



Neurofilamentin kevytketju – lupaava neurobiomarkkeri

Tajuttomien potilaiden neurologisen ennusteen tekeminen on haastavaa ja usein sedatoiva lääkitys mutkistaa tajunnan arvioimista. Tuleeko potilas tajuihinsa vai onko ennuste huono? Vastauksen saaminen edellyttää odottamista ja työläitä koneellisia tutkimuksia. Verestä mitattava biomarkkeri voi olla hyvä lisätyökalu ennusteen arvioinnissa.

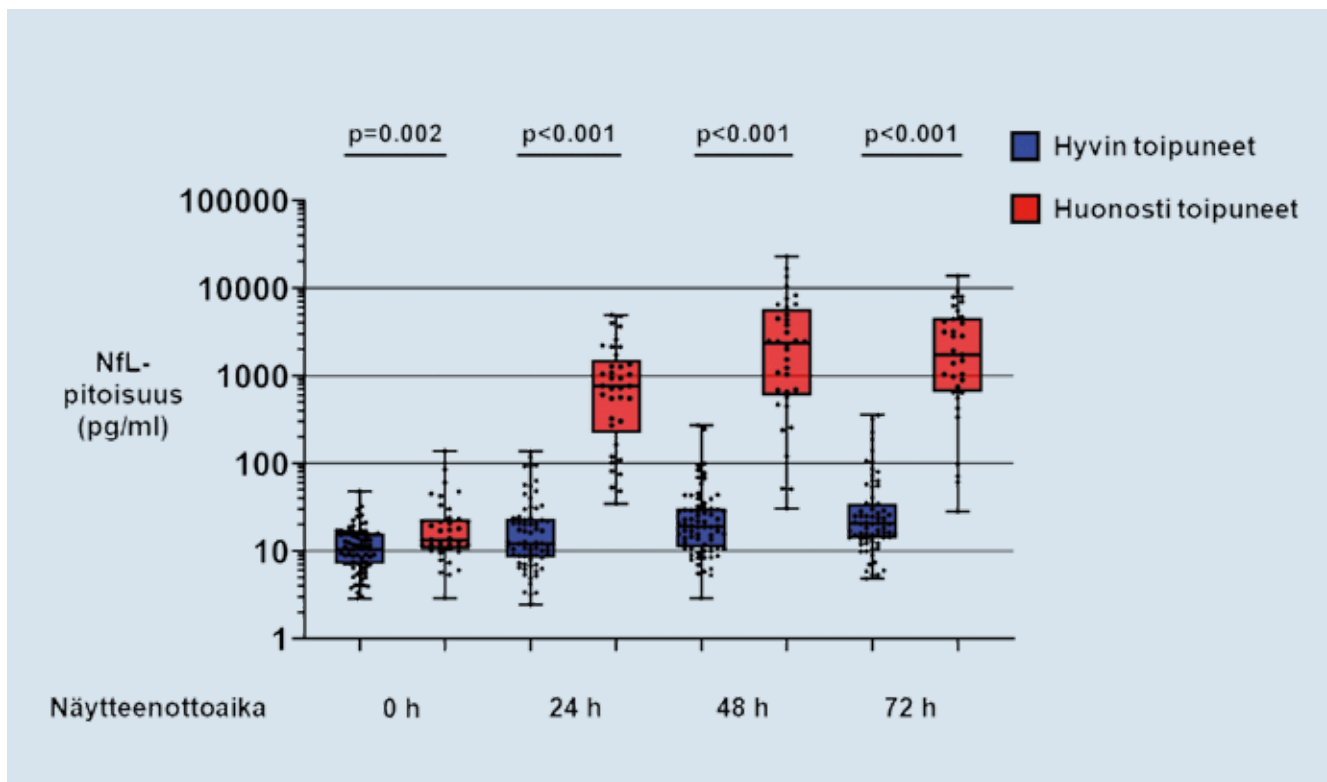
Diagnostisten testien käyttö on perusteltua erityisesti niin sanotulla harmaalla vyöhykkeellä – tarvitaan lisää tietoa, että voidaan edetä kliinisessä päätöksenteossa. Käytännössä testejä tehdään usein varmuuden lisäämiseksi, vaikka tilanne olisikin huomattavan selvä ennen testejäkin. Testejä tehtäessä on tärkeää ymmärtää mihin kysymykseen ollaan hakemassa vastausta. Samoin on hyödyllistä ainakin karkeasti hahmottaa käytetyn testin kyvykyys ja rajoitteet. Väärin kohdennetulla testillä voidaan virheellisesti poissulkea vaikea sairaus: esimerkiksi normaali troponiiniarvo välittömästi rintakivun alkaessa ei välttämättä sulje pois sydäninfarktin mahdollisuutta. Toisaalta liian herkän positiivisen testituloksen myötä potilas saattaa altistua turhalle ja haitallisellekin hoidolle. Pystynkö poissulkemaan vaikean sairauden tämän negatiivisen testituloksen perusteella? Tarkoittaako tämä positiivinen testitulos, että potilas menehtyy 100 %:n varmuudella? Testejä käytettäessä ei aina osata tai ehditä katsoa pin-

taa syvemmälle – miten testituloksia kannattaa tulkita?

Testitulosten tulkinnassa on huomioitava testin suorituskyky ja sairauksien yleisyys omassa potilasaineistossa (1). Sairauden ennakkotodennäköisyys vaikuttaa voimakkaasti testituloksen ennustearvoon. Yksi diagnostisen testin suorituskyvyn mittareista on sen erottelukyky – kyky jakaa potilaat terveisiin ja sairaisiin. Erottelukykyä arvioidaan usein määrittämällä *receiver operating characteristic* (ROC) -käyrän alle jäävä pinta-ala (AUROC). AUROC-luku 0,5 tarkoittaa kolikon heittoa, luku 1 taas erehtymätöntä testiä. Testiä voidaan yleisesti pitää hyvin erottelevana, jos AUROC on yli 0,8 ja erinomaisena, jos arvo ylittää 0,9.

Biomarkkerit ovat elimistöstä löydettäviä partikkeleita, joiden pitoisuuksia mittaamalla pyritään tekemään diagnostiikkaa. Näytteen helppo saatavuus on eduksi – esimerkiksi verinäytteen ottaminen on käytännöllisempää, nopeampaa ja turvallisempaa kuin aivo-selkäydinnesteenäytteen. Verestä mitattavat biomarkkerit

>>



Kuva 1. Pistekuviot ja laatikkokuviot esittävät NfL-pitoisuuksia 10-logaritmisella asteikolla teho-osastolle tullessa ja 24, 48 ja 72 tunnin kohdalla hyvin ja huonosti 6 kuukauden kohdalla toipuneilla. Pisteet esittävät jokaisen potilaan mitatun NfL-pitoisuuden. Laatikot esittävät pitoisuuksien interkvartiilivälin, laatikon keskellä olevat viivat esittävät mediaanipitoisuuden ja viikset esittävät korkeimman ja matalimman pitoisuuden. Kuva suomennettu ja julkaistu Springer Naturen luvalla.

ovat usein erittäin käyttökelpoisia diagnostisia työkaluja helpon saatavuuden, halvan hinnan ja mini-invasiivisuuden vuoksi. Biomarkkereiden diagnostista kykyä on myös verrattain helppoa tutkia eri sairaustiloissa. Neurobiomarkkereiksi sanotaan biomarkkereita, joita vapautuu hermostosta tai joilla todennetaan hermoston sairaustiloja.

Ennustearvio sydänpysähdyksen jälkeen

Sydänpysähdyksestä elvytettyt tajuttomat potilaat ovat yksi esimerkki potilasryhmästä, jossa tarvitaan useita eri tutkimuksia ja testejä vastaamaan kysymyksen ennusteesta ja hoitojen jatkamisen mielekkyydestä. Noin 2/3 sairaalan ulkopuolella elvy-

tetyistä potilaista kuolee lopulta hapenpuutteesta johtuvaan aivovaurioon (hypoxic-ischemic brain injury, HIBI) (2-3). Aivovaurion asteen arvioiminen onkin keskeistä toipumisennusteen arvioinnissa. European Resuscitation Council (ERC) antaa ohjeissaan suosituksia multimodaaliseen ennustearvion tekemiseen (4). Tämä sisältää kliinisen neurologisen tutkimisen, aivojen kuvantamisen, aivosähkökäyrän (EEG), somatosensoristen heräteasteiden (SSEP) tutkimisen ja neuronispesifisen enolaasin (NSE) määrittämisen.

Elvytyksen jälkeisessä tehohoidossa tarvitaan tyypillisesti sedatoivia lääkkeitä ja lihasrelaksantteja kehon lämpötilan kontrolloimisen (targeted temperature manage-

Aivovaurion asteen arvioiminen on keskeistä toipumisennusteen arvioinnissa.

ment, TTM) ja asianmukaisen hengityskonehoidon toteutumisen turvaamiseksi. Näiden käyttö vaikeuttaa aivosähkökäyrän ja kliinisen neurologisen tutkimisen tulkintaa, mutta ei vaikuta biomarkkereihin (5,6). Koska aivovaurio on yleisin huonon ennusteen syy ja tämän arvioimisessa on sekoittavia tekijöitä, tulisi käyttökelpoisen biomarkkerin olla mahdollisimman aivospesifinen.

Itseään toteuttava malli

Liian aikaisin tehty hoitojen rajaamista ei pidetä suositeltavana niin sanotun itseään toteuttavan mallin välttämiseksi (self-fulfilling prophecy). Tajuttomista potilasta valtaosa menehtyy, jos aktiivinen tehohoito lopetetaan – tähän ryhmään voi kuulua myös hyvän toipumispotentiaalinsa omaavia potilaita, joita ei ole tunnistettu. Myöskään liian varhaista, alle 72 tunnin kohdalla tehtävää ennustearviota tajuttomilla ei suositella. Tästä voidaan luonnollisesti poiketa, jos muu sairaustilanne puoltaa hoitojen rajaamista. Vuonna 2020 julkaistussa norjalaistutkimuksessa pyrittiin tarkoituksella välttämään varhaista hoitojen rajaamista sairaalan ulkopuolella elvytetyillä. Hyvin selvinneillä TTM-hoidetuilla potilailla heräämisajan mediaani oli kuusi vuorokautta sydänpysähdyksestä. 72 tuntia sedaation tauotuksesta elossa olevista potilaista 49 % oli tajuttomia (Glasgow coma scale ≤ 9) ja heistä jopa 32 % toipui hyvin (7). Tämä tutkimus tukee ajatusta siitä, että hoidon varhaisvaiheessa ilman riittävää tutkimista tehdyt hoitojen rajaamiset altistavat itseään toteuttavalle mallille. Ennustearvion käytettyjen testien tulokset tuottaa hyvin vähän tai ei lainkaan väärää positiivisia tuloksia (False positive rate, FPR 0, tarkoittaa 100 %:n tarkkuutta).

Biomarkkerit sydänpysähdyksestä elvytettyjen ennustearviossa

Neurobiomarkkereista seerumin NSE on vakiinnuttanut paikkansa osana elvytettyjen ennustearviotutkimuksia myös suomalaisilla teho-osastoilla. Sen on todettu ennustavan lyhyen ja pitkän aikavälin neurologista toipumista 48–72 tunnin kohdalla määritettynä tarkasti ja myös kohtuullisen herkästi (8,9). NSE:a vapautuu nimensä

mukaisesti pääasiassa isoaiukuoren neuroneista. NSE:n pitoisuuksia virheellisesti nostavista ja käyttöä rajoittavista tilanteista tunnetuimmat ovat hemolyysi ja pienisoluinen keuhkosityöpiä (10,11). Totesimme omassa tutkimuksessa lisäksi lyhyen elvytysajan ja korkean iän heikentävän merkittävästi NSE:n ennustearvoa (12).

NSE:n tunnettujen heikkouksien ja toisaalta biomarkkerien käyttöön houkuttelevan helpouden ja sedaatiolääkkeistä riippumattomien mittaustuloksien vuoksi biomarkkeritutkimuksia tehdään lisääntyvässä määrin elvytetyillä potilailla. Tässä yhteydessä on tutkittu useita hermostoperäisiä biomarkkereita, muun muassa S100B, GFAP, Tau ja UCH-L1. Toistaiseksi lupaavin uusi neurobiomarkkeri tässä potilastyhmässä on neurofilamentin kevytketju (Neurofilament light, NfL).

Neurofilamentin kevytketju

Neurofilamentit ovat neuronien ja aksoneiden tukirakenneproteiineja. Niitä esiintyy runsaasti myelinisoituneissa aksoneissa. Neurofilamenteista erityisesti sen kevytketju (NfL) vaikuttaa myös dendriittien ja glutamaattireseptorien toimintaan. Eläintutkimuksissa hiirillä, joilla NfL-toiminta oli estetty, todettiin ongelmia hippokampuksen toiminnassa, NMDA-reseptorien proteiinisynteesissä ja synapsien muovautuvuudessa (13). NfL:n molekyylipaino on noin 68–70 kD. Neuronien ja aksoneiden vaurioituuessa NfL:ää vapautuu aivo-selkäydinnesteeseen ja verenkiertoon, ja NfL:n mittaamista on käytetty aksonivaurion osoittamiseen (14). Kohonneita NfL-pitoisuuksia on mitattu useissa hermojärjestelmää affisioivissa sairaustiloissa kuten dementoivissa sairauksissa, ALSissa, MS:ssä ja jopa COVID-19-infektiossa (15). NfL:stä on puhuttu uutena ”neurologin troponiinina”.

NfL sydänpysähdyksestä elvytetyillä

Ensimmäinen tutkimus, jossa verestä määritetyn NfL:n todettiin ennustavan elvytyksen jälkeistä toipumista, on julkaistu 2013 (16). Tämän jälkeen JAMA Neurology:ssä julkaistiin 2018 laaja 717 potilaan tutkimus NfL:stä sydänpysähdyk-

Näytteen helppo
saatavuus on eduksi.

>>

sen jälkeen TTM-hoidetuilla potilailla. Uudella herkällä tekniikalla analysoitu seerumin NfL osoittautui erittäin herkäksi ja tarkaksi markkeriksi (17). NfL ennusti huonoa kuuden kuukauden pitkäaikaisennustetta erinomaisesti 24–72 tunnin kohdalla määritettynä. Erottelukykyä kuvaava AUROC oli kaikissa mittauspisteissä 0,94–0,95, joka oli kaikkia vertailumarkkereita, NSE mukaan lukien, parempi. Lisäksi NfL oli herkempi testi kuin EEG, SSEP, aivojen TT ja pupilla- ja korneaheijaste.

Saimme toistettua tämän huomionarvoisen tutkimuslöydöksen suomalais-tanskalaisen COMACARE-monikeskustutkimuksen potilailla (18). COMACARE oli satunnaistettu ja kontrolloitu sairaalan ulkopuolella sydänpysähdyksestä elvytetyillä 120 aikuispotilaalla tehty tutkimus, jossa selvitettiin kahden eri happi- ja hiilidioksidiosapaineen ja keskiverenpainetavoitteen vaikutusta ennusteeseen. Tutkimukseen osallistuneilla oli iskettävä lähtörytmi (kammiotakykardia tai kammiovärinä). Määritimme omassa tutkimuksessamme plasman NfL-pitoisuudet 112 COMACARE:iin osallistuneelta potilaalta (19). NfL:n määrittämiseen käytettiin kaupallista *Simoa NF-Light immunoassay* -tutkimuspakettia. Vertasimme NfL:ää kultaiseen standardiin eli kliinisessä käytössä olevaan NSE:iin ja myös S100B:hen.

Tutkimuksessamme 35 %:lla potilaista oli huono kuuden kuukauden toipuminen (cerebral performance category 3–5). Yleisin kuolemansyy (86 %) oli hypoksinen aivovaurio. NfL-pitoisuudet määritettiin plasmasta teho-osastolle tullessa ja 24, 48 ja 72 tuntia elvytyksestä. Huonosti toipuneilla NfL-pitoisuuksien mediaanit olivat 24–72 tunnin määrittelyssä jopa satakertaisia hyvin toipuneisiin verrattuna (Kuva 1 [19]). Teho-osaston tulonäytteissä pitoisuuserot olivat tilastollisesti, mutta eivät kliinisesti merkittäviä. Erottelukykyä kuvaavat AUROC-arvot (95 %:n luottamusväli) olivat 24, 48 ja 72 tunnin kohdalla mitattuina

0,98 (0,97–1,00), 0,98 (0,97–1,00) ja 0,98 (0,95–1,00). Erottelukyky oli myös tilastollisesti parempi kuin NSE:n ja S100B:n. Tutkimuksessamme NfL:n herkkyys oli 78–85 % tarkkuuden ollessa 99 %. Yhtenä huomionarvoisena asiana totesimme myös, että hemolyysi ei vaikuta NfL-pitoisuuksiin toisin kuin NSE-pitoisuuksiin.

NfL:n erinomainen erottelukyky elvytetyillä on todennettu oman tutkimuksemme jälkeenkin (20). Sitä ei kuitenkaan ole tutkittu ei-sydänperäiseksi oletettujen elottomuuksien jälkeen eikä sairaalan sisällä elvytetyillä potilailla.

NfL ja muut sairaustilat

NfL:n on todettu ennustavan huonoa toipumista iskeemisen aivohalvauksen ja lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeen (21,22). Kohonneita pitoisuuksia on mitattu traumaattisen aivovamman jälkeen (23). Toistaiseksi suurin osa julkaistuista NfL-tutkimuksista käsittelee kuitenkin neurodegeneratiivisia sairauksia.

Lopuksi

NfL vaikuttaa lupaavalta neurobiomarkkerilta sydänpysähdyksestä elvytetyillä. Se on vertailuissa herkempi ja erottelukyvyltään parempi kuin NSE, eikä hemolyysi nosta sen mittaus tuloksia virheellisesti. Tähänastiset tutkimukset on tehty varsin rajatuilla potilasaineistoilla: sairaalan ulkopuolella elvytetyillä, joilla sydänpysähdyksen syy on oletetusti sydänperäinen. Jäämme odottamaan ei-sydänperäisestä syystä elottomien potilaiden ja sairaalan sisällä elvytettyjen tutkimustuloksia. On hyvinkin mahdollista, että NfL tekee läpimurron lähivuosina kliiniseen diagnostiikkaan. Lisäksi muistakin syistä tajuttomien potilaiden diagnostiikassa ja hoidossa olisi selkeästi tilausta helppokäyttöiselle biomarkkerille kuvantamistutkimusten ja neurofysiologisten tutkimusten rinnalle. ■

Käyttökelpoisen biomarkkerin pitäisi olla mahdollisimman aivospesifinen.

Viitteet

1. Uhari M. Diagnostisten testien tunnusluvut ja niiden käyttö. *Duodecim* 2004; 120: 935–41.
2. Nolan JP, Berg RA, Callaway CW ym. The present and future of cardiac arrest care: international experts reach out to caregivers and healthcare authorities. *Intensive Care Med* 2018; 44: 823–832.
3. Sandroni C, Combes A, Nolan JP. Focus on post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2019; 45: 1283–1287.
4. Nolan JP, Soar J, Cariou A ym. European Resuscitation Council; European Society of Intensive Care Medicine. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med.* 2015; 41(12): 2039-56.
5. Kirkegaard H, Taccone FS, Skrifvars M ym. Postresuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest: clinical update and focus on targeted temperature management. *Anesthesiology* 2019; 131: 186–208.
6. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care.* 2018; 22(1): 150.
7. Nakstad ER, Stær-Jensen H, Wimmer H ym. Late awakening, prognostic factors and long-term outcome in out-of-hospital cardiac arrest -results of the prospective Norwegian Cardio-Respiratory Arrest Study (NORCAST). *Resuscitation.* 2020; 149: 170-179.
8. Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M ym. Neuron-specific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management: a multicenter study on 1053 patients. *Crit Care Med* 2017; 45: 1145–1151.
9. Stammet P, Collignon O, Hassager C ym. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 °C and 36 °C. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2104–2114.
10. Pfeifer R, Ferrari M, Börner A, ym. Serum concentration ofNSE and S-100b during LVAD in non-resuscitated patients. *Resuscitation.* 2008; 79(1): 46-53.
11. Esscher T, Steinholtz L, Bergh J, ym. Neurone specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax.* 1985; 40(2): 85-90.
12. Wihersaari L, Tiainen M, Skrifvars MB, ym. Usefulness of neuron specific enolase in prognostication after cardiac arrest: Impact of age and time to ROSC. *Resuscitation.* 2019; 139: 214-221.
13. Yuan A, Rao MV, Veeranna, ym. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9(4).
14. Varhaug KN, Torkildsen Ø, Myhr KM, ym. Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019; 10: 338.
15. Thebault S, Booth RA, Freedman MS. Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? *Biomedicines.* 2020; 8(11): 523.
16. Rana OR, Schröder JW, Baukloh JK, ym. Neurofilament light chain as an early and sensitive predictor of long-term neurological outcome in patients after cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2): 1322-7.
17. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, ym. Serum neurofilament light chain for prognosis of outcome after cardiac arrest. *JAMA Neurol* 2019; 76: 64–71.
18. Jakkula P, Pettila V, Skrifvars MB, ym. Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med* 2018; 44: 2091–2101.
19. Wihersaari L, Ashton NJ, Reinikainen M, ym. Neurofilament light as an outcome predictor after cardiac arrest: a post hoc analysis of the COMACARE trial. *Intensive Care Med.* 2021; 47(1): 39-48.
20. Hunziker S, Quinto A, Ramin-Wright M, ym. Serum neurofilament measurement improves clinical risk scores for outcome prediction after cardiac arrest: results of a prospective study. *Crit Care.* 2021; 25(1): 32.
21. Uphaus T, Bittner S, Gröschel S, ym. NfL (Neurofilament Light Chain) Levels as a Predictive Marker for Long-Term Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019; 50(11): 3077-3084.
22. Hviid CVB, Lauridsen SV, Gyldenholm T, ym. Plasma Neurofilament Light Chain Is Associated with Poor Functional Outcome and Mortality Rate After Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2020; 11(4): 671-677.
23. Shahim P, Politis A, van der Merwe A, ym. Neurofilament light as a biomarker in traumatic brain injury. *Neurology.* 2020; 95(6): e610-e622.