

Joonas Keitilä

**Mikrogliaalisen aktivaation tutkiminen
positroniemissiotomografialla
multippeliskleroosissa ja
natalitsumabihoidon vaikutukset
mikrogliaaliseen aktivaatioon**

Joonas Keitilä

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2020

Joonas Keitilä

**Mikrogliaalisen aktivaation tutkiminen
positroniemissiotomografialla
multippeliskleroosissa ja
natalitsumabihoidon vaikutukset
mikrogliaaliseen aktivaatioon**

Joonas Keitilä

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2020

Vastuuhenkilö: Laura Airas

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

TURUN YLIOPISTO
Läketieteellinen tiedekunta

**KEITILÄ, JOONAS: Mikrogliaalisen aktivaation tutkiminen
positroniemissiotomografialla multippeliskleroosissa ja
natalitsumabihoidon vaikutukset mikrogliaaliseen aktivaatioon**

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 6 s., 5 liites.
Neurologia
Maaliskuu 2020

Multippeliskleroosi (MS) on keskushermoston krooninen autoimmuunitauti. Siihen ei ole kehitetty parantavaa hoitoa, mutta taudinkulkua pystytään hillitsemään immunomoduloivilla lääkkeillä. MS-taudin patofysiologiaan on todettu liittyvän aivojen mikrogliasolujen aktivaatiota, jota pystytään mittaamaan käyttämällä positroniemissiotomografiaa (PET) ja aktivoituneissa mikrogliasoluissa lisääntyvään translokaattoriproteiiniin (TSPO) sitoutuvia radioligandeja.

Tässä katsauksessa käydään läpi aiempia aiheeseen liittyviä tutkimuksia sekä esitellään tarkemmin Turun PET-keskuksessa toteutettu TSPO-PET-seurantatutkimus, jonka tekemiseen osallistuin. Mittasimme mikrogliaalista aktivaatiota käyttämällä TSPO:hon sitoutuvaa [¹¹C]-hiiltä sisältävää PK11195-merkkiainetta ja PET-kuvantamista. PK11195:n sitoutumisesta määritettiin jakautumistilavuusuhde (*distribution volume ratio, DVR*). Tutkimukseen osallistui 21 MS-potilasta, joista 75 % sairasti sekundaarisesti progressiivista taudinmuotoa (SPMS) ja loput relapsoivaa-remittoivaa taudinmuotoa (RRMS). Kaikille potilaille toteutettiin PET-kuvantamiset lähtötasossa ja vuoden seurannan päätteeksi. Kymmenelle (10) potilaalle aloitettiin natalitsumabi-lääkitys ensimmäisen PET-kuvantamisen jälkeen, ja yhtätoista (11) potilasta ei hoidettu millään taudinkulkuun vaikuttavalla lääkkeellä. PET-kuvien referenssiksi toteutettiin myös magneettikuvaukset (MK) jokaiselle tutkittavalle. Lisäksi kaikille MS-potilaille tehtiin huolellinen neurologinen tutkimus kliinisen tilanteen arvioimiseksi käyttäen *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* -pisteytystä.

Natalitsumabi-lääkitys vähensi mikrogliaalista aktivaatiota vuoden seurannassa normaalilta vaikuttavassa valkeassa aineessa (engl. *Normal appearing white matter, NAWM*), MS-plakeissa ja plakkeja ympäröivissä alueissa. Hoitamattomilla potilailla mikrogliaalinen aktivaatio lisääntyi NAWM:ssa ja plakkeja ympäröivällä alueella. Hoitamattomilla potilailla suurempi mikrogliaalinen aktivaatio lähtötasolla ennusti nopeampaa taudin kliinistä etenemistä neljän (4) vuoden kohdalla EDSS:llä kontrolloituna. Tämän tutkimuksen perusteella TSPO-PET-kuvantamista voidaan pitää hyvänä tutkimusmenetelmänä mikrogliaalisen aktivaation määrittämiseen ja seurantaan. Natalitsumabihoito vähentää diffuusia keskushermoston tulehdusta.

Avainsanat: multippeliskleroosi, positroniemissiotomografia, natalitsumabi

Sisällys

1. JOHDANTO	1
1.1. MULTIPPELISKLEROOSI	1
1.2. PET-TUTKIMUKSET JA TSPO	2
2. TUTKIMUSASETELMA JA -MENETELMÄT	3
2.1. TUTKIMUSASETELMA JA POTILASVALINTA.....	3
2.2. MK- JA PET-KUVANTAMINEN SEKÄ ROI: DEN MÄÄRITTÄMINEN	4
2.3. STATISTIIKKA	4
3. TULOKSET	4
4. POHDINTA	5
5. JOHTOPÄÄTELMÄ	6
VIITTEET	7
KUVAT	10

1. Johdanto

1.1. Multippeliskleroosi

Multippeliskleroosi (MS) on keskushermoston krooninen autoimmuunisairaus, jossa tulehdusreaktio vaurioittaa hermosolujen aksoneita sekä niitä ympäröivää myeliiniä. Vaurioituneiden solujen hermoimpulssien kulku hidastuu tai katkeaa täysin, mikä johtaa vaurioitunutta aluetta vastaaviin neurologisiin oireisiin. Parantavaa hoitoa sairauteen ei tunneta. Tulehdusreaktiota pystytään kuitenkin hillitsemään immunomoduloivilla lääkityksillä.

Useimmilla MS-tauti alkaa yhdelle keskushermoston alueelle paikantuvana kliinisesti eriytyvänä oireyhtymänä (KEO). KEO:t paikantuvat tavallisesti esimerkiksi näköhermoon, supratentoriaalisesti aivoihin, selkäyttimeen sekä aivorungon ja pikkuaivojen alueelle. Taudin edetessä tavallisia oireita ovat lihasheikkous, spastisuus, parestesiat, tuntuu puutokset, neuropaattiset kivut, koordinaation häiriöt, ataksia, tasapainohäiriöt, kaksoiskuvat, virtsaamisen häiriöt, suolen toimintahäiriöt, uupumus ja kognitiiviset vaikeudet.¹

MS-diagnoosia ei aseteta pelkän todetun KEO:n perusteella: Vuoden 2017 McDonaldin kriteerit määrittävät tarvittavat jatkotutkimukset. Magneettikuvauksella (MK) voidaan todeta diagnoosiin tarvittavat tyypilliset keskushermoston tulehdusmuutokset. Selkäydinnesteenäytteellä voidaan vahvistaa sairauden tulehduksellinen luonne, ja se on olennainen osa diagnostiikassa. McDonaldin kriteerien mukaan MS-diagnoosiin vaaditaan tyypillisen KEO:n lisäksi objektiivinen kliininen tai parakliininen näyttö MK:lla, silmän valokerroskuvauksella tai visuaalisella herätevastetutkimuksella sekä joissain tapauksissa todettava ajallinen hajapesäkkeisyys tai paikallinen hajapesäkkeisyys².

Suurin osa (85 %) MS-tapauksista alkaa aaltomaisena taudinmuotona (RRMS) ja loput primaarina progressiivisena taudinmuotona. 60–70 % RRMS:ää sairastavista kehittävät itselleen sekundaarisesti progressiivisen taudimuodon (SPMS) 10–15 vuoden kuluessa diagnoosista³. MS-potilaiden taudinkehitystä seurataan kliinisen tilanteen ja MK:n avulla¹. Kliinistä tilannetta arvioidaan vakiintuneesti käytössä olevalla *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)⁴ -asteikolla, jota tässäkin tutkimuksessa hyödynnettiin.

MK on tärkeässä roolissa MS:n diagnostiikassa. MK:lla voidaan havaita MS:n aiheuttamia anatomisia tulehduksellisia muutoksia eli MS-plakkeja keskushermostossa. MK:lla voidaan nähdä erilaisia MS-taudille tyypillisiä plakkeja: Gadolinium-tehosteisia aktiivisia plakkeja, T2-painotteisia hyperintensiivisiä plakkeja ja T1-hypointensiivisiä plakkeja.⁵

Neuropatologisten tutkimusten mukaan MK:ssa havaittavien MS-plakkien lisäksi diffuusua tulehdusta on todettu esiintyvän plakkien reuna-alueilla ja muilla keskushermoston alueilla kuten normaalilta vaikuttavassa valkeassa aineessa (engl. *Normal appearing white matter*, NAWM)⁶. MS:ssä tulehdusreaktion on osoitettu johtuvan aivojen mikrogliaisolujen aktivaatiosta, mitokondrioiden toimintahäiriöistä ja oksidatiivisesta stressistä^{7,8,9}. Positroniemissiotomografialla (PET) on voitu osoittaa mikrogliaalisen aktivaation lisääntyminen MS-tautia sairastavilla terveeseen väestöön nähden^{10,11,12,13,14}.

Taudinkuvan ja MK:n perusteella voidaan valita potilaalle sopiva lääkehoito. Valinta tehdään aina tapauskohtaisesti tautiaktiiviteetin mukaan punniten lääkityksen mahdolliset hyödyt ja

haitat. Tulehduksen hillitseminen immunomoduloivilla lääkkeillä saattaa vähentää korjaantumattomien hermovaurioiden kehittymistä. Aktiivisessa RRMS:ssä suositellaan käytettäväksi beetainterferonia, dimetyylifumaraattia, glatirameeriasetaattia, okrelitsumabia tai teriflunomia. Erittäin aktiivisessa MS-taudissa suositellaan käytettäväksi alemtutsumabia, fingolimodia, kladribiinia, mitoksantronia, natalitsumabia tai okrelitsumabia. PPMS:n hoidossa voidaan tapauskohtaisesti käyttää okrelitsumabia. SPMS:ään ei ole vielä löydetty kliinisesti tehokasta lääkehoitoa, mutta RRMS:n aikana käytettyä lääkehoitoa suositellaan jatkettavan. Pahenemisvaiheita hoidetaan suuriannoksella prednisolonihoidolla.¹

Natalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine. Se sitoutuu alfa-4-integriinien rakenteisiin ja estää integriinin sitoutumisen vastaavaan endoteelireseptoriin. Näin se vähentää periferian valkosolujen pääsyä veriaivoesteen läpi ja vähentää tulehdusta keskushermostossa.¹⁵

1.2. PET-tutkimukset ja TSPO-merkkiaineet

Mikroglia solut ovat keskushermoston tukisoluja, joiden tehtäviin kuuluu lepotilassa muun muassa solujätteen poistaminen solunulkoisesta tilasta. Mikroglia solut aktivoituvat monien tautitilojen, kuten glioman¹⁶, Huntingtonin taudin¹⁷ aivoiskemian¹⁸ ja MS-taudin yhteydessä¹⁹. Aktivoituessaan mikroglia solut muuttuvat proinflammatorisiksi ja yliaktivoituneet mikroglia solut aiheuttavat aksoni- ja neuronivauriota ja johtavat MS-taudissa etenevään neurodegeneraatioon²⁰.

18kDa:n tranlokaattoriproteiini (TSPO) on mitokondriaalinen valkuaisaine, jonka määrä lisääntyy mikroglia solujen aktivoituessa. Aktivoitumattomissa mikroglia soluissa on myös TSPO:ta, mutta huomattavasti vähemmissä määrin²¹. PET-tutkimuksissa saadaan näkyviin mikrogliaalinen aktivaatio TSPO:hon sitoutuvilla merkkiaineilla.

[¹¹C]-hiiltä sisältävä merkkiaine PK11195 on pisimpään käytössä ollut TSPO:hon sitoutuva merkkiaine²². MK:n pohjalta määritetään koneellisesti sekä manuaalisesti tutkimuksen kannalta kiinnostavia alueita (engl. *regions of interest*, ROI), joista tätä mikroglia-aktivaation muutosta arvioidaan. Määritellyt ROI:t tässä tutkimuksessa ovat NAWM, aivojen harmaan aineen kuorikerros, talamus, T2-hyperintensiiviset plakit, T1-hypointensiset plakit sekä plakkien reuna-alueet.

PK11195:n lisäksi on kehitelty useita muita TSPO-merkkiaineita, kuten [¹¹C]-hiiltä sisältävät PBR28, PBR111 ja FEDAA1106 ja [¹⁸F]-fluoria sisältävä GE180, joilla on suurempi tarkkuus TSPO:hon sitoutumiseen. Näiden merkkiaineiden sitoutumiseen ihmisissä vaikuttaa kuitenkin TSPO-geenin polymorfismi. PK11195:n tapaan uudet merkkiaineet sitoutuvat hieman myös muualle kuin TSPO:hon jokainen omalla tavallaan²³. PK11195 on ollut pisimpään käytössä, ja sitä on käytetty onnistuneesti monissa tutkimuksissa. Näistä syistä tähänkin tutkimukseen on valittu merkkiaineeksi PK11195.

Aiemmissa poikittaistutkimuksissa, joissa on käytetty PK11195-merkkiainetta, on osoitettu, että on MS-potilailla mikrogliaalinen aktivaatio useilla aivojen eri alueilla on suurempaa kuin terveillä verrokeilla^{10,11,12,13,14}. Lisäksi kahdessa PK11195:ä hyödyntävässä poikittaistutkimuksessa selvisi, että SPMS:ää sairastavilla mikrogliaalinen aktivaatio on suurempaa kuin RRMS:ää sairastavilla^{12,13}.

MS-hoidoista PK11195-merkkiaineella on tehty aiemmin vain vähän pitkittäistutkimuksia: Ratchford ym.²⁴, Kaunzner ym.²⁵, Sucksdorff ym.²⁶. Ratchfordin ym. tutkimuksessa yhdeksää (9) RRMS-potilasta hoidettiin glatirameeriasetaatilla. PET- ja MK-kuvantamiset suoritettiin ennen hoidon aloitusta ja vuoden jälkeen hoidon aloituksesta. Potilailla todettiin mikrogliaalisen aktivaation jonkin verran vähentyneen vuoden hoidon jälkeen lähes kaikissa aivojen osissa, joissain osissa tilastollisesti merkitsevästikin. Koko aivojen PK11195-sitoutuminen väheni tilastollisesti merkitsevästi vuoden seurannassa ($p = 0,018$)²⁴. Kaunznerin ym. tutkimuksessa kahdeksaatoista (18) MS-potilaista, joista osa sairasti SPMS:ää ja osa RRMS:ää, hoidettiin natalitsumabilla. PET- ja MK-kuvantamiset suoritettiin ennen hoidon aloitusta ja kolmen sekä kuuden kuukauden jälkeen hoidon aloituksesta. Potilailla todettiin mikrogliaalisen aktivaation vähentyneen etenkin gadolinium-tehosteisissa plakeissa ja myös gadolinium-tehostumattomissa plakeissa, muttei muissa aivojen osissa. Gadolinium-tehosteisissa plakkeja oli viidellä (5) potilaalla yhteensä kolmetoista (13) kappaletta. Näissä mikrogliaalinen aktivaatio väheni tilastollisesti merkitsevästi kuuden (6) kuukauden seurannassa ($p = 0,001$). Gadolinium-tehostumattomissa plakeissa, joita oli kaikilla tutkituilla, mikrogliaalinen aktivaatio väheni myös tilastollisesti merkitsevästi kuuden (6) kuukauden seurannassa ($p = 0,03$)²⁵. Sucksdorffin ym. tutkimuksessa kymmentä (10) RRMS-potilasta hoidettiin fingolimodilla. PET- ja MK-kuvantamiset suoritettiin ennen hoidon aloitusta ja kahdeksan sekä 24 viikon jälkeen hoidon aloituksesta. Potilailla todettiin mikrogliaalisen aktivaation vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi MS-plakeissa ($p = 0,040$), muttei muissa aivojen osissa²⁶.

Edellä mainituissa pitkittäistutkimuksissa ei ollut mukana hoitamattomien potilaiden kontrolliryhmiä. Kaunznerin ym. tutkimus oli potilasaineistoltaan heterogeeninen²⁵. Ratchfordin ym. tutkimuksessa potilaita ei vertailtu terveisiin verrokkeihin²⁴; Kaunznerin ym. ja Sucksdorffin ym. tutkimuksissa oli mukana terveiden verrokkien ryhmät.^{25,26} Tutkimuksissa käytetään eri lääkkeitä, joten ne eivät ole vertailukelpoisia keskenään.

2. Tutkimusasetelma ja -menetelmät

2.1. Tutkimusasetelma ja potilasvalinta

Mikrogliaalista aktivaatiota mitattiin käyttämällä 18-kDa translokaattoriproteiiniin (TSPO) sitoutuvaa PK11195-ligandia ja PET-kuvantamista. PET-kuvaukset tehtiin ennen hoidon aloitusta ja vuosi hoidon aloituksen jälkeen natalitsumabilla hoidetulla MS-potilasryhmällä ($n = 10$). Mikrogliaalista aktivaatiota arvioitiin jakautumistilavuusuhteen (*engl. distribution volume ratio, DVR*), perusteella. Vertailun vuoksi suoritettiin myös kaikille tutkittaville MK:t ja EDSS-arviot. Samat tutkimukset toteutettiin myös hoitamatta jätetyille iän ja sukupuolen puolesta yhteneville MS-potilasryhmälle ($n = 11$). Lisäksi tutkimukset toteutettiin iän ja sukupuolen puolesta yhteneville terveille verrokeille ($n = 8$). Kuvaukset toteutettiin 2013-2017

Hoitamatta jätettyjen potilaiden EDSS kontrolloitiin neljän (4) vuoden kohdalla tutkimuksen alusta. Hoidetulle ryhmälle näin ei tehty, sillä osa potilaista lopetti tai vaihtoi natalitsumabi-lääkityksensä vuoden seurannan kuluttua.

Tavoitteena oli arvioida, vähentääkö natalitsumabi-lääkitys mikrogliaalista aktivaatiota MS-potilaiden aivojen eri alueilla ja vaikuttaako se potilaan suorituskykyyn.

2.2. MK- ja PET-kuvantaminen sekä ROI:den määrittäminen

MK:ta käytettiin anatomisena referenssinä PET-kuville. Tutkittavien MS-potilaiden MK:t tehtiin 3 T Ingenuity TF PET/MR -kuvauslaitteella (Philips). Verrokkiryhmän MK:t tehtiin Gyroscan Intera 1,5 T Nova Dual -kuvauslaitteella (Philips). Kuvauksissa käytettiin seuraavia sekvenssejä: Aksiaalinen T2, 3-ulotteinen (3D) fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), 3D T1 ja gadoliniumtehosteinen 3D T1.

MS-plakkien tunnistamiseen MK-kuvista käytettiin Lesion Segmentation Tool -ohjelmaa²⁷. Freesurfer-ohjelmalla määriteltiin MK-kuvista muut ROI:t kuin MS-plakit. Kaikki ohjelmien määrittämät ROI:t tarkastettiin jokaiselta leiketasolta ja korjattiin tarvittaessa manuaalisesti.

PET-kuvaukset tehtiin ECAT High-resolution Research Tomograph -kuvauslaitteella (CTI/Siemens). 60 minuutin dynaaminen kuvantaminen aloitettiin samalla hetkellä, kun PK11195-bolus injisoitiin tutkittavan laskimoon. Pään liikkeet minimoitiin muovimaskilla. PET-kuvat muokattiin vastaamaan referenssinä toimivaa MK:ta vastaavaksi SPM8-ohjelmalla. DVR määritettiin PK11195:n spesifisen sitoutumisen pohjalta SuperPK-ohjelmalla.

2.3. Statistiikka

Statistinen analyysi suoritettiin käyttämällä R-ohjelmaa. Analyysissä käytettiin pienen potilasaineiston vuoksi lähinnä ei-parametrisiä testejä. Kahden tutkimusryhmän muuttujien erot määritettiin käyttämällä Wilcoxonin järjestyssummatestiä. SPMS-potilaiden ja naispuolisten potilaiden määrien erot määritettiin khiin neliö -testillä. Erot mikrogliaalisessa aktivaatiossa (DVR:llä mitattuna) ja MK-parametreissa määritettiin käyttämällä Wilcoxonin järjestyssummatestiä. Muutokset mikrogliaalisessa aktivaatiossa (DVR:llä mitattuna) ja MK-parametreissa lähtötason ja kontrollikuvauksen välillä määriteltiin käyttämällä Wilcoxonin järjestyssummatestiä. Kaikki korrelaatiot ovat Spearmanin korrelaatioita. tilastollisesti merkitsevänä p-arvona pidettiin arvoa <0,05 kaikissa analyyseissä.

3. Tulokset

Natalitsumabi-lääkitys vähensi mikrogliaalista aktivaatiota NAWM:ssä: Mikrogliaallinen aktivaatio (DVR:llä mitattuna) oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi vuoden hoidon jälkeen otetuissa kontrollikuvissa verrattuna ennen hoidon aloitusta otettuihin kuviin (1,22 vs. 1,25; $p = 0,014$, kuva 1B). Mikrogliaallinen aktivaatio kroonisten MS-plakkien reunalla väheni myös tilastollisesti merkitsevästi: Mikrogliaallinen aktivaatio (DVR:llä mitattuna) oli pienempi hoidon jälkeen otetuissa kontrollikuvissa verrattuna ennen hoidon aloitusta otettuihin kuviin (1,18 vs. 1,24; $p = 0,014$, kuva 1B). Tämän lisäksi sekä T1-hypointensiivisessä ja T2-hyperintensiivisissä plakeissa nähtiin tilastollisesti merkitsevä mikrogliaalisen aktivaation väheneminen hoidetulla ryhmällä (kuva 1B). Hoitamattomilla potilailla mikrogliaallinen aktivaatio kroonisten MS-plakkien reunalla lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi, kun verrattiin mikrogliaalista aktivaatiota (DVR:llä mitattuna) tutkimuksen alussa otetuissa kuvissa ja vuoden jälkeen otetuissa kontrollikuvissa (1,27 vs. 1,23; $p = 0,045$, kuva 1B). Hoitamattomattoman ryhmän NAWM:ssä mikrogliaallinen aktivaatio lisääntyi vuoden seurannassa hieman, muttei tilastollisesti merkitsevästi (1,28 vs. 1,25; $p = 0,068$, kuva 1B).

MS-plakkien mikrogliaalisessa aktivaatiossa ei havaittu muutoksia hoitamattomalla ryhmällä. Mikrogliaalisen aktivaation muutoksia ei havaittu kummallakaan ryhmällä harmaassa aineessa eikä talamuksessa (kuva 1B).

Vuoden seurannassa EDSS ei tilastollisesti merkitsevästi muuttunut kummassakaan ryhmässä. Hoitamattomien ryhmässä suurempi mikrogliaalinen aktivaatio NAWM:ssa ja MS-plakkien reunalla ennusti nopeampaa kliinistä pahenemista taudissa 4 vuoden seurannassa EDSS-asteikolla arvioituna ($p = 0,013$ ja $p = 0,003$, kuva 2C).

Hoidetuilla potilailla ei havaittu lääkityksen sivuvaikutuksia vuoden natalitsumabihoiton aikana.

4. Pohdinta

Tämän in vivo -pitkittäistutkimuksen tulokset osoittavat, että MS-potilailla mikrogliaalinen aktivaatio vähenee MS-plakeissa, niiden reuna-alueilla ja NAWM:ssa vuoden natalitsumabihoiton seurauksena. Hypoteesinamme on, että mikrogliaalisen aktivaation väheneminen näillä alueilla hidastaa taudin kliinistä kehittymistä²⁸.

Hoitamattomilla potilailla tauti pääsi kehittymään luonnollisesti ja mikrogliaalinen aktivaatio lisääntyi NAWM:ssa ja plakkeja ympäröivissä alueissa yhden vuoden seurannassa. Lähtötason kuvauksen suurempi mikrogliaalinen aktivaatio NAWM:ssa ja plakkeja ympäröivillä alueilla korreloi EDSS:n suurempaan nousuun neljän (4) vuoden seurannassa hoitamattomalla ryhmällä. Tästä voimme päätellä, että mikrogliaalisella aktivaatiolla saattaa olla tärkeä rooli taudin etenemisessä. TSPO-PET-kuvantamisella pystymme määrittämään mikrogliaalisen aktivaation määrän ja muutoksen MS-potilaiden aivoissa. TSPO-PET-kuvantamisella voitaisiin näin ollen tunnistaa potilaat, joilla saattaa olla suurin riski nopeasti kehittyvään tautiin ja vaikuttaa näin ollen paremmin hoidon valintaan.

TSPO-PET-kuvantaminen on kallista ja säteilykuormitus PET:llä on suurempaa kuin MK:lla. Kun saadaan kerättyä lisää tutkimusdataa aiheesta, voidaan mahdollisesti jatkossa valikoida PET-kuvantamisesta tai -seurannasta hyötyvät potilaiden ryhmät ja mahdollisesti myös ennustaa taudin progressiota kuvausten avulla.

Mikrogliaalisella aktivaatiolla ja taudin kliinisellä kuvalla on havaittu aiemmissä tutkimuksissa selvä yhteys, joten voitaisiin olettaa, että tehokkaalla mikrogliaalista aktivaatiota hillitsevällä lääkityksellä voitaisiin vaikuttaa paljonkin MS-potilaiden elämänlaatuun. Natalitsumabi vähentää perifeeristen valkosolujen pääsyä keskushermostoon, ja on tehokkaimpia lääkkeitä RRMS:n hoitoon²⁹. Tämän tutkimuksen perusteella natalitsumabi vähentää keskushermoston diffuusua inflammaatiota.

Neuroinflammaatiolla saattaa olla pitkällä aikavälillä neurodegeneraatiota lisäävää vaikutusta. Neuroinflammaatiota hillitsevillä lääkkeillä voisi aivoatrofia mahdollisesti jäädä vähäisemmäksi ja potilaiden suoristuskyky paremmaksi pitkällä aikavälillä. Aiemmissä tutkimuksissa on todettu, että suurin osa RRMS-potilaista kehittää itselleen SPMS-tautimuodon³. Tulevissa tutkimuksissa tämä osuus saattaa hyvinkin pienentyä, sillä uudet biologiset lääkkeet ovat olleet vasta melko lyhyen aikaa käytössämme potilaiden hoidossa.

Tutkimuksen heikkoutena on potilasaineiston heterogeenisyys. Molemmissa ryhmissä oli mukana sekä SPMS- että RRMS-potilaita. Natalitsumabilla hoidetussa ryhmässä RRMS-potilaita oli neljä ja hoitamattomaksi jätetyssä ryhmässä RRMS-potilaita oli yksi. Pidempi kliinisen tilan seuranta (joka nyt tehtiin siis vain hoitamattomilla potilailla) ja mahdollisesti myöhempikin kontrollikuvantaminen hoidetuilla MS-potilailla voisi tulevissa tutkimuksissa antaa huomattavasti lisää tietoa lääkityksen, kuvantamislöydösten ja kliinisten oireiden yhteyksistä ja merkityksistä. Myös SPMS:ään sopivan ja vaikuttavan hoidon löytäminen vaatii vielä lisätutkimusta.

5. Johtopäätelmä

Natalitsumabi estää autoreaktiivisten lymfosyyttien ja monosyyttien pääsyn keskushermostoon ja on näin yksi tehokkaimpia RRMS:n hoitomuotoja. Natalitsumabi vähentää mikroglia-solujen aktivaatiota MS-taudin kehitykselle merkityksellisillä aivoalueilla. Tutkimus tukee sitä, että TSPO-PET-kuvantaminen on hyvä menetelmä MS-taudin kehitykseen liittyvissä tutkimuksissa. Tältä pohjalta voidaan suunnitella tulevia MS-taudin lääkehoitoon keskittyviä tutkimuksia.

Viitteet

1. MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 18.11.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA 2018: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173
3. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, Siva A, Pittock SJ, Pirko I, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, Rodriguez M, Weinshenker BG, Kantarci OH 2013: Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(2):188-98
4. Kurtzke JF 1983: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52
5. Mahajan KR, Ontaneda D 2017: The Role of Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in Multiple Sclerosis Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):905-923
6. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Lassmann H 2009: The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009;132(5):1175-89
7. Trapp BD, Stys PK 2009: Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):280-91
8. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, Esterbauer H, Binder CJ, Witztum JL, Lassmann H 2011: Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain.* 2011;134(7):1914-24
9. Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, van Horssen J 2014: Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends in molecular medicine.* 2014;20(3):179-87.
10. Banati RB, Newcombe J, Gunn RN, Cagnin A, Turkheimer F, Heppner F, Price G, Wegner F, Giovannoni G, Miller DH, Perkin GD, Smith T, Hewson AK, Bydder G, Kreutzberg GW, Jones T, Cuzner ML, Myers R 2000: The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain.* 2000;123 (11):2321-37
11. Versijpt J, Debruyne JC, Van Laere KJ, De Vos F, Keppens J, Strijckmans K, Achten E, Slegers G, Dierckx RA, Korf J, De Reuck JL 2005: Microglial imaging with positron emission

tomography and atrophy measurements with magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: a correlative study. *Mult Scler.* 2005;11(2):127-34

12. Politis M, Giannetti P, Su P, Turkheimer F, Keihaninejad S, Wu K, Waldman A, Malik O, Matthews PM, Reynolds R, Nicholas R, Piccini P 2012: Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. *Neurology.* 2012;79(6):523-30

13. Giannetti P, Politis M, Su P, Turkheimer F, Malik O, Keihaninejad S, Wu K, Reynolds R, Nicholas R, Piccini P 2014: Microglia activation in multiple sclerosis black holes predicts outcome in progressive patients: an in vivo [(11)C](R)-PK11195-PET pilot study. *Neurobiol Dis.* 2014;65:203-10

14. Rissanen E, Tuisku J, Rokka J, Paavilainen T, Parkkola R, Rinne JO, Airas L 2014: In Vivo Detection of Diffuse Inflammation in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Using PET Imaging and the Radioligand ¹¹C-PK11195. *J Nucl Med.* 2014;55(6):939-44

15. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, Rolla S, Bardina V, Barbero P, Mercanti SF, Durelli L. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci.* 2017 Apr 29;18(5).

16. Black KL, Ikezaki K, Santori E, Becker DP, Vinters HV 1990: Specific high-affinity binding of peripheral benzodiazepine receptor ligands to brain tumors in rat and man. *Cancer.* 1990;65(1):93-7

17. Schoemaker H, Morelli M, Deshmukh P, Yamamura HI: 1982 [3H]Ro5-4864 benzodiazepine binding in the kainate lesioned striatum and Huntington's diseased basal ganglia. *Brain Res.* 1982;248(2):396-401

18. Stephenson DT, Schober DA, Smalstig EB, Mincy RE, Gehlert DR, Clemens JA 1995: Peripheral benzodiazepine receptors are colocalized with activated microglia following transient global forebrain ischemia in the rat. *J Neurosci.* 1995;15(7):5263-74

19. Vowinckel E, Reutens D, Becher B, Verge G, Evans A, Owens T, Antel JP 1997: PK11195 binding to the peripheral benzodiazepine receptor as a marker of microglia activation in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 1997;50(2):345-53

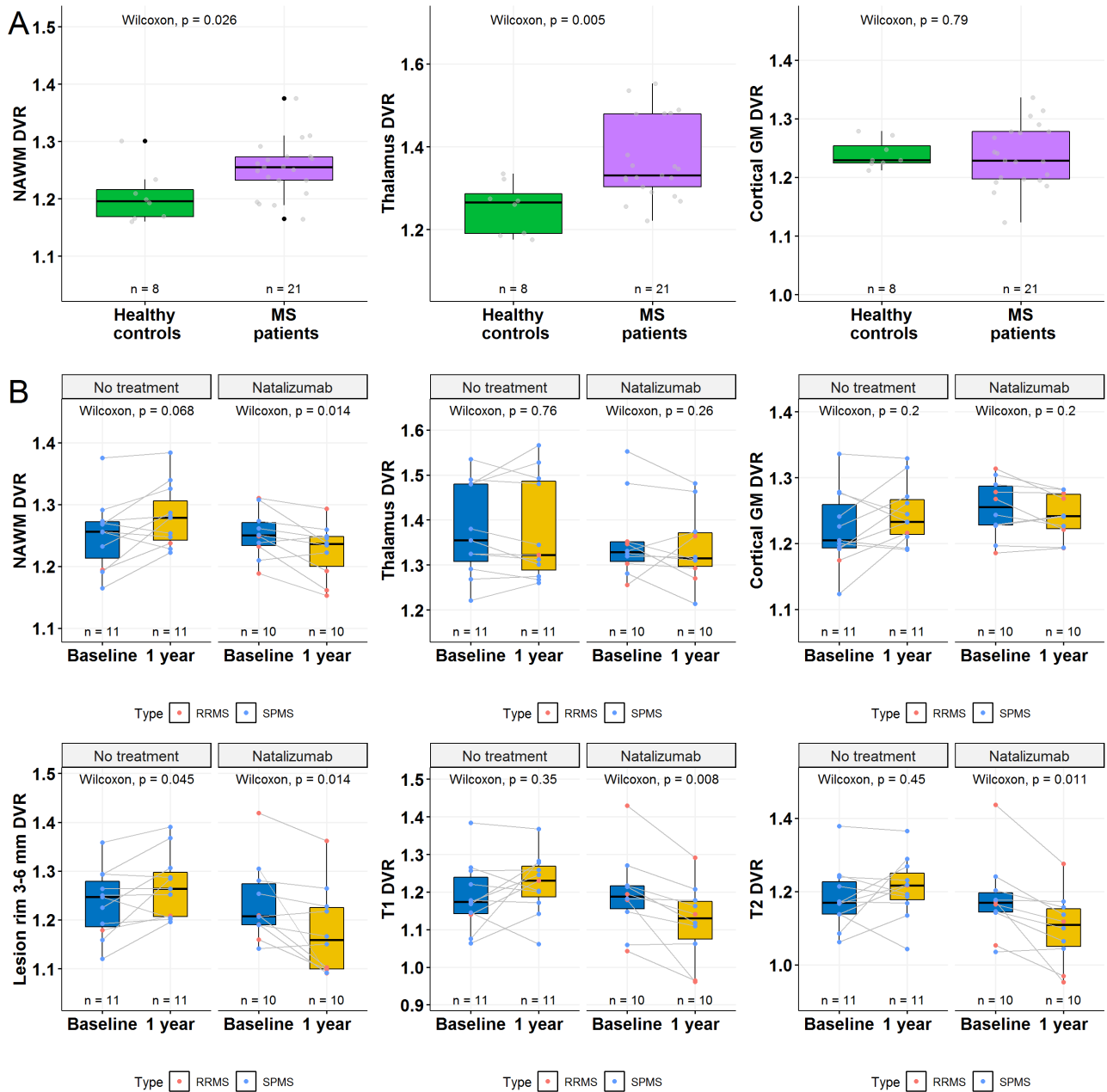
20. Gao HM, Hong JS 2008: Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends Immunol.* 2008;29(8):357-65

21. Cosenza-Nashat M, Zhao ML, Suh HS, Morgan J, Natividad R, Morgello S, Lee SC 2009: Expression of the translocator protein of 18 kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009;35(3):306-28

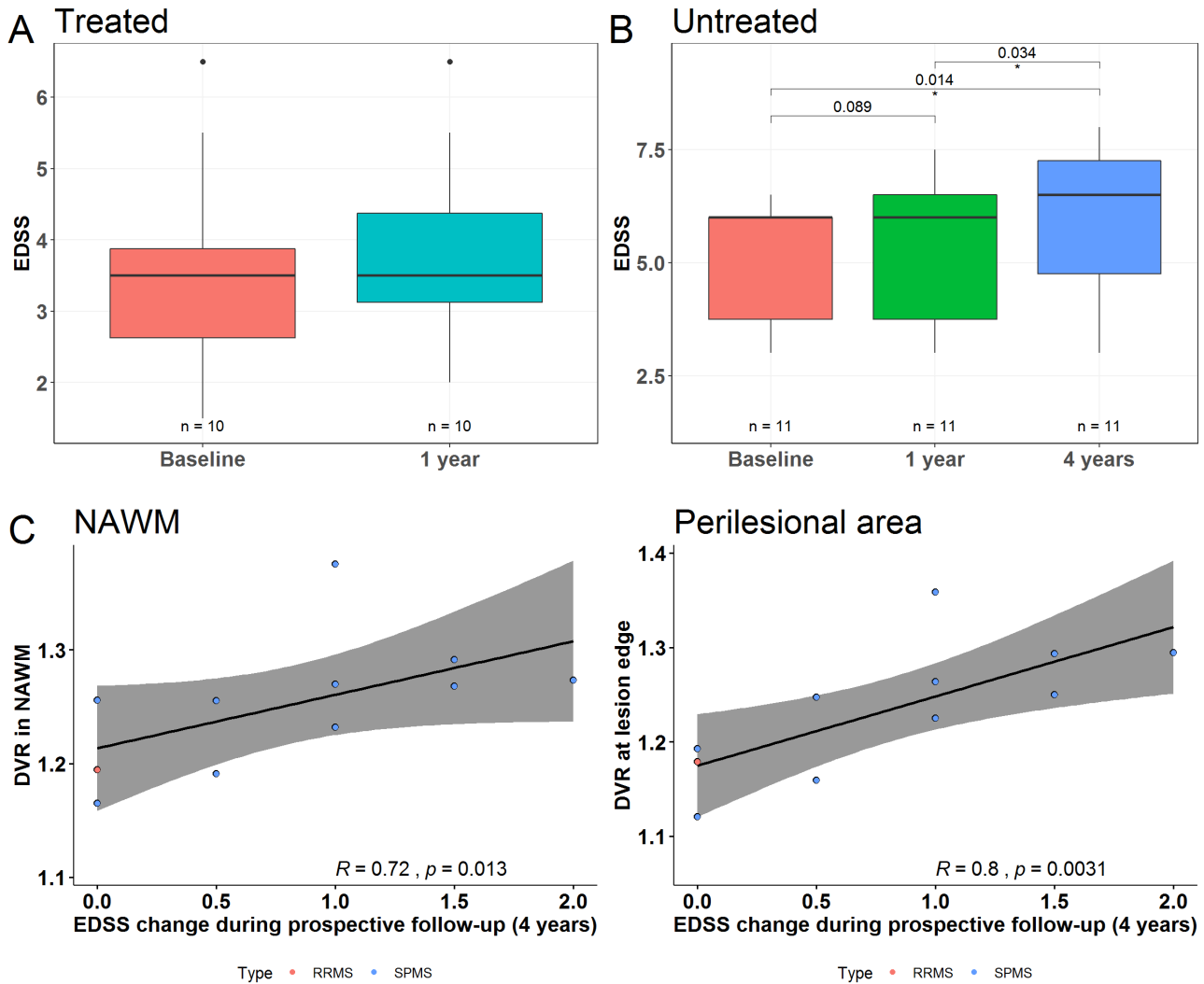
22. Benavides J, Guilloux F, Rufat P, Uzan A, Renault C, Dubroeuq MC, Gueremy C, Le Fur G 1984: In vivo labelling in several rat tissues of 'peripheral type' benzodiazepine binding sites. *Eur J Pharmacol.* 1984;99(1):1-7

23. Ching AS, Kuhnast B, Damont A, Roeda D, Tavitian B, Dollé F 2012: Current paradigm of the 18-kDa translocator protein (TSPO) as a molecular target for PET imaging in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *Insights Imaging*. 2012;3(1):111-9
24. Ratchford JN, Endres CJ, Hammoud DA, Pomper MG, Shiee N, McGready J, Pham DL, Calabresi PA 2012: Decreased microglial activation in MS patients treated with glatiramer acetate. *J Neurol*. 2012;259(6):1199-205
25. Kaunzner UW, Kang Y, Monohan E, Kothari PJ, Nealon N, Perumal J, Vartanian T, Kuceyeski A, Vallabhajosula S, Mozley PD, Riley CS, Newman SM, Gauthier SA 2017: Reduction of PK11195 uptake observed in multiple sclerosis lesions after natalizumab initiation. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;15:27-33
26. Sucksdorff M, Rissanen E, Tuisku J, Nuutinen S, Paavilainen T, Rokka J, Rinne J, Airas L 2017: Evaluation of the Effect of Fingolimod Treatment on Microglial Activation Using Serial PET Imaging in Multiple Sclerosis. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1646-1651
27. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, Hoshi M, Ilg R, Schmid VJ, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M 2012: An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage*. 2012;59(4):3774-83
28. Gillen KM, Mubarak M, Nguyen TD, Pitt D 2018: Significance and In Vivo Detection of Iron-Laden Microglia in White Matter Multiple Sclerosis Lesions. *Front Immunol*. 2018;9:255
29. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T 2018: Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):789-800

Kuvat



Kuva 1. Mikrogliaalinen aktivaatio aivojen eri alueilla TSPO-PET:llä arvioituna. (A) Laatikko-janakuviot DVR-arvoista MS-potilailla ($n = 21$) ja terveillä verrokeilla ($n = 8$) lähtötasossa NAWM:ssa, talamuksessa ja harmaassa aineessa. NAWM:ssa talamuksessa on MS-potilailla tilastollisesti merkitsevästi suurempi mikrogliaalinen aktivaatio; harmaan aineen mikrogliaalisessa aktivaatiossa ei havaita eroa. (B) Laatikko-janakuviot DVR-arvoista hoitamattomilla ($n = 11$) ja hoidetuilla ($n = 10$) MS-potilailla lähtötasolla ja vuoden seurannassa.



Kuva 2. EDSS:n muutokset seurannassa. (A) Laatikko-janakuviot EDSS-arvoista hoidetuilla potilailla lähtötasolla ja vuoden seurannassa. Tilastollisesti merkitseviä eroja ei havaittu. (B) Laatikko-janakuviot EDSS-arvoista hoitamattomilla potilailla lähtötasolla sekä vuoden ja neljän vuoden seurannassa. Vuoden seurannassa mediaani-EDSS ei muuttunut tilastollisesti merkitsevästi. Neljän vuoden seurannassa mediaani-EDSS nousi tilastollisesti merkitsevästi. (C) Lähtötasolla suurempi mikrogliaalinen aktivaatio DVR:nä mitattuna NAWM:ssa ja plakkeja ympäröivillä alueilla johti nopeampaan taudin kliiniseen pahenemiseen 4 vuoden kuluttua kontrolloituna.