

Nomonde Zulu

DIFFUUSIOTENSORIKUVAUS LIEVÄSSÄ AIVOVAMMASSA

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
12 / 2021

TIIVISTELMÄ

Nomonde Zulu: Diffuusiotensorikuvaus lievässä aivovammassa
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatti
12 / 2021

Aivovammaa epäiltäessä nykyisin käytettävät perinteiset kuvantamismenetelmät, tietokonetomografia ja magneettikuvaus, eivät usein paljasta poikkeavia löydöksiä, joten esimerkiksi ennusteen määrittämiseen ne soveltuvat huonosti. Diffuusiotensorikuvaus on magneettikuvaukseen perustuva menetelmä, jonka avulla voidaan tarkastella aksonien eheyttä kuvaavaa valkoisen aineen anisotropiaa. Näin diffuusiotensorikuvauksen avulla voidaan mahdollisesti havaita lievässä aivovammassa esiintyvät mikroskooppiset vauriot.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, soveltuuko diffuusiotensorikuvaus lievän aivovamman diagnostiikkaan. Tutkimuksessa selvitettiin, vaikuttaako lievä aivovamma aivokurkiaisien diffuusiotensorikuvista mitattuihin muuttujiin vertailemalla lievän aivovamman saaneita potilaita ja terveitä verrokkeja.

Tutkimuksessa aivokurkiaisien etu- ja takaosiin määritettiin ympyränmuotoinen mielenkiintoalue (ympyrä-ROI) samalla tavalla sekä potilaille että verrokeille. Näistä mielenkiintoalueista mitattavat, diffuusiota kuvaavat muuttujat olivat ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional isotropy), AD (axial diffusivity) ja RD (radial diffusivity).

Potilaiden ja verrokkien välillä ei löydetty tilastollisesti merkitsevää eroa minkään muuttujien arvoja tarkasteltaessa. Diffuusiotensorikuvantamisen hyödyllisyys lievässä aivovammassa on ollut kiistanalainen. Tämän tutkimuksen perusteella diffuusiotensorikuvaus ei vaikuttaisi olevan soveltuva kuvantamistutkimus lievän aivovamman diagnosoimiseksi.

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	3
1.1 TUTKIMUKSEN TAUSTA	3
1.2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	5
2 TUTKIMUSMETODI	5
2.1 AINEISTO	5
2.2 MENETELMÄT	6
3 TULOKSET	8
4 POHDINTA	11
LÄHTEET	14

1 JOHDANTO

1.1 Tutkimuksen tausta

Suurin osa aivovammoista on lieviä, mutta vain arviolta 15–30 %:ssa tapauksista kognitiivisten ja kliinisten oireiden perusteella epäillään aivovammaa oireiden taustasyysiksi. Lisäksi oirekuvaan perustuva diagnoosi voi jäädä epävarmaksi, koska se perustuu potilaan omaan kertomukseen ilman objektiivisiä löydöksiä, ja esimerkiksi potilaan mahdollisten muiden sairauksien merkitys oireisiin voi jäädä epäselväksi (1,2).

Traumaattinen aivovamma (traumatic brain injury, TBI) voidaan määritellä ulkoisen voiman aiheuttamaksi patologiseksi muutokseksi aivojen toiminnassa tai rakenteessa (2,3). Lievällä aivovammalla (mild traumatic brain injury, mTBI) on useita hieman toisistaan eriäviä määritelmiä, mutta suomalaisen suosituksen mukaan aivovamma määritellään lieväksi, kun Glasgow Coma Scalen (GCS) pisteytys on välillä 13–15, posttraumaattisen amnesian kesto on korkeintaan 24 tuntia ja tajuttomuuden enintään 30 minuuttia (4).

Nykyisin aivovammaa epäiltäessä käytetään rutiinitutkimuksena tietokonetomografia (TT) -kuvausta (4), jolla voidaan todeta usein korkeintaan keskivaikea aivovamma. Monet tahot pitävätkin lievää aivovammaa määrittelevänä piirteenä traumaattisten parenkyymlöydösten puutetta TT:llä tai perinteisellä magneettikuvauksella (MRI) (4,5). Alle 5 %:lla potilaista, joilla epäillään lievää aivovammaa, havaitaan TT-löydöksiä (6), joskaan usein ei aivoaineessa, vaan ekstra-aksiaalisesti. Tällaista patologiaa edustaa muun muassa post-traumaattinen lukinkalvon alainen vuoto (subaraknoidaalivuoto, SAV) sekä vähäinen subduraalihakematooma (SDH) (5).

Käypä hoito -suosituksen luokittelun mukaan vamman aiheuttama parenkyymlöydös tietokonetomografia- tai magneettikuvauksessa luokittelee aivovamman heti vähintään keskivaikeaksi. Tämän luokittelun mukaan lievässä aivovammassa sallitaan vähäiset kuvantamislöydökset, kuten pieni määrä verta kovakalvon tai lukinkalvon alaisesti. Keskivaikean ja vaikean aivovamman erottavat toisistaan GCS-pisteytys sekä

posttraumaattisen amnesian ja tajuttomuuden kesto. Keskivaikeassa aivovammassa GCS-pisteytys on vähintään 9, posttraumaattisen amnesian kesto on korkeintaan 7 vuorokautta ja tajuttomuus on kestänyt enintään 24 tuntia (4).

Lievän aivovamman saaneista 10–25 %:lla voidaan todeta komplisoituneita fyysisiä, emotionaalisia sekä kognitiivisia jälkioireita, joita voidaan kutsua lievän aivovamman jälkitilaksi (postconcussional syndrome, PCS) (7,8). Toimintakyvyn ja elämänlaadun alentamisen lisäksi monet näistä oireista alentavat myös työkykyä, ja huomattavalla osalla lievän aivovamman saaneista on ongelmia työhön paluun kanssa (9). Lievän aivovamman jälkitilaa ei ole tutkimusten mukaan voitu ennustaa TT-löydöksiä tai niiden puutteen perusteella. Perinteiset kuvantamismenetelmät havaitsevat vain makroskooppisia muutoksia, ja PCS:n syynä epäillään olevan aivokudoksen mikroskooppiset, perinteisissä kuvantamismenetelmissä näkymättömät, muutokset (7,10).

Kuvantamisen ja kliinisen arvion rinnalle on tullut potentilleja työkaluja lievien aivovammojen diagnostiikkaan sekä jälkitilojen ennustamiseen; aivovammamerkkiaineet eli biomarkkerit. Merkkiaineiden käytössä hyödynnetään proteomiikkaa, metabolomiikkaa, immunologiaa ja genomiikkaa, joiden avulla saadaan tietoa aivokudoksen mahdollisesta vauriosta. Kliinisessä käytössä tulevaisuudessa käyttökelpoisimpia merkkiaineita ovat kenties perifeerisestä verestä mitatut aivoperäiset aineenvaihduntatuotteet ja proteiinit, kuten gliasoluperäiset glial fibrillary acidic -proteiini (GFAP) ja S100B-proteiini (11). Tuoreissa tutkimuksissa muun muassa seerumin tau- ja NF-L-merkkiaineproteiinien avulla on lisäksi onnistuttu ennustamaan jälkioireiden ilmaantumista lievän aivovamman jälkeen (12). Merkkiaineiden käyttö on vielä paljolti kokeellista, mutta osa on saanut hyväksynnän myös kliiniseen käyttöön (11). Suomessa Käypä hoito -suositus ei kuitenkaan suosittele merkkiaineiden rutiinikäyttöä puutteellisen tutkimusnäytön vuoksi (4).

Diffuusiotensorikuvaus (DTI) on eräs diffuusiokuvantamiseen (diffusion weighed imaging, DWI) perustuva tekniikka, jonka avulla kyetään tarkastelemaan aivokudoksen integriteettiä. Yksi tärkeä DTI:llä tarkasteltava aivokudoksen ominaisuus on valkoisen aineen anisotropia. Anisotropia kuvaa aksonien eheyttä, ja sen arvon on huomattu kasvavan lievän aivovamman akuutissa vaiheessa, ja laskevan kroonisessa (13). Anisotropian ajatellaan siten olevan tärkeä muuttuja lievän aivovamman kroonisten oireiden havaitsemisessa. Tämän vuoksi DTI voisi olla käyttökelpoinen lievän aivovamman

tarkemman diagnosoinnin, ennusteen, hoidon seurannan sekä potilaan jatkokuntoutuksen kannalta.

1.2 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksessa on tarkoitus selvittää, vaikuttaako lievä aivovamma aivokurkiaisien (corpus callosumin) DTI-kuvista mitattujen, diffuusiota kuvaavien muuttujien arvoihin vertailemalla lievän aivovamman saaneita potilaita ja terveitä verrokkeja. Tutkimuksessa käytettävät diffuusiokuvantamismuuttujat ovat ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional isotropy), AD (axial diffusivity) ja RD (radial diffusivity). Nämä muuttujat kuvaavat aivokudoksen eheyttä ja siten antavat viitteitä mahdollisista mikroskooppisista, tavanomaisessa MRI-kuvauksessa näkymättömistä vaurioista. Kaikkiaan lievän aivovamman vaikutus näihin muuttujiin kuvastaa DTI:n soveltuvuutta ja luotettavuutta lievän aivovamman havaitsemisessa. Tutkimuksessa mitataan DTI-muuttujia corpus callosumin etuosan (genu) ja takaosan (splenium) alueilta, määrittämällä näille alueille ympyränmuotoiset mielenkiintoalueet.

2 TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto

Aineisto on kerätty Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) 1.8.2010-31.7.2012, ja siihen kuuluu 75 lievän aivovamman saanutta potilasta sekä 40 verrokkia. Aineisto kerättiin aiempaa TheBrainS-tutkimusta varten.

Potilaat ovat suoran (suljettu) tai epäsuoran päävamman saaneita pirkanmaalaisia työikäisiä, jotka hoidettiin ja tutkittiin TAYS:n ensiapu Acutan erikoissairaanhoidossa.

Sisäänottokriteerit:

1. Ikä 18–60 vuotta
2. Pään vammasta alle 72 tuntia Acutaan saapuessa
3. Asuu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella
4. WHO:n mTBI-kriteerit (a ja b täyttyvät):
 - a. Vähintään yksi seuraavista oireista:
 - i. Vamman jälkeinen muistiaukko, joka kestänyt alle 24 tuntia
 - ii. Tajunnan menetys, joka kestänyt alle 30 minuuttia
 - iii. Vamman jälkeinen sekavuus / desorientaatio
 - iv. Ohimeneviä paikallisia neurologisia löydöksiä tai kouristuskohtaus
 - b. Glasgow Coma Scale (GCS) 13-15 pistettä

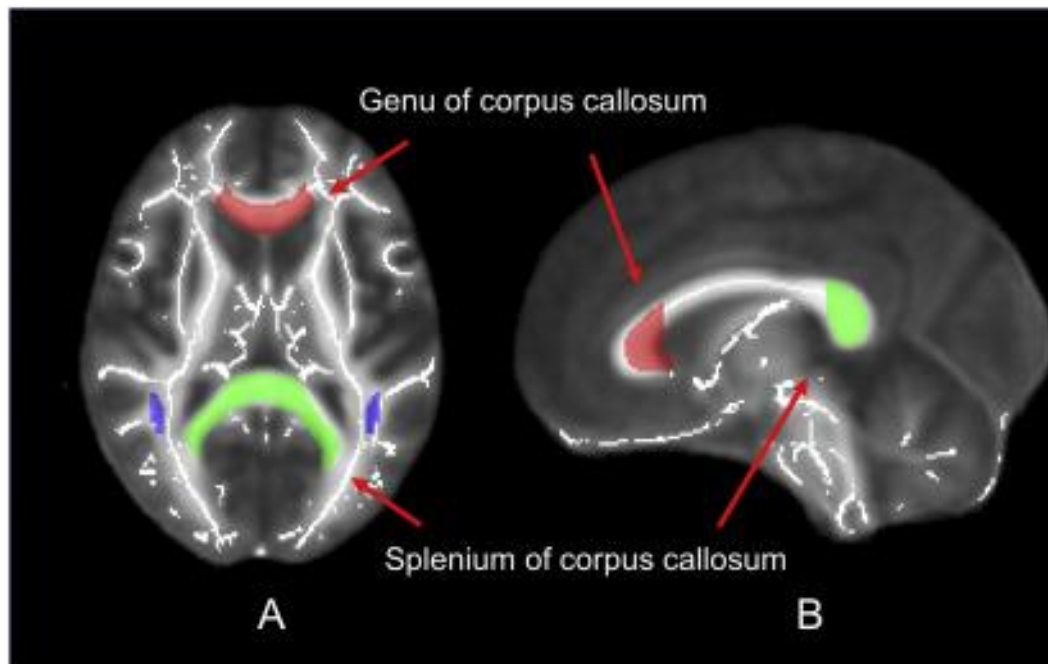
Poissulkukriteerit:

1. Alkoholiriippuvuus (AUDIT > 10 pistettä tai sairaskertomuksissa merkintä ongelmakäytöstä)
2. Muu päihdeanamneesi (huumeet, lääkkeiden sekakäyttö: anamnestinen tieto tai sairaskertomuksissa merkintä käytöstä)
3. Krooninen aivosairaus (systeemiset surkastumissairaudet, rappeutumissairaudet, demyelinisoivat sairaudet, epilepsia, migreeni, CP)
4. Aiempi aivovamma
5. Krooninen psyykinen sairaus (skitsofrenia, mielialahäiriö, persoonallisuushäiriö, kehitysvammaisuus, psyykinen kehityshäiriö)
6. Merkittävät aistipuutokset (näkö, kuulo)
7. Äidinkieli muu kuin suomi

2.2 Menetelmät

Tutkimuksessa potilaiden ja verrokkien aivoista otetuista DTI-kuvista mitattiin corpus callosumin alueelta edellä kuvattujen muuttujien arvoja manuaalisella ympyrä-ROI-menetelmällä. Mittauksen kohteena olivat genu sekä splenium (kuva 1), ja näiltä alueilta mitattiin muuttujat ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional isotropy), AD (axial diffusivity) ja RD (radial diffusivity). Mitatut muuttujat määritettiin kummastakin rakenteesta, genusta ja spleniumista, erikseen siltä DTI-kuvan leikekorkeudelta, jossa

tarkasteltava rakenne näkyi ensimmäisen kerran kaudaalisesta suunnasta kraniaaliseen mentäessä.

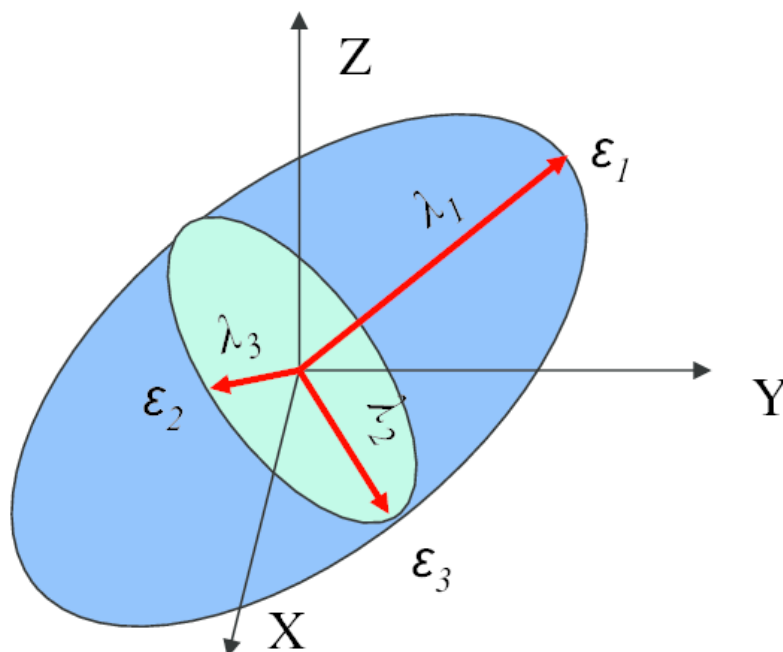


■ Genu of corpus callosum ■ Splenium of corpus callosum

Kuva 1. Visualisointi genun ja spleniumin sijainnista corpus callosumissa, aksiaali- (A) ja sagittaalisuunnat.

Chen BT, Ye N, Wong CW, ym. Effects of chemotherapy on aging white matter microstructure: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *J Geriatr Oncol.* 2020 Mar;11(2):290-296.

Kaikki käytetyt arvot kuvaavat vokselin sisäistä veden diffuusiota, jota kuvataan kolmella toisiaan kohtisuoraan asettuvalla vektorilla; λ_1 , λ_2 ja λ_3 . λ_1 on akselin suuntainen päävektori ja λ_2 ja λ_3 ovat radiaalivektoreita.



Kuva 2. Diffuusioellipsoidi kuvaa vokselin sisäistä veden diffuusiota. Rane, Swati. (2020). Diffusion tensor imaging at long diffusion time.

Parametri ADC kuvaa keskimääräistä diffuusiota vokselissa. Huomattakoon, että DTI ei pysty havaitsemaan diffuusiota yksittäisessä aksonissa, vaan tarkkuus on aksonikimpun tasolla. FA kertoo diffusion keskimääräisen suunnan vokselissa, jonka volyyymi on pienimmilläänkin useita kuutiomillimetrejä. Jos $FA = 0$, diffuusio on sama joka suuntaan, ja jos arvo on 1, diffuusiota on vain yhteen suuntaan. AD kuvaa diffuusiota vokselin akselin päävektorin λ_1 suunnassa. RD kertoo keskimääräisen diffuusion vokselin radiaalivektoreissa λ_2 ja λ_3 .

FA:n sekä AD:n arvot alenevat aksonivauriossa, ja RD:n arvo kasvaa. Nämä arvot kuvaavat vokselien sisäistä anisotropiaa, joka kuvaa aksonien eheyttä.

3 TULOKSET

Tuloksia analysoitaessa verrokot jaettiin neljään ikäryhmään: 18–30-, 31–40-, 41–50- ja 51–60-vuotiaat. Tarkoituksena oli selvittää, löydetäänkö näiden ikäryhmien väliltä tilastollisesti merkitseviä eroja muuttujien arvoissa. Tämän jälkeen vertailtaisiin joko kaikkia

verrokkeja ja potilaita, tai verrokkit jaettaisiin kahteen tai useampaan ryhmään sen perusteella, onko ryhmän sisällä tilastollisesti merkitseviä eroja ikäryhmien välillä.

Muuttujien jakaumia tutkittiin Shapiro-Wilkin testillä. Normaalijakautuneisuuden raja-arvona käytettiin p-arvoa 0.05, jonka alle jääneet muuttujat luokiteltiin ei-normaalijakautuneiksi. Taulukossa 1 on esitetty muuttujien jakautuminen normaalijakautuneisiin ja ei-normaalijakautuneisiin Shapiro-Wilkin testillä.

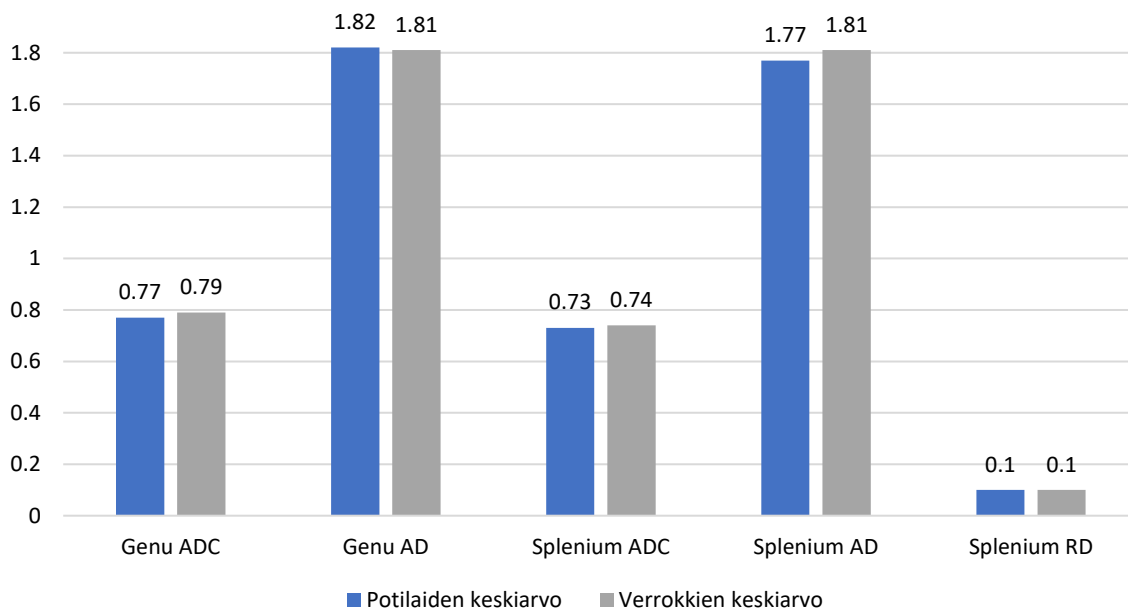
Taulukko 1.

Normaalijakautuneet	Ei-normaalijakautuneet
Genu ADC	Genu FA
Genu AD	Genu RD
Splenum ADC	Splenum FA
Splenum AD	
Splenum RD	

Ryhmien välisiä eroja vertailtaessa tilastollisesti merkitsevän eron raja-arvona pidettiin kaikissa analyyseissä p-arvoa 0.05. Muuttujien arvojen vertailuun verrokki-ikäryhmien välillä käytettiin Kruskal-Wallis testia, joka vertailee epäsuorasti ikäryhmien muuttujien mediaaneja keskenään käyttämällä niitä vastaavia järjestyslukuja. Tätä testiä käytettiin ei-normaalijakautuneiden muuttujien lisäksi myös normaalijakautuneiden muuttujien vertailuun, sillä se havaitsee periaatteessa samat ilmiöt kuin normaalijakautuneisiin muuttujiin yleisemmin käytetty yksisuuntainen varianssianalyysi (Oneway-ANOVA), mutta on sitä luotettavampi pienemmissä aineistoissa. Kruskal-Wallis-testi ei havainnut tilastollisesti merkitseviä eroja verrokki-ikäryhmien välillä.

Koska verrokki-ikäryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja, kaikkia verrokkeja voitiin vertailla koko potilasryhmään. Vertailu tehtiin kahdessa osassa, normaalijakautuneissa ja ei-normaalijakautuneissa. Normaalijakautuneiden ryhmien vertailuun käytettiin T-testiä, joka tarkasteli muuttujien keskiarvojen eroja. Kuvaajassa 2 on esitetty yksittäisten normaalijakautuneiden muuttujien keskiarvot potilas- ja verrokkiryhmissä. Taulukossa 2 on esitetty samojen muuttujien standardideviaatiot (SD). T-testin perusteella normaalijakautuneiden ryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja.

Kuvaaja 2.

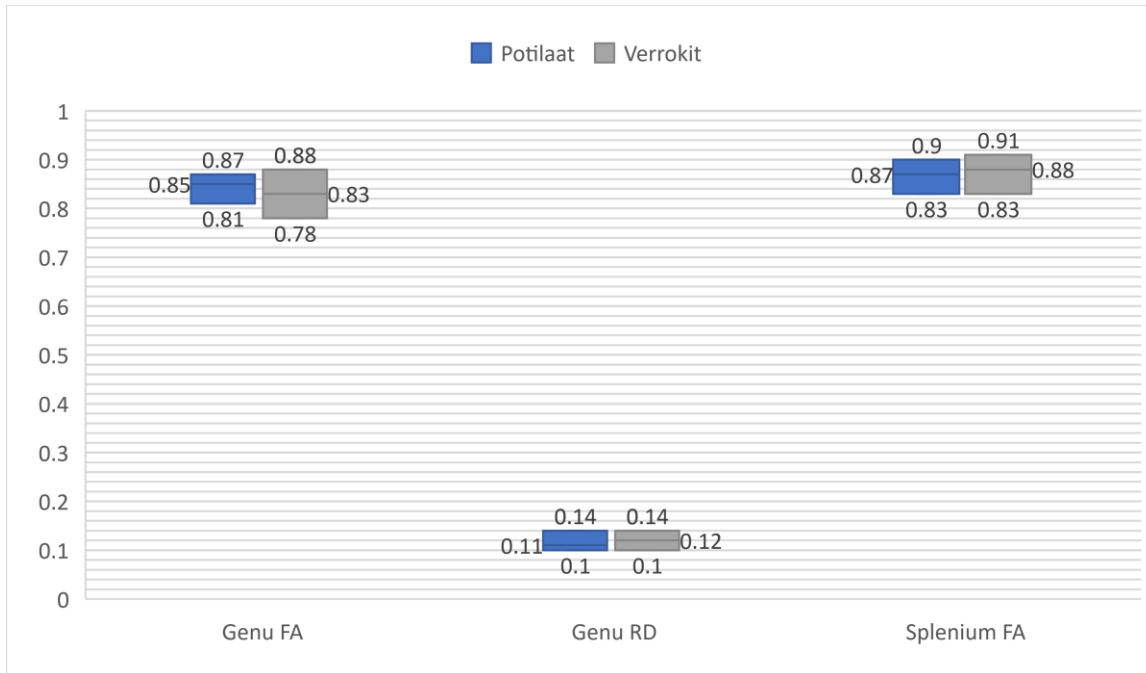


Taulukko 2.

	Genu ADC	Genu AD	Splenium ADC	Splenium AD	Splenium RD
Potilaiden SD	0,06	0,11	0,06	0,17	0,04
Verrokkien SD	0,06	0,14	0,07	0,12	0,04

Seuraavaksi tarkasteltiin potilaiden ja verrokkien ei-normaalijakautuneiden muuttujien ominaisuuksia. Kuvaajassa 3 on esitetty *weighted average* -menetelmällä määritellyt ala- ja yläkvartaali sekä mediaani.

Kuvaaja 3.



Ei-normaalijakautuneita potilas- ja verrokkiryhmiä vertailtiin käyttäen Mann-Whitney U-testiä, joka Kruskal-Wallisin tavoin vertaa epäsuorasti muuttujien mediaaneja käyttämällä niitä vastaavia järjestyslukuja. Ryhmien väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää eroa (p-arvot: Genu FA, 0.14; Genu RD, 1.0; Splenium FA, 0.66).

4 POHDINTA

Tutkimuksessa oli tarkoituksena potilaita ja verrokkeja vertailemalla saada selville, vaikuttaako lievä aivovamma corpus callosumin DTI-muuttujiin. Huomioitavaa on, että muuttujien mittaamisessa käytetty manuaalinen ympyrä-ROI-tekniikka ja sitä käyttämällä saadut arvot ovat jossain määrin mittaajariippuvaisia (14,15), ja siten tämän tekniikan käyttö luo mahdollisen virhelähteen. Mittaustulosten tarkkuutta olisi voinut varmistaa, ja siten virhelähteen vaikutusta vähentää, toistamalla mittaukset saman mittaajan toimesta uudelleen.

Muiden mittaustilanteen virhelähteiden vähentämiseksi tutkittavaksi valikoitui corpus callosum, sillä sen alueella mittauksen kohteena olevien aksoniratojen risteäminen on hyvinkin vähäistä muihin aivoalueisiin verrattuna. Kun aksoneita risteää vokselin sisällä,

diffuusiota havaitaan useaan eri suuntaan, jolloin mitatessa saadaan virheellisen alhainen FA-arvo, joka voidaan edelleen virheellisesti tulkita mikroskooppiseksi vaurioksi (16). Koska corpus callosumissa radat eivät juurikaan risteä, sen pitäisi ainakin periaatteessa olla se aivoalue, josta saataisiin todenmukaisimpia mittaustuloksia. Voisi siis olettaa, että jos corpus callosumista mitatuista muuttujista ei löydy tilastollisesti merkitsevää eroa potilaiden ja verrokkien väliltä, ei eroa löytyisi myöskään muilta aivoalueilta.

Tutkimuksessa havaittiin eroavaisuuksia joidenkin muuttujien kohdalla potilas- ja verrokkiryhmien välillä. Normaalijakautuneita potilas-verrokkiryhmiä vertailtaessa potilaat saivat keskimäärin pienemmät arvot muuttujalla FA, joka on tyypillinen löydös lievän aivovamman saaneilla potilailla (17). Lisäksi genusta mitatun AD:n ja spleniumista mitatun RD:n arvot olivat hieman suuremmat kuin verrokkiryhmällä. Näiden arvojen kohoaminen on myös lievälle aivovammalle tyypillinen löydös (18). Ei-normaalijakautuneiden ryhmässä lievälle aivovammalle tyypillisiä arvojen muutosta havaittiin vain spleniumista mitatussa FA:ssa, joka oli potilailla keskimäärin hieman pienempi kuin verrokeilla. Nämä lievään aivovammaan korreloivat muutokset eivät kuitenkaan ole tarpeeksi johdonmukaisia, jotta niiden voitaisiin olettaa johtuvan aivovammasta, eikä normaalista fysiologisesta vaihtelusta.

Lisäksi, koska DTI-kuvaus ei ole yleisesti hyväksytty kliiniseen käyttöön lievän aivovamman saaneiden potilaiden diagnosoinnissa, eikä tutkittaville muuttujille ole olemassa määriteltäviä viitearvoja, mitattujen lukemien käytännön merkitystä esimerkiksi aivovamman ennusteeseen, tai muihin kliinisesti merkittäviin tekijöihin, on vaikea arvioida. Edellä mainittujen syiden vuoksi tutkimustulokset tulkitaan vain tilastollisen merkitsevyyden valossa. Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja terveiden verrokkien eri ikäryhmien, eikä verrokkien ja lievän aivovamman kärsineiden potilaiden välillä.

Tutkimusaineisto oli kuitenkin kokonaisuudessaan melko pienikokoinen, ja esimerkiksi verrokki-ikäryhmiä vertailtaessa vertailtavien ryhmien koot olivat 10 henkilöä tai alle. Ryhmien pienten kokojen vuoksi testit eivät ole yhtä herkkiä havaitsemaan tilastollisesti merkitseviä eroja kuin suurempia ryhmäkokoja tarkasteltaessa. Normaalijakautuneillekin muuttujille käytettiin Kruskal-Wallisin testiä, sillä se on tämän kokoisessa aineistossa luotettavampi testi kuin normaalijakautuneille muuttujille yleisemmin käytetty

yksisuuntainen varianssianalyysi. Suurempi potilas- ja verrokkiaineisto olisi parantanut käytettyjen testien luotettavuutta, sekä tutkimustulosten yleistettävyyttä.

Tulosten perusteella vaikuttaisi siltä, että tutkittavien muuttujien fysiologinen vaihtelu ryhmätasolla on liian suurta, että niiden arvoja voitaisiin käyttää lievän aivovamman havaitsemiseen yksilötasolla. Näiden tutkimustulosten perusteella diffuusiotensorikuvaus ei näyttäisi soveltuvan lievän aivovamman diagnostiikkaan.

Tämä tutkimus käytti samaa potilas-verrokki-aineistoa kuin Ilvesmäki ym. (2014). Edellä mainitussa tutkimuksessa potilaiden ja verrokkien diffuusiotensorikuvia analysoitiin tract-based spatial statistics (TBSS) -analyysimenetelmällä, kun taas tässä tutkimuksessa käytössä oli ympyrä-ROI-menetelmä. TBSS-menetelmässä analysoidaan koko valkean aineen alue, kun taas ympyrä-ROI-menetelmässä pienempi, valikoitu alue (20). Myös TBSS-analyysimenetelmällä toteutettuna tutkimus päättyi siihen lopputulokseen, että diffuusiotensorikuvaus ei näytä soveltuvan lievän aivovamman diagnostiikkaan.

Tulevissa aihetta käsittelevissä tutkimuksissa voidaan vähentää virhelähteiden vaikutusta ja parantaa tulosten yleistettävyyttä useilla eri tavoilla. Vaikka tässä tutkimuksessa on edellä mainittuja heikkouksia, jotka heikentävät sen tulosten yleistettävyyttä, on saatu tulos kuitenkin samassa linjassa monien aiempien tutkimusten tulosten kanssa; DTI-kuvaus ei vaikuta soveltuvan tällä hetkellä lievän aivovamman aiheuttamien mikroskooppisten vaurioiden havaitsemiseen yksilötasolla.

LÄHTEET

- 1) Lange RT, Iverson GL, Rose A. Post-concussion symptom reporting and the "good-old-days" bias following mild traumatic brain injury. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010 Aug;25(5):442-50.
- 2) Menon DK, Schwab K, Wright DW, ym. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Nov;91(11):1637-40.
- 3) Peeters W, van den Brande R, Polinder S, ym. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Oct;157(10):1683-96.
- 4) Aivovammat: Käypä hoito -suositus, 2020.
- 5) Polinder S, Crossen MC, Real RGL, ym. Multidimensional Approach to Post-concussion Symptoms in Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2018 Dec 19;9:1113.
- 6) Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, ym. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):987-1048.
- 7) Caplain S, Blancho S, Marque S, ym. Early Detection of Poor Outcome after Mild Traumatic Brain Injury: Predictive Factors Using a Multidimensional Approach a Pilot Study. *Front Neurol*. 2017 Dec 12;8:666.
- 8) Drake AI, Gray N, Yoder S, ym. Factors predicting return to work following mild traumatic brain injury: a discriminant analysis. *J Head Trauma Rehabil*. 2000 Oct;15(5):1103-12.
- 9) American Congress of Rehabilitation Medicine. Mild Traumatic Brain Injury Committee of the Head Injury Interdisciplinary Special Interest Group. Definition of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1993;3:86-7
- 10) Barlow KM, Marcil LD, Dewey D, ym. Cerebral Perfusion Changes in Post-Concussion Syndrome: A Prospective Controlled Cohort Study. *J Neurotrauma*. 2017 Mar 1;34(5):996-1004.
- 11) Posti J, Luoto T. Parempää aivovammapotilaiden diagnostiikkaa ja hoitoa verikokeen avulla? *Duodecim* 2019;135(9):805-7.
- 12) Shahim P, Tegner Y, Marklund N, ym. Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):e1780-e1788.

- 13) Eierud C, Craddock RC, Fletcher S, ym. Neuroimaging after mild traumatic brain injury: Review and meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2014;4:283-294.
- 14) Ilvesmäki T, Hakulinen U, Eskola H. Automated Pipeline for Brain ROI Analysis with Results Comparable to Previous Freehand Measures in Clinical Settings. 2018:635-638.
- 15) Hakulinen U, Brander A, Ryymin P, ym. Repeatability and variation of region-of-interest methods using quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain. *BMC Med Imaging.* 2012 Oct 11;12:30.
- 16) Chung HW, Chou MC, Chen CY. Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Jan;32(1):3-13.
- 17) Miles L, Grossman RI, Johnson G, ym. Short-term DTI predictors of cognitive dysfunction in mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2008 Feb;22(2):115-22.
- 18) Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, ym. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2007 Oct;130(Pt 10):2508-19.
- 19) Ilvesmäki T, Luoto TM, Hakulinen U, ym. Acute mild traumatic brain injury is not associated with white matter change on diffusion tensor imaging. *Brain.* 2014 Jul;137(Pt 7):1876-82.
- 20) Ilvesmäki T. (2019). *Quantitative Diffusion Tensor Image Analysis: A Clinical Approach to Central Nervous System Injuries* (väitöskirja, Tampereen yliopisto).