

Eero Polvinen

**Positroniemissiotomografialla todettu mikroglia-
aktiivisuus ennustaa multippeliskleroosin
etenemistä pahenemisvaiheista riippumatta**

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2020

Eero Polvinen

Positroniemissiotomografialla todettu mikroglia-aktiivisuus ennustaa multippeliskleroosin etenemistä pahenemisvaiheista riippumatta

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2020

Vastuhenkilö: professori Laura Airas

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

POLVINEN, EERO: Positroniemissiotomografialla todettu mikroglia-aktiivisuus ennustaa multippeliskleroosin etenemistä pahenemisvaiheista riippumatta

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 8 s., 9 liites.

Neurologia

Lokakuu 2020

Etenevän multippeliskleroosin (MS) hoitoon ei tällä hetkellä ole käytössä lääkitystä, joka estäisi taudin etenemistä. MS-taudille tyypillisten paikallisten tulehduspesäkkeiden lisäksi keskushermoston hajanaisen ja tulehduspesäkkeiden ympärillä vallitsevan tulehduksen osuudesta erityisesti etenevän MS-taudin immuunipatologiassa on kertynyt tutkimusnäyttöä. Neuropatologisesti tähän hajanaiseen ja tulehduspesäkkeiden ympärillä vallitsevaan tulehdukseen liittyy olennaisesti keskushermoston mikroglia-solujen aktivoituminen.

Mikroglia-solujen aktivoitumista voidaan tarkastella positroniemissiotomografialla (PET) käyttämällä radioaktiivista [¹¹C]PK11195 -merkkiainetta, joka sitoutuu translokaattoriproteiini (TSPO) -molekyylisiin. TSPO-molekyylisiä ilmentävät erityisesti aktivoituneet mikroglia-solut ja vähemmissä määrin myös makrofagit, astrosyytit sekä endoteelisolut. Aiempien PET- ja neuropatologisten poikkileikkaustutkimusten perusteella tiedetään, että korkeampi mikroglia-solujen aktivaatio eri aivojen osissa on yhteydessä MS-taudin vaikeusasteeseen.

Tässä työssä tarkastellaan Turun PET-keskuksessa toteutettua PET-kuvantamistutkimusta, jonka tekemiseen osallistuin. Tutkimuksessa havaittiin alkutilanteen korkeamman mikroglia-solujen aktivaation tulehduspesäkkeitä ympäröivillä alueilla ennustavan taudin myöhempää etenemistä pahenemisvaiheista riippumatta. Ennustemalli laadittiin askeltavan logistisen regressiomallin avulla, ja malli ennusti taudin etenemistä 55% herkkyydellä ja 95% tarkkuudella.

Tutkimukseen osallistui 69 MS-potilasta ja 18 tervettä verrokkia. Kaikille tutkittaville tehtiin alkutilanteessa aivojen magneettikuvaus sekä PET-kuvaus [¹¹C]PK11195 -merkkiaineella. MS-potilaiden toimintakykyä arvioitiin Expanded Disability Status Scale (EDSS) -pisteytyksen avulla alkutilanteessa ja keskimäärin neljän vuoden seurannan jälkeen. Tutkimuksessa huomioitiin sekoittavat tekijät, kuten lääkitys, ikä, sukupuoli ja taudin kesto.

Kyseessä oli ensimmäinen tutkimus, jossa pystyttiin osoittamaan mikroglia-solujen aktivaation ennustavan MS-taudin myöhempää etenemistä. Aktivoituneiden mikroglia-solujen yhteys taudin etenemiseen vahvistaa mikroglia-solujen roolia keskushermoston kudosvaurion aiheuttajana johtaen MS-potilaiden toimintakyvyn heikkenemiseen. Tutkimustulos avaa uusia mahdollisuuksia PET-kuvantamisen hyödyntämiseen MS-potilaiden yksilöllisen lääkehoidon suunnittelussa sekä etenevään MS-tautiin kohdennettujen lääketutkimusten potilasvalinnassa ja seurannassa.

Tutkimus julkaistiin alkuperäisartikkelina kansainvälisessä neurologian alan julkaisusarjassa: Sucksdorff et al. *Brain TSPO-PET predicts later disease progression independent of relapses in multiple sclerosis*, Brain, 2020.

Avainsanat: multippeliskleroosi, positroniemissiotomografia, mikroglia

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
1.1 MULTIPPELISKLEROOSI	1
1.2 MAGNEETTIKUVANTAMINEN	2
1.3 PET-KUVANTAMINEN	2
2. TUTKIMUSASETELMA JA –MENETELMÄT	3
2.1 TUTKIMUSASETELMA JA POTILASVALINTA	3
2.2 MAGNEETTIKUVANTAMINEN JA KUVIEN ANALYSOINTI	3
2.3 PET-MERKKIAINEEN TUOTANTO SEKÄ PET-KUVIEN ANALYSOINTI.....	4
2.4 STATISTIikka	4
3. TULOKSET	5
3.1 TUTKIMUKSEEN OSALLISTUNEIDEN KUVAUS	5
3.2 ALKUTILANTEEN KONVENTIONAALISEN MAGNEETTIKUVAUKSEN PARAMETRIT SEURANTA-AJAN TAUDIN ETENEMISEN MUKAAN	5
3.3 AIVOJEN TSPO-SITOUTUMINEN MS-POTILAILLA JA TERVEILLÄ VERROKEILLA	5
3.4 ALKUTILANTEEN TSPO-SITOUTUMINEN SEURANTA-AJAN TAUDIN ETENEMISEN MUKAAN	5
3.5 MS-TAUDIN ETENEMISEN ENNUSTAMINEN TSPO-SITOUTUMISEN SEKÄ MUIDEN KLIINISTEN JA KUVANTAMISMUUTTUJIEN AVULLA	6
4. POHDINTA.....	6
5. JOHTOPÄÄTELMÄ.....	8
VIITTEET	9
KUVAT JA TAULUKOT	12

1. JOHDANTO

1.1 Multippeliskleroosi

Multippeliskleroosi (MS) on keskushermoston krooninen tulehduksellinen sairaus, jossa elimistön oma immuunivaste aiheuttaa hermosolujen ympärille kietoutuneen myeliinikerroksen vaurion. Tulehdukselliset muutokset ja myeliinivaurio aiheuttavat myöhemmissä taudin vaiheissa myös korjaantumattomia vaurioita hermosolujen aksoneissa. Yhdessä tulehdukselliset muutokset, myeliinin ja aksoneiden vauriot saavat aikaan MS-taudille tyypilliset valkean aineen plakkimuutokset ja taudin aiheuttama oireisto riippuu plakkien sijainnista keskushermostossa. MS-taudissa tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi toispuoleinen näköhermon tulehdus, raajojen lihasheikkoudet, tuntohäiriöt, raajakoordinaation häiriöt sekä virtsarakon toiminnan häiriöt.^(1,2)

MS-taudin epäily herää yleensä ensimmäisten taudin oireiden ilmennyttyä, jolloin puhutaan kliinisesti eriytyneestä oireyhtymästä (KEO). Kliinisesti KEO vastaa taudin pahenemisvaihetta. MS-taudin epäily voi myös herätä sattumalta esimerkiksi muusta syystä tehdyn pään magneettikuvauksen löydösten perusteella. Tällöin kyseessä on radiologisesti eriytynyt oireyhtymä (REO). KEO:n tai REO:n toteamisen jälkeen MS-taudin diagnoosi asetetaan McDonaldin kriteerien perusteella. Kriteerit perustuvat kliinisiin oirejaksoihin sekä magneettikuvantamis- ja selkäydinnestelöydöksiin.^(1,2)

85-90% MS-tautitapauksista alkaa aaltoilevalla taudinkuvalla (relapsing-remitting MS, RRMS), jolle tyypillisiä ovat kliiniset pahenemisvaiheet, joista potilas toipuu osittain tai täysin. Noin 5-15% tapauksista alkaa ensisijaisesti etenevänä taudin muotona (primary progressive MS, PPMS), jossa liikunta- ja toimintakyky heikkenee heti alusta alkaen. Suurin osa RRMS-potilaista etenee myöhemmin toissijaisesti etenevään taudin vaiheeseen (secondary progressive MS, SPMS).⁽¹⁻³⁾

Neuropatologisesti MS-taudille tyypilliset tulehduspesäkkeet voidaan jakaa aktiivisiin, kroonisesti aktiivisiin, inaktiivisiin sekä remyelinoituihin pesäkkeisiin. RRMS:ssä iso osa plakeista on aktiivisia plakkeja, joita histologisesti kuvastavat tiiviit plakkien sisäiset makrofagi-infiltraatiot. Kroonisesti aktiivisissa plakeissa voidaan histologisesti erottaa plakin inaktiivinen ydin, jossa ei ole juurikaan tulehdussoluja, ja ydintä ympäröivä reunus, joka koostuu aktivoituneista mikroglia soluista. Inaktiivisissa plakeissa plakin ydin ei sisällä tulehdussoluja, eikä ytimen ympärillä ole aktiivisista tulehdussoluista koostuvaa reunusta.⁽⁴⁾

MS-taudin hoito voidaan jakaa kolmeen päälinjaan; akuutin pahenemisvaiheen hoitoon, pitkäaikaiseen immuunivastetta muuntavaan hoitoon sekä oireenmukaiseen hoitoon. Akuutin pahenemisvaiheen hoitona käytetään suuriannoksista kortikosteroidia, jonka on todettu vähentävän oireita ja lyhentävän aikaa pahenemisvaiheesta toipumiseen. Hoidolla ei kuitenkaan ole osoitettu hyötyä taudin pitkäaikaisennusteesta.^(1,5) Oireenmukainen hoito ei ole MS-taudille spesifistä hoitoa, vaan tähtää oireiden lieventämiseen sekä toimintakyvyn ylläpitämiseen. Oireenmukaisia hoitomuotoja ovat esimerkiksi moniammatillinen kuntoutus, neuropaattisen kivun tai virtsarakon toimintahäiriöiden lääkehoito.^(1,2)

MS-taudin lääkehoidon pääosassa ovat immuunivastetta muuntavat hoidot (disease-modifying therapies, DMTs), joiden näyttö on kuitenkin rajautunut pääosin aaltomaiseen taudin muotoon. Lääkehoidon valinnassa vaikuttaa taudin aktiivisuus; aktiivisen RRMS:n lääkehoitona ovat esimerkiksi beetainterferoni, teriflunomidi, glatirameeriasetaatti, fingolimodi, sekä dimetylylfumaraatti. Erittäin aktiivisen RRMS:n lääkehoitona ovat esimerkiksi natalitsumabi,

alemtutsumabi ja okrelitsumabi, joista viimeisellä on myös indikaatio aktiivisen PPMS:n hoitoon.^(1,2,5) MS-taudin lääkehoidon ongelmana on lääkehuonon huono vaste toissijaisesti etenevässä taudin vaiheessa. Aaltoilevassa taudin vaiheessa aloitettua lääkehoitoa jatketaan toissijaisesti etenevässä tautimuodossa vain, jos tässä esiintyy pahenemisvaiheita.⁽¹⁾ Tällä hetkellä MS-tautiin käytössä olevat lääkehoidon vaihtoehdot toimivat pääosin estämällä perifeerisen immuunijärjestelmän tulehdussolujen aktivaatiota tai pääsyä keskushermostoon veri-aivoesteen läpi⁽⁶⁾.

1.2 Magneettikuvantaminen

Konventionaalinen magneettikuvantaminen (conventional magnetic resonance imaging, cMRI) on tärkeässä osassa MS-taudin diagnostiikkaa, ja tällä voidaan havaita MS-tautiin liittyviä plakkimuutoksia. Akuutit tulehduspesäkkeet näkyvät magneettikuvantamisessa gadoliniumtehosteina plakkeina johtuen akuutin tulehduksen aiheuttamasta veri-aivoesteen vauriosta. Muita plakkimuutoksia voidaan havaita T1-painotteisissa kuvissa tehostumattomina muutoksina tai T2-painotteisissa kuvissa voimakassignaalina muutoksina.⁽¹⁾

Akuutteja plakkeja nähdään erityisesti aaltomaisessa taudin vaiheessa. Etenevässä MS-taudissa puolestaan veri-aivoesteen vaurio on vähäisempää, ja näin ollen magneettikuvantamislöydösten ja toimintakyvyn heikkenemisen välinen korrelaatio on heikompi.^(4,7-9) Etenevässä MS-taudissa magneettikuvantamisella havaittu yleinen aivoatrofia ja syvän harmaan aineen atrofia on yhdistetty toimintakyvyn heikkenemiseen.^(10,11) Nämä muutokset kuitenkin kuvastavat myeliini- ja aksonivaurioiden päätepistettä, ja muutosten taustalla olevaa kroonista tulehdusta cMRI:n avulla ei kyetä havaitsemaan. Näin ollen tutkimustyössä herkempiä menetelmiä, kuten positroniemissiotomografiaa (PET) on käytetty kroonisen tulehduksen havaitsemiseen etenevässä MS-taudissa, mutta tätä menetelmää ei vielä toistaiseksi ole pystytty hyödyntämään kliinisessä työssä.

1.3 PET-kuvantaminen

Kroonista tulehdusta on arvioitu PET-kuvantamisessa käyttäen translokaattoriproteiiniin (TSPO) sitoutuvia merkkiaineita. TSPO-molekyyliä esiintyy erityisesti aktivoituneissa mikroglia soluissa, mutta myös vähemmissä määrin makrofageissa, aktivoituneissa astrosyyteissä sekä endoteelisoluissa.⁽¹²⁾ Eräs TSPO-molekyyliin sitoutuva PET-merkkiaine on [¹¹C]PK11195, jota on käytetty onnistuneesti monissa tutkimuksissa.

Aiemmissä PET-tutkimuksissa on osoitettu korkeamman TSPO-sitoutumisen yhteys plakkikuorman kasvuun aaltomaisessa taudin muodossa. Lisäksi korkeampi TSPO-sitoutuminen korreloi aivoatrofian etenemiseen SPMS:ssä.⁽¹³⁾ Toissijaisesti etenevässä taudin muodossa TSPO-sitoutumisen on havaittu olevan korkeampaa magneettikuvantamisessa normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa (normal-appearing white matter, NAWM) sekä plakkien ympärillä verrattuna aaltomaiseen taudin muotoon. Korkeampi TSPO-sitoutuminen NAWM:ssa on myös yhteydessä toimintakyvyn heikkenemiseen.⁽¹⁴⁾ TSPO-PET tutkimuksissa havaitut tulokset viittaavat mikroglia-aktivaation merkittävään rooliin etenevän MS-taudin immuunipatologiassa. Toistaiseksi suurin osa tutkimuksista on kuitenkin toteutettu suhteellisen pienillä potilasaineistoilla ja poikkileikkaustutkimuksina.

Tämän seurantalutkimuksen tavoitteena oli arvioida TSPO-PET kuvantamisen käyttökelpoisuutta MS-taudin etenemisen ennustamisessa. Tutkimuksessa tarkasteltiin alkutilanteen TSPO-sitoutumisen, magneettikuvauksen plakkikuorman sekä aivoatrofian yhteyttä taudin etenemiseen keskimäärin neljän vuoden seuranta-aikana.

2. TUTKIMUSASETELMA JA –MENETELMÄT

2.1 Tutkimusasetelma ja potilasvalinta

Tutkimuksen potilaskohorttiin kuului aluksi 73 MS-tautia sairastavaa potilasta, joista 49 sairasti aaltomaista MS-tautia ja 24 toissijaisesti etenevää MS-tautia. Myöhemmin neljä aaltomaista tautia sairastavaa potilasta keskeytti tutkimuksen ja heidät poistettiin tutkimuksesta. Kuvantamisvertailua varten tutkimukseen otettiin mukaan 18 tervettä verrokkia.

EDSS arvioitiin tutkimuksen alkutilanteessa ja keskimäärin 4.1 ± 1.9 (keskiarvo \pm keskihajonta) vuoden kuluttua. Kaikki EDSS-pisteiden nousut verrattuna alkutilanteeseen tulkittiin merkiksi taudin etenemisestä. Jokaisen EDSS-pisteiden nousun kohdalla tulos tarkistettiin uudella oirearviolla aikaisintaan kuuden kuukauden kuluttua. Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (Annualized Relapse Rate, ARR) määritettiin sekä seurantajakson ajalta, että tautihistoriasta diagnoosihetkestä PET-kuvantamiseen.

Potilaat rekrytoitiin tutkimukseen Suomessa Turun yliopistollisen keskussairaalan kliinisten neurotieteiden poliklinikalta vuosina 2011-2017. Kaikilta tutkimukseen osallistuvilta kerättiin Helsingin julistuksen mukainen ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksymä kirjallinen suostumus.

Tutkimuksen poissulkukriteereihin kuuluivat kliiniset pahenemisvaiheet ja/tai kortikosteroidihoito 30 päivän sisällä kliinisestä arvioinnista sekä EDSS:n uudelleenarvioinnista. Lisäksi alkutilanteen magneettikuvantamisessa havaittu gadolinium-tehostuminen toimi poissulkukriteerinä. Näiden tarkoituksena oli vähentää akuutin tulehduksen vaikutusta taudin etenemisen arvioinnissa. Muina poissulkukriteereinä olivat muu aktiivinen neurologinen tai autoimmuunitauti kuin MS tai muu merkittäväksi arvioitu komorbiditeetti, kyvyttömyys sietää PET- tai magneettikuvantamista sekä käynnissä oleva tai suunniteltu raskaus.

2.2 Magneettikuvantaminen ja kuvien analysointi

Magneettikuvausta käytettiin tutkimuksessa MS-taudin patologian arviointiin sekä PET-kuvien anatomiseen vertailuun. Magneettikuvaukset suoritettiin alkutilanteessa Philipsin 3-T Ingenuity TF PET/MRI- laitteella. Kuvien analyysyä varten käyttöön valittiin aksiaaliset T2-, 3-ulotteiset (3D) FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)- , 3D T1- sekä 3D T1 gadolinium-tehosteiset magneettisekvenssit. MS-taudin T2-sekvenssin plakit tunnistettiin Lesion Segmentation Tool (LST)-ohjelman (www.statistical-modelling.de/lst.html, a toolbox running in SPM8)⁽¹⁵⁾ avulla, kuten aiemmin on kuvattu.⁽¹⁴⁾ Muodostetun T2-plakkimaskin pohjalta muodostettiin manuaalisesti T1-plakkimaski, josta lopulta määritettiin kroonisia plakkeja ympäröivät alueet (perileesioalueet). Tämän jälkeen LST-ohjelman plakintäyttötyökalulla täytettiin T1-plakkimaskilla vastaava T1-kuva, jota käytettiin aivojen harmaan (grey matter, GM) ja valkean aineen (white matter, WM) alueiden segmentointiin Freesurfer 5.3- ohjelmalla (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

T1- ja T2- sekvenssien plakkimaskista määritettyjä plakkien yhteistilavuuksia käytettiin plakkikuormien arviointiin. Lisäksi potilaskohtaisesti LST-maskit yhdistettiin yhtenäisen plakkialueet käsittävän, tutkimuksen kannalta kiinnostavan alueen (region of interest, ROI) luomiseksi. Plakkien ympärysalueen käsittävä 6mm perileesio-ROI luotiin laajentamalla plakkimaskin kuvaa 6 mm maskin reunasta, ja poistamalla tämän jälkeen plakin ydin kuvasta. NAWM ROI luotiin tämän jälkeen poistamalla plakk- ja perileesio-ROI valkean aineen ROI:sta.

2.3 PET-merkkiaineen tuotanto sekä PET-kuvien analysointi

Tutkimuksessa PET-merkkiaineena käytettiin [¹¹C]PK11195- ligandia. Merkkiaineen radiokemiallinen synteesi suoritettiin samaan tapaan kuin aiemmin on kuvattu.⁽¹⁴⁾ Keskimääräinen MS-potilaille injektoidun annoksen aktiivisuus oli 479 ± 44 MBq (keskiarvo \pm keskihajonta) ja terveille verrokeille 490 ± 16 MBq, eikä ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkittävää eroa annoksen aktiivisuudessa.

PET-kuvantaminen suoritettiin ECAT High-Resolution Research Tomograph (CTI/Siemens)-laitteella, jonka avaruudellinen resoluutio on noin 2.5mm. Ensimmäisenä suoritettiin 6 minuutin signaalin tarkennuskuvaus käyttäen pistemäistä ¹³⁷Cs-lähdettä. Tämän jälkeen varsinainen 60-minuuttinen kuvaus aloitettiin samaan aikaan kun potilas sai laskimonsisäisen merkkiaineen bolusinjektion. Kuvauksen aikana pään liikkeitä minimoitiin käyttämällä lämpömuovailtavaa maskia. Kuvantamisen jälkeen PET-kuvat rakennettiin 17 aikakehyksen avulla, jonka jälkeen dynaaminen data tasoitettiin kuten aiemmin on kuvattu.⁽¹⁴⁾ Mahdolliset kehysten väliset siirtymät korjattiin käyttäen yhteisen informaation uudelleenjärjestelyä SPM8-ohjelmalla.

Mikrogliaalista aktiviteettia arvioitiin spesifisellä [¹¹C]PK11195- merkkiaineen sitoutumisella käyttäen jakaantumistilavuuden suhdetta (distribution volume ratio, DVR) ennalta määritetyissä ROI:ssa. Kaikissa PET-kuvauksissa ROI:n DVR:n arvioimiseksi määritettiin vertailualue, jossa ei ollut spesifistä TSPO-sitoutumista. Tämän vertailualueen määrittämiseen käytettiin SuperPK-ohjelmistossa käytössä olevia algoritmeja.⁽¹⁶⁾

2.4 Statistiikka

Tutkimuksen statistiset analyysit suoritettiin R-ohjelmalla (versio 3.6.1). Muuttujat raportoitiin keskiarvoina (\pm keskihajonta), ellei toisin ole ilmoitettu. Wilcoxonin rank-sum- testiä käytettiin kuvantamistulosten erojen arviointiin verokkiryhmän ja MS-potilasryhmän välillä sekä edenneen ja ei-edenneen taudin ryhmien välillä. Spearmanin korrelaatiota käytettiin jatkuvien muuttujien, kuten alkutilanteen DVR:n, aivotilavuuksien ja ARR-muuttujien, välisten yhteyksien arviointiin. Vastemuuttujan eli EDSS-pisteiden muutoksen parhaiden ennustetekijöiden arviointiin käytettiin askeltavaa logistista regressiomallia. Mallinnus suoritettiin ensimmäiseksi koko MS-potilasryhmälle, ja tämän jälkeen alaryhmälle, jolla ei ollut pahenemisvaiheita seuranta-aikana. Mallissa otettiin huomioon useita kliinisiä, DVR- ja konventionaalisen MRI:n muuttujia. DVR-muuttujia olivat NAWM, perileesioalue, T1- ja T2-plakit, kuorikerroksen harmaa-aine sekä talamus. Tilavuusmuuttujia olivat T1- ja T2-plakit, kuorikerroksen harmaa-aine ja talamus aivoparenkyymien fraktioina (parenchymal fractions, PF) sekä koko aivojen tilavuus. Muita muuttujia olivat EDSS, sukupuoli, ikä, taudin kesto alkutilanteessa, aika EDSS-mittausten välissä, PET-kuvausta edeltävä ARR, seuranta-ajan ARR, DMT:n kategoria alkutilanteessa tai korkeintaan kaksi kuukautta aiemmin sekä DMT:n kategoria ensimmäisten kolmen vuoden aikana MS-taudin diagnoosista. DMT:t jaettiin kolmeen kategoriaan: 1) ei lääkehoitoa, 2) kohtalaisen tehokkaat DMT:t (interferonit, glatriameeriasetaatti, dimetyylifumaraatti, fingolimodi ja teriflunomidi) sekä 3) korkean tehokkuuden DMT:t (natalisumabi, alemtutsumabi, okrelitsumabi ja rituksimabi)⁽¹⁷⁾.

Mallin rakentaminen aloitettiin mallista, jossa ei ollut ennustetekijöitä. Tämän jälkeen malliin lisättiin jokaisella askeleella Akaike Information Criterion (AIC) -mukaan määritetty parhaiten sopiva muuttuja. Lopuksi mallin oletukset tarkistettiin. Tämän jälkeen parametrien estimaatit eksponentoitiin, jotta saatiin muuttujien vetosuhteet (odds ratio, OR).

Valittu malli vahvistettiin yksi-pois -ristiinvalidointimenetelmällä (leave-one-out cross-validation), jossa jokaisen havainnon todennäköisyys taudin etenemiseen ennustettiin muiden havaintojen avulla.

Mallin herkkyys ja tarkkuus laskettiin kontingenssitaulun avulla. Jos EDSS-pisteiden nousun todennäköisyys mallin mukaan oli lähempänä yhtä, havainto luokiteltiin 'myöhempää taudin etenemistä ennustavaksi', ja jos EDSS-pisteiden nousun todennäköisyys oli lähempänä nollaa, luokiteltiin havainto luokkaan 'ei ennusta myöhempää taudin etenemistä'. Herkkyys esitettiin tarkkuuden funktiona 'receiver operating characteristic' (ROC) -käyrän avulla, josta määritettiin myös ROC-käyrän alainen ala (area under curve, AUC).

Kaikki tilastolliset testit suoritettiin kaksihäntäisinä testeinä ja p-arvoa < 0.05 pidettiin tilastollisesti merkittävänä kaikissa analyyseissä.

3. TULOKSET

3.1 Tutkimukseen osallistuneiden kuvaus

Kaikkiaan 69 MS-tautia sairastavaa potilasta ja 18 tervettä verrokkia sisällytettiin tutkimukseen. Alkutilanteessa MS-tautia sairastavien potilaiden keskimääräinen ikä oli 46 ± 10 vuotta, taudin keston keskiarvo 13 ± 7 vuotta ja mediaani EDSS 3.0 (kvartiiliväli (IQR) 2.5 - 4.5). ARR:n mediaani ennen alkutilanteen kuvantamista oli 0.38 (IQR 0.22 – 0.47) MS-potilaiden ryhmässä. Seuranta-aikana 69 potilaasta, 18 potilaalla oli pahenemisvaiheita ja lopuilla 51 potilaalla ei ollut lainkaan pahenemisvaiheita. Kaikkiaan 20 potilaalla toimintakyky heikkeni seuranta-aikana, ja näistä potilaista 11 kuului potilasryhmään, jolla ei ollut pahenemisvaiheita. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden kuvaus on esitetty taulukossa 1.

3.2 Alkutilanteen konventionaalisen magneettikuvauksen parametrit seuranta-ajan taudin etenemisen mukaan

Alkutilanteen magneettikuvantamisessa T1- ja T2- plakkikuormat olivat korkeammat potilailla, joilla tauti eteni verrattuna niihin potilaisiin, joilla tauti ei edennyt seuranta-aikana ($p = 0.007$ ja $p = 0.018$, järjestyksessä; Wilcoxon; Kuva 1 A-B). Muiden tilavuusparametrien osalta ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja (Kuva 1 C-F). Potilasryhmässä, jossa ei ollut pahenemisvaiheita, plakkivolyymien tai aivojen tilavuuksien välillä ei ollut tilastollisesti merkittäviä eroja taudin etenemisen mukaan jaettujen potilasryhmien välillä (Kuva 2).

3.3 Aivojen TSPO-sitoutuminen MS-potilailla ja terveillä verrokeilla

Alkutilanteessa MS-potilaiden TSPO-sitoutuminen NAWM:ssa ja talamuksessa oli korkeampaa kuin terveillä verrokeilla ($p = 0.033$ ja $p = 0.003$, järjestyksessä; Wilcoxon; Kuva 3 A). Kuorikerroksen harmaan aineen TSPO-sitoutumisessa ei havaittu merkitseviä eroja (Kuva 3 A).

3.4 Alkutilanteen TSPO-sitoutuminen seuranta-ajan taudin etenemisen mukaan

20 potilaalla, joilla tauti eteni seuranta-aikana, oli korkeampi keskimääräinen DVR NAWM:ssa ja kroonisten plakkien perileesioalueilla verrattuna niihin potilaisiin, joilla tauti ei edennyt seurannassa. Tämä ero oli tilastollisesti merkittävä ($p = 0.01$ ja $p = 0.022$, järjestyksessä; Kuva 4 A-B).

Potilailla, joilla ei ollut pahenemisvaiheita, mutta tauti eteni ($n = 11$), oli korkeampi keskimääräinen DVR-arvo NAWM:ssa ja perileesioalueilla verrattuna niiden 40 potilaan vastaaviin DVR-arvoihin, joilla tauti ei edennyt seurannassa ($p = 0.006$ ja $p < 0.001$ järjestyksessä; Wilcoxon; Kuva 5 A-B).

3.5 MS-taudin etenemisen ennustaminen TSPO-sitoutumisen sekä muiden kliinisten ja kuvantamismuuttujien avulla

Koko MS-potilaiden kohortin (n = 69) askeltavan logistisen regressiomallin ennustetekijöinä seuranta-aikana säilyivät: alkutilanteen EDSS, NAWM:n TSPO-sitoutuminen, alkutilanteen tai korkeintaan kaksi kuukautta ennen aloitetun DMT:n kategoria sekä seuranta-ajan ARR. Korkeampi TSPO-sitoutuminen NAWM:ssa ennusti myöhempää taudin etenemistä (OR = 4.26; p = 0.048). Korkean tehokkuuden DMT vähensi merkittävästi todennäköisyyttä taudin myöhempään etenemiseen verrattuna ilman lääkettä -kategoriaan (OR = 0.04; p = 0.038). Korkeampi ARR seuranta-aikana lisäsi todennäköisyyttä taudin etenemiseen (OR = 1.41; p = 0.012). Potilasryhmässä, jossa ei ollut pahenemisvaiheita seuranta-aikana, korkeampi perilesioalueen TSPO-sitoutuminen ennusti taudin etenemistä (OR = 4.57; p = 0.013).

Koko MS-potilaiden kohortissa lopullinen logistinen regressiomalli ennusti taudin etenemistä 55% herkkyydellä ja 90% tarkkuudella, kun AUC-arvo oli 0.78. Potilasryhmässä, jossa ei ollut pahenemisvaiheita, malli ennusti taudin etenemistä 55% herkkyydellä ja 95% tarkkuudella, kun AUC-arvo oli 0.75.

4. POHDINTA

Tässä Turun PET-keskuksessa toteutetussa *in vivo* PET-kuvantamistutkimuksessa havaittiin korkeamman mikrogliaisolujen aktivaation tulehdussellisten pesäkkeiden ympärillä ennustavan MS-taudin myöhempää etenemistä taudin pahenemisvaiheista huolimatta. Malli ennusti taudin etenemistä 55% herkkyydellä ja 95% tarkkuudella.

Alkutilanteen mikrogliaisolujen aktivaation yhteys myöhempään taudin etenemiseen mallinnettiin askeltavan logistisen regressioanalyysin avulla. Mallinnuksessa otettiin huomioon sekoittavat tekijät, kuten ikä, lääkitys, sukupuoli ja taudin kesto. Tutkimuksen aineisto oli laaja, ja se käsitti 69 MS-potilasta sekä 18 tervettä verrokkia. Kaikille tutkittaville tehtiin alkutilanteessa aivojen konventionaalinen magneettikuvaus sekä PET-kuvaus käyttäen [¹¹C]PK11195-merkkiainetta. MS-potilaiden toimintakyky arvioitiin EDSS -pisteytyksen avulla alkutilanteessa sekä keskimäärin neljän vuoden seurannan jälkeen.

MS-taudin patologiassa perifeerisen immuunijärjestelmän tulehdussolujen, kuten T- ja B-imusolujen, rooli on merkittävä. Perifeerisen immuunijärjestelmän tulehdussolut hakeutuvat keskushermostoon veri-aivoesteen läpi keskushermoston omien tulehdussolujen, pääasiassa mikrogliaisolujen, erittämien syto- ja kemokiinien houkuttelemana. Tämän lisäksi mikroglia-soluja löytyy MS-taudin tulehduspesäkkeistä, joissa nämä solut toimivat yhdessä T- ja B-solujen kanssa, tai suoraan aiheuttamalla itse kudosaivuriota.⁽⁶⁾ Aiemmissa tutkimuksissa on osoitettu korkeamman mikrogliaalisen aktivaation yhteys etenevään MS-tautiin sekä neuropatologisissa, että PET-kuvantamistutkimuksissa^(4,8,14,18-26). Makrofagien tapaan mikroglia-solut jakaantuvat kahteen fenotyyppiin, pro-inflammatoriseen ja anti-inflammatoriseen tyyppiin, joita ei voida erottaa TSPO-kuvantamisella. Tämä on ollut pitkään haasteena tutkimustulosten tulkinnessa erityisesti poikkileikkaustutkimuksissa. Tämän tutkimuksen tulokset painottavat TSPO-molekyyliä ilmentävien solujen, pääasiassa mikrogliaisolujen, haitallista roolia keskushermoston diffuusio- ja laaja-alaisen neuroaksonaalisen vaurion aiheuttajana erityisesti etenevässä MS-taudissa riippumatta taudin pahenemisvaiheista. Näin ollen tämän seurantalutkimuksen tulokset viittaavat epäsuorasti TSPO-sitoutumisen tulevan erityisesti tulehdusreaktiota edistävästä, pro-inflammatorisista mikroglia-soluista.

Tutkimuksen mallin suuri tarkkuus kertoo alhaisen mikrogliaalisen aktivaation olevan vahvasti yhteydessä taudin hyvänlaatuisuuteen, jolloin tauti ei etene seurannassa. Sen sijaan tutkimuksen verrattain vaatimaton herkkyys osoittaa, ettei korkea mikrogliaallinen aktivaatio välttämättä ennusta taudin etenemistä. Tässä tutkimuksessa ei tehty MS-taudin plakkikohtaista erottelua kroonisesti aktiivisiin ja inaktiivisiin plakkeihin, mikä voisi lisätä mikrogliaalisen aktivaation positiivista ennustearvoa. Tämän tutkimuksen tulokset luovat kuitenkin vakaan pohjan plakkityyppettä erottelevälle tutkimukselle jatkossa. Kliinisestä näkökulmasta tutkimuksen mallin ennustearvo on merkittävä, ja mallia voitaisiin hyödyntää jatkossa kliinisen työn tukena arvioitaessa, ketkä MS-tautia sairastavista potilaista hyötyisivät tehokkaammasta lääkehoidosta ja keitä voitaisiin rajata kevyempien hoitojen piiriin mahdollisten haittavaikutusten minimoimiseksi. Lisäksi mallin avulla voitaisiin rajata etenevän MS-taudin kliinisistä lääketutkimuksista pois ne potilaat, joilla tauti ei todennäköisesti etene seurannassa. Tämä voi merkittävästi parantaa lääketutkimuksien tuloksia, ja auttaa ohjaamaan lääkekehitystä oikeaan suuntaan.

Merkittävistä tuloksista huolimatta tutkimukseen liittyy tiettyjä rajoitteita. PET-kuvantamisen rajoitteina erityisesti kliinisessä käytössä ovat säteilyaltistus, ongelmat saatavuudessa sekä merkittävät tekniset vaatimukset esimerkiksi PET-merkkiaineiden tuotantoon liittyen. PET-merkkiaineiden, erityisesti [¹¹C]PK11195:n matala signaali-kohinasuhde (signal-to-noise ratio) vaikeuttaa kuvien analysointia. Lisäksi on otettava huomioon, että TSPO-sitoutuminen ei ole täysin spesifistä aktivoituneille mikrogliaosoluille, vaan sitoutumista tapahtuu myös vähemmissä määrin makrofageihin, aktivoituneisiin astrosyytteihin sekä endoteelisoluihin. Toimintakykyarvioissa käytetty EDSS on laajasti kliinisessä käytössä taudin etenemisen arvioinnissa, mutta tutkimusmittarina EDSS on verrattain karkea mittari toimintakyvyn heikkenemisestä erityisesti edenneessä MS-taudissa. Tämä perustuu siihen, että EDSS-pisteetyksessä painotetaan 4.0 pisteestä ylöspäin varsin vahvasti kävelykykyä, johon vaikuttaa suurelta osin vain alaraajojen motoriikka. Tämän vuoksi esimerkiksi selkäytimen tulehduspesäkkeet, joita tutkimuksissa ei toistaiseksi ole juurikaan huomioitu, voivat aiheuttaa merkittävän EDSS-pisteiden nousun ilman aivoissa näkyviä muutoksia. Tutkimukseen osallistuneen potilasryhmän lääkehoito oli myös hyvin heterogeenistä, mikä voi vaikuttaa tulosten tulkintaan, sillä osan lääkityksistä tiedetään vähentävän mikrogliaalista aktiivisuutta^(24,27-29).

Tässä tutkimuksessa MS-taudin tulehduspesäkkeitä ei eroteltu samaan tapaan kuin aiemmin neuropatologisissa tutkimuksissa on kyetty erottelemään⁽⁴⁾. Tutkimuksessa esitetyn mallin herkkyyttä ja tarkkuutta voitaisiin mahdollisesti parantaa entisestään erottelemalla kunkin MS-potilaan tulehduspesäkkeistä kroonisesti aktiiviset plakit, joiden ympärillä mikrogliaallinen aktivaatio on suurentunut. Plakkierotteluun tähtäävä tutkimus on käynnistetty, ja suunnitteilla on myös plakkierottelua hyödyntävä seurantatutkimus. Etenevän MS-taudin lääkehoidon parantamiseksi on olennaista saada kerättyä vahva näyttö mikrogliaalisten solujen osuudesta taudin etenemisessä riippumatta perifeerisen immuunijärjestelmän toiminnasta, jota MS-taudin nykyinen lääkehoito pyrkii pääasiassa hillitsemään.

5. JOHTOPÄÄTELMÄ

Tässä tutkimuksessa osoitettiin MS-taudin kroonisia tulehduspesäkkeitä ympäröivän korkeamman TSPO-sitoutumisen yhteys myöhempään taudin etenemiseen ja toimintakyvyn heikkenemiseen riippumatta taudin pahenemisvaiheista. Löydökset painottavat mikroglIASolujen aktivaation roolia etenevän MS-taudin immuunipatologiassa. MS-taudin etenemisen ennustaminen TSPO-PET-kuvantamisen avulla avaa mahdollisuuksia menetelmän hyödyntämiseksi potilaiden yksilöllisessä hoidossa sekä kliinisten tutkimusten tarkemmassa potilasvalinnassa, jonka myötä tulevaisuudessa etenevän MS-taudin lääketutkimusten onnistuminen voi olla todennäköisempää.

VIITTEET

1. MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu pp.kk.vvvv). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
2. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*. 2019.
3. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;
4. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;
5. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *The American journal of managed care*. 2016.
6. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, De Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update. *Brain Sciences*. 2017.
7. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2019.
8. Lassmann H, Van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: Pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology*. 2012.
9. Li DKB, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: A plateauing relationship with clinical disability. *Neurology*. 2006;
10. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: Longitudinal quantitative analysis. *Radiology*. 2000;
11. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2018;
12. Giannetti P, Politis M, Su P, Turkheimer FE, Malik O, Keihaninejad S, et al. Increased PK11195-PET binding in normal-appearing white matter in clinically isolated syndrome. *Brain*. 2015;
13. Datta G, Colasanti A, Rabiner EA, Gunn RN, Malik O, Ciccarelli O, et al. Neuroinflammation and its relationship to changes in brain volume and white matter lesions in multiple sclerosis. *Brain*. 2017;
14. Rissanen E, Tuisku J, Vahlberg T, Sucksdorff M, Paavilainen T, Parkkola R, et al. Microglial activation, white matter tract damage, and disability in MS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2018;

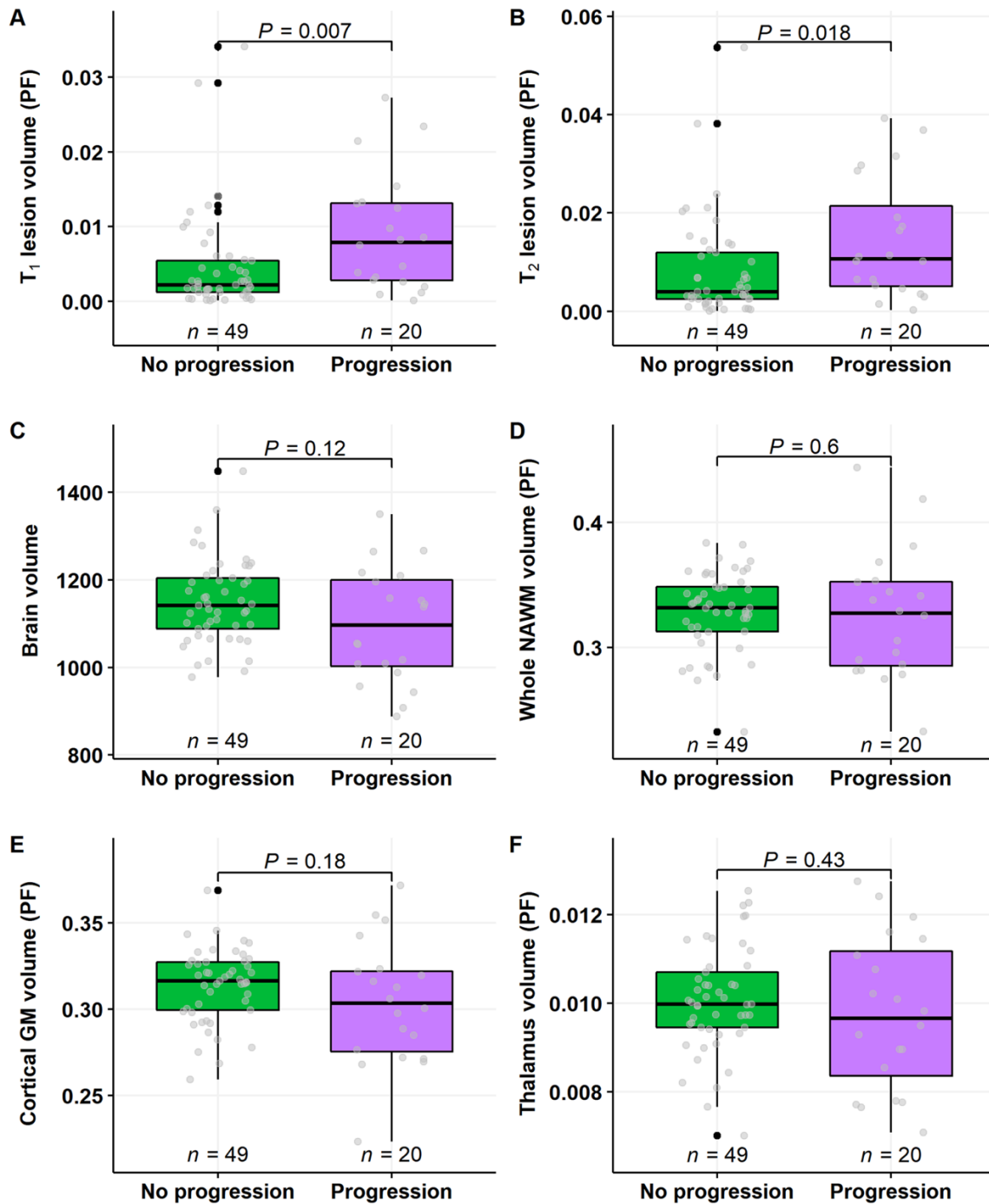
15. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage*. 2012;
16. Turkheimer FE, Edison P, Pavese N, Roncaroli F, Anderson AN, Hammers A, et al. Reference and target region modeling of [11C]-(R)-PK11195 brain studies. *J Nucl Med*. 2007;
17. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: Revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;
18. Datta G, Colasanti A, Kalk N, Owen D, Scott G, Rabiner EA, et al. 11C-PBR28 and 18F-PBR111 detect white matter inflammatory heterogeneity in multiple sclerosis. *J Nucl Med*. 2017;
19. Vomacka L, Albert NL, Lindner S, Unterrainer M, Mahler C, Brendel M, et al. TSPO imaging using the novel PET ligand [18F]GE-180: quantification approaches in patients with multiple sclerosis. *EJNMMI Res*. 2017;
20. Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee JC, Fox R, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology-imaging correlations. *Ann Neurol*. 2011;
21. Rissanen E, Tuisku J, Rokka J, Paavilainen T, Parkkola R, Rinne JO, et al. In vivo detection of diffuse inflammation in secondary progressive multiple sclerosis using PET imaging and the radioligand 11C-PK11195. *J Nucl Med*. 2014;
22. Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, Ramaglia V, Mason M, Huitinga I. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol*. 2018;
23. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol*. 2019;20852:1–10.
24. Sucksdorff M, Tuisku J, Matilainen M, Vuorimaa A, Smith S, Keitilä J, et al. Natalizumab treatment reduces microglial activation in the white matter of the MS brain. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2019;6(4):e574.
25. Banati RB, Newcombe J, Gunn RN, Cagnin A, Turkheimer F, Heppner F, et al. 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;
26. Politis M, Giannetti P, Su P, Turkheimer F, Keihaninejad S, Wu K, et al. Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. *Neurology*. 2012;
27. Ratchford JN, Endres CJ, Hammoud DA, Pomper MG, Shiee N, McGready J, et al. Decreased microglial activation in MS patients treated with glatiramer acetate. *J Neurol*. 2012;

28. Sucksdorff M, Rissanen E, Tuisku J, Nuutinen S, Paavilainen T, Rokka J, et al. Evaluation of the effect of fingolimod treatment on microglial activation using serial PET imaging in multiple sclerosis. *J Nucl Med.* 2017;
29. Kaunzner UW, Kang Y, Monohan E, Kothari PJ, Nealon N, Perumal J, et al. Reduction of PK11195 uptake observed in multiple sclerosis lesions after natalizumab initiation. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;

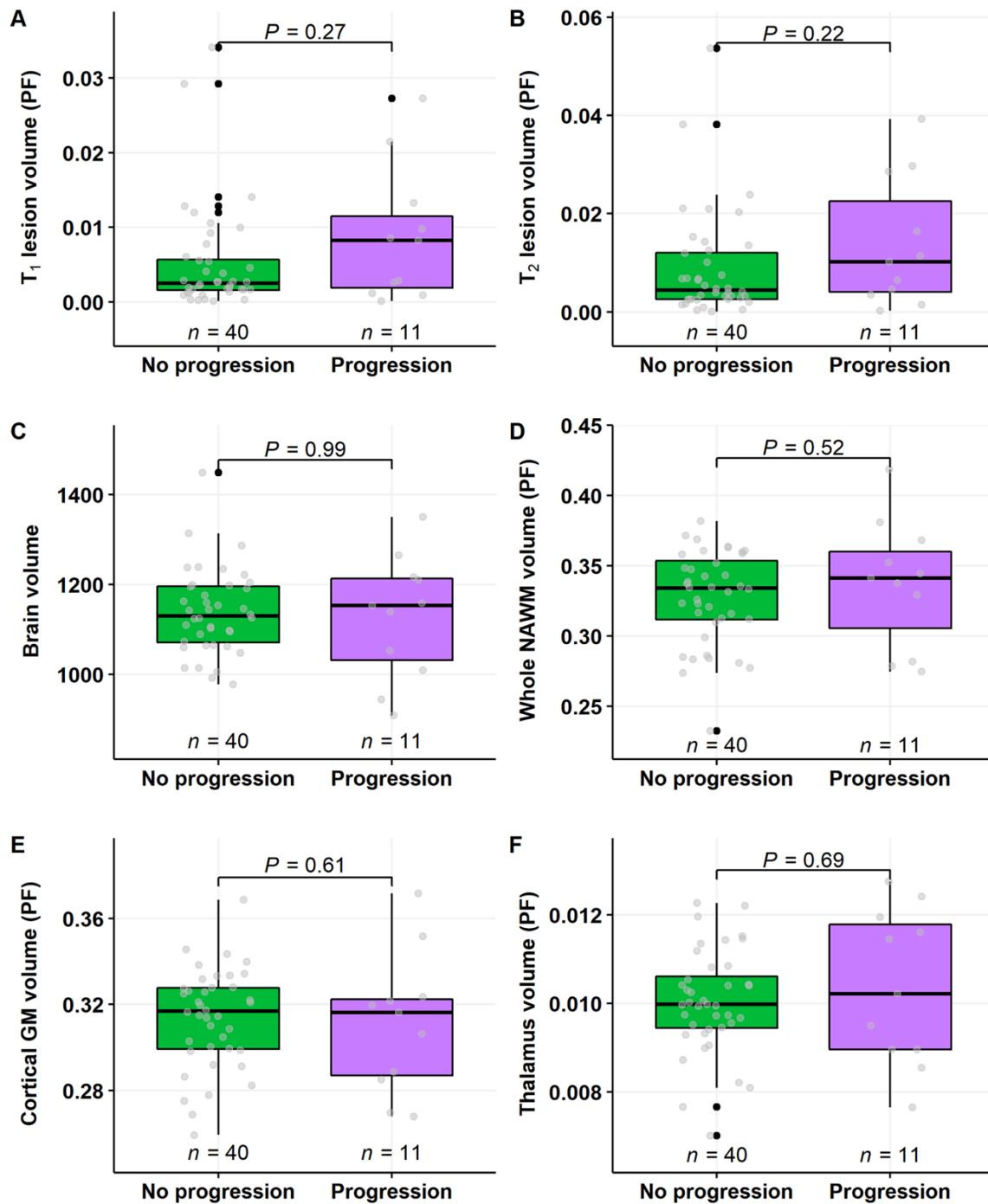
KUVAT JA TAULUKOT

Muuttuja	Kaikki potilaat	Potilaat, joilla ei ollut pahenemisvaiheita seurannassa	Potilaat, joilla oli pahenemisvaiheita seurannassa	Terveet verrokot
n	69	51	18	18
Naisia, n (%)	50 (72)	35 (69)	15 (83)	13 (72)
Ikä, vuosina	46 (10)	46 (9)	47 (13)	43 (11)
Taudin kesto, vuosina	13 (7)	12 (7)	15 (9)	N/A
alkutilanteen EDSS, mediaani (IQR)	3.0 (2.5 – 4.5)	3.0 (2.5 – 4.25)	3.25 (2.5 – 5.13)	N/A
T2-plakkikuorma (PF), mediaani (IQR)	0.005 (0.003 – 0.014)	0.005 (0.003 – 0.013)	0.008 (0.002 – 0.016)	N/A
T1-plakkikuorma (PF), mediaani (IQR)	0.003 (0.001 – 0.008)	0.003 (0.001 – 0.008)	0.004 (0.001 – 0.007)	N/A
NAWM-tilavuus, PF	0.33 (0.04)	0.33 (0.04)	0.32 (0.04)	0.35 (0.03)*
Harmaan aineen tilavuus, PF	0.31 (0.03)	0.31 (0.02)	0.31 (0.03)	0.33 (0.02)*
Talamuksen tilavuus, PF	0.010 (0.001)	0.010 (0.001)	0.010 (0.001)	0.012 (0.001)*
Koko aivojen tilavuus (cm ³)	1134 (109)	1136 (103)	1128 (127)	1205 (110)*
Seuranta-aika vuosina, keskiarvo (keskihajonta)	4.1 (1.9)	3.9 (1.9)	4.6 (1.8)	N/A
ARR ennen alkutilannetta	0.58 (0.97)	0.49 (0.69)	0.83 (1.53)	N/A
ARR seuranta-aikana	0.13 (0.26)	0	0.49 (0.29)	N/A
DMT alkutilanteessa tai korkeintaan 2 kuukautta aiemmin, n (%)				
ei lääkehoitoa	26 (38)	18 (35)	8 (44)	N/A
kohtalaisen tehokas DMT	33 (48)	26 (51)	7 (39)	N/A
korkean tehokkuuden DMT	10 (14)	7 (14)	3 (17)	N/A

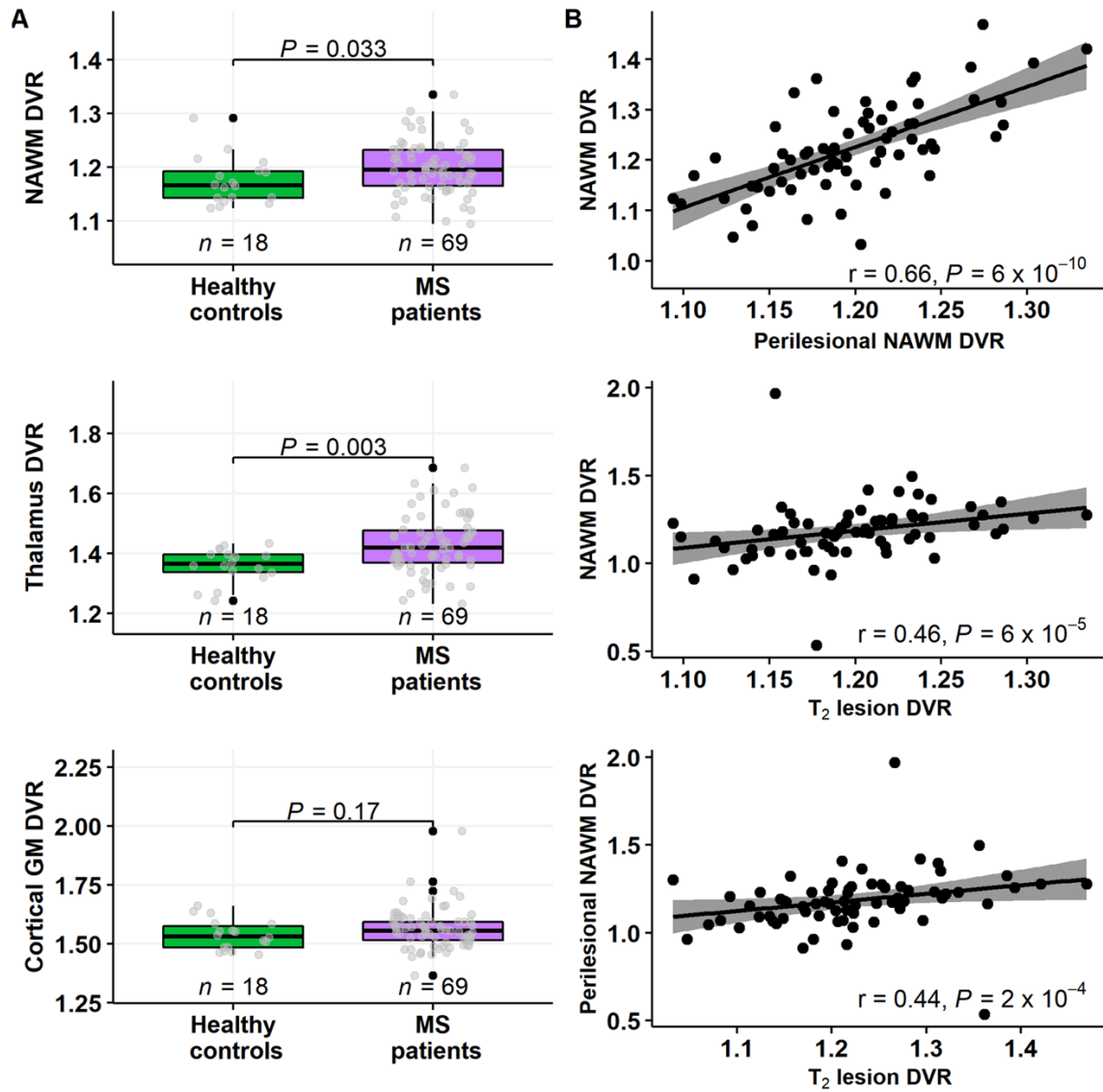
Taulukko 1. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden kliiniset sekä magneettikuvauksen muuttujat. Muuttujat on ilmoitettu keskiarvona (\pm keskihajontana) ellei toisin ole ilmoitettu. Mukailtu alkuperäisartikkelista. N/A = tietoa ei käytössä, PF = aivoparenkyymin fraktio (tilavuus/kallonsisäinen tilavuus)



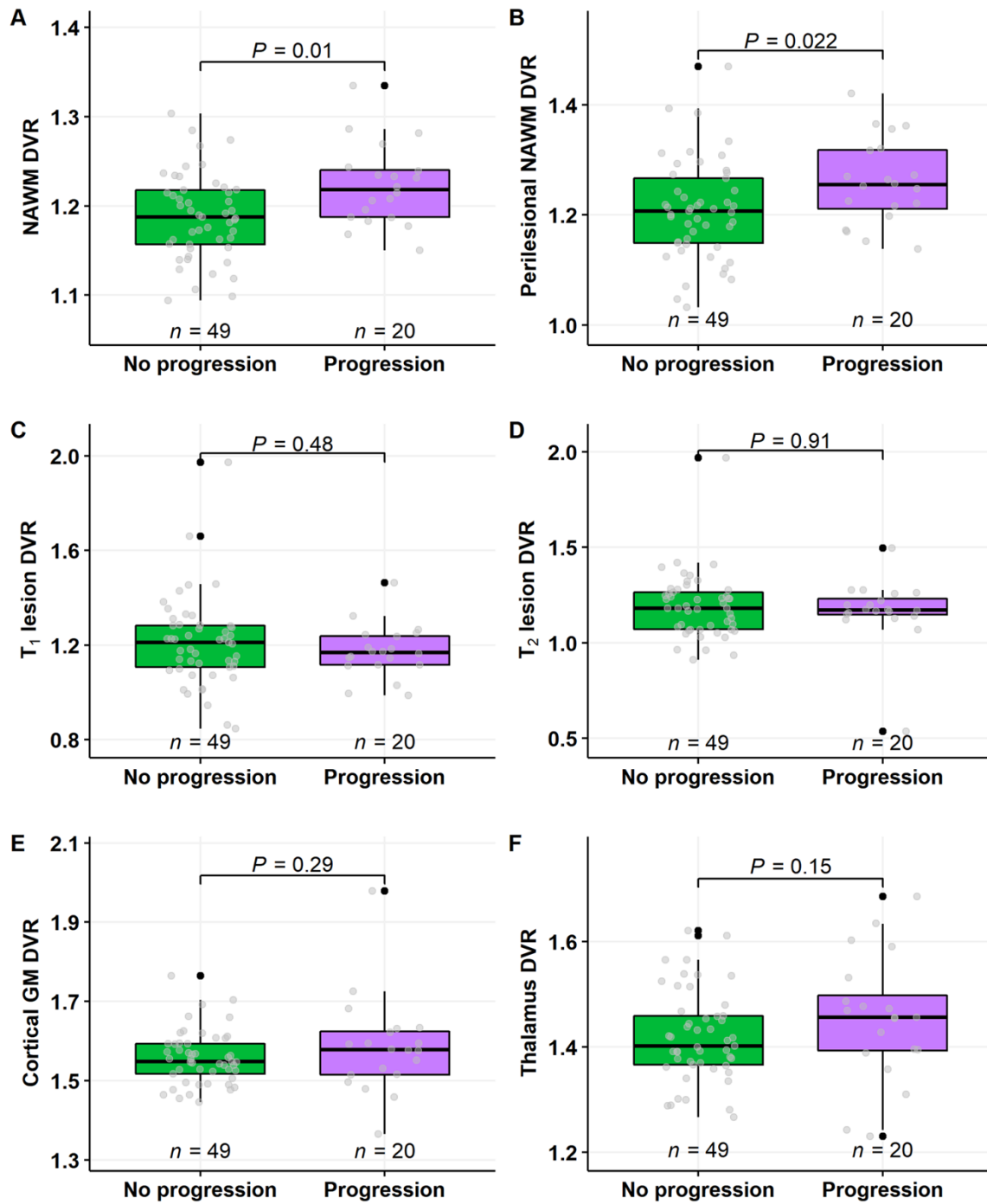
Kuva 1. Koko MS-potilaskohortin alkutilanteen konventionaalisen MRI:n plakkikuormat sekä aivojen tilavuusparametrit potilasryhmittäin taudin etenemisen mukaan. GM = harmaa aine, PF = aivoparenkyymin fraktio.



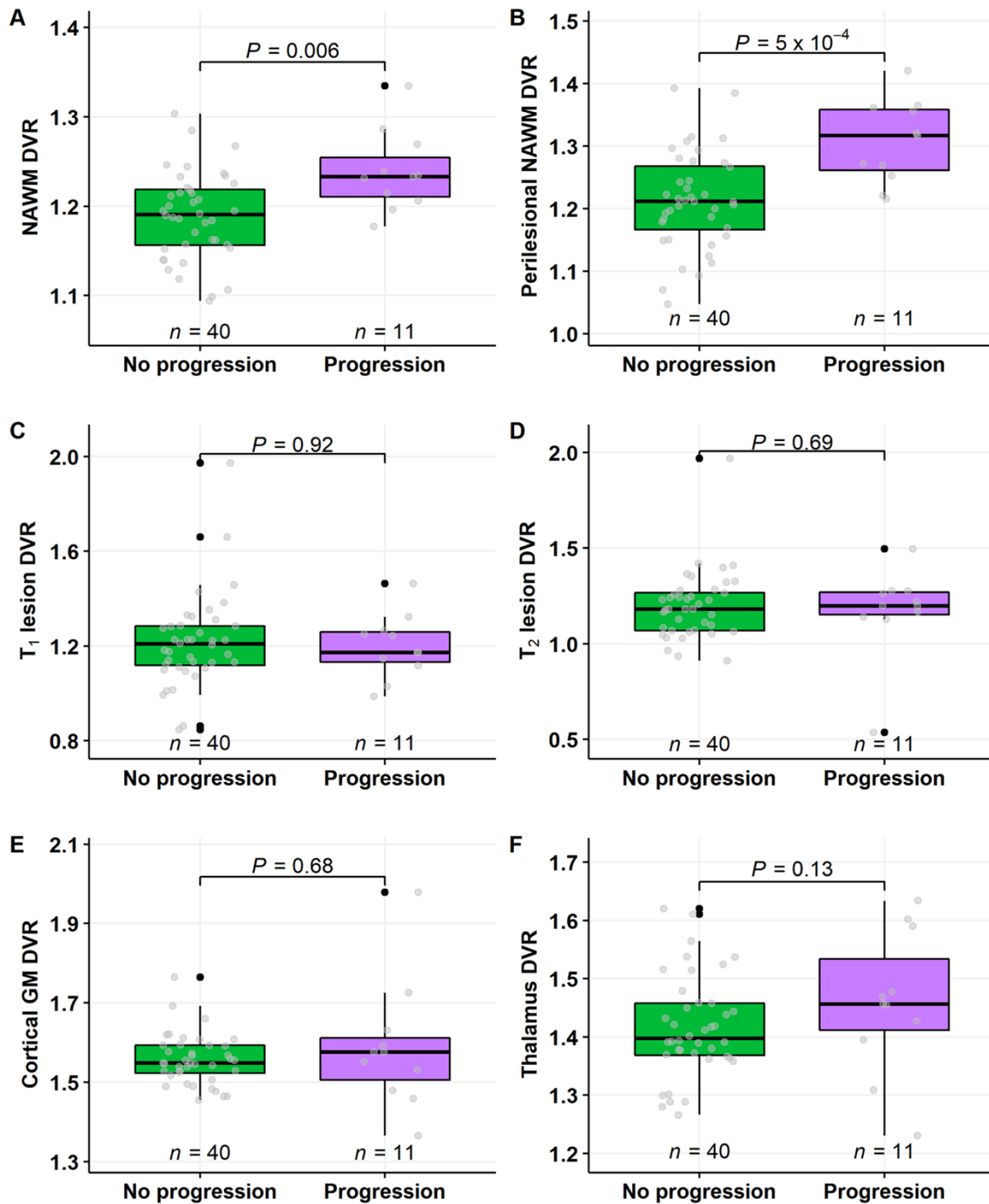
Kuva 2. Alkutilanteen konventionaalisen MRI:n plakkikuormat sekä aivojen tilavuusparametrit potilasryhmittäin taudin etenemisen mukaan, potilailla, joilla ei ollut pahanemisvaiheita. GM = harmaa aine, PF = aivoparenkyymin fraktio.



Kuva 3. [¹¹C]PK11195 -merkkiaineen DVR-arvot aivojen eri kiinnostavilla alueilla (ROI) MS-potilailla sekä terveillä verrokeilla.



Kuva 4. [^{11}C]PK11195 -merkkiaineen DVR-arvot aivojen eri kiinnostavilla alueilla (ROI) MS-potilailla taudin etenemisen mukaan.



Kuva 5. [¹¹C]PK11195 -merkkiaineen DVR-arvot aivojen eri kiinnostavilla alueilla (ROI) taudin etenemisen mukaan, potilailla, joilla ei ollut pahenemisvaiheita.