %:n välillä.

Kahdessa artikkelista (Hinton (1984), Poyuran (2019)) ei ole ilmoitettu koko tutkimusryhmän dataa, vaan ainoastaan CAA-potilaiden yksityiskohdat (ikä, sukupuoli, aiemmat sairaudet (kuten verenpainetauti)). CAA-potilaiden iän keskiarvoksi saadaan viidestä artikkelista laskemalla 73,6 vuotta (61,0–79,0 vuotta). Näistä naisia on 28 (56,9 % (0–100 %)) ja verenpainetautia sairasti 22 henkilöä (46,8 % (17–75 %)).

Niissä kolmessa artikkelissa, joissa koko tutkimusryhmän ikä, sukupuoli ja aiemmat sairaudet on ilmoitettu (Lieber (2019), Doden (2016), Dye (2014)), potilaita on yhteensä 91. Näistä CAA todettiin kudosnäytteiden perusteella 34 henkilöllä (37,4 % (10–71 %)). Näissä tutkimuksissa koko potilasryhmän iän keskiarvoksi saadaan 67,7 vuotta (62,7–74,6 vuotta) ja CAA-potilaiden iän keskiarvoksi 76,5 vuotta (75,3–79,0 vuotta). Naissukupuolen esiintyvyydeksi koko potilasjoukosta saadaan 44 henkilöä (48,4 % (38–69 %)) ja CAA-potilaista 20 (58,8 % (0–73 %)). Verenpainetautia sairastavia on koko potilasjoukosta 65 henkilöä (71,4 % (55–88 %)) ja CAA-potilaista 19 (55,9 % (50–75 %)).

Hematooman poisto ja kudosnäytteiden kerääminen oli operaatioissa suoritettu endoskooppisesti tai kraniotomiassa, ja kudosnäytteiksi oli kerätty koepaloja tai hematoomaa ja hematooman mukana tullutta kudosta. Yhdessä artikkelissa tutkimukseen oli sisällytetty ainoastaan endoskooppisesti kerättyjä koepaloja, yhdessä kraniotomiassa poistettua hematoomaa ja/tai hematoomaa ympäröivästä aivoparenkymistä kerättyjä koepaloja ja yhdessä kraniotomiassa tai endoskooppisesti poistettua hematoomaa ja sen mukana tullutta kudosta, mutta ei erikseen otettuja koepaloja. Kahdessa tutkimuksessa toimenpidetyypistä ei ollut erikseen mainintaa: Ensimmä-

mäisessä näistä kudoksenäytteen tyyppi oli eritelty vain CAA-potilaiden osalta, ja heillä kudoksenäytteet olivat yhtä lukuun ottamatta hematoomaa. Toisessa kudoksenäytteet olivat peräisin vuosilta 1976-81, joten aikakauden kirurgiset käytännöt huomioiden toimenpiteenä on todennäköisesti ollut kraniotomia, ja kudoksenäytteiksi oli käytetty hematoomaa ja sen mukana operaatiossa evakuoitua kudosta sekä osalla erikseen otettuja koepaloja.

Kajoavan toimenpiteen yhteydessä suoritettavan koepalan oton turvallisuutta käsitteli systemaattisesti yksi viidestä analyysiin sisällytetystä artikkelista. Tässä tutkimuksessa uusintavuotoa esiintyi kahdella potilaalla, joista kummallakaan ei todettu CAA:ta. Uusintavuotojen kerrottiin esiintyneen muualla kuin niissä kohdissa, joista koepalat oli otettu. Uusintavuotojen määrässä ollut merkittävää eroa verrattuna uusintavuotojen määrään vastaavissa kajoavissa hematooman poisto-operaatioissa, joissa koepalojen ottoa ei ollut suoritettu. Toisessa tutkimuksessa kerrottiin kahdella CAA-potilaalla esiintyneen kajoavan toimenpiteen yhteydessä uusintavuoto. Näiden potilaiden osalta ei ollut mainintaa, oliko kyseessä potilaat, joilta oli suoritettu pelkkä hematooman poisto vai myös koepalan otto. Käsitellyissä artikkeleissa ei ollut mainintaa siitä, että koepalan otto olisi altistanut uusintavuodoille tai muillekaan leikkauskomplikaatioille.

Analyysiin sisällytettyjen tutkimusten johtopäätös kudoksenäytteiden ottoon liittyen oli, että kudoksenäyte antaa tärkeää lisätietoa ICH:n etiologiasta. Muun evakuoidun kudoksen lisäksi erikseen otettujen koepalojen arvoa diagnostiikassa käsitteli kolme näistä viidestä tutkimuksesta. Näiden johtopäätöksenä oli, että muun evakuoidun kudoksen lisäksi erikseen toimenpiteen yhteydessä otettu koepala auttaa ICH:n etiologian selvittämisessä ja parantaa CAA-diagnostiikan tarkkuutta ja luotettavuutta. Tutkimuksissa todettiin, että mikäli erillistä koepalaa ei ole hyytymän poiston yhteydessä otettu, tulisi poistettu hyytymä seuloa tarkkaan mahdollisten mukana tulleiden histopatologiseen / immunohistokemialliseen tutkimukseen soveltuvien kudospalojen, kuten aivoparenkyymin tai verisuonipalojen, varalta. Niissä kahdessa tutkimuksessa, joissa on arvioitu kudoksenäytteen oton turvallisuutta kajoavan toimenpiteen yhteydessä, todetaan kudoksenäytteen oton olevan turvallista.

Analyysiin sisällytetyissä tutkimuksissa 47 CAA-potilaasta kaksi potilasta ei olisi herättänyt Bostonin kriteeristön mukaisesti tarkasteltuna epäilyä CAA:sta. Toinen potilaista oli 45-vuotias, eli ei täyttänyt Bostonin kriteeristön 55 vuoden vähimmäisikää. Toisen ICH sijaitti tyvitumakealueella, eli ei täyttänyt Bostonin kriteeriä vuodon sijaintipaikan suhteen (aivolohkossa,

aivokuorella tai aivokuorella ja aivokuoren alla sijaitseva verenvuoto). Tutkimuksessa ei mainittu, että potilaalla olisi ollut havaittavissa sideroosia, joten modifioidun Bostonin kriteeristön kriteerit eivät olisi myöskään täytyneet. Muilla 45 CAA-potilaalla olisi Bostonin kriteeristön perusteella herännyt epäily vähintään mahdollisesta CAA:sta.

Analyysiin sisällytettyjen artikkelien lisäksi nostetaan esille yksi koepaladiagnostiikkaa käsitellyt artikkeli (Greenberg, Vonsattel 1997). Artikkelia ei sisällytetty analyysiin, koska siinä kudoksenäytteet oli otettu kuolleilta potilailta. Artikkelissa pyrittiin selvittämään koepalan oton sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä CAA-diagnostiikassa. Tutkimuksen johtopäätöksiä todettiin, että 1) mikäli vuotokohdan vierestä tai aivokalvoista otettujen koepalojen verisuonissa ei ole todettavissa yhtään vaskulaarista amyloidia, voidaan erittäin suurella todennäköisyydellä sanoa, että ICH ei ole CAA-peräistä ja 2) mikäli vaskulaarista amyloidia sisältävissä suonissa on todettavissa fibrinoidia nekroosia, voidaan melko suurella todennäköisyydellä sanoa, että ICH on CAA-peräistä, mutta vaikka fibrinoidia nekroosia ei olisi todettavissa, voi vuoto kuitenkin olla CAA-peräinen.

## 4 POHDINTA

### 4.1 Johtopäätökset

Tutkimuksista kootusta potilasjoukosta lasketut demografiset ominaisuudet ovat suurilta osin linjassa aiempien CAA-potilaista tehtyjen tutkimusten kanssa. CAA pystyttiin toteamaan 18,7 %:lla tutkimusten ICH-potilaista, mikä noudattelee aiheeseen liittyvässä kirjallisuudessa julkaistua arviota siitä, että primaarisista aivoverenvuodoista noin 20 % olisi CAA:n aiheuttamia. Kahdessa analyysiin otetussa artikkelissa potilasjoukkoon oli sisällytetty kaikki ICH-potilaat riippumatta siitä, oliko vuoto primaarinen vai sekundaarinen. Iän, sukupuolen ja verenpainetaudin esiintyvyyden osalta vertailu koko potilasjoukkoon oli analyysissa mahdollista vain kolmen artikkelin osalta. Näistä artikkeleista kootussa potilasjoukossa CAA-potilaat olivat keskimäärin iäkkäämpiä (CAA: 76,5 vuotta; kaikki: 67,7 vuotta), todennäköisemmin sukupuoleltaan naisia (CAA: 58,8 %; kaikki: 48,4 %) ja verenpainetaudin esiintyvyys oli alhaisempi (CAA: 55,9 %; kaikki: 71,4 %). Nämä piirteet sopivat olemassa olevaan tutkimustietoon CAA:sta, jonka ilmaantuvuuden tiedetään kasvavan iän myötä, olevan hieman yleisempää naisilla ja aiheuttavan aivoverenvuotoja erityisesti verenpainetautia sairastamattomilla.

Analyysiin jäljellä jääneiden artikkelien määrä oli odotetumpaa vähäisempi, sillä poissulkujen jälkeen jäljelle jäi vain viisi artikkelia, joissa oli analysoitu aivoverenvuodon saaneilta potilailta kajoavan toimenpiteen yhteydessä otettuja kudoksenäytteitä vuodon etiologian selvittämiseksi. Kaikissa näissä tutkimuksissa kajoava toimenpide, jonka yhteydessä kudoksenäytteet oli kerätty, oli hematooman poisto, joko endoskooppisesti tai kraniotomiassa toteutettuna. Toteutetussa haussa ei löytynyt yhtään tutkimusta, jossa kudoksenäytteitä olisi kerätty muun kajoavan toimenpiteen, kuten aivopainemittarin asentamisen, yhteydessä. Kuten aiemmin on mainittu, aivokudoksenäytteiden ottamista on aiemmin toteutettu aivopainemittarin asettamisen yhteydessä esimerkiksi NPH-potilailta, ilman lisääntynyttä komplikaatoriskiä. Tajuttomilla aivovammapotilailta kallonsisäisen paineen hallinta on neurotehohoidon tärkeimpiä tavoitteita ja edellyttää useimmiten kajoavan painemittarin käyttöä (117). Aivoverenvuotopotilaillakin koepalan ottamisen mahdollistavia kajoavia toimenpiteitä on siis tarjolla.

Kudoksenäytteiden hyödyllisyyteen liittyen kaikissa viidessä artikkelissa todettiin, että kudoksenäytteet ja niille kulloinkin tarpeelliseksi arvioitujen histopatologisten ja immunohistokemiallisten tutkimusten toteuttaminen ja tulosten analysoiminen auttaa aivoverenvuodon etiologian selvittämisessä. CAA:n lisäksi kudoksenäytteistä on mahdollista todeta myös muihin etiologio-



hin viittaavia löydöksiä, kuten korkeaan verenpaineeseen viittaavia muutoksia tai kasvainso-  
lukkua. Vuodon etiologian selviämisestä on hyötyä potilaan hoidon ja jatkohoidon suunnitte-  
lussa. Jos kudoksenäytteen perusteella vuodon etiologiaksi voidaan arvioida olevan esimerkiksi  
todennäköisesti aivojen amyloidisuonisairaus, on tämä syytä ottaa huomioon potilaan anti-  
koagulaatiohoitoa ja sen tarvetta arvioitaessa. Aivojen amyloidisuonisairauden tiedetään altis-  
tavan toistuville hengenvaarallisille aivoverenvuodoille, joten todennäköisen CAA:n toteami-  
nen esimerkiksi eteisvärinänsä vuoksi antikoagulaatiohoitoa tarvitsevalla potilaalla vaikuttaa  
antikoagulaatiohoidon tarkoituksenmukaisuuden arviointiin.

Kolmessa tutkimuksessa oli analysoitu operaation yhteydessä erikseen aivokudoksesta otettuja  
koepaloja pelkän hematooman ja mahdollisesti sen mukana tulleiden kudospalojen, kuten ai-  
vokudoksen ja/tai verisuonen palojen, lisäksi. Tutkimuksissa todettiin otettujen koepalojen li-  
säävän vuodon etiologian selviämisen todennäköisyyttä verrattuna siihen, että erillisiä koepa-  
loja ei olisi käytettävissä. Tutkimuksissa todettiin myös, että jos erillisiä koepaloja ei kuiten-  
kaan oteta, tulisi tällöin poistettu hyytymäkudos seuloa erittäin tarkasti mahdollisten kudospa-  
lojen varalta. Koepalojen otosta on kirjallisuudessa CAA:n ja muiden keskushermostosairauk-  
sien osalta todettu, että koepalojen diagnostinen tarkkuus kasvaa, mikäli niitä on otettu useista  
eri kohdista, ainakin aivoparenkyymistä sekä aivokalvoista (63,118). Jos vuotokohdan vierei-  
sestä aivoparenkyymistä tai aivokalvojen verisuonista otetuista koepaloista ei kummastakaan  
ole todettavissa yhtään vaskulaarista amyloidia, voidaan erittäin suurella todennäköisyydellä  
sanoa, että aivoverenvuoto ei ole CAA-peräistä (63). Analysoiduista tutkimuksista yhdessä  
koepalojen ottopaikat (yhteensä 2) oli systemaattisesti määritelty, mutta tässä tutkimuksessa ei  
ollut mainintaa siitä, olisiko CAA:ta jäänyt diagnosoimatta, jos koepalat olisi otettu vain toi-  
sesta näistä kohdista.

Nyt analysoiduissa tutkimuksissa ei tullut esiin viitteitä siitä, että erillisen koepalan ottaminen  
hematooman poiston yhteydessä olisi lisännyt potilaan riskiä saada leikkauskomplikaatio, ku-  
ten uusi verenvuoto. Koepalan ottoon liittyvään uusintavuodon riskiin ei ollut vaikutusta sillä,  
oliko potilaalla koepalasta todettavissa CAA vai ei, vaan komplikaatoriski oli yhtä pieni CAA-  
potilailla kuin niillä, joilla ei CAA:ta ollut. Erillisen koepalan ottaminen ei siis vaikuta heiken-  
tävän potilaan ennustetta edes CAA-potilailla. Analysoiduissa tutkimuksissa operaatioiden  
mahdollisiin komplikaatioihin oli kuitenkin otettu erittäin vähän kantaa: vain yhdessä tutkimuk-  
sessa toimenpiteen turvallisuutta oli käsitelty systemaattisesti.

Bostonin kriteeristön sensitiivisyys oli tutkimuksissa hyvä, joten käytettäessä aivokudosnäytteitä aivoverenvuodon etiologian selvittämiseksi tulisi  $\beta$ -amyloidin immunohistokemiallinen tutkimus toteuttaa vähintään niille potilaille, jotka täyttävät Bostonin kriteeristön mukaan mahdollisen CAA:n kriteerit.

#### 4.2 Tutkimustrendit

Hakutulosten ja niille suoritettujen seulonnan perusteella vaikuttaa siltä, että aivojen amyloidisuonisairauteen liittyvä tutkimus on lisääntynyt kuluvaan vuosikymmenen aikana. Lähes puolet (49 %) hakutulokseksi saaduista artikkeleista on julkaistu 2010-luvulla ja 30 % viimeisten kolmen vuoden aikana. Tutkimusta on tehty erityisesti kuvantamiseen perustuvaan diagnostiikkaan liittyen. Vaikka varmaa CAA-diagnoosia ei edelleenkään voida asettaa elossa olevalle potilaalle, parantaa kudoksenäyte ja sen histopatologinen ja immunohistokemiallinen tutkiminen diagnoosiepäilyn luotettavuutta varmimmaksi mitä potilaan elossa ollessa voidaan saavuttaa. Kuvantamisen lisäksi tutkimusta tehdään myös aivojen amyloidisuonisairauteen liitännäisilmiöihin (mm. CAA-RI) liittyen. Liitännäisilmiöihin liittyvä tutkimusaktiivisuus on ymmärrettävää sen myötä, että toistaiseksi hoitokeinoja on tarjolla lähinnä liitännäisilmiöihin ja riskitekijöiden hallintaan sen sijaan, että pystyttäisiin vaikuttamaan amyloidien muodostumiseen tai jo muodostuneiden amyloidikertymien vähentämiseen.

Hakutuloksesta käy ilmi, että CAA-potilaiden koepalojen ottoon liittyvää järjestelmällistä tutkimusta on tehty verrattain vähän. Koepalan ottoon liittyneistä artikkeleista suuri osa oli korkeintaan muutamien potilaiden tapausselostuksia. Analyysiin sisällytetyistä artikkeleista kolme viidestä olivat täysin retrospektiivisesti suoritettuja analyysejä, joissa ICH-potilaiden kudoksenäytteet oli poimittu tutkimismateriaaliksi lukuisien kudoksenäytteiden joukosta, eli kudoksenäytteiden keräystä ei ollut toteutettu ICH-potilaiden koepalojen ottoon suunniteltuja tutkimuksia varten. Todennäköisesti tämän myötä artikkeleissa ei ensimmäistä artikkelia lukuun ottamatta ollut merkittävästi tietoa mahdollisista näytteenoton komplikaatioista. Artikkeleissa oli myös hyvin vähän tietoa koepaloista suoritettusta CAA-diagnostiikasta, sillä useissa tutkimuksissa CAA-diagnoosiin vaadittava histopatologinen / immunohistokemiallinen analyysi oli suoritettu koepalojen sijaan hematooman mukana tulleille kudospaloille. Niissä tutkimuksissa, joissa koepaloja oli otettu, ne lisäsivät vuodon etiologian selviämisen todennäköisyyttä verrattuna pelkkään hematoomaan ja sen mukana tulleisiin kudospaloihin. Koepalojen otto aivoverenvuotopotilailta kajoavan toimenpiteen yhteydessä voisi siis olla jatkossa perusteltua vuodon etiologian

selvittämiseksi. Kudosnäytteiden systemaattinen kerääminen toimisi tutkimusikkunana mahdollisten aivoverenvuotopotilaiden koepalojen oton erityispiirteiden kuvaamiseksi. Kerättyjä kudosnäytteitä analysoimalla voitaisiin myös mahdollisesti tarkentaa aivoverenvuotoja aiheuttavien prosessien, kuten aivojen amyloidisuonisairauden, patofysiologiaa ja sitä kautta edistää myös näiden diagnosointiin ja hoitoon liittyvää tutkimusta.

### 4.3 Hakustrategia

Kirjallisuutta selatessa kävi ilmi, että osassa tutkimuksista on käytetty 'biopsy'-sanan sijaan esimerkiksi englannin kielen sanaa '(brain) tissue' (suom. (aivo-)kudos). Tämän vuoksi esimerkiksi Edinburghin kriteeristön esittelevää artikkelia ei kirjallisuushaussa tullut hakutulokseksi. Havainnon jälkeen tehtiin koehaku, jossa hakustrategian kolmanteen vaiheeseen lisättiin hakusanaksi 'tissue'. Tämä lisäsi hakutulosten määrää moninkertaiseksi. Silmäilemällä hakutulokset päällisin puolin läpi oli todettavissa, että valtaosa haussa löytyneistä uusista artikkeleista ei liittynyt tutkimusaiheeseen. Testattu uusi haku antoi siis lisää hakutuloksia, mutta toisaalta heikensi haun tarkkuutta. Hakua laajentamalla olisi mahdollisesti ollut löydettävissä vielä yksittäisiä aiheeseen liittyviä ja mahdollisesti analyysiin soveltuvia artikkeleja. Haun tarkkuuden heikentymisen vuoksi alkuperäisiä hakusanoja ei kuitenkaan muutettu vaan lopulliseen hakuun sisällytettiin vain sanat 'biopsy' ja 'brain biopsy'.

Haussa käytettiin suppeasti termejä verrattuna samantapaisiin kirjallisuuskatsauksiin. 'Hemorrhage'-sanaa määrittelevänä käytettiin pelkästään termiä 'intracerebral' sen sijaan, että olisi käytetty laajemmin erilaisia aivokudoksen verenvuotoja kuvaavia hakutermejä, kuten erikseen aivojen eri osissa sijainneita vuotoja kuvaavia termejä 'parietal', 'frontal', 'cortical' jne. Sama pätee muihinkin hakusanoihin: 'hemorrhage'-sanan sijaan olisi voitu käyttää laajemmin vuotoon liittyvää termistöä, kuten 'ischemia', 'infarction', 'hematoma'; 'cerebral amyloid angiopathy':n lisäksi esimerkiksi '(beta)-amyloid' ja 'conophilic' -termejä sekä 'biopsy'-sanan lisäksi esimerkiksi 'histo-', 'neuro'- tai 'clinical pathology' -termejä. Useampien hakusanojen lisäksi hakuun olisi voitu sisällyttää termejä laajemmin eri kirjoitusmuodoissa, esimerkiksi eri päätteillä (kuten 'haemorrhagic'). Myöskään vieraskielisiä artikkeleja ei pystytty sisällyttämään analyysiin. Ottaen nämä seikat huomioon ei pystytä täysin luotettavasti sanomaan, että hakutulos ja sen perusteella tehty analyysi kattaisi kaikki aiheeseen liittyvät julkaisut.

#### 4.4 Analyysin luotettavuus

Analyysiin sisällytettyjen viiden artikkelin data ei ole keskenään täysin vertailukelpoista, sillä tutkimusten tavoitteet ja sen myötä muun muassa potilasvalinnan kriteerit ja kudospäätteen tyytit eivät ole keskenään samankaltaisia.

Ensimmäisessä artikkelissa (Lieber ym. 2019) tutkittiin, onko ICH-potilaille turvallista ja vuodon etiologian selvittämisen kannalta hyödyllistä toteuttaa koepalan otto endoskooppisen 'minimally invasive' -operaation yhteydessä. Tutkimuspotilaiksi valikoitiin kyseisen operaation soveltuvuus kriteerit täyttäviä ICH-potilaita (hematooman tilavuus yli 20 cm<sup>3</sup>, NIHSS-pisteitä vähintään 6, GCS-pisteitä vähintään 4 ja mRS-pisteitä korkeintaan 3) ja kraniotomiaa vaativat potilastapaukset on jätetty tutkimuksen ulkopuolelle. Tutkimukseen otetuista endoskooppisen leikkauksen kriteerit täyttävistä potilaista ei ollut eritelty sellaisia potilaita, joilla olisi ollut tiedossa ICH:n syntymisessä olennaisessa osassa oleva altistava tekijä, kuten pään trauma, valtimo-laskimoepämuodostuma tai aneurysma. Näitä etiologisia tekijöitä ei ole artikkelissa mainittu, joten spontaanin primaarisen aivoverenvuodon saaneiden potilaiden määrää ei ole artikkelista pääteltävissä. Otetut ja analysoidut kudospäätteen olivat operaation yhteydessä aivokudoksesta otettuja koepaloja (yksi pinnallisesti ja toinen hyytymän vierestä valkeasta aineesta). (119)

Toisessa artikkelissa (Poyuran ym. 2019) pyrittiin selvittämään, onko ICH:n saaneilla CAA-potilailla todettavissa tilastollisesti merkitsevissä määrin aivojen verenkiertoon vaikuttavia riskitekijöitä tai ominaisuuksia. Tämä toteutettiin analysoimalla retrospektiivisesti vuosien 2011-2015 aikana otettuja koepaloja, joista 77 oli peräisin ICH-potilailta ja otettiin tarkemmin tarkasteltaviksi. Artikkelissa ei ole näiden 77 kudospäätteen osalta kerrottu, millaisissa toimenpiteissä kudospäätteen oli kerätty, tai oliko näytteenä hematoomaa ja sen mukana tullutta kudosta vai koepala. Toimenpiteen ja kudospäätteen tyyppi on kerrottu niistä seitsemästä näytteestä, joissa pystyttiin toteamaan CAA. Kaikki 77 ICH-tapausta olivat olleet ei-traumaattisia, mutta mahdollisista anatomisista altisteista (valtimo-laskimoepämuodostumat, aneurysmat) ei artikkelissa ole tietoa. (41)

Kolmannessa artikkelissa (Doden ym. 2016) pyrittiin selvittämään ICH:n saaneilta CAA-potilailta otettujen kudospäätteen patologisen analyysin tehokkuutta CAA-diagnostiikassa. Tutkimukseen sisällytettiin sellaiset potilaat, joille jouduttiin ICH:n vuoksi tekemään kraniotomia. Näiltä potilailta kudospäätteen otettiin hematoomaa, erillinen koepala aivokudoksesta tai molempia. Tutkimuspotilaista ei ollut alussa jätetty pois sellaisia potilaita, joilla olisi ollut ICH:lle

altistavia tekijöitä, mutta Boston-kriteerien ulkopuolelle jäävät potilaat oli analyysissä eritelty ja sitä kautta pystytään laskemaan lukumäärä niistä potilaista, joilla ICH oli traumaperäistä, tai joilla oli laskimo-valtimoepämuodostuma tai aivovaltimoaneurysma. Boston-kriteerien ulkopuolella jätetyistä potilaista on ilmoitettu vain poissulun syy. Esimerkiksi demografisia tietoja, kuten ikä, ei ole ilmoitettu muissa kuin niissä tapauksissa, jolloin ikä on ollut poissulun syynä. Tällöinkään ei ole ilmoitettu tarkkaa ikää, vaan ainoastaan, että potilas on ollut alle 55-vuotias. Bostonin kriteerien ulkopuolelle jääneitä potilaita ei siis pystytty huomioimaan ikäkeskiarvossa, sukupuolijakaumassa tai verenpainetaudin esiintyvyydessä. Sekundaaristen aivoverenvuotojen lisäksi 31 potilaasta oli suljettu pois kaksi potilasta iän perusteella, vaikka heilläkin ICH oli mahdollisesti ollut primaarinen. (31)

Neljännessä artikkelissa (Dye ym. 2014) tavoitteena oli selvittää ei-traumaattisen ICH:n saaneilta kirurgisesti hoidetuilta potilailta poistetun hematoomakudoksen arvoa ICH:n etiologian selvittämisessä. Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin potilaat, joiden ICH:n syyksi tiedettiin tuumori tai vaskulaarinen malformaatio. Hematooman poisto tehtiin joko kraniotomialla tai endoskooppisesti. Analysoiduissa kudoksenäytteissä oli sekä hematoomaa että sen mukana tullutta kudosta. (59)

Viidennessä artikkelissa (Hinton ym. 1984) tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää spontaanin ICH:n sairastaneilta potilailta kirurgisen hoitotoimenpiteen yhteydessä otettujen kudoksenäytteiden merkitystä ICH:n etiologian selvittämisessä. Tutkimuksen ulkopuolelle oli jätetty potilaat, joilla oli tiedossa ICH:lle altistanut tekijä, kuten trauma, aivovaltimoaneurysma tai valtimolaskimoepämuodostuma. Toimenpiteen tyyppi ei ole tiedossa, mutta aikakauden kirurgiset käytännöt huomioiden kyseessä on todennäköisesti ollut kraniotomia. Analysoidut kudoksenäytteet olivat hematooman mukana tullutta kudosta, operaatiossa ”löydettyjä” kudoksen paloja tai osalla potilaista erikseen vuotokohdan vierestä näytteeksi otettua kudosta. (120)

Tutkimusten vertailtavuutta huonontavat eroavaisuudet potilasotannassa: Onko potilaiksi valikoitunut kaikki kajoavan toimenpiteen/kudoksenäytteen oton kohteena olleet potilaat vai vain endoskooppisesti tehtävään toimenpiteeseen sopineet potilaat?; ja toisaalta onko tutkimuspotilaiksi sisällytetty kaikki ICH-potilaat, vain ei-traumaattisen ICH:n saaneet potilaat vai ainoastaan potilaat, joilla ICH oli ei-traumaattinen eikä tiedossa ollut tuumoria, aivovaltimoaneurysmaa tai valtimo-laskimoepämuodostumaa? Vertailtavuutta huonontavat myös eroavaisuudet kudoksenäytteen tyyppissä: Onko kudoksenäytteenä käytetty erikseen operaation yhteydessä otettuja koepaloja vai evakuoitua hematoomaa ja sen mukana tullutta kudosta?

#### 4.5 Lopuksi

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää olemassa olevasta kirjallisuudesta, 1) onko ICH-potilailta aiemmin kerätty kajoavien neurokirurgisten toimenpiteiden yhteydessä aivokudosnäytteitä, 2) onko näytteistä ollut varhaisdiagnostista tai hoidollista apua, ja 3) määrittää, olisiko jatkossa aivoverenvuotopotilailta mielekästä kerätä kajoavan hoitotoimenpiteen yhteydessä aivokudosnäytteitä. Hypoteesina oli, että kirjallisuus antaisi viitteitä siitä, että aivokudosnäytteiden avulla voidaan parantaa aivoverenvuotojen varhaisdiagnostiikkaa. Tällöin aivoverenvuodon saaneiden potilaiden kajoavien operaatioiden yhteydessä voitaisiin aloittaa aivokudosnäytteiden kerääminen biopankkiin. Kudosnäytteitä analysoimalla olisi mahdollista tehdä jatkotutkimuksia aivoverenvuodolle altistavien tekijöiden, kuten aivojen amyloidisuonisairauden, patofysiologiasta ja lopulta saada lisätietoa aivoverenvuodon ja niille altistavien tekijöiden diagnostiikasta ja hoidosta.

Suoritetun kirjallisuuskatsauksen tutkimustulosten luotettavuutta arvioitaessa tulisi ottaa huomioon tehdyt hakutekniset valinnat ja hakutulosten seulontaan määritellyt kriteerit. Kappaleessa 2 kuvatun mukaisesti analysoitavaksi valikoituneesta kirjallisuudesta voidaan loppupäätelmänä todeta, että biopsioiden keräämistä aivoverenvuodon saaneilta potilailta kajoavan toimenpiteen yhteydessä on tutkittu aiemmin jonkin verran. Näytteenotto ei vaikuta olevan haitallista potilaalle, vaan voi sen sijaan auttaa vuodon etiologian selvittämisessä. Systemaattinen aivobiopsioiden kerääminen biopankkiin voi jatkossa tarjota arvokasta tutkimusmateriaalia aivoverenvuotojen aiheuttajien, kuten aivojen amyloidisuonisairauden, patofysiologian tarkentamiseksi ja diagnostiikan ja hoidon kehittämiseksi.

## LÄHTEET

1. Mackay J, Mensah G, Mendis S, ym. Types of cardiovascular diseases In: Mackay J, Mensah G, eds. The Atlas of Heart Disease and Stroke: The World Health Organization 2004, pp. 18-9.
2. Kim AS, Johnston SC. Chapter 7 - Neurologic Complications of Hypertension In: Josephson, Michael J. Aminoff S. Andrew, ed. Aminoff's Neurology and General Medicine (Fifth Edition). Boston: Academic Press 2014, pp. 119-45.
3. Sairanen T. Aivoinfarkti. Duodecim 2018. Noudettu 9.5.2019 <https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/ykt00889>.
4. Helsingin yliopiston kirjasto, Kansalliskirjasto, Karolinska Institutet, ym. Finto: MeSH / FinMeSH. Finto. 2018. Noudettu 12.8.2019 <http://finto.fi/mesh/fi/>.
5. Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdevicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. Stroke 1993;24:1403-9.
6. World Health Organization. The Top 10 Causes of Death. 2018. Noudettu 1.7.2019 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
7. Feigin V, Lawes C, Bennett D, ym. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurology, The 2009;8:355-69.
8. Kaste M, Hernesniemi J, Lindsberg P, ym. Aivoverenkiertohäiriöt In: Soinila S, Kaste M, Somer H, eds. Neurologia. Helsinki: Duodecim 2015, pp. 27-9.
9. Fogelholm R, Rissanen A, Nenonen M. Aivoverisuonisairauksien aiheuttamat suorat ja epäsuorat kustannukset Suomessa. Suomen Lääkärilehti 2001;56:356-3567.
10. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Aivoinfarkti ja TIA. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Duodecim 2016. käypähoito.fi.
11. Mayer S, Rincon F, Mohr JP. Section IV Cerebrovascular Diseases: Chapter 38 Intracerebral hemorrhage. In: Louis E, Mayer S, Rowland L, eds. Merritt's neurology. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer 2016, pp. 295-302.
12. Adeoye O, Broderick JP. Advances in the management of intracerebral hemorrhage. Nat Rev Neurol 2010;6:593-601.
13. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, ym. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke 2014;9:840-55.
14. Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. Neurol Clin. 2000;18:419-38.

15. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, ym. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2010;9:167-76.
16. González-Pérez A, Gaist D, Wallander M-, ym. Mortality after hemorrhagic stroke: Data from general practice (The Health Improvement Network). *Neurology* 2013;81:559-65.
17. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a Risk Factor for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 1986;17:1078-83.
18. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, ym. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population. A Systematic Review. *Stroke* 2003;34:2060-5.
19. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, ym. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology* 2017;89:820-9.
20. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:660-7.
21. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, ym. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-97.
22. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, ym. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;382:397-408.
23. Luzzi S, Elia A, Del Maestro M, ym. Indication, Timing, and Surgical Treatment of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Proposal of a Management Algorithm. *World Neurosurg* 2019.
24. Cederqvist K, Paetau A, Haltia M. Aivojen amyloidiangiopatia - alidiagnosoitu aivoverenvuotojen syy. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 1998;114:134.
25. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987;18:311-24.
27. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, ym. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007;14:179-83.
28. Pezzini A, Padovani A. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhages. *Neurol Sci* 2008;29:S26-S263.
29. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: An overview. *Neuropathology* 2000;20:8-22.
30. Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J, ym. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004;35:2616-9.



31. Doden T, Sato H, Sasahara E, ym. Clinico-Radiological Characteristics and Pathological Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016;25:1736-45.
32. Yamada M. Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging Concepts. *Journal of Stroke* 2015;17:17-30.
33. Selkoe DJ. Amyloid beta-protein precursor: new clues to the genesis of Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol* 1994;4:708-16.
34. Prelli F, Castano E, Glenner GG, ym. Differences between vascular and plaque core amyloid in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1988;51:648-51.
35. Aho L, Pikkarainen M, Hiltunen M, ym. Immunohistochemical visualization of amyloid-beta protein precursor and amyloid-beta in extra- and intracellular compartments in the human brain. *J Alzheimers Dis* 2010;20:1015-28.
36. Suzuki N, Iwatsubo T, Odaka A, ym. High tissue content of soluble beta 1-40 is linked to cerebral amyloid angiopathy. *Am J Pathol* 1994;145:452-60.
37. Weller RO, Massey A, Newman TA, ym. Cerebral amyloid angiopathy: amyloid beta accumulates in putative interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1998;153:725-33.
38. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011;70:871-80.
39. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:124-37.
40. Oppenheim G. Über "drusige Nekrosen" in der Grosshirnrinde. *Neurol Centralbl* 1909;28:410-13.
41. Poyuran R, Mahadevan A, Arimappamagan A, ym. Cerebrovascular pathology in cerebral amyloid angiopathy presenting as intracerebral haemorrhage. *Virchows Arch* 2019;474:235-45.
42. Scholz WZ. Studien zur pathologie der hirngefäße II: die drusige entartung der hirnarterien und capillaren. *Gesamte Neurol Psychiatr* 1938;162:694-715.
43. Pantelakis S. A particular type of senile angiopathy of the central nervous system: conophilic angiopathy cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study, topography and frequency. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1954;128:219-56.
44. Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin Proc* 1979;54:22-31.

45. Cosgrove GR, Leblanc R, Meagher-Villemure K, ym. Cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1985;35:625-31.
46. Patel DV, Hier DB, Thomas CM, ym. Intracerebral hemorrhage secondary to cerebral amyloid angiopathy. *Radiology* 1984;151:397-400.
47. Sobel DF, Baker E, Anderson B, ym. Cerebral amyloid angiopathy associated with massive intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology* 1985;27:318-21.
48. Tucker WS, Bilbao JM, Klodawsky H. Cerebral amyloid angiopathy and multiple intracerebral hematomas. *Neurosurgery* 1980;7:611-4.
49. Roosen N, Martin JJ, de la Porte C, ym. Intracerebral hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. Case report. *J Neurosurg* 1985;63:965-9.
50. Esiri MM. Cerebral congophilic angiopathy. In: Griffiths RA, McCarthy ST, eds. *De-generative neurological disease in the elderly*. Bristol: Wright 1987, pp. 79-87.
51. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Cerebral amyloid angiopathy causing intracranial hemorrhage. *Ann Neurol* 1984;16:321-9.
52. Finelli PF, Kessimian N, Bernstein PW. Cerebral amyloid angiopathy manifesting as recurrent intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 1984;41:330-3.
53. Mehndiratta P, Manjila S, Ostergard T, ym. Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: pathology and management. *Neurosurgical focus* 2012;32:E7.
54. Iadecola C. Cerebrovascular effects of amyloid-beta peptides: mechanisms and implications for Alzheimer's dementia. *Cellular and molecular neurobiology* 2003;23:681-9.
55. Zipfel GJ, Han H, Ford AL, ym. Cerebral amyloid angiopathy: progressive disruption of the neurovascular unit. *Stroke* 2009;40:16.
56. Nikki K, Mölsä L. Oppimateriaali kuudesta histologisesta värjäyksestä. 2014. Tampere University of Applied Sciences. [https://www.openaire.eu/search/publication?articleId=od\\_1319::fb46d0e2106bddbd8546592e98f511cf](https://www.openaire.eu/search/publication?articleId=od_1319::fb46d0e2106bddbd8546592e98f511cf).
57. Greene GM, Godersky JC, Biller J, ym. Surgical experience with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1990;21:1545-9.
58. Oksanen A. Makrofagien polarisaation immunohistokemiallinen osoittaminen soluviljely- ja kudoksenäytteistä. 2013. Tampere University of Applied Sciences.
59. Dye J, Rees G, Yang I, ym. Neuropathologic analysis of hematomas evacuated from patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neuropathology* 2014;34:253-60.
60. Masuda J, Tanaka K, Ueda K, ym. Autopsy study of incidence and distribution of cerebral amyloid angiopathy in Hisayama, Japan. *Stroke* 1988;19:205-10.

61. Tanskanen M, Lindsberg PJ, Tienari PJ, ym. Cerebral amyloid angiopathy in a 95+ cohort: complement activation and apolipoprotein E (ApoE) genotype. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005;31:589-99.
62. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *Journal of Neural Transmission* 2002;109:813-36.
63. Greenberg S, Vonsattel J. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 1997;7:1418-22.
64. Jellinger K. Cerebrovascular amyloidosis with cerebral hemorrhage. *J Neurol* 1977;214:195-206.
65. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, ym. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Annals of neurology* 1991;30:637-49.
66. Lee SS, Stemmermann GN. Congophilic angiopathy and cerebral hemorrhage. *Archives of pathology and laboratory medicine* 1978;102:317-21.
67. Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ, ym. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology* 1996;46:1592-6.
68. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, ym. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2592-7.
69. Yeh SJ, Tang SC, Tsai LK, ym. Pathogenetical subtypes of recurrent intracerebral hemorrhage: designations by SMASH-U classification system. *Stroke* 2014;45:2636-42.
70. Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, ym. Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *Journal of Neurology* 1987;234:371-6.
71. Bergeron C, Ranalli PJ, Miceli PN. Amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 1987;14:564-9.
72. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, ym. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:823-9.
73. Greenberg S, Rebeck G, Vonsattel JP, ym. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1995;38:254-9.
74. Premkumar DR, Cohen DL, Hedera P, ym. Apolipoprotein E-epsilon4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996;148:2083-95.
75. Nicoll JA, Burnett C, Love S, ym. High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1997;41:716-21.

76. Block F, Dafotakis M. Cerebral Amyloid Angiopathy in Stroke Medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:37-42.
77. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 2018;49:491-7.
78. Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Amyloid angiopathy and lobar cerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1203-10.
79. Ojemann RG, Heros RC. Spontaneous brain hemorrhage. *Stroke* 1983;14:468-75.
80. Greene GM, Godersky JC, Biller J, ym. Surgical experience with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1990;21:1545-9.
81. Matkovic Z, Davis S, Gonzales M, ym. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1991;22:456-61.
82. Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, ym. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991;29:712-8.
83. Minakawa T. Surgical experience with massive lobar haemorrhage caused by cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neurochir* 1995;132:48-52.
84. Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, ym. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999;30:29-33.
85. Sharma R, Dearaugo S, Infeld B, ym. Cerebral amyloid angiopathy: Review of clinico-radiological features and mimics. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018.
86. Greenberg S, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke* 2018;49:491-7.
87. Linn J, Halpin A, Demaerel P, ym. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74:1346-50.
88. Mountjoy CQ, Tomlinson BE, Gibson PH. Amyloid and senile plaques and cerebral blood vessels. A semi-quantitative investigation of a possible relationship. *J Neurol Sci* 1982;57:89-103.
89. Wermer MJH, Greenberg SM. The growing clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Opin Neurol* 2018;31:28-35.
90. Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, ym. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993;43:2073-9.
91. Illsley A, Ramadan H. Cerebral amyloid angiopathy: a transient ischaemic attack mimic. *Clinical medicine (London, England)* 2014;14:255-9.

92. Baron JC, Farid K, Dolan E, ym. Diagnostic utility of amyloid PET in cerebral amyloid angiopathy-related symptomatic intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:753-8.
93. Tanskanen M. Aivojen amyloidangiopatia: tausta, kliininen merkitys ja riskitekijät Best Practice: Psykiatria / neurologia. 2017. Noudettu 15.8.2019 <https://bestpractice.fi/2017/08/24/aivojen-amyloidangiopatia-tausta-kliininen-merkitys-ja-riskitekijat/>.
94. Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, ym. Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol* 2008;65:1304-9.
95. Renard D, Castelnovo G, Wacogne A, ym. Interest of CSF biomarker analysis in possible cerebral amyloid angiopathy cases defined by the modified Boston criteria. *J Neurol* 2012;259:2429-33.
96. Verbeek MM, Kremer BP, Rikkert MO, ym. Cerebrospinal fluid amyloid beta(40) is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2009;66:245-9.
97. Hernandez-Guillamon M, Delgado P, Penalba A, ym. Plasma beta-amyloid levels in cerebral amyloid angiopathy-associated hemorrhagic stroke. *Neurodegener Dis* 2012;10:320-3.
98. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, ym. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol* 2018;17:232-40.
99. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, ym. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010;68:545-8.
100. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, ym. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165-74.
101. Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Dumas AP, ym. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort. *Neurology* 2013;80:1551-6.
102. Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, ym. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy?. *Neurology* 2014;82:57-62.
103. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, ym. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol* 2016;73:994-1001.
104. Shelanski ML. Antiamyloid therapy--a distant horizon. *Neurobiol Aging* 1989;10:47-8.
105. Leurent C, Goodman JA, Zhang Y, ym. Immunotherapy with ponzumab for probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:795-806.

106. Landen JW, Andreasen N, Cronenberger CL, ym. Ponezumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease: Randomized phase II PET-PIB study. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017;3:393-401.
107. Landen JW, Cohen S, Billing CB, Jr, ym. Multiple-dose ponezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease: Safety and efficacy. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017;3:339-47.
108. Alzforum: Ponezumab. Alzforum. Noudettu 12.8.2019 <https://www.alzforum.org/therapeutics/ponezumab>.
109. Auriel E, Charidimou A, Edip Gurol M, ym. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol* 2016;73:197-202.
110. Pitkanen A, Loscher W, Vezzani A, ym. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol* 2016;15:843-56.
111. Pyykko OT, Lumela M, Rummukainen J, ym. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PLoS One* 2014;9:e91974.
112. Usenius JP, Kauppinen RA, Vainio PA, ym. Quantitative metabolite patterns of human brain tumors: detection by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy in vivo and in vitro. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:705-13.
113. Leinonen V, Koivisto AM, Alafuzoff I, ym. Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. *Neurodegener Dis* 2012;10:166-9.
114. Nordfors K, Haapasalo J, Makela K, ym. Twist predicts poor outcome of patients with astrocytic glioma. *J Clin Pathol* 2015;68:905-12.
115. Holm A, Savolainen S, Alafuzoff I. Brain biopsy prior to treatment of Alzheimer's disease. *Minim Invasive Neurosurg* 2003;46:161-4.
116. Savolainen S, Paljarvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:849-53.
117. Luoto T, Leinonen V, Bendel S, ym. Aivovammat. In: Leppäniemi A, Kuokkanen H, Salminen P, eds. *Kirurgia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017, pp. 891-906.
118. Chimelli L. The role of biopsies and autopsies in the diagnosis of cognitive impairment, with emphasis on small vessel diseases: A critical appraisal enriched by personal experience. *Dement Neuropsychol* 2017;11:356-63.
119. Lieber AC, McNeill IT, Scaggiante J, ym. Biopsy During Minimally Invasive Intracerebral Hemorrhage Clot Evacuation. *World Neurosurgery* 2019;124:e16-e175.

120. Hinton DR, Dolan E, Sima AA. The value of histopathological examination of surgically removed blood clot in determining the etiology of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1984;15:517-20.

## LIITTEET

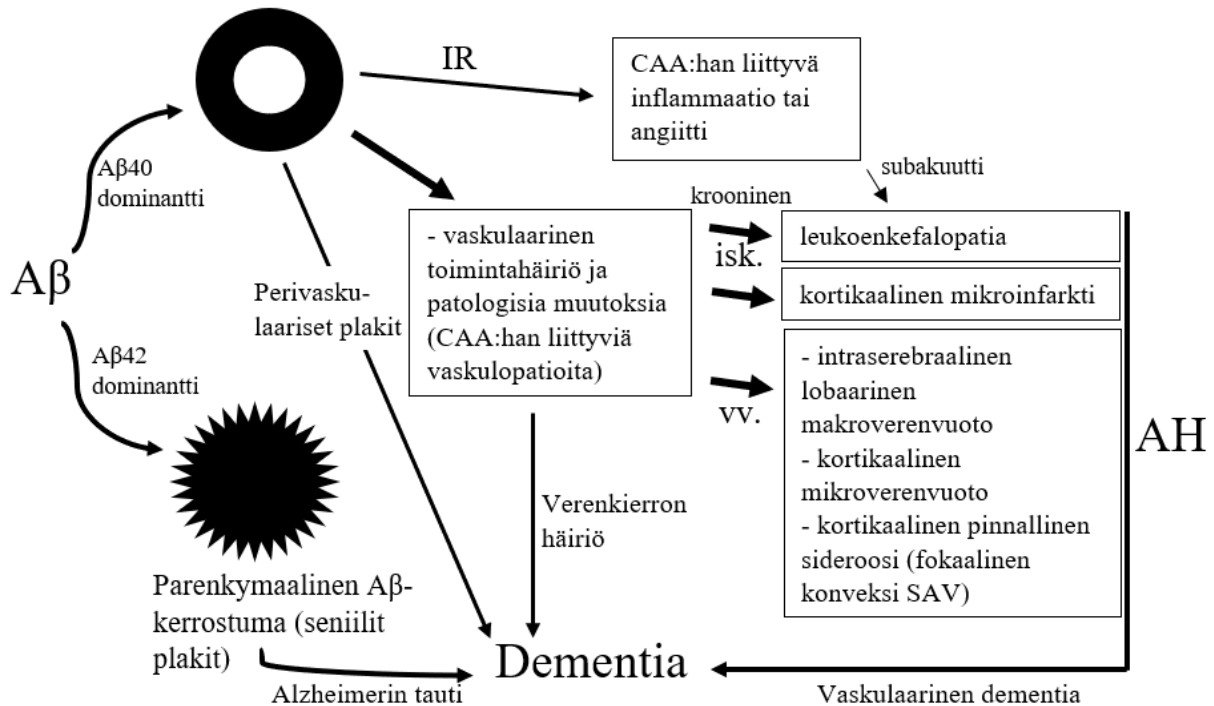
### LIITE 1: Kuvio 1



KUVIO 1: Aivoverenvuodon ilmaantuvuus iän mukaan (15). Aivoverenvuodon ilmaantuvuus kasvaa iän myötä. 65–74-vuotiaiden riski saada aivoverenvuoto on 3,8-kertainen verrattuna 45–54-vuotiaisiin. 75–84-vuotiailla vastaava riski on 6,8- ja 85 vuotta täyttäneillä 9,6-kertainen.



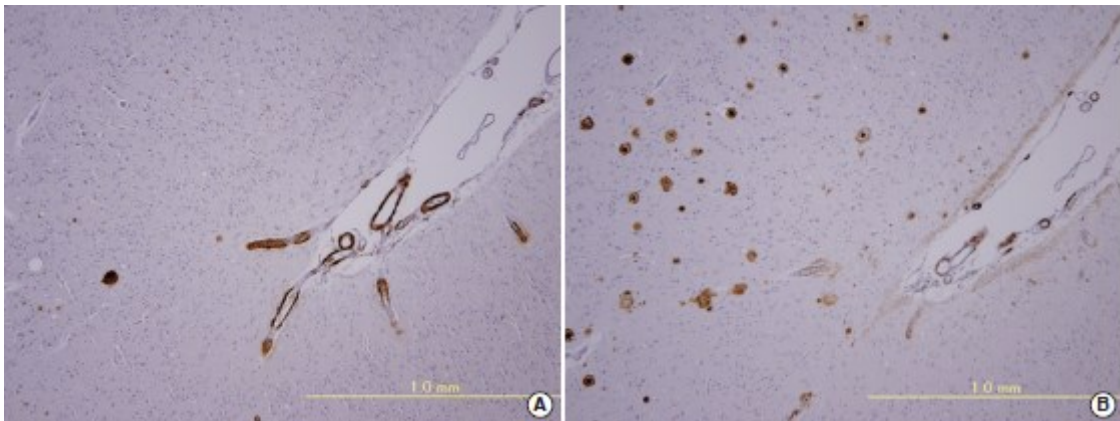
## LIITE 2: Kuva 1

Serebrovaskulaarinen A $\beta$ -kerrostuma (CAA)

KUVA 1: Satunnaisesti ilmenevään aivojen amyloidisuonisairauteen liittyvien häiriöiden patofysiologiaa (32). Vaskulaariset  $\beta$ -amyloidikertymät koostuvat pääsääntöisesti 39–40 aminohapon pituisista  $\beta$ -amyloideista ja altistavat erilaisten vaikutusmekanismien (kuten vaskulopatian ja inflammaation) kautta sekä iskeemisille että verenvuotoperäisille aivohalvauksille.

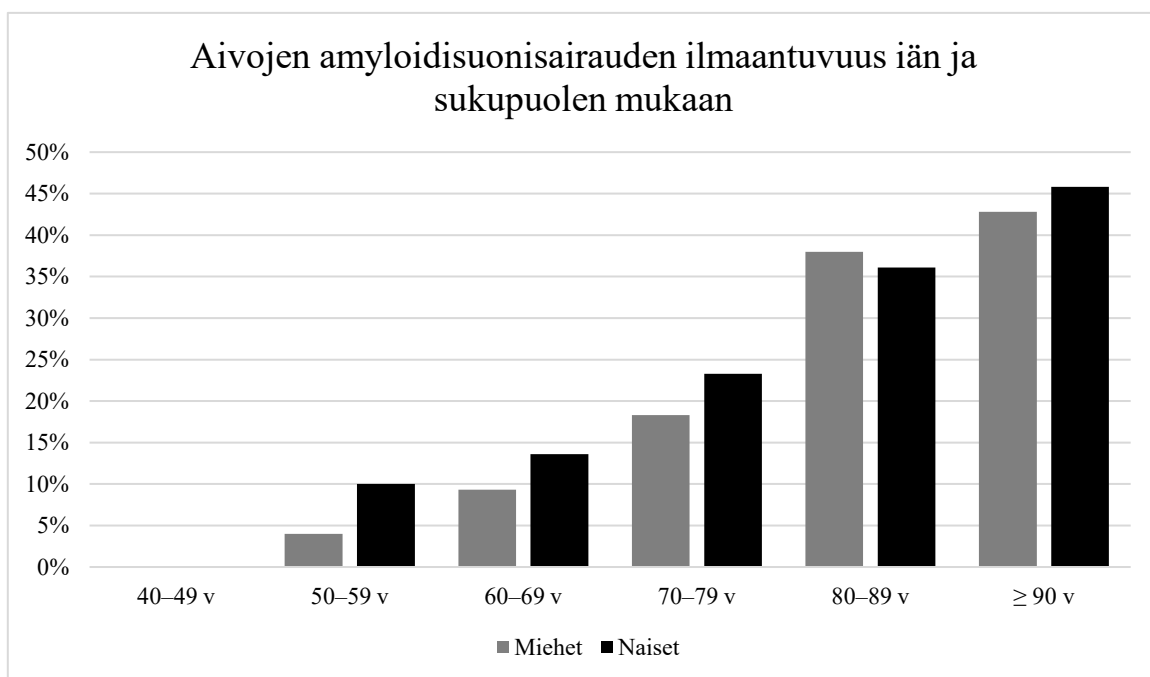
A $\beta$  =  $\beta$ -amyloidi, A $\beta$ 40 = 40 aminohapon pituinen  $\beta$ -amyloidi, A $\beta$ 42 = 42 aminohapon pituinen  $\beta$ -amyloidi, AH = aivohalvaus, CAA = aivojen amyloidisuonisairaus, IR = immuunireaktio, isk. = iskeeminen aivotapahtuma, SAV = lukinkalvonalainen verenvuoto, vv. = verenvuotoperäinen aivotapahtuma

### LIITE 3: Kuva 2



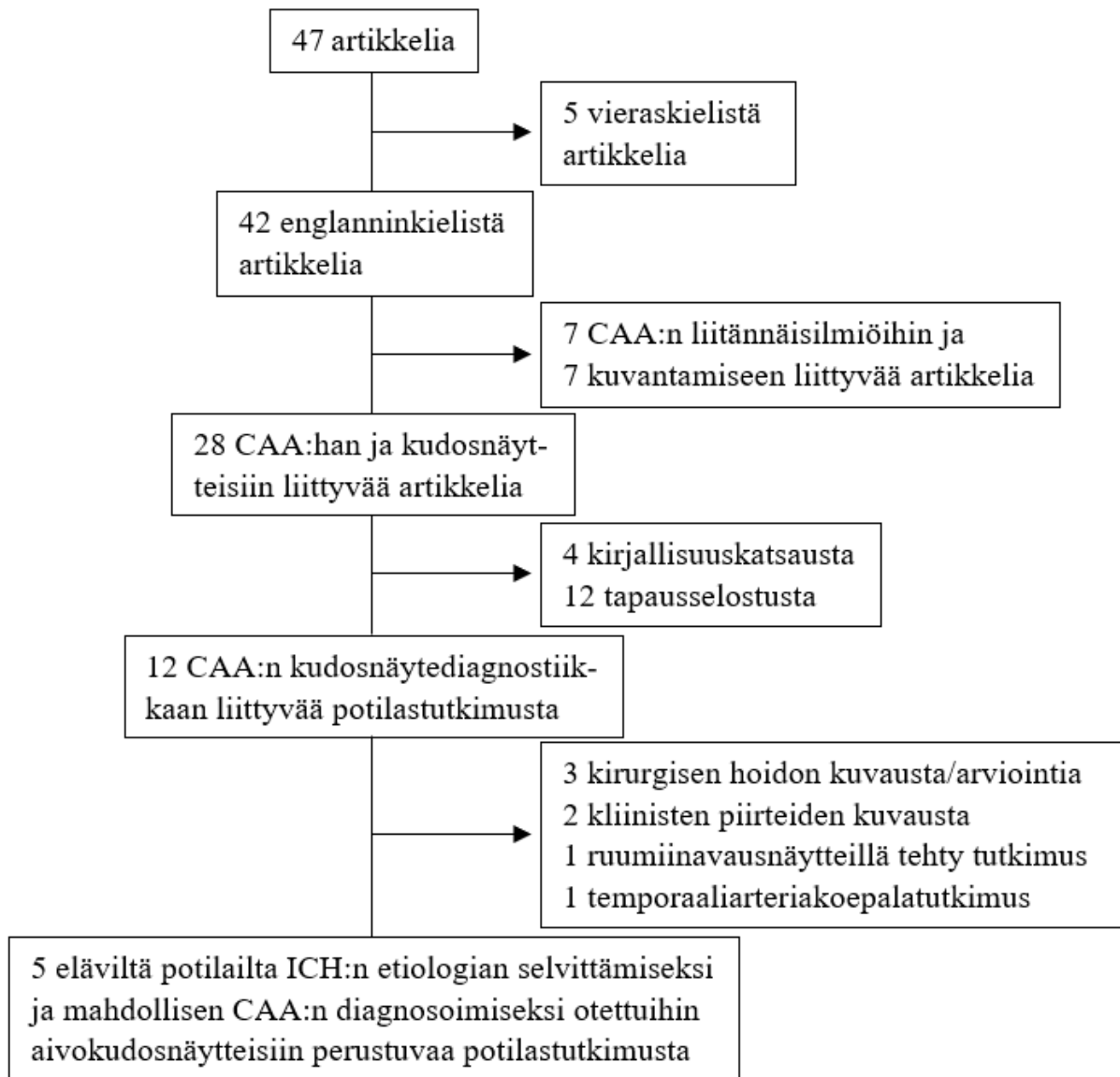
KUVA 2: Vierekkäisten aivokudosleikkeiden immunohistokemiallinen värjäys  $\beta$ 40-amyloidin (A) ja  $\beta$ 42-amyloidin (B) vasta-aineilla (32). Aivojen amyloidisuonisairautta aiheuttavan  $\beta$ 40-amyloidin kertymiä nähdään pääasiassa verisuonten seinämissä (vaskulaariamyloidi) (A), kun taas Alzheimerin tautiin liittyväksi todettu  $\beta$ 42-amyloidi muodostaa kertymiä pääasiassa aivoparenkyymiin (seniilit plakit) (B).

### LIITE 4: Kuvio 2



KUVIO 2: Aivojen amyloidisuonisairauden ilmaantuvuus iän ja sukupuolen mukaan (60). Aivojen amyloidisuonisairauden ilmaantuvuus kasvaa iän myötä ja on hieman yleisempää naisilla kuin miehillä. Kuviossa on esitetty japanilaisväestöllä tehdyssä lähdetutkimuksessa todettu ilmaantuvuus. Vastaavaa ikäkorrelaatiota on sittemmin todettu muissakin väestöissä.

## LIITE 5: Kuva 3



KUVA 3: Vuokaavio hakutulosten seulonnasta. Scopuksesta ja Pubmedista hakemalla saatiin päällekkäisten artikkelien poissulkemisen jälkeen hakutulokseksi yhteensä 47 eri artikkelia. Näistä 5 oli vieraskielisiä ja 37 suljettiin sisältönsä vuoksi analyysin ulkopuolelle. Perusteellisemmin analysoitavaksi jäi 5 artikkelia.

CAA = aivojen amyloidisuonisairaus; ICH = aivoverenvuoto

## LIITE 6: Taulukko 1

### TAULUKKO 1: Koonti analysoitavista artikkeleista

| Tutkimus           | Näytteiden keräyspaikka ja ajanjakso                                     | n<br>kok. /<br>CAA             | ikä ka.<br>kok. /<br>CAA | naisia<br>kok. /<br>CAA    | HTA<br>kok. /<br>CAA      | toimenpide                    | kudosnäytteen<br>tyyppi                                     | uusi vuoto<br>kok. /<br>CAA | Tärkein johtopäätös kudosnäytteiden ottoon liittyen:  | Boston-kriteerien sen. /<br>spe. |
|--------------------|--|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|---|-----------------------------|---|----------------------------------|
| Lieber ym. (2019)  | Mount Sinai Hospital ja James J. Peters VA Medical Center 10/2016–3/2018 | 40 (prim + sek) /<br>4 (10 %)  | 62,7 /<br>78,3           | 15 (38 %) /<br>0 (0 %)     | 35 (88 %) /<br>3 (75 %)   | MIS ICH<br>hyytymän<br>poisto | koepala (2 kpl/potilas)                                     | 2 (5,0 %) /<br>0 (0 %)      | MIS-operaaation yhteydessä suoritettu koepalan otto on turvallista ja auttaa ICH:n etiologian selvittämisessä.  | 100 % / 72 %                     |
| Poyuran ym. (2019) | National Institute of Mental Health and Neurosciences, 2011–15           | 77 (prim + sek) /<br>7 (9,1 %) | ei tiedossa /<br>61,0    | ei tiedossa /<br>2 (29 %)  | ei tiedossa /<br>2 (29 %) | ei tiedossa                   | CAA: hematoomaa ja yhdellä koepala; muilta ei tiedossa      | ei tiedossa                 | CAA:n diagnosoimisessa olennaista on ICH-kudosnäytteen histopatologinen tutkinta.   | 71 % / ei tiedossa               |
| Doden ym. (2016)   | Aizawa Hospital Stroke Center 1/2006–7/2013                              | 31 (prim) /<br>22 (71 %)       | 74,6 /<br>75,3           | 21 (69 %) /<br>16 (73 %)   | 17 (55 %) /<br>12 (55 %)  | kraniotomia                   | hematoomaa ja/tai aivoparenkyymiä                           | ei tiedossa /<br>2 (9,1 %)  | Kudosnäytteen otto hematoomaa poistettaessa on tärkeää ja turvallista. Etiologisen selvittelyn luotettavuutta parantaa, että kudosnäytteenä on myös vuotoa ympäröivää aivoparenkyymiä.                        | 100 % / 59 %                     |
| Dye ym. (2014)     | Ronald Reagan-UCLA Medical Center 1/2006–4/2011                          | 20 (prim) /<br>8 (40 %)        | 67,2 /<br>79,0           | 8 (40 %) /<br>4 (50 %)     | 13 (65 %) /<br>4 (50 %)   | kraniotomia<br>tai MIS        | hematoomaa ja sen mukana tullutta kudosta                   | ei tiedossa                 | Kudospaloista on apua ICH:n etiologian selvittämisessä, joten hematooma tulisi seuloa tarkkaan mahdollisten mukana tulleiden kudospalojen varalta.  | 100 % / ei tiedossa              |
| Hinton ym. (1984)  | Toronto General Hospital 1976–81   | 84 (prim) /<br>6 (7,1 %)       | ei tiedossa /<br>71,8    | ei tiedossa /<br>6 (100 %) | ei tiedossa /<br>1 (17 %) | ei tiedossa                   | hematoomaa ja sen mukana tullutta kudosta, osalla koepaloja | ei tiedossa                 | Hematooman sisältämien kudospalojen histologinen tutkiminen auttaa ICH:n etiologian selvittämisessä. Diagnostiikan luotettavuutta parantaa hematooman poiston yhteydessä vuotokohdan vierestä otettu koepala. | 100 % / ei tiedossa              |

Taulukkoon on koottu analyysiin sisällytettävistä artikkeleista tutkimuksittain: näytteiden keräyspaikka ja ajanjakso, jolloin näytteet on kerätty; koko potilasmäärä, sisältääkö tämä vain primaarisiksi todetut vai myös sekundaariset aivoverenvuodot, ja kuinka monella potilaalla todettiin tutkimuksessa aivojen amyloidisuonisairaus; koko potilasjoukon ja aivojen amyloidisuonisairausdiagnoosin saaneiden potilaiden iän keskiarvot, sukupuolijakauma ja verenpainetaudin esiintyvyys; kudosnäytteiden keräykseen käytetyt toimenpidetavat; kudosnäytteiden tyypit; toimenpidekomplikaationa tulleiden uusien aivoverenvuotojen määrä; kunkin tutkimuksen tärkein johtopäätös kudosnäytteiden ottoon liittyen; Bostonin kriteerien sensitiivisyys ja spesifisyys, kun otetaan huomioon vähintään mahdollisen aivojen amyloidisuonisairauden kriteerit täyttävät potilaat.

CAA = aivojen amyloidisuonisairaus, HTA = verenpainetauti, ICH = aivoverenvuoto, ka. = keskiarvo, kok. = koko potilasjoukko, MIS = endoskooppinen hyytymän poisto-operaatio, prim = primaarinen, sek = sekundaarinen, sen. = sensitiivisyys, spe. = spesifisyys