

**AIVOVALTIOMON HAARAUTUMISKOHDAN  
SEINÄMÄN HIENORAKENNE  
– KIRJALLISUUSKATSAUS**

**FINE STRUCTURE OF CEREBRAL ARTERY WALL AT  
BRANCHING SITE – A REVIEW OF LITERATURE**

Emmi-Veera Ylätupa  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Elokuu 2011

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta, Lääketieteen koulutusohjelma

EMMI-VEERA YLÄTUPA, Aivovaltimon haarautumiskohdan seinämän hienorakenne –  
kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetyö, 31 sivua

Opinnäytetyön ohjaajat: prof. Juha E. Jääskeläinen ja prof. Kai Kaarniranta

Elokuu 2011

---

Avainsanat: aneurysma, aivovaltimo, haarautumiskohta, seinämä, hienorakenne

Aivovaltimoiden haarautumiskohdat ovat muita valtimoiden osia alttiimpia valtimoiden pullistumien eli aneurysmien syntymiselle. Tämä johtuu ilmeisesti aivovaltimoiden hienoisista rakenne-eroista muihin valtimoiden nähden. Aivovaltimoiden seinämät muodostuvat kolmesta kerroksesta: verisuonen sisäkalvosta, keskikalvosta ja ulkokalvosta. Sisäkalvo koostuu yhdenkertaisesta endoteelistä eli ohuesta solukerroksesta, tämän ulkopuolella olevasta tyvikalvosta sekä ohuesta kimmokalvosta. Keskikalvo koostuu pääasiassa kehämäisesti asettautuneista sileälihassoluista, lukuun ottamatta haarautumiskohdan kärjen aluetta, jossa solujen suuntautuminen muuttuu. Ulkokalvo muodostuu suurimmaksi osaksi tyyppin I kollageenin muodostamasta verkostosta, elastiinista, hermoista, fibroblasteista sekä suonenseinämäsuonista.

Aivovaltimoaneurysmat voidaan jakaa morfologian perusteella pussimaisiin, sukkulamaisiin, repeytyneisiin ja mykoottisiin aneurysmiin. Aivovaltimoiden haarautumiskohtiin muodostuu kallon ulkoisia valtimoita herkemmin pussimaisia aneurysmia. Pussimaisten aivovaltimoaneurysmien esiintyvyys on noin 2–3 % väestöstä. Pussimaiset aneurysmat aivovaltimoissa esiintyvät yleisimmin Willisin valtimokehän alueella.

Tekijät, jotka aiheuttavat aivovaltimon seinämän pullistuman verisuonien haarautumiskohdassa ja aneurysman muodostumisen ovat vielä epäselviä. Haarautumiskohtien hemodynaamiset olosuhteet, valtimon seinämän sileälihassolujen suuntautuminen, verisuonen keskikalvon rakenne, aukkojen esiintyminen kimmokalvossa sekä kollageenisidosten suuntautuminen ovat jonkin verran erilaisia kuin valtimoiden suorissa osissa. Tutkimalla näitä haarautumiskohtien erityispiirteitä löytyy ehkä syy siihen, miksi aneurysmat niin usein muodostuvat juuri haarautumiskohtiin.

## Käytetyt termit

aneurysma	valtimon paikallinen pullistuma
autokriininen	solun omaan toimintaan kohdistuva säätely
endoteeli	verisuonien sisäpintaa verhoava yhdenkertainen solukerros
endoteliini	endoteelisojen tuottamia verisuonia supistavia peptidejä
elastiini	kimmokudokselle ominainen kimmoisa valkuaisaine
fibroblasti	epäkypsä sidekudossolu
hemodynamiikka	veren liikkeet ja niihin liittyvät voimat
kollageeni	tukikudoksen yleisin säiemäinen valkuaisaine
lateraalinen	sivulla sijaitseva
lipidi	rasva-aine
myointimaalinen liikakasvu	verisuonen sisäkalvon alueella vaeltavien sileälihassolujen sekä paikallisen tulehdusreaktion aiheuttama liikakasvu
parakriininen	solun lähietäisyydelle kohdistama (hormonaalinen) säätely
proentsyymi	entsyymin epäaktiivinen esimuoto
prostasykliini	entsyymi, joka estää verihiutaleiden yhteen tarttumista ja laajentaa verisuonia
typpioksidi	typen ja hapen kaasumainen yhdiste, jota verisuonen endoteelisolut erittävät

# Sisällys

1. JOHDANTO .....	5
1.1 Aivovaltimoiden anatomia.....	5
1.2 Ihmisen aivovaltimoiden histologia .....	6
1.3 Ihmisen aivovaltimon haarautumiskohta .....	7
1.4 Haarautumiskohdan virtausdynamiikka.....	8
1.5 Pussimainen aneurysma ja lukinkalvonalainen verenvuoto.....	8
2. KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TAVOITTEET.....	12
3. MATERIAALIT JA MENETELMÄT .....	13
4. TULOKSET .....	14
4.1 Haarautumiskohdan histologia.....	14
4.1.1 Verisuonen sisäkalvo .....	14
4.1.2 Verisuonen keskikalvo .....	15
4.1.3. Verisuonen ulkokalvo .....	17
4.2. Aivovaltimon seinän kollageeni.....	18
4.3 Elektronimikroskooppitutkimukset haarautumiskohdasta .....	19
4.4 Hemodynamiikka ja virtausrasitus.....	23
4.5 Haarautumiskulmat .....	24
4.6. Rakenteelliset muutokset ja patofysiologia.....	25
5. POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET .....	27
6. LÄHDELUETTELO.....	29

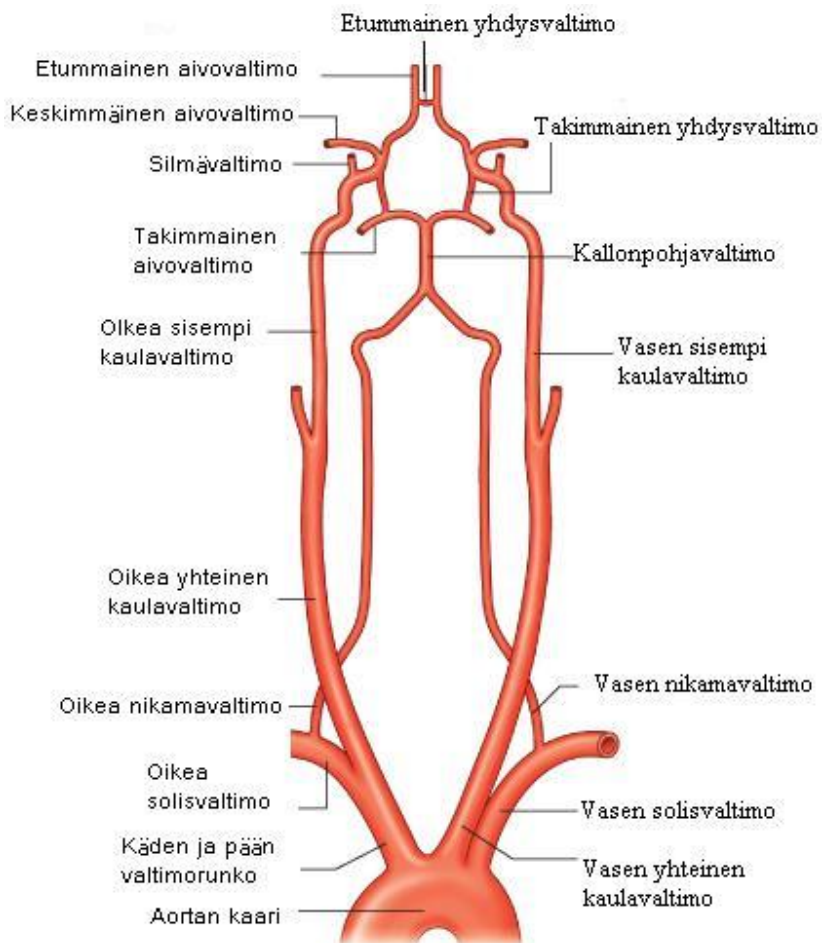
# 1. Johdanto

Aivovaltimot ovat elimistön muita valtimoita alttiimpia pussimaisen aneurysman kehittymiselle. Tähän voivat olla syynä aivovaltimoiden erilainen kehitys ja rakenne verrattuna kallon ulkoisiin valtimoihin. Tutkijat ovat pohtineet aneurysmien kehittymisen syyksi synnynnäisiä verisuonen keskikalvon vaurioita, toisaalta taas hankittujen ja synnynnäisten vaurioiden yhteisvaikutusta. (Taceuchi ym. 2009)

Aneurysmat syntyvät muita valtimoiden kohtia useammin aivovaltimoiden haarautumiskohtiin. Haarautumiskohdan seinämään voi syntyä vaurio, joka laukaisee aneurysman kehittymisen haarautumiskohdan kärkeen. Verenpaineen seinämään kohdistama voima aiheuttaa aneurysman suurentumisen ja mahdollisen repeämisen. Aivovaltimoaneurysman repeäminen on yleisin syy ei-traumaattiseen lukinkalvonlaiseen verenvuotoon. Angiografiatutkimukset sekä ruumiinavauksista kerätyt tiedot osoittavat, että aneurysmien esiintyvyys väestössä on 2–3 %. (Frösen 2006) Jotta aneurysman syntymiseen vaikuttavat tekijät saataisiin selville, on tärkeää tutkia aivovaltimon haarautumiskohdan normaalia hienorakennetta ja saada selville, mitä rakenteessa tapahtuu, kun aneurysma syntyy.

## 1.1 Aivovaltimoiden anatomia

Aivojen verenkierrosta huolehtii kaksi paria valtimoita: nikamavaltimot ja sisemmät kaulavaltimot. Nikamavaltimot yhtyvät aivosillan alapuolella kallonpohjavaltimoksi. Kallonontelossa kallonpohjavaltimo sekä sisemmät kaulavaltimot muodostavat yhdysuonien verkoston, jota kutsutaan Willisin valtimokehäksi. Siihen kuuluvat oikea ja vasen takimmainen aivovaltimo, jotka yhtyvät oikeaan ja vasempaan sisempään kaulavaltimoon takimmaisten yhdysvaltimoiden kautta, sekä oikea ja vasen etummainen aivovaltimo, joita yhdistää etummainen yhdysvaltimo. (Drake ym. 2005) (Kuva 1)

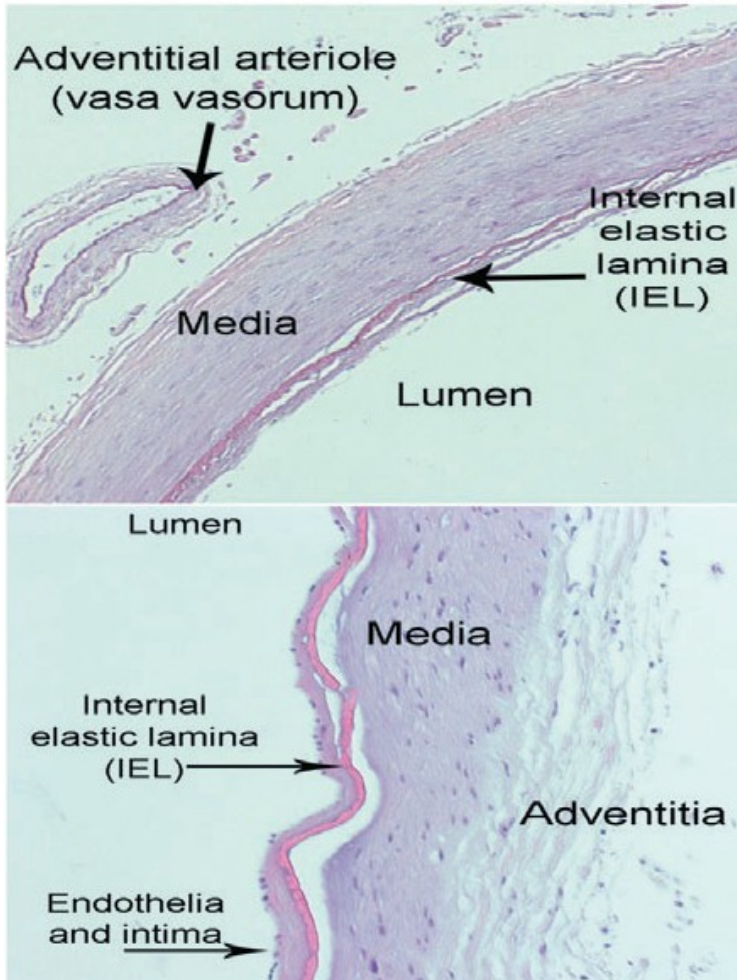


**Kuva 1.** Aivojen valtimopuusto. (Drake ym. 2005, muokannut Emmi-Veera Ylätupa 2011)

## 1.2 Ihmisen aivovaltimoiden histologia

Aivovaltimoiden seinämät koostuvat kolmesta kerroksesta: sisäkalvosta, keskikalvosta ja ulkokalvosta (kuva 2). Sisäkalvo muodostuu yhdenkertaisesta epiteelisolukerroksesta, endoteelistä. Sisäkalvoa erottaa keskikalvosta sisempi kimmolevy, joka on elastinen aukkoja sisältävä kalvo. Endoteelikerroksen ja sisemmän kimmolevyn väliin jää endoteelin alainen kerros, joka sisältää tiivistä sidekudosta sekä sileitä lihassoluja. Keskikalvo koostuu paksusta kerroksesta kehämäisesti järjestäytyneistä sileälihassyitä, jotka ovat asettautuneet yhdensuuntaisesti solunulkoisen tilan kollageenisyihin nähden. Aivovaltimoista puuttuu muissa lihassyitä sisältävissä valtimoissa esiintyvä ulompi kimmolevy. Ulkokalvo koostuu tyypin I kollageenista sekä elastiinista. Aivovaltimoiden seinämien pääsolutyypit ovat sileälihassolut, fibroblastit eli epä kypsät sidekudossolut sekä endoteelisolut. Nämä solut erittävät solun ulkoiseen sidekudostilaan proteiineja sekä proentsyymejä. Nämä partikkelit taas muodostavat verisuonen seinämä hienorakenteen. (Krex

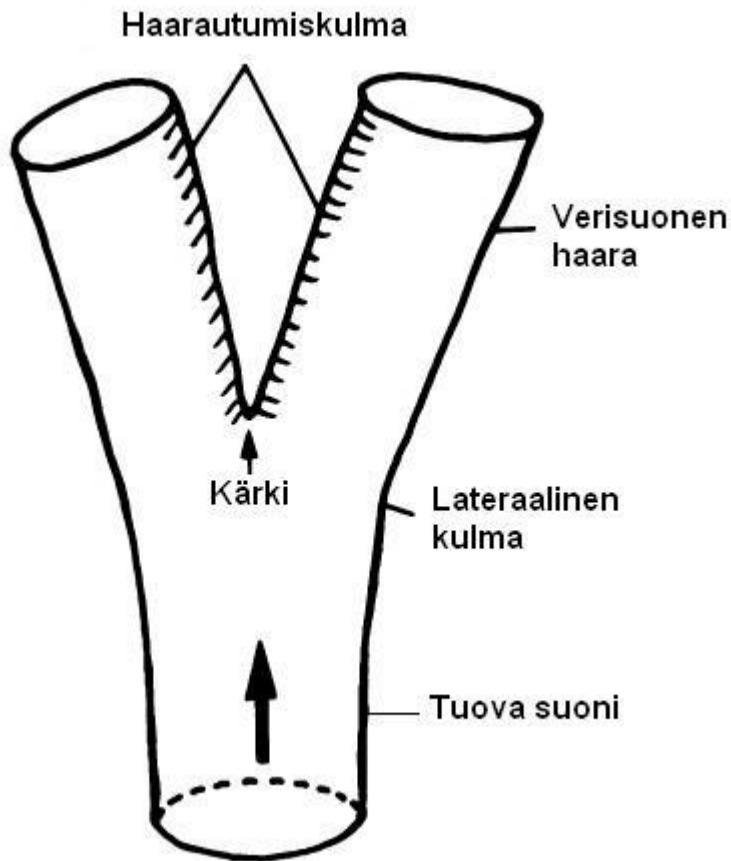
ym. 2001, Lee 1995, Young ja Heath 2002) Solun ulkoiset komponentit ja sileälihassolut ovat järjestäytyneet optimaalisiin asentoihin kestääkseen verenpaineen aiheuttaman kehämäisesti vaikuttavan rasituksen. (Rowe ym. 2003)



**Kuva 2.** Aivovaltimon histologia. Ihmisen aivovaltimon seinämä koostuu tunica intimasta eli sisäkalvosta (kuvassa intima), sisemmästä kimmolevystä (kuvassa internal elastic lamina), tunica mediasta eli keskikalvosta (kuvassa media) ja tunica adventitiasta eli ulkokalvosta (kuvassa adventitia). Kuvassa lumen tarkoittaa verisuonen onteloa ja adventitial arteriole tarkoittaa verisuonen seinämää suonittavaa verisuonta. (Frösen 2006)

### **1.3 Ihmisen aivovaltimon haarautumiskohta**

Haarautumiskohdassa seinämä rakenne muuttuu monimutkaisemmaksi kuin suonen suorissa osissa. Veren virtauksen jakajakohdassa eli haarautumiskohdan kärjessä seinämän rakenne poikkeaa suonen seinämän yleisestä rakenteesta. Haarautumiskohdassa voi esiintyä epiteeli- ja lihaskerroksen liikakasvua ja lipidien kerääntymistä. (Kuva 3)



**Kuva 3.** Valtimon haarautumiskohdan kaavakuva. (Hazama ym. 1986, muokannut Emmi-Veera Ylätupa 2010)

#### **1.4 Haarautumiskohdan virtausdynamiikka**

Veren virratessa verisuonen seinämä altistuu jatkuvasti fyysisille voimille, jotka sekä säätelevät tärkeitä suonen seinämän fysiologisia vasteita, mutta myös altistavat seinämää haitallisille muutoksille. Virtaus aiheuttaa seinämään kohtisuorasti vaikuttavan voiman, pyörteisen virtauksen aiheuttaman voiman ja virtausrasituksen (shear stress), joka vaikuttaa seinämän suuntaisesti. Nämä voimat rasittavat endoteelia ja lisäävät endoteeliin kohdistuvaa kitkaa. Haarautumiskohdassa vakaa laminaarinen virtaus häiriintyy ja muodostuu erillisiä sekundaarisia ja pyörteisiä virtauksia, jotka muokkaavat alkuperäisen laminaarisen virtauksen profiilia. (Resnick ym. 2003)

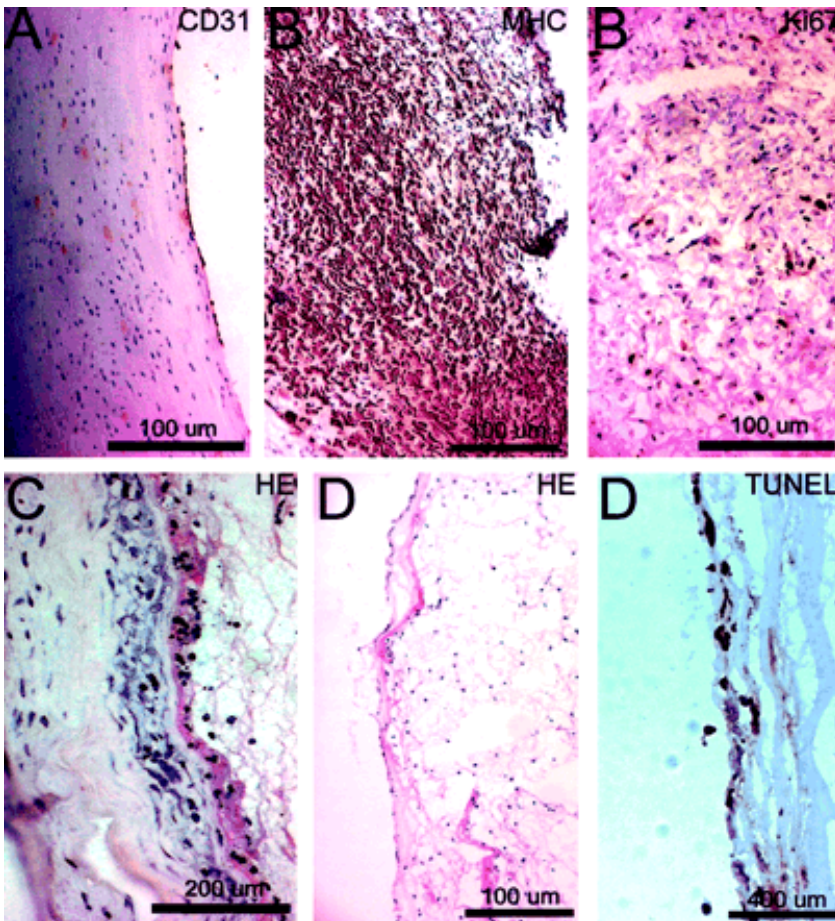
#### **1.5 Pussimainen aneurysma ja lukinkalvonalainen verenvuoto**

Aivovaltimoiden alttius aneurysmille johtuu ilmeisesti aivovaltimoiden seinämien erilaisesta rakenteesta kallon ulkoisiin valtiomoihin nähden sekä ohuemmasta seinämästä. Aivovaltimot eivät



saa yhtä lailla tukea ympäristöstään lukinkalvon alaisessa tilassa kuin valtimot saavat muualla elimistössä verisuonia ympäröivistä kudoksista. (Majamaa 1997)

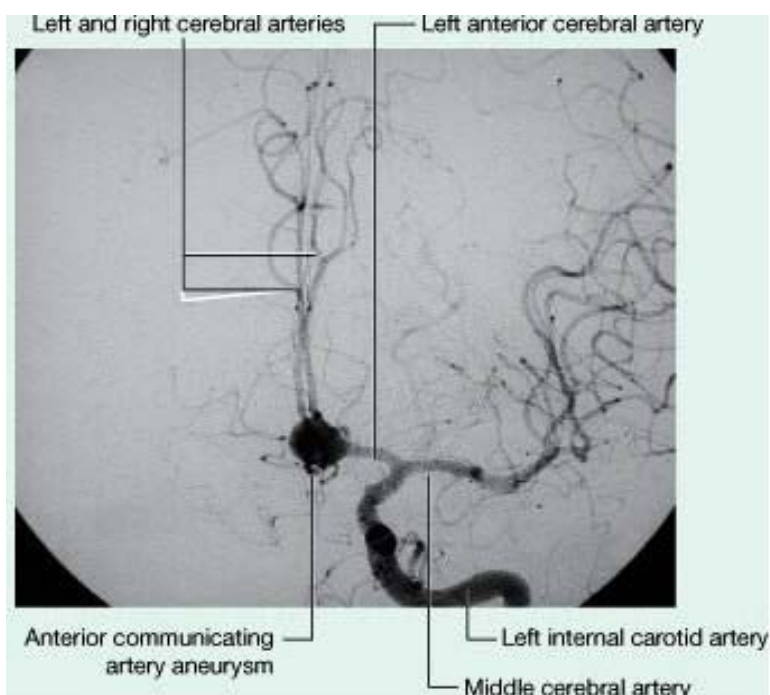
Aivovaltimoaneurysmat voidaan jakaa pussimaisiin, sukkulamaisiin, irtauttaviin ja mykoottisiin muotoihin. Pussimaiset aneurysmat kattavat 90 % kallonsisäisistä aneurysmista. Repeytymätön pussimainen aneurysma on usein Willisin valtimokehän alueella esiintyvä ohutseinäinen ulostyöntyvä pullistuma verisuonten haarautumiskohdassa. Eläinmallit sekä ruumiinavaustulokset ihmisten aneurysmista ovat paljastaneet aneurysman seinän tyypilliset piirteet. Aivovaltimoaneurysman seinämän sisempi kimmolevy on usein vaurioitunut, sileälihassolujen määrä on vähentynyt ja seinässä esiintyy usein tulehdussoluja. (Krex ym 2001, Meng ym. 2007) Aneurysmien läpimitta voi vaihdella muutamasta millimetristä 2–3 cm:iin. (Kumar ym. 2005) (Kuva 4)



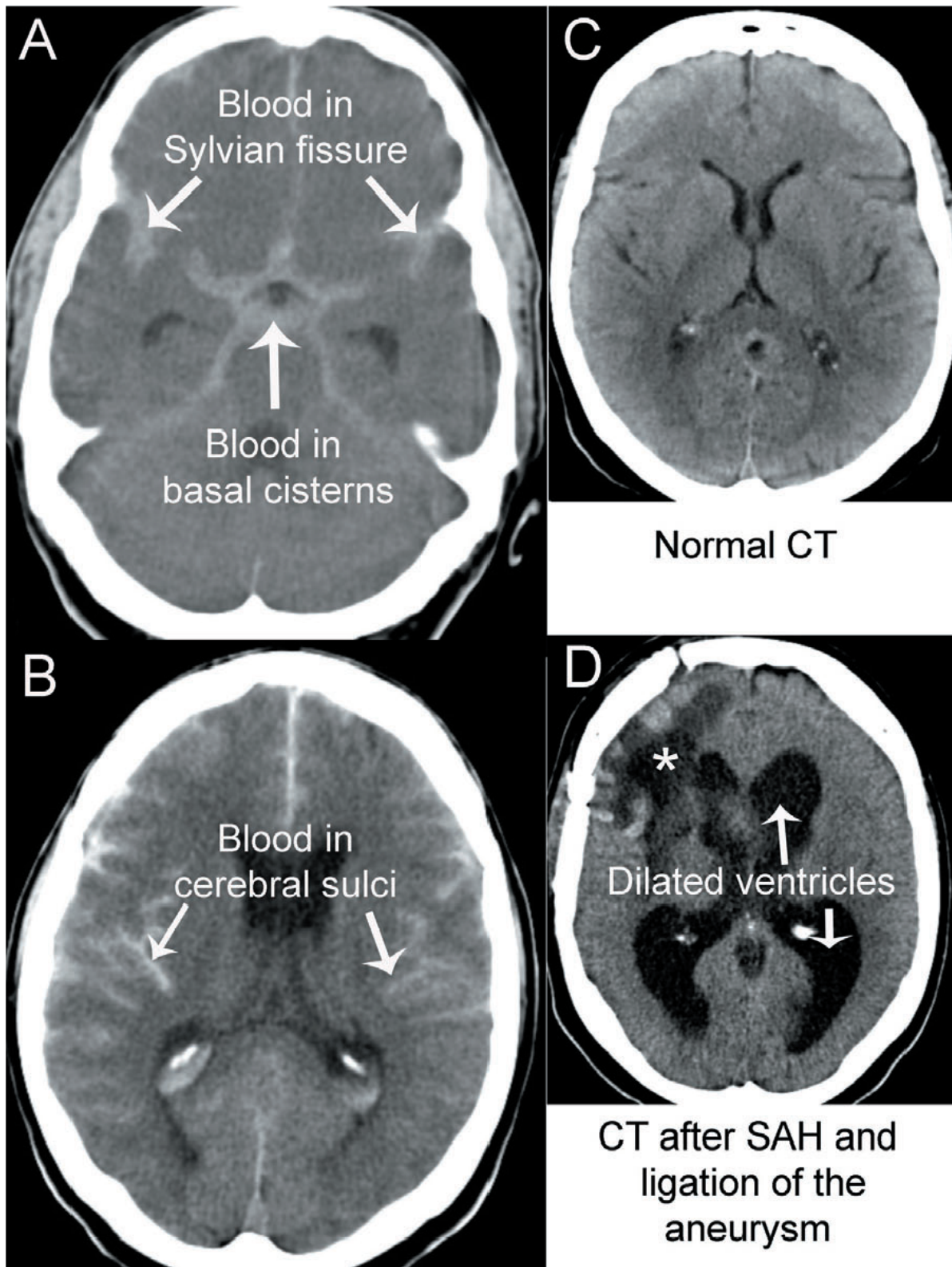
**Kuva 4.** Kuvia erilaisista pussimaisten aneurysmien seinistä. A) Endotelisoitunut aneurysman seinä, jossa sileälihassolut ovat järjestäytyneet lineaarisesti. B) Paksuuntunut aneurysman seinä, jossa sileälihassolujen lineaarinen järjestys on hävinnyt, ja solut ovat epäjärjestyksessä. C) Aneurysman seinämä, jossa solujen määrä on vähentynyt. D) Hyvin ohut seinä, jossa solujen määrä on vähentynyt. (Frösen ym. 2004)

Aneurysmien synnyn riskitekijöitä ovat mm. korkea ikä, korkea verenpaine, naissukupuoli, Willisin valtimokehän poikkeava rakenne, tupakointi ja runsas alkoholin kulutus. Myös ateroskleroosi ja tulehdukset näyttävät edistävän aneurysmien syntyä. Mekanismit, joilla nämä tekijät vaikuttavat aneurysmien syntyyn, ovat kuitenkin vielä epäselviä. On olemassa näyttöä, että tiettyjen geenien muunnokset olisivat yhteydessä aneurysmien esiintymiseen. (Juvela ym. 2001, Krex ym. 2001, Stijntje ym. 2008) 85 % pussimaisista aneurysmista sijaitsee Willisin valtimokehän alueella. Yleisimpiä esiintymispaikkoja näyttää olevan sisemmän kaulavaltimon ja takimmaisen yhdysvaltimon haarautumiskohta, etummaisen yhdysvaltimon ja etummaisen aivovaltimon haarautumiskohta ja keskimmäisen aivovaltimon haarautumiskohdat sekä kallonpohjavaltimon lähiympäristöt. (Drake ym. 2005, Takeuchi ym. 2010) (Kuva 5)

Sileälihassolujen ilmiasu ja ohjelmoitu solukuolema (apoptoosi) näyttävät muuttuneen pussimaisen aivovaltimoaneurysman seinässä. Apoptoosi myötävaikuttaa aneurysman seinämän solukadon syntyyn, mikä voi johtaa seinän repeytymisen. Aneurysman seinän repeytyminen on yleisin ei-traumaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon syy. Lukinkalvonalaisessa tilassa oleva veri voi aiheuttaa esteen aivo-selkäydinnesteen virtaukselle ja johtaa kallonsisäisen paineen nousuun. Tämän kaltainen lukinkalvonalainen verenvuoto johtaa kuolemaan arviolta 50 %:ssa tapauksista ja noin 1000 tapausta esiintyy Suomessa vuosittain. Yleisimmät lukinkalvonalaisen verenvuodon oireet ovat yhtäkkiäinen kova päänsärky, jota seuraa tajunnan tason heikkeneminen, halvaus tai muunlainen fokaalinen neurologinen oire. Kuitenkin suuri osa aneurysmista ei repeydy ja kantajat ovat usein oireettomia. (Frösen 2006) (Kuva 6)



**Kuva 5.** Vasemman kaulavaltimon angiografiakuvassa näkyy aneurysma etummaisessa yhdysvaltimossa. (kuvassa anterior communicating artery) (Drake ym. 2005)



**Kuva 6.** Tietokonetomografiakuvissa näkyy lukinkalvonalaista verenvuotoa. Kuvassa A verta on basaalisissa lukinkalvonalaisissa avartumissa ja Sylviuksen uurteessa. Kuvassa B verta näkyy aivourteissa. Kuva C on normaali TT-kuva. Kuvassa D aivokammiot ovat laajentuneet verenvuodon seurauksena. (Frösen 2006)

## **2. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet**

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on koota jo olemassaolevaa tietoa aivovaltimoiden seinän rakenteesta valtimoiden haarautumiskohdassa sekä selvittää haarautumiskohdan erityislaatuisia olosuhteita, jotka voisivat olla syynä siihen, että aneurysma syntyy usein juuri haarautumiskohtaan.

### 3. Materiaalit ja menetelmät

Kartoittaakseni tutkimuksia, jotka käsittelevät aivovaltimoiden haarautumiskohtan rakennetta suoritin haun PubMed-hakukoneella. Käyttämäni hakusanat olivat “(cerebral OR intracranial) AND artery AND wall AND (bifurcation OR branching)”. Palvelin löysi 171 artikkelia, joista valitsin tiivistelmien perusteella sopivimmat artikkelit kirjallisuuskatsaukseeni. Monet hakukoneen löytämät artikkelit olivat hyvin vanhoja, ja vanhin hyväksymäni artikkeli kirjallisuuskatsaustani varten oli kirjoitettu 1980-luvulla. Kävin läpi hakukoneen löytämien artikkeleiden lähdeluettelot ja löysin myös tätä kautta joitain artikkeleita.



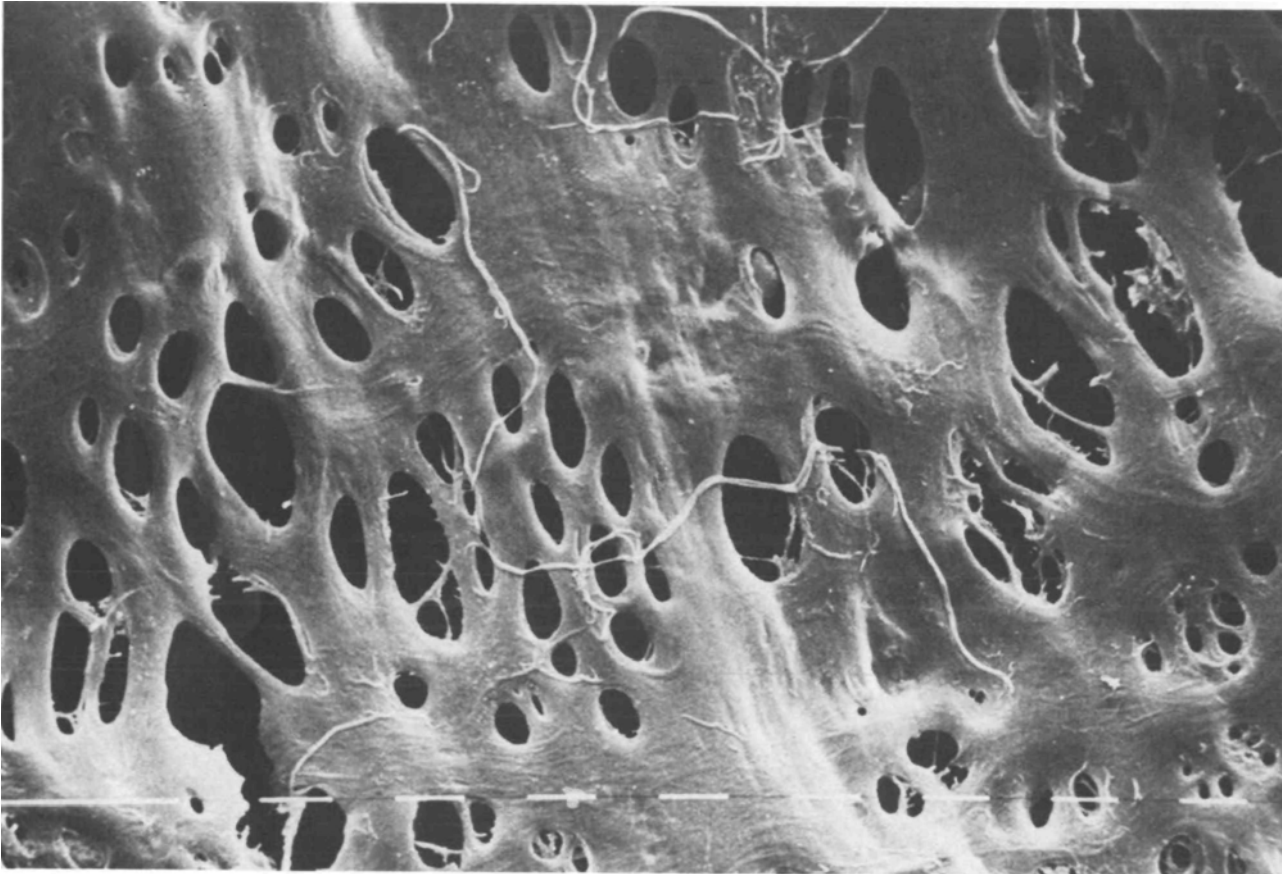
## 4. Tulokset

Aivovaltimoiden haarautumiskohtien seinämän rakenne näyttää eroavan jonkin verran valtimoiden suorien osien seinämän rakenteesta. Läpikäymäni kirjallisuuden mukaan merkittävimmät aivovaltimoiden haarautumiskohtien ominaisuudet, jotka voisivat vaikuttaa aneurysmien syntyyn, näyttävät olevan ikkunamaiset aukot, fenestraatiot, sisemmässä kimmolevyssä, verisuonen keskikalvon sileälihassolujen suuntautuminen, mediaaliset aukot sekä kollageenisyyden ominaisuudet. Myös haarautumiskohdan yleisillä olosuhteilla, kuten veren virtauksen hemodynamiikalla, virtausrasituksella ja haarautumiskulmilla, näyttää olevan vaikutusta aneurysmien syntyyn. Haarautumiskulmien suuruus vaikuttaa leikkausjännityksen suuruuteen. Tässä kirjallisuuskatsauksessa verisuonen seinämään, joka on kohti aivojen kovakalvoa, viitataan sanalla fasiaalinen seinä. Seinään, joka on kohti aivojen parenkyymiä, viitataan sanalla dorsaalinen seinä, ja näiden väliin jäävään seinään viitataan sanalla sivuseinä.

### 4.1 Haarautumiskohdan histologia

#### 4.1.1 Verisuonen sisäkalvo

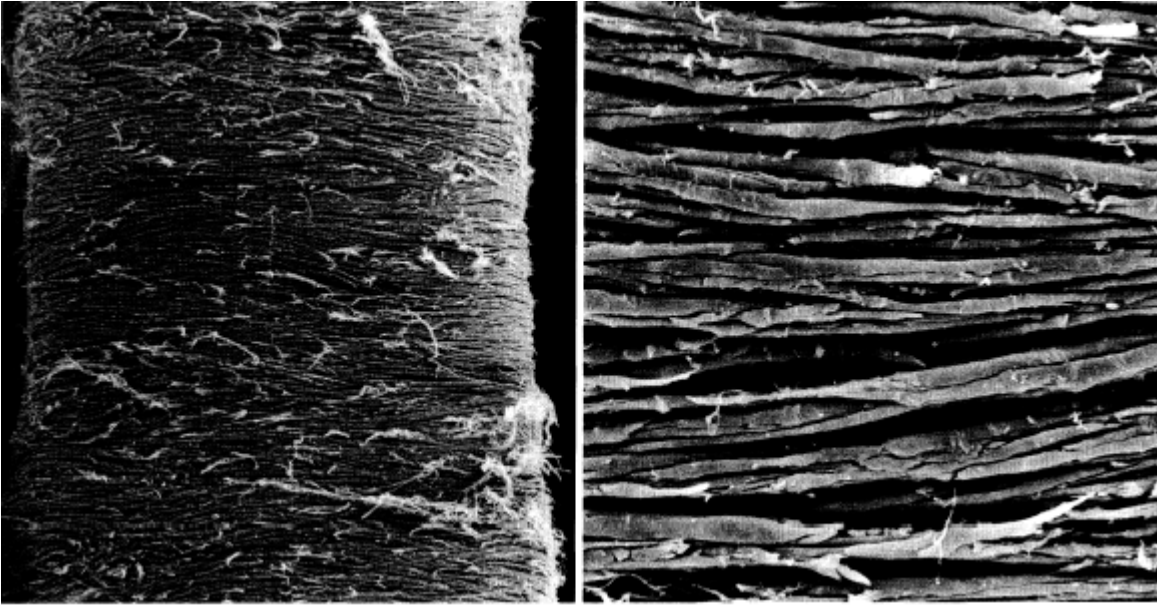
Verisuonen seinämän sisäkalvo koostuu endoteelisolukerroksesta, tyvikalvosta ja sisemmästä kimmolevystä, joka erottaa sisäkalvon keskikalvosta. Sisempi kimmolevy koostuu elastiinikerroksesta, johon on muodostunut ikkunamaisia aukkoja (fenestroja). Tämä levy sallii ravintoaineiden, elektrolyyttien ja veden läpikulun. Levyn aukot ovat usein pyöreitä tai ellipsimäisiä, ja niissä on sileät reunat. Haarautumiskohdan kärjen alueella aukot ovat usein suurentuneita. Aukkojen suurentuminen on huomattavasti yleisempää tällä alueella kuin verisuonien suorilla alueilla. Suurentuneet aukot muodostavat usein haarautumiskohdan kärjen alueella rykelmiä tai kehämäisiä muodostelmia (kuva 7). Samanlainen ilmiö on havaittavissa haarautuvien suonten mediaalipinnoilla. Normaalikokoisten aukkojen halkaisijoiden keskiarvo on 2,1  $\mu\text{m}$  ja suurentuneiden aukkojen halkaisijoiden keskiarvo on 7,0  $\mu\text{m}$ . Alueilla, joilla esiintyy suurentuneita aukkoja, kudos voi olla heikentynyttä ja haarautumiskohdassa voi näin ollen olla hauraampi kohta. (Cambell ym. 1981)



**Kuva 7.** Pyyhkäisyelektronimikroskooppikuva suurentuneista sisemmän kimmolevyn aukoista lähellä aivovaltimoiden haarautumiskohdan kärkeä. Lyhyet valkoiset viivat merkitsevät 10 µm:ä. (Cambell ym. 1981)

#### 4.1.2 Verisuonen keskikalvo

72 % keskikalvosta on sileää lihaskudosta. Aivovaltimoiden sileät lihassyöt ovat yleensä kehämäisesti suuntautuneita (kuva 8). Kehämäinen järjestäytyminen muuttuu kuitenkin haarautumiskohdan kärjen alueella, jossa solut ovat sattumanvaraisesti suuntautuneita ja muodostavat monisuuntaisia kerroksia. Monisuuntaisesti kerrostunut alue näyttäisi olevan painottunut enemmän haarautumiskohdan toiselle sivulle, yleensä pienemmän valtimohaaran puolelle. Kuitenkin haarautumiskohdan lateraalisen kulman alueella sileälihassolut ovat suuntauneet taas samalla tavalla kehämäisesti kuin aivovaltimoiden suorilla alueilla. Haarautumiskohdan jälkeen haarautuvissa suonissa jatkuu myös tavanomainen silälihassolujen kehämäinen orientaatio. (Lee 1995, Takahashi ym. 1994, Walmsley ym. 1983)



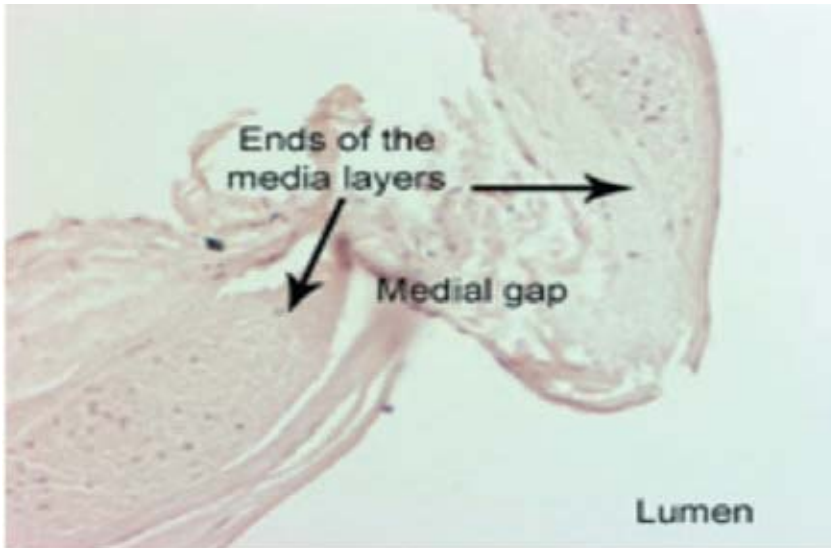
**Kuva 8.** Verisuonen keskikalvon sileät lihassyöt ovat suuntautuneet kehämäisesti ympäröimään valtimoa aivovaltimoiden suorissa osissa, kuten myös haarautumiskohdan lateraalisesn kulman alueella. (Takahashi ym. 1994)

Haarautumiskohdan kärjen alueella on kaksi erillistä yhdensuuntaista lihassoluryhmää, jotka kuuluvat haarautuvien valtimoiden keskikalvoon. Näiden lihassoluryhmien väliin voi jäädä mediaalinen aukko (kuva 9). Tämä muodostelma näyttää olevan eräänlainen keskikalvon lihaskerrostien risteys- tai liittymäalue. Ensimmäisen kerran havaittaessa näitä aukkoja kutsuttiin mediaalisiksi virhekohtiksi, ja monet tutkijat uskoivat aukkojen aiheuttavan mekaanista heikkoutta verisuoneen. Monet tutkijat ovat kuitenkin esittäneet, etteivät nämä aukot yksinään riitä aiheuttamaan aneurysman muodostumista. (Lee 1995). Mediaaliset aukot ovat huomattavasti aneurysmia yleisempiä ja niitä voidaan usein havaita elimistössä muuallakin kuin aivovaltimoissa sekä eläinten valtimoissa, joissa aneurysmat ovat harvinaisia. Sileälihassolujen puuttumista mediaalisten aukkojen kohdalla ei ole pystytty selittämään, mutta yksi syy voisi olla solujen reaktio paikallisille seinämän jännityksille kärjen alueella. Sileälihassolujen kehämäinen asettautuminen vaikeuttaa yhtenäisen solukerroksen muodostumista, varsinkin jos haarautumiskulma on terävä. Näin ollen mediaalinen aukko voisi olla muodostunut sileälihassolujen kehämäisen suuntautumisen takia. Aukkoja on löydetty sekä suurista että pienistä valtimon haaroista. Keskimääräinen aukon leveys näyttää olevan 0,12 mm ja keskimääräinen pituus 0,85 mm. (Canham ym. 2004)

Kollageenisyyt (pääasiassa tyyppin I ja III) muodostavat vahvoja ja tiukkoja nauhoja täyttääkseen mediaaliset aukot. Kollageenin rakenne on järjestäytyntä: säikeet kulkevat rinnakkain kohtisuoraan tuovan valtimonhaaran pituusakseliin nähden. Rakenne muistuttaa jänteen rakennetta



ja tekee valtimon seinämästä vakaamman. (Finlay ym. 1998, Krex ym 2001) Tämä kollageeni näyttää olevan jatketta verisuonen ulkokalvon kollageenille. Lähellä mediaalisia aukkoja keskikalvo on ohentunut. Joidenkin aivovaltimoiden haarautumiskohdissa keskikalvon ulkopinnalla on myös kerros kollageenia. (Rowe ym. 2003)



**Kuva 9.** Aivovaltimon haarautumiskohdan tunica median lihaskerroksen mediaalinen aukko (medial gap). (Frösen 2006)

#### 4.1.3. Verisuonen ulkokalvo

Verisuonen seinän ulkokalvo on pääasiassa koostunut tyyppin I kolageenin, elastiinin, hermojen, fibroblastien ja suonenseinämäsuonien muodostamasta verkostosta. Ulkokalvon arvellaan estävän suonien ylivenymistä, kun valtimon ontelon paine on korkea. Verenpaineen ollessa fysiologisella tasolla kollageenisyyt ovat aaltomaisia. Verenpaineen noustessa ja seinämän venyessä kollageenisyyt saavuttavat suoristuessaan maksimipituutensa ja estävät verisuonen seinämää venymästä enempää. Ulkokalvon kollageenin suuntautuminen on erilainen kuin keskikalvon kollageenin. Syyt kulkevat joko pitkittäin tai kehämäisesti. Kollageenisyyden pitkittäistä suuntautumista näyttää esiintyvän enemmän ulkokalvon ulommassa kerroksessa ja kehämäistä suuntautumista sisemmässä kerroksessa. Ulkokalvon kollageeni täyttää mediaalista aukkoa haarautumiskohdan kärjen alueella muodostaen järjestäytyneen jännemäisen nauhan. (Kroon ym. 2007, Rowe ym. 2003)

## **4.2. Aivovaltimon seinän kollageeni**

Verisuonten seinämissä on paljon kollageenia, jota fibroblastit tuottavat, järjestävät ja poistavat. Valtimoiden seinissä onkin käynnissä jatkuva kollageenin uudelleen järjestäytyminen ja uudistuminen. Fibroblastit ovat riippuvaisia solunulkoisesta tilasta ja kollageeniverkostosta, jota ne käyttävät liikkumiseen. Kollageenien vaihtuvuus on nopeaa; niiden puoliintumisaika on normaalioloissa 30–90 päivää. (Kroon ym. 2007) Kollageenin molekyyli rakenne, kolmoiskierre, on muodostunut kolmesta polypeptidiketjusta, joista jokainen on kiertynyt vasenkätisesti kierteelle. Nämä ketjut taas ovat kiertyneet yhteen oikeakätisesti muodostaen superkierteen. Näillä solunulkoisen verkoston proteiineilla on suuri rooli ylläpitää eri kudosten rakennetta. Verisuonten kollageeni on tyyppin I, III, IV, V, VI ja VIII kollageenia. Tyyppin I ja III kollageenia esiintyy pääasiassa soluvälikudoksissa ja tyyppin IV, V, VI ja VIII kollageeneja tyvikalvossa. (Krex ym. 2001)

Kollageenit jaetaan useisiin luokkiin riippuen niiden polymeerisistä rakenteista. Tyyppin I, III ja V kollageenit ovat fibrillejä muodostavia kollageeneja, tyyppin IV ja VIII kollageenit muodostavat verkostomaisia rakenteita ja tyyppin VI kollageeni muodostaa ohuita säikeitä. 80–90 % valtimoiden kollageenista on tyyppin I tai III kollageenia. Näitä kollageenityyppejä esiintyy valtimon seinämän jokaisessa kerroksessa ja erityisesti tyyppin III kollageenin uskotaan olevan tärkeässä asemassa ylläpitämässä valtimon seinämä rakennetta ja vakauttamassa sitä. (Prockop ym. 1995)

Kollageenisäikeet aivovaltimon haarautumiskohdan alueella ulkokalvossa ovat melko summittain järjestäytyneitä. Ne muuttavat suuntautumistaan ulkokerroksen pitkittäisestä sisemmän kerroksen kehämäiseen muotoon. Kollageenisyyden paksuus vaihtelee 50–100 µm. (Kroon ym. 2007) Haarautumiskohdan kärjen alueella kollageenisyyden suuntauminen muuttuu järjestäytyneemmäksi. Verisuonen keskikalvon kollageenisyyt ovat järjestäytyneet kehämäisesti verisuonen seinämän ympäri. Endoteelin alainen kollageenikerros on haarautumiskohdan kärjen alueella ohut, mutta paksunee ja muuttuu vähemmän järjestäytyneeksi kärjestä pois päin siirryttäessä. Mediaalisen aukon alueella kollageenisyyt muodostavat jännemäisen nauhan haarautumiskohdan kärjen harjanteen läpi (alueella, missä lähtevät valtimonhaarat yhtyvät ja jakavat verivirran.) Tämä jännemäinen nauha näyttää olevan yhtenäinen ulkokalvon kollageenin kanssa. (Finlay ym. 1998, Rowe ym. 2003)

Aneurysman seinämässä kollageenilla on suurin merkitys seinämän lujuudesta huolehtimisessa, koska elastiset syyt ja sileälihassolut puuttuvat. Seinämä koostuu kollageenisyyistä, fibroblasteista ja

amorfisesta materiaalista. Kollageenikerroksia on aneurysman seinämässä noin 10 ja kerrosten paksuus vaihtelee 15–20 µm:n välillä. Seinämän kollageenin tuotanto kasvaa aneurysman muodostumisen alkaessa ja fibroblastien aktiivisuuden lisääntyessä. Valtimon seinämään kohdistuva mekaaninen voima ja jännitys vaurioittaa endoteelia, mikä lisää fibroblastien jakaantumista ja kollageenin tuotantoa. (Kroon ym. 2007)

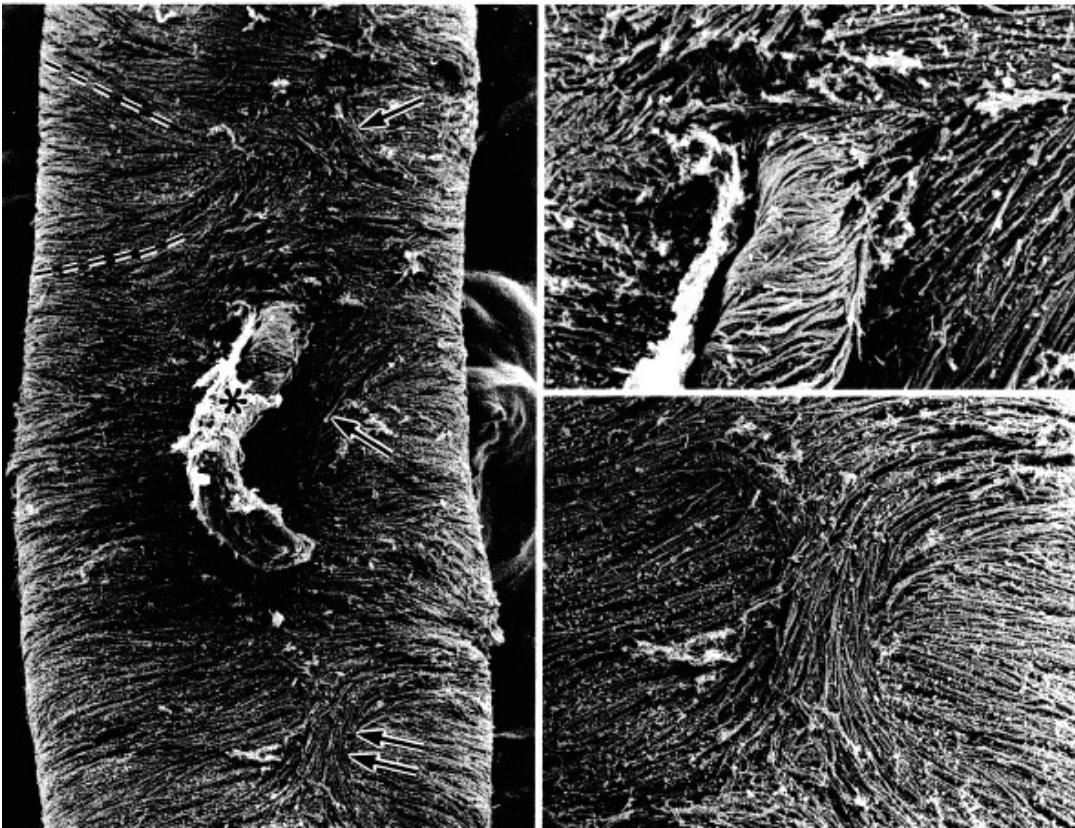
### **4.3 Elektronimikroskooppitutkimukset haarautumiskohdasta**

Aivovaltimon seinämän tarkastelu elektronimikroskoopilla paljastaa yksityiskohtia sen hienorakenteesta. Sisemmästä kimmolevystä erottuu kaksi erilaista kerrosta: lähellä endoteelisoluja sijaitseva tavallisista soluväliaineista koostuva kerros sekä elastinen kerros lähempänä verisuonen keskikalvon sileälihassyitä. Pyyhkäisy-elektroonimikroskoopilla tehdyt tutkimuksen valtimon seinämästä paljastavat tarkempia tietoja sileälihassolujen suuntautumisesta. Aivovaltimoiden suorissa osissa keskikalvon sileälihassolut ovat useimmiten suuntautuneet valtimon kehän suuntaisesti. Joissain osissa valtimoita lihassyt vaihtavat suuntaansa ja ovat asettautuneet viistosti tai pitkittäisesti ja kulkevat kehämäisesti suuntautuneiden lihassyiden yli liittyäkseen kauempana uudestaan kehämäisesti kulkevien lihassyiden riviin (kuva 10). Suorissa valtimoissa sileälihassyt voivat muodostaa kimppuja, jotka taas muodostavat yhdyshaaroja keskenään. Nämä kimput ovat läpimitaltaan 5–30 µm paksuja, ja ne ovat muodostuneet korkeintaan kymmenestä lihassyystä. Kimppujen lihassoluissa voidaan havaita pieniä ulokkeita, joiden avulla ne liittyvät yhteen. Sileälihassykimppujen välisessä tilassa on pieniä nauhamaisia elastisia syitä (kuva 11). Nämä sileälihassykimput voivat toimia supistuvana yksikkönä valtimon seinämässä. Kimppujen väliset yhdyshaarat viittaavat siihen, että lihassolut toimivat tahdistetusti yhdessä.

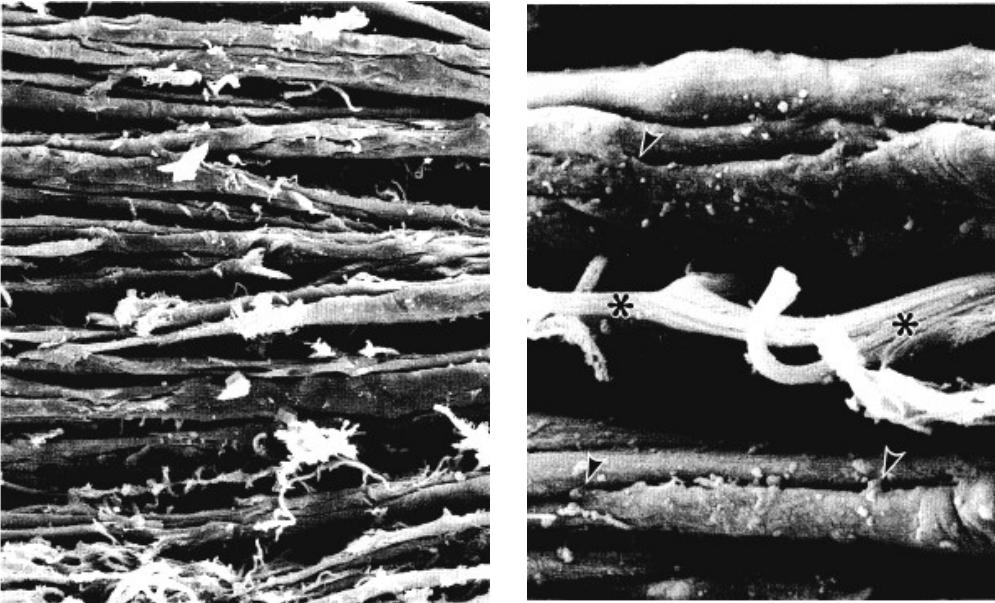
Haarautumiskohdan lateraaliseinämissä lihassyt ovat useimmiten kehämäisesti suuntautuneita. Etu- ja takaseinämiä lihassyiden suuntautuminen riippuu kuitenkin valtimon haaran muodosta. Kahtia haaratuvassa suonessa lihassoluryhmät suuntautuvat useisiin suuntiin suonon etu- ja takaseinämissä. Nämä monisuuntaiset lihassyryhmät ovat monimutkaisesti yhteen liittyneitä (kuva 12). Myös pitkittäin suuntautuneita lihassyryhmiä voidaan havaita etu- ja takaseinämissä. Pitkittäin suuntautuneet lihassyt näyttävät ikään kuin sitovan haarautuvan suonon pääsuoneen. Niissä kohdissa, joissa pääsuoni ja tytär-suoni yhtyvät tiettyssä kulmassa, kehämäisesti suuntautuneet lihassyt haarautuvat ulottaen haaransa tytär-suonen kaulan ympärille Y-kirjaimen mallisesti (kuva 13). Kun kaksi pienempää valtimoa yhtyy suuremmaksi valtimoksi (kuten nikamavaltimoiden

yhtyessä kallonpohjavaltimeksi), pitkittäin suuntautuneet lihassyt suuremman valtimon etu- ja takaseinämässä näyttävät ikään kuin vetävän haaraosaa ylöspäin (kuva 14).

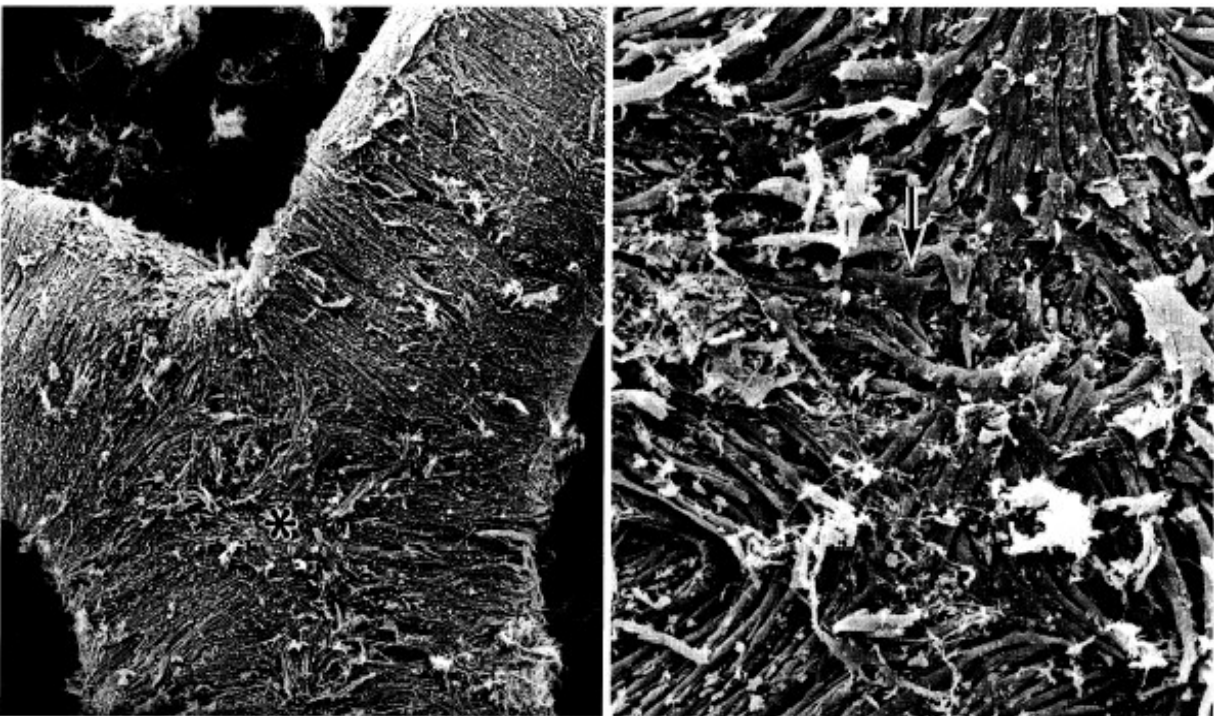
Pyyhkäisyelektronimikroskooppitutkimukset osoittavat, että sileälihassolujen muoto ja suuntautuminen on lähestulkoon sama haarautumiskohdissa, joissa on mediaalinen aukko ja suonien haaroissa joissa aukkoa ei ole. Sileälihassyiden määrä vähenee kohti mediaalista aukkoa mentäessä ja aukkoon päättyvissä sileälihassyissä on suippeneva pää. Aukon keskellä näkyy fenestroitunut sisempi kimmolevy. (Takahashi ym. 1994, Lee 1995)



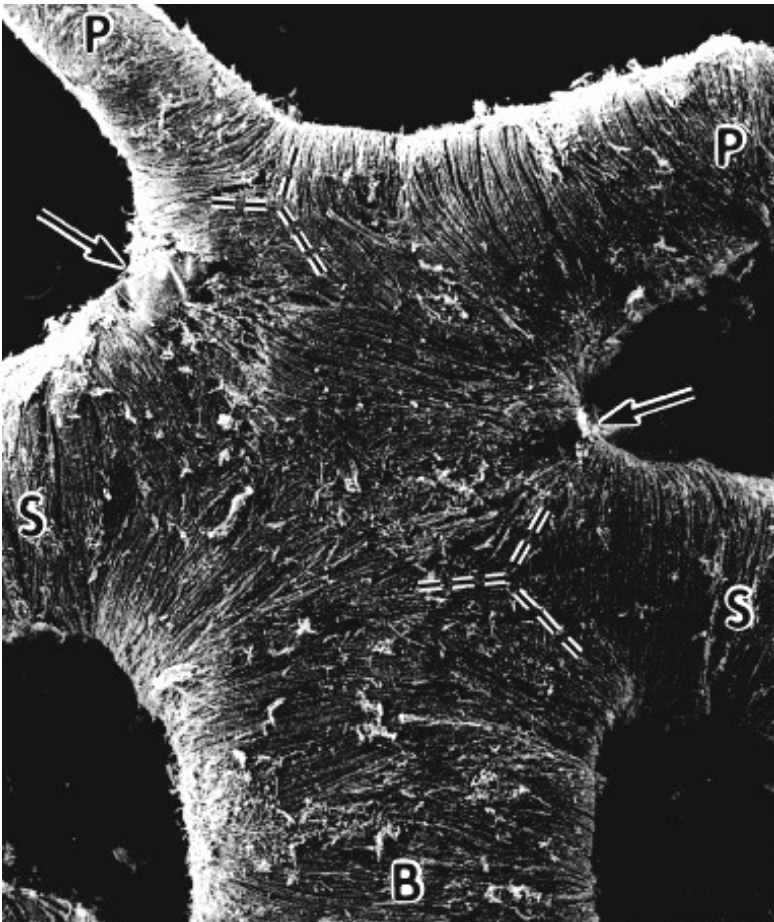
**Kuva 10.** Sileälihassolujen suuntautuminen suorissa valtimoissa. Nuoli osoittaa kohtaa, jossa lihassyt kulkevat viistosti ja tuplanuoli pitkittäin kulkevia lihassyitä. Muissa kohdissa havaitaan kehämäisesti suuntautuneet lihassyt. Tähti osoittaa yhdistyvää pikkuvaltimoa. (Takahashi ym. 1994)



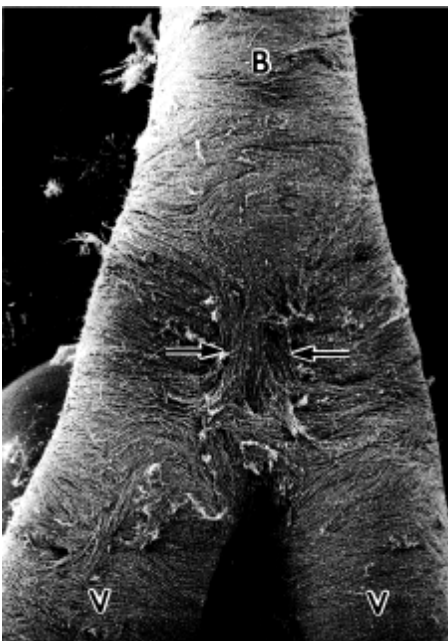
**Kuva 11.** Sileälihassolut muodostavat pieniä kimppuja ja yhdyshaaroja keskenään. Soluissa näkyy pieniä ulokkeita (nuolenpäät). Elastiset syyt on merkitty tähdillä. (Takahashi ym. 1994)



**Kuva 12.** Haarautumiskohdan etuseinämässä sileälihassyt kulkevat sekavan näköisesti moniin suuntiin. (Takahashi ym. 1994)



**Kuva 13.** B = kallonpohjavaltimo, P = takimmainen aivovaltimo. Lihassyt ovat järjestäytyneet Y-kirjaimen muotoon. Nuolet osoittavat mediaalisia auokkoja. (Takahashi ym. 1994)



**Kuva 14.** Kaksi pienempää valtimoa yhtyy suuremmaksi valtimoksi. Suuremman valtimon etu- ja takaseinämässä on pitkittäin suuntautuneita lihassyitä. (Takahashi ym. 1994)

#### **4.4 Hemodynamiikka ja virtausrasitus**

Haarautumiskohdan kärjen alueella valtimon seinämään kohdistuva hemodynaaminen rasitus on voimakkaimmillaan, mikä johtuu verivirtauksen jakaantumisesta ja pyörteiden muodostumisesta verivirtaan. Haarautumiskohdan hemodynaamisiin olosuhteisiin luo erityispiirteensä myös korkea virtausrasitus.

Meng ym. julkaisivat vuonna 2007 tutkimuksen, jossa tutkittiin hemodynamiikkaa ja kudosten vasteita virtausrasitukselle. Tutkimuksessa kuudelle naaraspuoliselle koiralle luotiin kirurgisesti uusi haarautumiskohta yhteiseen kaulavaltimoon. Suonet, jotka ennen tutkimusta olivat suorina, eivät olleet altistuneet yhtä voimakkaille virtausrasituksille, joita haarautumiskohdissa normaalisti esiintyy. Näin ollen suonet soveltuivat kokeeseen, jossa tutkittiin, kuinka valtimon seinämä muokkautuu korkeiden virtausrasitusten vaikutuksesta. Tutkimuksen mukaan verisuonen haarautumiskohta voidaan jakaa kolmeen alueeseen erilaisten virtausolosuhteiden perusteella. Ensimmäisen alueen muodostavat tuova valtimo ja haarautumiskohdan kärki. Tuovasta suonesta virtaava veri törmää haarautumiskohdan kärkeen, jolloin virtaus hidastuu tai seisahtuu. Tämän jälkeen veren virtaus kiihtyy kohti valtimon haaroja. Haarautumiskohdan kärjen ja suonon haarojen raja-alueella seinämään kohdistuva virtausrasitus kasvaa voimakkaasti. Tällä alueella kolmella koiralla kuudesta voitiin havaita muodostuneen suonon seinämän hyperplasiaa ja verisuonen sisäkalvon liikakasvua. Liikakasvu johtui sileälihassolujen lukumäärän suurenemisesta sisemmän kimmokalvon luumenin puoleisessa osassa sekä tämän alle kiinnittyneestä 8–16 µm:n paksuisesta kollageenikerroksesta. Kollageenikerroksessa voitiin havaita myös elastiinia. Samanlaista hyperplasiamuodostumaa havaitaan monissa muissa aivovaltimoiden haarautumiskohdissa, joten tämän ajateltiin todistavan uuden haarautumiskohdan sopeutumisesta virtauksen rasitukseen ja seinämän rakenteen vahvistumisesta. (Meng ym. 2007)

Toisen alueen muodostaa haarautuva suoni lähellä haarautumiskohdan kärkeä. Veren virtaus kiihtyy ja saavuttaa maksimaalisen seinämään kohdistuvan virtausrasituksen. Viidellä koiralla kuudesta havittiin tällä alueella pieni uurre merkinä sisemmän kimmokalvon ja endoteelin puutoksesta sekä huomattava kollageeniverkosto ja sileälihassolujen vähentymistä. Tämän kaltaisia muutoksia valtimon seinämässä havaitaan myös aneurysman muodostumisen alkuvaiheessa. Kolmannella alueella haarautuvassa suonessa seinämän virtausrasitus palautui normaaliarvoihin. (Meng ym. 2007)

Kaksiulotteiset mallinnukset ovat tuottaneet samankaltaisia tuloksia kuin koirilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin. Valtimon seinämään kohdistuva paine on suurimmillaan yli kaksinkertainen haarautumiskohdan alueella verrattuna tuovan suonon suorassa osassa vallitsevaan paineeseen. (Foutrakis ym. 1999) Virtausvastus ja veren virtausnopeus ovat pienimmillään haarautumiskohdan lateraaliseinämässä, kuten myös verisuonen mutkan sisäkurvissa. Näihin kohtiin muodostuu myös sekundaarisia ja pyöriviä virtauksia. Ateroskleroottiset vauriot syntyvät aivovaltimoissa tyypillisesti juuri näihin kohtiin. Virtausrasitus, virran nopeus ja paineolosuhteet taas ovat voimakkaimmillaan haarautumiskohdan kärjen, eli veren virran jakajan kohdalla. (Takeuchi ym. 2010)

#### **4.5 Haarautumiskulmat**

Verenpaineen vaihtelut aiheuttavat mahdollisesti muutoksia aivovaltimoiden haarautumiskohtien geometriaan. Tutkimus aivovaltimoiden haarautumiskohtien kärkien kulmien muutoksista eri transmuraalisissa staattisissa paineissa (0–190 mmHg) osoitti, että kulman suuruus kasvoi paineen kasvaessa ja pieneni paineen laskiessa. (Macfarlane ym. 1980, Macfarlane ym. 1982)

Distaalisesti Willisin valtimokehästä sijaitsevien aivovaltimoiden haarautumiskulmien suuruus määräytyy työn minimoinnin periaatteen mukaisesti. Tämä vaikuttaa haarautumiskulman ja suonon säteen suuruuden väliseen suhteeseen. Teoreettisesti ajatellen suonon säteen ja haarautumiskulman lukemien suhteen noudattaessa työn minimoinnin periaatetta virtausrasitus on pienimmillään. Willisin valtimokehä kuitenkin rikkoo tämän periaatteen, sillä tällä alueella on myös muita tekijöitä vaikuttamassa. (Ingebritsen ym. 2004)

Willisin valtimokehän alueella aneurysmat esiintyvät useammin niissä haarautumiskohdissa, joissa on vajaakehittynyt (hypoplastinen) haara, kuin normaaleissa haarautumiskohdissa. Myös erityisen terävät haarautumiskulmat ovat riski aneurysman syntymiseen. Tuovasta suonesta virtaava veri joutuu poikkeamaan suunnastaan enemmän, kun haarautumiskulma terävöityy. Kolmiulotteiset tietokonesimulaatio-ohjelmat ovat osoittaneet, että verivirran poikkeaman lisääntyessä haarautumiskohdassa myös virtausrasitus lisääntyy. Haarautumiskohtia, joissa esiintyy aneurysmia ja haarautumiskohtia, joissa ei ole aneurysmia, vertailevat poikkileikkaustutkimukset ovat osoittaneet, että aneurysmat esiintyvät yleisemmin teräväkulmaisemmissa haarautumiskohdissa. (Bor ym. 2008)



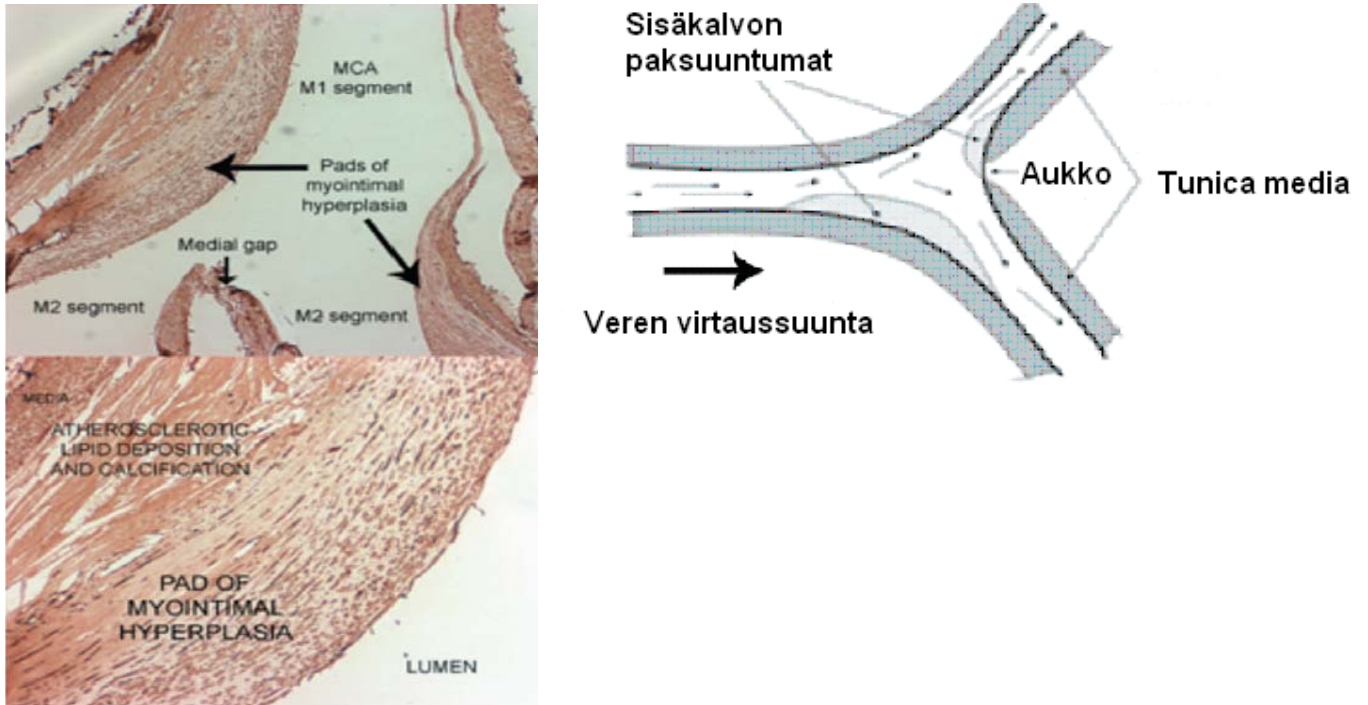
#### **4.6. Rakenteelliset muutokset ja patofysiologia**

Verisuonten endoteelin tärkeimpiä tehtäviä on säädellä verisuonen seinämän ominaisuuksia virtauksen ja venytyksen aiheuttamien rasitusten sietämiseksi. Endoteeli reagoi monenlaisiin ärsykkeisiin ja toimii autokriinisenä ja parakriinisenä verisuonen seinämän toimintojen säätelijänä tuottaen mm. typpioksidia, endoteliinia ja prostasykliiniä. Endoteelisolujen altistuminen krooniselle korkealle virtausrasitukselle johtaa niiden toimintahäiriöön ja mahdollisesti rappeutumiseen ja lopulta sisemmän kimmolevyn tuhoutumista enteileviin muutoksiin. Suuri venytysrasitus verisuonten haarautumiskohdan kärjen alueella voi johtaa endoteelin vaurioon ja typpioksidisyntaasin eli typpioksidia muodostavan entsyymin katoamiseen. Typpioksidi on välttämätöntä endoteelisolujen toiminnalle ja rakenteelle, sillä se laajentaa verisuonia, estää veren hyytymistä ja suonen kalkkiutumista. Typpioksidin arvellaan olevan myös tärkein molekyyli suojautumisessa hapettumisrasitusta vastaan. (Jamous ym. 2007)

Suuri virtausrasitus aivovaltimoiden haarautumiskohdassa aiheuttaa epäsäännöllisen muotoisten endoteelisolujen muodostumista kärjen alueelle sekä solujen liikakasvua. Haarautumiskohdan pitkäaikainen altistuminen suurille venytysrasitusvoimille sekä endoteelin vaurioituminen käynnistävät sileälihassolujen jakaantumisen, kasvun ja vaeltamisen. Tämä taas johtaa tulehdusvyöhykkeen syntymiseen haarautumiskohdan alueelle ja valtimon ontelon puoleisen sisäkalvon solujen turpoamiseen; haarautumiskohtaan muodostuu sisäkalvon paksuntuma. (Jamous ym. 2007) Tällaista muutosta kutsutaan myointimaaliseksi liikakasvuksi. Myointimaalista liikakasvua sekä pussimaisia aneurysmia tavataan usein läheltä aivovaltimoiden haarautumiskohtia. Onkin todennäköistä, että myointimaalinen liikakasvu joko aiheuttaa sisemmän kimmolevyn sekä koko verisuonen seinämän rakenteen heikentymistä tai on suonen sopeutumismenetelmä liiallista valtimon seinään kohdistuvaa mekaanista rasitusta vastaan. Myointimaalisen liikakasvun alueella sileälihassolut erittävät sidekudoksen perusainesta, matriksia, tuhoavia entsyymejä (proteaaseja). Tämä aiheuttaa sisemmän kimmolevyn ja sidekudoksen tuhoutumista ja voi johtaa pussimaisen aneurysman muodostumiseen. (Frösen 2006)

Haarautumiskohdan sisäkalvon paksuuntumia on pidetty myös ateroskleroosiin liittyvinä muodostumina, sillä paksuuntumien yhteydessä voidaan usein havaita lipidi- ja kolesteroliesiintymiä. Myös aneurysmien seinämiä tutkittaessa löytyy usein ainakin yksi ateroskleroosiin viittaava histologinen löydös. Ateroskleroosimuutokset ilmenevät haarautumiskohdassa kuitenkin useimmiten lateraalisella puolella, missä venytysjännitys on

alhaisin. (Fukuda ym. 1998, Takeuchi ym. 2010) Myös sisäkalvon haavan tai vaurion puutteellisen parantumisen yhteyttä aneurysmien syntyyn on pohdittu. Eläinmallinnuksessa on havaittu, että kokeellisesti aiheutettu sisäkalvon vauriokohta on altis aneurysman synnylle. (Krex ym. 2001)



**Kuva 15.** Myointimaalista hyperplasia. (Frösen 2006, muokannut Emmi-Veera Ylätupa 2010)

## 5. Pohdinta ja johtopäätökset

Aivovaltimoiden haarautumiskohdan hienorakentetta käsittelevien tutkimusten löytäminen oli vaikeaa. Aihetta käsitteleviä tutkimuksia oli vähän ja monet tutkimuksista olivat vanhoja – monet vuosilta 1940–1970 ja siten jo vanhentunutta tietoa sisältäviä. Kirjallisuuskatsauksessa esittelemäni tärkeimmät aivovaltimoiden hienorakenteen tekijät ovat ikkunamaisten aukkojen esiintyminen sisemmässä kimmolevyssä, haarautumiskohdan monisuuntaisesti sijoittuneet sileälihassyyt, mediaalinen aukko haarautumiskohdan kärjessä sekä monimutkainen hemodynaamiikka.

Venytyrasitus sekä hemodynaamiset voimat ovat voimakkaita juuri haarautumiskohdan alueella ja tästä syystä heikkoudet verisuonen haarautumiskohdan seinämän rakenteessa johtavat seinämän pullistumiseen ja aneurysman muodostumiseen. Monisuuntaisesti järjestäytyneet sileälihassyyt näyttävät olevan tehokkaita valtimon suojelemisessa monisuuntaisesti suuntautuvia veren virtauksesta johtuvia, hemodynaamisia voimia vastaan. Suonen taka- ja etuseinämiin näyttää kohdistuvan haarautumiskohdassa voimakkaampi venytysrasitus kuin sivuseinämiä kohtaan. Pitkittäin suuntautuneet sileälihassyyt etu- ja takaseinämissä voivat näytellä suurta roolia rasituksen ehkäisyssä ja ne voivat olla suonen kehittämä sopeutumismekanismi hemodynaamisia voimia vastaan.

Aneurysmissa sisempi kimmolevy on usein vaurioitunut. Voisikin olla mahdollista, että suurentuneet ikkunamaiset aukot sisemmässä kimmolevyssä valtimon haarautumiskohdan alueella myötävaikuttaisivat aneurysman syntymiseen ja sisemmän kimmolevyn vaurioiden syntyyn.

Näistä löydöksistä huolimatta en löytänyt mitään varmaa tietoa syistä aneurysmien syntyyn juuri haarautumiskohdassa. Mikäli on olemassa jokin tietty tekijä haarautumiskohdan rakenteessa, joka edesauttaa ja aiheuttaa aneurysman syntyä, se ei ole vielä tiedossa. Todennäköisin syy aneurysman syntyyn on se, että useat yhtä aikaa vaikuttavat tekijät haarautumiskohdan seinämässä johtavat seinämän pullistumiseen ja aneurysman syntyyn. Macfarlane ym. 1982 ehdottivat, että haarautumiskulman suurentuminen verenpaineen kasvaessa, tunica median mediaalinen aukko, joka ohentaa verisuonen seinämää, ja sisemmän kimmolevyn ikkunamaiset aukot yhdessä aiheuttaisivat aivovaltimon alttiuden aneurysmien syntymiselle. Kroon ym. (2007) ehdottivat, että lisääntynyt virtausrasitus haarautumiskohdassa stimuloi endoteelisolujen entsyymaattista aktiivisuutta, mikä voisi aiheuttaa sisemmän kimmolevyn tuhoa ja panisi alulle verisuonen keskikalvon rappeutumisen

ja sileälihassolujen solujen ohjelmoidun solukuoleman. Nämä verisuonen osat usein puuttuvat aneurysman seinistä. Sisemmän kimmolevyn ja verisuonen keskikalvon rappeutumisen jälkeen ulkokalvo ja kollageenisyyt joutuvat kestävämpään suuren räsituksen. Jos ulkokalvo ei kestä verenpaineen aiheuttamaa räsitusta, verisuonen seinämä voi alkaa pullistua ja syntyä aneurysma.

2–3 %:lla väestöstä, suurimmalla osalla tietämättään, on aivovaltimossa aneurysma. Aneurysman repeytyminen ja siitä seuraava lukinkalvon alainen verenvuoto johtaa kuolemaan jopa 50 % tapauksista. Jotta edes osa näistä tapauksista voitaisiin ehkäistä ja kenties jonain päivänä aneurysmien syntymiseen voitaisiin vaikuttaa, täytyy aivovaltimon seinämän rakenteesta ja aneurysman syntymiseen vaikuttavista tekijöistä saada lisää tietoa. Haarautumiskohtan hienorakennetta nykytekniikalla tutkimalla voitaisiin kenties löytää juuri oikeat tekijät, jotka lopulta aiheuttavat aneurysman syntymisen juuri haarautumiskohtaan.

## 6. Lähdeluettelo

Bor ASE, Velthuis BK, Majoie CB and Rinkel GJE. Configuration of intracranial arteries and development of aneurysms: A follow-up study, *Neurology* 2008;70:700-705

Campbell GJ, Roach MR. Fenestrations in the Internal Elastic Lamina at Bifurcations of Human Cerebral Arteries, *Stroke* 1981;12(4):489-496

Canham PB, Finlay HM. Morphometry of Medial Gaps of Human Brain Artery Branches, *Stroke* 2004;35:1153-1157

Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students*, 2005

Finlay HM, Whittaker P, Canham PB, Collagen organization in the branching region of human brain arteries, *Stroke* 1998;29:1595-1601

Foutrakis GN, Yonas H, Sciabassi R, Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries, *American Journal of Neuroradiology* 1999;20:1309-1317

Fukuda S, Naritomi H, Hashimoto N, Takaichi S, Nishimura H, Nagata I, Kikuchi H. Difference in Vulnerability of Cerebral Arterial Bifurcation and Straight Portion for Development of Endothelial Damage, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 1998;7(5):275-280

Frösen J, *The Pathobiology of Saccular Cerebral Artery Aneurysm Rupture and Repair*, Helsinki 2006

Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemelä M, Hernesniemi J, Jääskeläinen JE. Remodelling of Saccular Cerebral Artery Aneurysm Wall Is Associated With Rupture, *Histological Analysis of 24 Unruptured and 42 Ruptured Cases*, *Stroke*. 2004;35:2287-2293

Hazama F, Kataoka H, Yamada E, Kayembe K, Hashimoto N, Kojima M, Kim C, Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. Light-microscopic study. *American Journal of Pathology* 1986;124(3):399-404

Ingebritsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebritsen L, Sparr T, Schirmer H. Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms, *Journal of neurosurgery* 2004;101:108-113

- Jamous MA, Nagahiro S, Kitazato KT, Tamura T, Aziz HA, Shono M, Satoh K. Endothelial injury and inflammatory response induced by hemodynamic changes preceding intracranial aneurysm formation: experimental study in rats, *Journal of neurosurgery* 2007; 107:405-411
- Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors Affecting Formation and Growth of Intracranial Aneurysms: A Long-Term Follow-Up Study, *Stroke* 2001;32(2):485-91
- Keedy A. An overview of intracranial aneurysms, *McGill Journal of Medicine, Pathophysiology of ischemic injury* 2006;9(2)
- Krex D, Schackert HK, Shackert G. Genesis of cerebral aneurysms – an update, *Acta Neurochirurgia* 2001;143: 429-449
- Kroon M, Holzapfel GA. A model for saccular cerebral aneurysm growth by collagen fibre remodelling, *Journal of theoretical biology*, 2007;247:775-787
- Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease, 7<sup>th</sup> edition, 2005
- Lee RM. Morphology of cerebral arteries, *Pharmacology and Therapeutics* 1995;66:149-173
- Macfarlane TWR, Roach MR, Chan K. The geometry of human cerebral bifurcations: effect of static distending pressure, *Journal of Biomechanics* 1980;13:265-277
- Macfarlane TWR, Canham PB, Roach MR. Shape changes at the apex of isolated human cerebral bifurcations with changes in transmural pressure, *Stroke* 1982;14(1):70-76
- Meng H, Wang Z, Hoi Y, Gao L, Metaxa E, Swartz D, Kolega J. Complex Hemodynamics at the Apex of an Arterial Bifurcation Induces Vascular Remodeling Resembling Cerebral Aneurysm Initiation, *Stroke* 2007;38:1924-1931
- Majamaa K. Sidekudos ja aivovaltimo-aneurysmien synty, *Duodecim* 1997;113(18):1757
- Mimata C, Kitaoka M, Nagahiro S, Iyama K, Hori H, Yoshioka H, Ushio Y. Differential distribution and expressions of collagens in the cerebral aneurismal wall, *Acta Neuropathol* 1997 94 : 197–206
- Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: Molecular Biology, Diseases and Potentials for Therapy, *Annual Reviews of Biochemistry*, 1995;64:403-34

Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, Shushy M, Schubert S, Zilberman LCM, Wofovitz E. Fluid Shear Stress And the Vascular Endothelium: for better and for worse. *Progress in Biophysics and the Molecular Biology* 2003;81:177-199

Rowe AJ, Finlay HM, Canham PB. Collagen biomechanics in Cerebral Arteries and Bifurcations Assessed by Polarizing Microscopy, *Journal of vascular research* 2003;40:406–415

Takahashi A, Ushiki T, Abe K, Houkin K, Abe H, Scanning electron microscopic studies of the medial smooth muscles in human major intracranial arteries, *Archives of Histology And Cytology* 1994;57(4):341-50

Takeuchi S, Karino T, Flow patterns and distributions of fluid velocity and wall shear stress in the human internal carotid and middle cerebral arteries, *World Neurosurgery* 2010;73(3):174-185

Walmsley JG, Campling R, Chertkow HM. Interrelationships Among Wall Structure, Smooth Muscle Orientation, and Contraction in Human Major Cerebral Arteries, *Stroke* 1983;14(5)

Young B, Heath JW. *Wheaters functional histology a text and colour atlas*, 4<sup>th</sup> edition, 2002