

Tapaturmaisten aivovammojen kansainvälinen keskus

## SUUNNITELMA TUTKIMUSTOIMINNAN STRATEGIAKSI

*Motto: "Keskuksen olemassaolon oikeutus syntyy terveyden edistämisestä sekä kuoleman ja vammautumisen ja niiden seurausvaikutusten ehkäisemisestä. Tämän eettis-moraalisen perustan tulee olla kaiken toiminnan perimmäisenä motiivina."*

### *Yleisperiaatteet*

- Kaiken tutkimustoiminnan tulee tähdätä viime kädessä joko aivovammojen hoidon edistämiseen (mukaan lukien aivovammojen seurausten ehkäisy ja hoito) tai aivovammojen ennaltaehkäisyyn
- Tutkimuksen tulee olla korkealaatuista sekä aineistollisesti että metodologisesti, ja tutkimuksessa pyritään ennen kaikkea laatuun määrän ollessa vähemmän merkityksellinen
- Oma tutkimustoiminta keskittyy kliiniseen työhön tai välittömästi kliiniseen työhön liittyvään perustutkimuksen luonteiseen tutkimukseen\*
- Varsinaisen perustutkimuksen osalta keskuksen tutkimuksellinen aktiviteetti hoidetaan yhteistyöverkostojen kautta
- Erityisesti pyritään panostamaan sellaisiin tutkimusprojekteihin, joiden kunnollinen toteuttaminen on vaikeaa muunlaisissa tutkimusympäristöissä
- Tutkimustietoa pyritään mahdollisimman paljon keräämään prospektiivisten seurantatutkimusten muodossa (esim. kuvantamistutkimusten osalta) jotta voidaan yhdistää saatava tieto vammojen pitkän ajan ennusteeseen
- Mahdollisimman suuri osa erityisesti hoitoa koskevista tutkimuksista toteutetaan monikeskustutkimuksina yhdessä yhteistyötahojen kanssa
- Keskuksen kaikki työntekijät ovat velvollisia joko osallistumaan tutkimustyöhön tai tukemaan sitä, tarkemman roolin määräytyessä jo toimenkuvauksessa

---

\* Kliinisten ongelmien ratkaisu tai lähestyminen kokeellisin asetelmin ilman potilastutkimusta

- Tutkimustyön tavoitteet ja suunta määritellään vuosittain tutkimustyön johtoryhmässä ja suunnitelma hyväksytetään tiede- ja koulutusneuvostossa

Tämän strategiasuunnitelman tarkoituksena ei ole toimia yksityiskohtaisena tutkimussuunnitelmana. Sen takia tässä hahmotellaan tutkimustyön tavoitteet ja menetelmät vain pääpiirtein. Keskukseen tutkimustyön päälinjat tulevat liittymään diagnostiikan kehittämiseen, uusien hoitojen kehittämiseen sekä jälkitilojen ja ennusteen tutkimukseen. Eräänä keskuksessa tehtävän kliinisen tutkimuksen perusajatuksena on löytää sekä diagnostiikan että hoidon osalta keinot yksilötasolla optimaalisten ratkaisujen tekemiseen. Tämä on aivovammojen erityinen vielä lähes täysin vastaamaton haaste, sillä aivovammojen huomattava yksilöllisyys asettaa kaikki "patenttiratkaisut" jo lähtökohtaisesti kyseenalaiseen asemaan. Omana tärkeänä osa-alueena on lisäksi yhdessä yhteistyötahojen kanssa tehtävä epidemiologinen ja terveystaloudellinen tutkimus.

Keskeisenä tutkimustyön välineenä tulee kaikissa eri tutkimuslinjoissa olemaan laaja ja yksityiskohtainen potilastietokanta, jota kerätään sekä keskuksen että yhteistyötahojen kanssa prospektiivisesti. Tietokantaan tallennetaan reaaliaikaisesti monipuolista eri tutkimusmenetelmien antamaa tietoa potilaasta, yhdistettynä taustamuuttujiin sekä vammaa kuvaaviin muuttujiin. Tietokannan avulla seurataan jatkuvasti eri tekijöiden yhteyttä sekä lyhyen että pitkän ajan ennusteeseen. Tätä tietokantaa kehitetään yhdessä lääketieteellisten tietokantojen kehittämiseen keskittyneen yrityksen kanssa, ja tulosten analysointiin ja seurantaan on käytettävissä kyseisen yhtiön tehokas kansainvälinen palvelin.

## 1. Diagnostiikan tutkimuslinja

Diagnostiikan tutkimuslinjan päätavoitteena on oppia löytämään mahdollisimman varhaisessa vaiheessa ne aivovammapotilaat, vamman vaikeusasteesta riippumatta, joiden ennusteeseen kyetään mahdollisesti hoitotoimenpitein vaikuttamaan. Seuraavassa tutkimuslinjan päähaarat jaotellaan vamman vaikeusasteen mukaan tietoisena siitä, että vamman jaotteleminen vaikeusasteisiin on keinotekoista ja riippuvainen tavasta millä vaikeusaste määritellään. Seuraavassa kuvattu täydentää ja täsmentää liitteessä 2 kuvattua diagnostiikan strategiaa.

### 1.1. Lievät vammat

Lukuisten tutkimusten mukaan 80 - 90 % aivovammoista on lieviä, mutta noin 15 - 25 %:lle näistä lievän vamman saaneista jää pitkäaikaisia tai pysyviä oireita. Näin ollen tämä ryhmä on määrällisesti erittäin merkittävä, vastaten noin puolta kaikista potilaista, joille aiheutuu aivovammasta pitkäaikaista tai pysyvää haittaa. Toistaiseksi ei ole tiedossa, miten nämä "riskipotilaat" kyettäisiin luotettavasti tunnistamaan suuresta lievän vamman saaneiden joukosta. Tämä tunnistaminen olisi erittäin tärkeää, sillä on todennäköistä, että hoidollisesti näiden potilaiden ennusteeseen kyettäisiin potentiaalisesti vaikuttamaan helpommin kuin vaikeamman vamman saaneiden potilaiden ennusteeseen. Ennusteen osittaisellakin parantamisella olisi erittäin suuri kansantaloudellinen merkitys mm. nopeutuneena työkyvyn palautumisena. Toinen tärkeä merkitys liittyy lievienkin vammojen vaikutukseen aivojen reserviä vähentävänä tekijänä, mikä saattaa myöhemmin heijastua uusien vammojen huonona toipumisennusteena tai aikaistuneina aivojen ikääntymisilmiöinä.

Monien eri tutkimuksellisten ja kliinisen työn tuottamien tietojen perusteella on pääteltävissä, että tällä huonosti toipuvien potilaiden joukolla on tapahtunut isojen aivojen alueella enemmän toimintahäiriötä, kuin mihin kliininen tila alkuvaiheessa viittaa. On toisaalta epäselvää, missä määrin jo lähtökohtaisesti on kyse palautumattomista rakenteellisista vaurioista, ja missä määrin hermosolujen toimintahäiriöistä, jotka eri tekijöistä johtuen muodostuvat joko palautuviksi tai palautumattomiksi.

Tämän lievien vammojen diagnostiikan tutkimuslinjan päätavoitteena on löytää menetelmät, joilla voidaan mahdollisimman luotettavasti a) jo alkuvaiheessa tunnistaa huonon toipumisriskin potilaat ja b) tunnistaa potilaat joiden kohdalla hoitotoimenpiteillä voi olla välitöntä tai pitkän tähtäyksen hyötyä. Tunnistaminen on edellytys sille, että näiden potilaiden ennusteen parantamista voidaan ryhtyä tutkimaan hoitointerventioilla. Ajatellen aivovammojen monimutkaista patofysiologiaa ja suurta yksilöllisyyttä, on epätodennäköistä että millään yksittäisellä keinolla kyettäisiin tunnistamaan kaikkia tai edes valtaosaa näistä potilaista. Niinpä tutkimusta lähdetään toteuttamaan yhdistämällä lievän vamman saaneiden huolellinen taustatietojen ja mahdollisten riskitekijöiden kerääminen uusimpiin aivojen kuvaustekniikoihin, tarkkoihin neurofysiologisiin tutkimuksiin ja sekä verestä että selkäydinnesteestä tehtäviin biokemiallisiin määrittäisiin. Tulosten luotettavuuden kannalta riittävän suuri aineisto on keskeinen, minkä takia tutkimushaara toteutetaan mahdollisuuksien mukaan monikeskustutkimuksena.

Alustavasti on suunnitelmana yhdistää yksityiskohtainen esitietojen kirjaus akuutissa vaiheessa tehtyyn aivojen rakenteelliseen kuvaukseen (sekä 64-rivinen TT-kuvaus että 3 T magneettikuvaus),

toiminnallispainotteiseen kuvaukseen (edellä mainittujen yhteydessä perfuusio-TT ja diffuusio-MRI), 60-kanavaiseen EEG-tutkimukseen, kognitiivisten toimintojen tietokonepohjaisiin testeihin, veren S100-proteiinin, GFAP-proteiinin ja hyperfosforyloituneen neurofilamentti NF-H:n määrittäisiin sekä selkäydinnesteen amyloidin<sup>1-42</sup>-, tau- ja asetylkolinesteraasimäärittäisiin. Näiden muuttujien yhteyttä kolmen kuukauden ja yhden vuoden toipumisennusteeseen selvitetään, ja tulosten perusteella valitaan luotettavimmat ennustemuuttujat monimuuttuja-analyysien kautta jatkotyön pohjaksi, lopullisena tavoitteena kehittää mahdollisimman yksinkertaiset ja luotettavat testit kliiniseen työhön näiden potilaiden tunnistamiseksi. Tutkimus toteutetaan prospektiivisena.

Erityisen keskeisenä tutkimusaiheena tulee olemaan pyrkimys löytää verestä ja/tai selkäydinnesteestä proteomiikan ja molekyylibiologian kehittynein menetelmin ja laajoihin aineistoihin pohjautuen uusia diagnostisia merkkiaineita. Näillä merkkiaineilla pyritään

- 1) aivojen soluvaurion kvantitatiiviseen arvioon
- 2) arvioimaan eri soluryhmien vaurioastetta
- 3) arvioimaan eri ratajärjestelmien vaurioastetta
- 4) tekemään mahdollisimman luotettavia yksilötason ennusteita
- 5) löytämään kohde-ilmioita, joihin puuttumalla voidaan ennustetta parantaa hoidollisesti

## 1.2. Keskivaikeat ja vaikeat vammat

Lievää vaikeampien vammojen kohdalla oleellinen kysymys on tunnistaa millä tavoin aivot ovat vaurioituneet. Kirurgista hoitoa vaativien vammojen osalta hoitomuodot ovat pitkälle vakiintuneet. Sen sijaan edelleenkin ei tiedetä, miksi keskivaikeiden ja vaikeiden vammojen ennuste vaihtelee niin suuresti, osan toipuessa erinomaisesti ja osan jäädessä vaikeasti invalidisoituneeksi, vaikka lähtötilanne näyttää hyvin samanlaiselta. Tiedetään, että ns. sekundaarivaurioiden (esim. verenpaineen lasku, hapenpuute, aivopaineen nousu) kehittyminen on ennusteellisesti tärkeää, mutta ei tiedetä ketkä potilaat (vaikeasti monivammaisia lukuun ottamatta) ovat näille altteimpia. Erityisen tärkeää hoitomahdollisuuksien kehittämiseksi on selvittää, onko joidenkin tiettyjen aivorakenteiden vaurioituminen – rakenteellisesti tai toiminnallisesti – ennusteen kannalta keskeinen asia. Monet tiedossa olevat seikat viittaavat siihen, että tämä juuri on keskeinen ennusteellinen asia. Jos kyetään tunnistamaan ne potilaat, joilla näiden kriittisten rakenteiden vaurioita on (tai riski niiden vaurioitumiseksi), kyetään luomaan lähtökohdat myös näiden ongelmien hoidolle. Tässäkin siis keskeinen pyrkimys on yksilöllisen vaurion mahdollisimman tarkka selvittäminen ja hoitotoimenpiteiden suuntaaminen tämän tiedon pohjalta.

Menetelmätasolla tämä selvitystyö tarkoittaa erityisesti uusien kuvantamismenetelmien käyttöä näiden vammojen akuutissa vaiheessa seurantaluonteisin kuvauksin. Eri magneettikuvaustekniikoilla etsitään merkkejä esim. kolinergisten, dopaminergisten, serotonergisten ja noradrenergisten keskusten vaurioitumisesta, ja samalla tutkitaan selkäydinnesteestä merkkejä näiden järjestelmien biokemiallisista vaurioista. Näiden ns. klassisten välittäjäaineiden (sekä glutamaatin) merkitys alkuvaiheen toipumiselle saattaa osoittautua keskeiseksi, koska monilla näistä on todettu olevan neuroprotektiivista, synapsien toimintaa ylläpitävää ja aivojen plastisuutta edistävää vaikutusta. Kuvantamistutkimukset toteutetaan prospektiivisinä monikeskustutkimuksina riittävän aineiston saamiseksi. Lievien vammojen yhteydessä kuvattu merkkiaineiden tutkimustyö on keskeinen myös vakavampien vammojen diagnostiikan ja hoidon kehityksessä.

## 2. Hoidon tutkimuslinja

Hoidon tutkimuslinjan tarkkoja linjanvetoja on tällä hetkellä vaikea tehdä, koska tutkimusta kaipaavat kohteet vaihtuvat tiheästi lääketieteellisen tiedon lisääntyessä. Lisäksi ainakin hoitointerventiotutkimukset tulee pääosin tehdä monikeskustutkimuksina. Kuitenkin jo ensihoidosta lähtien on olemassa avoimia kysymyksiä, joiden selvittämiseen lähdetään hakemaan vastauksia. Tämä koskee mm. varhaisen intubaation, hapetuksen, nesteytyksen, relaksaation ja kipulääkityksen vaikutuksia. Esim. käytettävien lääkitysten osalta tutkimusnäytöt eri vaihtoehtojen hyödyistä tai haitoista ovat vajavaiset ja kärsineet siitä, että tehdyissä tutkimuksissa ei ole selvitetty osa-analyysejä, koska niin tässä kuin muissakin aivovammoja koskevissa selvityksissä on todennäköistä, että samat hoidot eivät ole oikea vaihtoehto kaikille potilaille. Sairaalahoidossa selvitetään erityisesti intensiivisen valvonnan hyötyjä sellaisilla lievän vamman saaneilla potilaille, joilla arvioidaan olevan riski sekundaarivaurioihin. Sekundaarivaurioiden ehkäisyn osalta optimaaliset menetelmät aivopaineen alentamiseksi ovat edelleen jossain määrin epäselvät. Lisäksi tulisi yhdistää aivopaineen, verenkierron ja metabolian tilan tutkimukset, jotta voitaisiin löytää eri potilaille oikeat hoitolinjat. Omassa keskuksessa ja yhteistyötahoilla prospektiivisesti kerättävää tietoa analysoidaan jatkuvasti monimuuttuja-analyyseilla, jotta kyetään vähitellen erottamaan erilaisia hoitointerventioita edellyttävät vammatyypit.

Kriittinen kysymys sekä aivovammojen että muidenkin äkillisten aivotapahtumien hoidossa on neuroprotektiivisten lääkeaineiden tai hoitokeinojen kehittäminen. Keskus tulee osallistumaan tähän tutkimukseen aktiivisesti ja aloitteellisesti kaikkien niiden vaihtoehtojen osalta, joiden tutkiminen on

tieteellisesti perusteltua. Nämä tutkimukset toteutetaan aina monikeskustöinä ja keskus pyrkii toimimaan tämän tyyppisten tutkimusten koordinoivana ja suunnittelusta vastaavana yksikkönä.

Yhtenä osa-alueena hoidon tutkimuslinjassa tulee olemaan vanhusten aivovammojen hoitovaihtoehtojen tutkimus. Nuorten aikuisten ohella vanhukset ovat kaatumistapaturmien kautta toinen merkittävä aivovammojen riskiryhmä, ja vanhusten kohdalla tarvitaan oma selvitystyö hoitovaihtoehtoista ja niiden vaikuttavuudesta aivan ensihoidosta lähtien, koska olemassa olevan tiedon nojalla vanhusten aivovammoissa eivät välttämättä toimi samat mekanismit kuin nuoremmilla. Olemassa olevan tiedon määrä tästä kansanterveydellisesti erittäin merkittävästä ryhmästä on hyvin vaatimaton.

### 3. Jälkitilojen ja ennusteen tutkimuslinja

Mahdollisista akuuttihoitossa saavutettavissa olevista edistysaskelista huolimatta jatkossakin tulee olemaan potilaita, jotka kärsivät invalidisoivista jälkioireista. Tältä osin keskus tulee keskittymään jälkioireiden mekanismien selvittämiseen ja erotusdiagnoosiikkaan sekä hoitoon. Tutkimustyön yleisenä tavoitteena tältä osin tulee olemaan mahdollisimman varhain tapahtuva hoito ja kuntoutus sellaisiin kohteisiin, joihin näillä toimenpiteillä kyetään vaikuttamaan.

Mekanismien osalta tutkimus keskittyy mm. seuraaviin kysymyksiin:

1. Mitkä tekijät vaikuttavat siihen, että osalla aivovamman saaneista ei tapahdu kuntoutumista akuutin vaiheen jälkeen tai tapahtuu jopa huononemista? Tältä osin tutkimusaineistoa kerätään prospektiivisena seuranta-aineistona, jossa vamman alkuvaiheen tietoihin yhdistetään tunnettujen toipumiseen vaikuttavien perinnöllisten tekijöiden polymorfismin kartoittaminen sekä vamman jälkeisten psykososiaalisten tekijöiden systemaattinen analysointi.
2. Voidaanko elimellisen masennuksen kehittymistä ennakoida ja mahdollisesti estää? Prospektiivisessä asetelmassa seurataan keille aivovamman saaneille kehittyvä elimellinen masennus. Kun tälle altistavat riskitekijät on kartoitettu, lähdetään korkean riskin potilailta tutkimaan akuutissa vaiheessa mielialaan liittyvien välittäjäainejärjestelmien häiriöitä ja pyritään näin löytämään hoitokohteita, joiden korjaamisella jo akuutissa tai subakuutissa vaiheessa kyettäisiin estämään elimellisen depression kehittyminen, joka syntyessään vaikuttaa aina negatiivisesti henkilön kokonaistoimintakykyyn ja elämän laatuun.

3. Voidaanko jälkioireiden osalta selvittää niiden pääasiallinen biokemiallinen mekanismi rakenteellisin ja funktionaalisin kuvauksin? Testataan muun tutkimustyön kautta syntyneitä hypoteeseja tärkeimpien jälkioireiden biokemiallisesta taustasta PET-kuvauksin ja mahdollisesti biokemiallisin määrittämisin, yhdistämällä PET-kuvaukseen myös epäilyksen alaisten rakenteiden tarkka anatominen kuvantaminen. Tuloksia verrataan vamman saaneisiin verrokkeihin, joilla tutkittavaa kohdeoiretta ei esiinny. Tällä tutkimustyöllä pyritään sekä luomaan lähtökohtia uusien neurofarmakologisten hoitomuotojen kehittämiseksi että selvittämään olemassa olevien molekyylien mahdollisuuksia kohdennetussa oireenmukaisessa hoidossa.

Erotusdiagnostiikan osalta keskitytään mm. depression ja aivovamman jälkioireiden luotettavaan erotusdiagnostiikkaan tietokonepohjaisten kognitiivisten testien sekä strukturoitujen haastatteluiden avulla, vamman jälkitilaan liittyvien kuvantamismuutosten erotusdiagnostiikkaan uusimmilla magneettikuvaustekniikoilla (lähinnä diffuusiotensorkuvaus, perfuusio-MRI sekä magneettispektroskopia). Lisäksi prospektiivisessä asetelmassa pyritään löytämään luotettavia keinoja sekä primaaristen vammasta itsestään aiheutuvien että sekundaaristen reaktiivisten neuropsykiatristen häiriöiden erotusdiagnostiikkaan.

Hoidon osalta keskeisimmät tutkimuslinjat keskittyvät aivovammojen invalidisoivimpien jälkioireiden hoitomahdollisuuksien tutkimiseen. Tältä osin kohdeoireina tulevat olemaan erityisesti vamman aiheuttama patologinen väsymys, tarkkaavuushäiriöt, lähimuistin häiriöt sekä päänsärky. Tutkimuksessa pyritään näiden oireiden perusmekanismien tuntemuksen kautta selvittämään eri käytettävissä olevien hoitomuotojen tehokkuutta, kiinnittäen erityistä huomiota potilaiden huolelliseen tutkimukseen, jotta tässäkin voitaisiin selvittää mikä on oikea hoitomuoto millekin potilasryhmälle.

#### 4. Muu tutkimustyö

Keskus osallistuu omalta osaltaan aivovammojen epidemiologisten tutkimusten suunnitteluun ja toteuttamiseen yhdessä yhteistyötahojen kanssa. Keskuksen oman toiminnan kansanterveydellisen tuloksellisuuden osoittamiseen tarkoitettu seurantatutkimus toteutetaan keskukselta riippumattomana, lähinnä Stakesin ja Kansanterveyslaitoksen toimesta. Menetelmien kehittäminen tutkimustyön kautta tulee olemaan osa kaikkea keskuksen työtä, minkä takia mm. hoitotyön osalta

tullaan laatimaan oma tutkimusohjelmansa. Ennaltaehkäisyn osalta tutkimusstrategia on linjattu liitteessä 5.

Keskus tulee osallistumaan aktiivisesti lääketieteellisen tekniikan kehittämiseen, niin potilaiden monitoroinnin, näytteenoton kuin hoitointerventioidenkin osalta. Näiltä osin yleisenä tavoitteena on kehittää yksinkertaisia, huokeita, luotettavia ja mahdollisimman non-invasiivisia menetelmiä, jotka sekä mahdollistavat potilaiden tehokkaan hoidon erilaisissa olosuhteissa että mahdollisimman vähän altistavat komplikaatioiden kehittymiselle. Erityisesti tullaan keskittymään langattomaan tiedonsiirtoon perustuviin monitorointijärjestelmiin, jotka mahdollistavat vammapotilaan arvioinnin myös muualla kuin osasto-olosuhteissa.