

# **AIVOVAMMOJEN AKUUTTIDIAGNOSTIIKKA NYT JA LÄHITULEVAISUUDESSA**

Lääketieteen koulutusohjelma  
syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:  
LK Janina Karhu

20.2.2023

Turku

Lisensiaatintutkielma

**Oppiaine:** Tyks Neurokeskus, TY kliiniset neurotieteet

**Tekijä(t):** Janina Karhu

**Otsikko:** Aivovammojen akuuttidiagnostiikka nyt ja lähitulevaisuudessa

**Ohjaaja(t):** dosentti Jussi Posti

**Sivumäärä:** 24 sivua

**Päivämäärä:** 20.2.2023

Tapaturmainen aivovamma on monimuotoinen sairaus, joka aiheutuu ulkoisen voiman vaikutuksesta. Aivovammaan voi johtaa isku päähän tai päähän kohdistuva kiihtyvyys tai hidastuvuus. Aivovamma on tyypillinen syy hakeutua päivystyshoitoon. Aivovamman akuutissa vaiheessa arvioidaan vamman vaikeusaste, joka voi olla vaikea, keskivaikea tai lievä. Suurin osa aivovammoista, mukaan lukien aivotärähdys, on lieviä aivovammoja. Vaikeisiin aivovammoihin liittyy korkea kuolleisuus ja merkittävä riski pitkäaikaiselle vammautumiselle. Myös lievä aivovamma voi johtaa merkittäviin pitkäaikaisiin oireisiin. Aivovamman diagnoosi on pääosin kliininen, anamneesin ja neurologiseen statuksen avulla asetettava. Neurologisen statuksen ohelle on kehitetty objektiivisia asteikoita, kuten Glasgow Coma Scale ja FOUR score -asteikko, joilla arvioidaan potilaan aivotoimintaa. Diagnostiikan tukena käytetään kuvantamistutkimuksia, joista ensisijainen akuuttivaiheessa on pään tietokonetomografia. Koska suuri osa aivovamman patologiasta on solutasolla tapahtuvaa, kuvantamistutkimuksilla ei aina päästä riittävän tarkkaan diagnoosiin. Diagnostiikkaa pyritään kehittämään perifeerisestä verestä mitattavien aivovammabiomarkkerien avulla, jotta havaittaisiin solutason vaurioita ja pystyttäisiin arvioimaan kuvantamistarvetta paremmin. Tällä hetkellä aivovammadiagnostiikka on muihin yleisiin sairauksiin verrattuna jäljessä, ja tarve diagnostiikan kehittämiseksi on ilmeinen.

Aivovammasta toipuminen riippuu paitsi vamman vaikeusasteesta ja kliinisestä kuvasta, myös yksilön sisäisistä ominaisuuksista kuten aiemmista somaattisista ja psyykkisistä sairauksista. Aivovammasta seuraa monenlaisia aivokudoksen patologisia prosesseja ja havaittavissa voi olla myös makroskooppisia löydöksiä, kuten erilaiset kallon sisällä sijaitsevat verenvuodot esimerkiksi subaraknoidaalivuoto, epiduraalivuoto tai aivokudoksen sisäinen verenvuoto. Aivovammat ja niiden jälkitilat ovat merkittävä työkykyä ja itsenäistä selviytymistä ja elämänlaatua uhkaavia sairauksia. Aivovammat ovat jokaista ikäluokkaa koskeva sairausryhmä, mutta aivovamman esiintyvyys on 15–24-vuotiaiden sekä yli 65-vuotiaiden ikäluokissa muita korkeampi. Miesten aivovammat ovat naisten aivovammoja yleisempiä ja tietyt ryhmät, esimerkiksi urheilijat ja asevoimissa toimivat ovat alttiimpia aivovammoille. Aivovammat altistavat myös muille aivosairauksille, kuten epilepsialle, krooniselle traumaattiselle enkefalopatialle ja dementialle.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsittelen aivovammojen epidemiologiaa, nykyistä aivovammadiagnostiikkaa, aivovammojen patologiaa ja tällä hetkellä tutkimuksen kohteena olevia potentiaalisia aivovammabiomarkkereita. Lisäksi esittelen Turun yliopistollisessa keskussairaalassa toteutettavan tutkimuksen, jonka tarkoituksena on selvittää biomarkkeripohjaisen sylkinäytetestin käytettävyyttä akuuttidiagnostiikassa ennustamaan pään tietokonetomografiassa todettavia patologisia löydöksiä.

**Avainsanat:** aivovamma, biomarkkerit, aivovammadiagnostiikka, S100B, UCH-L1, GFAP, NSE, tau, NF-L, tietokonetomografia, sylkinäyte

# **Sisällysluettelo**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Kirjallisuuskatsaus</b>	<b>5</b>
2.1	Aivovamman epidemiologiaa	5
2.2	Aivovamman akuuttidiagnostiikka	5
2.2.1	Aivovamman määritelmä ja patogeneesi	5
2.2.2	Aivovamman kliininen arviointi	6
2.2.3	Aivovamman kuvantaminen	9
2.3	Aivovamman akuuttidiagnostiikan haasteet	10
2.4	Biomarkkerit aivovamman akuuttidiagnostiikassa	11
2.5	Eniten tutkittuja biomarkkereita aivovamman akuuttidiagnostiikassa	13
<b>3</b>	<b>Tutkimusasetelma</b>	<b>17</b>
3.1	Tutkimussuunnitelma lyhyesti	17
3.2	Sylkinäytetestin edut ja rajoitukset	18
<b>4</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>19</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>21</b>

# 1 Johdanto

Aivovamma on monimuotoinen aivojen toiminnan muutos, joka ilmentyy eri tavoin eri yksilöillä. Aivovamma aiheutuu ulkoisen voiman vaikutuksesta esimerkiksi iskusta päähän, kiihtymisestä, hidastumisesta tai kallon penetroivasta vammasta. Myös räjähdystä seuraava paineaalto voi johtaa aivovammaan. (1) Aivovamman seuraukset ovat moninaiset, koska aivojen rakenne on monimutkainen ja useat tekijät vaikuttavat aivovamman vakavuuteen. Yksilön ominaisuuksilla, kuten terveyshistorialla ja elämäntavoilla, on lopullisen toipumisen tason kannalta merkitystä. Aivovamman mekanismi vaikuttaa vamman seuraamuksiin esimerkiksi, mihin kohtaan kalloa isku osuu tai kuinka kauan ulkoinen aivoja vahingoittava voima kestää. (2)

Aivovamma on merkittävä sairaus, jonka tarkka diagnosointi on haastavaa. Erityisesti lievä aivovamma on diagnostinen haaste, sillä löydökset voivat akuuttivaiheessa olla vähäiset, mutta lieväkin aivovamma voi johtaa vakaviin pitkäaikaishaittoihin. Vuosittain aivovamman saa noin 15 000 – 20 000 suomalaista ja pitkäaikaishaittoja on ainakin 100 000 henkilöllä (3). Maailmanlaajuisesti aivovammaan sairastuu arviolta 50 miljoonaa ihmistä vuodessa ja mahdollisesti jopa puolet maailman väestöstä saa aivovamman ainakin kerran elämässään. Aivovamma on merkittävä kuolinsyy nuorena väestössä ja invalidisoiva sairaus kaikissa maissa ja ikäluokissa. (4) Aivovamma on siis suuri globaali terveyshaaste, jonka diagnosointia ja hoitoa tulee kehittää.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastelen aivovammojen akuuttivaiheen diagnostiikkaa ja sen haasteita. Lisäksi tarkastelen aivoista vamman yhteydessä verenkiertoon vapautuvien biomarkkereiden mahdollisuuksia diagnostiikan kehittämisessä. Esittelen myös Turun yliopistollisessa keskussairaalassa toteutettavan tutkimuksen, jossa tutkimme biomarkkereja mittaavan sylkinäytteen potentiaalia akuuttidiagnostiikan apuvälineenä erityisesti kuvantamisindikaatioiden tarkentamisen tukena.

## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Aivovamman epidemiologiaa

Aivovamma ei ole ikäsidonainen sairaus, vaan se voi tapahtua kaikissa ikäluokissa. Aivovamman esiintyvyys on kuitenkin 15–24-vuotiaiden sekä yli 65-vuotiaiden ryhmissä muita ikäluokkia korkeampi ja miesten aivovammat ovat naisten aivovammoja yleisempiä (5,6). Euroopassa yleisin aivovamman syy on kaatuminen ja toiseksi yleisin syy on liikenneonnettomuus. Erityisesti vanhemmalla väestöllä kaatuminen on huomattava aivovamman aiheuttaja. (7) Urheilussa tapahtunut tapaturma on tyypillinen syy aivotärähdykselle erityisesti nuorella väestössä (5). Lisäksi aivotärähdys on tyypillinen vamma asevoimissa (6). Merkittävä osuus aivovammapotilaista on alkoholin vaikutuksen alaisena vamman tapahtuessa ja päihteidenkäytön yhteydessä aivovammat ovat yleisimmin peräisin liikenneonnettomuuksista ja pahoinpitelyistä. Päihteiden vaikutuksen alaisena oleminen vammahetkellä heikentää ennustetta lisäämällä vamman jälkeisiä komplikaatioita. (8)

Aivovammat luokitellaan lieviin, keskivaikeisiin ja vaikeisiin. Aivotärähdys kuuluu lieviin aivovammoihin, ja luokitellaan tavanomaisesti erittäin lieväksi aivovammaksi. Valtaosa (70–90 %) aivovammoista on lieviä (4). Vaikeiden aivovammojen esiintyvyys on kehittyneissä valtioissa laskenut ehkäisevien toimenpiteiden, esimerkiksi turvavyön ja kypärän käytön ansiosta, lisäksi riskialttiissa työpaikoissa on lain määräämiä turvallisuussäädöksiä (9). Vaikeaan aivovammaan liittyy korkea kuolleisuus, joka on jopa 39 % (10). Kuolleisuuden lisäksi kaikilla aivovammoilla voi olla vakavia pitkäaikaissurmaamuksia, jotka aiheuttavat yhteiskunnalle korkeita kustannuksia (4,11). Aivovamma on merkittävä ulkoinen riskitekijä degeneroiville aivosairauksille kuten krooniselle traumaattiselle enkefalopatialle (chronic traumatic encephalopathy, CTE), epilepsialle ja Alzheimerin taudin kaltaiselle dementialle (12,13). CTE on progressiivinen neurodegeneratiivinen sairaus, jossa tau-proteiinia kertyy aivokudokseen aksonivaurion vuoksi toistuvien lievien aivovammojen seurauksena. (14)

### 2.2 Aivovamman akuuttidiagnostiikka

#### 2.2.1 Aivovamman määritelmä ja patogeneesi

Aivovamma on ulkoisen voiman aiheuttama aivojen vaurio. Aivovammaan sopivia löydöksiä ovat aivokudoksen sisäiset ja aivokudoksen ulkopuoliset vauriot kallon alueella. Aivokudosvaurioita ovat aivoruhje eli kontuusio, diffuusi aksonivaurio (DAI) ja aivokudoksen sisäinen verenvuoto eli intraserebraaliverenvuoto. Aivokudoksen ulkopuolisia vaurioita ovat epiduraali- ja

subduraaliverenvuodot sekä traumaattinen subaraknoidaaliverenvuoto. Makroskooppisia vaurioita ovat kallonmurtumat, hematoomat ja verenvuodot (5). Mikroskooppiset vauriot ovat solutason vaurioita, jotka eivät ole kuvantaen todettavissa.

Tarkemmin solutasolla isku aiheuttaa mekaanisen sellulaarisen häiriön aksoneihin venyttämällä solukalvoa, jolloin natriumia otetaan epätarkoituksenmukaisesti solun sisään, kaliumia vuotaa ulos solusta ja kalsiumin pitoisuus kasvaa. Muutoksia tapahtuu myös aksonin energia-aineenvaihdunnassa. Lopputuloksena on aksonaalinen soluvaurio, josta seuraa proteiinien kerääntyminen ja aksonin laaja toimintahäiriö sekä degeneraatio. Tätä kutsutaan diffuusiksi aksonivaurioksi. Ulkoinen voima vaikuttaa myös gliasoluihin, endoteelisoluihin ja veriaivoesteeseen. Veriaivoesteen läpäisevyys lisääntyy ja suuria molekyyliä pääsee verenkiertoon ja tämä prosessi voi jatkua useita päiviä vamman jälkeen. Solutasolla myös tulehdusreaktio on tärkeä aivovamman mekanismi erityisesti paikallisten ruhjeiden ja verenvuotojen alueella. Tulehdusreaktio perustuu sytokiinien vapautumiseen mikroglia soluista, astrozyyteistä ja polymorfonukleaarista soluista, ja sytokiinien vapautuminen käynnistää komplementtivälitteisen solukuoleman, jonka lopputuloksena on apoptoosi eli aivosolujen ohjelmoitu kuolema. Solut voivat kuolla myös nekroottisesti. Kallonsisäinen paine voi reaktioiden ja makroskooppisten vaurioiden vuoksi kasvaa ja pahimmillaan johtaa aivojen herniaatioon. (1,6–8)

## 2.2.2 Aivovamman kliininen arviointi

Lievässä aivovammassa tyypillisimmät somaattiset oireet akuuttivaiheessa ovat päänsärky, pahoinvointi, huimaus, unen häiriöt, väsymys, valo- ja ääniherkkyys. Kognitiivisia oireita ovat keskittymisvaikeus, muistin ongelmat ja vaikeus suorittaa tehtäviä kuten ennen. Potilaat voivat kokea myös affektiivisia oireita kuten ärsyntyneisyyttä, tunteiden vaihtelua, ahdistuneisuutta ja masennusta. Keskivaikeissa ja vaikeissa aivovammoissa oireet ovat vielä vakavampia, kuten tajunnantason lasku tai tajuttomuus sekä neurologiset puutosoireet. (9,10)

Aivojen toiminnan muutosta arvioidaan kliinisesti. Kliininen tutkimus aloitetaan vitaalielintoimintojen eli hengityksen ja verenkierron arviolla. Hypoksia ja hypotensio voivat johtaa systeemiseen ja sekundaariseen aivokudosvaurioon, joten näiden hoito ensisijaista. (1) On tärkeää tutkia potilaan ulkoiset vammat merkit, esimerkiksi ruhjeet vartalolla ja pään alueella sekä mahdollinen likvor- tai verenvuoto nenästä ja korvista. Kliiniseen statukseen kuuluu myös suun tarkastaminen hammasvammojen varalta. Huolellinen neurologinen status kuuluu aivovammapotilaan kliiniseen tutkimiseen. Neurologisesti tutkitaan potilaan aivohermojen toiminta esimerkiksi pupillireaktiot, silmien liikkeet ja kasvojen tunto. Potilaalta tutkitaan muistin toiminta, orientaatio aikaan ja paikkaan, puheen tuotto ja puheen ymmärtäminen. Motorisesti tutkitaan kävely, tasapaino ja ylä- ja alaraajojen puolioireet voiman, lihastonuksen, koordinaation, sensoriikan sekä refleksien osalta. Neurologista

tutkimusta sovelletaan potilaan tilanteen mukaan, esimerkiksi jos on mahdollista, että potilaalla on kaularankavamma, potilasta ei saa kävelyttää ennen tämän poissulkua. (5)

Aivovammassa on vähintään yksi seuraavista häiriöistä: tajunnan menetys tai tajunnan tason muutos, muistiaukko joko ennen tapahtumaa tai tapahtuman jälkeen, neurologinen poikkeavuus esimerkiksi heikkous, tasapainovaikeus, näköhäiriö tai puheen tuoton vaikeus, mikä vain muutos psyykkisessä tilassa esimerkiksi desorientaatio tai hidastuneisuus. Muistiaukon pituus määritellään niin, että muistiaukko päättyy siihen, kun potilas kykenee muodostamaan yhtenäisiä ja jatkuvia muistikuvia tapahtuvista asioista. Muistiaukon arviointia vaikeuttaa akuuttivaiheessa potilaalle annettu lääkitys esimerkiksi vahvat kipulääkkeet tai rauhoittava lääkitys, mahdollinen päihtymystila, stressireaktio tapahtuneesta ja mahdolliset operaatiot sekä niihin liittyvä anestesia. Myös psyykkisen tilan muutokset voivat johtua posttraumaattisesta sokista, kivusta, lääkityksestä tai päihtymystilasta, mikä vaikeuttaa erityisesti lievän aivovamman diagnostiikkaa. Lisäksi aivovamma voidaan diagnosoida, mikäli on todettavissa aivojen radiologinen löydös tai poikkeava laboratoriotulos, joka osoittaa aivovaurion. Pään tietokonetomografiakuvauksella (TT-kuvaus) ja magneettikuvauksella (MRI) ei voida kuitenkaan poissulkea aivovammaa. (5,11)

Aivovamman vaikeusastetta akuuttivaiheessa arvioidaan Glasgow Coma Scale:n (GCS) avulla (ks. taulukko 1). GCS-pisteet lasketaan arvioimalla potilaan reagointia kolmella osa-alueella, jotka ovat silmien avaaminen, puhevaste ja liikevaste. Matalin pistemäärä on 3, jolloin potilas ei avaa silmiään, ei tuota ääntä lainkaan eikä tuota liikevastetta aiheuttaessa kipua esimerkiksi supraorbitaalisesti painamalla tai nipistämällä käsivarren ihoa. Maksimipistemäärä on 15, jolloin potilas avaa spontaanisti silmänsä, tuottaa orientoitunutta puhetta ja noudattaa liikekehotuksia, esimerkiksi vetää jalat koukkuun pyynnöstä. (5,12) Lievissä aivovammoissa GCS on 13–15 30 minuutin kuluttua vammasta eikä laske seuranta-aikana, keskivaikeissa GCS on 9–12 30 minuuttia vammasta tai missä vaan vaiheessa seurannan aikana, vaikeissa GCS on enintään 8 puolen tunnin kuluttua vammasta tai seuranta-aikana. Lisäksi vaikeusasteeseen vaikuttaa tajuttomuuden kesto, muistiaukon pituus ja mahdollinen löydös kuvantamistutkimuksessa sekä radiologinen arvio löydöksen vakavuudesta. (5,13)

GCS:n rinnalle on kehitetty FOUR score -asteikko (full outline of unresponsiveness), jolla arvioidaan silmien liikettä, motorista vastetta, aivorunkorefleksejä ja hengitystä (ks. taulukko 2). Maksimipisteet asteikolla ovat 16 ja minimipisteet 0. Tämä asteikko soveltuu paremmin tajuttomille ja intuboiduille potilaille, sillä GCS:ssä ei huomioida hengitystä tai aivorunkorefleksejä ja intubaatio tekee puhevasteen testaamisen mahdottomaksi. Silmien liikkeessä silmien avaaminen ja esimerkiksi sormen seuraaminen katseella tai räpäyttäminen pyynnöstä tuottaa eniten pisteitä, kun taas silmien kiinni pitäminen kipurefleksiiä testattaessa tarkoittaa nollaa pistettä. Motorinen vaste testataan käden liikkeellä: nyркиn, peukalon tai kahden sormen näyttäminen tuottaa neljä pistettä. Kivulle motorisesti

reagoimaton potilas saa nolla pistettä. Aivorunkoreflekseissä testataan pupilla- ja kornearefleksit ja jos nämä puuttuvat, testataan myös yskärefleksi. Hengitystä arvioidaan intubaation tarpeella ja jos potilas ei ole intuboitu, onko hengitys tavanomaista vai esimerkiksi Cheyne–Stokes-hengitystä, joka on syvä ja voimakasta, ja siinä saattaa olla sekuntien tai jopa minuuttien pituisia katkoksia. Jos potilas on respiraattorissa, arvioidaan potilaan omaa hengitystä respiraattoritasoon verrattuna. Jos potilaalla on täydellinen apnea, respiraattori tekee hengityksen potilaan puolesta täysin ja tästä potilaalle arvioidaan nolla pistettä. FOUR score -asteikkoa ei käytännössä käytetä lievien aivovammojen arvioinnissa, vaan GCS on ensisijainen työkalu, mutta FOUR score -asteikko on hyödyllinen tehohoitoa vaativilla potilailla. (13)

Taulukko 1. Glasgow Coma Scale

Kliininen arvio	Potilaan reaktio	Pisteet
Silmien avaaminen	Spontaanisti	4
	Puhuteltaessa	3
	Aiheutettaessa kipua	2
	Ei avaa silmiään lainkaan	1
Puhevaste	Orientoitunutta puhetta	5
	Sekavaa puhetta	4
	Irrallisia sanoja	3
	Ääntelyä	2
Liikevaste	Ei tuota lainkaan puhetta	1
	Noudattaa liikekehoituksia	6
	Paikallistaa kivun	5
	Väistää kipua	4
	Fleksio kivulle	3
	Ekstensio kivulle	2
	Ei liikevastetta	1
Pisteet sijoittuvat välille 3–15		

Taulukko 2. FOUR score -asteikko

Kliininen arvio	Potilaan reaktio	Pisteet
Silmien avaaminen	Silmät auki ja potilas seuraa katseella tai räpäyttää silmiä pyynnöstä	4
	Silmät auki, mutta potilas ei seuraa katseella	3
	Silmät kiinni, mutta potilas avaa silmät äänelle	2
	Silmät kiinni, mutta potilas avaa silmät kivulle	1
	Potilas ei avaa silmiään	0
Liikevaste	Potilas näyttää peukaloa, nyrkkiä tai kahta sormeaa	4
	Lokalisaatio kivulle	3
	Fleksio kivulle	2
	Ekstensio kivulle	1
	Ei vastetta tai yleistynyt myoklonus	0

Aivorunkorefleksit	Pupilli- ja kornearefleksit todettavissa	4
	Toinen pupilli laajentunut ja fiksoitunut	3
	Joko pupilli- tai kornearefleksit puuttuu	2
	Pupilli- sekä kornearefleksi puuttuu	1
	Ei pupilli-, kornea- tai yskänrefleksiä	0
Hengitys	Ei intubaatiota, tavanomainen hengitys	4
	Ei intubaatiota, Cheyne–Stokes-hengitys	3
	Ei intubaatiota, epätasainen hengitys	2
	Hengitysfrekvenssi respiraattoritasoa korkeampi	1
	Hengitysfrekvenssi respiraattoritasolla tai apnea	0
Pisteet sijoittuvat välille 0–16		

### 2.2.3 Aivovamman kuvantaminen

Ensisijainen kuvantamistutkimus akuutissa aivovammassa on pään tietokonetomografiakuvaus. Kuvaus toteutetaan natiivina eli ilman varjoainetta. Pään päivystyksellisen TT-kuvauksen indikaatiot täyttyvät, kun yksi seuraavista kriteereistä todetaan: GCS on alle 13 ensimmäisenä arviokertana, GCS on alle 15 kaksi tuntia vamman jälkeen, on epäily kallonmurtumasta tai todettavissa oleva kallonmurtuma, vamman jälkeen potilas on kouristanut, potilaalla on paikallinen neurologinen puutosoire, tai potilas on oksentanut vamman jälkeen useammin kuin kerran. (5) Pään TT-kuvaus on nopea kuvantamismenetelmä ja siitä on tunnistettavissa kallonmurtumat ja kallonsisäiset verenvuodot hyvällä tarkkuudella. (14)

Pään MRI on täsmällisempi kuvantamismenetelmä, sillä siinä nähdään aivokudoksen rakenne tarkemmin. Erään yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan pään MRI sensitiivisyys kokonaisvaltaisesti akuutissa aivovammassa on jopa 96 % ja pään tietokonetomografian 63 %. Toisaalta pään TT-kuvaus on pään MRI:tä parempi tunnistamaan kallonmurtumia. Pinnallisen pehmytkudosisvaurion sensitiivisyys oli tutkimuksen mukaan yhtä hyvä molemmilla kuvantamismenetelmillä. (15) Pienet fokaaliset leesiot ja diffuusi aksonivaurio voidaan todeta pään magneettikuvauksella pään TT-kuvausta luotettavammin, mutta magneettikuvaus vaatii enemmän aikaa ja potilaan on pysyttävä paikallaan koko kuvauksen ajan. Kuvaus kestää yleensä noin 30 minuuttia, kun taas pään TT-kuvaus kestää muutamia minuutteja. Sekavan tai kivuliaan potilaan voi olla vaikea ko-operoida magneettikuvauksen ajan. Ahtaanpaikankammo vaikuttaa myös MRI-kuvantamisen mahdollisuuteen, sillä MRI-laite on ahdas putki, jossa pää fiksoidaan paikalleen. Pään MRI-kuvaus on myös pään TT-kuvausta kalliimpi ja heikommin saatavilla oleva tutkimus. Näistä syistä pään TT-kuvaus on ensisijainen tutkimus aivojen makroskooppisten vaurioiden löytämisessä akuuttivaiheessa. (14) Arviolta 29 %:lla aivovammapotilaista, joilla on löydöksetön pään TT-kuvaus, pään magneettiresonanssikuvauksessa on radiologisesti todettavissa olevia vaurioita (16).

Diffuusiotensorikuvaus (DTI) on magneettiresonanssikuvauksen sovellettu menetelmä, jolla voidaan kuvantaa hermoverkkoa ja sen kulkuratoja aivojen valkeassa aineessa vesimolekyylien lämpöliikkeeseen perustuen. DTI:n avulla pystytään havaitsemaan valkean aineen mikroskooppiset vauriot, jotka eivät ole tavanomaisella magneettikuvauksella nähtävissä. Diffuusiotensoritraktografia (DTT) on DTI:n kuvantamislöydöksen pohjalta koostettu kolmiulotteinen hermoratojen neuroanatominen piirros. DTI on herkempi havaitsemaan aivokudosvauriota, kun klassisen magneettikuvauksen tarkkuus ei riitä osoittamaan vauriota. Tällä hetkellä DTI ja DTT toimivat täydentävinä tutkimuksina muiden kuvantamisten, kliinisen ja neuropsykologisen tutkimuksen ohella valikoiduissa tapauksissa. DTI:n tulkinta vaatii runsasta perehtyneisyyttä. DTI ei ole akuuttivaiheen tutkimus ja sen hyödyntäminen tulee kyseeseen kroonisissa aivovammaongelmatapauksissa harkinnanvaraisesti vain täydentävänä tutkimuksena. (17–19)

### 2.3 Aivovamman akuuttidiagnostiikan haasteet

Aivovamman heterogeenisen ja monimutkaisen luonteen vuoksi tarkka diagnostiikka ja ennusteen arvioiminen on haastavaa. Nykyiset diagnostiset työkalut aivovamman vakavuusasteen ja ennusteen arvioimisessa ovat esimerkiksi kardiovaskulaarisairauksiin verrattuna jäljessä, sillä kardiovaskulaarisairauksien patofysiologia on paremmin ymmärretty. Hoito on reaktiivista, karkeisiin fysiologisiin mittareihin perustuvaa ja keskittyy usein epäspesifeihin oireisiin, kun vamma on jo aiheuttanut patologisia muutoksia aivokudoksessa. Aivovamman patologiseen prosessiin vaikuttaminen hoidossa olisi potentiaalisesti ennustetta merkittävästi parantava seikka, mutta toistaiseksi tämä ei ole ollut mahdollista. (20)

Anamneesiin perustuva tapaturma-arvio voi olla epäluotettava, sillä potilas voi olla järkyttynyt tapahtuneesta. Tällöin silminnäkijöiltä saadusta tapaturmakuvauksesta voi olla hyötyä esimerkiksi vammaenergian arvioinnissa. Päihteiden tai keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden vaikutus voi peittää aivovamman oireita. Lisäksi suurienergisessä onnettomuudessa olleiden potilaiden aivovamma-arvio voi jäädä muiden vammojen vuoksi huomiotta. Kouristaneen tai tajuttomuuskohtauksen saaneen potilaan arvioinnissa tulee myös muistaa aivovamman mahdollisuus, sillä potilas on voinut kolhia päätään kohtauksen yhteydessä. Toisaalta vaikea aivovaurio voi myös provosoida epileptisen kohtauksen, joten mahdollisuuksien mukaan on hyvä selvittää tapahtumien järjestys.

Aivovamman vaikeusasteen alkuarviossa GCS on melko karkea työkalu. Se ei pysty luotettavasti ennustamaan aivovamman vakavuutta eikä se ota huomioon vammamekanismia. (2) GCS ei ole luotettava työkalu intuboidulla tai sedatoidulla potilaalla. (12,13) TRACK-TBI-tutkimuksessa todettiin, että lievistä aivovamma-potilaista (GCS 13-15) 87 %:lla oli normaalia toimintaa rajoittavia

oireita kahden viikon kuluttua tapahtuneesta ja 12 kuukauden kuluttua merkittäviä rajoittavia oireita oli edelleen 53 %:lla samassa potilasryhmässä (1154 tutkittavaa aivovammapotilasta). Tämä osoittaa, että korkeista GCS-pisteistä huolimatta suuri osa aivovammapotilaista voi kärsiä oireista pitkään. (21)

Pään TT-kuvauksella voidaan makroskooppisen löydöksen avulla diagnosoida aivovamma, mutta aivovammaa ei voida varmuudella poissulkea pään TT-kuvauksella. Tutkimuksissa on osoitettu, että osalla potilaista, joilla pään TT-kuvaus on ollut löydöksetön, on ollut aivovammaan sopivia oireita vielä 3–6 kuukauden kuluttua tapaturmasta. (22) TRACK-TBI-tutkimuksessa 61% potilaista, joilla oli pään TT-tutkimuksella havaittavissa olevia löydöksiä akuuttivaiheessa, raportoi elämää haittaavia oireita 12 kuukautta tapaturmasta. Ero aivovammapotilaisiin, joilla ei ollut löydöksiä TT-kuvauksessa, oli melko pieni, sillä 49 % tästä ryhmästä raportoi myös elämää rajoittavia oireita 12 kuukauden kuluttua. (21) Nämä tutkimukset osoittavat, että vaikka pään TT-kuvaus on herkkä tunnistamaan makroskooppisia vaurioita akuuttivaiheessa, lievissä aivovammoissa TT-kuvaus ei juuri kerro toipumisennusteesta.

Suomessa aivovammadiagnostiikassa ei tällä hetkellä käytetä spesifejä laboratoriokokeita. Suositeltuja laboratoriokokeita aivovammapotilaalta on aina alkoholipitoisuus verestä tai hengitysilmaasta sekä tarvittaessa verenkuva, verihiutaleet, veriryhmä ja ristikoe leikkauksen tai verensiirron varalta ja harkinnan mukaan hyytymistutkimukset, veren glukoosi ja elektrolyytit. (5) Aivovammaspesifi laboriodiagnostiikka auttaisi tunnistamaan potilaat, joilla pään TT-kuvauksessa on kallonsisäisiä vaurioita.

Aivovammaa arvioidaan ajallisesti tapahtumahetkeen liittyvien löydösten ja oireiden perusteella. On kuitenkin mahdollista, että aivovammasta aiheutuvat oireet alkavat viiveellä. Erityisesti neuropsykiatriset oireet voivat ilmentyä myöhemmin. (11) Toipuminen aivovammasta voi kestää kauan ja lopputulosta voidaan arvioida vasta kuukausien kuluttua vammasta. Nykyisen tiedon mukaan 85 % aivovamman paranemisesta tapahtuu kuuden kuukauden kuluessa. (1) Yleensä lievän aivovamman saaneet potilaat toipuvat kolmen kuukauden kuluessa, jopa viikoissa. Kuitenkin osa lievän aivovamman saaneista potilaista kärsii haitoista huomattavasti pidempään. (10) Vakavissa aivovammoissa toipumista saattaa tapahtua kahden vuoden ajan vamman jälkeen. (12) Päivystyksellinen arvio aivovammasta ja sen vaikeusasteesta tai kuvantamistulokset eivät siis kerro koko totuutta.

## **2.4 Biomarkerit aivovamman akuuttidiagnostiikassa**

Aivovamma, erityisesti aivotärähdys, on erittäin yleinen päivystyspotilaan diagnoosi. Kuitenkaan laboratoriokokeet eivät vielä ole osa aivovammojen akuuttidiagnostiikkaa. Useissa päivystyksellistä

hoitoa vaativissa sairauksissa on luotettavia tai jopa täysin spesifejä laboratoriodiagnostiikkaa, joiden perusteella voi asettaa diagnoosin ja aloittaa hoidon nopeasti. Esimerkiksi diabeettinen ketoasidoosi on yksinkertaista diagnosoida ketoainemittauksen ja glukoosimittauksen avulla. Laboratoriodiagnostiikka on usein ensisijainen tutkimustapa kliinisen tutkimisen jälkeen ensiavussa ja tämä aivovammadiagnostiikan työkaluista toistaiseksi puuttuu. Aivovammapotilaan laboratoriodiagnostiikka keskittyy muihin asioihin kuin itse aivovammaan, esimerkiksi veren alkoholipitoisuuteen. Alkoholipitoisuuden avulla voidaan arvioida, johtuvatko mahdolliset tajunnan tason tai orientaation häiriöt päihtymystilasta vai vammasta, mutta se ei kuvaa vammaa tarkemmin tai kerro sen ennusteesta. Laboratoriodiagnostiikalle olisi siis tarvetta aivovamman diagnosoinnissa ja hoidossa.

Biomarkkereita eli biologisia molekyylejä, jotka ovat objektiivisesti mitattavissa kehon nesteistä ja joilla on kyky ennustaa sairauden kulkua tai vaikuttaa sen lopputulokseen, tutkitaan nyt aivovammoissa runsaasti (23). Biomarkkerit erittyvät potilaan omista kudoksista, ja aivokudoksesta on löydetty mitattavissa olevia biomarkkereita. Aivokudos koostuu neuroneista ja gliasoluista. Neuronissa on useita osia: sooma eli runko-osa, dendriitit eli tuojahaarakkeet ja aksoni eli viejähaarakke. Neuronit liittyvät toisiinsa synapsien välityksellä. Neuronit vastaanottavat ja välittävät tietoa aivokudoksessa sähköimpulssein. Gliasolut jaetaan karkeasti astroglia-soluihin ja oligodendrosyytteihin. Gliasolujen tehtäviin kuuluvat aivokudoksen metaboliset ja homeostaattiset tehtävät ja ne tukevat neuronien toimintaa. (24,25)

Aivokudoksessa on runsaasti pienikokoisia verisuonia. Aivoverenkierron ja systeemiverenkierron välillä on rakenteellinen ja toiminnallinen este, jota kutsutaan veri-aivoesteeksi (blood-brain barrier, BBB). Veri-aivoeste koostuu erilaistuneista tiiviisti toisiinsa liittyneistä endoteelisoluista ja perisytyteistä. Veri-aivoesteen permeabiliteetti vaihtelee, sillä sen ja systeemiverenkierron välillä on tiiviistä rakenteesta huolimatta kuljetusmekanismeja. Veri-aivoesteen tehtävänä on suojata aivoja haitallisilta aineilta ja se myös normaalitilanteessa estää aivoille spesifisten suurten proteiinien kulun systeemiverenkiertoon. (26,27) Aivokudoksessa ei ole imusuonia, mutta aivokudoksella on oma verisuonista irrallinen puhdistusjärjestelmä, glymfaattinen järjestelmä eli glianestekierto. Tutkimuksissa on havaittu, että syvän unen ja anestesian aikana aivo-selkäydinneste virtaa aivojen kudospöytätilaan huuhtomaan aineenvaihduntatuotteita. (28–30) Aivojen rakenne, toiminta ja metabolia ovat siis monimutkaisempia, kuin mitä karkea kudostason jaottelu antaa ymmärtää, ja solutasolla reagointi vaurioon on eri solujen ja solujen osien välillä hyvin erilaista. Tämän takia biomarkkerien kehittäminen aivokudovaurion arviointiin kliinisesti on ollut haastavaa. Aivoista havaitut biomarkkerit ovat kuitenkin osoittaneet mahdollisen potentiaalinsa diagnostiikan, seurannan ja ennusteen tukena tulevaisuudessa. (20,31)

Biomarkkerien kliinisen käytön haasteena on tällä hetkellä oikeanlainen ja oikea-aikainen tekniikka näytteen analysointiin. Sillä biomarkkerit ovat elimistön omia proteiineja, niihin vaikuttavat monet biologiset muuttujat kuten analysoitavan potilaan ikä, veri-aivoesteen läpäisevyys, maksan ja munuaisten toiminta sekä useat muut tekijät. Myös aivobiomarkkereiden päätyminen systeemivierinkiertoan ja muihin kehon nesteisiin on paljon monimutkaisempi prosessi kuin muilla elimillä johtuen veriaivoesteestä ja glymfaattisesta järjestelmästä. (20,32,33)

## 2.5 Eniten tutkittuja biomarkkereita aivovamman akuuttidiagnostiikassa

Biomarkkeritutkimusta toteutetaan tällä hetkellä paljon, mutta biomarkkerien kliininen merkittävyys on vielä epäselvä. On todennäköistä, että biomarkkerien yhdistelmät ovat yksittäistä biomarkkeria parempia ennustamaan intrakraniaalisia löydöksiä. Tutkitusti aivovauriossa erittyviä biomarkkereita on muun muassa glial fibrillary acidic protein, neurofilament light, ubiquitin C-terminal hydrolase, tau, neuron-specific enolase ja S100 calcium-binding protein B, ja näillä on myös potentiaalia edetä kliiniseen käyttöön lähitulevaisuudessa. (34,35)

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) on noin kahdeksan nanometrin kokoinen välikokoinen filamentti, joka ilmenee keskushermoston astroosyyteissä, perifeerisen hermoston ei-myelinoituissa Schwannin soluissa ja suoliston gliasoluissa. Astroosyytti on aivokudoksen runsaslukuisin solutyyppejä ja GFAP on tärkeä osa astroosyytin solun sisäistä tukirankaa. Se vaikuttaa astroosyytin motiliteettiin ja mekaaniseen vahvuuteen ja lisäksi sillä on muita viereisiä rakenteita tukevia tehtäviä. Astroosyytit reagoivat aivokudosvaurioon reaktiivisella astrogliosilla eli kasvamalla kokoa ja proliferoimalla. Tämä aiheuttaa nousun mitattavissa GFAP-tasoissa. GFAP-tasot siis nousevat aivoverenvuodossa, aivoinfarktissa ja aivovammoissa. (36–38) Vuonna 2017 tehdyssä systemaattisessa katsauksessa todettiin, että GFAP:illa verestä mitattuna on positiivinen assosiaatio intrakraniaalisiin leesioihin akuutissa aivovammassa. 27 analysoidusta tutkimuksesta 24 osoittivat, että GFAP-tasot olivat koholla perifeerisessä veressä potilailla, joilla oli radiologisesti todettavissa oleva vammalöydös pään TT-kuvauksessa. Vaikka GFAP:illa on todettu selvä assosiaatio makroskooppisiin tietokonetomografiassa havaittaviin vaurioihin, sen käytöstä kliinisesti ei ole vielä riittävästi näyttöä. Lisäksi osa tutkimuksista viittaa, että GFAP-taso saattaa nousta huippuunsa 20–24 h vamman jälkeen, mikä tulisi ottaa huomioon diagnostista testiä kehitettäessä. (39)

Neurofilament light (NF-L) on noin 10 nanometrin kokoinen halkaisijaltaan ja se kuuluu myös välikokoisiin filamentteihin. NF-L on osa neuronien aksonirakennetta. Sen tarkka tehtävä on vielä epäselvä, mutta nykytiedon mukaan se on tärkeä tekijä aksonin kasvun ja vakauden kannalta. Koska NF-L ilmenee vain neuroneissa, se osoittaa tarkasti neurodegeneratiiviset, vaskulaariset, tulehdukselliset ja traumasta johtuvat neuronivauriot mitattaessa aivo-selkäydinnesteestä ja verestä.

Yhteys NF-L-tasojen nousuun on todettu muun muassa multipeliskleroosissa, demenciasairauksissa, amyotrofisessa lateraaliskleroosissa ja aivovammassa. (40) NF-L:n on todettu nousevan enemmän iäkkäillä mahdollisesti neurologista sairautta sairastavan aivovamman saaneilla kuin nuoremmilla, joilla ei ole ennestään neurologista sairautta. NF-L:n metabolia ja kinetiikka ovat hitaampia kuin muilla verestä tutkituilla aivobiomarkkereilla, joten NF-L ei ole yhtä hyödyllinen aivovamman akuuttivaiheessa. NF-L saattaa olla hyödyllinen biomarkkeri ennustettaessa toipumista yli viikon jälkeen vammasta. On myös todettu, että aivovammasta seuraavaa aksonaalisen vaurion vaikeusastetta voidaan mahdollisesti mitata NF-L:n avulla. (41,42)

Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) on yksi runsaslukuisimmista aivojen proteiineista ja se ilmenee vain neuroneissa, joissa sillä on entsyymaattisia tehtäviä. (43) UCH-L1:n korkeat pitoisuudet viittaavat neuronivaurioon, joka voi johtua esimerkiksi Alzheimerin taudista tai aivovammasta. UCH-L1 siirtyy aivoista perifeeriseen verenkiertoon veri-aivoesteen eheyden pettäessä. UCH-L1:n korkea konsentraatio voi ennustaa keskivaikeaa tai vaikeaa aivovammaa ja täten tunnistaa potilaat, joilla on pään TT-kuvantamisessa löydöksiä. (44,45)

Tau on mikrotubulaarinen proteiini, jonka tehtäviin kuuluu solun tukirangan tukeminen ja aksonaalinen kuljetus. Tau fosforyloituu ennen normaalia toimintaansa ja poikkeava fosforylaatio johtaa vääränlaisen taun, hyperfosforyloituneen taun (ptau), aggregoitumiseen. Tämä on tyypillinen ongelma monissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa kuten Alzheimerin taudissa, kroonisessa traumaattisessa enkefalopatiassa ja frontotemporaalidementiassa. Aivovammojen tiedetään olevan riskitekijä aivosairauksille, joissa tau-proteiinia kertyy epätarkoituksenmukaisesti. Tau-proteiinin aggregaatio lisääntyy myös yksittäisen keskivaikean tai vaikean aivovamman jälkeen ja sen mitattava huippupitoisuus on noin 6 tuntia vammasta. (46)

Neuron-specific enolase (NSE) on monitoiminen entsyymi, joka ilmenee lähinnä neuroneissa ja neuroendokriinisissä soluissa. Sen tehtävät liittyvät glykolyysiin ja homeostaasin ylläpitoon (44). NSE:tä käytetään tuumoribiomarkkerina muun muassa pienisoluisessa keuhkosyövässä ja muissa neuroendokriinisissä kasvaimissa. Sen on todettu kvantitatiivisesti osoittavan aivovauriota aivovamman, aivoinfarktin ja aivoverenvuodon yhteydessä. (47,48) Toisaalta NSE kohooa myös muissa kuin päähän liittyvissä traumoissa ja tämä rajoittaa sen käyttöä aivovammassa spesifinä markkerina. NSE:n tasot saavuttavat huippunsa 12 tuntia aivovammasta. Vaikeissa aivovammoissa tapahtuu myös usein sekundaarinen NSE-tasojen nousu myöhemmin. (44,49)

S100 calcium-binding protein B (S100B) on yksi pisimpään tutkituista aivovamman biomarkkereista. Se ilmenee astrosyyttien solulimassa ja tumassa ja sen tehtäviin kuuluu kalsiumtasapainon säätely, solun proliferaatio ja fosforylaatio sekä proteiinien hajottaminen. Lisäksi S100B:tä on havaittu

kehittyvissä oligodendrosyyteissä ja myös keskushermoston ulkopuolella adiposyyteissä, kondrosyyteissä ja Langerhansin soluissa. (44,50) S100B toimii myös tuumorimarkkerina melanooman seurannassa. (51) S100B on atomimassaltaan 21-kDa, joten se ei pääse passiivisesti veri-aivoesteen läpi, sillä veri-aivoesteen läpäisemiseen kykenevät korkeintaan 600 Da:n kokoiset molekyylit. Veri-aivoesteen permeabiliteetin tulee siis olla heikentynyt, jotta S100B-tasot nousevat perifeerisestä verestä mitattuna. (52,53) Vuonna 2014 tehdyn systemaattisen katsauksen perusteella S100B:llä on lyhyt puoliintumisaika ja paras aika sen mittaukselle on 30 minuuttia vammasta. Lisäksi todettiin, että S100B:n pitoisuuden ylittäessä 0.1 µg/l, aivovamma on todennäköinen ja jos pitoisuus on yli 2.5 µg/l, riski vammautumiselle on korkea. Lisäksi S100B eliminoituu munuaisten kautta, joten munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa korkeampia S100B-pitoisuuksia perifeerisessä veressä pidempään. (53) Scandinavian neurotrauma committee (SNC) suosittaa lievien aivovammojen yhteydessä S100B:n verimittausta käytettävän seulontatyökaluna pään TT-kuvauksen tarpeelle potilailla, joiden GCS on 14 tai 15 sekä on esiintynyt tajuttomuuskohtaus tai toistuvaa oksentelua. Potilailla ei saa olla riskitekijöitä esimerkiksi antikoagulaatiohoitoa tai viitteitä kallonmurtumasta. S100B tulee mitata alle kuusi tuntia traumasta ja jos sen pitoisuus on alle 0,10 µg/l, ei ole tarvetta pään TT-kuvaukselle. Tämä suositus ei ole ainakaan toistaiseksi Suomessa käytössä. (54)

Vuonna 2020 tehdyssä pilottitutkimuksessa todettiin, että S100B-tasot syljestä mitattuna olivat korkeammat kuin seerumissa ja diagnostiset ominaisuudet S100B:n sylkitestillä olivat samankaltaisia kuin seerumista tehdyllä mittauksella. Sylkimittauksen tekniikka on toisaalta vielä rajoittunutta, eikä tutkimuksessa käytettävää teknologiaa voi suoraan siirtää kliiniseen käyttöön, joten laitekehitystä tarvitaan vielä sylkitestin mahdollistamiseksi. Toistaiseksi ei vielä täysin ymmärretä, miten biomarkkerit siirtyvät verestä sylkeen. (55) S100B siis osoittaa potentiaalia aivovammadiagnostiikassa myös syljestä ja on tärkeä jatkotutkimuskohde.

ALERT-TBI-tutkimuksessa todettiin, että GFAP:in ja UCH-L1:n mittaaminen yhdessä verestä oli erittäin herkkä (97,6 %) poissulkemaan intrakraniaaliset pään TT-löydökset aivovamman yhteydessä ja on täten potentiaalinen seulontatesti pään TT-kuvausta edeltävästi. (56) CENTER-TBI-tutkimuksessa GFAP oli tarkin biomarkkeri ennustamaan pään TT-löydöksiä GCS:n ollessa 15, mutta tässä tutkimuksessa ei todettu merkittävää eroa muiden biomarkkerien kombinoimisessa GFAP:iin. Tutkijat eivät kuitenkaan usko, että S100B:n korvaaminen GFAP:illa seulontatestinä olisi tämän tutkimuksen perusteella ajankohtaista. Tässä tutkimuksessa todettiin myös, että GFAP:in lisäksi muiden tutkituiden biomarkkerien (UCH-L1, S100B, NSE, t-tau ja NFL) konsentraatiot korreloivat vamman vakavuuteen ja pään TT-löydösten todennäköisyyteen. (57)

Vuonna 2019 toteutetussa suomalaistutkimuksessa todettiin, että usean biomarkkerin yhdistäminen paneeliksi ennusti paremmin pään TT-kuvantamisen löydöksiä kuin yksittäiset biomarkkerit.

GFAP+H-FABP+IL-10-biomarkkeripaneelilla saavutettiin korkein spesifiteetti (38.5 %) sensitiviteetin ollessa 100 % kaikilla aivovamman vaikeusasteilla. Lievän aivovamman yhteydessä H-FABP+S100B+tau-biomarkkeripaneelilla oli korkein spesifiteetti (66.7 %) sensitiivisyyden ollessa 100 %. Nämä tulokset puoltavat sitä, että diagnostisia testejä kehitettäessä on kannattavaa tehdä monen biomarkkerin yhdistävää tutkimusta. (34)

## 3 Tutkimusasetelma

### 3.1 Tutkimussuunnitelma lyhyesti

Tutkimusryhmämme toteuttaa Turun yliopistollisessa keskussairaalassa tutkimusta, jonka tavoitteena on mitata sekä sylki- että verinäytteestä aivovamman yhteydessä vapautuvia biomarkkereita. Erityinen huomio keskittyy runsaasti tutkittuun S100B -proteiiniin. Muita tutkittavia biomarkkereita ovat UCH-L1, GFAP ja NF-L. Kerättävää kliinistä tietoa tutkimusta varten on esimerkiksi potilaan ihonväri, sillä se korreloi potilaan S100B-pitoisuuteen, tapaturmatiedot esimerkiksi tapaturma-aika, tapaturman mekanismi, potilaan akuutin aivovamman luokittelu ja hoito, pään TT-löydökset ja kuvantamis- sekä näytteenkeräys- ja pakastusajat. Tutkimuksen kaksi tavoitetta ovat verrata seerumin ja syljen biomarkkeritasoja ja näistä erityisesti S100B:n ilmentymistä päivystykseen tulevilla aivovammapotilailla ja kontrolliryhmällä ELISA-metodilla. Tavoitteena on rekrytoida 50–100 aivovamman saanutta tutkittavaa ja 50 kontrollia. Näytteet analysoidaan yhteistyössä Case Western Reserve University:n (Cleveland, Ohio) kanssa ja data-analyysissä hyödynnetään biostatistikon apua.

Inklusiokriteerit tutkittavalle ovat kirjallinen suostumus tutkimukseen, lievä aivovamma (GCS 13-15) sairaalaantulovaiheessa, indikaatio pään TT-kuvaukselle ja tämän toteutus sekä sylki- ja verinäytteiden otto alle kuuden tunnin kuluttua tapaturmasta. Ikärajoitusta ei ole. Eksklusiokriteereihin kuuluu kontraindikaatio pään TT-kuvaukselle, aivosairaus, aivokasvain tai tuore (< 3 kk) aivotapahtuma esimerkiksi aivoinfarkti. Dementia ei ole este tutkimukseen osallistumiselle, jos potilas on vielä kotikuntoinen ja arjessa suhteellisen hyvin pärjäävä.

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, voiko seerumin, syljen ja veren biomarkkeritasoilla ennustaa mahdollisia pään TT-kuvauksen löydöksiä ja näin tarkentaa kuvantamiskriteerejä. Pään TT-kuvauksen efektiivinen säteilyannos on noin 1,2 mSv, joka vastaa 4,5 kuukauden taustasäteilyä eli se on verrattain pieni (58). Syöpäriski on kuitenkin olemassa ja turhia tutkimuksia tulisi pyrkiä välttämään tarkentamalla muuta diagnostiikkaa. Lisäksi osa aivovammapotilaista saa elämänsä aikana toistuvia aivovammoja esimerkiksi päihdeiden käytön altistamana ja täten efektiivinen säteilyannos voi kasvaa merkittäväksi toistuvien pään TT-kuvausten vuoksi. Toisaalta on myös tärkeää löytää potilaat, joilla on pään TT-löydöksiä ja jotka voivat tarvita pikaista neurokirurgista hoitoa.

Aivovamman pitkäaikaisia haittoja tulisi myös pystyä ennustamaan nykyistä paremmin, jotta tarvittavat kuntouttavat toimenpiteet voidaan aloittaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa ja näin parantaa toipumisennustetta. Biomarkkerien liittäminen aivovamman diagnostiikkaan ja hoidon seurantaan on mahdollinen väylä monipuolistaa ja yksilöllistää aivovammapotilaan hoitoa ja

seurantaa. Lisää tutkimusta aivobiomarkkerien metaboliasta tarvitaan, jotta voidaan kehittää sopivia testejä akuuttivaiheen lisäksi myös aivovamman jälkitilaan.

### **3.2 Sylkinäytetestin edut ja rajoitukset**

Biomarkkerien mitattavuus verestä on jo osoitettu. Sylkinäyte on edullinen ja noninvasiivinen tutkimustapa. Verinäytteenottoon verrattuna sylkinäyte on turvallisempi sekä potilaalle että näytteen ottajalle. Siinä ei ole riskiä neulatapaturmille tai veren välityksellä tarttuville sairauksille ja se on potilaalle vähemmän kivulias ja epämiellyttävä tutkimus kuin verinäytteen otto. Sylkinäytteen otto kestää muutamia minuutteja eikä se vaadi näyteputken ja suussa pidettävän pumpulin lisäksi muita välineitä. Potentiaalisesti sylkinäytetesti voisi olla jo ensihoidon käytössä, jotta saadaan nopea arvio kuvantamistarpeesta jo sairaalaan saavuttaessa. Lisäksi ensihoidon käyttämänä sylkinäytteen alustava vastaus aivovaurion vaikeusasteesta voisi auttaa potilaan hoidon kiireellisyyden arvioinnissa, jotta ensiavun lääkärit ja sairaanhoitajat pystyvät paremmin toteuttamaan ensiavussa voimassa olevaa periaatetta; potilaat hoidetaan kiireellisyysasteen mukaan eikä saapumisjärjestyksessä.

Haasteena näytteenotossa voi olla suun kuivuus, jolloin sylkeä voi erittyä vain vähän. Lisäksi näytteenotto edellyttää ko-operaatiota potilaalta, sillä potilaan täytyy pyöritellä sylkinäytepumpulia suussaan ja sylkeä pumpuli takaisin näyteputkeen eikä näytteenoton aikana ei saa niellä. Suunniteltu sylkinäytetekniikka ei siis sovellu tajuttomalle potilaalle vaan soveltuu lähinnä lievien aivovammojen alkuarvioon.

Biomarkkereja mittaavat sylki- sekä verinäytteet vaativat vielä kehitystä erityisesti näytteen analysoinnin ja aikaikkunoiden suhteen. Näytteen analyysissä on huomioitava biomarkkerin puoliintumisaika ja yksilön biologiset tekijät, jotka vaikuttavat näytteen pitoisuuksiin. Tarvittavaa teknologiaa on siis vielä kehitettävä, vaikka potentiaalisia biomarkkereita on jo tunnistettu.

## 4 Pohdinta

Aivovamma on monimuotoinen diagnoosi eikä ole kahta täysin samanlaista aivovammaa.

Aivovamman vaikeusaste korreloi kuolleisuuteen mutta se ei välttämättä ennusta toipumisen tasoa. Lievänkin aivovamman saanut potilas voi kärsiä merkittävistä oireista pitkään. Aivovammasta toipuminen riippuu vammamekanismista, vamman vaikeusasteesta ja yksilöstä kuten elintavoista, aiemmista orgaanisista ja psyykkisistä sairauksista.

Aivovamma on maailmanlaajuisesti merkittävä sairaus. Aivovammoja pyritään ehkäisemään tehokkaasti esimerkiksi kypärän käytöllä ja kulkuneuvojen turvamekanismeilla. Aivovammadiagnoosi voi kuitenkin osua kenen tahansa kohdalle eikä sitä voi täysin ehkäistä, sillä aivovamma tyypillisimmin aiheutuu liikenneonnettomuudesta tai kaatumisesta. Tiettyjen lajien urheilijat ja asevoimissa toimivat altistuvat usein tilanteille, jotka voivat johtaa aivovammaan. Näissä ympäristöissä on tärkeää osata epäillä aivovammaa ja tunnistaa aivovammaan sopivat oireet. Päihtymystila lisää aivovammariskiä heikentämällä potilaan koordinaatiokykyä ja lisäämällä riskialtista käyttäytymistä. Potilas, joka saa toistuvia aivovammoja päihtymystilan takia, tulee huomioida kokonaisuutena ja pyrkiä myös auttamaan häntä päihteiden käytön vähentämisessä.

Aivovamma ja sen jälkitila ovat merkittäviä työkykyä uhkaavia sairauksia ja täten aiheuttavat yhteiskunnalle taloudellista taakkaa. Vammautuminen on myös yksilölle ja hänen läheisilleen vaikea asia ja se lisää myös psyykkistä sairastavuutta. Työikäisten lisäksi myös vanhemmassa väestössä aivovamma on merkittävä sairaus, sillä se voi johtaa aiemmin omatoimisen potilaan toimintakyvyn menetykseen. Ikääntyneiden aivovammat ovat lisääntyneet, sillä väestö elää aiempaa pidempään ja asuu itsenäisesti mahdollisimman pitkän aikaa. Lisäksi ikääntyneillä on kaatumiselle altistavia riskitekijöitä kuten ortostaattista hypotensiota ja lihaskatoa. Myös muiden sairauksien kuten aivoinfarktien pohjalta tasapaino voi olla heikentynyt. Ikääntyneillä on myös nuorempia ihmisiä useammin sairauksia, jotka edellyttävät verta ohentavaa lääkitystä esimerkiksi eteisvärinänsä tarvittavaa antikoagulaatiohoitoa ja tämä johtaa herkemmin kallon alueen verenvuotoon vamman yhteydessä. Tätä ihmisryhmää on myös pyrittävä hoitamaan mahdollisimman tehokkaasti mielekkään jäljellä olevan elämän takaamiseksi.

Aivovammadiagnostiikassa noudatetaan tutkimusten pohjalta luotuja suosituksia, mutta diagnostiikka ei ole aukotonta. Aivovamman diagnoosi on pääosin kliininen, anamneesiin ja neurologiseen tutkimukseen perustuva. Kliininen diagnoosi jättää varaa tulkinnalle ja inhimillisille virheille. Kliinisen tutkimuksen tueksi on kehitetty asteikoita, kuten Glasgow Coma Scale ja FOUR score, jotka pyrkivät olemaan mahdollisimman objektiivisia. Niiden pohjalta tehdään kliinisiä päätöksiä, mutta ne eivät riittävän tarkasti ennusta potilaan toipumista. Akuuttivaiheessa voidaan seurata potilaan vointia oireiden ja asteikoiden pisteiden kehityksen avulla.

Yksittäinenkin aivovamma voi vaikuttaa koko potilaan elämään, joten olisi todennäköisesti kustannustehokkaampaa hoitaa aivovammaa mahdollisimman hyvin varhaisessa vaiheessa, jotta potilas voi kuntoutua takaisin tavalliseen elämään ilman rajoituksia ja ilman pitkään kestäviä kuntoutustoimenpiteitä. Varhaisvaiheessa tarkempi arvio ennusteesta parantaisi potilaalle suunnattua kuntoutusta ja hoitoa niin, että aivovammasta aiheutuvat haitat epätodennäköisemmin kroonistuisivat ja jäisivät pysyviksi.

Pään TT tunnistaa makroskooppiset löydökset hyvin, mutta aivokudoksessa tapahtuu vamman yhteydessä solutason vaurioita, joita voi olla haastavaa todeta kuvantamistutkimuksin. Pään magneettiresonanssikuvaus löytää osan vaurioista, jotka eivät ole TT-kuvauksella todettavissa. MRI tulee yleensä kysymykseen vamman jälkeen, jos oireet pitkittyvät. MRI-sekvenssien pohjalta on kehitetty sovellutuksia, jotka tarkentavat kuvantamisen pohjalta tehtävää diagnostiikkaa, mutta nämä eivät ole rutiininomaisesti toteutettavia tutkimuksia. Pään TT on edelleen standarditutkimus aivovamman yhteydessä sen nopeuden, saatavuuden ja halvemman hinnan vuoksi. Pään TT-kuvaus on usein lievässä aivovammassa löydöksetön, mutta tämä ei tarkoita, etteikö potilaalla voisi olla pitkään jatkuvia aivovamman oireita ja merkittävää aivojen patologista prosessia. Toisin sanoen, pään TT-kuvaus on monella potilaalla tulokseton tutkimus ja sen tavoitteena on lähinnä poissulkea neurokirurgisen intervention tarve.

Laboratoriodiagnostiikka aivovammoissa on puutteellista ja sen kehittäminen voisi johtaa tarkempaan diagnostiikkaan ja hoitoon. Tällä hetkellä osassa maista käytetään S100B:hen pohjautuvaa veritestiä seulontatestinä pään TT-kuvaukselle. Pään TT-kuvauksen tarkemmat indikaatiot vähentäisivät sairaaloiden kuormitusta ja potilaiden säderasitusta. Tällä hetkellä pyritään luomaan biomarkkerien avulla toteutettavaa laboratoriodiagnostiikkaa ja korrelaatio biomarkkerien ja aivovaurion välillä onkin osoitettu. Laboratoriodiagnostiikasta pyritään myös tekemään mahdollisimman helposti saatavissa olevaa esimerkiksi kehittämällä veritestien ohelle sylkitestejä.

Lisää tutkimusta biomarkkereista tarvitaan ennen kuin niitä voidaan asettaa rutiininomaiseen kliiniseen käyttöön, mutta potentiaalisia käyttökohteita on. Lisäksi on kehitettävä teknologista välineistöä sekä optimoitava biomarkkerien oikea-aikainen mittaus. On myös tutkittava biomarkkerien eri yhdistelmäpaneeleja, jotta saadaan mahdollisimman luotettavia testejä kuvantamisindikaatioiden tueksi. Lähitulevaisuudessa on mahdollista, että aivovammojen akuuttidiagnostiikkaan kuuluu spesifinen laboratoriodiagnostiikka rutiininomaisesti. Ei ole myöskään täysin poissuljettua, etteikö biomarkkereista voisi löytyä hoitoon liittyviä kohteita esimerkiksi suoraan aivovamman patogeneesiin vaikuttamalla tai mahdollisuuksia parantaa aivovamman jälkitilasta toipumista.

## Lähteet

1. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 1. elokuuta 2008;7(8):728–41.
2. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary.* 1. kesäkuuta 2019;22(3):270–82.
3. Aivovammatietao - Aivovammaliitto [Internet]. 2020 [viitattu 22. joulukuuta 2022]. Saatavissa: <https://aivovammaliitto.fi/aivovammatietao/>
4. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, ym. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 1. joulukuuta 2017;16(12):987–1048.
5. Aivovammat - Käypä Hoito [Internet]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi18020#R1>
6. Sulhan S, Lyon KA, Shapiro LA, Huang JH. Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier Disruption Following Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *J Neurosci Res.* tammikuuta 2020;98(1):19–28.
7. Tang-Schomer MD, Patel AR, Baas PW, Smith DH. Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly, and axon degeneration. *FASEB J.* toukokuuta 2010;24(5):1401–10.
8. Papa L, Ramia MM, Kelly JM, Burks SS, Pawlowicz A, Berger RP. Systematic Review of Clinical Research on Biomarkers for Pediatric Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* maaliskuuta 2013;30(5):324–38.
9. Prince C, Bruhns ME. Evaluation and Treatment of Mild Traumatic Brain Injury: The Role of Neuropsychology. *Brain Sci.* elokuuta 2017;7(8):105.
10. Mooney G, Speed J, Sheppard S. Factors related to recovery after mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 1. tammikuuta 2005;19(12):975–87.
11. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1. marraskuuta 2010;91(11):1637–40.
12. Koliass AG, Adams H, Timofeev IS, Corteen EA, Hossain I, Czosnyka M, ym. Evaluation of Outcomes Among Patients With Traumatic Intracranial Hypertension Treated With Decompressive Craniectomy vs Standard Medical Care at 24 Months: A Secondary Analysis of the RESCUEIcp Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1. heinäkuuta 2022;79(7):664–71.
13. Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol.* lokakuuta 2005;58(4):585–93.
14. Huie JR, Mondello S, Lindsell CJ, Antiga L, Yuh EL, Zanier ER, ym. Biomarkers for Traumatic Brain Injury: Data Standards and Statistical Considerations. *J Neurotrauma.* 15. syyskuuta 2021;38(18):2514–29.
15. Orrison WW, Gentry LR, Stimac GK, Tarrel RM, Espinosa MC, Cobb LC. Blinded comparison of cranial CT and MR in closed head injury evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* helmikuuta 1994;15(2):351–6.

16. Yue JK, Upadhyayula PS, Avalos LN, Deng H, Wang KKW. The Role of Blood Biomarkers for Magnetic Resonance Imaging Diagnosis of Traumatic Brain Injury. *Med Kaunas Lith.* 22. helmikuuta 2020;56(2):87.
17. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* tammikuuta 1994;66(1):259–67.
18. Jang SH, Seo YS. Diffusion tensor tractography characteristics of axonal injury in concussion/mild traumatic brain injury. *Neural Regen Res.* 17. syyskuuta 2021;17(5):978–82.
19. Diffuusiensorikuvaus ja aivovamman jälkitila [Internet]. [viitattu 13. helmikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo11116>
20. Posti JP, Tenovuo O. Blood-based biomarkers and traumatic brain injury—A clinical perspective. *Acta Neurol Scand.* 2022;146(4):389–99.
21. Nelson LD, Temkin NR, Dikmen S, Barber J, Giacino JT, Yuh E, ym. Recovery After Mild Traumatic Brain Injury in Patients Presenting to US Level I Trauma Centers: A Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury (TRACK-TBI) Study. *JAMA Neurol.* 1. syyskuuta 2019;76(9):1049–59.
22. Madhok DY, Yue JK, Sun X, Suen CG, Coss NA, Jain S, ym. Clinical Predictors of 3- and 6-Month Outcome for Mild Traumatic Brain Injury Patients with a Negative Head CT Scan in the Emergency Department: A TRACK-TBI Pilot Study. *Brain Sci.* 1. toukokuuta 2020;10(5):269.
23. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation (EHC 222, 2001) [Internet]. [viitattu 6. helmikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm#1.0>
24. Holcomb PS, Deerinck TJ, Ellisman MH, Spirou GA. Construction of a polarized neuron. *J Physiol.* 1. heinäkuuta 2013;591(Pt 13):3145–50.
25. Allen NJ, Lyons DA. Glia as Architects of Central Nervous System Formation and Function. *Science.* 12. lokakuuta 2018;362(6411):181–5.
26. Rieckmann P, Engelhardt B. Building up the blood-brain barrier. *Nat Med.* heinäkuuta 2003;9(7):828–9.
27. Veri-aivoeste lääkekehityksen haasteena [Internet]. [viitattu 6. helmikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo94713>
28. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* marraskuuta 2018;17(11):1016–24.
29. Glymfaattinen järjestelmä avaa aivojen padot [Internet]. [viitattu 6. helmikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo15417>
30. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, ym. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 15. elokuuta 2012;4(147):147ra111.
31. Traumatic Brain Injury [Internet]. [viitattu 2. helmikuuta 2023]. Saatavissa: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-78075-3>
32. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The Neuropathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. *Neuron.* 6. joulukuuta 2012;76(5):886–99.

33. Villaseñor R, Lampe J, Schwaninger M, Collin L. Intracellular transport and regulation of transcytosis across the blood–brain barrier. *Cell Mol Life Sci.* 1. maaliskuuta 2019;76(6):1081–92.
34. Posti JP, Takala RSK, Lagerstedt L, Dickens AM, Hossain I, Mohammadian M, ym. Correlation of Blood Biomarkers and Biomarker Panels with Traumatic Findings on Computed Tomography after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 15. heinäkuuta 2019;36(14):2178–89.
35. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, ym. 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. *J Neurotrauma.* 15. huhtikuuta 2021;38(8):1086–106.
36. Yang Z, Wang KKW. Glial Fibrillary acidic protein: From intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* kesäkuuta 2015;38(6):364–74.
37. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial Fibrillary Acidic Protein: GFAP-Thirty-One Years (1969–2000). *Neurochem Res.* 1. lokakuuta 2000;25(9):1439–51.
38. Tzeng SF, Hsiao HY, Mak OT. Prostaglandins and Cyclooxygenases in Glial Cells During Brain Inflammation. *Curr Drug Targets - Inflamm Allergy.* 1. kesäkuuta 2005;4(3):335–40.
39. 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. *Front Neurol [Internet].* 2017 [viitattu 6. helmikuuta 2023];8. Saatavissa: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00652>
40. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, ym. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* lokakuuta 2018;14(10):577–89.
41. Iverson GL, Reddi PJ, Posti JP, Kotilainen AK, Tenovuo O, Öhman J, ym. Serum Neurofilament Light Is Elevated Differentially in Older Adults with Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injuries. *J Neurotrauma.* 15. elokuuta 2019;36(16):2400–6.
42. Shahim P, Gren M, Liman V, Andreasson U, Norgren N, Tegner Y, ym. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. *Sci Rep.* 7. marraskuuta 2016;6:36791.
43. Wilson PO, Barber PC, Hamid QA, Power BF, Dhillon AP, Rode J, ym. The immunolocalization of protein gene product 9.5 using rabbit polyclonal and mouse monoclonal antibodies. *Br J Exp Pathol.* helmikuuta 1988;69(1):91–104.
44. Amoo M, Henry J, O’Halloran PJ, Brennan P, Husien MB, Campbell M, ym. 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. *Neurosurg Rev.* 1. huhtikuuta 2022;45(2):1171–93.
45. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, ym. 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.* 1. toukokuuta 2016;73(5):551–60.
46. Edwards G, Zhao J, Dash PK, Soto C, Moreno-Gonzalez I. Traumatic Brain Injury Induces Tau Aggregation and Spreading. *J Neurotrauma.* tammikuuta 2020;37(1):80–92.

47. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. Teoksessa: Scatena R, toimittaja. *Advances in Cancer Biomarkers: From biochemistry to clinic for a critical revision* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2015 [viitattu 9. helmikuuta 2023]. s. 125–43. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*). Saatavissa: [https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0\\_9](https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_9)
48. Xu CM, Luo YL, Li S, Li ZX, Jiang L, Zhang GX, ym. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci Rep*. 15. marraskuuta 2019;39(11):BSR20192732.
49. Thelin EP, Jeppsson E, Frostell A, Svensson M, Mondello S, Bellander BM, ym. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Crit Care*. 8. syyskuuta 2016;20(1):285.
50. Olsson B, Zetterberg H, Hampel H, Blennow K. Biomarker-based dissection of neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol*. 1. joulukuuta 2011;95(4):520–34.
51. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1. toukokuuta 2010;21:v194–7.
52. Banks WA. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurol*. 2009;9(Suppl 1):S3.
53. Schulte S, Podlog LW, Hamson-Utley JJ, Strathmann FG, Strüder HK. A Systematic Review of the Biomarker S100B: Implications for Sport-Related Concussion Management. *J Athl Train*. joulukuuta 2014;49(6):830.
54. 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*. 25. helmikuuta 2013;11:50.
55. 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* [Internet]. 2020 [viitattu 14. helmikuuta 2023];11. Saatavissa: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00528>
56. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, ym. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 1. syyskuuta 2018;17(9):782–9.
57. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, ym. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *eBioMedicine* [Internet]. 1. kesäkuuta 2020 [viitattu 9. helmikuuta 2023];56. Saatavissa: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30160-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30160-2/fulltext)
58. Röntgentutkimusten säteilyannoksia [Internet]. Röntgentutkimusten säteilyannoksia. [viitattu 22. joulukuuta 2022]. Saatavissa: <http://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/rontgentutkimukset/rontgentutkimusten-sateilyannoksia>