



**TURUN
YLIOPISTO**

Veren biomarkkerit aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikassa

Lääketieteen koulutusohjelma
syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
LK Elisa Lintuaho

Ohjaaja:
Dosentti Jussi Posti

27.2.2023
Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: TYKS Neurokeskus, Kliiniset neurotieteet

Tekijä: Elisa Lintuaho

Otsikko: Veren biomarkerit aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikassa

Ohjaaja: Dosentti Jussi Posti

Sivumäärä: 31 sivua

Päivämäärä: 27.2.2023

Viime vuosien aikana perifeerisestä verestä mitattavien biomarkkereiden käyttöä aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikassa ja toipumisennusteen arvioimisessa on tutkittu runsaasti. Useissa tutkimuksissa on havaittu biomarkeripitoisuuksien suurenevan aivovamman seurauksena, ja korreloivan vamman vakavuuden ja pään tietokonetomografialöydösten kanssa. Näyttöä on paljon siitä, että biomarkkereita voitaisiin hyödyntää lievän aivovamman saaneiden potilaiden kuvantamistarpeen seulonnassa. Erityisesti S100B (S100 calcium-binding protein B) ja GFAP (glial fibrillary acidic protein) vaikuttavat lupaavilta biomarkkereilta aivovammojen akuuttidiagnostiikassa.

Aivovammalla tarkoitetaan päähän kohdistuvan ulkoisen voiman aiheuttamaa aivokudoksen rakenteen muutosta tai aivotoiminnan häiriötä. Se luokitellaan Glasgown kooma-asteikon (Glasgow Coma Scale, GCS) sekä tajuttomuuden ja posttraumaattisen muistiaukon keston perusteella lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan aivovammaan. Aivovammojen akuuttidiagnostiikka on pitkään pohjautunut kliinisen kuvan arviointiin ja pään tietokonetomografiakuvantamiseen. Toiveena on kuitenkin ollut löytää objektiivisempia keinoja diagnosoida aivovammapotilaita, ja saada parempia työkaluja vamman luonteen selvittämiseen, sekä potilaan toipumisennusteen arvioimiseen.

Tässä kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa käsitellään biomarkkereiden hyödyntämistä aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikassa ja toipumisennusteen arvioimisessa. Tarkastelun kohteina ovat S100B, GFAP, UCH-L1, t-tau ja NF-L, jotka ovat eniten tutkittuja aivovammojen biomarkkereita.

Avainsanat: traumaattinen aivovamma, biomarkerit, S100B, GFAP, UCH-L1, t-Tau, NF-L

Sisällys

1	Johdanto	4
2	Aivovamman määritelmä ja mekanismit	5
3	Aivovammojen luokittelu vaikeusasteen mukaan	7
4	Aivovammojen epidemiologia	9
5	Aivovammapotilaan akuuttidiagnostiikka	10
5.1	Esitiedot ja kliininen tutkimus	10
5.2	Kuvantamistutkimukset	11
5.3	Aivovammojen akuuttidiagnostiikan ongelmat	12
6	Biomarkkerit aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikassa	14
6.1	S100B	15
6.1.1	S100B:n tieteellinen näyttö	16
6.1.2	S100B:n nykyinen käyttö aivovammojen diagnostiikassa	16
6.1.3	Syljen S100B aivovammadiagnostiikassa	17
6.2	GFAP	17
6.3	UCH-L1	19
6.4	NF-L	19
6.5	t-TAU	20
6.6	Biomarkkeripaneelit	20
7	Aivovammapotilaan ennuste	22
8	Pohdinta	23
	Lähteet	24

1 Johdanto

Tapaturmainen aivovamma on nuorten ihmisten yleisin kuolleisuuden ja toimintakyvyn laskun aiheuttaja maailmanlaajuisesti, ja sen ilmaantuvuus on jatkuvasti nousussa (1). Pitkään on ajateltu aivovamman koskettavan lähinnä nuoria ihmisiä, ja tapahtuvan liikenneonnettomuuksien seurauksena, mutta viime vuosikymmeninä yleisimpiä syitä ovat olleet putoamiset ja kaatumiset. Osasyynä tähän muutokseen voivat olla parantunut liikenneturvallisuus ja kypärän käyttö kehittyneissä maissa. (2) Lisäksi vanhusten riski saada aivovamma on kasvanut merkittävästi (3). Alkoholi on yksi tärkeimmistä aivovamman riskitekijöistä, ja on arvioitu, että jopa puolet aivovamman saaneista ovat olleet alkoholin vaikutuksen alaisena (4).

Aivovamman kliininen kuva on hyvin heterogeeninen, ja se aiheuttaa hyvin monenlaisia oireita potilaille, joista osa ohittuu muutamassa viikossa, osa ei koskaan. Päävammapotilaiden akuuttidiagnostiikka on jo pitkään nojautunut kliinisen kuvan arvioimisen ja pään tietokonetomografiakuvauksen (pään TT) varaan. Tällä hetkellä diagnostiset keinot ovat hyvin rajalliset, ja pitkään on toivottu objektiivisempaa työkalua aivovammojen akuuttidiagnostiikkaan ja toipumisennusteen määrittämiseen. Aivovammojen insidenssin kasvu on johtanut lisääntyneeseen TT-kuvantamiseen, mikä rasittaa terveydenhuoltoa, lisää yhteiskunnan kuluja, ja aiheuttaa potilaalle turhaa säderasitusta (5). Kuitenkin vain noin 10 %:lla potilaista on pään TT:ssä traumaattinen löydös, minkä vuoksi toivotaan parempia keinoja seuloa ne potilaat, jotka tarvitsevat pään kuvantamista (6).

Tutkijoiden mielenkiinnon kohteina ovat viime vuosina olleet verestä mitattavat biomarkerit, jotka ovat aivovamman yhteydessä aivoista verenkiertoon vapautuvia proteiineja, lipidejä tai pieniä metaboliitteja. Useissa tutkimuksissa on todettu biomarkkereiden pitoisuuksien nousevan seerumissa aivovamman jälkeen (2,7). Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään eniten tutkittuihin biomarkkereihin, joita ovat S100B (S100 Calcium-binding protein B), GFAP (Glial Fibrillary acidic protein), UCH-L1 (Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1), NF-L (neurofilament light polypeptide) ja t-tau (microtubule-associated protein).

Suurin osa lievän aivovamman saaneista toipuu hyvin muutamassa viikossa, mutta osalle jää pitkäaikaisia oireita, jotka vaikuttavat merkittävästi potilaan toimintakykyyn. Toipumisennusteen arvioimiseksi on kehitetty useita laskureita, mutta niiden luotettavuus on etenkin lievien aivovammojen kohdalla huono. Biomarkkereiden on toivottu tuovan apua myös toipumisennusteen määrittelyyn. Etenkin NF-L-biomarkkerin on osoitettu pystyvän erottamaan potilaat, joilla toipuminen aivovammasta pitkittyy (8–10).

2 Aivovamman määritelmä ja mekanismit

Aivovamma on ulkoisen voiman, esimerkiksi iskun tai voimakkaan kiihtyvyyden tai hidastuvuuden, aiheuttama aivokudoksen rakenteen muutos tai aivotoiminnan häiriö. Aivotoiminnan häiriö voi ilmetä esimerkiksi tajuttomuutena, tajunnan alenemana, muistihäiriönä, orientaation häiriönä tai neurologisina puutosoireina. Pelkkä isku päähän ei tarkoita sitä, että potilaalla on aivovamma, vaan potilaalla tulee päähän kohdistuneen trauman lisäksi olla ainakin yksi seuraavista: 1) minkä tahansa pituinen tajunnanmenetys tai tajunnantason lasku, 2) minkä tahansa pituinen muistin menetys juuri ennen vammaa tai sen jälkeen, 3) henkisen toimintakyvyn muutos kuten sekavuus tai desorientaatio, 4) ohimenevä tai pysyvä neurologinen oire tai löydös tai 5) kuvantamistutkimuksella todennettu aivovaurio. (11)

Neuropatologisesti aivovamma ilmenee primaarina ja sekundaarisena aivovammana. Primaaristi aivot vaurioituvat, kun päähän kohdistuva iskuenergia välittyy aivoihin, aivot joutuvat äkilliseen heilahdusliikkeeseen voimakkaan hidastuvuuden seurauksena, tai kun aivokudokseen tunkeutuu vierasesine. Primaarivaurion seurauksena aivoissa tapahtuu minuuttien tai vuorokausien kuluessa monimutkaisia patofysiologisia mekanismeja, kuten aksonivaurioita ja neuroinflammaatiota, jotka johtavat sekundaarivaurioiden syntyyn (12).

Primaariset aivovammat voidaan luokitella primaarisiin kudosisvaurioihin ja aivokudoksen ulkopuolisiin vaurioihin. Primaarisia kudosisvaurioita ovat diffuusi aksonivaurio, kuorikerron ruhje (kontuusio), aivokudoksen sisäinen verenvuoto (ICH), kuorikerroksen alainen harmaan aineen vaurio ja aivorunkokontuusio. Aivokudoksen ulkopuolisia vaurioita ovat kovakalvonalainen verenvuoto (subduraalihakematooma, SDH), kovakalvonulkoisen verenvuoto (epiduraalihakematooma, EDH), traumaattinen lukikalvonalainen verenvuoto (tSAV), kallonmurtumat sekä kallon lävistävät vammat. Yleisimpiä näistä ovat diffuusi aksonivaurio, kontuusio ja erilaiset kallonsisäiset verenvuodot.

Yksi keskeisimmistä aivovamman mekanismeista on diffuusi aksonivaurio, jota esiintyy lähes kaikissa aivovammoissa (13). Sillä tarkoitetaan eri puolilla aivoja olevien hermosolujen viejähaarakeiden vaurioita, jotka aiheutuvat eri tiheyttä olevien aivoalueiden liikkeessä toisiaan vasten, ja se syntyy aksonien venyttymisestä voimakkaan kiihtyvyyden tai hidastuvuuden seurauksena (14). Diffuusi aksonivaurio ei ole vain hetkellinen tapahtuma, vaan perättäisten rakenteellisten ja biokemiallisten muutosten sarja, joka johtaa soluyhteyksien katkeamiseen. Muutokset voivat jatkua aivokudoksessa kuukausien ajan vamman jälkeen, ja oireet voivatkin vamman alkuvaiheessa olla lievät ja pahentua ajan myötä. Diffuusi aksonivaurio aiheuttaa mikroskooppisen pieniä muutoksia aivoissa, minkä vuoksi havaitseminen tietokonetomografiakuvantamisella ja magneettikuvauksellakin on vaikeaa.

Aivokuoren ruhje eli kontuusio syntyy aivopoimujen iskeytyessä kalloa vasten. Vaurio syntyy yleisimmin otsa- ja ohimolohkojen seudulle. Kontuusio on kovakalvonalaisen ja lukinkalvonalaisen verenvuodon ohella yleisin traumaattinen vammatyyppejä pään TT-kuvantamisessa (15). Kontuusion ollessa iso tai kun siihen liittyy verenvuotoa, puhutaan aivokudoksen sisäisestä verenvuodosta (intrakerebraalihakemooma, ICH). Erään vuonna 2010 julkaistun tutkimuksen mukaan jopa 45 %:ssa konservatiivisesti hoidetuista kontuusioista oli merkittävää kasvua pään tietokone-tomografiakuvassa (16).

Yleisimpiä pään TT-kuvantamisessa löydettyjä vauriotyyppejä päävammapotilailla ovat kovakalvonalainen ja lukinkalvonalainen verenvuoto (15). Kovakalvonalainen verenvuoto syntyy yleensä kovakalvon alaisen laskimon tai valtimon repeytyessä, tai se liittyy vuotavaan kortikaaliseen kontuusion. Vuoto voi olla akuuttia, subakuuttia tai kroonista. Subakuutti vuoto ilmenee vähintään kolmen vuorokauden kuluttua vammasta ja krooninen vähintään kolmen viikon kuluttua vammasta. Lukinkalvonalainen verenvuoto johtuu lukinkalvonalaisten valtimoiden tai laskimoiden repeytymisestä ja esiintyy yleensä yhdessä muiden aivovammojen kanssa.

Primaarivaurion seurauksena aivoissa tapahtuu minuuttien tai vuorokausien kuluessa monimutkaisia patofysiologisia mekanismeja, kuten aksonivaurioita ja neuroinflammaatiota, jotka johtavat sekundaarivaurioiden syntyyn (12). Sekundaarivauriota aiheuttavat tekijät voidaan jakaa kallonsisäisiin ja kallonulkoisiin syihin. Yleisimpiä kallonsisäisiä syitä ovat muun muassa aivoturvotus, iskeemiset vauriot, verenvuodot sekä aivo-selkäydinnesteen kierron häiriöt. Kallonulkoisia syitä ovat muun muassa hypotensio, hapenpuute ja anemia, jotka voivat vaikeuttaa jo syntyneitä aivovaurioita. Primaari aivovaurio on korjaantumaton ja aivovamman akuuttihoitoon tärkein tehtävä on sekundaarivaurioiden estäminen (1). Sekundaarivaurioiden esiintyminen on merkittävä ennustetta heikentävä tekijä ja niiden syntymistä tulisi ehkäistä jo tapahtumapaikalla. Sekundaarisia aivovaurioita esiintyy jopa 90 %:lla aivovammapotilaista (17).

3 Aivovammojen luokittelu vaikeusasteen mukaan

Aivovamman vaikeusasteen määrittäminen on tärkeää, sillä sen perusteella voidaan arvioida potilaan jatkohoitoa, kuntoutustarvetta ja ennustetta. Sen jaottelu on kuitenkin hankalaa, sillä kyseessä on jatkumo, eikä tarkkoja rajanvetoja voida siksi tehdä. Jos onnettomuuden tapahtumapaikalla ei ole ollut silminnäkijöitä, on vaikeusasteen määrittäminen entistä hankalampaa, sillä aivovamman saanut ei välttämättä muista juuri ennen vammaa tai sen jälkeen tapahtuneita tapahtumia. Määrittämistä vaikeuttaa myös samanaikainen päihiteiden, kuten alkoholin käyttö, sillä ne voivat peittää alleen merkittäviä muutoksia. Aivovammat jaotellaan niiden vaikeusasteen mukaan lieviin, keskivaikeisiin ja vaikeisiin aivovammoihin. Jaottelu perustuu akuuttivaiheessa Glasgow’n kooma-asteikon (Glasgow Coma Scale, GCS, taulukko 1) pisteisiin sekä tajuttomuuden ja vamman jälkeisen muistiaukon (posttraumaattinen amnesia, PTA) kestoon. PTA:n voidaan katsoa päättyneeksi, kun potilaalla on yhteneväiset ja jatkuvat muistikuvat tapahtuneesta.

GCS on mittari, jolla arvioidaan silmien liikkeiden, puhevasteen ja liikevasteen perusteella tajuttomuuden syvyyttä (18). Aivovamma luokitellaan lieväksi, mikäli potilaalla on 13–15 GCS-pistettä, keskivaikeaksi jos pistemäärä on 9–12 ja vaikeaksi jos pisteitä on 8 tai alle (11). GCS:n perusteella voidaan myös arvioida potilaan toipumisennustetta (19,20).

Taulukko 1 Glasgow Coma Scale (GCS) ((21))

Toiminto	Regointi	Pisteet
Silmien avaaminen	Spontaanisti	4
	Puheelle	3
	Kivulle	2
	Ei vastetta	1
Puhevaste	Orientoitunut	5
	Sekava	4
	Irrallisia sanoja	3
	Ääntelyä	2
	Ei mitään	1
Paras liikevaste	Noudattaa kehotuksia	6
	Paikallistaa kivun	5
	Väistää kipua	4
	Fleksio kivulle	3
	Ekstensio kivulle	2
	Ei vastetta	1

Lievälle aivovammalle ei ole kansainvälisesti yhtenäisiä luokittelukriteerejä, vaan tieteellisissä tutkimuksissa on käytetty useita erilaisia (22). Käypä hoito -työryhmä suositaa aivovammojen vaikeusasteen akuuttivaiheessa World Health Organizationin (WHO) vuonna 2005 julkaisemia kriteereitä (21,23). Taulukosta 2 ilmenee Käypä hoito -työryhmän suositamat WHO:n kriteereihin pohjautuvat aivovammojen vaikeusasteen luokittelukriteerit.

Taulukko 2 Aivovammojen akuuttivaiheen luokittelu vaikeusasteen mukaan. Taulukko laadittu Käypä hoito -suosituksen pohjalta (21).

Aivovamman vaikeusaste	Kriteerit
Lievä	GCS-pisteitä 13-15 puolen tunnin kuluttua vammasta koko seurannan ajan ja lisäksi vähintään yksi seuraavista: 1. Korkeintaan 30 minuutin tajuttomuus 2. Korkeintaan 24 tunnin muistiaukko 3. Pään TT-kuvassa tai magneettikuvauksessa ilmenevä vähäinen kallonsisäinen löydös
Keskivaikea	Vamman aiheuttama kallonsisäinen löydös pään TT-kuvassa tai magneettikuvauksessa ja lisäksi vähintään yksi seuraavista: 1. GCS-pisteitä 9-12 puolen tunnin kuluttua vammasta tai jossain vaiheessa sen jälkeen 2. Yli 30 minuutin mutta korkeintaan 24 tunnin tajuttomuus 3. Yli 24 tunnin mutta korkeintaan 7 vuorokauden muistiaukko
Vaikea	Vamman aiheuttama kallonsisäinen löydös pään TT-kuvassa tai magneettikuvauksessa ja lisäksi vähintään yksi seuraavista: 1. GCS-pisteitä enintään 8 puolen tunnin kuluttua vammasta tai jossain vaiheessa sen jälkeen 2. Yli 24 tunnin tajuttomuus 3. Yli 7 vuorokauden muistiaukko

Aivotärähdyksellä (concussion) tarkoitetaan hyvin lievää aivovammaa, joka aiheuttaa ohimenevän aivotoiminnan häiriön, eikä siihen liity tajunnanmenetystä, muistiaukkoa tai kuvantamislöydöksiä (24). Se on lähinnä puhekielessä käytetty termi, jota ei ole kirjallisuudessa tarkkaan määritelty. Tarkkojen määrittelykriteerien puuttumisen vuoksi onkin pohdittu olisiko termistä syytä kokonaan luopua (25).

4 Aivovammojen epidemiologia

Aivovamma on yksi yleisimmistä päivystykseen hakeutumisen syistä, ja sen insidenssi on jatkuvasti nousussa (5). Vuosittain jopa 50 miljoonaa ihmistä saa aivovamman (2). Kyseessä on maailmanlaajuinen sosioekonominen ja kansanterveydellinen ongelma, joka aiheuttaa kuolleisuuden lisäksi myös työkyvyttömyyttä, lisääntynyttä sairastuvuutta ja henkistä kärsimystä (2). Aivovamma on alle 45-vuotiaiden yleisin kuolleisuuden ja työkyvyttömyyden aiheuttaja kehittyneissä maissa (5,26,27).

Vuonna 2015 julkaistun eurooppalaisen aivovammojen epidemiologiaa tutkivan meta-analyysin mukaan yleisimpiä aivovammojen aiheuttajia ovat liikenneonnettomuudet sekä kaatumis- ja putoamistapaturmat, ja niiden esiintyvyys on miehillä suurempi kuin naisilla. Sairaalahoitoa vaativien aivovammojen ilmaantuvuus on 260 /100 000 ihmistä. 80-90 % aivovammoista on lieviä, joita ei yleensä hoideta sairaalassa, joten niiden kokonaisilmaantuvuus on todennäköisesti paljon suurempi. Aivovammojen kuolleisuus on kansainvälisesti 1-8/100 000 ihmistä. (6) Lievien aivovammojen ennuste on erinomainen, mutta vaikean aivovamman kuolleisuus on jopa 30-40 % (2).

Pitkään on ajateltu, että aivovammoja esiintyy lähinnä nuorilla miehillä liikenneonnettomuuksien seurauksena. Aivovamman yleisin syy onkin pitkään ollut liikenneonnettomuudet, ja näin on edelleen kehitysmaissa (5). Vuonna 2021 julkaistun meta-analyysin mukaan kuitenkin kaatuminen on nykyään aivovamman yleisin aiheuttaja kehittyneissä maissa, erityisesti iäkkäillä ihmisillä, joiden aivovammojen määrä on kasvanut (3). Kaatuminen on myös Suomessa yleisin aivovamman aiheuttaja (4). Alkoholin käyttö on merkittävä aivovamman riskitekijä, ja on arvioitu, että jopa puolet potilaista on alkoholin vaikutuksen alaisena vammautumishetkellä (4).

Aivovammojen on arvioitu olevan neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten Alzheimerin taudin ja Parkinsonin taudin riskitekijä (28,29). Aivovamman jälkeen myös posttraumaattisen epilepsian riski on olemassa. Lievän aivovamman ei ole todettu nostavan epilepsiariskiä, mutta vakavan aivovamman jälkeen epilepsiariski voi olla jopa 40-50 % (30). On myös näyttöä siitä, että aivovamma olisi itsenäinen riskitekijä aivoinfarktin kehittymiselle (31).

5 Aivovammapotilaan akuuttidiagnostiikka

Pään vamman saaneet potilaat muodostavat suuren osan päivystykseen saapuvista potilaista, ja oirekuva vaihtelee runsaasti. Ajoittain aivovammadiagnostiikka on klinikolle hyvin haastavaa, etenkin lievän aivovamman diagnosoiminen. Osa oireista saattaa ilmentyä heti, osa vasta useamman vuorokauden kuluttua. Osa toipuu hyvin nopeasti ja osa saa aivovaurion, joka johtaa merkittävään toimintakyvyn alenemaan tai jopa kuolemaan. Akuuttivaiheessa olisi tärkeää tunnistaa aivovamma, sulkea pois vakavat kallonsisäiset vammat, sekä oikeanlaisen jatkohoidon ja -seurannan järjestäminen. Aivovamman akuuttidiagnostiikan kulmakiviä ovat kliininen kuva sekä pään tietokonetomografiatutkimus (pään TT), jolla myös arvioidaan tarvittavan hoidon tasoa.

5.1 Esitiedot ja kliininen tutkimus

Aivovammapotilaan alkuvaiheen arviossa on tärkeää saada tarkka kuvaus tapahtumista ja kirjata tiedot ylös mahdollisimman yksityiskohtaisesti. Tämä suo potilaalle paremman oikeusturvan, mikäli vammautumistapahtumaa on tarvetta kuvata jälkeenpäin esimerkiksi vakuutusyhtiölle. Potilas ei kuitenkaan aina osaa itse luotettavasti kertoa tapahtuneesta tai kuvata oireitaan, ja siksi tietoja tulee tarvittaessa kysyä myös silminnäkijöiltä tai ensihoidolta. Vammautumistapahtumasta on tärkeää tietää vammaenergian voimakkuus ja suunta, tarkka ajankohta, oliko potilaalla kypärää tai muuta päätä suojaavaa tekijää, ja oliko hän päihtynyt. Potilaalta tulee tiedustella aivovamman akuuttivaiheen oireista kuten pahoinvoinnista, oksentelusta, päänsärystä ja kouristelusta. Tiedustellaan myös, onko potilaalla aikaisempia aivovammoja, neurologisia sairauksia tai veren hyytymiseen vaikuttavia lääkityksiä käytössä. (21)

Aivovamman vaikeusasteen määrittely perustuu GCS-pisteisiin sekä tajuttomuuden ja muistiaukon kestoon (taulukko 2). Tajuttomuuden syvyyttä mittaava GCS-pisteytys (taulukko 1) tulee määrittää heti tapahtumapaikalla ja toistuvasti hoidon aikana, etenkin silloin kun tajunnantaso muuttuu. Potilaalta kysytään arviota tajuttomuuden kestosta, mutta luotettavan tiedon voi saada vain silminnäkijöiltä (32). Muistiaukon katsotaan päättyneen, kun potilaalla on jatkuvat ja yhtenäiset muistikuvat tapahtuneesta. Sen arvioimiseksi on kehitetty useita arvioita helpottavia mittareita, kuten Galveston Orientation and Amnesia test (GOAT), joka on 1970-luvulla kehitetty 16 kysymyksen sarja, jonka tarkoituksena on arvioida potilaan muistia ja orientaatiota ennen vammaa ja sen jälkeen (33). Käypä hoidon suosittamassa Rivermead-protokollassa potilasta pyydetään kertomaan muistikuviaan vammautumisesta aikajärjestyksessä, jotta saadaan käsitys muistiaukon pituudesta (34). On huomioitava, että arviointia saattavat sekoittaa muun muassa keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, kuten opioidit ja bentsodiatsepiinit, sekä alkoholi ja muut päihteet.

Aivovammapotilaan kliinisessä tutkimuksessa noudatetaan ABCDE-protokollaa potilaan peruselintoimintojen selvittämiseksi. Tähän kuuluvat hengitysteiden avoimuuden varmistaminen, hengityksen riittävyyden arviointi pulssioksimetrillä, ja verenkierron arviointi verenpainemittarilla, pulsseja palpoimalla ja raajojen lämpötilaa arvioimalla. Sekundaarinen aivovaurio voi kehittyä jopa jo minuuttien kuluessa primaarisesta aivovauriosta, joten riittävä happeutuminen ja verenkierto ovat erittäin tärkeitä sekundaarivaurion ehkäisemisen kannalta (1). Potilaalta etsitään mahdollisia ulkoisia vamman merkkejä, kuten kallon tai kaularangan murtumia ja kasvovammoja. Neurologisessa tutkimuksessa tarkastetaan aivohermojen toiminta, etsitään neurologisia puolioireita, sekä arvioidaan kävely, tasapaino ja puheentuotto.

5.2 Kuvantamistutkimukset

Aivovammojen akuuttidiagnostiikan kultainen standardi on pään tietokonetomografia eli pään TT, sillä se on nopea, edullinen ja yleensä melko hyvin saatavilla. Sen avulla voidaan todeta monet aivovauriotyypit, kuten kallonsisäiset verenvuodot, kallonmurtumat, herniaatiot, likvorikierron häiriöt ja kookkaammat kuorikerroksen kontuusiot. Pään TT-kuvaus ei kuitenkaan poissulje aivovammaa, sillä se ei ole sensitiivinen rakenteellisille leesioille, esimerkiksi mikrovuodoille, eikä sen avulla voida diagnosoida diffuuseja aksonivaurioita (35,36). Osa vammamuutoksista kehittyy viiveellä ja osa katoaa melko nopeasti, eikä niiden huomaaminen pään TT-kuvasta ole aina helppoa. Vuonna 2009 julkaistun suomalaisen tutkimuksen mukaan päivystäviltä radiologeilta jäi jopa 70 % kontuusioista huomaamatta (37).

Kaikilta päävamman saaneilta potilailta ei automaattisesti oteta pään TT-kuvausta, vaan päätöksentuen avuksi on kehitetty erilaisia suosituksia, joiden avulla voidaan seuloa potilaita, joilla pään TT-kuvassa on todennäköisesti löydös (38–40). Aivovammojen Käypä hoito -suosituksessa pään TT-kuvantamisen kriteerit pohjautuvat vuonna 2014 päivitettyihin Englannin kansallisen terveystieteiden (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) kriteereihin (41). Suosituksen mukaan päivystyksellinen pään TT-kuvantaminen täytyy tehdä jos yksikin seuraavista kohdista täyttyy: GCS on alle 13 ensihoidon mittaamana, GCS on alle 15 kahden tunnin kuluttua vammasta, potilaalla on viitteitä kallonmurtumasta, potilas on kouristanut vamman jälkeen, potilaalla on jokin neurologinen puutosoire, tai potilas on oksentanut vähintään kaksi kertaa (41). Skandinaavisen neurotraumakomitean suositukset ovat hyvin samankaltaisia NICE-kriteereiden kanssa, mutta siinä TT-kuvantamista suositellaan myös, mikäli potilaalla on veren hyytymiseen vaikuttava lääkitys tai sairaus, tai minkä tahansa pituinen tajunnan menetys vamman jälkeen (40). Muita käytössä olevia suosituksia ovat the New Orleans Criteria (NOC), the Canadian CT head rule (CCHR) ja the CT in head injury rule (CHIP) (38,39,42).

Vuonna 2019 julkaistussa CENTER-TBI-tutkimuksessa 30 %:lla niistä, joilla pään TT-kuva oli löydöksetön, todettiin alle kolme viikkoa vammasta otetussa pään magneettikuvauksessa (MRI) aivovaurio, tyypillisesti aksonivaurio tai kontuusio. Sen sijaan 18 %:lla niistä, joilla pään TT-kuvassa oli löydös, tyypillisesti subaraknoidaalivuoto tai epiduraalihakematooma, pään MRI oli löydöksetön. TT-kuvantamisella voidaan siis todeta tietyt vauriot, kuten kallonmurtumat, subaraknoidaalivuodot ja epiduraalihakematomat paremmin kuin MRI-kuvauksessa. MRI:n avulla voidaan kuitenkin löytää monia aivovammalöydöksiä, kuten aksonivaurioita, mikrovuotoja ja pieniä kontuusioita, joita pään TT-kuvassa ei näy. (43) Lisäksi monet sekundaarivauriot, kuten aivoturvotus ja hapen puutteen aiheuttamat vauriot kuvautuvat selkeämmin MRI:ssä kuin TT-kuvassa.

MRI:n avulla ei pystytä poissulkemaan diffuusia aksonivauriota, vaan löydös voi olla täysin normaali, vaikka potilaalla olisikin vaikea diffuusi aksonivaurio. Diffuusiotesorikuvaus (diffusion tensor imaging, DTI) on magneettikuvauksen pohjautuva kuvausmenetelmä, jonka avulla voidaan kuvantaa valkean aineen ratojen rakennetta. Sen on todettu osoittavan magneettikuvausta tarkemmin diffuuseja aksonivaurioita, mutta lisätutkimuksia sen käytöstä tarvitaan (44).

MRI:n käyttöä rajoittavat pitkä kuvausaika, huono saatavuus etenkin päivystysaikaan, ja kallis hinta, minkä vuoksi se ei ole yleensä käytössä akuuttidiagnostiikassa (2). Sitä voidaan hyödyntää ei-päivystyksellisesti tilanteissa, jossa pään TT on normaali, mutta potilaan oireet kliinisesti sopivat aivovammaan. Käypä hoito suosittelee kiireellistä pään MRI-kuvausta 2-3 viikon kuluttua aivovammasta, mikäli pään TT-kuva on ollut normaali ja potilaalla on ollut usean minuutin tajuttomuus tai useamman tunnin kestävä muistiaukko, potilaan oireet ja pään TT-kuva ovat ristiriidassa, tapaturman vammaenergia on ollut suuri ja potilas on saanut monia vammoja, tai jos potilaan tilanne on vaatinut välitöntä osastohoitoa ja aivovamman diagnosointi on ollut vaikeaa tai epävarmaa kliinisin kriteerein (21).

5.3 Aivovammojen akuuttidiagnostiikan ongelmat

Aivovammojen diagnostiikka on haasteellista sen monimuotoisen kliinisen kuvan ja etenevän luonteen vuoksi. Osa vammamuutoksista ilmaantuu heti vamman tapahduttua, osa vasta kuukausia myöhemmin. Vaikeaan aivovammaan ei liity aina tajuttomuutta, jolloin GCS-pisteiden perusteella voidaan arvioida kyseessä olevan vain lievä aivovamma (45). Diagnosointi perustuu kliinisen kuvan ohella pään TT-tutkimukseen, joka on kuitenkin suurimmalla osalla päävammapotilaista löydöksetön (46). Potilaalla voi silti olla aivovamma, joka aiheuttaa merkittävää toimintakyvyn laskua sekä fyysisiä, psyykkisiä ja kognitiivisia oireita. Haasteita aiheuttavat myös diagnostiikkaa sekoittavat tekijät, kuten päihteet ja keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, joiden vuoksi ei voida olla varmoja johtuuko tajuttomuus tai muistiaukko näistä vai aivovammasta. Monivammapotilailla on usein monia henkeä uhkaavia vammoja,

joiden hoito on ensisijaista. Tällaisissa tilanteissa ei ehkä muisteta pohtia aivovamman mahdollisuutta huomion kiinnittyessä muihin vammoihin.

Aivovammojen alati kasvavan insidenssin myötä myös päävammapotilaiden pään TT-kuvien määrä lisääntyy, mikä kasvattaa myös terveydenhuollon kuluja (5). Kuitenkin vain noin 10 %:lla päävamman saaneiden potilaiden pään TT-kuvassa on traumaattinen kallonsisäinen löydös (46). Pään TT-kuvaukseen liittyy suurentunut ionisoivan säteilyn aiheuttama syöpäriski, jonka vuoksi TT-kuvan tarpeellisuutta pitää arvioida tarkkaan potilaskohtaisesti, eikä ottaa sitä vain varmuuden vuoksi (47).

Vuonna 2018 julkaistussa hollantilaisessa tutkimuksessa vertailtiin pään TT-kuvantamisen NOC, CCHR ja CHIP-kriteerejä lievän päävamman saaneilla potilailla. Paras spesifisyys tunnistamaan potilaat, joilla oli traumaattinen löydös pään TT kuvassa saatiin NOC-kriteereillä, jonka sensitiivisyys oli 98,8 %. Sen sijaan NOC-kriteerien spesifisyys oli vain 4,4 %, ja sitä noudattamalla jopa 95,9 % kaikista päävammapotilaista tulisi kuvata pään TT, mikä johtaisi turhiin TT-kuvantamisiin. NICE-kriteereillä saavutettiin paras spesifisyys 60,9 %, mutta sensitiivisyys oli matalampi 72,5 %. Noudattamalla NICE-kriteereitä moni potilas, jolla pään TT-kuvassa on löydös, jäisi kuvaamatta. (48) Kuvantamiskriteereitä noudattamalla joko joudutaan ottamaan pään TT-kuva melkein kaikilta päävamman saaneilta potilailta, tai jätetään kuvaamatta potilaita, jolla TT-kuvassa on löydös. Tämän vuoksi tarvitaan parempia ja objektiivisempia keinoja löytää ne potilaat, joilla pään TT-kuvassa todennäköisesti on löydös, kuitenkin vaarantamatta potilaiden turvallisuutta (2). Ongelma koskee lähinnä lievän aivovamman saaneita potilaita, joiden pään kuvantamisen tarpeellisuutta tulee tarkastella, kun taas keskivaikean tai vaikean aivovamman saaneet kuvataan aina automaattisesti.

Aivovammat voivat aiheuttaa hyvin erilaisia patofysiologisia muutoksia aivoissa ja sitä myötä aiheuttaa erityyppisiä haasteita potilaalle. Nykyinen diagnostiikka ei ota tätä heterogeenisyyttä huomioon, jolloin potilasta ei kyetä hoitamaan parhaimmalla mahdollisella tavalla. Tarkemman aivovamman luonteen ja patofysiologian ymmärtäminen on tärkeää, jotta potilaille voidaan tarjota yksilökohtaisempaa hoitoa ja tarkempaa toipumisennusteen arvioimista akuuttivaiheessa. (2)

6 Biomarkkerit aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikassa

Aivovammojen monimuotoisen kliinisen kuvan ja diagnosoinnin haasteellisuuden vuoksi on ollut tarve löytää objektiivisempi tapa diagnosoida päävamman saaneita potilaita. Tutkijoiden kiinnostuksen kohteena ovat viime vuosina olleet aivovammamerkkiaineet, joiden toivotaan tuovan helpotusta päävammapotilaan diagnostiikkaan, ja joiden avulla voitaisiin arvioida aivovamman etenemistä ja potilaan toipumisennustetta. (2) Aivovammamerkkiaineet eli -biomarkkerit ovat verestä mitattavia aineita, joita vapautuu aivokudoksesta verenkiertoon aivovamman yhteydessä. Tutkituimpia biomarkkereita ovat S100B (S100 calcium-binding protein B), GFAP (glial fibrillary acidic protein), UCH-L1 (Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1), NF-L (neurofilament light polypeptide) ja Tau (microtubule-associated protein).

Biomarkkereiden siirtyminen aivoista verenkiertoon on monimutkainen, eikä täysin ymmärretty tapahtuma. Aivoja suojaa veri-aivoeste, jonka tehtävänä on estää monien haitallisten aineiden pääsy verenkierrasta aivosoluihin. Aivovamman seurauksena veri-aivoeste voi vaurioitua, jolloin biomarkkereita pääsee siirtymään verenkiertoon. Eräät pienimolekyyliset biomarkkerit voivat siirtyä passiivisesti veri-aivoesteen läpi vaikka se ei ole hajonnut (2). Tutkimustiedon mukaan osa biomarkkereista voi myös siirtyä verenkiertoon kuona-aineita huuhtelevan aivojen perivaskulaarisen puhdistusjärjestelmän eli glymfaattisen järjestelmän mukana (49).

Biomarkkereiden toivotaan helpottavan lievän aivovamman saaneiden potilaiden kuvantamistarpeen seulontaa, ja olevan uusi työkalu aivovamman luonteen ja toipumisennusteen arvioissa. Tutkimusten mukaan seerumin biomarkkeripitoisuudet kasvavat aivovamman jälkeen, ja ne korreloivat vamman vakavuuden ja pään TT-löydösten kanssa (7,43). Ongelmaksi on kuitenkin muodostunut se, etteivät biomarkkerit ole täysin spesifisiä aivovammoille, vaan niitä voi vapauttaa muutkin vammatyypit, erityisesti tuki- ja liikuntaelimestön vammat. Tämä aiheuttaa diagnostisen haasteen aivovamman mahdollisuutta arvioitaessa.

Vuonna 2021 julkaistussa CENTER-TBI-tutkimuksessa yritettiin selvittää, voidaanko seerumin biomarkkeripitoisuuksien avulla selvittää minkä tyyppinen aivovamma on kyseessä. Tutkimuksessa mukana olivat GFAP, NF-L, NSE (Neuron-specific enolase), S100B, t-tau ja UCH-L1. Kaikkien biomarkkereiden paitsi NF-L:n pitoisuudet seerumissa olivat merkittävästi suuremmat, mikäli potilaalla oli vaikea diffuusi aivovaurio kuin potilailla, joilla oli paikallinen massavaurio. Biomarkkereiden seerumipitoisuudet korreloivat kallonsisäisen turvotuksen ja parenkymiverenvuodon kanssa. Korrelaatiota biomarkkereiden ja aivokudoksen ulkopuolisten verenvuotojen välillä ei löydetty. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että aivojen parenkymivauriot vaikuttavat seerumin biomarkkeritasoihin kaikkein voimakkaimmin. (50)

Jotta biomarkkereita voitaisiin luotettavasti käyttää aivovammojen akuuttidiagnostiikassa, täytyy tietää vaikuttavatko muut tekijät, kuten potilaan ikä, sukupuoli, etnisyys tai neurologisen sairauden olemassaolo biomarkkereiden pitoisuuteen veressä. Eräässä tutkimuksessa havaittiin merkittävä korrelaatio iän ja seerumin NF-L-pitoisuuksien välillä potilailla, joilla oli lievä aivovamma ($r = 0,80$). Samassa tutkimuksessa havaittiin, että lievän aivovamman saaneiden potilaiden seerumin NF-L-tasot olivat merkittävästi korkeammat, jos heillä oli vammaa edeltävästi todettu neurologinen sairaus, kuin niillä, joilla neurologista sairautta ei ollut ($p < 0,001$). (51) On raportoitu, että GFAP-tasot nousevat iän myötä, ja sen kyky tunnistaa lievän aivovamman saaneista potilaista ne, joilla pään TT:ssä on löydös, on heikempi iäkkäämmillä nuoriin verrattuna (52). Vastaavaa on raportoitu myös seerumin S100B-pitoisuuksista (53).

Monen biomarkkerin käyttöä rajoittaa tällä hetkellä seerumin viiterajojen puuttuminen. S100B:stä on kliinisessä käytössä viiteraja 0,10 ug/l (40). Jos päävammapotilaalla on tätä raja-arvoa suurempi seerumin S100B-arvo, tulee hänelle tehdä pään TT-kuvauks. Muiden biomarkkereiden viiterajoja ei ole määritetty. Myös tarkat potilasryhmäkohtaiset, esimerkiksi monivamma-, lapsi-, vanhus- ja kroonisia aivosairauksia sairastavien potilaiden viitearvot uupuvat, mikä rajoittaa näiden kliinistä käyttöä.

Biomarkkereiden käyttökelpoisuuden arviointiperusteena on käytetty lähinnä pään TT-kuvantamisella tehtyjä löydöksiä. On kuitenkin muistettava, ettei pään TT-kuvauksella voida poissulkea aivovammaa. Toisin sanoen, mikäli veren biomarkkeripitoisuudet viittaavat aivovamman todennäköisyyteen, ei voida varmaksi sanoa, etteikö potilaalla ole aivovammaa. Tämä edelleen hankaloittaa aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikkaa ja on aihe, jota tulee tutkia lisää.

Tällä hetkellä biomarkkereiden kliininen käyttö on vielä melko vähäistä. Vuonna 2013 Skandinaavinen neurotraumakomitea (the Scandinavian Neurotrauma Committee) hyväksyi S100B:n käytön lievän aivovamman akuuttidiagnostiikassa, ja vuonna 2018 Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen (FDA) hyväksyi UCH-L1-proteiinin ja GFAP:n pitoisuuksia mittaavan testin käytön aivovammapotilaiden kuvantamistarpeen seulonnassa.

6.1 S100B

S100B (S100 calcium-binding protein B) on kalsiumia sitova proteiini, jota vapautuu verenkiertoon aivovamman seurauksena. Sitä muodostuu useissa keskushermoston hermotukisoluissa, kuten astrozyyteissä ja oligodendrosyyteissä, mutta myös keskushermoston ulkopuolisissa soluissa kuten adiposyyteissä, kondrosyyteissä ja Langerhansin soluissa (54). Seerumin S100B-tasot nousevat tunnin sisällä aivovammasta (46) ja sen puoliintumisaika on noin 2–6 tuntia (55).

6.1.1 S100B:n tieteellinen näyttö

Useiden tutkimusten mukaan seerumin S100B-tasojen avulla voidaan poissulkea aivovammapotilaalta kallonsisäinen verenvuoto hyvällä negatiivisella ennustearvolla (56–58). Vuonna 2021 julkaistussa meta-analyysissä ja systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa havaittiin, että verestä mitattua S100B-proteiinia voitaisiin luotettavasti käyttää apuna lievän aivovamman saaneen potilaan kuvantamistarpeen arvioimisessa 96 % sensitiivisyydellä ja 31 % spesifisyydellä, mikä voisi vähentää pään TT-kuvien määrää jopa 30 % (59). On kuitenkin näyttöä siitä, ettei S100B yksin käytettynä ole tarpeeksi luotettava arvioimaan pään kuvantamisen tarpeellisuutta (60), ja sitä tulisikin käyttää vain yhdessä kliinisten löydösten kanssa (40). S100B:n nopean kinetiikan vuoksi verinäyte tulee ottaa 3–6 tunnin kuluessa vammasta, jotta sitä voitaisiin käyttää aivovammapotilaan kuvantamistarpeen arvioimisessa (40).

S100B:n käytön ongelmia ovat sen nopea kinetiikka ja huono spesifisyys kallonsisäisille vammoille. Koska S100B:tä muodostuu myös aivojen ulkopuolisissa soluissa, sen pitoisuus veressä kasvaa myös esimerkiksi urheilemisen (61) sekä tuki- ja liikuntaelimistön vammojen jälkeen (62). Tämä on ongelmallista, sillä S100B:n kallonulkoinen tuotanto sekoittaa aivovammadiagnostiikkaa etenkin potilailla, joilla on myös ortopedisiä vammoja. On raportoitu, että S100B:n pitoisuudet seerumissa ovat merkittävästi suuremmat lievän aivovamman saaneilla potilailla, joilla on myös kallonulkoisia vammoja kuin potilailla, joilla on vain kallonsisäisiä vammoja (63,64).

6.1.2 S100B:n nykyinen käyttö aivovammojen diagnostiikassa

Vuonna 2013 Skandinaavinen neurotraumakomitea hyväksyi S100B:n käytön tietyillä lievän aivovamman saaneilla potilailla. Potilaalla, jolla on todettu lievä aivovamma, matala riski kallonsisäiselle verenvuodolle, ja joka on tutkittu kuuden tunnin sisällä tapaturmasta, voidaan seerumin S100B-pitoisuuden perusteella arvioida, tarvitseeko hän pään TT-kuvantamista vai ei. Jos seerumin S100B on alle 0,10 ug/l, voi potilaan kotiuttaa turvallisesti ilman pään TT-kuvantamista. (40) S100B:n kliininen käyttö on vielä ollut vähäistä Pohjoismaiden ulkopuolella sen epäkäytännöllisyyden vuoksi. Kuuden tunnin näytteenottoraja saattaa ylittyä herkästi lieväoireisilla potilailla kiireisellä päivystyspoliklinikalla. S100B:n käyttöönoton myötä skandinaavisia hoitosuosituksia noudattamalla on tutkimusten mukaan pystytty 94-96 %:n sensitiivisyydellä erottamaan potilaat, joiden pään TT-kuvassa on löydös (65,66). Jos skandinaavisia hoitosuosituksia noudatettaisiin täysin, päävammapotilaiden pään TT-kuvien määrä vähenisi 9 % (66), kun taas toisen tutkimuksen mukaan määrän on arvioitu vähenevän jopa 32 % (65). Vuonna 2016 julkaistussa ruotsalaisessa tutkimuksessa arvioitiin tutkimuksen mukaan S100B:n lisääminen Skandinaaviin aivovammapotilaan hoitosuosituksiin vähensi terveydenhuollonkustannuksia noin 71 euroa/potilas (58).

6.1.3 Syljen S100B aivovammadiagnostiikassa

Seerumista mitattavien biomarkkereiden käytöllä on muutamia hankaloittavia tekijöitä, joiden vuoksi on herännyt ajatus sylkinäytetestiä kehittämistä. Seeruminäytteiden ongelmia ovat niiden analysointiin kuluva pitkä aika, sekä näytteenoton hankaluus muualla kuin päivystyspisteillä. Invasiiviseen näytteenottoon liittyy aina infektioriski ja näytteen käsitteleminen on aikaa vievää, sillä näytteestä tulee poistaa muut veren komponentit, kuten punasolut, valkosolut ja verihiutaleet. Lisäksi verinäytteenotto vaatii näytteenottotaitoisen henkilön. Tämä rajoittaa sen käyttöä esimerkiksi urheilutapahtumissa tai armeijaolosuhteissa. Sylkinäyte on helppo ja nopea ottaa, eikä se vaadi näytteenottotaitoista henkilöä. Lisäksi sen käyttöön ei liity infektioriskiä. Näytteenottoa saattaa hankaloittaa muun muassa potilaan kuiva suu, jolloin sylkeä ei erity riittävästi näytettä varten. (56)

Vuonna 2020 julkaistiin pilottitutkimus, jossa tutkittiin S100B:n pitoisuutta syljessä potilailta, joilla oli diagnosoitu lievä aivovamma. Tutkimuksessa yritettiin selvittää, korreloivatko seerumin ja syljen S100B-tasot, ja voisiko sylkinäytteen perusteella löytää ne potilaat, jotka tarvitsevat pään TT-tutkimusta. Tutkimuksessa havaittiin, että syljen S100B-tasot olivat 3,9 kertaa korkeammat kuin seerumin, ja että lievän aivovamman saaneilla potilailla (GCS 14-15) sekä syljen että seerumin S100B-tasot olivat merkittävästi korkeammat kuin terveillä kontrolleilla ($p < 0,01$). Tutkimuksessa todettiin myös, ettei iällä, etnisyydellä tai sukupuolella ollut merkittävää vaikutusta seerumin tai syljen S100B-tasoihin. Tämän tutkimuksen perusteella vaikuttaa siltä, että syljestä mitattavaa S100B-pitoisuutta voitaisiin hyödyntää lievän aivovamman saaneen potilaan kuvantamistarpeen seulonnassa. (56)

6.2 GFAP

GFAP (glial fibrillary acidic protein) on astrogliaalinen proteiini, jota muodostuu keskushermoston hermotukisoluissa. Se osallistuu solujen väliseen kommunikaatioon, mitoosiin ja veri-aivoesteeseen yhtenäisyyden ylläpitoon (67). Toisin kuin S100B:n, jonka heikkouksia ovat lyhyt puoliintumisaika ja sensitiivisyys kallonulkopuolisille vammoille, GFAP:n puoliintumisaika on pidempi, ja se on spesifimpi aivokudoksen vammoille, joiden vuoksi se on herättänyt erityistä mielenkiintoa tutkijoissa (68). Sen tasot seerumissa nousevat tuntien kuluessa aivovammasta, huippupitoisuus saavutetaan 20-24 tunnin kuluttua ja puoliintumisajan on arvioitu olevan 24-48 tuntia (7). GFAP:n tasot seerumissa normaalistuvat 14-30 päivän kuluessa vammasta (27).

GFAP:n käyttöä aivovammapotilaan diagnostiikassa on tutkittu paljon, ja on saatu runsaasti näyttöä sen kyvystä erottaa potilaat, joiden pään TT:ssä on aivovammaan viittaava löydös (69–71). Vuonna 2017 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä havaittiin, että päävammapotilaiden seerumin GFAP-tasot kohoavat aivovamman jälkeen ja assosioituvat selvästi aivovammalöydökseen pään TT-kuvassa. GFAP-tasot korreloivat vamman vakavuuden kanssa, ja ne olivat suuremmat, jos

potilaalla oli neurokirurgisesti hoidettava aivovamma. GFAP:n käyttöä toistaiseksi rajoittaa se, ettei selviä viiterajoja ole vakiintunut. Tähän osin vaikuttaa se, että eri tutkimusryhmissä käytetään erilaisia mittauslaitteita, minkä takia mitatut GFAP-pitoisuudet vaihtelevat merkittävästi. (69)

Vuonna 2022 julkaistun systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin perusteella GFAP:n avulla voidaan ennustaa potilaan toipumisennustetta ja kuolleisuutta (72,73). Seerumin GFAP-pitoisuus korreloi paikallisten massavaurioiden sekä kallonsisäisen paineen ja aivojen perfuusiopaineen nousun kanssa (73).

Vuonna 2020 julkaistussa CENTER-TBI-tutkimuksessa tutkittiin S100B, NSE, GFAP, UCH-L1, NF-L ja t-tau -biomarkkereiden pitoisuutta seerumissa 24 tunnin kuluessa aivovamman jälkeen, sekä niiden kykyä erottaa potilaat, joilla pään TT:ssä oli löydös. Kaikkein paras erottelukyky oli GFAP:illa (AUC 0,89), ja se oli parempi kuin pelkän kliinisen arvion perusteella tehty päätös kuvantamisesta. Tutkimuksen mukaan kaikkien biomarkkereiden pitoisuudella oli selvä assosiaatio vamman vakavuuteen (GCS:n mukaan) ja pitoisuudet olivat selkeästi korkeammat niillä, joilla pään TT:ssä oli aivovammaan viittaava löydös. Kaikkien biomarkkereiden yhdistäminen ei parantanut kykyä erottaa TT-positiiviset potilaat verrattuna pelkän GFAP:n käyttöön. Ei myöskään havaittu selkeää eroa yhdistämällä GFAP ja UCH-L1. Huomattiin, että seerumin GFAP:n avulla pystyttiin ennustamaan potilaat, joilla oli löydös MRI-kuvassa, vaikka pään TT-kuva oli negatiivinen. (74)

Näyttö GFAP:n käytännöllisyydestä päävammapotilaan kuvantamistarpeen arviossa on osittain ristiriitaista. Vuonna 2021 julkaistun meta-analyysin mukaan GFAP:n käytöstä aivovammapotilaan kuvantamistarpeen arvioimisessa ei ollut riittävästi näyttöä (59). Meta-analyysissä oli kuitenkin mukana tutkimuksia, jotka sisällyttivät myös keskivaikean ja vaikean aivovamman saaneita potilaita, mikä voi vääristää tuloksia, sillä biomarkkereita suunnitellaan käytettävän vain lievän aivovamman saaneiden potilaiden kuvantamistarpeen arvioimisessa.

Jotta GFAP-proteiinia voidaan käyttää aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikan apuna, täytyy selvittää tekijät, jotka voivat vaikuttaa niiden pitoisuuteen veressä. Verenkiertohäiriön aiheuttama intraserebraalivuoto, eräät infiltroivat aivokasvaimet sekä demyelinoivat sairaudet kuten MS-tauti, saattavat suurentaa seerumin GFAP-tasoja (69). Tutkimustietoa on myös siitä, ettei GFAP ole täysin spesifinen kallonsisäisille vammoille, vaan myös ortopediset vammat voivat nostaa sen pitoisuuksia seerumissa (75). GFAP on kuitenkin S100B:tä herkempi ennustamaan kallonsisäisiä vammoja erityisesti tilanteissa, joissa potilaalla on myös kallonulkoisia vammoja (68).

Vastikään julkaistussa systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä todettiin, että seerumin GFAP-tasojen perusteella voidaan erottaa ne lievän aivovamman saaneet potilaat, joilla pään TT-kuvassa on

löydös. Viiterajalla 100 pg/ml sensitiivisyys oli 83 % ja spesifisyys 42 %. Viiterajan määrittämiseksi tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia. (76)

6.3 UCH-L1

UCH-L1 (Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1) on entsyymi, jota muodostuu runsaasti hermosoluissa sekä muun muassa kiveksissä, munasarjoissa ja munuaisissa. Se on hyvin neuronispesifinen eikä reagoi herkästi kallonulkopuolisiin vammoihin (77). Aivovamman jälkeen UCH-L1:n määrä veressä nousee noin tunnin kuluttua ja huippupitoisuus saavutetaan kahdeksan tunnin kuluttua (7). Puoliintumisajan on raportoitu olevan 7–12 tunnin välillä (7).

Useissa tutkimuksissa UCH-L1-entsyymiä on tutkittu yhdessä GFAP:n kanssa, ja näissä on osoitettu, että niiden pitoisuudet veressä nousevat jo tunnin kuluessa aivovammasta. Tämän vuoksi ne soveltuvat ainakin periaatteessa käytettäväksi aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikassa. Tutkimuksissa on raportoitu niiden pystyvän erottelamaan kaikista traumapotilaista ne, joilla on lievä aivovamma. (7,68) On myös näyttöä siitä, että seerumin UCH-L1-pitoisuuden avulla voidaan erottaa ne päävammapotilaat, joilla pään TT:ssä on löydös, mutta lisätutkimuksia tarvitaan muun muassa viiterajojen määrittämiseksi (59).

Vuonna 2018 julkaistussa ALERT-TBI-tutkimuksessa raportoitiin, että seerumin UCH-L1-entsyymin ja GFAP:n pitoisuuksien perusteella pystyttiin 97,6 % sensitiivisyydellä ennustamaan onko päävammapotilaalla pään TT kuvassa kallonsisäinen vamma. Yhdistämällä UCH-L1 ja GFAP saatiin hieman parempi erottelukyky kuin vain GFAP-proteiinia käytettäessä. UCH-L1:n sensitiivisyys yksin käytettynä oli vain 70 %. Tämän tutkimuksen tulos tukee näiden biomarkkerien käyttöä kliinisessä työssä, ja vuonna 2018 Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen (FDA) hyväksyikin UCH-L1-entsyymin ja GFAP:in pitoisuuksia mittaavan testin käytön lievän aivovamman saaneiden potilaiden kuvantamistarpeen seulonnassa. (77)

6.4 NF-L

NF-L (neurofilament light polypeptide) on keskushermoston pitkissä myelinoiduissa aksoneissa tuotettu proteiini, jota vapautuu verenkiertoon aivovamman, erityisesti aksonivaurion, yhteydessä (78,79). Tutkimustietoa siitä tuotetaanko sitä keskushermoston ulkopuolella ei ole, mutta on viitteitä siitä, että kallon ulkopuoliset vammat saattavat nostaa sen pitoisuutta seerumissa (63). NF-L:n puoliintumisajasta ei ole tarkkaa tietoa, mutta hiirimallinnuksin tehdyissä tutkimuksissa sen on arvioitu olevan noin kolme viikkoa (80). Aivo-selkäydinnesteen ja seerumin NF-L-pitoisuus nousee kahden viikon kuluessa aivovammasta ja huippupitoisuus saavutetaan 10 päivän – 6 viikon kuluessa (8,9,79). Sen pitoisuus seerumissa voi olla koholla jopa vuosia aivovamman jälkeen, minkä on ajateltu olevan seurausta

etenevistä aksonivaurioista, jotka voivat aiheuttaa progressiivisen hermosolujen rappeutumisen. Näyttää on myös siitä, että NF-L:n avulla voitaisiin diagnosoida diffuusi aksonivaurio, joka ei kuvaudu TT-kuvantamisessa ja huonosti MRI:ssä (79).

Huolimatta NF-L:n hitaasta noususta, on näyttöä siitä, että seerumin NF-L:n avulla pystytään erottamaan päivystykseen tulleista päävammapotilaista ne, joilla pään TT-kuvassa on traumaattinen löydös (63). Seerumin NF-L-pitoisuuksien on raportoitu olevan korkeammat potilailla, joilla on ennestään neurologinen tai neurodegeneratiivinen sairaus kuten MS-tauti (51,81,82). Myös ortopediset vammat ja korkea ikä näyttävät nostavan seerumin NF-L-tasoa (51).

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että seerumin NF-L-pitoisuuksien perusteella voidaan ennustaa potilaan toipumisennustetta (8–10). Vuonna 2017 julkaistussa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa tutkittiin Seerumin NF-L-pitoisuuksia nyrkkeilijöiltä ja jääkiekkoilijoilta. Tutkimuksessa havaittiin, että seerumin NF-L tasot olivat merkittävästi korkeammat nyrkkeilijöillä kuin terveillä kontrolleilla 7–10 vuorokautta nyrkkeilyottelun jälkeen. Tasot laskivat kolmen kuukauden levon jälkeen, mutta pysyivät silti korkeampana kuin kontrolleilla. Seerumin NF-L-tasojen ja iän välillä ei löydetty korrelaatiota. Tutkimuksessa tutkittiin myös aivotärähdyksen saaneita jääkiekonpelaajia, joiden seerumin NF-L-tasot mitattiin 1 tunnin ja 36 tunnin kuluttua aivotärähdyksestä. NF-L-pitoisuuksien perusteella pystyttiin erottamaan ne pelaajat, joilla aivovamman jälkeiset oireet pitkittyvät ($p < 0,006$). Tämä voisi viitata siihen, että NF-L:n avulla voitaisiin arvioida lievän aivovamman saaneiden potilaiden ennustetta, kun se on mitattu 1-144 tunnin sisällä vammasta. (9)

6.5 t-TAU

Tau (microtubule-associated protein) on proteiini, jota tuotetaan hermosolun viejähaarakkeiden tukirangassa, ja joka osallistuu hermosolujen aksonaaliseen kuljetukseen ja solusignointiin. Aivovammassa t-tau-proteiinista (total-tau) muodostuu hajoamistuotteita, niin kutsuttuja c-tau ja p-tau-proteiineja, joiden määrää voidaan mitata aivo-selkäydinnesteessä ja veressä. Aivovammojen tutkimuksissa on kuitenkin eniten tutkittu kokonais-tau:ta eli t-tau:ta. Tau:n on raportoitu pystyvän erottamaan lievän aivovamman saaneista potilaista ne, joilla pään TT:ssä on löydös, mutta tutkimustietoa tarvitaan lisää (63).

6.6 Biomarkkeripaneelit

Tutkijoita on kiinnostanut parantaako useamman biomarkkerin yhdistäminen biomarkkeripaneeliksi aivovammapotilaan diagnosoimisen tarkkuutta (2). Vuonna 2019 julkaistussa tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, voidaanko aivovamman saaneiden potilaiden seerumin biomarkkeripitoisuuksien avulla tunnistaa ne potilaat, joilla pään TT-kuvassa on aivovammaan viittaava löydös. Tutkimuksessa myös

vertailtiin yhden biomarkkerin käyttöä useamman biomarkkerin käyttöön. Tutkimukseen otettiin mukaan beta-amyloidien isoformit AB40 ja AB42, GFAP, H-FABP (heart fatty-acid binding protein), IL-10 (interleukiini 10), NF-L, S100B ja tau. Havaittiin, että kaikkien biomarkkereiden paitsi Ab42 ja S100B:n seerumin pitoisuuksien perusteella pystyttiin tunnistamaan ne aivovammapotilaat, joiden pään TT-kuva oli positiivinen ($p < 0,001$). Lievän aivovamman saaneilla potilailla merkitsevän eron pystyi tekemään tau, GFAP, NF-L ja H-FABP ($p < 0,05$). Selvimmän eron tekivät NF-L, GFAP ja tau. Useamman biomarkkerin yhdistäminen erotteli paremmin potilaat, joilla pään TT:ssä oli löydös niistä, joilla löydöstä ei ollut. GFAP:in, H-FABP:in ja IL-10:n yhdistelmä oli paras tunnistamaan ne potilaat, joilla pään TT:ssä oli löydös kaikissa aivovamman vakavuusluokissa (sensitiivisyys 100 %, spesifisyys 38,5 %). Lievän aivovamman saaneilla potilailla taas paras yhdistelmä oli H-FABP, S100B ja tau (sensitiivisyys 100 %, spesifisyys 46,4 %). (63) Toisen tutkimuksen mukaan GFAP yksinään pystyi erottelemaan paremmin TT-positiiviset potilaat TT-negatiivisista potilaista, eikä usean biomarkkerin yhdistäminen parantanut erottelukykyä merkittävästi (74).

7 Aivovammapotilaan ennuste

Aivovammojen toipumisennusteen määrittäminen on hankalaa, sillä ennusteeseen vaikuttavat monet tekijät, kaikkia tekijöitä ei tiedetä, ja yksilöt toipuvat hyvin vaihtelevasti. Osa potilaista toipuu täysin, osalle jää kroonisia kognitiivisia, psyykkisiä ja fyysisiä oireita, ja osa menehtyy aivovamman seurauksena. Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) on mittari, jonka avulla voidaan arvioida aivovammapotilaan toimintakykyä vamman jälkeen (83). Sen avulla voidaan kuitenkin arvioida vain fyysistä toimintakykyä, ja emotionaalinen, kognitiivinen ja sosiaalinen toimintakyky jää täysin huomioimatta (2).

Valtaosa lievän aivovamman saaneista toipuu hyvin muutaman viikon kuluessa, mutta 15-25 %:lla toipuminen pitkittyy kuukausiin (84). Lievän aivovamman toipumisennusteen määrittäminen on hankalaa, sillä siihen kehitetyt ennustelaskurit toimivat huonosti ja tiedot ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä ovat heikot (85). Haasteena on vaikeus tunnistaa nämä potilaat, joilla on riski pitkittyneeseen toipumiseen, jotta heidät voitaisiin jo alkuvaiheessa ohjata oikeaan jatkohoitopaikkaan, ja järjestää riittävä seuranta. Aivotärähdyksen jälkeisellä syndroomalla (Postconcussion Syndrome, PCS) tarkoitetaan pitkittyneitä aivovamman jälkeisiä oireita, jotka voivat kestää jopa vuosien ajan vamman jälkeen. Tyypillisiä oireita ovat muun muassa päänsärky, uupumus, keskittymisvaikeudet, muistihäiriöt, ahdistuneisuus ja ärsyntyneisyys. Jopa 15 %:lle lievän aivovamman saaneille potilaille jää pitkittyneitä oireita (86).

Keskivaikeiden ja vaikeiden aivovammojen ennustetta heikentäviä tekijöitä on tunnistettu useita, kuten matala GCS-pistemäärä sairaalaan tullessa, hypoksia, matala verenpaine, pään TT-löydökset ja hyytymishäiriöt (87). Toipumisennusteen arvioimiseksi on kehitetty erilaisia laskureita, kuten IMPACT- laskuri (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical trials), jonka avulla voidaan arvioida potilaan kuuden kuukauden ennustetta (88). Aivovammojen kuolleisuuden on todettu korreloivan GCS:n perusteella arvioidun vamman vakavuuden ja iän kanssa (87).

Biomarkkereiden käytöstä aivovammapotilaan akuuttidiagnostiikassa on runsaasti näyttöä, mutta on myös tutkimusnäyttöä niiden hyödyllisyydestä toipumisennusteen arvioinnissa. (89,90). Vuonna 2019 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin S100B:n, GFAP:N, UCH-L1:n, NSE:n ja NF-L:n kykyä ennustaa aivovammapotilaan toipumisennustetta yhdistettynä ennustetta arvioivaan IMPACT-laskuriin. Tutkimuksessa havaittiin, että yhdistämällä nämä kuusi biomarkkeria IMPACT-laskuriin paransi potilaan ennusteen arviointia. Näistä biomarkkereista GFAP:lla ja UCH-L1:llä oli paras ennustearvo. Seerumin GFAP:n ja NF-L:n pitoisuudet 24 tunnin kuluessa vammasta merkitsevästi korreloivat potilaan ennusteen kanssa. (90) Lisäksi on runsaasti näyttöä siitä, että seerumin NF-L-pitoisuuden perusteella voidaan ennustaa PCS-oireilua lievän aivovamman saaneilla potilailla (8,9).

8 Pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksen valossa S100B:llä ja GFAP:lla on eniten näyttöä niiden hyödyllisyydestä aivovammapotilaiden akuuttidiagnostiikassa. S100B:n on todettu pystyvän erottelemaan lievän aivovamman saaneista potilaista ne, joilla pään TT:ssä on löydös, mutta sen ongelmana on vapautuminen kallonulkoisista kudoksista, mikä voi sekoittaa aivovammadiagnostiikkaa runsaasti. Käyttöä hankaloittaa myös lyhyt puoliintumisaika, jonka seurauksena näyte tulisi ottaa kuuden tunnin sisällä vammasta. Useiden systemaattisten katsausten ja meta-analyysien mukaan GFAP:lla näyttää olevan paras sensitiivisyys ja spesifisyys erottaa ne päävamman saaneet potilaat, joilla pään TT-kuvassa on löydös niistä, jolla löydöstä ei ole. NF-L:llä sen sijaan on todettu olevan ennusteellista arvoa, mikä helpottaisi potilaan ohjaamista oikeanlaiseen ja oikea-aikaiseen jatkohoittoon.

Biomarkkereiden kliininen käyttö aivovammadiagnostiikassa on vielä vähäistä. Tällä hetkellä käytössä ovat S100B, joka on otettu osaksi lievän aivovamman Skandinaaviin hoitosuosituksiin, ja FDA:n hyväksymä UCH-L1:tä ja GFAP:ia mittaava testi. Biomarkkereiden käyttöä on tutkittu runsaasti viime vuosien aikana, mutta lisätutkimuksia edelleen tarvitaan. Jotta biomarkerit saadaan laajempaan käyttöön, tarvitaan lisää tutkimuksia sekoittavien tekijöiden, kuten iän, sukupuolen ja neurologisten sairauksien vaikutuksesta seerumin biomarkeripitoisuuksiin. Monissa kliinisissä tutkimuksissa yläikäraja on 65 vuotta, mutta uusimpien epidemiologisten tutkimusten mukaan iäkkäiden aivovammat ovat alati lisääntymässä. Toinen ongelma on tarkkojen viiterajojen puuttuminen, eikä näitä voida kunnolla määrittää ennen kuin on saatu selvyys sekoittavien tekijöiden vaikutuksesta.

Aivovammojen diagnostiikassa pään TT-kuvaus on avainasemassa. Sillä ei kuitenkaan voida diagnosoida useita aivovamman aiheuttamia muutoksia, kuten diffuuseja aksonivaurioita tai mikroverenvuotoja. Moni aivovamma jää tämän takia akuuttivaiheessa diagnosoimatta, eikä potilasta saada ohjattua ajoissa tarvittavaan jatkohoitopaikkaan. On pohdittu voisiko MRI-kuvantamista hyödyntää akuuttivaiheen diagnostiikassa, mutta tällä hetkellä sen käyttöä estävät kallis hinta, huono saatavuus ja pitkä kuvausaika. Erityisesti MRI:n sovellus diffuusiotensorikuvaus (DTI) vaikuttaa lupaavalta lisätä aivovammapotilaan diagnostiikassa, sillä sen avulla nähdään valkean aineen ratojen rakennetta ja diffuusien aksonivaurioiden kuvantamiseen saataisiin toivottua selkeyttä.

Seerumista mitattava biomarkkeri toisi toivottua objektiivisuutta aivovammojen diagnostiikkaan, mutta syljestä mitattava näyte vaikuttaa olevan turvallisempi ja yksinkertaisempi käyttää kuin verinäyte. Jotta tulevaisuudessa voitaisiin käyttää sylkinäytettä kliinisessä työssä, tarvitaan lisää tutkimuksia muun muassa S100B:n siirtymisestä verenkierrosta sylkeen sekä iän, etnisyyden ja sukupuolen tai muiden tekijöiden mahdollisesta vaikutuksesta syljen S100B-tasoihin.

Lähteet

1. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults [Internet]. Vol. 7, *www.thelancet.com/neurology*. 2008. Available from: <http://www.crash2.lshtm>.
2. Maas AIR, Menon DK, David Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. Vol. 16, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 987–1048.
3. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. Vol. 38, *Journal of Neurotrauma*. Mary Ann Liebert Inc.; 2021. p. 1411–40.
4. Isokuortti H, Iverson GL, Kataja A, Brander A, Öhman J, Luoto TM. Who gets head trauma or recruited in mild traumatic brain injury research? *J Neurotrauma*. 2016 Jan 15;33(2):232–41.
5. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2013 Apr;9(4):231–6.
6. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Oct 22;157(10):1683–96.
7. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, et al. Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-L1 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. 2016 May 1;73(5):551–60.
8. Shahim P, Gren M, Liman V, Andreasson U, Norgren N, Tegner Y, et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2016 Nov 7;6.
9. Shahim P, Zetterberg H, Tegner Y, Blennow K. Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports. 2017.
10. Shahim P, Politis A, van der Merwe A, Moore B, Chou YY, Pham DL, et al. Neurofilament light as a biomarker in traumatic brain injury. *Neurology*. 2020 Aug 11;95(6):E610–22.
11. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: Definition of traumatic brain injury. Vol. 91, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. W.B. Saunders; 2010. p. 1637–40.
12. Dashnaw ML, Petraglia AL, Bailes JE. An overview of the basic science of concussion and subconcussion: Where we are and where we are going. *Neurosurg Focus*. 2012;33(6).
13. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. Vol. 246, *Experimental Neurology*. 2013. p. 35–43.

14. Ann Liebert M, Povlishock JT, Christman CW. The Pathobiology of Traumatically Induced Axonal Injury in Animals and Humans: A Review of Current Thoughts [Internet]. Vol. 12, JOURNAL OF NEUROTRAUMA. 1995. Available from: www.liebertpub.com
15. Isokuortti H, Iverson GL, Silverberg ND, Kataja A, Brander A, Öhman J, et al. Characterizing the type and location of intracranial abnormalities in mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018;129(6):1588–97.
16. Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD. The natural history of brain contusion: An analysis of radiological and clinical progression: Clinical article. *J Neurosurg*. 2010 May;112(5):1139–45.
17. Douglas Miller J. Neurological emergency Head injury. Vol. 56, Neurosurgery, and Psychiatry. 1993.
18. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. *The Lancet* [Internet]. 1974 Jul 13;304(7872):81–4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
19. Ono J ichi, Yamaura A, Kubota M, Okimura Y, Isobe K. Outcome prediction in severe head injury: Analyses of clinical prognostic factors. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2001;8(2):120–3.
20. Khan M, O’Keeffe T, Jehan F, Kulvatunyou N, Kattaa A, Gries L, et al. The impact of Glasgow Coma Scale–age prognosis score on geriatric traumatic brain injury outcomes. *Journal of Surgical Research*. 2017 Aug 1;216:109–14.
21. Aivovammat. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Neurologisen yhdistys ry:n, Societas Medicinae Physicalis et Rehabilitationis Fenniae ry:n, Suomen Neurokirurgisen yhdistyksen, Suomen Neuropsykologisen yhdistyksen ja Suomen Vakuutuslääkärien yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 19]. Available from: www.käypähoito.fi
22. Pape TLB, High WM, st. Andre J, Evans C, Smith B, Shandera-Ochsner AL, et al. Diagnostic accuracy studies in mild traumatic brain injury: A systematic review and descriptive analysis of published evidence. Vol. 5, PM and R. 2013. p. 856–81.
23. Holm L, Cassidy JD, Carroll LJ, Borg J. Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Vol. 37, Journal of Rehabilitation Medicine. 2005. p. 137–41.
24. McCrory P, Meeuwisse W, Dvořák J, Aubry M, Bailes J, Broglio S, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med*. 2017 Jun 1;51(11):838–47.
25. Sharp DJ, Jenkins PO. Concussion is confusing us all. Vol. 15, Practical Neurology. BMJ Publishing Group; 2015. p. 172–86.

26. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults [Internet]. Vol. 7, www.thelancet.com/neurology. 2008. Available from: <http://www.crash2.lshtm>.
27. Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, Hanlon D, Gill J, Jeromin A, et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2017 Jan 1;34(1):66–73.
28. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: The evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul 1;74(7):857–62.
29. Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, Trittschuh E, Leverenz JB, Dirk Keene C, et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and Neuropathologic findings. *JAMA Neurol*. 2016 Sep 1;73(9):1062–9.
30. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: An overview. In: *Epilepsia*. 2009. p. 4–9.
31. Burke JF, Stulc JL, Skolarus LE, Sears ED, Zahuranec DB, Morgenstern LB. VA Center for Clinical Management and Research, Ann Arbor VA Healthcare System; Department of Neurology. 2013.
32. Sherer M, Sander AM, Maestas KL, Pastorek NJ, Nick TG, Li J. Accuracy of self-reported length of coma and posttraumatic amnesia in persons with medically verified traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Apr 1;96(4):652–8.
33. LEVIN HS, O'DONNELL VM, GROSSMAN RG. The Galveston Orientation and Amnesia Test. *J Nerv Ment Dis*. 1979 Nov;167(11):675–84.
34. King NS, Crawford S, Wenden FJ, Moss EG, Wade DT, Caldwell FE. Measurement of post-traumatic amnesia: how reliable is it? Vol. 62, *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997.
35. Yuh EL, Mukherjee P, Lingsma HF, Yue JK, Ferguson AR, Gordon WA, et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2013 Feb;73(2):224–35.
36. Yuh EL, Cooper SR, Mukherjee P, Yue JK, Lingsma HF, Gordon WA, et al. Diffusion tensor imaging for outcome prediction in mild traumatic brain injury: a TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*. 2014 Sep 1;31(17):1457–77.
37. Laalo JP, Kurki TJ, Sonninen PH, Tenovuo OS. Reliability of diagnosis of traumatic brain injury by computed tomography in the acute phase. *J Neurotrauma*. 2009 Dec 1;26(12):2169–78.
38. Stiell IG, Lesiuk H, Wells GA, McKnight RD, Brison R, Clement C, et al. The Canadian CT head rule study for patients with minor head injury: Rationale, objectives, and methodology for phase I (derivation). *Ann Emerg Med*. 2001;38(2):160–9.

39. Icelle M, Aydel JH, Reston HAP, Revor T, Ills JM, Amuel S, et al. The New England Journal of Medicine INDICATIONS FOR COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH MINOR HEAD INJURY A BSTRACT. 2000.
40. 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 Feb 25;11(1).
41. National Clinical Guideline Centre (UK). Head Injury: Triage, Assessment, Investigation and Early Management of Head Injury in Children, Young People and Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Jan. PMID: 25340248. 2014;
42. Smits M, Diederik ;, Dippel WJ, Steyerberg EW, Gijs ;, de Haan G, et al. Predicting Intracranial Traumatic Findings on Computed Tomography in Patients with Minor Head Injury: The CHIP Prediction Rule [Internet]. 2007. Available from: <https://annals.org>
43. Steyerberg EW, de Keyser VM, R Maas AI, Steyerberg EW, Wiegers E, Sewalt C, et al. Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a European prospective, multicentre, longitudinal, cohort study [Internet]. Vol. 18, Articles Lancet Neurol. 2019. Available from: www.center-tbi.eu
44. Shenton ME, Hamoda HM, Schneiderman JS, Bouix S, Pasternak O, Rath Y, et al. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. Vol. 6, Brain Imaging and Behavior. Springer Science and Business Media, LLC; 2012. p. 137–92.
45. Grote S, Böcker W, Mutschler W, Bouillon B, Lefering R. Diagnostic value of the glasgow coma scale for traumatic brain injury in 18,002 patients with severe multiple injuries. J Neurotrauma. 2011 Apr 1;28(4):527–34.
46. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury a prospective multicenter study. Shock. 2006 May;25(5):446–53.
47. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation Dose Associated With Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
48. Foks KA, van den Brand CL, Lingsma HF, van der Naalt J, Jacobs B, de Jong E, et al. External validation of computed tomography decision rules for minor head injury: Prospective, multicentre cohort study in the Netherlands. BMJ (Online). 2018;362.
49. Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, Peng W, Liao Y, Lou N, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. Journal of Neuroscience. 2015 Jan 14;35(2):518–26.

50. Whitehouse DP, Monteiro M, Czeiter E, Vyvere T vande, Valerio F, Ye Z, et al. Relationship of admission blood proteomic biomarkers levels to lesion type and lesion burden in traumatic brain injury: A CENTER-TBI study. *EBioMedicine* [Internet]. 2022;75:103777. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103777>.
51. Iverson GL, Reddi PJ, Posti JP, Kotilainen AK, Tenovuo O, Öhman J, et al. Serum neurofilament light is elevated differentially in older adults with uncomplicated mild traumatic brain injuries. *J Neurotrauma*. 2019 Aug 15;36(16):2400–6.
52. Gardner RC, Rubenstein R, Wang KKW, Korley FK, Yue JK, Yuh EL, et al. Age-Related Differences in Diagnostic Accuracy of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein and Tau for Identifying Acute Intracranial Trauma on Computed Tomography: A TRACK-TBI Study. *J Neurotrauma*. 2018 Oct 15;35(20):2341–50.
53. Calcagnile O, Holmén A, Chew M, Undén J. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013 Jul 6;21(1).
54. Olsson B, Zetterberg H, Hampel H, Blennow K. Biomarker-based dissection of neurodegenerative diseases. Vol. 95, *Progress in Neurobiology*. 2011. p. 520–34.
55. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Büki A, Bellander BM, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: A systematic review. Vol. 8, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
56. Janigro D, Kawata K, Silverman E, Marchi N, Diaz-Arrastia R. Is Salivary S100B a Biomarker of Traumatic Brain Injury? A Pilot Study. *Front Neurol*. 2020 Jun 12;11.
57. Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, Brennan P, Husien M ben, Campbell M, et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. Vol. 45, *Neurosurgical Review*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1171–93.
58. 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 Oct 20;16(1).
59. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, et al. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 38, *Journal of Neurotrauma*. Mary Ann Liebert Inc.; 2021. p. 1086–106.
60. Morochovič R, Rácz O, Kitka M, Pingorová S, Cibur P, Tomková D, et al. Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol*. 2009 Oct;16(10):1112–7.

61. Stålnacke BM, Tegner Y, Sojka P. Playing soccer increases serum concentrations of the biochemical markers of brain damage S-100B and neuron-specific enolase in elite players: A pilot study. Vol. 18, *Brain Injury*. Taylor and Francis Ltd.; 2004. p. 899–909.
62. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemelä O, Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2004;56(6):1229–34.
63. Posti JP, Takala RSK, Lagerstedt L, Dickens AM, Hossain I, Mohammadian M, et al. Correlation of blood biomarkers and biomarker panels with traumatic findings on computed tomography after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2019 Jul 15;36(14):2178–89.
64. Ohrt-Nissen S, Friis-Hansen L, Dahl B, Stensballe J, Romner B, Rasmussen LS. How does extracerebral trauma affect the clinical value of S100B measurements? *Emergency Medicine Journal*. 2011 Nov;28(11):941–4.
65. Undén L, Calcagnile O, Undén J, Reinstrup P, Bazarian J. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Med*. 2015 Dec 9;13(1).
66. Minkkinen M, Iverson GL, Kotilainen AK, Pauniahio SL, Mattila VM, Lehtimäki T, et al. Prospective Validation of the Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild, and Moderate Head Injuries in Adults. *J Neurotrauma*. 2019 Oct 15;36(20):2904–12.
67. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. Vol. 32, *Current Opinion in Cell Biology*. Elsevier Ltd; 2015. p. 121–30.
68. Papa L, Silvestri S, Brophy GM, Giordano P, Falk JL, Braga CF, et al. GFAP out-performs S100β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. *J Neurotrauma*. 2014 Nov 15;31(22):1815–22.
69. Luoto TM, Raj R, Posti JP, Gardner AJ, Panenka WJ, Iverson GL. A systematic review of the usefulness of glial fibrillary acidic protein for predicting acute intracranial lesions following head trauma. Vol. 8, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
70. Kawata K, Liu CY, Merkel SF, Ramirez SH, Tierney RT, Langford D. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? Vol. 68, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2016. p. 460–73.
71. Posti JP, Takala RSK, Runtti H, Newcombe VF, Outtrim J, Katila AJ, et al. The Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 during the First Week after a Traumatic Brain Injury: Correlations with Clinical and Imaging Findings. *Neurosurgery*. 2016 Sep 1;79(3):456–63.

72. Pei Y, Tang X, Zhang E, Lu K, Xia B, Zhang J, et al. The diagnostic and prognostic value of glial fibrillary acidic protein in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2022;
73. Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, Krenn M, Buchinger W, Redl H, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2004 Nov;57(5):1006–12.
74. Czeiter E, Amrein K, Gravesteyn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine*. 2020 Jun 1;56.
75. Posti JP, Hossain I, Takala RSK, Lienes H, Newcombe V, Outtrim J, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 Are Not Specific Biomarkers for Mild CT-Negative Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017 Apr 1;34(7):1427–38.
76. Ahmadi S, Dizaji SR, Babahajian A, Alizadeh M, Sarveazad A, Yousefifard M. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein in Detecting Intracranial Injuries Following Minor Head Trauma; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2023;11(1).
77. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2018 Sep 1;17(9):782–9.
78. Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol*. 2013 Apr;9(4):201–10.
79. Graham NSN, Zimmerman KA, Moro F, Heslegrave A, Maillard SA, Bernini A, et al. Axonal marker neurofilament light predicts long-term outcomes and progressive neurodegeneration after traumatic brain injury [Internet]. Vol. 13, *Sci. Transl. Med*. 2021. Available from: <https://www.science.org>
80. Millecamps S, Gowing G, Corti O, Mallet J, Julien JP. Conditional NF-L transgene expression in mice for in vivo analysis of turnover and transport rate of neurofilaments. *Journal of Neuroscience*. 2007 May 2;27(18):4947–56.
81. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017 Jun 1;81(6):857–70.
82. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. 2017.
83. Ann Liebert M, Lindsay Wilson J, Pettigrew L el, Teasdale GM. Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use [Internet]. Vol. 15, *JOURNAL OF NEUROTRAUMA*. 1998. Available from: www.liebertpub.com

84. Carroll LJ, Cassidy JD, Cancelliere C, Côté P, Hincapié CA, Kristman VL, et al. 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. Vol. 95, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. W.B. Saunders; 2014.
85. Lingsma HF, Yue JK, Maas AIR, Steyerberg EW, Manley GT, Cooper SR, et al. Outcome prediction after mild and complicated mild traumatic brain injury: External validation of existing models and identification of new predictors using the TRACK-TBI pilot study. *J Neurotrauma*. 2015 Jan 15;32(2):83–94.
86. Williams WH, Potter S, Ryland H. Mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome: A neuropsychological perspective. Vol. 81, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2010. p. 1116–22.
87. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008 Aug;5(8):1251–61.
88. Maas AIR, Marmarou A, Murray GD, Teasdale GM, Steyerberg EW. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: The IMPACT study. Vol. 24, *Journal of Neurotrauma*. 2007. p. 232–8.
89. Thelin E, al Nimer F, Frostell A, Zetterberg H, Blennow K, Nyström H, et al. A Serum protein biomarker panel improves outcome prediction in human traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2019 Oct 15;36(20):2850–62.
90. Hossain I, Mohammadian M, Takala RSK, Tenovuo O, Lagerstedt L, Ala-Seppälä H, et al. Early Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Neurofilament Light Protein in Predicting the Outcome of Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2019 May 15;36(10):1551–60.