

Neuroinflammaation PET-kuvantaminen: nykytila, haasteet ja tulevaisuus

Silja Lehto

Luonnontieteen kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

23.4.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Koulutusohjelma, oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä(t): Silja Lehto

Otsikko: Neuroinflammaation PET-kuvantaminen: nykytila, haasteet ja tulevaisuus

Ohjaaja(t): Jatta Helin, erikoistutkija, FT

Sivumäärä: 23

Päivämäärä: 23.4.2026

Tiivistelmä

Neuroinflammaatio tarkoittaa keskushermoston tulehdusreaktiota, jossa puolustussolut - mikroglia-solut ja astrosyytit - aktivoituvat vaurion, infektion tai patologisen prosessin seurauksena. Akuutti neuroinflammaatio on tyypillisesti lyhytkestoista ja suojaavaa, kun taas krooninen neuroinflammaatio on matala-asteista, pitkäkestoista ja haitallista.

Kroonisessa neuroinflammaatiossa aktivoituneet glia-solut tuottavat reaktiivisia happiradikaaleja, mikä lisää aivojen oksidatiivista stressiä ja edistää hermosolujen vaurioitumista. Hermosolujen vaurioituminen aktivoi entisestään glia-soluja, jolloin syntyy itseään ruokkiva kierre. Lisäksi veriaivoesteen läpäisevyys kasvaa, jolloin aivoihin pääsee perifeerisiä immuunisoluja ja tulehdusreaktio voimistuu. Krooninen neuroinflammaatio on merkittävä tekijä hermorappeumasairauksien, kuten Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja multippeliskleroosin, synnystä ja kehityksessä.

Positroniemissiotomografia (PET) mahdollistaa neuroinflammaation kuvantamisen hyödyntämällä radioaktiivisesti leimattuja merkkiaineita, jotka kertyvät tiettyihin biologisiin kohteisiin elimistössä. Radioaktiivinen merkkiaine voi olla esimerkiksi elimistön fysiologinen tai tiettyyn reseptoriin sitoutuva molekyyli, mikä mahdollistaa muun muassa verenkierron, aineenvaihdunnan ja erilaisten proteiinien tutkimisen eri ihmissairauksissa.

Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden PET-kuvantamisessa on havaittu viitteitä yhteydestä neuroinflammaation, amyloidiplakkien ja kognitiivisten kykyjen heikkenemisen välillä. Multippeliskleroosin PET-kuvantaminen voi puolestaan paljastaa tulehdusaktiiviteettia magneettikuvissa normaalilta näyttävässä kudoksessa, mikä viittaa siihen, että neuroinflammaatiota voi ilmetä taudissa jo ennen näkyviä tulehduspesäkkeitä. Aivovammoissa neuroinflammaation on havaittu olevan laaja-alaista, eikä se rajoitu vain paikalliseen vamma-alueeseen. Neuroinflammaation on havaittu myös jatkuvan pitkään vamman jälkeen ja olevan yhteydessä kognitiivisiin häiriöihin.

Translokaatioproteiini (TSPO) on eniten hyödynnetty biologinen merkkiaine neuroinflammaation PET-kuvantamisessa. Valitettavasti TSPO-radiomerkkiaineiden käyttöä rajoittavat ihmisillä geneettinen vaihtelu ja epätarkkuus erilaisten tulehdussolujen erottelemiseksi. Siksi TSPO:n rinnalle on etsitty uusia neuroinflammaation biologisia merkkiaineita, kuten monoamiinioksidaasi B ja solupesäkkeen kasvutekijäreseptori, joihin on ollut mahdollista kehittää uusia PET-merkkiaineita. Nykyisiin PET-merkkiaineisiin liittyy kuitenkin rajoitteita, jotka hankaloittavat niiden kliinistä käyttöä. Näitä ovat muun muassa epätarkka sitoutuminen kohdemolekyyliinsä, epäsuotuisat farmakokineettiset ominaisuudet, kuten heikko veriaivoesteen läpäisykyky sekä epävarmuus siitä,

kuvaako havaittu glia-aktivaatio taudin syytä vai seurausta. Neuroinflammaation merkitys useissa sairauksissa on siis toistaiseksi vielä epäselvä.

Tulevaisuudessa PET-merkkiaineiden kehityksessä ja tutkimuksissa on tärkeää jalostaa niitä radiomerkkiaineita, jotka sitoutuvat tarkasti tiettyyn solutyyppiin, mikä mahdollistaisi muun muassa mikroglia- ja astrosyyttivasteiden erottamisen eri ihmissairauksien etiologiassa sekä eri tulehdustilojen tarkemman kuvantamisen. Kokeellisissa tutkimuksissa on useita lupaavia radiomerkkiaineita, mutta niiden kliininen käyttö vaatii lisätutkimuksia. PET-kuvantaminen on lupaava menetelmä neuroinflammaation kuvantamiseen, mutta sen kliininen hyödyntäminen edellyttää tarkempien biologisten merkkiaineiden kehittämistä.

Avainsanat: biologiset merkkiaineet, neuroinflammaatio, positroniemissiotomografia

Lyhenneluettelo

DAMP	Damage-associated molecular pattern (vaurioituneisiin soluihin liittyvä molekyylikuvio)
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern (patogeeniperäinen molekyylikuvio)
TSPO	Translocator protein (translokaatioproteiini)
CSF1R	Colony-stimulating factor 1 receptor (solupesäkkeen kasvutekijäreseptori)
P2X ₇ R	Purinergic receptor P2X ₇ (tyypin 7 ionotrooppinen purinerginen reseptori)
CB ₂ R	Type 2 cannabinoid receptor (tyypin 7 kannabinoidireseptori)
MAO-B	Monoamine oxidase B (monoamiinioksidaasi B)
I ₂ BS	Imidazoline-2 binding sites (imidatsoliini-2-sidoskohdat)
COX-2	Cyclo-oxygenase 2 (syklo-oksigenaasi 2)
A2AR	Adenosine receptor A2A (A2A-alatyypin adensiinireseptori)
TNF- α	Tumor necrosis factor α (tuumorinekroositekijä α)
IL-1 β	Interleukin 1 β (interleukiini 1 β)
IL-6	Interleukin 6 (interleukiini 6)

SISÄLLYSLUETTELO

1	Johdanto	6
2	Neuroinflammaatio	7
2.1	Patofysiologia	7
2.2	Solut ja signaalintireitit	8
3	Neuroinflammaation biologiset merkkiaineet	12
3.1	TSPO	12
3.2	MAO-B	12
3.3	CSF1R	12
3.4	Muut neuroinflammaation biologiset merkkiaineet	13
4	Positroniemissiotomografia	14
4.1	Perusteet	14
4.2	Neuroinflammaation radiomerkkiaineet	15
4.2.1	TSPO	16
4.2.2	MAO-B	17
4.2.3	CSF1R	18
4.2.4	Muut neuroinflammaation radiomerkkiaineet	18
5	Neuroinflammaation kuvantamisen sovellukset eri sairauksissa	21
5.1	Muistisairaudet	21
5.2	Liikehäiriösairaudet	22
5.3	Autoimmuunisairaudet	23
5.4	Aivovammat	24
5.5	Psykiatriset sairaudet	24
6	Tulevaisuuden näkymät	26
6.1	Nykyisten biologisten PET-merkkiaineiden haasteet	26
6.2	Uusien biologisten PET-merkkiaineiden kehitys	26
7	Yhteenveto	28
	Lähteet	29

1 Johdanto

Neuroinflammaatio on keskushermoston tulehdusreaktio, jossa mikroglia-solut ja astrocytytit aktivoituvat vasteena vaurioon, infektiin tai muuhun patologiseen ärsykkeeseen. Vaikka akuutti neuroinflammaatio on usein kudoksia suojaavaa, krooninen neuroinflammaatio on haitallista ja voi johtaa hermosolujen vaurioitumiseen.(1) Krooninen neuroinflammaatio on tunnistettu merkittäväksi tekijäksi useiden hermorapeumasairauksien, kuten Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja multipeliskleroosin (MS), patogeneesissä (2). Lisäksi neuroinflammaatiota on havaittu myös esimerkiksi aivovammojen ja psykiatristen sairauksien yhteydessä (3,4). Tulehdusprosessi on monimutkainen ja siihen osallistuu mikroglia-solujen ja astrocytyttien lisäksi perifeerisiä immuunisoluja, mikä tekee sen tutkimisesta haastavaa (5).

Neuroinflammaation tutkiminen elävissä elimistössä, ts. *in vivo* on pitkään ollut rajoittunutta, mutta kuvantamismenetelmien kehittyminen on mahdollistanut tulehdusprosessin tarkastelun elävissä ihmisessä. Positroniemissiotomografia (PET) mahdollistaa biologisten prosessien tutkimisen molekyylitasolla, ja poikkeavuuksien havaitsemisen jo ennen rakenteellisten muutosten ilmenemistä (6). PET-kuvantamisessa hyödynnettävät radiomerkkiaineet sitoutuvat elimistössä spesifeihin biologisiin kohteisiin, joiden avulla voidaan arvioida tulehdusprosessin aktiivisuutta aivoissa.

Neuroinflammaation PET-kuvantamiseen liittyy kuitenkin useita rajoitteita. Nykyiset radiomerkkiaineet eivät sitoudu riittävän tarkasti kohteisiinsa, ja niiden farmakokineettiset ominaisuudet rajoittavat kuvantamisen luotettavuutta (7). Lisäksi on edelleen epäselvää, miten hyvin havaittu glia-aktivaatio kuvastaa taudin syytä tai seurausta (8,9). Näiden rajoitteiden takia on pyritty kehittämään uusia radiomerkkiaineita, ja jalostamaan jo olemassa olevia, jotta neuroinflammaation kuvantamisesta tulisi tarkkaa ja luotettavaa. Tämä voisi mahdollistaa varhaisen diagnosoinnin ja kohdennettujen hoitojen kehittämisen.(10)

Tämän kandidaatintutkielman tavoitteena on tarkastella neuroinflammaation PET-kuvantamisen nykytilaa, haasteita ja tulevaisuuden näkymiä. Tutkielmassa käsitellään neuroinflammaation patofysiologiaa, PET-kuvantamisessa käytettäviä radiomerkkiaineita ja niiden kohteita sekä menetelmän sovelluksia eri sairauksissa.

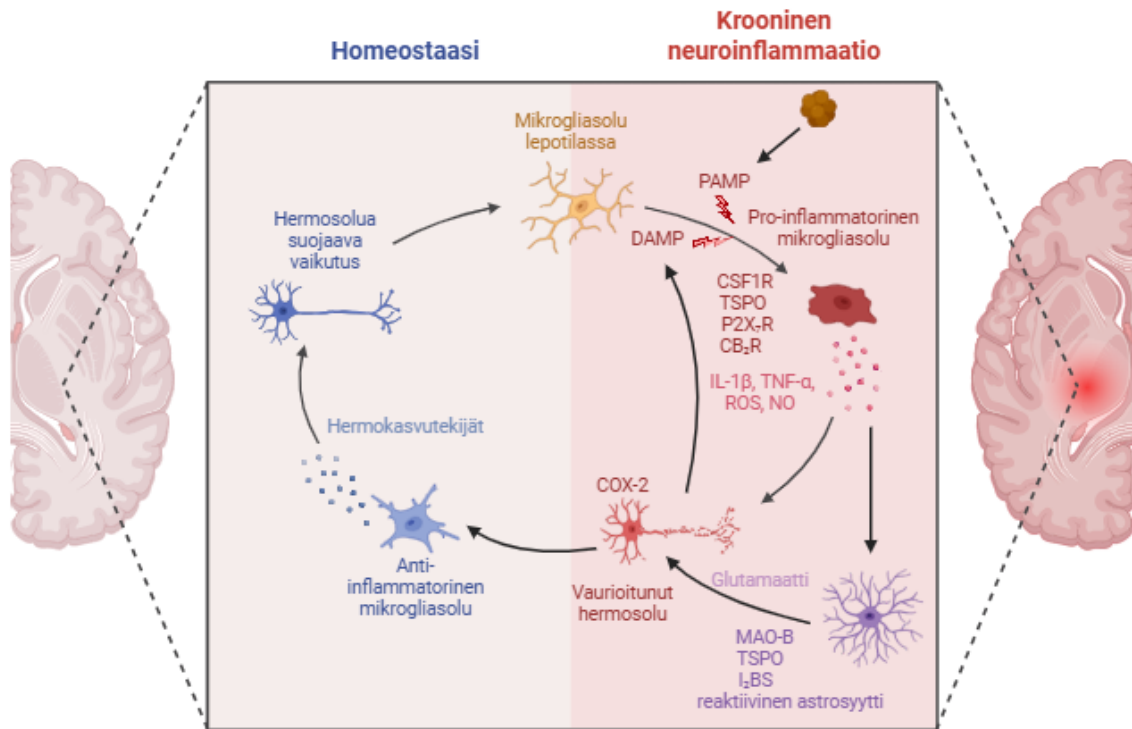
2 Neuroinflammaatio

2.1 Patofysiologia

Neuroinflammaatio on keskushermoston immuunivaste, jossa mikroglia-solut ja astrocytit aktivoituvat vaurion, infektion tai patologisen prosessin seurauksena. Aktivaatio johtaa sytokiiniin ja hermoston haitallisten proteiinien tuotantoon sekä solujen morfologian ja hermoston toiminnan muutoksiin (1). Neuroinflammaatioon liittyy usein myös veriaivoesteen läpäisevyyden lisääntyminen, minkä seurauksena perifeeriset immuunisolut pääsevät aivoihin ja siten voimistavat aivojen tulehdusreaktiota (5).

Immuunivasteen kesto ja vaikutukset voivat vaihdella: akuutti neuroinflammaatio on lyhytkestoinen ja usein kudoksia suojaava, kun taas krooninen neuroinflammaatio aiheuttaa pitkäaikaista keskushermoston glia-solujen aktivaatiota, mikä voi johtaa hermosolujen aksonien vaurioitumiseen ja synapsien viestinnän muutoksiin (1,11). Kroonisessa tulehdustilassa aktivoituvat glia-solut tuottavat reaktiivisia happiradikaaleja ja typpioksidia, mikä lisää oksidatiivista stressiä ja edistää hermosolujen vaurioitumista. Pitkittynyt mikroglia-solujen aktivaatio on merkittävä tekijä useiden hermorappeumasairauksien patofysiologiassa.(12) Hermorappeumasairaudet ovat hermoston sairauksia, joissa hermosolut vaurioituvat asteittain, mikä heikentää hermoston toimintaa. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi Alzheimerin tauti, Parkinsonin tauti ja MS-tauti.(2)

2.2 Solut ja signalointireitit



Kuva 1. Neuroinflammaation patofysiologia ja sen keskeiset biologiset merkkiaineet. Vasemmalla kuvassa keskushermoston homeostaasitila, jossa mikroglia solut tukevat hermosolujen toimintaa. Oikealla esitetään krooninen neuroinflammaatio, jossa vaurioituneisiin soluihin liittyvät molekyylikuviot (*engl.* damage-associated molecular pattern, DAMP) ja patogeeniperäiset molekyylikuviot (*engl.* pathogen-associated molecular pattern, PAMP) aktivoivat mikroglia soluja, mikä johtaa proinflammatoristen sytokiinien ja happiradikaalien vapautumiseen. Lisäksi reaktiiviset astroosyytit osallistuvat tulehdusprosessiin vapauttamalla glutamaattia, mikä johtaa hermosoluvaurioon. Mikroglia solujen aktivaatiota ilmentävät muun muassa translokaatioproteiini (TSPO), solupesäkkeen kasvutekijäreseptori (CSF1R), tyypin 7 ionotrooppinen purinerginen reseptori (P2X₇R) ja tyypin 2 kannabinoidi reseptori (CB₂R). Astroosyyttien aktiivisuutta ilmentävät muun muassa monoamiinioksidaasi B (MAO-B), TSPO ja imidatsoliini-2-sidoskohta (I₂BS). Syklo-oksigenaasi 2 (COX-2) kuvastaa vaurioituneita hermosoluja. Kuva luotu biorender.com-sivuston avulla.

Mikroglia solut ovat aivojen immuunisoluja. Ne tunnistavat kudonvaurioita ja taudinaiheuttajia sekä esittelevät antigeenejä muille immuunisoluille. Terveissä aivoissa ne osallistuvat homeostasian ylläpitämiseen syömällä solujätettä ja proteiinikertymiä. Mikroglia solut tarkkailevat jatkuvasti ympäristöään ja ovat yhteydessä hermosoluihin ja synapseihin. Lisäksi ne erittävät hermokasvutekijää, joka säätelee hermosolujen kasvua ja kehitystä.(1,12)

Mikroglia solut aktivoituvat ja liikkuvat kohti vaurioaluetta tai vierasainetta mikroympäristön muutosten seurauksena. Tällaisia muutoksia voivat olla esimerkiksi homeostaattisten signaalien loppuminen tai mikroglia solujen, astroosyyttien ja hermosolujen sytokiinien vapautuminen (12). Aktivaatio johtaa solun morfologian ja geenien ilmentymisen muutokseen (1). Riippuen niiden

aktivaatiotilasta ja aivojen mikroympäristöstä, mikroglia soluilla voi olla sekä tulehdusta lisääviä että tulehdusta hillitseviä ominaisuuksia.

Mikroglia solut tunnistavat vaurioituneisiin soluihin liittyviä molekyylikuvioita (*engl.* damage-associated molecular pattern, DAMP) ja patogeenisiksi molekyylivarkoja (*engl.* pathogen-associated molecular pattern, PAMP) useiden tunnistusreseptorien kautta, joista keskeisimpiä ovat Tollin kaltaiset reseptorit (*engl.* Toll-like-reseptorit, TLR) ja hahmontunnistusreseptorit (*engl.* pattern recognition receptors, PRR)(13). TLR- ja PRR-reseptorien aktivaatio käynnistää solussa signaalireittejä, kuten tumatekijä kappa-B:n (*engl.* Nuclear Factor kappa-B, NF- κ B), joka lisää sytokiinien tuotantoa ja ylläpitää neuroinflammaatiota (14). Vauriokohdasta vapautuva adenosinitrifosfaatti (ATP) aktivoi myös mikroglia soluja purinergisten reseptorien välityksellä (15). Lisäksi hermosolujen välittämät homeostaattiset signaalit ylläpitävät mikroglia solujen lepotilaa, ja niiden häviäminen vaurion yhteydessä edesauttaa mikroglia solujen aktivaatiota. Mikroglia solut reagoivat toisten mikroglia solujen, astrosyyttien ja hermosolujen erittämiin sytokiineihin ja kemokiineihin.(12)

Mikroglia solun aktivoituminen voi johtaa sekä tulehdusta lisääviin että tulehdusta hillitseviin vasteisiin. Tulehdusta lisääviä vasteita ovat sytokiinien, kuten tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α) ja interleukiini 1 beeta (IL-1 β), sekä reaktiivisten happiradikaalien ja typpioksidin erityys, jotka voivat vaurioittaa hermosoluja. Tulehdusta lisäävien mikroglia solujen aktivaation pitkittyminen voi johtaa krooniseen neuroinflammaatioon. Toisaalta tulehdusta hillitsevien sytokiinien ja kasvutekijöiden erityys edistää kudonsvaurioiden korjausta ja rajoittaa tulehdusvastetta.(12)

Astrosyytit tukevat ja ravitsevat hermosoluja sekä osallistuvat hermosolujen signaaloinnin muokkaamiseen säätelämällä välittäjäaineiden ja ionien pitoisuuksia solunulkoisessa tilassa. Ne vapauttavat neuro- ja gliotrooppisia tekijöitä, jotka edistävät hermosolujen selviytymistä ja edesauttavat synapsien muodostumista ja kypsymistä. Ne myös suojaavat muita soluja oksidatiivisen stressin vaikutuksilta.(1,16)

Astrosyytit aktivoituvat mikroglia solujen, hermosolujen ja endoteelisolujen erittämien sytokiinien seurauksena. Myös homeostaattisten signaalien häviäminen edesauttaa aktivaatiota. Tämän seurauksena astrosyyttien morfologia, geenien ilmentyminen ja signaalointi muuttuvat. Aktivoituneet astrosyytit voivat olla joko tulehdusta lisääviä, jolloin ne erittävät sytokiineja ja voivat vahingoittaa hermosoluja, tai tulehdusta hillitseviä, jolloin ne tukevat kudonsvaurioiden korjausta.(1) Lisäksi ne

voivat osallistua veriaivoesteen toiminnan säätelyyn ja edesauttaa perifeeristen immuunisolujen pääsyä aivoihin (5). Mikroglia-solut ja astrozyytit vuorovaikuttavat keskenään ja säätelevät tulehduksen voimakkuutta. Ne myös edistävät neuroinflammaatiota välittävien signalointireittien aktivoitumista (1).

Sytokiinit ovat immuunijärjestelmän viestinvälittäjiä, jotka ohjaavat glia-solujen aktivaatiota ja tulehdusreaktiota aivoissa. Neuroinflammaation kannalta keskeisimpiä sytokiineja ovat TNF- α , IL-1 β ja interleukiini 6 (IL-6). TNF- α on proinflammatorinen sytokiini, joka osallistuu aivojen normaaliin ja patologiseen immuunivasteeseen aivoissa. Patologisissa tiloissa mikroglia-solut ovat pääasiassa TNF- α :n erittäjiä, mutta myös astrozyytit ja hermosolut voivat erittää sitä.(14) TNF- α edistää osittain hermosolujen vaurioitumista lisäämällä glutamaatin vapautumista mikroglia-soluista ja vähentämällä glutamaatin soluunottoa astrozyyteissä, mikä johtaa solunulkoisen glutamaatin kertymiseen. Lisäksi TNF- α ja interferoni gamma (IFN- γ) lisäävät mikroglia-solujen typpioksidin tuotantoa ja oksidatiivista stressiä. TNF- α :n ja mikroglia-solujen välille muodostuu positiivinen palautesilmukka, jossa tulehdus ja mikroglia-solu vahvistavat toisiaan, mikä pitkittyessään johtaa krooniseen neuroinflammaatioon.(17)

IL-1 β ja IL-6 ovat keskeisiä proinflammatorisia sytokiineja neuroinflammaatiossa (14). Pääasiassa astrozyytit erittävät IL-1 β -sytokiinia, mikä indusoi muiden sytokiinien, kuten IL-6:n eritystä sekä typpioksidin tuotantoa astrozyyteissä (18). IL-6:ta erittävät pääasiassa aktivoituneet mikroglia-solut ja astrozyytit. Se vahvistaa tulehdusvastetta aktivoimalla mikroglia-soluja ja rekrytoimalla immuunisoluja keskushermostoon.(19) Näiden sytokiinien vaikutukset ylläpitävät gliasolujen aktivaatiota, vahvistavat tulehdusvastetta ja voivat johtaa hermosolujen vaurioitumiseen tai apoptoosiin (14).

Hermosolut välittävät homeostaattisia signaaleja, jotka ylläpitävät mikroglia-solujen ja astrozyyttien lepotilaa. Vaurion seurauksena hermosolut voivat vapauttaa DAMP-signaaleja ja sytokiineja, jotka aktivoivat mikroglia-soluja ja astrozyyttejä. Gliasolujen erittämät sytokiinit, reaktiiviset happiradikaalit ja typpioksidi voivat puolestaan vaurioittaa hermosoluja.(1,12)

Veriaivoeste muodostuu endoteelisolujen välisistä tiivistä liitoksista, ja se säätelee aineiden kulkua aivoihin ja aivoista pois. Erityisesti neuroinflammaation kannalta merkittävää on veriaivoesteen kyky säädellä perifeeristen immuunisolujen pääsyä aivoihin. Proinflammatoriset sytokiinit voivat

heikentää endoteelisolujen välisiä tiiviitä liitoksia ja siten lisää veriaivoesteen läpäisevyyttä, jolloin perifeerisiä immuunisoluja pääsee keskushermostoon ja tulehdusreaktio voimistuu.(1,5)

3 Neuroinflammaation biologiset merkkiaineet

3.1 TSPO

Translokaatioproteiini (TSPO) on mitokondrion ulkokalvolla sijaitseva 18 kilodaltonin kokoinen proteiini, jota ilmennetään keskushermostossa pääasiassa mikroglia soluissa, mutta myös astrozyyteissä ja endoteelisoluissa. TSPO on tärkeä homeostasian kannalta, koska se osallistuu neurosteroidigeneesiin. Sen ilmentyminen keskushermostossa on matalaa terveissä aivoissa, mutta ilmentyminen nousee aktivoituneissa glia soluissa vaurion tai patologisten prosessien seurauksena. TSPO on yleisesti käytössä oleva neuroinflammaation biologinen merkkiaine, mutta sen merkitys neuroinflammaatiassa on edelleen osittain epäselvä, sillä sen lisääntynyt ilmentyminen on yhdistetty sekä tulehdusta edistäviin että tulehdusta estäviin vasteisiin.(20)

3.2 MAO-B

Monoamiinioksidasi-B (MAO-B) on mitokondrion ulkokalvolla toimiva entsyymi, joka katalysoi monoamiinien, kuten dopamiinin, oksidaatiota. MAO-B:tä ilmennetään astrozyyteissä ja katekolaminergisissä hermosoluissa, ja sen aktiivisuus lisääntyy reaktiivisissa astrozyyteissä hermorapeumasairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa. MAO-B:n katalysoima oksidaatio tuottaa vetyperoksidia, mikä voi lisätä oksidatiivista stressiä ja edistää hermosolujen vaurioitumista. MAO-B toimii siis hyödyllisenä biologisena merkkiaineena reaktiivisille astrozyyteille neuroinflammaation kuvantamisessa.(21)

3.3 CSF1R

Solupesäkkeen kasvutekijäreseptori (*engl.* colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R) on mikroglia solujen ilmentämä tyrosiinikinaasireseptori, joka säätelee mikroglia solujen lisääntymistä ja aktivaatiota. CSF1R toimii signaali-reittinä mikroglia solujen selviytymiseen ja aktivoitumiseen vaurion yhteydessä. CSF1R:llä on kaksi endogeenistä ligandia, solupesäkkeen kasvutekijä (*engl.* colony-stimulating factor 1, CSF1) ja interleukiini 34 (IL-34), jotka molemmat aktivoivat reseptoria ja vahvistavat mikroglia-välitteisiä tulehdusvasteita. Reseptorin ilmentymisen on havaittu lisääntyneen patologisissa tiloissa, minkä takia sitä käytetään neuroinflammaation biologisena merkkiaineena reaktiivisille mikroglia soluille.(22)

3.4 Muut neuroinflammaation biologiset merkkiaineet

Imidatsoliini-2-sidoskohta (*engl.* imidazole 2 binding sites, I₂BS) osallistuu gliasolujen fibrillaaristen happamien proteiinien säätelyyn ja ilmentyy erityisesti aktivoituneissa astrosyyteissä. Sitä voidaan käyttää epäsuorana biologisena merkkiaineena reaktiiviseen astrosyyttiaktivaatioon liittyvässä neuroinflammaatiossa esimerkiksi Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.(23)

Syklo-oksigenaasi 2 (COX-2) on entsyymi, joka muuntaa arakidonihappoa prostaglandiini H₂:ksi, joka muutetaan sitten muiden soluspesifisten entsyymien avulla prostanoideiksi. Prostanoidit ovat elimistön paikallishormoneita, jotka säätelevät muun muassa tulehdusta. COX-2:sta löytyy aivoissa eniten neuroneista ja suurelta osin sen toimintoja ei tunneta. COX-2:n ilmentymistä voidaan kuitenkin merkittävästi lisätä tulehdusärsykkeillä. Näin ollen COX-2 voi toimia neuroinflammaation biologisena merkkiaineena, vaikka se ei ole suoraanaisesti tulehdusreaktion välittäjä.(24)

Tyypin 2 kannabinoidireseptori (CB₂R) on aivoissa pääosin mikroglia soluissa ilmentyvä G-proteiinikytkentäinen reseptori (*engl.* G-protein coupled receptor, GPCR).

Kroonisen neuroinflammaation on havaittu liittyvän CB₂R:n lisääntyneeseen ilmentymiseen Alzheimerin tautia mallintavalla hiirimallilla (25). Toisaalta akuutin bakteerivälitteisen neuroinflammaation hiirimalleissa havaittiin CB₂R ilmentymisen vähentyminen (26). CB₂R ilmentyminen ei siis suoraan liity tulehduksen voimakkuuteen, vaan heijastaa enemmänkin mikroglia solujen aktivaatiotilaa.

Tyypin 7 ionotrooppinen purinerginen reseptori (*engl.* purinergic receptor, P2X₇) on ATP-aktivoituva reseptori, jonka ilmentyminen mikroglia soluissa lisääntyy vaurioon tai infektiin liittyvässä proinflammatorisessa aktivaatiotilassa. Reseptori osallistuu mikroglia solujen aktivaatioon ja neuroinflammaation välitykseen. P2X₇R aktivaatio lisää tulehdusta edistävien signaalintireittien aktivoitumista ja toimii siten mikroglia solujen aktivaatioon liittyvänä biologisena merkkiaineena neuroinflammaatiossa.(27)

A₂A-alatyypin adenosiniireseptori (*engl.* adenosine A₂A receptor, A₂AR) välittää adenosinin neuromodulaattorivaikutuksia. Sen ilmentyminen lisääntyy mikroglia soluissa ja immuunisoluissa kroonisessa neuroinflammaatiossa. Reseptori voi toimia epäsuorana biologisena merkkiaineena keskushermoston tulehdusreaktiossa.(28)

4 Positroniemissiotomografia

4.1 Perusteet

Positroniemissiotomografia (PET) on isotooppikuvantamismenetelmä, joka mahdollistaa elimistön toiminnallisen kuvantamisen radiomerkkiaineiden avulla. PET-kuvantamisessa elimistöön saatetaan merkkiainetta, joka on leimattu lyhytikäisellä radioaktiivisella isotoopilla. Yleisimmin käytössä olevat isotoopit ovat hiili-11, jonka puoliintumisaika on noin 20 min, fluori-18, jonka puoliintumisaika on noin 110 min ja happi-15, jonka puoliintumisaika on noin 2 min (29). Radioaktiivinen isotooppi on epävakaa, minkä takia se alkaa hajota positroniemissiolla välittömästi valmistuksensa jälkeen. Positroniemissiossa radioaktiivisen isotoopin ytimen sisällä oleva ylimääräinen protoni muuttuu neutroniksi, jolloin vapautuu positroni ja huomaamaton elektronineutriino.(30)

Tyypillisesti radiomerkkiaine injisoidaan tutkittavan laskimoon, josta se kulkeutuu kaikkialle elimistöön ja sitoutuu kohteeseensa. Radiomerkkiaineen annostelun jälkeen isotoopin hajoamisesta muodostunut positroni kulkee kudoksessa lyhyen, noin 1 mm matkan, ja kohtaa antihiukkasensa eli elektronin, mikä aiheuttaa annihilaatioksi kutsutun tapahtuman. Positronin ja elektronin törmäys annihiloii massat, mikä tuottaa sähkömagneettisen energiaemission, jossa kaksi 511 kiloelektronivoltin gammafotonia liikkuvat vastakkaisiin suuntiin (29). Tämä ilmiö voidaan havaita ja mitata PET-kuvantamislaitteen rengasmuotoisen rakenteen tuikeilmaisimissa. Koska energiapurkaus on kaksisuuntainen tapahtuma, annihilaatioiden tarkka sijainti voidaan määrittää. Havaintojen perusteella voidaan muodostaa kolmiulotteinen kuva radiomerkkiaineen jakautumisesta elimistössä.(6)

Radiomerkkiaine voi olla elimistön fysiologinen molekyyli, tiettyyn reseptoriin kiinnittyvä molekyyli tai patologiseen aineenvaihduntatuotteeseen sitoutuva aine. Hyvälle radiomerkkiaineelle ominaista on hyvä sitoutumisvoimakkuus ja -tarkkuus kohdemolekyyliinsä. Lisäksi radiomerkkiaineen tulisi sitoutua mahdollisimman vähän epätarkasti muihin kudoksiin. Tärkeää on myös suotuisat farmakokineettiset ominaisuudet, kuten hyvä veriaivoesteen läpäisykyky. Radiomerkkiaineen tulee olla myös metabolisesti stabiili, jotta se ei hajoa ennen kuvantamista eikä muodosta PET-analyysiä häiritseviä radioaktiivisia metaboliitteja.(31)

PET-kuvantamisen etuna on se, että sillä pystytään kuvantamaan kudosten aineenvaihduntaa ja molekyyli-tason toimintoja. Tämä erottaa sen muista kuvantamismenetelmistä, kuten tietokonetomografiasta (TT) ja magneettikuvauksesta (MK), jotka kuvantavat pääosin anatomiaa. PET-kuvantamisen etuna on myös sen erittäin korkea herkkyys verrattuna TT- ja MK-menetelmiin (6). Korkea herkkyys tarkoittaa sen kykyä havaita hyvin pieniä radiomerkkiainepitoisuuksia, kun taas TT- ja MK-menetelmät havaitsevat pääasiassa rakenteellisia muutoksia.

PET-kuvantamisesta potilaalle koitua haitta on ionisoiva säteily. Koko kehon aineenvaihdunnan PET-TT-tutkimuksessa käytetyn radiomerkkiaineen, ¹⁸F-leimatun 2-deoksi-2-fluori-D-glukoosin ([¹⁸F]FDG), keskimääräinen säteilyannos on 7,8 millisievertiä. Annos vastaa noin vuoden ja neljän kuukauden keskimääräistä taustasäteilylle altistumisen määrää Suomessa.(32) PET-kuvantamistutkimuksissa käytettävien radiomerkkiaineiden puoliintumisajat ovat kuitenkin hyvin lyhyet, mikä vähentää yksilön säteilyaltistuksen kestoa.(6)

PET-kuvantamisessa on heikompi paikkaresoluutio, kuin esimerkiksi TT:ssa tai MK:ssa. PET-laite yhdistetään usein jompaankumpaan näistä, jolloin fysiologinen tieto voidaan sijoittaa anatomisesti tarkemmin (33). PET-merkkiaineet ovat lyhytikäisiä, joten ne tulee valmistaa kuvauspäivänä, mikä rajoittaa radioisotooppien kuljetusta pitkien matkojen päähän valmistuspaikasta (6).

4.2 Neuroinflammaation radiomerkkiaineet

Neuroinflammaation kuvantamisessa hyödynnetään useita biologisia merkkiaineita, joita ilmentetään eri solutyypeissä. Näihin kohdistuvat keskeiset radiomerkkiaineet on esitetty Taulukossa 1.

Taulukko 1. Neuroinflammaation biologiset merkkiaineet, niiden ilmentyminen eri solutyypeissä sekä keskeiset radiomerkkiaineet.

Biologinen merkkiaine	Solutyyppi	Eniten käytetyt radiomerkkiaineet
TSPO	Mikroglia-solut, astrozyytit, endoteelisolut	[¹¹ C]PK11195, [¹¹ C]PBR28, [¹⁸ F]DPA-714
MAO-B	Astrozyytit	[¹¹ C]-L-deprenyl, [¹¹ C]-SL25.1188
CSF1R	Mikroglia-solut, hermosolut, makrofagit	[¹¹ C]CPPC, [¹¹ C]GW2580
I ₂ BS	Astrozyytit	[¹¹ C]BU99008
COX-2	Hermosolut	[¹¹ C]MC1
CB ₂ R	Mikroglia-solut	[¹¹ C]NE40
P2X ₇ R	Mikroglia-solut	[¹¹ C]JNJ54173717, [¹⁸ F]JNJ64413739
A2AR	Mikroglia-solut ja immuunisolut	[¹⁸ F]MNI-444

4.2.1 TSPO

Ensimmäinen radiomerkkiaine, joka kehitettiin TSPO-välitteisen gliasolu-aktiivisuuden tutkimiseen, oli hiili-11-isotoopilla leimattu PK11195, [¹¹C]PK11195, joka on spesifisesti TSPO:hon sitoutuva ligandi (Taulukko 1). Se otettiin käyttöön 1980-luvulla, ja ensimmäisiä kuvantamistutkimuksia julkaistiin 1990-luvun alussa. Ensimmäiset kliinisesti validoidut [¹¹C]PK11195-kuvantamistutkimukset, kuten Rasmussenin enkefaliitti-potilailla tehty tutkimus osoittivat, että [¹¹C]PK11195-PET-kuvantamisella pystytään kuvantamaan aivojen neuroinflammaatiota (34). Myöhemmissä tutkimuksissa, Cagnin et al. havaitsivat korkeampaa [¹¹C]PK11195 sitoutumista Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden eri aivoalueilla verrattuna terveisiin verrokkeihin (35). Tämä viittaa lisääntyneeseen TSPO-ilmentymään ja aivojen tulehdusperäisen TSPO:n kertymään gliasoluissa. Tutkimus osoitti menetelmän soveltuvan myös kroonisen hermorappeuman kuvantamiseen.

Vaikka [¹¹C]PK11195-kuvantamistutkimuksia ja siten vertailuaineistoa eri sairauksista on kertynyt paljon, tämän kuvantamistyökalun rajoituksena on heikko signaali-kohinasuhde epätarkka sitoutuminen aivojen valkeaan aineeseen.(36)

Näiden rajoitteiden takia on kehitetty toisen sukupolven TSPO-radiomerkkiaineet, joista esimerkkinä ovat [¹¹C]DPA713 ja [¹¹C]PBR28 (Taulukko 1). [¹¹C]DPA713 kehitettiin parantamaan ensimmäisen sukupolven TSPO-radiomerkkiaineiden heikkoa signaali-kohinasuhdetta. Herpesviruksen rottamallisissa [¹¹C]DPA713-PET-kuvantamisella on saavutettu matalampi taustasignaali ja korkeampi spesifinen sitoutuminen kuin [¹¹C]PK11195-radiomerkkiaineella, kun radiomerkkiainetta verrattiin herpesviruksen rottamallisissa (37). Tutkimuksessa osoitettiin, että [¹¹C]DPA713 voisi olla sopivampi visualisoimaan lievää neuroinflammaatiota verrattuna [¹¹C]PK11195-radiomerkkiaineeseen.

Amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) tutkimuksessa, jossa käytettiin puolestaan [¹¹C]PBR28-radiomerkkiainetta, havaittiin korkeampaa [¹¹C]PBR28-radiomerkkiaineen sitoutumista potilaiden aivoissa verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tämä viittaa lisääntyneeseen TSPO:n ilmentymiseen. [¹¹C]PBR28:lla on osoitettu olevan [¹¹C]PK11195:ta parempi signaali-kohinasuhde, mikä mahdollistaa tarkemman kroonisen hermorappeuman kuvantamisen.(38)

Toisen sukupolven TSPO-radiomerkkiaineiden merkittävin edistysaskel on yksittäisen *TSPO*-geenin polymorfismin aiheuttamien erojen huomioonottamisen. *TSPO*-geeni rs6971 koodaa TSPO-

sitoutumiskohtia ihmisessä. Geneettinen vaihtelu rs6971-geenin suhteen aiheuttaa huomattavia eroja radiomerkkiaineiden sitoutumisvoimakkuudessa TSPO:hon.(36) Tämä aiheuttaa merkittäviä eroja radiomerkkiaineiden signaalissa yksilöiden välillä, mikä voidaan ottaa huomioon jakamalla tukittavat korkean tai matalan affiniteetin ryhmiin tai näiden sekoitukseen.

Kolmannen sukupolven TSPO-radiomerkkiaineet, esimerkiksi [¹¹C]ER176, kehitettiin vähentämään geneettisten polymorfismien vaikutuksia kuvantamisaineiston tulkintaan, koska matalan TSPO-proteiinivariaation kantajat ilmentävät heikosti TSPO-radiomerkkiainekertymää. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksissa havaittiin, että [¹¹C]ER176:lla on suurempi sitoutumispotentiaali gliasoluihin verrattuna toisen sukupolven [¹¹C]PBR28-radiomerkkiaineeseen (39). Lisäksi [¹¹C]ER176 pystyy havaitsemaan TSPO-ilmentymää ilman tarvetta sulkea pois eri rs6971-genotyyppisiä (40). Useat kolmannen sukupolven radiomerkkiaineet ovat kuitenkin vasta kokeellisessa kehitysvaiheessa, joten niiden kliininen merkitys on toistaiseksi epäselvä.

4.2.2 MAO-B

MAO-B-radiomerkkiaineet, kuten [¹¹C]-L-deprenyl ja [¹¹C]-SL25.1188 mahdollistavat reaktiivisten astrozyttien PET-kuvantamisen (Taulukko 1). [¹¹C]-L-deprenyl on spesifinen MAO-B-radiomerkkiaine, joka sitoutuu astrozyttien MAO-B-isoformiin. [¹¹C]-L-deprenylin rajoitteena on sen palautumaton sitoutuminen MAO-B:n koentsyymiin, mikä tekee signaalista osittain riippuvaisen aivoverenkierrosta, vaikeuttaa sitoutumisen tarkkaa kvantifiointia ja estää ligandin käytön farmakokineettisissä mallinuksissa (41). Lisäksi [¹¹C]-L-deprenyl metaboloituu radioaktiiviseksi metaboliitiksi ([¹¹C]metamfetamiini), mikä hankaloittaa PET-signaalin mallintamista (42).

Yllä mainittujen rajoitusten vuoksi kehitettiin deuteriumilla korvattu [¹¹C]-L-deprenyl-D₂, joka vähentää radiomerkkiaineen jäämistä reseptoriin ja parantaa signaalin herkkyyttä (43). Tästä radiomerkkiaineesta tuli vertailukelpoinen PET-radiomerkkiaine astrogliaosin havaitsemiseen eri sairauksissa. [¹¹C]-L-deprenyl-D₂-PET-kuvantaminen on lisäksi osoittanut lisääntyntä radiomerkkiaineen sitoutumista ALS-potilaiden aivoalueilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin (44). Tämä vahvisti, että astrozyttien aktivoitumista voidaan kuvantaa ihmisessä.

[¹¹C]-SL25.1188-radiomerkkiaineella on puolestaan havaittu suurempi etuotsalohkon jakautumistilavuus masennusjaksoa sairastavilla potilailla, kuin terveillä verrokeilla. Tämä viittaa lisääntyneeseen MAO-B-ilmentymään kyseisillä aivoalueilla. Tutkimus tukee ajatusta siitä, että

[¹¹C]-SL25.1188 on potentiaalinen kuvantamisen biologinen merkkiaine MAO-B:n määrän muutosten kuvantamiseen psykiatrisissa sairauksissa.(45) Toisessa esimerkissä, traumaattisia aivovammoja saaneiden potilaiden tutkimuksessa havaittiin astrogliaosin esiintyminen aivokuoren alueilla. [¹¹C]-SL25.1188:n sitoutumisen lisääntymisen havaittiin korreloivan pysyvien oireiden kanssa, mikä viittaa siihen, että astrogliaosin biologiset merkkiaineet voisivat toimia apuna potilaiden hoidon kohdentamisessa.(46)

4.2.3 CSF1R

CSF1R-radiomerkkiaineiden avulla voidaan kuvantaa gliasolujen, hermosolujen ja makrofagien tulehdusaktiiviteettia. Ensimmäinen laajasti raportoitu CSF1R-radiomerkkiaine oli [¹¹C]CPPC (Taulukko 1). Kokeellisissa hiirimalleissa (esim. MS, neuroinflammaatio, Alzheimerin tauti) on osoitettu, että radiomerkkiaine sitoutuu osittain tarkasti CSF1-reseptoriin (47). Ensimmäisessä ihmisellä tehdyssä tutkimuksessa todettiin radiomerkkiaineen sopivan gliasolujen kuvantamiseen (48). Myöhemmät tutkimukset kuitenkin raportoivat [¹¹C]CPPC:n epätarkasta sitoutumisesta, mikä heikentää PET-signaalin analysointia. Tämän vuoksi alettiin kehittää uusia radiomerkkiaineita [¹¹C]CPPC:n rinnalle (49).

Zhou et al. kehittivät [¹¹C]GW2580-radiomerkkiaineen ja vertasivat sitä [¹¹C]CPPC:hen akuutin tulehduksen ja Alzheimerin taudin hiirimalleissa. Tutkimuksessa havaittiin [¹¹C]GW2580:n sitoutuvan tarkemmin ja ehdottivat siksi sen olevan tarkempi CSF1R-radiomerkkiaine kuin [¹¹C]CPPC (50). Lisäksi [¹¹C]CPPC:n rinnalle on kehitetty 18F-leimattuja analogeja, joiden etuna on pidempi puoliintumisaika (109,8 min), mikä mahdollistaa paremman paikkaresoluution PET-kuvantamisaineistossa. Niillä on kuitenkin havaittu epätarkkaa sitoutumista ja plasmassa muodostuvia radioaktiivisia metaboliitteja pieneläimissä (7). Nämä radiomerkkiaineet ovat kuitenkin vasta kokeellisissa tutkimuksissa, joten niiden kliininen merkitys on toistaiseksi vielä epäselvä.

4.2.4 Muut neuroinflammaation radiomerkkiaineet

I₂BS

[¹¹C]FTIMD oli ensimmäinen radiomerkkiaine, joka mahdollisti I₂BS *in vivo* kuvantamisen aivoissa. Radiomerkkiaine osoitti kuitenkin epätarkkaa sitoutumista aivoissa apinoilla tehdyssä tutkimuksessa (51). Tyacke et al. kehittivät [¹¹C]BU99008-radiomerkkiaineen, jonka havaittiin sitoutuvan spesifisesti I₂BS:ään (Taulukko 1). Kliiniseen vaiheeseen päässeellä radiomerkkiaineella osoitettiin olevan palautuva kinetiikka, hyvä veriaivoesteen läpäisykyky ja tarkka sitoutuminen

kohteeseensa.(52) Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla havaittiin lisääntyntä [¹¹C]BU99008 sitoutumista taudin varhaisessa vaiheessa, mutta vähentyntä sitoutumista edenneessä vaiheessa. Tämän on ehdotettu liittyvän siihen, että taudin alkuvaiheessa reaktiivisilla astrosyyteillä on suojaavia kompensatorisia mekanismeja, kun taas taudin loppuvaiheessa astrosyyttien toiminta heikkenee muun hermorappeuman yhteydessä.(23)

COX-2

COX-2 radiomerkkiaineiden PET-kuvantaminen heijastaa tulehdusaktiivisuutta, koska COX-2 säätelee prostaglandiinien muodostumista neuroinflammaation aikana. Ensimmäiset kehitetyt COX-2 radiomerkkiaineet, kuten [¹⁸F]SC58125, eivät toimineet kliinisesti hyvin. Prabhakaran et al. tutkivat [¹⁸F]SC58125-radiomerkkiaineen käyttökelpoisuutta villityypin rotilla, mutta tuloksissa havaittiin runsasta defluorinaatiota eli [¹⁸F]Fluoridin spontaania irtoamista radiomerkkiaineesta sekä epätarkkaa sitoutumista (53). Defluorinaation seurauksena suurin osa radioaktiivisuudesta kertyy luuhun, minkä vuoksi kuvantamisaineiston analysoinnin luotettavuus heikkenee. [¹¹C]MOV-radiomerkkiaine tuotti myös pettymyksen sen nopean defluorinaation ja matalan permeabiliteetin takia rotilla ja paviaaneilla tehdyssä tutkimuksessa (54).

Nykyään lupaavin COX-2 radiomerkkiaine on [¹¹C]MC1 (taulukko 1). Cortes-Salva et al. raportoivat korkeaa spesifistä sitoutumista COX-2:een kädellisillä tehdyssä tutkimuksissaan (55). Toisaalta myöhemmissä tutkimuksissa havaittiin matalaa spesifistä sitoutumista apinan aivoissa (56). COX-2 radiomerkkiaineiden kehittäminen on ollut haastavaa, sillä niiden kliinistä käyttöä on rajoittanut heikko spesifinen sitoutuminen ja epäsuotuisat farmakokineettiset ominaisuudet, kuten heikko veriaivoesteen läpäisykyky ja nopea metabolia.

CB₂R

Varhaisimpia CB₂R-radiomerkkiaineita oli esimerkiksi [¹¹C]methoxy-Sch225336. Evens et al. tutkivat sitä terveillä hiirillä, ja havaitsivat sen läpäisevän veriaivoesteen heikosti (57). [¹¹C]NE40 on puolestaan osoittanut tarkkaa CB₂-reseptorisitoutumista 6-hydroksidopamiini-indusoidussa Parkinsonin taudin leesiorottamallissa, mutta kliinisissä kokeissa radiomerkkiaineen kertymän on havaittu olevan matalampi Alzheimer-potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtosiin (58,59). Syyksi arveltiin [¹¹C]NE40:n heikkoa sitoutumista CB₂-reseptoriin (59). Seuraavien tutkimusten tavoitteena oli kehittää korkean spesifisyyden radiomerkkiaine.

[¹⁸F]MA3 on osoittanut tarkempaa spesifisyyttä ja selektiivisyyttä verrattuna [¹¹C]NE40-radiomerkkiaineeseen *in vitro*-tutkimuksissa (60). Radiomerkkiaineen osoitettiin olevan potentiaalinen CB₂R PET-kuvantamiseen, mutta myöhemmissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa kontrolliryhmän ja ryhmän välillä, jossa radiomerkkiaineen sitoutumista estettiin (61). CB₂R-radiomerkkiaineiden kehityksen rajoitteena on ollut niiden matala sitoutumisaffiniteetti kohdereseptoreihin kliinisen vaiheen tutkimuksissa.

P2X₇R

P2X₇R-radiomerkkiaineiden kehitys on vielä alkutekijöissään. Mainittavia radiomerkkiaineita ovat [¹¹C]JNJ54173717 ja [¹⁸F]JNJ64413739 (Taulukko 1). Rotilla ja kädellisillä tehdyissä kokeellisissa tutkimuksissa on havaittu [¹¹C]JNJ54173717-radiomerkkiaineen sitoutuvan voimakkaasti P2X₇-reseptoriin (62). Kuitenkin kliinisen vaiheen tutkimuksissa ei ole havaittu radiomerkkiaineen kertymäeroja Parkinson-potilaiden ja terveiden vapaaehtoisten välillä (63). [¹⁸F]JNJ64413739-radiomerkkiainetta on puolestaan tutkittu vasta kokeellisesti, ja on havaittu, että lipopolysakkaridi-injektoiduissa rotissa radiomerkkiaineen kertymä on suurempi kuin kontrollieläimillä (64). [¹⁸F]JNJ64413739 on lupaava P2X₇R-radiomerkkiaine, mutta sen kliininen merkitys on toistaiseksi epäselvä.

A2AR

Ensimmäinen kliinisiin kokeisiin päässyt A2AR-radiomerkkiaine, [¹¹C]TMSX, on osoittanut lisääntyntä aivokertymää toissijaisesti etenevässä MS-taudissa (65). Toisessa tutkimuksessa havaittiin suurempi radiomerkkiaineen sitoutuminen A2A-reseptoreihin dyskinesiasta kärsivillä Parkinson-potilailla verrattuna potilaisiin ilman dyskinesiaa (66).

Ensimmäisen radiomerkkiaineen rinnalle kehitettiin [¹⁸F]MNI-444 (Taulukko 1). Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kyseisellä radiomerkkiaineella havaittiin olevan paremmat kineettiset ominaisuudet verrattuna aiempiin A2AR-radiomerkkiaineisiin. Sen todettiin olevan potentiaalinen radiomerkkiaine *in vivo* A2AR PET-kuvantamiseen, mutta sen kliininen käyttö on vielä vähäistä. (67)

5 Neuroinflammaation kuvantamisen sovellukset eri sairauksissa

5.1 Muistisairaudet

Alzheimerin tauti on yleisin muistisairaus, ja sen esiintyvyys kasvaa ikääntyessä. Yli 85-vuotiaista noin 15-20 prosenttia sairastaa sitä. Alzheimerin taudin merkittävin oire on muistin heikentyminen, mutta tautiin liittyy myös kognitiivisten kykyjen heikkeneminen ja muutokset käytöksessä.(68) Osana Alzheimerin taudin patofysiologiaa ovat sakkautuvien beeta-amyloidipeptidien kertyminen plakeiksi, hyperfosforyloituneen tau-proteiinin muodostamat neurofibrillivyyhdit sekä näihin liittyvä hermosolujen vaurioituminen ja gliosi. Neuroinflammaation tarkkaa merkitystä taudin patogeneesissä ei kuitenkaan vielä täysin tunneta.(9)

Lisääntyneen [¹¹C]PK11195:n sitoutumisen on havaittu liittyvän beeta-amyloidi-plakkien kertymiseen Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin verrokkeihin. Havainnot viittaavat tämän olevan mahdollisesti yhteydessä synapsien heikkenemiseen, aivojen harmaan aineen surkastumiseen ja kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen.(69–72) Lisäksi Su et al. raportoivat, että tau-proteiinin muodostamat neurofibrillivyyhdit ja neuroinflammaatio ovat yhteydessä harmaan aineen surkastumiseen, mikä puolestaan liittyy kognitiivisiin oireisiin (73). Tämä viittaa siihen, että aivokudoksen atrofia on keskeinen mekanismi, jonka kautta patologiset prosessit vaikuttavat kognitiivisiin toimintoihin Alzheimerin taudissa.

Uudemmissa [¹¹C]PK11195:lla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu viitteitä kaksivaiheisesta tulehdusreaktiosta, jossa gliasolut aktivoituvat taudin varhaisessa vaiheessa amyloidiplakkikuorman kasvaessa ja myöhemmin aktivaatio vähenee, kun amyloidiplakkikuorma aivoissa ei enää nouse (74). Neuroinflammaation ja amyloidiplakkikertymien kuvantamisen ja kliinisten oireiden perusteella voidaan siis tehdä suuntaa-antavaa arviota sairauden vaiheesta.

Aikaisemmassa [¹¹C]-L-deprenylillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin astrosyyttien aktivaatiota jo presymptomaattisessa vaiheessa olevilla Alzheimer-potilailla. Tästä voidaan päätellä, että yksi taudin varhaisista biologisista tapahtumista on astrosyyttien aktivaatio, ja että se saattaa osallistua amyloidipatologian käynnistymiseen tai taudin etenemisen säätelyyn.(75) Tämä viittaa siihen, että neuroinflammaatio Alzheimerin taudissa etenee vaiheittain, ja että mikroglia- ja astrosyyttivasteet eroavat toisistaan taudin eri vaiheissa.

Neuroinflammaation PET-löydökset tukevat käsitystä, että Alzheimerin tauti ei ole pelkästään amyloidi- tai tauproteiini-välitteinen sairaus, vaan siihen liittyy merkittävästi myös gliasolujen vasteet. Tällä hetkellä Alzheimer-taudin diagnoosi perustuu ensisijaisesti kliiniseen arvioon, mutta PET-kuvantamista käytetään diagnostisena tukimenetelmänä tilanteissa, joissa oirekuva ei ole selkeä.(76) Neuroinflammaation PET-kuvantaminen mahdollistaisi taudin varhaisen havaitsemisen ja edistäisi kohdennettujen hoitomuotojen kehittämistä.

5.2 Liikehäiriösairaudet

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin hermorappeumasairaus Alzheimerin taudin jälkeen. Tauti alkaa tavallisesti 50-70-vuotiaana, ja sen yleisimpiä oireita ovat lepovapina, liikkeiden hidastuminen ja lihastonuksen lisääntyminen. Motoriset oireet johtuvat dopaminergisten hermosolujen tuhoutumisesta mustatumakkeen (*engl.* substantia nigra) alueella, mikä aiheuttaa dopamiinin vähentymisen aivojuoviossa (*engl.* striatum). Useimmissa tautitapauksissa Parkinsonin taudin etiologia on tuntematon.(77)

Ouchi et al. tutkivat glia-aktivaation muutoksia Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin käyttämällä [¹¹C]PK11195-PET-kuvantamista. He havaitsivat korkeampaa [¹¹C]PK11195-kertymää keskiaivoissa Parkinson-potilailla verrattuna terveisiin verrokkeihin, mikä viittaa gliasolujen aktiivisuuteen ja neuroinflammaation läsnäoloon Parkinsonin taudissa.(78) Useissa tutkimuksissa on kuitenkin todettu, että [¹¹C]PK11195 sitoutumisen määrä ei korreloi selkeästi Parkinsonin taudin kliinisiin oireisiin tai taudin keston, mikä voi viitata siihen, että neuroinflammaatio voi esiintyä itsenäisesti eri aivoalueilla ja eri aikaan kuin dopaminerginen hermorappeuma (8).

Parkinsonin taudin diagnoosi perustuu useimmiten kliiniseen arvioon (79). PET-kuvantamista käytetään pääasiassa tutkimuksessa, esimerkiksi aivojen aineenvaihdunnan kuvantamisessa. Parkinsonin taudin PET-löydökset viittaavat siihen, että neuroinflammaatio on osa taudin patofysiologiaa, ja sitä ymmärtämällä voidaan tulevaisuudessa saada tietoa taudin patogeneesistä ja siten edistää sairauden varhaista diagnosointia ja hoitoa.

5.3 Autoimmuunisairaudet

MS-tauti on yleisin nuorilla aikuisilla esiintyvä liikunta- ja toimintakykyyn vaikuttava keskushermoston sairaus. Se on autoimmuunisairaus, jossa elimistö muodostaa vasta-aineita aivojen ja selkäytimen valkean aineen hermosoluja suojaavia myeliinituppeja vastaan. Tämä johtaa demyelinaatioon, eli hermoja suojaavien myeliinituppien vaurioitumiseen paikallisen tulehdusreaktion myötä. MS-taudin oireet voivat olla vaihtelevia, mutta yleisimpiä ovat toisen silmän näön hämärtyminen, raajojen puuttuminen ja lihasteikkous. MS-taudin etiologia on vielä epäselvä, mutta tunnistettuja riskitekijöitä ovat perintötekijöiden lisäksi Epstein-Barrin virusinfektio ja D-vitamiinin puute.(80)

Banati et al. kuvasivat MS-potilaita [¹¹C]PK11195-radiomerkkiaineella ja havaitsivat lisääntyneitä TSPO-radiomerkkiaineen sitoutumista samoilla alueilla, jotka vastasivat magneettikuvauksessa havaittuja tulehduspesäkkeitä (81). Giannetti et al. tutkivat potilaita, joilla oli kliinisesti eristetty oireyhtymä (CIS, *engl.* clinically isolated syndrome) eli ensimmäinen neurologinen oirejakso, joka voi olla MS-taudin ensioire. He havaitsivat, että [¹¹C]PK11195 osoitti glia-aktivaatiota CIS-potilailla, joilla aivokudos näytti normaalilta magneettikuvauksessa. Tämä viittaa siihen, että neuroinflammaatiota voi ilmetä jo ennen näkyviä tulehduspesäkkeitä.(82)

Nylund et al. puolestaan tutkivat, voiko [¹¹C]PK11195-radiomerkkiaineen kuvantamisella mitattu glia-aktivaatio ennustaa MS-taudin etenemistä. He havaitsivat, että suurempi TSPO-radiomerkkiaineen sitoutuminen taudin varhaisessa vaiheessa ennustaa myöhempää aivokudoksen katoa ja huonompaa kliinistä ennustetta. He havaitsivat myös, että magneettikuvissa normaalilta näyttävässä aivokudoksessa on glia-aktivaatiota, mikä tukee ajatusta siitä, että tulehdus ei rajoitu vain tulehduspesäkkeisiin, vaan sitä esiintyy diffuusisti.(83)

MS-taudin diagnoosi perustuu kliiniseen oirekuvaan ja magneettikuvantamisella tunnistettuihin tulehduspesäkkeisiin (80). PET-kuvantaminen voi kuitenkin paljastaa diffuusia glia-aktivaatiota myös normaalilta näyttävässä kudoksessa ja mahdollisesti ennustaa taudin etenemistä. PET-kuvantaminen voisi siis tulevaisuudessa tukea varhaista diagnosointia.

5.4 Aivovammat

Aivovamma on ulkoisen voiman aiheuttama vaurio tai häiriö aivotoiminnassa. Tämän voi aiheuttaa päähän kohdistuva isku, tärinä tai lävistävä haava. Traumaattiset aivovammat luokitellaan niiden vakavuusasteen mukaan lievistä vakavaan ja vammalla voi olla sekä akuutteja, että pidemmän aikavälin seurauksia. Primäärinen aivovamman seurauksia ovat aivokudoksen rakenteellinen vaurio, veriaivoesteen häiriöt ja akuutti neuroinflammaatio. Primäärinen aivovamman käynnistämät solukaskadit voivat johtaa krooniseen sekundääriseen aivovammaan ja hermorappeumaan. Aivovamman laukaisemat patologiset prosessit lisäävät myös riskiä sairastua hermorappeumasairauksiin.(84)

Aivovammapotilaiden pitkittäisessä [¹¹C]PK11195-PET seurantatutkimuksessa on havaittu, että TSPO-radiomerkkiaineen tasot pysyivät jatkuvasti koholla eri aivoalueilla, mutta eivät alkuperäisessä vammakohdassa. He havaitsivat myös sen, että lisääntyneet TSPO-radiomerkkiaineen tasot korreloivat huonompien kognitiivisten tulosten kanssa. Aivovamma ei ole siis vain paikallinen vamma, vaan siitä voi aiheutua laajaa gliasolu-välitteistä neuroinflammaatiota.(3)

Traumaattinen aivovamma diagnosoidaan akuuttivaiheen kliinisten oireiden ja TT- tai MK-löydöksiä perusteella. PET-kuvantaminen mahdollistaa aivovamman aiheuttamien muutosten tarkastelun aivoissa molekyylitasolla. Erityisesti potilastapauksissa, joissa TT- ja MK-tekniikoilla ei saada potilaan oireiden mukaisia löydöksiä, PET-kuvantaminen voisi antaa tarkempaa molekyylitason tietoa (85).

5.5 Psykiatriset sairaudet

Masennus on tavallisin psykiatrinen sairaus, jota sairastaa noin 6% väestöstä. Masennuksen keskeisiä oireita ovat masentunut mieliala ja vähentynyt mielenkiinnon kokeminen. Lisäksi esiintyy muutoksia painossa ja ruokahalussa, unettomuutta tai lisääntynyttä unentarvetta ja voimattomuutta. Oirekuvan mukaan masennus luokitellaan lieväksi, keskitasoiseksi, vakavaksi tai psykoottiseksi masennustilaksi.(86)

Richards et al. ovat raportoineet kohonneesta TSPO-merkkiaineen sitoutumisesta potilailla, joilla on akuutti vakava masennustila, verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin (4). Tämä viittaa neuroinflammaation läsnäoloon masennuskohtauksessa, mikä tukee ajatusta siitä, että immuunivaste

voi olla osa masennuksen patofysiologiaa. PET-kuvantaminen voisi tulevaisuudessa mahdollisesti auttaa erottamaan masennuksen biologiset alatyypit, mikä edistäisi kohdennetumpien lääkehoitojen kehityksen ja tutkimisen.

Skitsofrenia on vakava psykiatrinen sairaus, joka ilmenee harhaluuloina, aistiharhoina ja kognitiivisten toimintojen häiriöinä. Yksi skitsofrenian tunnetuimmista psykopatologisista mekanismeista on tyvitumakkeiden dopamiinin säätelyhäiriö.(87)

Skitsofreniaa on tutkittu eniten toisen sukupolven TSPO-radiomerkkiaineilla. [¹¹C]PBR28:llä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin korkeammat TSPO-tasot kroonista skitsofreniaa sairastavilla ja yksilöillä, joilla on korkea riski psykoosiin verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tulokset kuitenkin riippuivat käytetystä tilastollisesta analyysistä, mikä tekee tulkinnasta epäselvän (88). Monissa muissakin skitsofrenian PET-tutkimuksissa on saatu epäselviä tai ristiriitaisia tuloksia. Tarvitaan siis lisätutkimuksia muilla biologisilla merkkiaineilla, jotta ymmärretään tehtyjen havaintojen syitä ja kliinistä merkitystä.

6 Tulevaisuuden näkymät

6.1 Nykyisten biologisten PET-merkkiaineiden haasteet

Nykyisiin PET-merkkiaineisiin liittyy paljon rajoitteita, jotka vaikeuttavat niiden kliinistä käyttöä. Yksi merkittävä ongelma on se, että PET-kuvantamisella voidaan kuvantaa glia-aktivaatiota, mutta on vielä epäselvää, onko se taudin syytä vai seurausta (8,9). Tämän takia on hankala arvioida neuroinflammaation merkitystä eri sairauksien patogeneesissä. Lisäksi on epäselvää, missä taudin vaiheessa glia-aktivaatio on diagnostisesti merkityksellistä. Tulehdusvaste aivoissa vaihtelee taudin edetessä, ja se voi olla joko suojaavaa tai haitallista, mikä tekee PET-kuvien tulkinnasta sekä mahdollisesta diagnosoinnista haastavaa (74).

Moniin PET-merkkiaineisiin liittyy myös spesifisyyteen liittyviä ongelmia. Monet PET-merkkiaineet, kuten TSPO-radiomerkkiaineet eivät ole spesifejä vain yhdelle solutyypille, vaan sitoutuvat useisiin solutyyppeihin, mikä tekee tulehdusvasteen biologisen merkityksen arvioinnista haastavaa (36). Lisäksi PET-merkkiaineiden farmakokineettiset ominaisuudet, erityisesti radioaktiivisten metaboliittien muodostuminen elimistössä, voivat heikentää kuvantamistulosten luotettavuutta (7). Radioaktiivisten metaboliittien kertyminen muihin kuin kohdekudoksiin voi aiheuttaa epäspesifistä signaalia.

6.2 Uusien biologisten PET-merkkiaineiden kehitys

Uusien biologisten PET-merkkiaineiden kehityksessä pyritään ratkaisemaan nykyisten PET-merkkiaineiden haasteita, kuten epäspesifisyyttä, heikkoja farmakokineettisiä ominaisuuksia sekä kliinisen käytön haasteita. Erityisesti tarvetta olisi radiomerkkiaineille, jotka pystyvät erottamaan mikroglia-solujen erilaiset aktivaatiotilat sekä kuvantamaan spesifisti vain yhtä solutyyppeä. Olisi tärkeää kehittää radiomerkkiaine, joka pystyy erottamaan mikroglia- ja astrozyttivälitteiset tulehdusvasteet toisistaan.(10,89)

Uudemmat PET-kuvantamiskohteet, kuten P2X₇R, mahdollistavat neuroinflammaation solutyypispesifisemmän kuvantamisen. P2X₇R:ää pidetään potentiaalisena biologisena merkkiaineena, koska se liittyy suuremmin tulehdusvasteeseen kuin TSPO, joka kuvastaa laajemmin glia-aktivaatiota. [¹⁸F]JNJ64413739 on lupaava P2X₇R-radiomerkkiaine, mutta sitä on tutkittu vasta kokeellisesti, joten lisätutkimuksia tarvitaan osoittamaan sen soveltuvuus neuroinflammaation

kuvantamiseen.(64) Toinen kiinnostava PET-kuvantamiskohde on CSF1R. Sen lupaavimpana radiomerkkiaineena pidetään [¹¹C]CPPC:tä, jota on ehdotettu vaihtoehdoksi TSPO-radiomerkkiaineille. (47) CSF1R ei kuitenkaan ole täysin mikroglia spesifinen, ja lisäksi tutkimusnäyttö perustuu vielä pieniin potilasaineistoihin, minkä takia sen kliininen merkitys on toistaiseksi epäselvä.

Uusien PET-merkkiaineiden kehitys voi parantaa neuroinflammaation diagnostiikkaa ja tukea lääkehoidon kehittämistä. PET-kuvantamisen avulla voitaisiin tunnistaa potilaat, joilla neuroinflammaatio on merkittävä osa taudin patologiaa sekä havaita muutoksia jo taudin varhaisessa vaiheessa, mikä mahdollistaisi aikaisen diagnosoinnin. Lisäksi PET-kuvantaminen voi mahdollistaa kohdennettujen hoitojen kehittämisen ja hoitovasteen seurannan tulehduksen aktiivisuutta kuvantamalla.(10)

Neuroinflammaatiossa keskushermosto ja perifeerinen immuunijärjestelmä ovat vuorovaikutuksessa keskenään esimerkiksi sytokiinien ja veriaivoesteen muutosten välityksellä. Nykykäsityksen mukaan neuroinflammaatio ei rajoitu pelkästään keskushermostoon, vaan perifeerinen tulehdus saattaa vaikuttaa sen kehittymiseen (90). Perifeerisiin tulehdusmekanismeihin kohdistuvilla lääkehoidoilla voitaisiin vaikuttaa neuroinflammaatioon, mikä mahdollistaisi uuden lähestymistavan neuroinflammaation lääkehoidon kehittämiseen.

7 Yhteenveto

Neuroinflammaatio on monimutkainen ilmiö, jossa gliasolujen aktivaatio, oksidatiivinen stressi ja veriaivoesteen läpäisevyyden lisääntyminen ovat keskeisiä tekijöitä. Krooninen neuroinflammaatio voi aiheuttaa hermosolujen vaurioitumista ja synapsien signaloinnin muutoksia, ja on merkittävä tekijä useiden hermorappeumasairauksien synnyssä ja kehityksessä.

Kirjallisuuden perusteella neuroinflammaation PET-kuvantaminen on nopeasti kehittyvä, mutta edelleen haasteellinen tutkimusalue. Menetelmän kliinistä hyödyntämistä ovat rajoittaneet erityisesti haasteet sopivien radiomerkkiaineiden kehityksessä sekä neuroinflammaation biologinen monimuotoisuus eri sairauksissa.

PET-kuvantaminen mahdollistaa tulehdusprosessin tarkastelun *in vivo* ja tuottaa tärkeää tietoa sairauksien mekanismeista ja etenemisestä. Se voi mahdollistaa neuroinflammaation varhaisen diagnosoinnin, tukea lääkehoidon kehittämistä ja toimia työkaluna hoitovasteen seurannassa. Lisäksi kuvantaminen voi auttaa tunnistamaan potilaat, joilla on voimakkaampi tulehdusreaktio, ja jotka saattavat hyötyä kohdennetusta hoidosta.

Tulevaisuudessa on tärkeää kehittää eteenpäin niitä radiomerkkiaineita, jotka sitoutuvat tarkasti tiettyyn solutyyppiin. Tämä mahdollistaisi mikroglia- ja astrosyyttivasteiden erottamisen eri sairauksissa sekä eri tulehdustilojen tarkemman kuvantamisen.

Neuroinflammaation PET-kuvantaminen on lupaava menetelmä, mutta täydellisen radiomerkkiaineen kehittäminen on haastavaa. Kliininen läpimurto edellyttää biologisesti spesifimpien ja farmakokineettisesti optimoitujen radiomerkkiaineiden kehittämistä.

Neuroinflammaation PET-kuvantaminen on siten tärkeä tutkimustyökalu ja potentiaalinen kliininen menetelmä.

Lähteet

1. Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA. The cells of the nervous system. Teoksessa: Principles of Neural Science. 6. p. New York: McGraw-Hill Education; 2021. s. 133–64.
2. Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA. Genetic mechanisms in neurodegenerative diseases of the nervous system. Teoksessa: Principles of Neural Science. 6. p. New York: McGraw-Hill Education; 2021. s. 1544–60.
3. Ramlackhansingh AF, Brooks DJ, Greenwood RJ, Bose SK, Turkheimer FE, Kinnunen KM, ym. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2011;70(3):374–83. doi:10.1002/ana.22455.
4. Richards EM, Zanotti-Fregonara P, Fujita M, Newman L, Farmer C, Ballard ED, ym. PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. *EJNMMI Res*. 3. 2018;8(1):57. doi:10.1186/s13550-018-0401-9
5. Bruno M, Bonomi CG, Ricci F, Di Donna MG, Mercuri NB, Koch G, ym. Blood-brain barrier permeability is associated with different neuroinflammatory profiles in Alzheimer’s disease. *Eur J Neurol*. 2024;31(1):e16095. doi:10.1111/ene.16095
6. Janatuinen T, Kemppainen J. PET-kuvantamisen menetelmät yleistajuisesti. *Duodecim*. 2020;136(9):1062–7.
7. Altomonte S, Yan X, Morse CL, Liow JS, Jenkins MD, Montero Santamaria JA, ym. Discovery of a High-Affinity Fluoromethyl Analog of [¹¹C]5-Cyano-N-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)phenyl)furan-2-carboxamide ([¹¹C]CPPC) and Their Comparison in Mouse and Monkey as Colony-Stimulating Factor 1 Receptor Positron Emission Tomography Radioligands. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2023;6(4):614–32. doi:10.1021/acspsci.
8. Kobylecki C, Counsell SJ, Cabanel N, Wächter T, Turkheimer FE, Eggert K, ym. Diffusion-weighted imaging and its relationship to microglial activation in parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(5):527–32. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.01.017
9. Heneka MT, van der Flier WM, Jessen F, Hoozemans J, Thal DR, Boche D, ym. Neuroinflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Immunol*. 2025;25(5):321–52. doi:10.1038/s41577-024-01104-7
10. B J, Dj V, Ad W, Rh M. PET Imaging of Microglial Activation-Beyond Targeting TSPO. *Mol Basel Switz* 2018;23(3). doi:10.3390/molecules23030607.
11. Morrison H, Young K, Qureshi M, Rowe RK, Lifshitz J. Quantitative microglia analyses reveal diverse morphologic responses in the rat cortex after diffuse brain injury. *Sci Rep* 2017;7(1):13211. doi:10.1038/s41598-017-13581-
12. Airas L, Saraste M. Mikroglia solut - aivojen puhdistajat ja puolustajat. *Duodecim*. 2020;136(7):751–8.
13. Ifuku M, Hinkelmann L, Kuhrt LD, Efe IE, Kumbol V, Buonfiglioli A, ym. Activation of Toll-like receptor 5 in microglia modulates their function and triggers neuronal injury. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8:159. doi:10.1186/s40478-020-01031-3
14. Huang Y, Zheng J. Cytokines and Chemokines. Teoksessa: Ikezu T, Gendelman HE, toimittajat. *Neuroimmune Pharmacology [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2017 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. s. 261–83. Saatavissa: https://doi.org/10.1007/978-3-319-44022-4_17 doi:10.1007/978-3-319-44022-4_17

15. Chun BJ, Aryal SP, Varughese P, Sun B, Bruno JA, Richards CI, ym. Purinoreceptors and ectonucleotidases control ATP-induced calcium waveforms and calcium-dependent responses in microglia: Roles of P2 receptors and CD39 in ATP-stimulated microglia. *Front Physiol.* 2022;13:1037417. doi:10.3389/fphys.2022.1037417
16. Nägler K, Mauch DH, Pfrieger FW. Glia-derived signals induce synapse formation in neurones of the rat central nervous system. *J Physiol.* 2001;533(Pt 3):665–79. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.00665.x PubMed PMID: 11410625.
17. Weaver-Mikaere L, Gunn AJ, Mitchell MD, Bennet L, Fraser M. LPS and TNF alpha modulate AMPA/NMDA receptor subunit expression and induce PGE2 and glutamate release in preterm fetal ovine mixed glial cultures. *J Neuroinflammation* 2013;10:153. doi:10.1186/1742-2094-10-153 PubMed PMID: 24344780.
18. Hyvärinen T, Hagman S, Ristola M, Sukki L, Veijula K, Kreutzer J, ym. Co-stimulation with IL-1 β and TNF- α induces an inflammatory reactive astrocyte phenotype with neurosupportive characteristics in a human pluripotent stem cell model system. *Sci Rep* 2019;9(1):16944. doi:10.1038/s41598-019-53414-9 PubMed PMID: 31729450.
19. Sanchis P, Fernández-Gayol O, Vizuetta J, Comes G, Canal C, Escrig A, ym. Microglial cell-derived interleukin-6 influences behavior and inflammatory response in the brain following traumatic brain injury. *Glia.* 2020;68(5):999–1016. doi:10.1002/glia.23758.
20. Beckers L, Ory D, Geric I, Declercq L, Koole M, Kassiou M, ym. Increased Expression of Translocator Protein (TSPO) Marks Pro-inflammatory Microglia but Does Not Predict Neurodegeneration. *Mol Imaging Biol* 2018;20(1):94–102. doi:10.1007/s11307-017-1099-1
21. Jaisa-Aad M, Muñoz-Castro C, Healey MA, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Characterization of monoamine oxidase-B (MAO-B) as a biomarker of reactive astrogliosis in Alzheimer’s disease and related dementias. *Acta Neuropathol (Berl).* 2024;147(1):66. doi:10.1007/s00401-024-02712-2 PubMed PMID: 38568475
22. Walker DG, Tang TM, Lue LF. Studies on Colony Stimulating Factor Receptor-1 and Ligands Colony Stimulating Factor-1 and Interleukin-34 in Alzheimer’s Disease Brains and Human Microglia. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:244. doi:10.3389/fnagi.2017.00244
23. Wilson H, Dervenoulas G, Pagano G, Tyacke RJ, Polychronis S, Myers J, ym. Imidazoline 2 binding sites reflecting astroglia pathology in Parkinson’s disease: an in vivo ¹¹C-BU99008 PET study. *Brain J Neurol.* 1. lokakuuta 2019;142(10):3116–28. doi:10.1093/brain/awz260.
24. Yan X, Noergaard M, Morse CL, Liow JS, Hong J, Greve D, ym. PET Quantification in Healthy Humans of Cyclooxygenase-2, a Potential Biomarker of Neuroinflammation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med,* 2025;66(3):398–404. doi:10.2967/jnumed.124.268525
25. Medina-Vera D, Zhao H, Berezki E, Rosell-Valle C, Shimozawa M, Chen G, ym. The Expression of the Endocannabinoid Receptors CB2 and GPR55 Is Highly Increased during the Progression of Alzheimer’s Disease in AppNL-G-F Knock-In Mice. *Biology.* 2023;12(6):805. doi:10.3390/biology12060805
26. Grabon W, Ruiz A, Gasmi N, Degletagne C, Georges B, Belmeguenai A, ym. CB2 expression in mouse brain: from mapping to regulation in microglia under inflammatory conditions. *J Neuroinflammation.* 2024;21(1):206. doi:10.1186/s12974-024-03202-8

27. Rifat A, Ossola B, Bürli RW, Dawson LA, Brice NL, Rowland A, ym. Differential contribution of THIK-1 K⁺ channels and P2X7 receptors to ATP-mediated neuroinflammation by human microglia. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):58. doi:10.1186/s12974-024-03042-6
28. Ingwersen J, Wingerath B, Graf J, Lepka K, Hofrichter M, Schröter F, ym. Dual roles of the adenosine A2a receptor in autoimmune neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2016;13:48. doi:10.1186/s12974-016-0512-z
29. Gopal B S. Production of radionuclides. Teoksessa: *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. 3. p. New York: Springer Science + Business Media; 2006. s. 48.
30. Gopal B S. Radioactive decay. Teoksessa: *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. 3. p. New York: Springer Science + Business Media; 2006. s. 11–20.
31. Crişan G, Moldovean-Cioroianu NS, Timaru DG, Andrieş G, Căinap C, Chiş V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade. *Int J Mol Sci* 2022;23(9). doi:10.3390/ijms23095023
32. Terveyskylä. Terveyskylä [Internet]. 2025 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Tietoa tutkimusten säteilyannoksista. Saatavissa: <https://www.terveyskyla.fi/tutkimukseen/ennen-tutkimusta/tietoa-sateilyysta/tietoa-sateilyannoksista>
33. Total-Body PET/CT: Pros and Cons. *Semin Nucl Med*. 1. tammikuuta 2025;55(1):11–20. doi:10.1053/j.semnuclmed.2024.07.003
34. Banati RB, Goerres GW, Myers R, Gunn RN, Turkheimer FE, Kreutzberg GW, ym. [11C](R)-PK11195 positron emission tomography imaging of activated microglia in vivo in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 1999;53(9):2199–203. doi:10.1212/wnl.53.9.2199.
35. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, ym. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001;358(9280):461–7. doi:10.1016/S0140-6736(01)05625-2.
36. Guo Q, Owen DR, Rabiner EA, Turkheimer FE, Gunn RN. Identifying improved TSPO PET imaging probes through biomathematics: the impact of multiple TSPO binding sites in vivo. *NeuroImage*. 2012;60(2):902–10. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.078 PubMed PMID: 22251896
37. Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RA, James M, Kassiou M, de Vries EFJ. [11C]-DPA-713 and [18F]-DPA-714 as new PET tracers for TSPO: a comparison with [11C]-(R)-PK11195 in a rat model of herpes encephalitis. *Mol Imaging Biol*. 2009;11(6):386–98. doi:10.1007/s11307-009-0211-6
38. Integrated imaging of [11C]-PBR28 PET, MR diffusion and magnetic resonance spectroscopy 1H-MRS in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage Clin*. 2018;20:357–64. doi:10.1016/j.nicl.2018.08.007
39. Zanotti-Fregonara P, Pascual B, Veronese M, Yu M, Beers D, Appel SH, ym. Head-to-head comparison of 11C-PBR28 and 11C-ER176 for quantification of the translocator protein in the human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. elokuuta 2019;46(9):1822–9. doi:10.1007/s00259-019-04349-w
40. Ikawa M, Lohith TG, Shrestha S, Telu S, Zoghbi SS, Castellano S, ym. 11C-ER176, a Radioligand for 18-kDa Translocator Protein, Has Adequate Sensitivity to Robustly Image All Three Affinity Genotypes in Human Brain. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2017;58(2):320–5. doi:10.2967/jnumed.116.178996 PubMed PMID: 27856631
41. Fowler JS, Logan J, Volkow ND, Wang GJ, MacGregor RR, Ding YS. Monoamine oxidase: radiotracer development and human studies. *Methods*. 2002;27(3):263–77. doi:10.1016/s1046-2023(02)00083-x

42. Heinson EH, Myllylä V, Sotaniemi K, Lamintausta R, Salonen JS, Anttila M, *ym*. Pharmacokinetics and metabolism of selegiline. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1989;126:93–9. doi:10.1111/j.1600-0404.1989.tb01788.x
43. Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Xie S, Volkow ND, MacGregor RR, *ym*. Selective reduction of radiotracer trapping by deuterium substitution: comparison of carbon-11-L-deprenyl and carbon-11-deprenyl-D2 for MAO B mapping. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1995;36(7):1255–62.
44. Johansson A, Engler H, Blomquist G, Scott B, Wall A, Aquilonius SM, *ym*. Evidence for astrogliosis in ALS demonstrated by [¹¹C](L)-deprenyl-D2 PET. *J Neurol Sci*. 15. huhtikuuta 2007;255(1–2):17–22. doi:10.1016/j.jns.2007.01.057
45. Moriguchi S, Wilson AA, Miler L, Rusjan PM, Vasdev N, Kish SJ, *ym*. Monoamine Oxidase B Total Distribution Volume in the Prefrontal Cortex of Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(6):634–41. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0044
46. Koshimori Y, Cusimano MD, Vieira EL, Rusjan PM, Kish SJ, Vasdev N, *ym*. Astroglial marker 11C-SL25.1188 PET in traumatic brain injury with persistent symptoms. *Brain J Neurol*. 2023;146(11):4469–75. doi:10.1093/brain/awad279 PubMed PMID: 37602426
47. Horti AG, Naik R, Foss CA, Minn I, Misheneva V, Du Y, *ym*. PET imaging of microglia by targeting macrophage colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29. 2019;116(5):1686–91. doi:10.1073/pnas.1812155116
48. Coughlin JM, Du Y, Lesniak WG, Harrington CK, Brosnan MK, O’Toole R, *ym*. First-in-human use of 11C-CPPC with positron emission tomography for imaging the macrophage colony-stimulating factor 1 receptor. *EJNMMI Res*. 2022;12(1):64. doi:10.1186/s13550-022-00929-4
49. Rubin LH, Du Y, Sweeney SE, O’Toole R, Harrington CK, Jenkins K, *ym*. Pilot imaging of the colony stimulating factor 1 receptor in the brains of virally-suppressed individuals with HIV. *AIDS*. 15. 2023;37(9):1419–24. doi:10.1097/QAD.0000000000003572
50. Zhou X, Ji B, Seki C, Nagai Y, Minamimoto T, Fujinaga M, *ym*. PET imaging of colony-stimulating factor 1 receptor: A head-to-head comparison of a novel radioligand, 11C-GW2580, and 11C-CPPC, in mouse models of acute and chronic neuroinflammation and a rhesus monkey. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2021;41(9):2410–22. doi:10.1177/0271678X211004146
51. Kawamura K, Maeda J, Hatori A, Okauchi T, Nagai Y, Higuchi M, *ym*. In vivo and in vitro imaging of I₂ imidazoline receptors in the monkey brain. *Synapse*. 2011;65(5):452–5. doi:10.1002/syn.20897
52. Tyacke RJ, Myers JFM, Venkataraman A, Mick I, Turton S, Passchier J, *ym*. Evaluation of 11C-BU99008, a PET Ligand for the Imidazoline₂ Binding Site in Human Brain. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018;59(10):1597–602. doi:10.2967/jnumed.118.208009
53. Prabhakaran J, Underwood MD, Parsey RV, Arango V, Majo VJ, Simpson NR, *ym*. Synthesis and in vivo evaluation of [¹⁸F]-4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide as a PET imaging probe for COX-2 expression. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(4):1802–7. doi:10.1016/j.bmc.2006.11.033
54. Prabhakaran J, Underwood M, Zanderigo F, Simpson NR, Cooper AR, Matthew J, *ym*. Radiosynthesis and in vivo evaluation of [¹¹C]MOV as a PET imaging agent for COX-2. *Bioorg Med Chem Lett* 2018;28(14):2432–5. doi:10.1016/j.bmcl.2018.06.015
55. Cortes-Salva MY, Shrestha S, Singh P, Morse CL, Jenko KJ, Montero Santamaria JA, *ym*. 2-(4-Methylsulfonylphenyl)pyrimidines as Prospective Radioligands for Imaging Cyclooxygenase-2 with PET-

Synthesis, Triage, and Radiolabeling. *Molecules*. 2018;23(11):2850. doi:10.3390/molecules23112850
PubMed PMID: 30400142

56. Kim MJ, Shrestha SS, Cortes M, Singh P, Morse C, Liow JS, ym. Evaluation of Two Potent and Selective PET Radioligands to Image COX-1 and COX-2 in Rhesus Monkeys. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018;59(12):1907–12. doi:10.2967/jnumed.118.211144 PubMed PMID: 29959215
57. Evens N, Bosier B, Lavey BJ, Kozlowski JA, Vermaelen P, Baudemprez L, ym. Labelling and biological evaluation of [(11C)methoxy-Sch225336: a radioligand for the cannabinoid-type 2 receptor. *Nucl Med Biol*. 2008;35(7):793–800. doi:10.1016/j.nucmedbio.2008.07.004
58. Evens N, Vandeputte C, Coolen C, Janssen P, Scirot R, Baekelandt V, ym. Preclinical evaluation of [11C]NE40, a type 2 cannabinoid receptor PET tracer. *Nucl Med Biol*. 2012;39(3):389–99. doi:10.1016/j.nucmedbio.2011.09.005
59. Ahmad R, Postnov A, Bormans G, Versijpt J, Vandebulcke M, Van Laere K. Decreased in vivo availability of the cannabinoid type 2 receptor in Alzheimer’s disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(12):2219–27. doi:10.1007/s00259-016-3457-7
60. Ahamed M, van Veghel D, Ullmer C, Van Laere K, Verbruggen A, Bormans GM. Synthesis, Biodistribution and In vitro Evaluation of Brain Permeable High Affinity Type 2 Cannabinoid Receptor Agonists [11C]MA2 and [18F]MA3. *Front Neurosci*. 2016;10:431. doi:10.3389/fnins.2016.00431
61. Attili B, Celen S, Ahamed M, Koole M, Haute CVD, Vanduffel W, ym. Preclinical evaluation of [18 F]MA3: a CB2 receptor agonist radiotracer for PET. *Br J Pharmacol*. 2019;176(10):1481–91. doi:10.1111/bph.14564
62. Ory D, Celen S, Gijssbers R, Van Den Haute C, Postnov A, Koole M, ym. Preclinical Evaluation of a P2X7 Receptor-Selective Radiotracer: PET Studies in a Rat Model with Local Overexpression of the Human P2X7 Receptor and in Nonhuman Primates. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2016;57(9):1436–41. doi:10.2967/jnumed.115.169995
63. Van Weehaeghe D, Koole M, Schmidt M, Deman S, Jacobs A, Souche E, ym. [11C]JNJ54173717, a novel P2X7 receptor radioligand as marker for neuroinflammation: human biodistribution, dosimetry, brain kinetic modelling and quantification of brain P2X7 receptors in patients with Parkinson’s disease and healthy volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46. doi:10.1007/s00259-019-04369-6
64. Berdyeva T, Xia C, Taylor N, He Y, Chen G, Huang C, ym. PET Imaging of the P2X7 Ion Channel with a Novel Tracer [18F]JNJ-64413739 in a Rat Model of Neuroinflammation. *Mol Imaging Biol*. 2019;21(5):871–8. doi:10.1007/s11307-018-01313-2
65. Rissanen E, Virta JR, Paavilainen T, Tuisku J, Helin S, Luoto P, ym. Adenosine A2A receptors in secondary progressive multiple sclerosis: a [(11C)]TMSX brain PET study. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(9):1394–401. doi:10.1038/jcbfm.2013.85
66. Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, Kimura Y, Kitamura S, Suzuki M, ym. Adenosine A(2A) receptors measured with [C]TMSX PET in the striata of Parkinson’s disease patients. *PloS One*. 28. 2011;6(2):e17338. doi:10.1371/journal.pone.0017338
67. Barret O, Hannestad J, Vala C, Alagille D, Tavares A, Laruelle M, ym. Characterization in humans of 18F-MNI-444, a PET radiotracer for brain adenosine 2A receptors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2015;56(4):586–91. doi:10.2967/jnumed.114.152546
68. Juva K. Duodecim Terveyskirjasto [Internet]. 2024 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Alzheimerin tauti. Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00699>

69. Parbo P, Ismail R, Hansen KV, Amidi A, Mårup FH, Gottrup H, ym. Brain inflammation accompanies amyloid in the majority of mild cognitive impairment cases due to Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* 2017;140(7):2002–11. doi:10.1093/brain/awx120 PubMed PMID: 28575151.
70. Malpetti M, Kievit RA, Passamonti L, Jones PS, Tsvetanov KA, Rittman T, ym. Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* 2020;143(5):1588–602. doi:10.1093/brain/awaa088
71. Nicastro N, Malpetti M, Mak E, Williams GB, Bevan-Jones WR, Carter SF, ym. Gray matter changes related to microglial activation in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2020;94:236–42. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.010
72. Passamonti L, Tsvetanov KA, Jones PS, Bevan-Jones WR, Arnold R, Borchert RJ, ym. Neuroinflammation and Functional Connectivity in Alzheimer's Disease: Interactive Influences on Cognitive Performance. *J Neurosci.* 2019;39(36):7218–26. doi:10.1523/JNEUROSCI.2574-18.2019
73. Su L, Surendranathan A, Huang Y, Bevan-Jones W, Passamonti L, Hong Y, ym. Relationship between tau, neuroinflammation and atrophy in Alzheimer's disease: The NIMROD study. *Inf Fusion.* 2021;67:116–24. doi:10.1016/j.inffus.2020.10.006
74. Fan Z, Brooks DJ, Okello A, Edison P. An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory. *Brain J Neurol.* 2017;140(3):792–803. doi:10.1093/brain/aww349
75. Schöll M, Carter SF, Westman E, Rodriguez-Vieitez E, Almkvist O, Thordardottir S, ym. Early astrocytosis in autosomal dominant Alzheimer's disease measured in vivo by multi-tracer positron emission tomography. *Sci Rep.* 2015;5(1):16404. doi:10.1038/srep16404
76. Koivisto A, Rinne J, Rosenvall A. Uudet Alzheimerin taudin diagnostiset kriteerit vuodelta 2021 [Internet]. 2023 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/nix01590>
77. Kaakkola S. Parkinsonin tauti. *Duodecim.* 2013;129(15):1605–8.
78. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, ym. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2005;57(2):168–75. doi:10.1002/ana.20338
79. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Käypä hoito [Internet]. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim; 2022 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Parkinsonin tauti. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50042>
80. Tienari P. Multipeliskleroosi (MS-tauti). *Duodecim.* 2010;126(21):2525–7.
81. Banati RB, Newcombe J, Gunn RN, Cagnin A, Turkheimer F, Heppner F, ym. The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain J Neurol.* 2000;123 (Pt 11):2321–37. doi:10.1093/brain/123.11.2321
82. Giannetti P, Politis M, Su P, Turkheimer FE, Malik O, Keihaninejad S, ym. Increased PK11195-PET binding in normal-appearing white matter in clinically isolated syndrome. *Brain J Neurol* 2015;138(Pt 1):110–9. doi:10.1093/brain/awu331
83. Nylund M, Lehto J, Matilainen M, Rajander J, Wahlroos S, Sucksdorff M, ym. Longitudinal accumulation of glial activation measured by TSPO-PET predicts later brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2025;22(1):200. doi:10.1186/s12974-025-03519-y

84. Giarratana AO. From imaging to intervention: emerging potential of PET biomarkers to shape therapeutic strategies for TBI-induced neurodegeneration. *Front Neurol.* 2025;16. doi:10.3389/fneur.2025.1637243
85. Bischof GN, Cross DJ. Brain Trauma Imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2023;64(1):20–9. doi:10.2967/jnumed.121.263293
86. Rovasalo A. Duodecim Terveyskirjasto [Internet]. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim; 2025 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Masennustila eli depressio. Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00389>
87. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatryhdistys ry:n asettama työryhmä. Käypä hoito [Internet]. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim; 2024 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Skitsofrenia. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi35050>
88. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR, ym. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry.* 2016;173(1):44–52. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101358
89. Narayanaswami V, Dahl K, Bernard-Gauthier V, Josephson L, Cumming P, Vasdev N. Emerging PET Radiotracers and Targets for Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases: Outlook Beyond TSPO. *Mol Imaging.* 2018;17. doi:10.1177/1536012118792317
90. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(2):161–7. doi:10.1038/nri2015