

Roope Kylliäinen

AIVOJEN SOKERIAINEENVAIHDUNNAN (FDG-PET) JA AMYLOIDIKERTYMIEN (PIB-PET)
KUVATAMISEN YHTEYS SELKÄYDINNESTEEN BIOLOGISIIN MERKKITEKIJÖIHIN MUISTIHÄIRIÖISSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2020

Roope Kylliäinen

AIVOJEN SOKERIAINEENVAIHDUNNAN (FDG-PET) JA AMYLOIDIKERTYMIEN (PIB-PET)
KUVATAMISEN YHTEYS SELKÄDINNESTEEN BIOLOGISIIN MERKKITEKIJÖIHIN MUISTIHÄIRIÖISSÄ

PET-keskus

Syyslukukausi 2020

Vastuhenkilö: Juha Rinne

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

KYLLIÄINEN, ROOPE: Aivojen sokeriainevaihdunnan (FDG-PET) ja amyloidikertymien (PIB-PET) kuvantamisen yhteys selkäydinnesteen biologisiin merkkitekijöihin muistihäiriöissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 22 s.

PET-keskus

Marraskuu 2020

Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia muistihäiriöpotilaiden FDG- ja PIB-PET-kuvausten löydösten yhteyttä aivo-selkäydinnesteen merkkiainepitoisuuksiin. Tutkimuksessa keskityttiin erityisesti FDG-PET-kuvauslöydösten yhteyteen t-taun ja p-taun välillä sekä PIB-PET-löydösten yhteyteen beeta-amyloidin ($A\beta 42$) kanssa. Tutkimuksen hypoteesina oli, että FDG-PET-kuvauksen löydökset ovat yhteydessä aivo-selkäydinnesteen p-tau- ja t-tau-proteiinipitoisuuksien kanssa ja PIB-PET-kuvauksen löydökset $A\beta 42$ -pitoisuuksien kanssa.

Tutkimusaineistona käytettiin PET-PACS-tietokannasta saatuja 2000-luvun jälkeen tehtyjä diagnostisia ja tutkimustarkoitukseen käytettyjä PET-kuvantamistutkimuksia. Kuva-analysointiin funktionaaliseen kuvantamiseen suunnitelluilla FreeSurfer- ja SPM-ohjelmistoilla, joiden avulla määritetään mielenkiintoalue eli ROI (region of interest) sekä kuva-alkiopohjaiset analyysit. Analysoinnin jälkeen tarkasteltiin tuloksia ja niiden välisiä korrelaatioita selkäydinbiomarkkereihin tilastollisia malleja hyväksi käyttäen.

FDG-PET-kertymien ja selkäydinnesteen t-taun välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä positiivinen korrelaatio, joka vastaa tutkimushypoteesia. FDG-PET-kertymien ja selkäydinnesteen p-taun välillä havaittiin trendimäinen positiivinen korrelaatio, joka osoittautui kuitenkin vain kahdella aivoalueella tilastollisesti merkitseväksi. Löydös kuvastaa aivojen paikallisesti vähentyneen aineenvaihdunnan ja selkäydinnesteen tau-proteiinien lisääntymisen välistä yhteyttä. FDG-PET-kertymien ja selkäydinnesteen $A\beta 42$:n välillä havaittiin yllättäen tilastollisesti merkittävä positiivinen korrelaatio.

Tutkimuksessa havaittiin PIB-PET-kertymien ja aivo-selkäydinnesteen $A\beta 42$:n välillä selkeä tilastollisesti merkittävä negatiivinen korrelaatio. Löydös vastaa tutkimushypoteesia ja olettamusta, jossa selkäydinnesteen $A\beta 42$ saostuu amyloidiplakeiksi aivojen kourikerrokselle. Tällöin havaitaan selkäydinnesteessä matalia $A\beta 42$ -pitoisuuksia ja amyloidikertymiä PIB-PET-kuvauksessa. PIB-PET-kertymien ja selkäydinnesteen t-taun ja p-taun välillä havaittiin yllättäen tilastollisesti merkitsevä positiivinen korrelaatio. Tämä antaa viitteitä amyloidiplakkien aiheuttamasta neurodegeneraatiosta, vaikka korrelaation esiintyminen ei takaa syy-seuraussuhdetta. Tutkimusaineisto edellyttää lisätutkimusta, jossa potilaat voidaan jakaa diagnoosien mukaan omiin alaryhmiin. Tällöin muuttujien välisiä korrelaatioita voitaisiin tarkastella tautiryhmittäin.

Avainsanat: Muistisairaudet, positroniemissiotomografia, aivo-selkäydinnestemerkkiaineet

Sisällys

1 JOHDANTO.....	1
2 ETENEVÄT MUISTISAIRAUDET	2
2.1 Alzheimerin tauti	2
2.1.1 Esiintyvyys ja patofysiologia	2
2.1.2 Alzheimerin taudin oireet ja diagnostiikka.....	3
2.2 Muut etenevät muistisairaudet.....	4
2.3 Selkäydinnestenäytteet muistisairauksien diagnostiikassa.....	6
2.3.1 Selkäydinnesteen A β 42	6
2.3.2 Selkäydinnesteen t-tau ja p-tau.....	6
2.4 PET-kuvantaminen muistisairauksien diagnostiikassa	6
3 AINEISTOT JA MENETELMÄT	7
3.1 Tutkimusaineisto	7
3.2 PET-kuvadatan hankinta ja analysointi.....	8
3.3 Selkäydinnestenäytteiden analysointi.....	10
3.4 Tilastolliset menetelmät	10
4 TULOKSET	11
4.1 FDG- ja PIB-PET-aineistojen selkäydinnesteen merkkiaineiden positiiviset arvot	11
4.2 FDG-PET-kuvauksien ja selkäydinnesteen merkkiaineiden väliset korrelaatiot.....	11
4.3 PIB-PET-kuvauksien ja selkäydinnesteen merkkiaineiden väliset korrelaatiot	14
LÄHTEET.....	18

1 JOHDANTO

Muistisairauksien, kuten Alzheimerin taudin, ilmaantuvuus liittyy vahvasti korkeaan ikään. Suomen väestön ikärakenteen vanhetessa muistisairauksien ilmaantuvuuden voidaan olettaa kasvavan. Muistisairauksien oireet riippuvat vahvasti varsinaisen taudin etiologiasta. Esimerkiksi Alzheimerin taudissa oireet painottuvat tapahtumamuistin ja toiminnanohjauksen heikkenemiseen. Tautien edetessä ja toimintakyvyn heiketessä sairastunut tarvitsee yhä enemmän tukea arkipäivän selviytymisessä, mikä lisää mm. terveydenhuollon kustannuksia jatkuvasti. Muistisairauksien varhaisten diagnostisten menetelmien kehittäminen mahdollistaisi intervention taudin aikaisemmassa vaiheessa. Tällöin yhteiskunnalliset kustannukset pienenisivät ja yksilön toimintakyvyn heikentyminen hidastuisi.

PET-kuvauksessa eli positroniemissiotomografiassa hyödynnetään aivojen eri osiin sitoutuvia lyhytikäisiä radioaktiivisia merkkiaineita, jotka kuvaavat erilaisia fysiologisia tapahtumia. Tutkimuksessa vertailtiin eri muistisairauksissa ilmeneviä aivojen muutoksia, jotka voidaan havaita PET-kuvantamisessa käytettävillä merkkiaineilla. Tässä tutkimuksessa käytettiin ^{11}C -PIB-merkkiainetta, joka sitoutuu Alzheimerin taudille tyypillisiin β -amyloidikertymiin. ^{11}C -PIB-merkkiainekertymät kuvastavat aivojen β -amyloidikertymien määrää ja sijaintia. Toisena merkkiaineena tutkimuksessa käytettiin ^{18}F -FDG-merkkiainetta, joka käyttäytyy aivoissa glukoosin tavoin kuvaten aivojen metabolista aktiiviteettia. ^{18}F -FDG:n kertymän ajatellaan epäsuorasti heijastavan hermosolujen ja synapsien aktiivisuutta. Tämän avulla voidaan tarkastella aineenvaihduntaa ja aktiivisuuden määrää eri osissa aivoja.

Aivo-selkäydinnesteestä eli likvorista voidaan lisäksi mitata merkkiaineita eli biomarkkereita. Tällaisia ovat esimerkiksi likvorin beeta-amyloidi-42 ($\text{A}\beta_{42}$) sekä kokonais-tau (t-tau) ja fosforyloitu tau (p-tau). Poikkeavat merkkiainepitoisuudet voivat ennustaa mm. Alzheimerin taudin kehitystä. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia eri muistihäiriöiden FDG- ja PIB-PET-kuvausten löydöksiä, sekä aivo-selkäydinbiomarkkereiden välistä yhteyttä löydöksiin. Tutkimuksessa keskityttiin erityisesti FDG-PET-kuvauksen ja t-taun ja p-taun välisiin sekä PIB-PET-kuvauksen ja $\text{A}\beta_{42}$:n välisiin yhteyksiin.

2 ETENEVÄT MUISTISAIRAUDET

2.1 Alzheimerin tauti

2.1.1 Esiintyvyys ja patofysiologia

Dementialla tarkoitetaan laaja-alaista tiedonkäsittelyn heikentymistä, mikä johtaa päivittäisen toimintakyvyn heikentymiseen¹. Maailmanlaajuisesti dementiaa esiintyy arviolta 35,6 miljoonalla ihmisellä. Väestön ikääntyessä lukuarvon odotetaan kaksinkertaistuvan vuoteen 2030- ja kolminkertaistuvan 2050-vuoteen mennessä.² Alzheimerin tauti (AT) on tavallisin dementian aiheuttaja: se on taustalla 50–75 %:lla kaikista dementiapotilaista. AT:n prevalenssi kaksinkertaistuu joka viides vuosi 65 ikävuoden jälkeen.³

AT:ssa keskeiset patofysiologiset muutokset ovat beeta-amyloidista (A β) muodostuvat plakit, joita esiintyy aivojen kuorikerroksella⁴. A β :a tuotetaan hermosolun solukalvolla amyloidin esiasteproteiinista (amyloidiprekursoriproteiini, APP), joka pilkkotaan ensin β -sekretaasilla ja tämän jälkeen γ -sekretaasilla. γ -sekretaasin katkaisukohdan mukaan syntyy pääosin A β 40- ja A β 42-peptidejä.⁵ Näistä A β 42:n on osoitettu olevan taipuvaisempi muodostamaan amyloidisäikeitä ja -plakkeja⁶. A β :n muodostamat amyloidiplakit voidaan jakaa diffuuseihin ja ns. kypsiin neuriittisiin plakkeihin. Alzheimerin taudille tunnusomaiset neuriittiset plakit ovat tiiviitä, säikeistä A β :a sisältäviä plakkeja, joita ympäröivät rappeutuneet hermosolut, reaktiiviset astrozyytit ja aktivoituneet mikroglia-solut. Diffuusit plakit ovat muodoltaan vaihtelevia, eikä plakkien ympärillä havaita rappeutuneita hermosoluja tai reaktiivista gliosia. Diffuusit plakit ovat hyvin tyypillinen löydös ikääntyneillä ihmisillä, joilla ei ole muistisairautta, eikä näitä pidetä AT:lle tunnusomaisina.⁷

Toisena keskeisenä patofysiologisena muutoksena ilmenee tau-proteiinista muodostuneita hermosäievyyhteitä, jotka kertyvät aivojen kuorikerrokselle⁴. Hermosäievyyhdit koostuvat pääosin huonosti liukenevista fosforyloiduista tau-proteiineista (p-tau), jotka muodostavat toistensa ympärille kiertyviä parillisia kierteisiä säikeitä. Tau-proteiinin hyperfosforylaatio johtaa mikrotubulusten toimintahäiriöön, mikä lopulta johtaa hermosolujen kuolemaan.⁸

Harvinaisen suvuttaisen Alzheimerin taudin (fAT) taustalta on löydetty periytyviä geenimutaatioita APP- ja preseniliini 1 ja 2 (PSEN1 ja PSEN2) -geeneistä⁹. APP-mutaatiot vaikuttavat A β :n pilkkoutumiseen ja kertymiseen aivoihin¹⁰. PSEN1- ja PSEN2-geenin mutaatiot lisäävät pidempien hydrofobisempien A β -peptidien, mm. A β 42:n, tuotantoa suhteessa lyhyempiin A β -peptideihin¹¹. APP-,

PSEN1- ja PSEN2-geeneihin vaikuttavat mutaatiot aiheuttavatkin keskimäärin 50 %:lle AT-tyyppisen dementian 30–50 vuoden iässä. Suvuttainen AT kattaa kuitenkin alle 1 % kaikista AT:n tapauksista ja on täten merkittävästi sporadista eli satunnaista AT:a harvinaisempi.¹²

Suvuttaisen AT:n taustalta löydetyt patofysiologiset muutokset ovat olleet pitkään pohjana vallitsevalle amyloidihypoteesille. Hypoteesissa patologisten A β -peptidien kertyminen perustuu beeta- ja gammasekretaasien toimintahäiriöihin, mikä johtaa epätasapainoon A β :n tuoton ja puhdistuksen välillä.⁴ Eräessä tutkimuksessa on esitetty, että A β 42:n lisääntynyt tuotto ja kertyminen plakkien muodossa lisäsivät hermosäievyhtien muodostusta, mikä johti lopulta solukuolemaan¹³. Amyloidi- ja tau-patologian välillä ei kuitenkaan toistaiseksi ole pystytty osoittamaan kiistatonta yhteyttä, vaikka teorioita onkin esitetty¹⁴. Myöhemmissä tutkimuksissa on havaittu, että nimenomaan pienet, liukoiset, pääosin A β 42:sta koostuvat oligomeeriaggregaatit aiheuttavat hermosoluhuonon, synapsien toimintahäiriöitä ja dendriittien haarakkeiden häviämistä ja estävät muistijäljen muodostumisessa tärkeää LTP:tä (long term potentiation) in vitro ja jyrksijöillä^{15, 16}. Vaikka A β 42 on kokeellisissa tutkimuksissa ollut eniten edustettuna, on AT:a sairastavien potilaiden aivoista pystytty havaitsemaan myös muita liukoisia A β -peptidejä, jotka voisivat toimia näiden liukoisten oligomeerien substraatteina¹⁶. On esitetty, että amyloidiplakit varastoisivat liukoisia oligomeerejä vähemmän neurotoksiseen, liukenemattomaan muotoon ja toimisivat suojaavana tekijänä tiettyyn saturaatiopisteeseen saakka¹⁷. Neuriittisten plakkien on osoitettu sisältävän suurempia määriä A β -oligomeerejä verrattuna diffuuseihin plakkeihin. AT:a sairastavilla A β -oligomeeripitoisuus plakkeissa kohden on suurempi kuin potilailla, joilla ei ole dementiaa.¹⁸

Tavallisempi myöhemmällä iällä alkava AT on monimutkainen geneettisten tekijöiden ja ympäristön summa, jossa geneettiset tekijät kattavat jopa 70 % AT:n kokonaisriskistä⁴. Apolipoproteiini E (APOE) -geenillä on kolme eri varianttia E2, E3 ja E4, joista E4-alleeli toimii merkittävänä riskinä sporadisessa AT:ssa. Vetosuhde (odds ratio, OR) AT:n suhteen verrattuna E3/E3-genotyyppiin on E3/E4-genotyypillä 3,2 ja E4-homotsygotilla peräti 14,9.¹⁹ APOE-4 alleelin esiintyvyys yleisesti väestössä on 15 % ja esiintyvyys sporadista AT:a sairastavilla esiintyvyys on jopa 40 %²⁰. APOE:n lisäksi on löydetty yli 20 geeniä, jotka liittyvät suurentuneeseen AT:n riskiin²¹.

2.1.2 Alzheimerin taudin oireet ja diagnostiikka

AT:n vaiheet voidaan jakaa prekliiniseen, prodromaaliseen eli varhaiseen ja varsinaiseen AT:iin²². Prekliinistä AT:a luonnehditaan taudin oireettomaksi vaiheeksi, jossa kuitenkin havaitaan selkäydinnesteenäytteistä AT:lle tyypilliset A β 42- ja tau-muutokset²³. Prekliininen vaihe voidaan todeta

20–30 vuotta ennen demencian puhkeamista, jolloin poikkeavia A β 42-pitoisuuksia on havaittavissa selkäydinnesteessä. Poikkeavia tau-pitoisuuksia havaitaan noin 15 vuotta ennen oireiden ilmaantumista.^{24, 25} Varhainen AT luetaan kuuluvaksi mild cognitive impairment -luokkaan (MCI), jossa AT:lle tyypillisiä tapahtumamuistiin painottuvia oireita alkaa ilmetä. Tällöin päivittäinen selviytyminen on kuitenkin normaali tai vain lievästi vaikeutunut, eivätkä demencian kriteerit täyty.²⁶

AT:n diagnostisena pääkriteerinä on varhainen ja merkittävä tapahtumamuistin heikkeneminen, mikä on esiintynyt vähintään 6 kk:n ajan ja on osoitettavissa muistitestauksella. Tapahtumamuistin heikentyminen voi esiintyä itsenäisesti tai liittyä muihin kognitiivisiin oireisiin AT:n alussa tai taudin edetessä. Diagnostiikkaa tukevinä kriteereinä ovat osoitettavissa oleva sisemmän ohimolohkon atrofia aivojen magneettikuvauksessa, poikkeava selkäydinnesteen biologinen merkkiainepitoisuus, tyypillinen positroniemissiotomografia (PET) -löydös tai osoitettu autosomaalisesti dominoivasti periytyvä AT-mutaatio lähisukulaisella.²²

2.2 Muut etenevät muistisairaudet

Aivoverenkiertosairauden (AVH) muistisairaus (vascular cognitive impairment, VCI) kulkee kirjallisuudessa myös vanhalla termillä vaskulaarinen demencia (VD). Useat eri etiologiset tekijät, kuten pienten ja suurten suonten tauti, kriittisen alueen infarktin aiheuttama tila (strategic infarct dementia) ja aivoverenvuodon jälkitila, aiheuttavat VCI:ta. Myös AT yhdessä AVH:n kanssa luetaan omaksi alalajikseen VCI:ssa. Kaikkiaan VCI kattaa demencian esiintyvyydestä 20–30 %, niin että se on toiseksi yleisin demencian aiheuttaja AT:n jälkeen.^{3, 27} Itsenäinen VCI kattaa vain 10,8 % demencioista²⁸. Ikääntyessä itsenäisen VCI:n suhteellinen osuus pienenee muiden dementoivien sairauksien, kuten AT:n yleistyessä²⁷.

VCI kattaa laaja-alaisesti kognition muutoksia aina lievistä kognitiivisista puutteista demencian tasoiseen heikentymiseen ja näiden patofysiologisen perustana ovat aivoverisuoniperäiset syyt²⁹. Oirekuva kattaa tyypillisesti tarkkaavuuden ja toiminnanohjauksen ongelmia sekä motoristen toimintojen ja tiedonkäsittelyn hitautta. Muut kognitiiviset toiminnot, kuten episodisen muistin ongelmat, vaihtelevat huomattavasti. VCI:n eri etiologioiden patofysiologisia muutoksia on kuitenkin vaikea yhdistää yksiselitteisesti kliiniseen kuvaan. Verrattuna AT:iin selkeää jatkumoa taudin kullussa on vaikea osoittaa.³⁰

Otsa-ohimolohkorappeuma voidaan jakaa otsalohkodementiaan ja primaariseen etenevään afasiaan. Etenevä afasia voidaan edelleen jakaa sujumattomaan etenevään afasiaan, semanttiseen dementiaan ja logopeniseen etenevään afasiaan.³¹ Otsa-ohimolohkorappeuma kattaa dementioiden esiintyvyydestä 5–10 %³. Tauti puhkeaa tyypillisesti alle 65-vuotiailla, tavallisimmin 45–65-vuotiaana³².

Otsalohkodementiassa oirekuva koostuu toiminnanohjauksen, persoonallisuuden, käytöksen ja tunne-elämän muutoksista. Käytös- ja tunne-elämän oireet voivat ilmetä epäsopivana käytöksenä sosiaalisissa tilanteissa, impulsiivisuutena, apatiana ja empatian heikentymisenä sekä stereotyyppisenä käytöksenä. Pään TT- ja MRI-kuvauksessa havaitaan tyypillisesti etuotsalohkon tai ohimolohkon etuosan atrofiaa. Samoilla aivoalueilla havaitaan myös heikentynyttä aineenvaihduntaa FDG-PET-kuvauksessa.³³

Primaarisissa etenevissä afasioissa kielelliset puutosoireet ovat pääasiallinen oire ensimmäisten kahden vuoden ajan. Sujumattomassa etenevässä afasiassa ja semanttisessa dementiaassa havaitaan otsa-ohimolohkorappeumalle tyypillisiä patofysiologisia muutoksia.³¹ Logopenisessä etenevässä afasiassa havaitaan puolestaan otsa-ohimolohkorappeumalle ja AT:lle tyypillisiä patofysiologisia muutoksia³⁴.

Lewyn kappale -tauti (LKT) kattaa alle 5 % kaikista dementiaista, ja se on neljänneksi yleisin demencian aiheuttaja³. Lewyn kappale -taudin patofysiologinen perusta pohjautuu alfa-synukleiini-proteiinista muodostuviin solusisäisiin Lewyn kappaleisiin. Lewyn kappaleita tavataan aivorungossa, limbisessä järjestelmässä ja aivokuorella, tyypillisesti otsa-, ohimo- ja päälakilohkon alueilla. Limbisen järjestelmän ja aivokuoren Lewyn kappaleet vastaavat LKT:n tyypillisestä oirekuvasta.³⁵ LKT:n ydinpiirteisiin kuuluvat kognition, tarkkaavuuden ja vireystilan vaihtelu, näköharhat ja parkinsonismi³⁶. Tauti puhkeaa tyypillisesti myöhemmällä iällä, tavallisesti 70 ikävuoden jälkeen³⁵. LKT:n ja AT:n patofysiologioissa tavataan päällekkäisyyttä, ja sporadisessa AT:ssa tavataan Lewyn kappaleita noin 30 %:lla³⁷. LKT:ssa voidaan havaita aivojen SPECT-TT:llä eli yksifotoniemissiotomografialla sekä PET-kuvauksella tyvitumakealueella alentunutta dopamiinitoimintaa³⁵. FDG-PET-kuvauksella voidaan osoittaa LKT:ssa myös hypometabolialla primaarisella visuaalisella aivokuorella³⁸.

2.3 Selkäydinnestenäytteet muistisairauksien diagnostiikassa

2.3.1 Selkäydinnesteen A β 42

Selkäydinnesteen A β 42-, t-tau-, sekä p-tau-pitoisuuksia käytetään AT:n diagnostiikassa³⁹. AT:ssa A β 42:n pitoisuus selkäydinnesteessä on matala ja t-tau- ja p-tau-pitoisuudet ovat koholla^{40, 41}. Selkäydinnestenäytteestä todettua tai PET-kuvauksella osoitettua A β -positiivisuutta nähdään prekliinissä AT:ssa 20–30 vuotta ennen dementian puhkeamista. Ikääntyessä A β -positiivisuuden todennäköisyys kasvaa myös potilailla, joilla ei ole muistisairautta tai dementiaa.²⁴ Selkäydinnesteen matala A β 42-taso ei myöskään ole AT:lle spesifinen löydös, sillä myös LKT:ssa, otsa-ohimolohkorappeudessa ja VCI:ssa pitoisuudet voivat olla matalia⁴²⁻⁴⁴. AT:ssa esiintyy kuitenkin matalampia A β 42-pitoisuuksia kuin otsa-ohimolohkorappeudessa ja VCI:ssa^{45, 46}. Selkäydinnesteen matala A β on jo pitkään yhdistetty aivojen A β -plakkeihin⁴¹. Väestöpohjaiset kuolemanjälkeiset tutkimukset ovat osoittaneet selvän korrelaation selkäydinnesteen matalan A β 42:n ja aivojen kuorikerroksessa ja erityisesti hippokampuksessa sijaitsevien plakkin välillä AT-potilailla⁴⁷. Toisaalta esimerkiksi Creutzfeldt–Jakobin taudissa⁴⁸, amyotrofisessa lateraaliskleroosissa⁴⁶ ja monisysteemiatrofiassa⁴⁹ tavataan alentuneita selkäydinnesteen A β 42-pitoisuuksia ilman amyloidiplakkeja.

2.3.2 Selkäydinnesteen t-tau ja p-tau

Kohonneita t-tau-pitoisuuksia havaitaan AT:n lisäksi VCI:ssa⁴⁵, otsa-ohimolohkorappeudessa⁴³ ja LKT:ssa⁵⁰. LKT:ssa t-tau-pitoisuudet kuitenkin vaihtelevat tutkimuksittain, myös normaaleja pitoisuuksia on kuvattu^{42, 51}. P-tau toimii t-tau:hun verrattuna AT:lle spesifimpänä biomarkkerina. VCI:ssa tai otsa-ohimolohkorappeudessa p-tau-pitoisuudet eivät suurene merkittävästi. LKT:ssa vastaavasti p-tau-pitoisuudet voivat hieman nousta. AT:n ja otsa-ohimolohkorappeuman erotusdiagnoosiin p-tau on saavuttanut paremman herkkyuden ja tarkkuuden t-tau:hun verrattuna.⁵⁰

MCI:ssa havaitaan madaltuneita A β 42-pitoisuuksia ja kohonneita t-tau- sekä p-tau-pitoisuuksia, joiden diagnostinen herkkyys vastaa lähes AT:n myöhäisempiä vaiheita⁵². Seurantatutkimuksissa on pystytty osoittamaan poikkeavien merkkiainepitoisuuksien (A β 42, t-tau ja p-tau) avulla jopa 95 %:n herkkyys ja 83 %:n tarkkuus eroteltaessa potilaita, joille kehittyy MCI:n pohjalta AT 4–6 vuoden seurannassa^{53, 54}.

2.4 PET-kuvantaminen muistisairauksien diagnostiikassa

Alzheimerin taudille tyypillisiä amyloidiplakkeja voidaan kuvantaa PET-kuvauksella, jossa käytetään aivojen amyloidikertymiin sitoutuvaa, hiilen radioaktiivisella ¹¹C-isotoopilla leimattua Pittsburgh Compound-P (PIB) -yhdistettä⁵⁵. PIB-merkkiaineella on korkea affiniteetti säikeiseen A β :iin, eikä se

sitoudu juuri diffuuseihin plakkeihin tai hermosäievyhteihin⁵⁶. AT:ssa PIB-kertymiä havaitaan otsa-, ohimo-, päälakilohkojen kuorikerroksilla, erityisesti etummaisessa ja takimmaisessa pihtipoimussa⁵⁷. PIB-PET-kuvauksen herkkyys AT:n tunnistamisessa on tutkimusten mukaan ollut vähintään 90 %:n luokkaa⁵⁸. Otsa-ohimolohkorappeumassa ei esiinny aivojen amyloidiplakkeja⁵⁹. Sen sijaan LKT:ssa esiintyy seniilejä plakkeja ja tätä kautta PIB-PET-kertymiä⁶⁰. LKT:ssa aivojen PIB-löydökset ovat heterogeenisiä, mutta tyypillisesti vähäisempiä kuin AT:ssa⁵⁷.

Aivojen glukoosiaineenvaihdunnan tutkimiseen käytetään PET-kuvauksessa ¹⁸F-leimattua fluorideoksiglukoosi (FDG) -merkkiainetta. FDG-merkkiaine käyttäytyy glukoosin tavoin, jolloin PET-kuvauksessa havaittu FDG-kertymä kuvastaa aivojen paikallista glukoosiaineenvaihduntaa. Glukoosiaineenvaihdunta lisääntyy paikallisen synapsiaktiivisuuden lisääntyessä ja vastaavasti laskee synapsien toimintahäiriöissä ja neuronien degeneraatiossa.⁶¹

FDG-PET-kuvauksella voidaan erottaa AT:a sairastavat terveistä verrokeista 99 %:n herkkyydellä ja 98 %:n tarkkuudella. AT:ssa havaitaan hypometaboliala tyypillisesti ohimo-päälakilohkossa ja takimmaisesta pihtipoimun alueella. Löydökset eivät ole kuitenkaan AT:lle spesifisiä, vaan vastaavanlaisia muutoksia voidaan havaita myös LKT:ssa. LKT:ssa voidaan kuitenkin havaita myös hypometaboliala primarisella visuaalisella kuorikerroksella, mikä erottaa LKT:n AT:sta.⁵⁷

3 AINEISTOT JA MENETELMÄT

3.1 Tutkimusaineisto

Tutkimuksen tuloksia tarkasteltiin erikseen PIB- ja FDG-PET-kuvauksittain. FDG-aineistoon kuului kaikkiaan 106 potilasta, joista oli otettu FDG-PET-kuvaukset. Potilaiden keski-ikä oli 64,1 vuotta, keskihajonta (KH) 8,75. PIB-aineiston kokonaismäärä oli 177 potilasta. Alkuperäisessä aineistossa oli 178 potilasta, joista yksi suljettiin tutkimuksen ulkopuolelle virheellisten mittaustulosten vuoksi. Potilaiden keski-ikä PIB-aineistossa oli 63,6 vuotta (KH 8,75).

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ikä, sukupuoli ja selkäydinnestenäytteiden merkkiaineiden pitoisuudet on esitetty taulukossa 1. Potilaat jaettiin selkäydinnestenäytteiden merkkiaineiden pitoisuuksien mukaan positiivisiin ja negatiivisiin alaryhmiin. Viitearvoina ja tutkimuksen positiivisuuden raja-arvoina käytettiin Aβ42 < 500 pg/ml, p-tau > 70 pg/ml ja t-tau > 400 pg/ml.

Taulukko 1. Tutkimusaineisto.

Muuttuja	FDG-PET- aineisto	PIB-PET- aineisto
Potilaiden kokonaismäärä	106	177
Sukupuoli, N:M (N %)	52:54 (49,1 %)	89:88 (50,3 %)
Ikäkeskiarvo	64,1	63,6
A β 42-selkäydinnestenäytteiden lukumäärä	105	176
A β 42 keskiarvo (pg/ml) (KH)	554 (240)	533 (303)
A β 42 positiiviset	48 (45,7 %)	101 (57,4 %)
P-tau-selkäydinnestenäytteiden lukumäärä	106	173
P-tau keskiarvo (pg/ml) (KH)	59,0 (35,7)	63,5 (35,2)
P-tau positiiviset	23 (21,7 %)	53 (30,6 %)
T-tau-selkäydinnestenäytteiden lukumäärä	92	163
T-tau keskiarvo (pg/ml) (KH)	317 (202)	372 (268)
T-tau positiiviset	20 (21,7 %)	48 (29,4 %)
Potilaat, joista on A β 42- ja p-tau-selkäydinnestenäytteet	105	172
A β 42 ja p-tau positiiviset	15 (14,3 %)	28 (16,3 %)
Potilaat, joista on A β 42- ja t-tau-selkäydinnestenäytteet	91	162
A β 42 ja t-tau positiiviset	13 (14,3 %)	26 (16,0 %)
Potilaat, joista on p-tau- ja t-tau-selkäydinnestenäytteet	92	159
P-tau ja t-tau positiiviset	15 (16,3 %)	40 (25,2 %)
Potilaat, joista on A β 42-, t-tau-, p-tau-selkäydinnestenäytteet	91	158
A β 42, t-tau, p-tau positiiviset	10 (11,0 %)	21 (13,3 %)

3.2 PET-kuvadatan hankinta ja analysointi

Tutkimusaineisto kerättiin Turun yliopistollisen keskussairaalan PET-PACS-tietokannasta. Aineisto koostui potilaista, joilta oli kliinisin perustein otettu selkäydinnestenäytteestä merkkiaineet ja tehty PET-kuvantamistutkimus ajanjaksolla 09/2006 – 03/2016. PET-TT-tutkimuksessa potilaalle suoritettiin samanaikaisesti aivojen TT-kuvaus, jonka jälkeen tehtiin aivojen PET-kuvaus. Merkkiaineena käytettiin PIB-PET-tutkimuksessa ¹¹C-PIB:tä ja FDG-PET-kuvauksessa ¹⁸F-FDG-merkkiainetta.

Merkkiaine injektoitiin perifeeriseen laskimoon. PIB-PET-kuvausaika oli 30 minuuttia, ja se suoritettiin 60 minuuttia merkkiaineen antamisen jälkeen. FDG-PET-kuvausaika oli 15 minuuttia, ja kuvaus suoritettiin 50 minuuttia merkkiaineen injektion jälkeen. Varjoaineen referenssialueena suhteessa aivojen kuorikerrokseen käytettiin FDG-kuvauksessa aivosiltaa ja PIB-kuvauksessa pikku-aivojen harmaata ainetta.

PET-kuvadata normalisoitiin samaan anatomiseen MNI-tilaan (Montreal Neurological Institute) ennen Statistical Parametric Mapping (SPM) -ohjelmistolla tehtävää analyysiä. PIB- ja FDG-kuvadataille tehtiin lisäksi FreeSurfer-ohjelmisto mielenkiintoalue- eli Region of Interest (ROI) -analyysit, joissa ROI-arvot vastaavat alueen sisään jäävien vokselien keskiarvoa. ROI-analyysjä varten kaikista tutkimukseen osallistuneiden potilaiden MRI-kuvista segmentoitiin MNI-tilaan keskimääräinen MRI-kuva, joka edustaa mahdollisimman hyvin tutkimukseen osallistuneiden potilaiden aivojen keskimääräistä anatomiaa. Aivojen kuorikerroksen anatomisten rakenteiden tunnistamiseksi käytettiin Desikan-Killiany-atlasta⁶². Kuorikerroksen alaisten rakenteiden tunnistamiseen käytettiin FreeSurferin subkortikaalista atlasta⁶³. ROI-alueet luotiin yhdistämällä atlanten aivoalueita. FDG-PET-kuvien analysoinnissa ROI-alueita olivat vasemman, oikean ja molempien ohimolohkojen sisäosat (MTC), etuotsalohko (PFC) ja tutkimusta varten erikseen luotu vasemman, oikean ja molempien kuorikerrosten erikseen määrättyjen alueiden keskimääräinen kertymä (composite cortical score). PIB-PET-kuvien ROI-alueet olivat vasen, oikea ja molemmat etuotsalohkot ja composite cortical score. PIB:n ja FDG:n composite cortical score oli luotu yhdistämällä päälakilohkon kuorikerros (PARC), etummainen ja takimmainen pihtipoimu (ACC ja PCC), ohimolohkojen ulko-osat (LTC) ja PFC. Taulukossa 2 on esitetty aivoalueiden tarkempi jaottelu ROI-alueisiin kuuluvista aivoalueista.

Taulukko 2. ROI-alueet Desikan-Killianyn ja subkortikaalisen atlaksen mukaan.

ROI-alue	Desikan-Killianyn ja subkortikaalisen atlaksen mukaiset aivo-alueet
Medial temporal cortex (MTC)	Hippocampus Parahippocampal gyrus Entorhinal cortex
Prefrontal cortex (PFC)	Superior frontal gyrus Rostral middle frontal gyrus Lateral division of orbitofrontal cortex Caudal division of middle frontal gyrus
Parietal cortex (PARC)	Superior parietal cortex Inferior parietal cortex Supramarginal gyrus
Lateral temporal cortex (LTC)	Superior temporal gyrus Middle temporal gyrus Inferior temporal gyrus
Anterior cingulate cortex (ACC)	Rostral anterior division of cingulate cortex Caudal anterior division of cingulate cortex
Posterior cingulate cortex (PCC)	Posterior division of cingulate cortex Isthmus division of cingulate cortex
Composite cortical score (FDG ja PIB)	PFC PARC ACC PCC LTC

3.3 Selkäydinnestenäytteiden analysointi

Selkäydinnestenäytteet kerättiin lannepistosta polypropyleeniputkeen. Näyteputket sentrifugoitiin 2000–2500 G:n voimalla kymmenen minuutin ajan. Sentrifugoiduista putkista siirrettiin yksi millilitra likvoria kahden millilitran polypropyleeniputkeen. Näyte säilytettiin jääkaapissa ja lähetettiin huoneenlämpöisenä vuorokauden sisällä jatkokäsittelyyn. Näytteet analysoitiin entsyymi-immunologisella menetelmällä (EIA) Itä-Suomen yliopistossa.

3.4 Tilastolliset menetelmät

Sekä PIB- että FDG-kuvadata analysoitiin SPM-ohjelmistolla, jossa suoritettiin lineaarinen korrelaatioanalyysi likvoreiden suhteen. Monivertailukorjauksena (FWER) käytettiin p-arvoa $p < 0.05$ sekä korjaamatonta p-arvoa $p < 0.001$. FreeSurfer-ohjelmistolla saaduille ROI-arvoille tehtiin SAS JMP Pro 14 -ohjelmistolla tilastolliset testit. Korrelaatioanalyseissä käytettiin järjestysasteikollista Pearsonin korrelaatiota.

4 TULOKSET

4.1 FDG- ja PIB-PET-aineistojen selkäydinnesteen merkkiaineiden positiiviset arvot

Taulukossa 1 on esitetty tutkimuksessa olleiden potilaiden selkäydinnestemerkkiaineiden positiivisten arvojen osuudet FDG- ja PIB-PET-aineistossa. FDG-PET-aineistossa 105 potilaasta oli otettu selkäydinnesteen A β 42 ja p-tau. Näistä 15 (14,3 %) potilaalla molemmat näytteet olivat positiivisia. 91 potilaasta oli otettu A β 42- ja t-tau-näytteet, joista molemmat olivat positiivisia 13:lla (14,3 %). FDG-PET-aineistossa kaikkiaan 91 potilaasta oli otettu kaikki kolme selkäydinnestenäytettä. Näistä kymmenellä (11,0 %) kaikki näytteet olivat positiivisia. PIB-PET-aineistossa 172 potilaasta oli otettu A β 42- ja p-tau-näytteet, joista molemmat olivat positiivisia 28:lla (16,3 %). 162 potilaasta oli otettu A β 42- ja t-tau-näytteet, joista molemmat olivat positiivisia 26:lla (16,0 %). Kaikkiaan 158 potilaasta oli otettu kaikki kolme selkäydinnestenäytettä, joista kaikki olivat positiivisia 21 (13,3 %) tapauksessa. Tarkempi erittely selkäydinnestemerkkiaineiden positiivisten arvojen suhteen on esitetty taulukossa 1.

4.2 FDG-PET-kuvauksien ja selkäydinnesteen merkkiaineiden väliset korrelaatiot

Taulukossa 3 on esitetty selkäydinnesteen merkkiaineiden ja aivoalueiden FDG-kertymien väliset korrelaatiot FDG-aineistossa. A β 42 korreloi positiivisesti kaikkien tutkittavien aivoalueiden kanssa tilastollisesti merkitsevästi. Mitä suurempi selkäydinnesteen A β 42:n pitoisuus havaittiin, sitä suurempi oli aivojen kuorikerroksen FDG-kertymä. P-tau osoitti trendimäisen negatiivisen korrelaation kaikkien tutkittavien aivoalueiden kanssa, mutta vain vasemman hemisfäärin ja molemminpuolinen composite cortical score osoittautuivat tilastollisesti merkitseviksi. Vasemman hemisfäärin composite cortical score:n korrelaatiokerroin oli -0.222 ($p = 0.0225$) ja molemminpuolinen oli -0.194 ($p = 0.0468$). T-tau korreloi negatiivisesti kaikkien tutkittavien aivoalueiden FDG-kertymien kanssa. Tämä tarkoittaa, että mitä suuremmat tau-proteiinipitoisuudet selkäydinnestenäytteissä havaittiin, sitä pienemmät olivat aivojen kuorikerroksen FDG-kertymät.

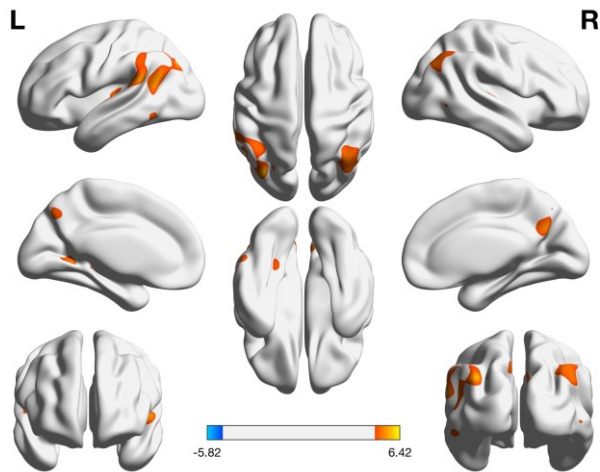
Taulukossa 4 on esitetty selkäydinnesteen merkkiaineiden keskinäiset korrelaatiot. A β 42 osoitti t-taun kanssa tilastollisesti merkitsevän negatiivisen korrelaation, jonka korrelaatiokerroin oli -0.213 ($p = 0.0430$). A β 42:n ja p-taun välillä ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota. T-taun ja p-taun välillä havaittiin vahva positiivinen korrelaatio, jonka korrelaatiokerroin oli 0.788 ($p < 0.0001$).

Taulukko 3. Selkäydinnesteen merkkiaineiden korrelaatiot aivoalueiden suhteen FDG-aineistossa.

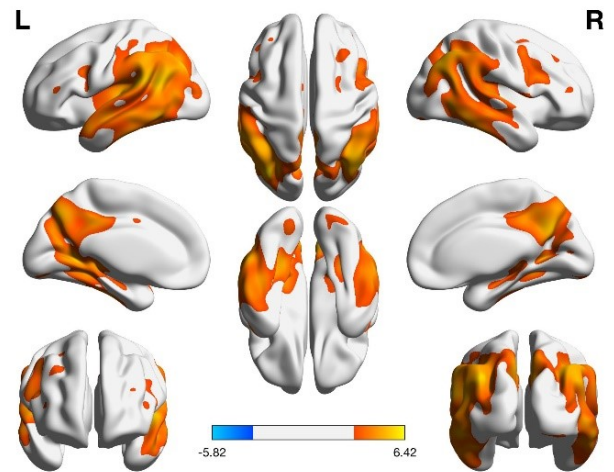
Selkäydinnesteen biomarkkeri	Aivoalue	Korrelaatiokerroin	P-arvo
A β 42	Composite cortical score left	0,4355	<0,0001
A β 42	Composite cortical score right	0,4075	<0,0001
A β 42	Composite cortical score bilateral	0,4243	<0,0001
A β 42	PFC left	0,2804	0,0038
A β 42	PFC right	0,3148	0,0011
A β 42	PFC bilateral	0,2982	0,0020
A β 42	MTC left	0,3313	0,0006
A β 42	MTC right	0,2674	0,0058
A β 42	MTC bilateral	0,3323	0,0005
T-Tau	Composite cortical score left	-0,3408	0,0009
T-Tau	Composite cortical score right	-0,3036	0,0033
T-Tau	Composite cortical score bilateral	-0,3164	0,0021
T-Tau	PFC left	-0,3558	0,0005
T-Tau	PFC right	-0,3665	0,0003
T-Tau	PFC bilateral	-0,3661	0,0003
T-Tau	MTC left	-0,3393	0,0009
T-Tau	MTC right	-0,3764	0,0002
T-Tau	MTC bilateral	-0,3627	0,0004
P-Tau	Composite cortical score left	-0,2216	0,0225
P-Tau	Composite cortical score right	-0,1585	0,1046
P-Tau	Composite cortical score bilateral	-0,1936	0,0468
P-Tau	PFC left	-0,1688	0,0837
P-Tau	PFC right	-0,1671	0,0868
P-Tau	PFC bilateral	-0,1748	0,0731
P-Tau	MTC left	-0,1767	0,0700
P-Tau	MTC right	-0,1327	0,1752
P-Tau	MTC bilateral	-0,1615	0,0982

Taulukko 4. Selkäydinnesteen merkkiaineiden väliset korrelaatiot FDG-aineisossa.

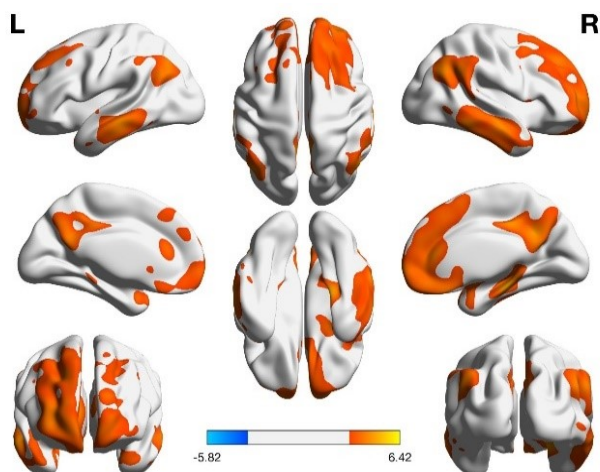
Selkäydinnesteen biomarkkeri	Selkäydinnesteen biomarkkeri	Korrelaatiokerroin	P-arvo
A β 42	P-Tau	-0,1138	0,2478
A β 42	T-Tau	-0,2126	0,0430
P-Tau	T-Tau	0,7877	<0,0001



Kuva 1A. FDG-kertymän ja selkäydinnesteen Aβ42:n välinen positiivinen korrelaatio (FWE-korjattu $p < 0.05$, $T = 4.82$).



Kuva 1B. FDG-kertymän ja selkäydinnesteen Aβ42:n välinen positiivinen korrelaatio (korjaamaton $p < 0.001$, $T = 3.2$).



Kuva 1C. FDG-kertymän ja selkäydinnesteen t-taun välinen negatiivinen korrelaatio (korjaamaton $p < 0.001$, $T = 3.2$).

Kuvissa 1 A, B ja C on SPM-ohjelmistolla FDG-PET-kuvadatasta tehdyt analyysit, jotka osoittavat aivojen FDG-kertymien korrelaatioita selkäydinnesteen merkkiaineiden suhteen. Kuvassa 1A havaitaan FDG-kertymien ja Aβ42:n välillä vain vähäistä positiivista korrelaatiota FWE-korjattuna. Kuvassa 1B on esitetty samat korrelaatiot korjaamattomana ($p < 0.001$). Positiivinen korrelaatio painottuu temporaalisesti molemmiin puolin. Kuvassa 1C on havainnollistettu FDG-kertymien ja t-taun välistä negatiivista korrelaatiota korjaamattomana ($p < 0.001$). Korrelaatio painottuu erityisesti etuotsalohkon alueelle. FDG:n ja p-taun välillä ei havaittu korrelaatioita.

4.3 PIB-PET-kuvauksien ja selkäydinnesteen merkkiaineiden väliset korrelaatiot

Taulukossa 5 on esitetty selkäydinnesteen merkkiaineiden ja aivoalueiden PIB-kertymien väliset korrelaatiot PIB-aineistossa. Selkäydinnesteen A β 42 korreloi negatiivisesti kaikkien tutkittujen aivoalueiden PIB-PET-kertymien kanssa tilastollisesti merkitsevästi. Mitä matalampi selkäydinnesteen A β 42:n pitoisuus havaittiin, sitä suurempi oli aivojen kuorikerroksen PIB-kertymä, mikä nähtiin negatiivisena korrelaatiota selkäydinnesteen A β 42:n ja aivojen PIB-PET-kertymien välillä. Selkäydinnesteen t-taun ja kaikkien tutkittujen aivoalueiden PIB-PET-kertymien välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä positiivinen korrelaatio. P-tau korreloi positiivisesti kaikkien tutkittujen aivoalueiden kanssa tilastollisesti merkitsevästi.

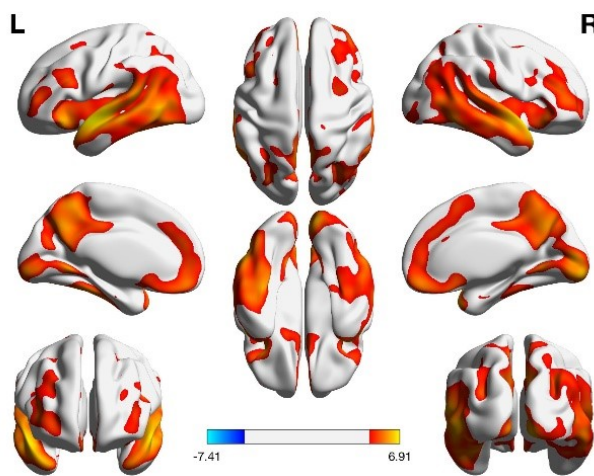
Selkäydinnesteen merkkiaineiden keskinäiset korrelaatiot ovat esitetty taulukossa 6. T-tau ja p-tau osoittivat keskenään erittäin vahvan tilastollisesti merkitsevän korrelaation, jonka korrelaatiokerroin oli 0.899 ($p < 0.0001$). A β 42 ei puolestaan osoittanut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota t-taun tai p-taun kanssa.

Taulukko 5. Selkäydinnesteen merkkiaineiden korrelaatiot aivoalueiden suhteen PIB-aineistossa.

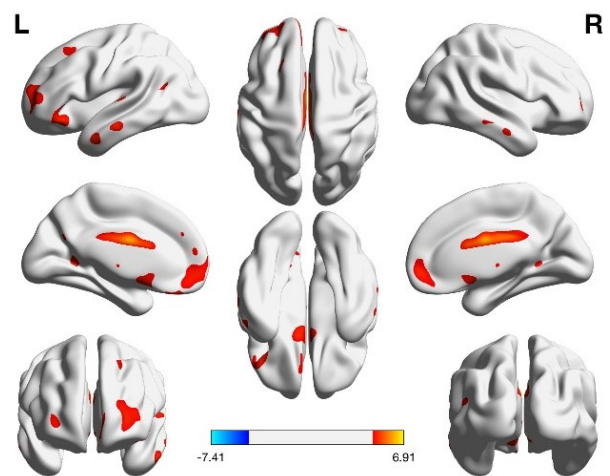
Selkäydinnesteen biomarkkeri	Aivoalue	Korrelaatiokerroin	P-arvo
A β 42	Composite cortical score left	-0,3654	<0,0001
A β 42	Composite cortical score right	-0,3434	<0,0001
A β 42	Composite cortical score bilateral	-0,3588	<0,0001
A β 42	PFC left	-0,3161	<0,0001
A β 42	PFC right	-0,3121	<0,0001
A β 42	PFC bilateral	-0,3150	<0,0001
T-Tau	Composite cortical score left	0,4209	<0,0001
T-Tau	Composite cortical score right	0,4478	<0,0001
T-Tau	Composite cortical score bilateral	0,4355	<0,0001
T-Tau	PFC left	0,4474	<0,0001
T-Tau	PFC right	0,4434	<0,0001
T-Tau	PFC bilateral	0,4468	<0,0001
P-Tau	Composite cortical score left	0,4426	<0,0001
P-Tau	Composite cortical score right	0,4712	<0,0001
P-Tau	Composite cortical score bilateral	0,4602	<0,0001
P-Tau	PFC left	0,4570	<0,0001
P-Tau	PFC right	0,4489	<0,0001
P-Tau	PFC bilateral	0,4558	<0,0001

Taulukko 6. Selkäydinnesteen merkkiaineiden väliset korrelaatiot PIB-aineisossa.

Selkäydinnesteen biomarkkeri	Selkäydinnesteen biomarkkeri	Korrelaatiokerroin	P-arvo
A β 42	P-Tau	0,0400	0,6020
A β 42	T-Tau	-0,0011	0,9891
P-Tau	T-Tau	0,8986	<0,0001



Kuva 2A. PIB-kertymän ja selkäydinnesteen A β 42:n välinen negatiivinen korrelaatio (FWE-korjattu, $p < 0.05$, $T = 4.64$).



Kuva 2B. PIB-kertymän ja selkäydinnesteen p-taun välinen positiivinen korrelaatio (FWE-korjattu, $p < 0.05$, $T = 4.6$). Vastaava yhteys nähtiin myös PIB-kertymän ja t-taun välillä.

Kuvissa 2 A ja B on esitetty PIB-PET kuvauksen osoittamien amyloidikertymien ja selkäydinnäytteiden väliset lineaariset korrelaatiot aivoalueittain. Kuvassa 2 A havaitaan PIB-kertymien ja A β 42 välillä negatiivinen korrelaatio molempien ohimolohkojen alueella FWE-korjattuna. Kuvassa 2B on esitetty PIB:n ja t-taun ja p-taun välillä olevaa positiivista korrelaatiota. Korrelaatiota havaitaan kuitenkin vain irrallisina alueina.

5 POHDINTA

Tutkimuksessa havaittiin tutkimushypoteesin mukaisesti FDG-PET-aineistossa tilastollisesti merkitsevä negatiivinen korrelaatio selkäydinnesteen t-taun ja kaikkien tutkittavien aivoalueiden FDG-PET-kertymien välillä. P-tau osoitti trendimäisen negatiivisen korrelaation tutkittavien aivoalueiden FDG-PET-kertymien välillä. Näistä vasemman hemisfäärin ja molemminpuolinen composite cortical score osoittautuivat tilastollisesti merkitseviksi. FDG-PET-aineistossa havaittiin myös selkeä positiivinen korrelaatio selkäydinnesteen A β 42:n ja kaikkien tutkittavien aivoalueiden FDG-PET-kertymien välillä. PIB-aineistossa havaittiin tutkimushypoteesin mukaisesti negatiivinen korrelaatio selkäydinnesteen A β 42:n ja kaikkien aivoalueiden PIB-PET-kertymien välillä. PIB-PET-aineistossa havaittiin lisäksi selkeä positiivinen korrelaatio kaikkien tutkittavien aivoalueiden PIB-kertymien ja p-taun sekä t-taun välillä.

FDG-PET-kertymien ja t-taun välillä pystyttiin tutkimuksessa osoittamaan negatiivinen korrelaatio eli samanaikaisesti kohonneita tau-proteiinipitoisuuksia selkäydinnesteessä ja vähäisiä FDG-kertymiä tutkituilla aivoalueilla, mikä tukee tutkimuksen hypoteesiä. Aivojen neurodegeneraatiossa selkäydinnesteeseen vapautuu tau-proteiineja, jolloin selkäydinnesteessä voidaan havaita kohonneita tau-proteiinipitoisuuksia. Samanaikaisesti havaittavat aivoalueiden vähäiset FDG-kertymät kuvastavat epäsuorasti synapsien ja hermosolujen metabolisen aktiivisuuden heikentymistä. T-taun ja aivojen ohimo-, päälaki- ja otsalohkojen hypometabolian välillä on aikaisemminkin pystytty osoittamaan negatiivinen korrelaatio AT:ssa⁶⁴. Tutkimuksessa saadut löydökset tukevat tämän osalta aikaisempien tutkimusten löydöksiä ja kuvastavat aivojen paikallisesti vähentyneen aineenvaihdunnan ja selkäydinnesteen tau-proteiinien lisääntymisen välistä yhteyttä.

FDG-aineistossa havaittiin poikkeuksellisesti myös selvä positiivinen korrelaatio FDG-PET-kuvauksella osoitettujen FDG-kertymien ja selkäydinnesteen A β 42:n välillä. Tutkimus koostui luonnollisesta muistipopulaatioaineistosta, jossa FDG-PET-kuvausta ja selkäydinnesteenäytteitä käytettiin primaaridiagnostiikkaan. On siis hyvin todennäköistä, että aineistossa tavattiin sekoittavana tekijänä potilaita, jotka voidaan rinnastaa terveeseen väestöön. Näillä potilailla aivojen aineenvaihdunta ei ole vähentynyt eikä amyloidipatologiaa ole osoitettavissa. Tällöin saadaan korkeita ROI-arvoja FDG-kuvauksista ja selkäydinnesteen A β 42 on vastaavasti korkea. Toisena ääripäänä FDG-aineistossa on voinut olla potilaita, joilla tavataan selvästi vähentyntä aineenvaihduntaa aivoissa ja samanaikaisesti amyloidipatologiaa. Tässä tilanteessa saadaan matalia ROI-arvoja FDG-kuvauksista ja selkäydinnesteen A β 42 on matala. Näiden ääripäiden välille voi muodostua positiivinen

korrelaatio, jolloin löydös kuvastaa enemmänkin kahden eri populaation välille muodostunutta korrelaatiota. On myös mahdollista, että vastaavanlainen positiivinen korrelaatio FDG-kertymien ja selkäydinnesteen A β 42:n välillä tulisi esiin pelkässä muistisairauspopulaatiossakin. Tämä voisi antaa viitteitä siitä, että vähemmän amyloidipatologiaa omaavilla potilailla olisi myös suurempi glukoosin aineenvaihdunta, joka voitaisiin havaita suurempina FDG-kertyminä verrattuna enemmän amyloidipatologiaa omaaviin potilaisiin. Asian tarkemmaksi selvittämiseksi olisi tulevaisuudessa hyvä tutkia, löytyykö vastaavanlainen yhteys myös pelkästään muistisairauspotilaiden joukosta. Toisaalta FDG-aineistossa havaittiin negatiivinen korrelaatio selkäydinnesteen A β 42:n ja t-taun välillä, mikä voi kuvastaa amyloidipatologian ja aivojen neurodegeneraation samanaikaista esiintymistä.

Tutkimuksessa havaittiin negatiivinen korrelaatio PIB-PET-kuvauksella osoitettujen aivojen beeta-amyloidikertymien ja selkäydinnesteen A β 42:n välillä. Tämä tarkoittaa matalia selkäydinnesteen A β 42-pitoisuuksia samanaikaisesti merkittävien PIB-kertymien kanssa tutkituilla aivoalueilla, mikä tukee tutkimuksen hypoteesia. Aivoissa muodostuva A β 42 saostuu aivojen kuorikerrokselle, jolloin sitä vapautuu vähemmän selkäydinnesteeseen. Tämä havaitaan selkäydinnesteessä matalina A β 42-pitoisuuksina ja PIB-PET-kuvauksessa amyloidikertyminä. Vastaavia muutoksia on pystytty osoittamaan aikaisemmissa tutkimuksissa AT:a sairastavilla potilailla⁶⁵. On siis todennäköistä, että myös tutkimuspopulaatiossa esiintyy AT:a sairastavia potilaita. Diagnoosien varmistamiseksi vaaditaan lisätutkimusta, jotta voidaan varmasti osoittaa AT:n esiintyvyys aineistossa.

T-tau ja p-tau korreloivat positiivisesti myös kaikkien tutkittujen aivoalueiden PIB-kertymien kanssa. Selkäydinnesteenäytteen tau-proteiinit kuvastavat yleisesti neurodegeneraatiota ja tau-proteiinia vapautuu selkäydinnesteeseen vaurioituneista hermosoluista monissa eri neurodegeneratiivissa sairauksissa kuten AT:ssa ja LKT:ssa. PIB-kertyminen ja selkäydinnesteen tau-proteiinipitoisuuksien välinen positiivinen korrelaatio antaa viitteitä amyloidiplakkien aiheuttamasta neurodegeneraatiosta. On huomioitava, että tutkimuksessa havaittu positiivinen korrelaatio kuvastaa kuitenkin ensisijaisesti ilmiöiden samanaikaista esiintymistä, eikä tästä voida automaattisesti päätellä syy-seuraussuhdetta. AT:ssa esiintyvät beeta-amyloidiplakit havaitaan tyypillisillä aivoalueilla, joita on käytetty tutkimuksessa myös ROI-alueina. Selkäydinnesteen kohonneet t-tau- ja p-tau-pitoisuudet kuvastavat yleisesti aivoissa tapahtuvaa neurodegeneraatiota, eivätkä pitoisuudet ole millenkään aivoalueille spesifejä. Täten positiivinen korrelaatio spesifisten aivoalueiden beeta-amyloidikertymien ja selkäydinnesteenäytteen tau-proteiinien välillä ei automaattisesti tarkoita, että

beeta-amyloidiplakit aiheuttaisivat paikallista neurodegeneraatiota ja kohonneita tau-proteiinipitoisuuksia selkäydinnesteessä. Tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan PIB-aineistossa selkäydinnesteen A β 42:n ja tau-proteiinien välillä negatiivista korrelaatiota, joka olisi vahvistanut amyloidopatologian samanaikaista esiintymistä yleisen neurodegeneraation kanssa. Korrelaation puuttumista voi kuitenkin myös selittää selkäydinnestemuutosten ajallinen kehitys etenevissä muistisairauksissa. Aikaisempien tutkimusten mukaan erityisesti AT:ssa selkäydinnesteen A β 42:n muutokset kehittyvät jo taudin prekliinisessä vaiheessa, jolloin selkäydinnesteen t-tau tai p-tau muutoksia ei vielä ole havaittavissa, vaikka beeta-amyloidin kertymisellä ja neurodegeneraation synnyllä olisi-kin yhteys⁶⁶.

Aineisto koostui luonnollisesta muistipoliklinikkapopulaatiosta ja oli kerätty pääasiassa primaari-diagnostiikkaan tarkoitetuista PET- ja selkäydinnestenäytetutkimuksista. Tällöin potilaiden lopullisia diagnooseja ei ole otettu huomioon ja aineisto sisältää todennäköisesti potilaita, joilla ei tavata amyloidipatologiaa tai neurodegeneraatiota, eikä etenevää muistisairautta todeta. Aineisto vaatii lisätutkimusta, jossa potilaat jaetaan diagnoosien mukaan omiin alaryhmiin ja muuttujien välisiä korrelaatioita tarkastellaan tautiryhmittäin. Tämä edellyttäisi potilaiden sairauskertomusmerkintöjen läpikäyntiä ja lopullisen kliinisen diagnoosin selvittämistä. Tällöin tutkimustulokset olisivat yleistettävämpiä tiettyyn sairauteen. Tutkimuksen FDG- ja PIB-kertymät arvioitiin SPM- ja FreeSurfer-ohjelmistojen automaattianalytiikkaa hyväksi käyttäen, mikä paransi tutkimuksen toistettavuutta. Näin välttyttiin myös havainnoijan mahdolliselta sisäiseltä harhalta, joka liittyy kertymien visuaaliseen arvioon.

LÄHTEET

1. Gale SA, Acar D and Daffner KR. Dementia . Am J Med 2018; 131: 1161-1169.
2. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority 2012.
3. Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. *World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction. An Analysis of Protective and Modifiable Factors*, 2014.
4. Lane CA, Hardy J and Schott JM. Alzheimer's disease . Eur J Neurol 2018; 25: 59-70.
5. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, et al. APP processing in Alzheimer's disease . Mol Brain 2011; 4: 3-6606.

6. Burdick D, Soreghan B, Kwon M, et al. Assembly and aggregation properties of synthetic Alzheimer's A4/beta amyloid peptide analogs . *J Biol Chem* 1992; 267: 546-554.
7. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease . *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1: a006189.
8. Raskin J, Cummings J, Hardy J, et al. Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions . *Curr Alzheimer Res* 2015; 12: 712-722.
9. Tanzi RE and Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective . *Cell* 2005; 120: 545-555.
10. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease . *Lancet* 2016; 388: 505-517.
11. ChÃ¡vez-GutiÃ©rrez L, Bammens L, Benilova I, et al. The mechanism of β -Secretase dysfunction in familial Alzheimer disease. *EMBO J* 2012; 31: 2261-74.
12. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease . *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 1.
13. Hardy JA and Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis . *Science* 1992; 256: 184-185.
14. Karran E and De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure? . *J Neurochem* 2016; 139 Suppl 2: 237-252.
15. Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory . *Nat Med* 2008; 14: 837-842.
16. Forloni G, Artuso V, La Vitola P, et al. Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases . *Mov Disord* 2016; 31: 771-781.
17. Selkoe D and Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine* 2016; 8.
18. Esparza T, Zhao H, Cirrito J, et al. Amyloid-Beta Oligomerization in Alzheimer Dementia versus High-Pathology Controls. *Ann Neurol* 2013; 73.
19. Farrer L, Cupples LA, Haines J, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1997; 278: 1349-56.
20. Bendlin BB, Carlsson CM, Gleason CE, et al. Midlife predictors of Alzheimer's disease . *Maturitas* 2010; 65: 131-137.

21. Karch C and Goate A. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2014; 77.
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria . *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
23. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria . *Alzheimers Dement* 2016; 12: 292-323.
24. Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis . *JAMA* 2015; 313: 1924-1938.
25. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease . *N Engl J Med* 2012; 367: 795-804.
26. Dubois B and Albert M. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's Disease?. *Lancet neurology* 2004; 3: 246-8.
27. O'Brien JT and Thomas A. Vascular dementia . *Lancet* 2015; 386: 1698-1706.
28. Jellinger KA and Attems J. Is there pure vascular dementia in old age? . *J Neurol Sci* 2010; 299: 150-154.
29. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia . *Neuron* 2013; 80: 844-866.
30. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment . *Lancet Neurol* 2003; 2: 89-98.
31. Olney NT, Spina S and Miller BL. Frontotemporal Dementia . *Neurol Clin* 2017; 35: 339-374.
32. Bang J, Spina S and Miller BL. Frontotemporal dementia . *Lancet* 2015; 386: 1672-1682.
33. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia . *Brain* 2011; 134: 2456-2477.
34. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia . *Ann Neurol* 2008; 63: 709-719.
35. Galasko D. Lewy Body Disorders . *Neurol Clin* 2017; 35: 325-338.
36. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium . *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
37. Ringman JM, Monsell S, Ng DW, et al. Neuropathology of Autosomal Dominant Alzheimer Disease in the National Alzheimer Coordinating Center Database . *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75: 284-290.

38. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, et al. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation . *Ann Neurol* 2001; 50: 358-365.
39. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A β 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 2003; 179: 47-51.
40. Vandermeeren M, Mercken M FAU - Vanmechelen, E, Vanmechelen E FAU - Six, J, et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of neurochemistry JID* - 2985190R.
41. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease . *Ann Neurol* 1995; 38: 643-648.
42. Kanemaru K, Kameda N and Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies . *Neurology* 2000; 54: 1875-1876.
43. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, et al. Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration . *Neurology* 2002; 58: 1622-1628.
44. Tang W, Huang Q, Wang Y, et al. Assessment of CSF A β 42 as an aid to discriminating Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment: A meta-analysis of 50 studies. *J Neurol Sci* 2014; 345.
45. Jia JP, Meng R, Sun YX, et al. Cerebrospinal fluid tau, A β 1-42 and inflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurosci Lett* 2005; 383: 12-6.
46. Sjögren M, Davidsson P, Wallin A, et al. Decreased CSF- β -Amyloid 42 in Alzheimer's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis May Reflect Mismetabolism of β -Amyloid Induced by Disparate Mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 112-8.
47. Strozzyk D, Blennow K, White LR, et al. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study . *Neurology* 2003; 60: 652-656.
48. Otto M, Esselmann H, Schulz-Shaeffer W, et al. Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease . *Neurology* 2000; 54: 1099-1102.
49. Holmberg B, Johnels B, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid A β 42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2003; 18: 186-90.
50. van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis . *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 353-366.
51. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies . *J Neural Transm (Vienna)* 2006; 113: 1771-1778.

52. Blennow K and Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease . *Lancet Neurol* 2003; 2: 605-613.
53. Parnetti L, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers . *Mech Ageing Dev* 2006; 127: 129-132.
54. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study . *Lancet Neurol* 2006; 5: 228-234.
55. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B . *Ann Neurol* 2004; 55: 306-319.
56. Herholz K and Ebmeier K. Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease . *Lancet Neurol* 2011; 10: 667-670.
57. Rice L and Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review . *Eur J Radiol* 2017; 94: 16-24.
58. Rabinovici GD and Jagust WJ. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo . *Behav Neurol* 2009; 21: 117-128.
59. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and fronto-temporal lobar degeneration . *Neurology* 2007; 68: 1205-1212.
60. Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases . *Neurology* 2008; 71: 903-910.
61. Kato T, Inui Y, Nakamura A, et al. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia . *Ageing Res Rev* 2016; 30: 73-84.
62. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest . *Neuroimage* 2006; 31: 968-980.
63. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain . *Neuron* 2002; 33: 341-355.
64. Chiaravalloti A, Barbagallo G, Ricci M, et al. Brain metabolic correlates of CSF Tau protein in a large cohort of Alzheimer's disease patients: A CSF and FDG PET study . *Brain Res* 2018; 1678: 116-122.
65. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans . *Ann Neurol* 2006; 59: 512-519.
66. Jack C, Knopman D, Jagust W, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet neurology* 2013; 12: 207-216.