

Riikka Ajalin

NEUROINFLAMMAATION YHTEYS DOPAMINERGISTEN SOLUJEN DEGENERAATIOON
PARKINSONIN TAUDISSA: PET-TUTKIMUS [11C]-PBR28-MERKKIAINEELLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Riikka Ajalin

NEUROINFLAMMAATION YHTEYS DOPAMINERGISTEN SOLUJEN DEGENERAATIOON
PARKINSONIN TAUDISSA: PET-TUTKIMUS [11C]-PBR28-MERKKIAINEELLA

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Anna Brück

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

TIIVISTELMÄ

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin neurodegeneratiivinen sairaus. Taudissa aivojen dopamiinia tuottavat solut tuhoutuvat hitaasti, mutta solutuhon syytä ei täysin tunneta. Neuroinflammaatiolla eli aivojen tulehduksellisilla muutoksilla, kuten mikroglian aktivaatiolla, ajatellaan olevan merkittävä rooli dopaminergisten solujen tuhoutumisen taustalla. Tässä tutkimuksessa selvitettiin PET-kuvantamisen avulla mikroglian aktivaatiota Parkinsonin taudissa ja ensisijaisesti mikroglian aktivaation yhteyttä dopaminergisen toiminnan heikkenemiseen striatumin alueella.

Aineisto koostui 14 Parkinsonin tautia sairastavasta tutkittavasta. Tutkittaville tehtiin korkean resoluution positroniemissiotomografia eli HRRT-PET-kuvaus sekä [11C]-PBR28- että [18F]-FDOPA-merkkiaineilla. [11C]-PBR28 sitoutuu aktivoituneen mikroglian ilmentämään TSPO-proteiiniin ja kuvastaa neuroinflammaation määrää. [18F]-FDOPA puolestaan kulkeutuu dopaminergisten hermosolujen presynaptisiin hermopäätteisiin ja kuvastaa dopaminergista toimintaa aivoissa. [11C]-PBR28-kuvista määritettiin Loganin menetelmällä distribuutiovolyymit (Vt), joita käytettiin TSPO:n määrälliseen arviointiin. Dopaminergisen toiminnan arviointia varten [18F]-FDOPA-kuvista määritettiin Patlakin menetelmällä Ki-arvot, vertailualueena takaraivolohko. ROI (Regions of interest) -alueet määritettiin automaattisesti FreeSurfer-ohjelman avulla. Mikroglian aktivaation ja dopaminergisen toiminnan heikkenemisen välistä yhteyttä tarkasteltiin Spearmanin korrelaatiolla sekä testaamalla osittaiskorrelaatiokertoimet, kun TSPO-genotyyppi vaikutus oli vakioitu.

Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä [11C]-PBR28:n Vt- ja [18F]-FDOPA:n Ki-arvojen välillä putamenin tai n. caudatuksen alueilla. Tutkittavien painoindeksin ja [11C]-PBR28:n Vt-arvojen välillä sen sijaan havaittiin tilastollisesti merkitsevä käänteinen yhteys siten, että painoindeksin kasvaessa, Vt-arvot pienenevät. Kaiken kaikkiaan [11C]-PBR28-merkkiaineella tarkasteltuna ei vaikuttaisi siltä, että mikroglian aktivaation ja Parkinsonin taudin dopaminergisen järjestelmän toiminnan välillä olisi suoraviivainen yhteys striatumissa putamenin tai n. caudatuksen alueella.

Sisällys

1. JOHDANTO	1
1.1 Parkinsonin tauti	1
1.2 Parkinsonin taudin patofysiologia	1
1.3 Neuroinflammaatio Parkinsonin taudissa	2
1.3 PET-kuvantaminen Parkinsonin taudissa	3
2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESIT	4
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	4
3.1. Tutkimushenkilöt	4
3.2. Kuvantaminen	5
3.3 Tilastolliset testit	6
4. TULOKSET	7
5. POHDINTA	10
5.1 Tärkeimmät tulokset	10
5.2 Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet	12
5.3 Johtopäätökset	13
LÄHTEET	14
LIITE 1 UPDRS-Fin, III	17

1. JOHDANTO

1.1 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin neurodegeneratiivinen eli hermostoa rappeuttava sairaus Alzheimerin taudin jälkeen sekä Suomessa että muualla maailmassa. Parkinsonin tauti on parantumaton sairaus, joka etenee usein hitaasti. Taudin tyypillinen alkamisikä on 65–70 vuotta. Arviolta 0,5–1,5 % yli 60-vuotiaista sairastaa Parkinsonin tautia (Elbaz ym. 2016). Iän myötä yleisyys kasvaa, ja yli 80-vuotiaista Parkinsonin tautia sairastaa 1,5–2,5 %. Väestön ikääntymisen myötä Parkinsonin tautia sairastavien määrän odotetaan kaksinkertaistuvan vuoteen 2030 mennessä (Dorsey ym. 2007). Parkinsonliitto ry:n mukaan Suomessa Parkinsonin tautia sairastaa arviolta 14 000 ihmistä (2014). Tauti on jonkin verran yleisempi miehillä kuin naisilla.

Taudin tyypillisimmät motoriset oireet ovat lepo vapina (tremor), lihasjäykkyys (rigiditeetti) ja hidasliikkeisyys (bradykinesia). Lisäksi tautiin useimmiten liittyy tasapainovaikeutta. (Kalia ja Lang 2015.) Parkinsonin tautia sairastavan potilaan kliinisen tilan arviointia varten on kehitetty useita eri asteikoita. Yksi tunnetuimmista on Fahnin ja Eltonin 1987 kehittämä Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Opara ym. 2017). Motoristen oireiden vaikeusastetta voidaan arvioida erityisesti UPDRS-asteikon III osion avulla (liite 1).

1.2 Parkinsonin taudin patofysiologia

Parkinsonin taudissa aivojen tyviosassa sijaitsevan mustatumakkeen eli substantia nigran dopamiinia tuottavat hermosolut tuhoutuvat progressiivisesti. Solujen tuhoutumisen eli soludegeneraation myötä dopamiinitasot nigro-striataalisessa radastossa laskevat, mikä johtaa taudille tyypillisten motoristen oireiden ilmaantumiseen (Kaakkola ja Marttila 2015). Nigro-striataalinen radasto muodostaa hermoyhteyden substantia nigran ja striatum välille. Striatum on tyvitumakerakenne, joka voidaan jakaa aivokuorukkaan eli putameniin ja häntätumakkeeseen eli nucleus caudatus (n. caudatus). Putamen ja n. caudatus ovat tärkeä osa liikkeiden ja tonuksen säätelyjärjestelmää. (Soinila 2015.)

Dopamiinia tuottavat solut tuhoutuvat yleensä hitaasti, ja näkyviä oireita edeltää pitkä piilevä vaihe. Tauti voi alkaa jopa 12-14 vuotta ennen motorisia oireita ja diagnoosia (Postuma ym. 2012). Syitä solujen tuhoutumiselle ei täysin tunneta. Tämän vuoksi tautia ei osata todeta etukäteen eikä sen puhkeamista toistaiseksi voida estää. On kuitenkin olemassa näyttöä, että aivojen tulehdusreaktiolla eli neuroinflammaatiolla olisi merkittävä rooli Parkinsonin taudin patologiassa (Tansey ja Goldberg 2010).

1.3 Neuroinflammaatio Parkinsonin taudissa

Neuroinflammaatiolla tarkoitetaan muun muassa mikroglian, aivojen immuunipuolustussolujen, aktivoitumista. Mikroglia-solut pyrkivät ylläpitämään aivokudoksen sisäistä tasapainoa sekä hillitsemällä että voimistamalla tulehdusreaktioita useiden eri välittäjäaineiden avulla. Neuroinflammaatio on lukuisissa erilaisissa tutkimuksissa liitetty Parkinsonin tautiin. Toistaiseksi on epäselvää, onko neuroinflammaatio suoraan osallisena taudin etiologiassa vai kuvastavatko tulehdukselliset muutokset taudin seurauksia. (Gelders ym. 2018.)

Parkinsonin tautia sairastaneiden post mortem -tutkimuksissa on todettu neuroinflammaation lisääntymistä substantia nigra ja striatum-alueilla sekä aivo-selkäydinnesteessä (McGeer ym. 1988, Mogi ym. 1994, 1995, 1996). *In vivo* neuroinflammaation merkkejä on tutkittu aivo-selkäydinnesteestä ja verestä, ja todettu Parkinsonin tautia sairastavilla verokiväestöä korkeampia määriä tulehduksellisia välittäjäaineita ja aktivoituneita immuunipuolustussoluja (Blum-Degen ym. 1995, Brodacki ym. 2008, Nicoletti ym. 2011). On olemassa myös epidemiologisia tutkimuksia, joissa tulehduskipulääkkeiden runsas käyttö on liitetty Parkinsonin taudin riskin pienenemiseen, mikä osaltaan tukee neuroinflammaation merkitystä taudin synnyssä (Chen ym. 2003, Bower ym. 2006). Eläintutkimuksissa on saatu näyttöä, että neuroinflammaatio johtaisi dopaminergisten solujen tuhoutumiseen. Vaikuttaisi kuitenkin siltä, että mikroglia-solujen ilmiänsä muuttuminen tulehdusta hillitsevästä tulehdusta ylläpitäväksi on tärkeässä osassa solutuhon jatkumisessa, eikä niinkään neuroinflammaation määrän lisääntyminen. (Joers ym. 2017.)

1.3 PET-kuvantaminen Parkinsonin taudissa

Positroniemissiotomografia (PET) on isotooppikuvausmenetelmä, jossa käytetään radioisotoopilla leimattuja tutkimusmerkkiaineita. PET on funktionaalista kuvantamista, joka antaa tietoa kudoksen tai elimen fysiologiasta. Se kertoo esimerkiksi tutkittavan aineen aineenvaihdunnasta elimistössä, kertymisestä tutkittavana olevaan elimeen tai molekyyllitason vuorovaikutuksista elimessä. (Fornell 2016.) PET-kuvantamiseen voidaan yhdistää myös muita kuvantamismenetelmiä, jolloin puhutaan niin sanotusta hybridikuvantamisesta. Yhdistämällä PET-kuvantamiseen tietokonetomografiakuvaus (TT) tai magneettikuvaus (MRI) saadaan tietoa myös tutkittavana olevan kohteen anatomiasta (Ehman ym. 2017).

[18F]-FDOPA on PET-merkkiaine, joka kulkeutuu dopaminergisten hermosolujen presynaptisiin hermopäätteisiin. Sen on todettu korreloivan positiivisesti dopamiinia tuottavien neuronien lukumäärään substantia nigraassa, ja sitä on pitkään käytetty osoittamaan dopaminergisen toiminnan laskua esimerkiksi Parkinsonin taudissa. Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on todettu merkitsevästi vähemmän [18F]-FDOPA-kertymää striatumissa kuin verrokkiväestöllä. (Leenders ym. 1986, Jokinen ym. 2009).

Mikroglial aktivaatiota ja sitä kautta neuroinflammaatiota voidaan myös arvioida aivojen PET-kuvantamisella. Aivojen mikroglia-solut ilmentävät TSPO-nimistä proteiinia (translocator protein). Terveessä aivokudoksessa TSPO:n ekspressio on verrattain vähäistä, mutta aktivoituneessa mikrogliaassa sen sijaan merkittävästi koholla. (Venneti ym. 2006, Papadopoulos ym. 2006). [11C]-PK11195 on PET-merkkiaine, joka sitoutuu TSPO-reseptoriin ja jota on pitkään käytetty neuroinflammaation tutkimiseen (Dupont ym. 2017). Parkinsonin tautia sairastavilla on todettu merkitsevästi enemmän TSPO-sitoutumista sekä substantia nigraassa että putamenissa ja myös muilla tyvitumakealueilla, aivosillassa ja otsa- ja ohimolohkoissa, mutta seurantatutkimuksissa neuroinflammaation ei ole kuitenkaan todettu lisääntyvän merkitsevästi (Gerhard ym. 2006, Iannaccone ym. 2013).

[11C]-PK11195-merkkiaineella on kuitenkin paljon rajoituksia, kuten runsaasti epäspesifistä sitoutumista. Tämän vuoksi on kehitetty uudempia, niin sanottuja toisen polven TSPO-PET-merkkiaineita, joilla on vähemmän epäspesifistä sitoutumista ja parempi hyötyosuus. Toisen

polven merkkiaineiden TSPO-sitoutumiseen tiedetään liittyvän geneettinen polymorfismi rs6971. Polymorfismin seurauksena TSPO-proteiinit ilmentävät joko niin sanottuja korkean tai matalan affiniteetin sitoutumiskohtia, tai näitä molempia. Jotta TSPO-kuvantaminen olisi luotettavampaa, polymorfismi voidaan tutkia geenitestillä, ja jakaa tutkittavat siten HAB (high affinity binding, voimakas sitoutuminen), LAB (low affinity binding, heikko sitoutuminen) ja MAB (mixed affinity binding, sekamuotoinen sitoutuminen) -ryhmiin genotyypin mukaan. (Albrecht 2016, Alam 2017.) [11C]-PBR28 on toisen polven TSPO-PET-merkkiaine.

2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESIT

Tässä tutkimuksessa oli tarkoitus selvittää PET-kuvantamisen avulla neuroinflammaation esiintymistä Parkinsonin taudissa sekä neuroinflammaation ja dopaminergisen toiminnan välistä yhteyttä. Tutkimuksessa selvitettiin neuroinflammaation esiintymistä [11C]-PBR28-merkkiaineella mitattuna ja [11C]-PBR28 sitoutumisen yhteyttä [18F]-FDOPA-kertymään, motorisiin oireisiin ja taudin kestoon. Lisäksi tarkasteltiin TSPO-polymorfismin vaikutusta ja korreloivatko tutkittavien ikä, sukupuoli, painoindeksi tai apolipoproteiini E (apoE) -geenin e4-alleeli neuroinflammaation määrään. Koska dopaminergisen toiminnan heikkenemistä tapahtuu erityisesti striatumissa putamenin ja n. caudatusalueilla, olivat ne erityisen mielenkiinnon kohteina.

Neuroinflammaation PET-kuvantamisella on merkitystä kehitettäessä Parkinsonin tautiin uusia hoitoja, joilla voitaisiin hidastaa taudin etenemistä, ja potentiaalisten anti-inflammatoristen hoitojen tehon seurannassa.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1. Tutkimushenkilöt

Tutkimukseen rekrytoitiin Parkinsonin tautia sairastavia 50–80-vuotiaita miehiä ja naisia. Ennen kuvantamistutkimuksia tutkittaville tehtiin TSPO-genotyypin määrittäminen ja LAB-genotyypin henkilöt poissuljettiin tutkimuksesta. Muina tärkeimpinä poissulkukriteereinä olivat merkittävät muut neurologiset sairaudet kuin Parkinsonin tauti, merkittävät psykiatriset

sairaudet, sairastettu aivohalvaus, MRI-kuvassa todettavat kliinisesti merkittävät muutokset, vasta-aiheet MRI-kuvaukseen ja aiempi osallistuminen merkittävää säderasitusta aiheuttaneisiin tieteellisiin tutkimuksiin.

Tutkimus suoritettiin Maailman Lääkäriliiton Helsingin julistuksen säädösten mukaisesti (World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects) ja noudattaen hyvää kliinistä tutkimustapaa (Good Clinical Practise, GCP). Tutkittavat allekirjoittivat Helsingin julistuksen säädösten mukaisen suostumuksen.

Aineisto koostui 14 Parkinsonin tautia sairastavasta tutkittavasta, joiden demografisia ja kliinisiä tietoja on esitetty tarkemmin taulukossa 1. Tutkittavista 4 oli naisia ja 10 miehiä. Tutkittavat olivat 53–76-vuotiaita, taudin kesto oli 3–20 vuotta ja painoindeksi oli 19,4–43,8. Tutkittavista 10 oli TSPO-genotyypiltään HAB ja 4 oli MAB. Tutkittavista 7:llä oli apoE-geenin e4-alleeli (genotyyppi e3/e4) ja 7:llä sitä ei ollut (6 oli genotyyppiä e3/e3 ja 1 genotyyppiä e2/e3). Kaikille tutkittaville tehtiin myös UPDRS-asteikon III osio, jonka avulla määritettiin motoristen oireiden vaikeusaste ja kumpi puoli tutkittavilla oli oireisempi. Tutkittavat aivoalueet jaettiin jokaisen tutkittavan kohdalla oireisemmän puolen perusteella ipsilateraaliin (samanpuoleinen) ja kontralateraalisiin (vastakkainen) puoliin. UPDRS-pisteiden jakauma oli 13–43 pistettä.

Tutkimushenkilöiden määrä (miehet/naiset)	10/4
Ikä (vuosia), vaihteluväli	53–76
Ikä, keskiarvo ± SD	64,9 ± 6,4
BMI, vaihteluväli	19,4–43,8
BMI, keskiarvo ± SD	26,6 ± 6,1
Taudin kesto (vuosia), vaihteluväli	3–20
Taudin kesto, keskiarvo ± SD	9,6 ± 5,4
UPDRS, vaihteluväli	13–43
UPDRS, keskiarvo ± SD	26,6 ± 8,6
TSPO (HAB/MAB)	10/4

Taulukko 1. Tutkimushenkilöiden demografisia ja kliinisiä tietoja.

3.2. Kuvantaminen

Kaikki kuvaukset suoritettiin Turun PET-keskuksessa maaliskuun 2014 ja joulukuun 2015 välisenä aikana. Tutkittaville tehtiin aivojen 3T MRI ja korkean resoluution

positroniemissiotomografia eli HRRT-PET-kuvaus sekä [18F]-FDOPA- että [11C]-PBR28-merkkiaineilla. MRI-kuvausta käytettiin rakenteellisten poikkeavuuksien poissulussa ja apuna PET-kuvien analytiikassa. [18F]-FDOPA- ja [11C]-PBR28-kuvantamisia varten tutkittaville asetettiin kanyyli kyynärlaskimoon merkkiaineen antamista varten. [11C]-PBR28-kuvauksessa lisäksi anestesia lääkäri asetti valtimokanyylin toisen käden rannevaltimeen kuvauksen aikaisten verinäytteiden ottamista varten. Näytteitä käytettiin apuna PET-kuvien analytiikassa. [18F]-FDOPA-kuvauksessa tutkittavat saivat esilääkkeenä 150mg karbidopaa suun kautta 60 minuuttia ennen merkkiaineen antamista PET-kuvien laadun parantamiseksi. Molemmissa PET-kuvauksissa suoritettiin ensin 6 minuutin transmissiokuvaus, jonka jälkeen annettiin merkkiaine (180MBq [18F]-FDOPA/ 400MBq [11C]-PBR28) ja aloitettiin 90 minuutin dynaaminen kuvaus. Lisäksi PET-kuvauksissa käytettiin yksilöllisesti muotoiltuja päätukia minimoimaan pään liikkeitä kuvausten aikana. [11C]-PBR28 ja [18F]-FDOPA-kuvaukset tehtiin eri päivinä.

[11C]-PBR28-kuvista määritettiin distribuutiiovolyymit (Vt) Loganin menetelmällä. Distribuutiiovolyymeja käytettiin TSPO:n määrälliseen arviointiin. [18F]-FDOPA-kuvista määritettiin Ki-arvot, jotka kuvastavat presynaptista dopaminergista toimintaa hermosoluissa. Vertailualueena käytettiin yleisesti käytettyä takaraivolohkoa. ROI (Regions of interest) -alueet määritettiin automaattisesti FreeSurfer-ohjelman avulla MRI-kuviin perustuen. MRI-kuvat sovitettiin yhteen PET-kuvien kanssa.

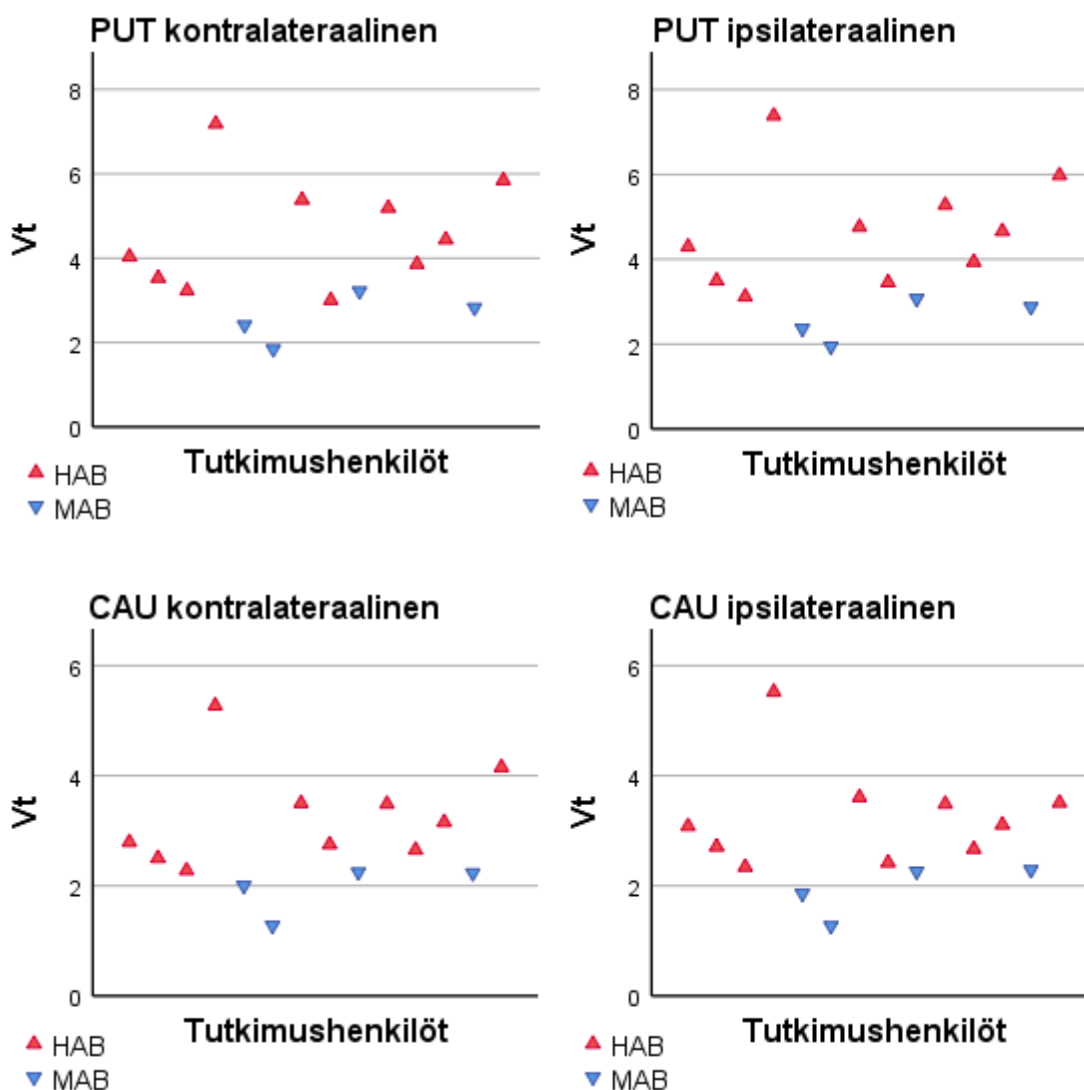
3.3 Tilastolliset testit

Tilastolliset testit tehtiin IBM SPSS statistics -tilasto-ohjelmalla (versio 25). TSPO-polymorfismin vaikutus Vt-arvoihin testattiin Mann-Whitneyn U-testillä. Mann-Whitneyn U-testiä käytettiin myös arvioimaan sukupuolen ja ApoE-geenin e4-alleelin (ApoE4) vaikutuksia Vt-arvoihin. Ki-arvojen ja Vt-arvojen välistä yhteyttä tutkittiin Spearmanin korrelaatiolla. Spearmanin korrelaatiolla tutkittiin myös iän, painoindeksin, taudin keston ja UPDRS-pisteiden yhteyttä Vt-arvoihin. Lisäksi testattiin osittaiskorrelaatiokertoimet, kun TSPO:n vaikutus oli vakioitu. Vaihtoehtoisesti tehtiin myös lineaarinen regressioanalyysi, jossa TSPO oli vakioivana tekijänä, Vt-arvot olivat vastemuuttujina, ja ikä, painoindeksi, taudin kesto ja UPDRS-pisteet yksitellen selittävänä tekijänä. Kontra- ja ipsilateraalisia puolia vertailtiin

Wilcoxon merkittyjen sijalukujen testillä. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi kaikissa testeissä asetettiin $p < 0,05$.

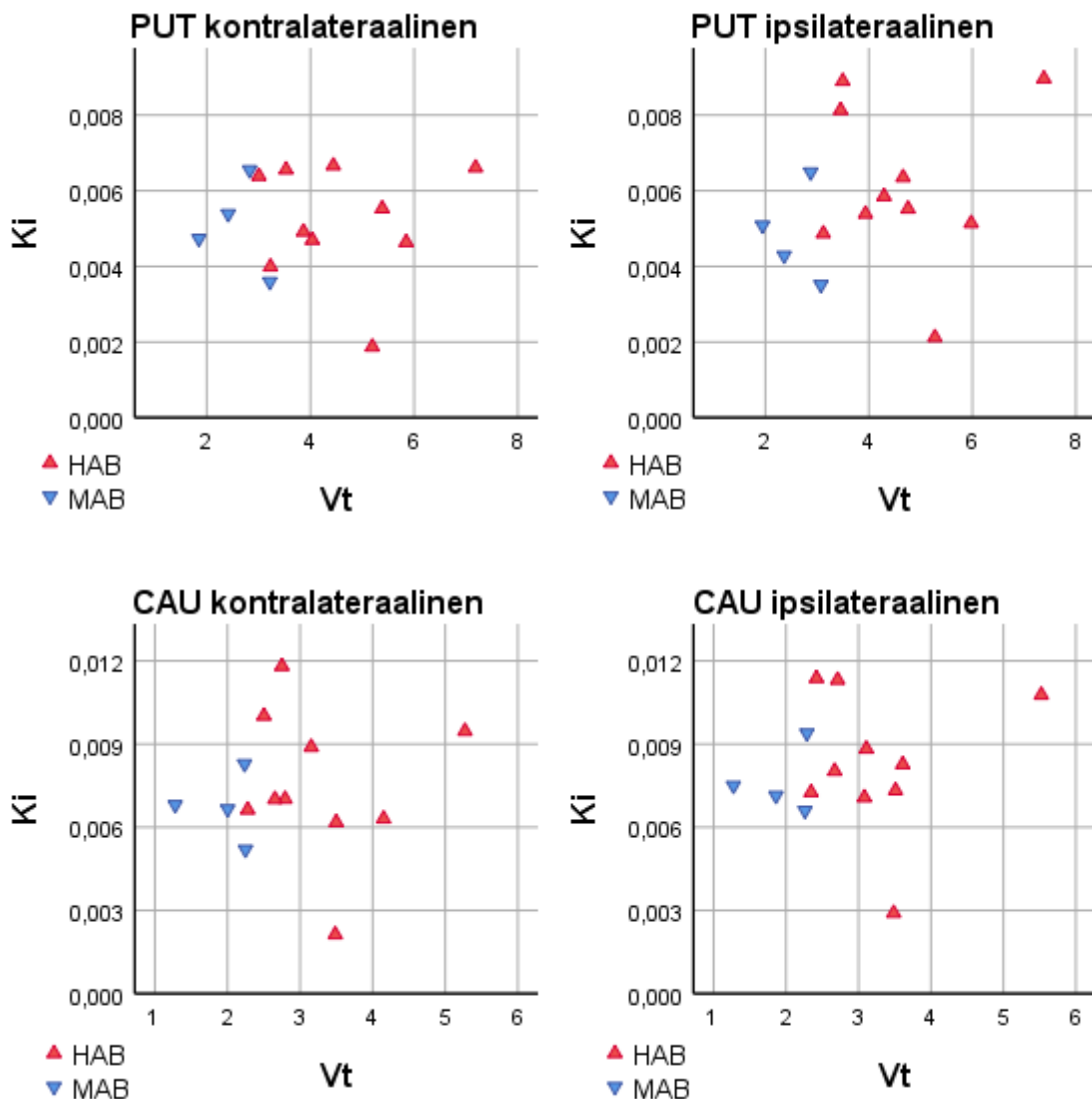
4. TULOKSET

Testeissä todettiin, että TSPO-genotyyppi vaikutti [11C]-PBR28:n sitoutumiseen ja V_t -arvoihin. Sitoutuminen oli tilastollisesti merkitsevästi voimakkaampaa HAB- kuin MAB-ryhmässä sekä putamenissa kontra- ($p = 0,004$) ja ipsilateraalisesti ($p = 0,002$) että n. caudatuksessa kontra- ($p = 0,002$) ja ipsilateraalisesti ($p = 0,002$; kuva 1). Tämä otettiin huomioon muissa testeissä vakioimalla TSPO-vaikutus.



Kuva 1. [11C]-PBR28:n distribuutiovolyymit (V_t) putamenin (PUT) ja n. caudatuksen (CAU) alueilla. HAB = high-affinity binder, MAB = mixed-affinity binder.

[11C]-PBR28:n Vt- ja [18F]-FDOPA:n Ki-arvojen välillä ei havaittu yhteyttä putamenin tai n. caudatuksen alueilla (kuva 2, taulukko 1). [11C]-PBR28:n Vt-arvoissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kontra- ja ipsilateraalisten puolten välillä putamenissa ($p = 0,245$) eikä n. caudatuksessa ($p = 0,551$). [18F]-FDOPA:n Ki-arvot olivat tilastollisesti merkitsevästi alhaisempia kontralateraalisella puolella sekä putamenissa ($p = 0,048$) että n. caudatuksessa ($p = 0,003$).



Kuva 2. [11C]-PBR28:n Vt-arvojen ja [18F]-FDOPA:n Ki-arvojen välinen korrelaatio putamenin (PUT) ja n. caudatuksen (CAU) alueilla. HAB = high-affinity binder, MAB = mixed-affinity binder.

Taulukko 1. [11C]-PBR28:n Vt-arvojen ja [18F]-FDOPA:n Ki-arvojen väliset osittaiskorrelaatiokertoimet ja p-arvot putamenin (PUT) ja n. caudatuksen (CAU) alueilla.

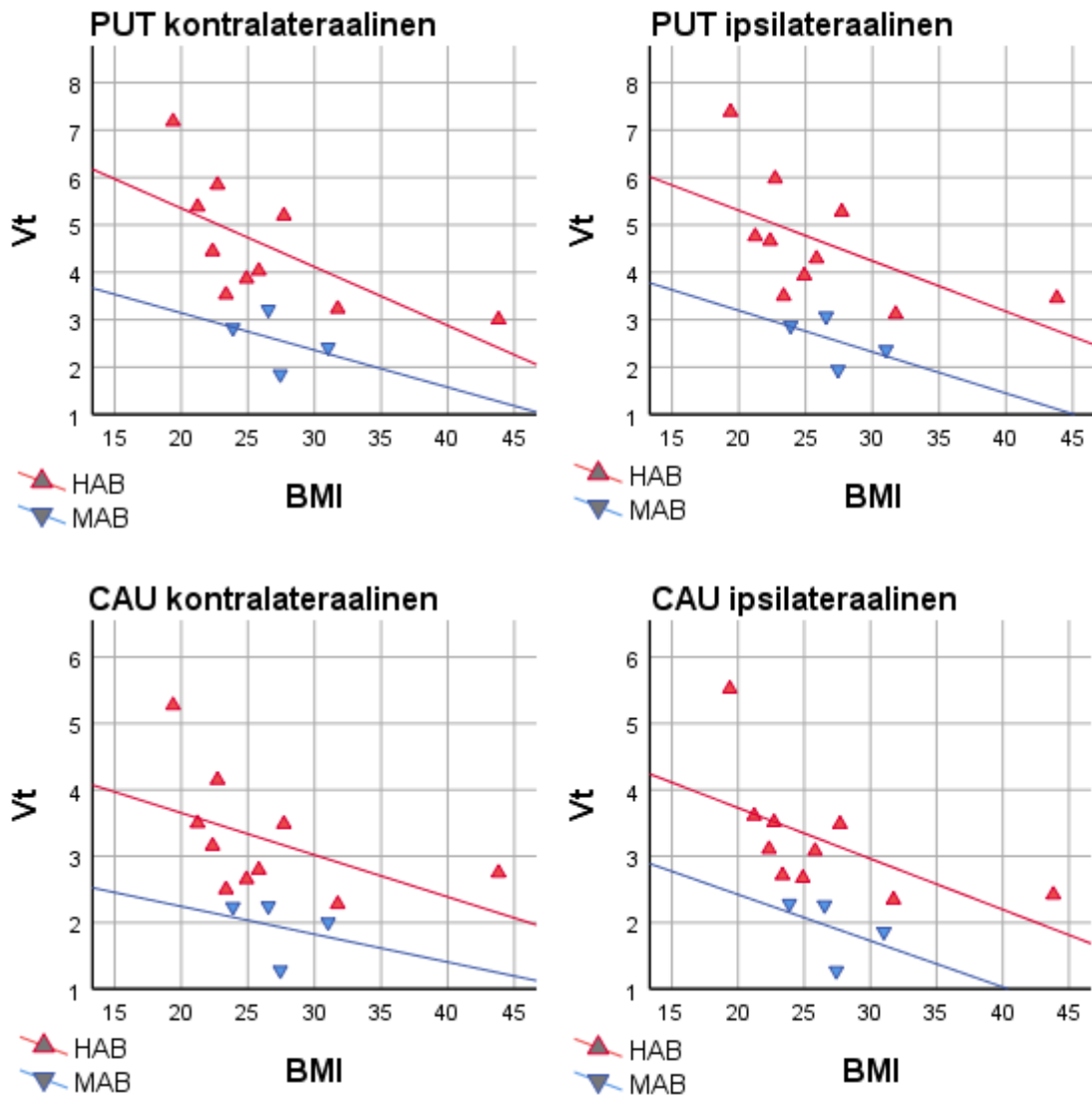
	Ki PUT kontra	Ki PUT ipsi	Ki CAU kontra	Ki CAU ipsi
Vt PUT kontra	-0,028; p = 0,927	-0,037; p = 0,904	-	-
Vt PUT ipsi	0,009; p = 0,978	0,024; p = 0,937	-	-
Vt CAU kontra	-	-	-0,067; p = 0,827	0,045; p = 0,885
Vt CAU ipsi	-	-	-0,065; p = 0,832	0,069; p = 0,824

Painoindeksin ja [11C]-PBR28:n Vt-arvojen välillä havaittiin negatiivinen korrelaatio, joka oli tilastollisesti merkitsevä kontra- ja ipsilateraalissa putamenissa ja ipsilateraalissa n. caudatuksessa (kuva 3). Ikä, taudin kesto tai UPDRS-pisteet sen sijaan eivät korreloineet Vt-arvojen kanssa tilastollisesti merkitsevästi. Vt-arvojen ja painoindeksin, iän, taudin keston sekä UPDRS-pisteiden väliset osittaiskorrelaatiokertoimet ja p-arvot on kuvattu taulukossa 2.

Sukupuoli ei vaikuttanut Vt-arvoihin putamenissa kontra- (p = 0,945) tai ipsilateraalisesti (p = 1,000) eikä n. caudatuksessa kontra- (p = 0,753) tai ipsilateraalisesti (p = 1,000). Myöskään ApoE4 ei vaikuttanut Vt-arvoihin putamenissa kontra- (p = 0,383) tai ipsilateraalisesti (p = 0,383) eikä n. caudatuksessa kontra- (p = 0,535) tai ipsilateraalisesti (p = 0,535).

Taulukko 2. [11C]-PBR28:n Vt-arvojen ja painoindeksin (BMI, body mass index), iän, taudin keston ja UPDRS-pisteiden väliset osittaiskorrelaatiokertoimet ja p-arvot putamenin (PUT) ja n. caudatuksen (CAU) alueilla. *p < 0,05

	PUT kontra	PUT ipsi	CAU kontra	CAU ipsi
BMI	-0,648; p = 0,017*	-0,573; p = 0,040*	-0,481; p = 0,096	-0,579; p = 0,038*
Ikä	0,337; p = 0,261	0,401; p = 0,175	0,388; p = 0,190	0,293; p = 0,332
Taudin kesto	-0,446; p = 0,126	-0,432; p = 0,140	-0,462; p = 0,112	-0,516; p = 0,071
UPDRS	0,149; p = 0,626	0,100; p = 0,744	0,039; p = 0,900	0,046; p = 0,882



Kuva 3. [11C]-PBR28:n distribuutiovolyymien (Vt) ja painoindeksin (BMI, body mass index) välinen korrelaatio putamenin (PUT) ja n. caudatusen (CAU) alueilla. HAB = high-affinity binder, MAB = mixed-affinity binder.

5. POHDINTA

5.1 Tärkeimmät tulokset

Aivojen tulehduksellisten tapahtumien, kuten mikroglia-aktivaation, uskotaan olevan olennaista Parkinsonin taudin patologiassa. Parkinsonin tautia sairastaneiden aikaisemmista TSPO-PET-tutkimuksista on kuitenkin saatu ristiriitaisia tuloksia. Tässä tutkimuksessa 14 Parkinsonin tautia sairastavaa tutkittavaa kuvattiin varsin uudella [11C]-PBR28-merkkiaineella, joka on toisen polven TSPO-PET-merkkiaine. Tulokset vahvistivat TSPO-

genotyypin jo entuudestaan tunnetun vaikutuksen [11C]-PBR28:n sitoutumiseen, mutta tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä mikroglian aktivaation ja dopaminergisen toiminnan heikkenemisen välillä ei striatumin alueella havaittu.

Dopaminergisen toiminnan kuvaamiseen käytettiin [18F]-FDOPA-merkkiainetta. Entuudestaan tiedetään, että dopaminergisen toiminnan heikkeneminen putamenissa ja n. caudatuksessa on voimakkaampaa kontralateraalaisella kuin ipsilateraalaisella puolella (Leenders ym. 1990, Sawle ym. 1993), mikä vahvistui myös tässä tutkimuksessa. Riippumatta siitä, että [18F]-FDOPA:lla kuvattuna dopaminerginen toiminta oli tilastollisesti merkitsevästi voimakkaammin heikentynyt kontralateraalaisella puolella, ei [11C]-PBR28:n sitoutumisessa havaittu merkitseviä eroja puolten välillä putamenissa tai n. caudatuksessa. Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei havaittu myöskään dopaminergisen toiminnan heikkenemisen ja mikroglian aktivaation välillä.

Tulokset tukevat toisen [11C]-PBR28-merkkiaineella tehdyn tuoreen tutkimuksen löydöksiä (Varnäs ym. 2019). Tutkimuksessa dopaminergista toimintaa kuvattiin [18F]-FE-PE2I-merkkiaineen avulla eikä yhteyttä mikroglian aktivaatioon havaittu. Aiemmissä tutkimuksissa, joissa dopaminergista toimintaa on verrattu mikroglian aktivaatioon [11C]-PK11195-merkkiaineen avulla, on TSPO-sitoutumisen keskiaivoissa havaittu korreloivan käänteisesti dopaminergiseen toimintaan putamenissa taudin lievässä alkuvaiheessa, mutta ei enää vaikeammin sairailta (Ouchi ym. 2005, Gerhard ym. 2006). On mahdollista, että TSPO-sitoutuminen korreloi dopaminergiseen degeneraatioon nimenomaan taudin alkuvaiheilla.

Painoindeksin ja mikroglian aktivaation välillä havaittiin negatiivinen korrelaatio. Aikaisemmat TSPO-PET-tutkimukset ovat osoittaneet kohtalaisen suurta yksilöiden välistä vaihtelua TSPO-sitoutumisessa siitä huolimatta, että polymorfismi on otettu huomioon (Owen ym. 2012, Collste 2016). Täysin ei tiedetä, mitkä tekijät tähän TSPO-sitoutumisen vaihteluun vaikuttavat. Esimerkiksi tutkimustulokset sukupuolen ja iän vaikutuksista ovat olleet epä johdonmukaisia (Suridjan ym. 2014, Collste ym. 2017, Paul ym. 2018). *In vivo* PET-tutkimusten yksi suurimmista heikkouksista on kuitenkin se, että otokoot ovat usein melko pieniä, mikä vaikeuttaa tilastollisesti merkitsevien yhteyksien selvittämistä ja selittää varmasti osan tulosten ristiriitaisuudesta. Voi kuitenkin olla, että biologiset tekijät ovat merkittävässä roolissa selittämässä TSPO-sitoutumisen määrän vaihteluita eri tutkimusten välillä. Tämän

tutkimuksen mukaan painoindeksillä olisi vaikutusta [11C]-PBR28 käyttäytymiseen ja TSPO-sitoutumiseen. Tulosten mukaan TSPO-sitoutuminen laskee, kun painoindeksi kasvaa. Tiedetään kuitenkin, että on olemassa myös lukuisia kehon omia yhdisteitä, jotka pystyvät sitoutumaan TSPO-proteiineihin (Papadopoulos ym. 2006). Kolesteroli on esimerkiksi tällainen yhdiste. Ylipainoisilla, joiden painoindeksi on korkea, on tyypillisesti myös korkeammat veren kolesterolitasot (Després ym. 1990), mikä saattaa häiritä TSPO-PET-merkkiaineiden sitoutumista ja osaltaan selittää löydöstä.

5.2 Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet

Pienestä aineistosta johtuen tulokset eivät ole välttämättä täysin luotettavia ja toisaalta osa tilastollisesti merkitsevistä tuloksista saattaa jäädä piiloon. Tilastollisten testien vahvuuksia heikensi myös se, että MAB-ryhmässä oli vain neljä tutkittavaa, jolloin ei voida luottaa normaalijakaumaoletuksiin ja testit piti tehdä nonparametrisesti. TSPO-polymorfismin vaikutus ja vinot jakaumat otettiin kuitenkin huomioon. Lisäksi tutkimushenkilöistä naisia oli vain neljä, joten sukupuolivertailut eivät olleet luotettavia.

Tutkimuksen yhtenä vahvuutena voidaan pitää [18F]-FDOPA-merkkiaineen käyttöä. [18F]-FDOPA on hyvin tunnettu ja yleisesti Parkinsonin taudin kuvantamisessa käytetty PET-merkkiaine, jonka avulla pystyttiin myös todentamaan tutkittavien Parkinsonin taudin diagnoosi. Näin ollen varmistuttiin, että tutkimusaineistossa ei ole mukana niin sanottuja SWEDD (scan without evidence of dopaminergic deficit) –tutkittavia.

Tutkimuksessa tarkasteltiin [11C]-PBR28- ja [18F]-FDOPA-merkkiaineilla neuroinflammaation ja dopaminergisen järjestelmän toiminnan yhteyttä Parkinsonin taudissa, mitä ei vastaavanlaisesti ole aikaisemmin tutkittu. Tarkastelun kohteena oli striatum, koska se on merkittävä alue Parkinsonin taudin dopaminergisessä patologiassa. Olisi kuitenkin mielenkiintoista saada tietoa neuroinflammaation esiintymisestä myös muilla aivoalueilla Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, esimerkiksi substantia nigra tai aivokuorten alueella. Voi olla mahdollista, että neuroinflammaatio vaikuttaa taudin patologiaan ja taudin eri ilmentymismuotoihin ja oireisiin muiden aivoalueiden kuin striatumin kautta.

Tutkimusaineistossa ApoE4:n esiintyminen oli jakautunut tasaisesti tutkimushenkilöiden välillä, mikä toi lisävahvuutta tilastollisiin testeihin, vaikka otanta olikin pieni. Tämän tutkimuksen tulosten mukaan ApoE4 ei vaikuta neuroinflammaation esiintymiseen striatumissa Parkinsonin tautia sairastavilla. ApoE4:n tiedetään olevan merkittävä geneettinen riskitekijä Alzheimerin taudissa ja on olemassa näyttöä, että ApoE4:llä voisi olla tulehdusta voimistavaa vaikutusta, joka pahentaisi neuroinflammaatiota Alzheimerin tautia sairastavilla (Kim ym. 2009). ApoE4 saattaa olla riskitekijänä myös Parkinsonin taudissa (Li ym. 2018). ApoE4 on liitetty erityisesti demencian ja muiden Alzheimerin taudille tyypillisten piirteiden esiintymiseen Parkinsonin taudissa (Monsell ym. 2014). Saattaa olla, että ApoE4:llä on yhteys neuroinflammaation esiintymiseen muilla aivoaluilla kuin striatumissa.

5.3 Johtopäätökset

Neuroinflammaation PET-kuvantaminen on toistaiseksi keskittynyt lähinnä vain TSPO:n arviointiin. Sen vuoksi muiden neuroinflammaatiota kuvastavien biomarkkereiden tunnistaminen ja uusien kuvantamistekniikoiden ja merkkiaineiden kehittäminen olisi hyödyllistä ja voisi tuoda lisää tietoa tulehduksellisista muutoksista aivoissa TSPO-kuvantamisen rinnalla. Tulehdusreaktioiden monimuotoisuus tuo vielä omat haasteensa neuroinflammaation tutkimiseen ja ymmärtämiseen. Tulehdusreaktioilla on hyviäkin, aivoja suojaavia, puolia ja on mahdollista, että neuroinflammaatio on alkuun pääasiallisesti hyödyllinen puolustusmekanismi, joka jossakin vaiheessa muuttuu tuhoisaksi ja kontrolloimattomaksi pitkäaikaiseksi reaktioksi.

Tämän ja aikaisempien tutkimusten valossa vaikuttaisi siltä, että dopaminergisen järjestelmän heikkenemisen ja mikroglian aktivaation välillä ei ole suoraviivaista yhteyttä. Sen sijaan voisi olla mahdollista, että mikroglian aktivaatio tapahtuu suurilta osin jo taudin alkuvaiheilla pysyen sen jälkeen verrattain vakaana taudin kuluessa. Jatkossa tutkimukset isommilla aineistoilla, kehittyneemmillä PET-merkkiaineilla ja Parkinsonin taudin eri vaiheissa olevilla tutkittavilla ovat tarpeen neuroinflammaation tarkemman merkityksen selvittämiseksi Parkinsonin taudissa.

LÄHTEET

Alam, M. M., Lee, J., Lee, S. Y. Recent Progress in the Development of TSPO PET Ligands for Neuroinflammation Imaging in Neurological Diseases. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Dec; 51(4): 283–296.

Albrecht, D., Granziera, C., Hooker, J., Loggia, M. In Vivo Imaging of Human Neuroinflammation. *ACS Chem Neurosci*. 2016 Apr 20; 7(4): 470–483.

Blum-Degen, D., Müller, T., Kuhn, W., Gerlach, M., Przuntek, H., Riederer, P. Interleukin-1 β and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett*. 1995; 202(1-2): 17–20.

Bower, J. H., Maraganore, D. M., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., Rocca, W. A. Immunologic diseases, anti-inflammatory drugs, and Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2006; 67: 494–496.

Brodacki, B., Staszewski, J., Toczyłowska, B., Kozłowska, E., Drela, N., Chalimoniuk, M., Stepień, A. Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. *Neurosci Lett*. 2008; 441(2): 158–162.

Chen, H., Zhang, S. M., Hernan, M. A., Schwarzschild, M. A., Willett, W. C., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Ascherio, A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1059–1064.

Collste, K., Forsberg, A., Varrone, A., Amini, N., Aeinehband, S., Yakushev, I., Halldin, C., Farde, L., Cervenka, S. Test-retest reproducibility of [(11)C]PBR28 binding to TSPO in healthy control subjects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan; 43(1): 173–183.

Collste, K., Plavén-Sigray, P., Fatouros-Bergman, H., Victorsson, P., Schain, M., Forsberg, A., Amini, N., Aeinehband, S.; Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) consortium, Erhardt, S., Halldin, C., Flyckt, L., Farde, L., Cervenka, S. Lower levels of the glial cell marker TSPO in drug-naive first-episode psychosis patients as measured using PET and [11C]PBR28. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 850–856.

Després, J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A., Bouchard, C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990 Jul-Aug; 10(4): 497–511.

Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., Tanner, C. M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68(5): 384–6.

Dupont, A. C., Largeau, B., Santiago Ribeiro, M. J., Guilloteau, D., Tronel, C., Arlicot, N. Translocator Protein-18 kDa (TSPO) Positron Emission Tomography (PET) Imaging and Its Clinical Impact in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 7; 18(4): 785.

Ehman, E. C., Johnson, G. B., Villanueva-Meyer, J. E., Cha, S., Leynes, A., Larson, P., Hope, T. A. PET/MRI: Where Might It Replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging*. 2017 Nov; 46(5): 1247–1262.

Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S., Moisan, F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2016 Jan; 172(1): 14–26.

Fornell, D. What is PET Imaging? The basics of positron emission tomography (PET) nuclear imaging explained. *Imaging Technology News*. 2016 Jul 26.

Gelders, G., Baekelandt, V., Van der Perren, A. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Immunol Res*. 2018 Apr 16; 2018: 4784268.

Gerhard, A., Pavese, N., Hotton, G., Turkheimer, F., Es, M., Hammers, A., Eggert, K., Oertel, W., Banati, RB., Brooks, DJ. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2006 Feb; 21(2): 404–12.

Iannaccone, S., Cerami, C., Alessio, M., Garibotto, V., Panzacchi, A., Olivieri, S., Gelsomino, G., Moresco, RM., Perani, D. In vivo microglia activation in very early dementia with Lewy bodies, comparison with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Jan; 19(1): 47–52.

Joers, V., Tansey, M. G., Mulas, G., Carta, A. R. Microglial phenotypes in Parkinson's disease and animal models of the disease. *Prog Neurobiol*. 2017 Aug; 155: 57–75.

Jokinen, P., Helenius, H., Rauhala, E., Brück, A., Eskola, O., Rinne, J. O. Simple ratio analysis of 18F-fluorodopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls. *J Nucl Med*. 2009 Jun; 50(6): 893–899.

Kaakkola, S., Marttila R. Parkinsonismi ja Parkinsonin tauti. Kirjassa Soinila, S., Kaste, M. toim. *Neurologia*. Duodecim, Helsinki. 2015.

Kalia, L. V., Lang, A. E. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015; 386: 896–912.

Kim, J., Basak, J. M., Holtzman, D. M. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2009 August 13; 63(3): 287–303.

Kouli, A., Torsney, K., Kuan, W. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. Kirjassa Stoker, T., Greenland, J. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications. 2018. S. 3–26.

Leenders, K. L., Palmer, A. J., Quinn, N., Clark, J. C., Firnau, G., Garnett, E. S., Nahmias, C., Jones, T., Marsden, C. D. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49: 853–860.

- Leenders, K. L., Salmon, E. P., Tyrrell, P., Perani, D., Brooks, D. J., Sager, H., Jones, T., Marsden, C. D., Frackowiak, R. S. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1990 Dec; 47(12): 1290–8.
- Li, J., Luo, J., Liu, L., Fu, H., Tang, L. The genetic association between apolipoprotein E gene polymorphism and Parkinson disease: A meta-Analysis of 47 studies. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct; 97(43): e12884.
- McGeer, L., Itagaki, S., Boyes, B. E., McGeer, E. G. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology.* 1988; 38(8): 1285–1291.
- Mogi, M., Harada, M., Narabayashi, H., Inagaki, H., Minami, M., Nagatsu, T. Interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 and transforming growth factor- α levels are elevated in ventricular cerebrospinal fluid in juvenile parkinsonism and Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 1996; 211(1): 13–16.
- Mogi, M., Harada, M., Kondo, T., Narabayashi, H., Riederer, P., Nagatsu, T. Transforming growth factor- β 1 levels are elevated in the striatum and in ventricular cerebrospinal fluid in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 1995; 193(2): 129–132.
- Mogi, M., Harada, M., Riederer, P., Narabayashi, H., Fujita, K., Nagatsu, T. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 1994; 165(1-2): 208–210.
- Monsell S. E., Besser, L. M., Heller, K. B., Checkoway, H., Litvan, I., Kukull, W.A. Clinical and pathologic presentation in Parkinson's disease by apolipoprotein e4 allele status. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 May; 20(5): 503–507.
- Nicoletti, A., Fagone, P., Donzuso, G., Mangano, K., Dibilio, V., Caponnetto, S., Bendtzen, K., Zappia, M., Nicoletti, F. Parkinson's disease is associated with increased serum levels of macrophage migration inhibitory factor. *Cytokine.* 2011; 55(2): 165–167.
- Ouchi, Y., Yoshikawa, E., Sekine, Y., Futatsubashi, M., Kanno, T., Ogusu, T., Torizuka, T. Microglial Activation and Dopamine Terminal Loss in Early Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 168–175.
- Opara, J., Malecki, A., Malecka, E., Socha, T. Motor assessment in Parkinson's disease. *Ann Agric Environ Med.* 2017 Sep 21; 24(3): 411–415.
- Owen, D. R., Yeo, A. J., Gunn, R. N., Song, K., Wadsworth, G., Lewis, A., Rhodes, C., Pulford, D. J., Bennacef, I., Parker, C. A., StJean, P. L., Cardon, L. R., Mooser, V. E., Matthews, P. M., Rabiner, E. A., Rubio, J. P. An 18-kDa Translocator Protein (TSPO) polymorphism explains differences in binding affinity of the PET radioligand PBR28. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jan; 32(1): 1–5.

- Papadopoulos, V., Baraldi, M., Guilarte, T. R., Knudsen, T. B., Lacapere, J. J., Lindemann, P., Norenberg, M. D., Nutt, D., Weizman, A., Zhang, M. R., Gavish, M. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27: 402–409.
- Paul, S., Gallagher, E., Liow, J., Mabins, S., Henry, K., Zoghbi, S. S., Gunn, R. N., Kreisl, W. C., Richards, E. M., Zanotti-Fregonara, P., Morse, C. L., Hong, J., Kowalski, A., Pike, V. W., Innis, R., Fujita, M. Building a database for brain 18 kDa translocator protein imaged using [11C]PBR28 in healthysubjects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 May 11: 271678X18771250.
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., Ziemssen, T. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Apr 15; 27(5): 617–26.
- Sawle, G. V., Playford, E. D., Brooks, D. J., Quinn, N., Frackowiak, R. S. Asymmetrical pre-synaptic and post-synaptic changes in the striatal dopamine projection in dopa naïve parkinsonism. Diagnostic implications of the D2 receptor status. *Brain.* 1993 Aug; 116(4): 853–67.
- Soinila, S. Tyvitumakkeet. Kirjassa Soinila, S., Kaste, M. toim. *Neurologia. Duodecim, Helsinki.* 2015.
- Suridjan, I., Rusjan, P. M., Voineskos, A. N., Selvanathan, T., Setiawan, E., Strafella, A. P., Wilson, A. A., Meyer, J. H., Houle, S., Mizrahi, R. Neuroinflammation in healthy aging: A PET study using a novel Translocator Protein 18kDa (TSPO) radioligand, [18F]-FEPPA. *Neuroimage* 2014; 84: 868–875.
- Tansey, M., Goldberg, M. Neuroinflammation in Parkinson's disease: Its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis.* 2010 Mar; 37(3): 510–518.
- Venneti, S., Lopresti, B., Wiley, C. The Peripheral Benzodiazepine Receptor in Microglia: From Pathology to Imaging. *Prog Neurobiol.* 2006 Dec; 80(6): 308–322.

LIITE 1 UPDRS-Fin, III

Pvm ja aika _____ (off-vaihe / on-vaihe). Lääke klo _____

Puheen tuotto

- 0 Normaalia.
- 1 Puheen ilmeikkyys, ääntäminen ja/tai äänen voimakkuus lievästi heikentyneet.
- 2 Monotoninen, sammaltava, silti ymmärrettävä, kohtalaisesti vaikeutunut.
- 3 Huomattavasti heikentynyt, vaikea ymmärtää.
- 4 Ei ymmärrettävissä.

Kasvojen ilmeet

- 0 Normaalit.
- 1 Vähäinen hypomimia (*ilmeettömyys*), voisi olla normaaliksi tulkittava.
- 2 Lievä, mutta selvästi poikkeava ilmeikkyuden väheneminen.
- 3 Kohtalainen hypomimia (*ilmeettömyys*), huulet ovat erillään toisinaan.
- 4 Naamiomainen, vaikea tai täydellinen kasvojen ilmeettömyys. Huulet ovat erillään vähintään 0,5 cm.

Lepovapina (pää, ylä- ja alaraajat)

Kasvoissa, huulissa, leuassa

- 0 Ei ole.
- 1 Lievää ja ajoittaista.
- 2 Lievää amplitudiltaan (*laajuudeltaan*) ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.
- 3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.
- 4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Oikeassa kädessä

- 0 Ei ole
- 1 Lievää ja ajoittaista
- 2 Lievää amplitudiltaan ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.
- 3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.
- 4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Vasemmassa kädessä

- 0 Ei ole
- 1 Lievää ja ajoittaista
- 2 Lievää amplitudiltaan ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.
- 3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.
- 4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Oikeassa jalassa

- 0 Ei ole
- 1 Lievää ja ajoittaista
- 2 Lievää amplitudiltaan ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.
- 3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.
- 4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Vasemmassa jalassa

- 0 Ei ole
- 1 Lievää ja ajoittaista
- 2 Lievää amplitudiltaan ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.
- 3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.
- 4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Käsien liike- tai asentovapina

Oikeassa kädessä

- 0 Ei ole.
- 1 Lievää, esiintyy liikkeessä.
- 2 Kohtalaista amplitudiltaan, esiintyy liikkeessä.
- 3 Kohtalaista amplitudiltaan, esiintyy sekä liikkeessä että asentoa ylläpitäessä.
- 4 Huomattavan suuriamplitudinen, häiritsee ruokailua.

Vasemmassa kädessä

- 0 Ei ole.
- 1 Lievää, esiintyy liikkeessä.
- 2 Kohtalaista amplitudiltaan, esiintyy liikkeessä.
- 3 Kohtalaista amplitudiltaan, esiintyy sekä liikkeessä että asentoa ylläpitäessä.
- 4 Huomattavan suuriamplitudinen, häiritsee ruokailua.

Rigiditeetti (jäykkyys)

(arvioidaan passiivisista liikkeistä (lääkärin tai fysioterapeutin liikuttaessa raajaa) potilaan istuessa rentona; hammasratasilmioita ei oteta huomioon)

Niskassa

- 0 Ei ole.
- 1 Vähäistä.
- 2 Lievää tai kohtalaista.
- 3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.
- 4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Oikeassa kädessä

- 0 Ei ole.
- 1 Vähäistä tai todettavissa vain peililiikkeen aikana (kun potilas liikuttaa vastakkaista raajaa) tai muun raajaliikkeen aikana.
- 2 Lievää tai kohtalaista.
- 3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.
- 4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Vasemmassa kädessä

- 0 Ei ole.
- 1 Vähäistä tai todettavissa vain peililiikkeen aikana (kun potilas liikuttaa vastakkaista raajaa) tai muun raajaliikkeen aikana.
- 2 Lievää tai kohtalaista.
- 3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.
- 4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Oikeassa jalassa

- 0 Ei ole.
- 1 Vähäistä tai todettavissa vain peililiikkeen aikana (kun potilas liikuttaa vastakkaista raajaa) tai muun raajaliikkeen aikana.
- 2 Lievää tai kohtalaista.
- 3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.
- 4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Vasemmassa jalassa

- 0 Ei ole.
- 1 Vähäistä tai todettavissa vain peililiikkeen aikana (kun potilas liikuttaa vastakkaista raajaa) tai muun raajaliikkeen aikana.
- 2 Lievää tai kohtalaista.
- 3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.
- 4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Sormien naputus (peukalo ja etusormi yhteen mahdollisimman nopeasti, suurin mahdollinen amplitudi, molemmat kädet erikseen)

Oikealla

- 0 Normaali.
- 1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt.
- 2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuoritus voi ajoittain pysähtyä.
- 3 Selvästi vaikeutunut, usein vaikeuksia aloittaa liikesuoritus tai liikesuoritus keskeytyy.
- 4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Vasemmalla

- 0 Normaali.
- 1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt.
- 2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuoritus voi ajoittain pysähtyä.
- 3 Selvästi vaikeutunut, usein vaikeuksia aloittaa liikesuoritus tai liikesuoritus keskeytyy.
- 4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Käsien liikkeet (kädet nyrkkiin mahdollisimman nopeasti, sormet ojennetaan, molemmat kädet erikseen)

Oikea

- 0 Normaali.
- 1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt.
- 2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuoritus voi ajoittain keskeytyä.
- 3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
- 4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Vasen

- 0 Normaali.
- 1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt.
- 2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuoritus voi ajoittain keskeytyä.
- 3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
- 4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Käsien nopeat toistuvaisliikkeet (diadokokineesi, käsien toistuvat pronatio-supinaatioliikkeet (*sisä- ja uloskierto*) yläraajat suorina edessä mahdollisimman laajasti, molemmat kädet samanaikaisesti)

Oikea

- 0 Normaali.
- 1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt
- 2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuorituksen keskeytyminen ajoittain mahdollista
- 3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
- 4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Vasen

- 0 Normaali.
- 1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt
- 2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuorituksen keskeytyminen ajoittain mahdollista
- 3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
- 4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Jalkojen ketteryys

Oikea

- 0 Normaali.
- 1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt
- 2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuorituksen keskeytyminen ajoittain mahdollista
- 3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
- 4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Vasen

- 0 Normaali.
- 1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt
- 2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuorituksen keskeytyminen ajoittain mahdollista
- 3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
- 4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Tuolista ylösnousu (potilasta pyydetään nousemaan kädet ristissä rinnalla tuolista, jossa selkänoja ja käsinojat)

- 0 Normaali.
- 1 Hidasta tai voi joutua yrittämään uudelleen.
- 2 Nousee käsinojista ponnistaen
- 3 Taipumusta kaatua taaksepäin ja voi joutua yrittämään uudelleen, mutta pääsee ylös omin avuin.
- 4 Ei kykene nousemaan ilman apua.

Asento (ryhti)

- 0 Normaali.
- 1 Ei täysin suora, hieman etukumara, voisi olla normaali iäkkäälle.
- 2 Kohtalaisen etukumara, selvästi poikkeava, voi kallistua lievästi jommallekummalle puolelle.
- 3 Vaikeasti etukumara, kyfoosi, voi kallistua kohtalaisesti jommallekummalle puolelle.
- 4 Erittäin vaikeasti kumarassa, äärimmäinen virheasento.

Kävely

- 0 Normaalia.
- 1 Hidasta, voi laahustaa lyhyin askelin, kävely ei kiihdy eikä vartalo kallistu eteenpäin.
- 2 Vaikeutunutta, mutta tarvitsee vain vähän tai ei lainkaan apua, voi kävellä lyhyin askelein, kävelyvauhti voi kiihtyä tai vartalo kallistua eteenpäin.
- 3 Huomattavasti vaikeutunutta, tarvitsee apua tai apuvälineen.
- 4 Ei kykene kävelemään edes avun turvin.

Tasapainon hallinta (testataan nykäsellä tutkittavaa kevyesti olkapäistä nykäistään taaksepäin tutkittavan seistessä suorassa, jalat hieman erillään, silmät auki. Potilaalle kerrotaan etukäteen, mitä tehdään)

- 0 Normaali.
- 1 Retropulsio (ottaa askeleen, pari taaksepäin), mutta pystyy korjaamaan asentonsa.
- 2 Asennon korjausvaste puuttuu; kaatuisi ellei otettaisi kiinni.
- 3 Seisominen erittäin epävakaa, saattaa kaatua itsestään.
- 4 Ei kykene seisomaan ilman apua.

Bradykinesia ja hypokinesia (arvioidaan yleistä hitautta, epäröintiä, myötäliikkeiden vähyyttä, liikelaajuuden pientymistä ja liikkeiden niukkuutta)

- 0 Ei esiinny.
- 1 Vähäistä liikkeiden hitautta, mikä voisi olla normaalia joillekin. Liikelaajuuksien pientyminen mahdollista.
- 2 Lievää, mutta selvästi poikkeavaa liikkeiden hitautta ja vähäisyyttä, tai liikelaajuus jonkin verran pientynyt.
- 3 Kohtalaista liikkeiden hitautta, vähäisyyttä tai liikelaajuuden pientymistä.
- 4 Huomattavaa liikkeiden hitautta, vähäisyyttä tai liikelaajuuden pientymistä.

YHTEENSÄ _____/108