

Jussi P. Posti ja Teemu Luoto

Parempaa aivovammapotilaiden diagnostiikkaa ja hoitoa verikokeen avulla?

Verestä mitattavat aivovammamerkkiaineet (jatkossa biomarkkerit) tekevät tuloaan arkipäivän lääketieteeseen. Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen (FDA) hyväksyi vuonna 2018 ensimmäisen testin aivovammapotilaiden kuvantamistarpeen seulontaan. Vuosikymmenien tutkimuksen ja odotuksen jälkeen biomarkkerit tuovat lähivuosina aivovammojen arviointiin toivottua objektiivisuutta.

Väestötason vuosittainen aivovammojen ilmaantuvuus on jopa 790/100 000 (1). Näistä vammoista valtaosa on lieviä. Lievien aivovammojen toipumisennuste on pääosin hyvä. Lievää vaikeampiin aivovammoihin liittyy puolestaan merkittävää invaliditeettia ja kuolleisuutta (2).

Akuutin aivovamman arvioinnin haasteet voidaan jakaa karkeasti kolmeen teemaan: 1) pään päivystyksellisen tietokonekerroskuvauksen (TT) tarve, 2) lievien aivovammojen diagnostisten kriteerien subjektiivisuus ja 3) toipumisennusteen määrittäminen. Näihin haasteisiin on pyritty löytämään ratkaisuja perifeerisestä verestä proteomiikan, genomiikan, metabolomiikan ja immunologian keinoin löydetyillä biomarkkereilla tai biomarkkeriyhdistelmillä.

Pään TT-kuvaus on muodostunut kultaiseksi standardiksi kallonsisäisten vammojen akuuttitutkimuksena (3). Kasvavien terveydenhuollon kulujen lisäksi kasvaviin TT-kuvausmääriin liittyy suurentunut ionisoivan säteilyn aiheutta-

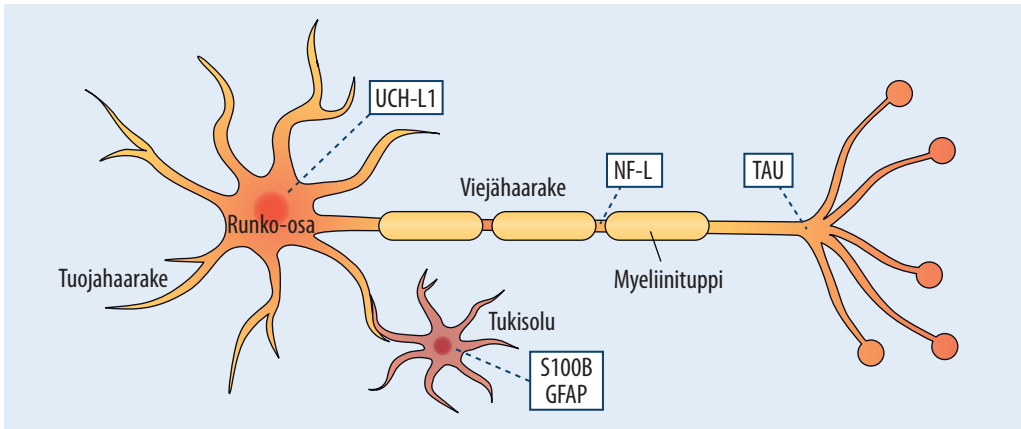
ma syöpäriski. Kuvantamistarvetta vähentävälle biomarkkereille on selkeä tarve, sillä valtaosa tapaturman vuoksi tehtävistä pään TT-kuvauksista on löydöksettömiä (4). Vuonna 2013 skandinaavinen neurotraumakomitea julkaisi ensimmäisen aivovammojen hoitosuosituksen, joka integroi aivovammapotilaan kliiniseen arviointiin biomarkkerin (5,6). Kyseinen suositus sisältää hermotukisoluisia ekspressoituvan S100B-proteiinin määrityksen osana pienen riskin lievän aivovamman saaneen potilaan kuvantamistarpeen arviointia. Kyseisen suosituksen on raportoitu vähentävän

sekä diagnostiikkakustannuksia että pään TT-kuvausten määrää (7). S100B:n käyttöä rajoittaa kuitenkin keskushermoston ulkopuolinen ekspresio, jonka vuoksi merk-

kiaine reagoi muun muassa tuki- ja liikuntaelimistön vammoihin (8). S100B ei sovellu itsenäiseksi testiksi aivovammoihin, vaan sitä on käytettävä yhdessä kliinisten löydösten kanssa, kuten on todettu skandinaavisessa suosituksessa. Toistaiseksi tämän hoitosuosituksen luotettavuudesta on vielä vähän tutkimusnäyttöä.

Vuonna 2018 FDA:n hyväksynnän saanut testi sisältää gliasoluperäisen glial fibrillary acidic- (GFAP) ja neuroniperäisen ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) -proteiinin pitoisuusmäärityksen. Nämä biomarkkerit ovat varsin aivokudosspesifisiä, herkkiä kuvantaen todettaville aivokudoksen akuuteille vaurioille eivätkä reagoi S100B:n tapaan niin herkästi kallon ulkopuolisiin vammoihin

Biomarkkeriyhdistelmät voivat tuoda lähivuosina läpimurron aivovammojen diagnostiikassa



KUVA. Aivovammabiomarkkerit. GFAP = glial fibrillary acidic -proteiini, NF-L = neurofilament light -proteiini, S100B = S100-proteiini B, TAU = tau-proteiini, UCH-L1 = ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 -proteiini.

(**KUVA**) (9). Testi validoitiin laajassa tutkimuksessa, joka osoitti testin ennustavan luotettavasti TT-positiivisia aivovammalöydöksiä lievän aivovamman saaneilla potilailla (9). Testin kliinistä käyttöönnottoa hidastaa riittävän nopean laboratorioanalytiikan ja hoitopaikkamittauslaitteiden (point of care -testi) puuttuminen. Myös tarkat potilasryhmäkohtaiset (esimerkiksi monivamma-, lapsi-, vanhus- ja kroonisia aivosairauksia sairastavat potilaat) viitearvot uupuvat.

Proteiinien ohella pieniä verestä mitattavia aineenvaihduntatuotteita, kuten rasvahappoja ja glukoosijohdoksia, on tutkittu aivovammdiagnostiikassa. Toisin kuin usean proteiinin, näiden aineenvaihduntabiomarkkereiden pääsy verenkiertoon ei vaadi veri-aivoesteen vauriota. Aivovammabiomarkkereiden tutkimuksessa metabolomiikan menetelmiä on toistaiseksi käytetty vielä vähän. Hiljattain kuuden aineenvaihduntatuotteen yhdistelmän osoitettiin olevan suomalais-brittiläisessä kahden keskuksen tutkimuksessa jopa GFAP–UCH-L1-testiä tarkempi tunnistamaan TT-kuvantamista tarvitsevat potilaat (10). Lisäksi on raportoitu, että kahden aineenvaihduntatuotteen yhdistelmällä pystyttiin parantamaan merkittävästi kliinisiin ja kuvantamislöydöksiin perustuvaa aivovammapotilaiden toipumisennustemallia (11).

Lievän aivovamman saaneista potilaista 15–25 %:lle jää pitkäaikaisia tai pysyviä oireita (12). Toistaiseksi ei ole olemassa menetelmiä,

joilla nämä riskipotilaat kyettäisiin luotettavasti tunnistamaan. Aivo-selkäydinnesteestä määritettyjen tau- ja neurofilament light (NF-L) -proteiinien pitoisuuksien on todettu suurenevan merkittävästi lievän aivovamman jälkeen (13). Lannepistoa pidetään kuitenkin liian kajoavana toimenpiteenä lievän aivovamman diagnostiikassa, joten perifeerisestä verestä mitattavat biomarkkerit ovat suuremman mielenkiinnon kohteena. Hiljattain raportoitiin, että seerumin taun ja NF-L:n pitoisuuksien perusteella oli mahdollista tunnistaa erittäin lievän aivovamman saaneet jääkiekkoilijat ja arvioida heidän toipumisestaan (14). Toisessa tuoreessa tutkimuksessa havaittiin, että NF-L-pitoisuuksien perusteella on mahdollista tunnistaa oireettomaksi toipuvat lievän aivovamman saaneet potilaat, joilla on TT:ssä tapaturmaisia löydöksiä (15). Veren NF-L- ja tau-pitoisuudet saattavat olla tulevaisuudessa osa lievän aivovamman saaneen potilaan toipumisennusteen selvittelyä.

Akuutissa vaiheessa keskivaikean ja vaikean aivovamman tehohoidollisten ja neurokirurgisten interventoiden vaikuttavuutta (sekundaarivaurion rajoittaminen, neurologinen toipumisennuste, kuolleisuus) on vaikeaa monitoroida nykyisin käytössä olevilla menetelmillä. Monitorointi perustuu usein epäsuoriin mittareihin, jotka eivät täysin kuvasta monimutkaisia biologisia prosesseja. Eniten tutkitut biomarkkerit (esimerkiksi GFAP, UCH-L1, NF-L, S100B)

luovat erilaisten kineettisten profiiliensa ansios- ta kuitenkin mahdollisuuden tarkastella melko reaaliaikaisesti näitä sekundaarisia prosesseja mahdollistaen täsmällisemmät ja oikea-aikai- semmat interventiot (8,16).

Aivovammabiomarkkereiden saapuminen kliiniseen työhön on toistaiseksi antanut odot- taa itseään. Biomarkkereiden kulkeutuminen aivoista verenkiertoon on huomattavasti moni- mutkaisempaa kuin esimerkiksi sydäimestä. Li-

säksi tutkimusten pienet otoskoot, vaihtelevat analyysimenetelmät ja puutteellinen ymmärrys biomarkkereiden taustalla olevista biologisista prosesseista ovat hidastaneet kliinisten sovel- lusten kehitystä. Odotamme kuitenkin erilaisiin tarkoituksiin validoitujen biomarkkeriyhdistel- mien, kuvantamislöydösten yhdistämisen bio- kemialliseen diagnostiikkaan ja koneoppimisen tuovan ensi vuosikymmenen alkupuolella läpi- murron aivovammojen diagnostiikkaan. ■



JUSSI P. POSTI, LT, dosentti
Neuro, neurokirurgian vastuualue ja VSSHP
Aivovammakeskus
Tyks ja Turun yliopisto



TEEMU LUOTO, LT, dosentti
Neurokirurgian vastuuyksikkö
Tays ja Tampereen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Jussi P. Posti: Apuraha (Valtion tutkimusrahoitus, Emil Aaltosen säätiö, Suomen Aivosäätiö, Maire Taposen säätiö, Business Finland, EU 7th Framework), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, Suomen lääkäriiliitto, HUS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Styrker Corp, B. Braun Medical oy)

Teemu Luoto: Apuraha (Valtion tutkimusrahoitus, Emil Aaltosen säätiö, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Suomen aivosäätiö, Maire Taposen säätiö, Pirkanmaan kulttuurirahasto), luentopalkkio/ asiantuntijapalkkio (Orion, Novartis, Kanta-Hämeen sairaanhoitopiiri, Nuorilääkäriyhdistys, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri, Duodecim, Itä-Suomen yliopisto, Turun yliopisto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Duodecim)

KIRJALLISUUTTA

1. Feigin VL, Theodom A, Barker-Collo S, ym. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol* 2013;12:53–64.
2. Aivovammat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Neurologisen yhdistys ry:n, Societas Medicinæ Physicalis et Rehabilitationis Fenniae ry:n, Suomen Neurokirurgisen yhdistyksen, Suomen Neuropsykologisen yhdistyksen ja Suomen Vakuutuslääkärien yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 29.12.2017]. www.kaypahoito.fi.
3. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, ym. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med* 2008;52:714–48.
4. Isokuoritti H, Iverson GL, Silverberg ND, ym. Characterizing the type and location of intracranial abnormalities in mild traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2018;129:1588–97.
5. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med* 2013; 11:50.
6. Luoto T, Tenovuo O. Pohjoismainen hoito- suositus avuksi pään vammojen arviointiin. *Suom Lääkäril* 2016;71:2584–6.
7. Calcagnile O, Anell A, Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC Neurol* 2016;16:200.
8. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159:209–25.
9. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, ym. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2018;17:782–9.
10. Dickens AM, Posti JP, Takala RSK, ym. Serum metabolites associated with computed tomography findings after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2018; 35:2673–83.
11. Orešič M, Posti JP, Kamstrup-Nielsen MH, ym. Human serum metabolites associate with severity and patient outcomes in traumatic brain injury. *EBioMedicine* 2016; 12:118–26.
12. Carroll LJ, Cassidy JD, Cancelliere C, ym. Systematic review of the prognosis after mild traumatic brain injury in adults: Cognitive, psychiatric, and mortality outcomes: results of the international collaboration on mild traumatic brain injury prognosis. *Arch Physical Med Rehabil* 2014;95(Suppl 3):S152–73.
13. Zetterberg H, Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nat Rev Neurol* 2016; 12:563–74.
14. Shahim P, Tegner Y, Marklund N, ym. Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion. *Neurology* 2018;90:e1780–8.
15. Hossain I, Mohammadian M, Takala RS, ym. Early levels of GFAP and NF-L in predicting the outcome of mild TBI. *J Neurotrauma* 2018. DOI: 10.1089/ neu.2018.5952.
16. Dadas A, Washington J, Marchi N, ym. Improving the clinical management of traumatic brain injury through the pharmacokinetic modeling of peripheral blood biomarkers. *Fluids Barriers CNS* 2016;13. DOI: 10.1186/s12987-016-0045-y.