

# **Aivoselkädinnesteenäytteen Beeta-amyloidimerkkiaineiden luotettavuus Alzheimerin taudin diagnostiikassa**

- beeta-amyloidi42/40 suhdeluku verrattuna aivojen amyloidi-PET -kuvantamiseen

Turun Yliopisto  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:  
Aleksi Mäki

Ohjaaja:  
Nina Kemppainen

24.6.2025  
Turku

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

Syventävien opintojen kirjallinen työ

**Oppiaine:** Neurologia

**Tekijä:** Aleksi Mäki

**Otsikko:** Aivoselkäydinnestenäytteen Beeta-amyloidimerkkiaineiden luotettavuus Alzheimerin taudin diagnostiikassa

**Ohjaaja:** Nina Kemppainen

**Sivumäärä:** 21 sivua

**Päivämäärä:** 24.6.2025

### **Tiivistelmä**

Alzheimerin taudin diagnostisina lisätutkimuksina voidaan käyttää erikoistutkimuksia kuten aivoselkäydinnestenäytettä ja aivojen PET-kuvantamista. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää aivoselkäydinnesteestä määritettävien Alzheimerin taudin merkkiaineiden diagnostista osuvuutta verrattuna aivojen amyloidin PET-kuvantamistutkimuksen tulokseen. Tutkimuksessa arvioitiin erityisesti aivoselkäydinnestemerkkiainetutkimuksen beeta-amyloidi-42 ja -40 pitoisuuksien välisen suhteen diagnostista tarkkuutta Alzheimerin taudin diagnosoinnissa. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida PET-lisäkuvantamisen tarpeellisuutta kliinisessä työssä selkäydinnestenäytteen jälkeen ja erityisesti arvioida onko edellä kuvattu suhdeluku luotettava osoitus aivojen amyloidipatologiasta huolimatta beeta-amyloidi-42 -arvon normaalituloksesta.

Aineistona käyettiin TYKSin neurologialla vuosina 2019–2022 muistioireiden takia tutkittujen henkilöiden potilastietoja. Tutkimukseen valikoitiin niiden henkilöiden tiedot, joilta oli määritetty Alzheimerin taudin diagnoosiin käytetyt aivoselkäydinnesteen laboratoriotutkimukset ja amyloidi-PET-kuvantamistutkimus (PIB-PET). Tutkimus on retrospektiivinen ja perustuu potilastietokannasta saatuun informaatioon, joka koottiin Exceliin.

Tutkimuksemme osoittaa, että poikkeava beeta-amyloidi-42 ja -40 suhde viittaa vahvasti Alzheimerin taudin aivomuutoksiin. Testin spesifisyys saatiin 91 % ja sensitiivisyys 71 %, joten normaali beeta-amyloidi-42 ja -40 suhde ei luotettavasti poissulje taudin mahdollisuutta. Odds ratio tutkimukselle oli 5.25. Poikkeava beeta-amyloidi-42 sai spesifisyys 100 % ja sensitiivisyys 13 %, Odds ratiota ei pystytty määrittämään. Löydökset viittaavat siihen, että poikkeava beeta-amyloidi-42 ja -40 -suhde on vahva viite aivojen poikkeavaan amyloidikertymään huolimatta normaalista beeta-amyloidi-42 arvosta. Tuloksen pohjalta kliinisessä työssä voidaan mahdollisesti vähentää PIB-PET-kuvantamisen tarvetta.

**Avainsanat:** Alzheimerin tauti, PIB-PET, selkäydinnestenäyte

## **Sisällysluettelo**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Alzheimerin tauti</b>	<b>2</b>
2.1	Patogeneesi	2
2.2	Taudinkuvan kehitys	4
2.3	Riskitekijät	5
2.4	Hoito	7
2.5	Aivo-selkäydinnestenäyte	10
2.6	Amyloidi-PET-kuvantaminen	11
<b>3</b>	<b>Aineistot ja menetelmät</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>Tulokset</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>19</b>
5.1	Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet	19
5.2	Vertaus muihin alan tutkimuksiin	20
5.3	Johtopäätökset	21
	<b>Lähdeluettelo</b>	<b>22</b>

# 1 Johdanto

Väestön eläessä yhä pitempään monien ikääntymisen myötä yleistyvien tautien määrä kasvaa. Yksi näistä taudeista on Alzheimerin tauti, joka on yleisin dementiaa aiheuttava sairaus Suomessa. Kyseessä on etenevä hermostoa rappeuttava sairaus, joka vaurioittaa erityisesti muistiin tarvittavia aivoalueita. Etenevän luonteensa takia taudin hoidossa Alzheimerin taudin nopea tunnistaminen ja hidastavan hoidon aloittaminen ovat avainasemassa potilaan toimintakyvyn säilyttämisessä...

Alzheimerin taudin diagnostiikan perusta on tautiin viittaava kliininen kuva, muistitestit ja magneettikuvaus. Diagnoosin varmistamiseen tarvitaan kuitenkin osoitus Alzheimerin taudille tyypillisestä patologiasta ja siihen voidaan käyttää selkäydinnestetutkimusta ja aivojen amyloidi-PET kuvantamista.

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan TYKS Neurologialla Alzheimerin taudin diagnostiikkaan käytettyjä selkäydinnäytetuloksia ja amyloidi-PET-kuvausten lausuntoja vuosilta 2019–2022. Tarkoituksena on arvioida, olisiko pelkkä aivo-selkäydinnestenäyte antanut riittävän tiedon Alzheimerin taudin diagnosoimiseen. Aivoselkäydinnesteistä vertailemme aiemmin käytetyn beeta-amyloidi ( $A\beta$ )  $A\beta_{42}$ -pitoisuuden ja uudemman diagnostiikan tueksi tulleen  $A\beta_{42/40}$ -suhteen luotettavuuden eroja.

## 2 Alzheimerin tauti

Alzheimerin tauti on yleisin keskushermostoa rappeuttava muistisairaus, niin maailmanlaajuisesti, kuin myös Suomessa (1). Sen yleisyys kasvaa ikääntymisen myötä, ja väestön ikääntymisen myötä myös tauti on yleistynyt. Alle 64-vuotiasta miehistä ja naisista vain yksi tuhannesta sairastuu Alzheimerin tautiin vuosittain, mutta yli 85-vuotiaiden joukossa ilmaantuvuus on 25-kertainen. Tällä hetkellä Suomessa arvioidaan olevan yli 150 000 muistisairasta. Etenevistä muistisairauksista 70 %:n arvioidaan johtuvan Alzheimerin taudista. Sitä voi esiintyä itsenäisesti, tai Alzheimerin tautia voi myös esiintyä sekamuotoisena yhdessä muiden muistisairauksien kanssa, kuten Lewyn kappale-taudin tai vaskulaarisen dementian. Alzheimerin taudilla on useita tyyppejä, joista tyypillinen eli muistipainotteinen Alzheimerin tauti on yleisin, sisältäen n. 85 % potilaista. Epätyypillisiä tautimuotoja ovat posteriorinen kortikaalinen atrofia, logopeeninen etenevä afasia ja otsalohkodementiaa muistuttava muoto. Muita eteneviä muistisairauksia on mm. Lewyn kappale-sairaus, Parkinsonin tauti, vaskulaaridementia ja otsa-ohimolohkorappeuma.

Suomessa muistisairauksien hoidon kokonaiskustannukset arvioidaan olevan noin 1,5–2 miljardia euroa vuodessa. Taudin hoidon kustannukset nousevat, mitä vaativammaksi potilaan hoito käy. Alzheimerin taudin kustannuksista n. 75 % arvioidaan potilaan tarvitsemasta täyspäiväisestä hoidosta.

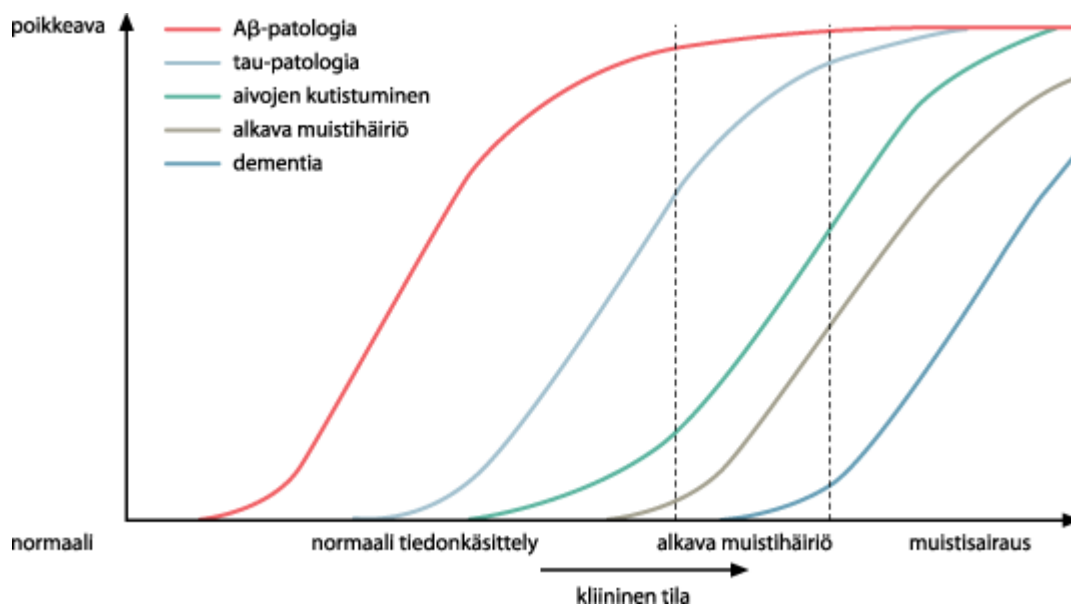
### 2.1 Patogeneesi

Alzheimerin taudin kehittämisessä yksi keskeisimpiä mekanismeja on solunulkoisten amyloidiplakkien muodostuminen. Plakit koostuvat elimistössä normaalisti esiintyvistä beeta-amyloidista ( $A\beta$ ), jota muodostuu runsaasti neuroneissa amyloidiprekursoriproteiinin (APP) pilkkoutuessa. (2) APP:n pilkkoutuminen voidaan jakaa amyloidigeeniseen ja ei-amyloidigeeniseen tiehen sitä pilkkovien proteaasien mukaan. Amyloidigeenisessä tiessä APP:n pilkkoo  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasit, kun taas ei-amyloidigeenisessä tiessä APP:n pilkkoo  $\alpha$ - ja  $\gamma$ -sekretaasi. (3) Alzheimerin taudissa APP pilkkoutuu poikkeuksellisesti, joka johtaa lisääntyneeseen  $A\beta$  tuotantoon. Mikäli elimistö ei pysty poistamaan  $A\beta$ :a tarpeeksi nopeasti,  $A\beta$  kertyy aivokuorelle ja lopulta saostuu amyloidiplakeiksi. Poikkeavaa pilkkoutumista aiheuttavia geenimutaatioita tiedetään olevan APP-geenissä, sekä APP:n pilkkoutumiseen vaikuttavissa preseniili 1 ja 2 geneissä (PSEN1 ja -2) (2). Poikkeava pilkkoutuminen johtaa  $A\beta$ :n väärään laskostumiseen, eli varsinkin väärin laskostunut  $A\beta_{42}$ -oligomeeri on erityisen

neurotoksinen, sillä se liukenee huonosti ja saostuu helposti plakeiksi. Väärin laskostunut A $\beta$  voi muuttaa normaalisti laskostuneen A $\beta$ :n patologiseksi vastineekseen kiihdyttäen A $\beta$ :n aggregaatiota. A $\beta$ :sta muodostuu myös amyloidisäikeitä, jotka kertyvät lukinkalvon ja aivokuoren pienten verisuonten seinämiin. Tätä amyloidin kertymistä suoniin kutsutaan amyloidiangiopatiaksi. Nämä kertymät voivat ahtauttaa tai tukkia suonten seinämiä, mikä johtaa verenkierron heikentymiseen kautta iskeemisiin vaurioihin. Verisuonten seinämät voivat myös heikentyä, joka lisää aivoverenvuodon riskiä. (4)

Amyloidiplakkien kertyminen solunulkoiseen tilaan ärsyttää neuronien haaroja aiheuttaen neuroinflammaatiota. Tämä puolestaan stimuloi tau-proteiinin hyperfosforylaatiota. Tau-proteiini on neuronien mikrotubuluksissa esiintyvä tukiproteiini. Hyperfosforyloituneet tau-proteiinit irtoavat mikrotubuluksesta ja kertyvät intrasellulaarisiksi neurofibrillaasikertymiksi. Kertymät muodostuvat kahdesta toistensa ympärille spiraalimaisesti kiertyvästä rihmasta, joka ovat huonosti liukenevia. Koska hyperfosforyloitunut tau-proteiini ei enää tue mikrotubuluksia, kehittyy mikrotubuluksiin toimintahäiriö, joka vaurioittaa hermosolua. Riittävä soluvaurio johtaa lopulta solun rappeutumiseen ja kuolemaan. (4)

Amyloidiplakit ja hyperfosforyloituneet tau-proteiinikertymät ovat neurotoksisia. Ne aiheuttavat synapsien toimintahäiriöitä ja lopulta neuronien tuhoutumisen. Neuronien tuhoutuminen johtaa Alzheimerin taudin edetessä havaittaviin makroskooppisiin muutoksiin, kuten aivojen tilavuuden ja painon laskuun sekä aivokammioiden suurenemiseen. Potilaiden oireet ilmenevät yleensä vasta aivojen atrofian alettua. Nykyisillä tutkimusmenetelmillä pystytään havaitsemaan Alzheimerin taudin patologisia muutoksia taudin eri vaiheista. Amyloidin kertyminen tapahtuu ensin ja voidaan havaita joko aivo-selkäydinestestä tai PET-kuvantamisesta. Myöhemmin kehittyvä tau-patologia voidaan havaita samoilla menetelmillä. Amyloidi- ja tau-patologia johtavat aikanaan aivojen atrofiaan, joka todetaan aivojen magneettikuvauksessa. Muistioireet alkavat, kun muistille ja tiedonkäsittelylle tärkeät aivoalueet vaurioituvat. Myöhemmin dementia voidaan todeta erilaisilla muisti- ja tiedonkäsittelyn kliinisillä testeillä. Patologisten muutosten ja taudin kliinisen kehityksen yhteys on havainnoinut kuvassa 1.



Kuva 1. Alzheimerin taudin kudostenmuutosten ja kliinisen ilmenemisen eteneminen taudin edetessä (4).

## 2.2 Taudinkuvan kehitys

ICD-10:ssä Alzheimerin tauti jaetaan kahteen muotoon taudin puhkeamisiän perusteella. Nämä muodot ovat varhainen muoto eli alle 65-vuotiaana alkava ja yli 65-vuotiailla alkava myöhäinen tautimuoto. Toinen aivopatologiaan pohjautuva tapa luokitella Alzheimerin tauti on Braakin ja Braakin malli, jossa tauti jaetaan kuuteen vaiheeseen neuropatologisten muutosten kehittymisen mukaan. Vaiheita I ja II kutsutaan transentorinaaliseksi vaiheiksi, joissa neurofibrillimuutokset rajoittuvat transentorinaaliseen kuorikerrokseen. Vaiheissa III ja IV eli limbisessä vaiheessa muutokset leviävät entorinaaliseen kuorikerrokseen ja hippokampukseen. Vaiheissa V ja VI eli neokortikaalisissa vaiheissa muutokset ovat levinneet isoivokuorelle. Kliinisessä työssä Alzheimerin tauti jaetaan myös kliinisen kuvan mukaan oireettomaan eli prekliiniseen vaiheeseen, varhaiseen eli prodromaaliseen vaiheeseen, sekä lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan tautimuotoon. Kliiniset oireet etenevät aivovaurion alueen laajetessa ja vaurioituneiden synapsien määrän ja kolinergisen vaurion lisääntyessä. (4)

Oireettomassa vaiheessa muistipainotteisen Alzheimerin taudin aivomuutokset rajoittuvat transentorinaaliseen ja entorinaaliseen kuorikerrokseen. Tässä vaiheessa valtaosa potilaista on

vielä oireettomia, mutta joillakin voi jo esiintyä alkavia kognition heikentymiä esimerkiksi tapahtumamuistissa.

Varhainen Alzheimerin tauti alkaa taudin limbisessä vaiheessa, ja sen oirekuva määräytyy vahvasti vaurioituneen aivoalueen mukaan. Tyypillisiä ensioireita ovat uuden oppimisen vaikeus ja lisääntynyt unohtaminen. Oireet johtuvat muistin kannalta tärkeän sisemmän ohimolohkon vauriosta hippokampuksessa ja sen ympäröivissä limbisissä alueissa.

Epätyypillistä tautia sairastavan ensioireita voi olla näönvaraisen hahmottamisen, kielellisten toimintojen tai toiminnanohjauksen heikentyminen tai käyttäytymisen oireet. (5)

Lievästä Alzheimerin taudista alkaen laajempialaista, omatoimisuutta alentavaa muistin heikentymää voidaan todeta. Muistioireet ovat havaittavissa, mutta potilas on edelleen toimintakykyinen ja pärjää arjessa. Tauti on edennyt neokortikaaliseen vaiheeseen ja neuropatologisia muutoksia on prefrontalisella tai temporoparietaalisella alueella. Kun tauti on edennyt näille alueille ja neuropatologiset vauriot ovat kumuloituneet riittävästi, taudinkuva monipuolistuu. Keskivaikeassa vaiheessa potilaalla voi muistin heikentymisen lisäksi olla neuropsykiatrisia oireita, kuten aggressiivisuutta, persoonallisuuden muutoksia tai käytösoireita. Myös muut tiedonkäsittelyn osa-alueet, kuten toiminnanohjaus, kielelliset toiminnot ja havainnointi heikentyvät. Heikentyneen toimintakyvyn vuoksi potilas tarvitsee apua arkitoiminnoissa, varsinkin monimutkaisten asioiden hoitamisessa. Vaikeassa Alzheimerin taudissa potilailla ilmenee usein motorisia oireita, kuten apraktista kävelyä, syömisen ja pukeutumisen vaikeutta. Myös ekstrapyramidaalioireita, kuten jähmeys ja ilmeettömyys, voi esiintyä. Toimintojen menettämisen järjestys on päinvastainen, kuin miten ne ovat lapsuudessa aikanaan kehittyneet. Potilas ei kuitenkaan muutu täysin lapseksi, vaan yleensä hän säilyttää varhaisempia muistoja, arvokkuutensa ja kykynsä käyttäytyä sosiaalisissa tilanteissa. (5)

### **2.3 Riskitekijät**

Alzheimerin tauti on monitekijäinen sairaus, ja varsinkaan myöhään alkavalle taudille ei ole yhtä selvää syytä. Tiedyt ympäristötekijät kuitenkin lisäävät taudin puhkeamisen riskiä lisäämällä aivojen metabolista stressiä. Näitä tekijöitä ovat hormonaaliset ja inflammatoriset tekijät sekä kardiovaskulaariset riskitekijät, tupakointi, ylipaino, korkea verenpaine,

hyperkolesterolemia ja diabetes. Muita myötävaikuttavia riskitekijöitä ovat ikä, alhainen koulutustaso ja pään vammat.

Varsinkin varhain alkavassa Alzheimerin taudissa geneettisillä riskitekijöillä on suuri osuus taudin varhaisessa puhkeamisessa. Suvussa aiemmin esiintyneet demeniat voivat viitata harvinaiseen familiaaliseen Alzheimerin tautiin ja siihen liittyviin geenimutaatioihin. Kolme tunnetuinta varhaiseen tautimuotoon liittyvää mutaatiogeeniä ovat amyloidiprekursoriproteiini-geeni (APP-geeni) ja preseniili 1- ja 2-geeni (PSEN1- ja -2-geenit). APP pilkkoutuu beeta-amyloideiksi ( $A\beta$ ), mukaan lukien sen pitempää muotoa  $A\beta_{42}$ . APP-, PSEN1-, PSEN2-geenien mutaatiot tehostavat APP:n  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasivälitteistä pilkkoutumista, lisäten  $A\beta_{42}$  tuotantoa, mikä puolestaan johtaa amyloidiplakkien kertymiseen. Nämä mutaatiot ovat harvoin syynä Alzheimerin taudille, sillä ne ovat todettavissa vain 0,1–0,5 %:lla kaikista Alzheimerin tautia sairastavista potilaista. Niiden avulla on kuitenkin saatu parempi käsitys Alzheimerin taudin kehittymismekanismista. PSEN1- tai APP-geenimutaatiota on todettu yksittäisissä suvuissa Suomessa.

Keskeisin yksittäinen geneettinen riskitekijä on apolipoproteiini E-geenin (APOE)  $\epsilon 4$ -alleeli, joka voi jopa nelinkertaistaa Alzheimerin taudin sairastumisriskin muihin alleleihin verrattessa. Mikäli potilas on perinyt  $\epsilon 4$ -alleelin molemmilta vanhemmiltaan, sairastumisen riski on 8–15-kertainen. (6) Alleelin omaavilla potilailla on aiemmin havaittavia amyloidikertymiä. Tämän on teorisoitu johtuvan kiihtyneestä plakinmuodostumisesta tai neuronin korjausmekanismin heikentymisestä. (7)

Koska APP-geeni sijaitsee kromosomissa 21, on Downin syndrooman (DS) sairastavilla on kolme APP-geeniä, mikä johtaa geenin ilmentymisen, APP:n tuotannon ja sen hajoamistuotteiden lisääntymiseen. Tämä myötävaikuttaa Alzheimerin taudin varhaisempaan puhkeamiseen. Lähes kaikilla yli 40-vuotiailla DS-potilailla onkin joitakin taudin neuropatologisia muutoksia. (8)

## 2.4 Hoito

Kun Alzheimer-diagnoosi on varmistettu, tulee lääkehoidon aloittamista pohtia välittömästi, sillä potilaan lääkehoidosta saatu hyöty on sitä suurempi, mitä aikaisemmin hoito on aloitettu. Nykyinen lääkehoito perustuu potilaan oireiden lievittämiseen ja toimintakyvyn säilymisen pitkittämiseen. Taudin parantavaa tai etenemistä hidastavaa hoitoa ei tällä hetkellä ole käytössä Suomessa. Lääke aloitetaan pienellä annoksella, joka titrataan 1–2 kuukauden välein sopivaan annokseen. Annos perustuu siitä saatuun vasteeseen ja mahdollisiin haittavaikutuksiin. Annos pyritään pitää korkeimmalla mahdollisella annoksella, jonka potilas sietää.

Alzheimerin taudin hoidossa ensisijaiseksi lääkkeeksi suositellaan asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjiä, joita on käytössä kolmea erilaista; donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini. Lääkkeiden teho perustuu Alzheimerin taudissa vaurioituvien kolinergisten neuronien välittäjäaineen, asetyylikoliinin vaikutuksen lisäämiseen. Tämä vaikutus saavutetaan estämällä niiden hajoamista synapsissa. Lääkkeet eroavat AKE-selektiivisyydeltään, aivoselektiivisyydeltään ja aivoalueselektiivisyydeltään. Lääkkeillä ei kuitenkaan ole eroa hoidon kliinisessä tehossa, joten mikäli yksi AKE-estäjä ei jostain syystä sovi, voi sen sijasta kokeilla toista. (9)

AKE-estäjien käyttäjillä yleisiä haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan oireet kuten ripuli, vatsakivut, pahoinvointi ja ruokahaluttomuus. Oireet yleensä helpottavat hoidon kuluessa ja oireet lievittyvät ottamalla lääke ruokailun jälkeen tai laskemalla annosta. Lääkeaineiden haittojen välillä on eroakin. Donepetsiili voi aiheuttaa ruuansulatuskanavan oireiden lisäksi bradykardiaa ja unihäiriöitä, kun taas rivastigmiini voi aiheuttaa päänsärkyä ja huimausta. AKE-estäjille ehdottomia vasta-aiheita ovat sick sinus-syndrooma ilman tahdistinta ja aktiivinen mahahaava. Muita aiheita varoa lääkkeen käyttöä on potilaan vaikea astma tai keuhkohtaumatauti, munuaisten tai maksan vajaatoiminta, tuore sydäninfarkti tai suolistoleikkaus. Kolinergisten vaikutuksen vuoksi AKE-estäjät eivät sovi antikolinergisten lääkkeiden kanssa. (10)

AKE-estäjien lisäksi Alzheimerin taudin lääkehoidossa voidaan käyttää NMDA-antagonistia memantiinia. Alzheimerin taudissa kiihdyttävän eli eksitatorisen välittäjäaineen glutamaatin määrä synapseissa on kasvanut. Tämä lisää kalsiumin sisäänvirtausta soluun, mikä puolestaan turvottaa ja tuhoaa neuroneja. NMDA-antagonistilla glutamaatin sitoutuminen reseptoriin estetään vähentäen kalsiumin sisäänvirtausta. Memantiinia ei suositella ensilääkkeeksi

Alzheimerin tautia sairastavalle, sillä sen teho ei ole AKE-estäjien tasolla taudin varhaisessa ja lievässä vaiheessa. Memantiinin hyödystä on näyttöä keskivaikeassa ja vaikeassa tautimuodossa, jolloin sen voi yhdistää AKE-estäjään hoidon tehostamiseksi. Memantiinia voidaan käyttää yksinään myös Alzheimerin taudin varhaisessa ja lievässä vaiheessa, mikäli AKE-estäjiä ei voi joko haittavaikutusten tai tehottomuuden vuoksi käyttää. Memantiinilla ei ole ehdotonta vasta-aihetta, mutta munuaisten vajaatoiminta-potilaille tulee annoksen nosto tehdä varovaisesti. (10)

Vaikka Alzheimerin tautiin ei tällä hetkellä ole parantavaa hoitoa, käynnissä on lukuisia tutkimuksia lääkkeillä, jotka pyrkivät hidastamaan taudin etenemistä. Varsinkin amyloidiplakkien muodostumisen esto on suosittu tutkimuskohde, ja useita siihen keskittyviä lääkeaineita on kliinisessä kehityksessä. Yhdysvalloissa ja hiljattain myös Euroopassa, Suomi mukaan lukien myyntiluvan saanut lecanemabi ja Yhdysvalloissa hyväksytyt aducanumabi ja donanemabi ovat monoklonaalisia anti-beeta-amyloidi vasta-aineita. Nämä sitoutuvat keskushermostossa oleviin A $\beta$ -oligomeereihin ja amyloidiplakkeihin. Tämä edistää keskushermoston valkosoluja sitoutumista amyloidiplakkeihin ja täten vähentää niiden neurotoksista vaikutusta. Hoitojen on osoitettu vähentävän amyloidiplakkien kertymistä ja hidastavan kognition alenemaa, mutta pitkäaikaiset hyödyt ovat vielä epäselvät. Lisäksi hoito on kallista ja vaatii tarkkaa seuranta. Hoitoon sisältyy myös merkittävien haittojen kuten aivoverenvuodon riski.

### Diagnostiikka

Alzheimerin tauti diagnosoidaan taudille tyypillisten oireiden, kognition testien ja tautia tukevien kuvantamis- ja laboratoriotutkimusten avulla. Tyypillinen oirekuva vaihtelee Alzheimerin taudissa alatyypeittäin, mutta yleisimmässä muistipainotteisessa tautimuodossa oirekuvaan kuuluu potilaan tai läheisin raportoima etenevä tapahtumamuistin heikkeneminen kuuden kuukauden ajan, sekä Alzheimerin tautiin viittaavan biomerkkiainetutkimuksen positiivisuus. Tämä voi olla sisemmän ohimolohkorakenteiden atrofia magneettikuvauksessa, mutta lisäksi tarvitaan Alzheimerin taudin patologian osoituksena selkäydinnesteen matala amyloidi-beta-42, matala amyloidi-beta-42/40-suhde ja korkea tau- tai fosfotau, tai tyypillinen positroniemissiotomografia (PET) löydös. Alzheimerin taudissa kuitenkin selkäydinnesteenäytteen kaikki merkkiaineet eivät ole välttämättä poikkeavat, mikä aiheuttaa diagnostisia haasteita. Mikäli biomerkkiainetestejä ei voida käyttää, voidaan Alzheimerin tauti

asettaa mahdolliseksi diagnoosiksi, jos oirekuva on tyypillinen ja muut mahdolliset syyt on poissuljettu. (11+)

Ensimmäinen tutkimus muistipotilaan diagnostiikassa on kattava haastattelu ja seulontatestien käynnistäminen. Tämän vaiheen suorittaa yleensä yleislääkäri tai työterveyslääkäri.

Haastattelussa on tarkoitus saada käsitys potilaan tiedonkäsittelyn tasosta ja siinä tapahtuneista muutoksista. Tähän sisältyy potilaan koulutus- ja työhistoria sekä harrastukset ja muut aktiviteetit. Lisäksi kartoitetaan mahdollisia aivoihin vaikuttavia tiloja, kuten tieto potilaan kehityksestä, aiemmista sairauksista, toksisista altistuksista, lääkkeistä ja elintavoista. Potilaan läheiset voivat huomata varhaiset muistioireet potilasta aiemmin, joten läheisen haastattelu voi antaa paremman kuvan potilaan oireiden kehittymisestä. Potilaan ja läheisen haastattelussa voidaan käyttää strukturoituja kyselyitä esim. muistioireiden selvittämiseen.

Muistiseulonnan suorittaa muistitestien tekemiseen perehtynyt hoitaja. Mini mental state exam (MMSE) -testi on yksinkertainen, mutta laajasti käytetty muistitesti. Sillä voidaan karkeasti arvioida useita potilaan muistitoimintoja, mutta sillä ei voida poissulkea muistiongelmia eikä sitä yksin voida käyttää diagnostisena menetelmänä. MMSE:n osiot jaetaan eri kognitiivisiin osa-alueisiin; orientaatioon, keskittymiseen, muistiin, kielellisiin toimintoihin ja hahmottamiseen. Testi ei ole diagnostinen, mutta sen avulla voidaan seurata potilaan tiedonkäsittelyn oireiden etenemistä ja se tulisiikin tarvittaessa uusaa 6–12 kuukauden välein. Varhaisessa Alzheimerin taudissa MMSE pisteet eivät välttämättä ole vielä selvästi alentuneet (25/30 tai alle). MMSE:tä laajempi tiedonkäsittelyn tutkimus CERAD (The Consortium to Establish a registry for Alzheimer's disease) -testi. Se testaa samoja kognition alueita kuin MMSE, mutta on kaikin puolin kattavampi, jonka vuoksi se on MMSE:tä herkempi Alzheimerin taudin seulomisessa. (4) CERAD testi soveltuu parhaiten yli 65-vuotiaiden muistahaasteiden ensilinjan selvityksiin.

Muistiseulontojen lisäksi potilaalle voidaan tehdä muistipoliklinikalla tai työterveyshuollon kautta neuropsykologinen tutkimus, jossa arvioidaan psykometrisin sekä laadullisin menetelmin muistitoimintojen lisäksi toiminnanohjausta, muita tiedonkäsittelyn osa-alueita sekä käyttäytymisen muutoksia ja mielialaa. Se tulee yleensä tehdä, mikäli muistioireet ovat lieviä tai potilas on työikäinen. Se ei ole välttämätön oirekuvan ollessa selkeä, mutta se voi olla aiheellinen erottaessa Alzheimerin tauti muista etenevistä muistisairauksista. Kognition lisäksi potilaan arjen toimintakykyä voidaan kartoittaa ADCS-ADL (Alzheimer's Disease CO-operative Study Activity of Daily Life). Myös potilaan psyykkistä tilaa kartoitetaan

tutkimuksen aikana, sillä varsinkin masennus on yleinen löydös Alzheimerin taudissa, ja masennus voi alentaa potilaan seulontatestien tuloksia. Masennusta voidaan arvioida GDS-15 (Geriatric Depression screening Scale) -asteikolla. (4,12)

Potilaan aivot tulisi kuvantaa ainakin kerran muistioireita selvittäessä. Näistä kuvantamistutkimuksista ensisijainen on aivojen magneettikuvaus (MK) muistiohjelmalla. Perusohjelmaan kuuluvat aksiaalinen T2-painotteinen ja kuvasta aivoselkäydinnesteen poistava FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) -sekvenssi, joilla saadaan yleiskuva aivoista sekä sen vaskulaari- ja paikallismuutoksista. Sisemmän ohimolohkon ja yleisesti aivojen kuduskadon havaitsemiseksi tehdään T1-painotteinen 3D-kuvaus. Mikäli MK on vasta-aiheinen tai ei ole saatavilla, voidaan aivojen tietokonetomografialla (TT) poissulkea tilaa vievät prosessit, aivoinfarktut ja hydrokefalia. Aivojen MK:ssa Alzheimerin taudin varhaisvaiheen tyyppilöydös on kuduskato ohimolohkon sisäosissa entorinaalisessa kuorikerroksessa ja hippokampuksessa. Hippokampuksen atrofian arvioinnissa T1-painotteinen koronaalileike on vakiintunut mittari ja sen luokitteluun on useita asteikkoja. Atrofian aste korreloi taudin vaikeusasteeseen. (13) Alzheimerin taudin edetessä sisemmän ohimolohkon atrofiaa seuraa yleinen sentraalinen ja kortikaalinen atrofia, joka on vanhetessa kehittyvää atrofiaa vaikeaa-asteisempaa. (14)

## 2.5 Aivo-selkäydinnesteenäyte

Mikäli aivojen magneettikuvaus ei anna selkeää kuvaa Alzheimerin taudista, voi lannepistolla otettava aivo-selkäydinnesteenäyte (likvori) antaa tarvittavaa lisätietoa. Lannepistossa potilaalta otetaan 2.5 ml näyte aivo-selkäydinnestettä L3-L4 tai L4-L5 lannenikamien välistä. Kun Alzheimerin tautia diagnosoidaan, näytteestä määritetään aivo-selkäydinnesteen  $\text{a}\beta\text{42}$ -pitoisuus (Li-BAm42),  $\text{a}\beta\text{40}$ -pitoisuus (Li-BAm40), tau-proteiini-pitoisuus (Li-Tau) ja hyperfosforoitunut tau-proteiini-pitoisuus (Li-FosTau). Alzheimerin tautia diagnosoidessa aivo-selkäydinnesteestä ei määritetä sokeria, proteiineja eikä soluja, sillä nämä yleensä pysyvät muuttumattomina etenevissä aivosairauksissa, eikä niillä täten ole erotusdiagnostista arvoa muistioireita selvittäessä. Tulehduksellista syytä epäiltäessä voi aivo-selkäydinnesteestä tarvittaessa määrittää erilaisia vasta-aineita, mutta tämä ei kuulu varsinaisiin Alzheimerin taudin tutkimuksiin.

Alzheimerin taudissa amyloidiplakkien muodostuminen laskee aivo-selkäydinnesteessä olevan  $a\beta 42$ -pitoisuutta. Niinpä alentunut  $a\beta 42$ -pitoisuus voi viitata Alzheimerin tautiin.  $a\beta 40$ -pitoisuuden yhteys neuropatologisiin muutoksiin sen sijaan on heikko, ja sen diagnostinen osuvuus on heikko  $a\beta 42$ -pitoisuuteen verrattuna.  $a\beta 42$ -pitoisuuden lasku voidaan todeta jopa vuosikymmeniä ennen oireiden puhkeamista. Alzheimerin taudin edettyä tarpeeksi pitkälle  $a\beta 42$  laskee edelleen, minkä osittain uskotaan johtuvan  $a\beta$  tuottavien neuronien tuhoutumisesta. Kuolemanjälkeisissä ruumiinavauksissa on todettu alhaisen  $a\beta 42$ -pitoisuuden korreloivan käänteisesti aivobiopsioissa todettaviin amyloidiplakkien määrään.

$a\beta 42/a\beta 40$ -suhteen on todettu olevan pelkkää  $a\beta 42$  tarkempi Alzheimerin taudin havaitsemisessa. Poikkeavan matala  $a\beta 42/a\beta 40$ -suhde on aiemmin havaittavissa ja erottaa Alzheimerin taudin muista muistisairauksista paremmin kuin pelkkä  $a\beta 42$ . (15) Syytä ei olla vielä todettu, mutta syyksi on spekuloitu, että  $a\beta 42/a\beta 40$ -suhde kuvailee potilaan beeta-amyloidin määrää yleisemmin ja ottavan paremmin huomioon yksilölliset erot  $A\beta$  -tuotannossa. (16)

Tau-proteiinin patologiset muutokset kehittyvät amyloidipatologiaa myöhemmin. Tau-neurofibrillit tuhoavat neuroneja, jotka kuollessaan vapauttavat tau-proteiineja aivo-selkäydinnesteeseen. Niinpä kohonnut tau-proteiini ei ole Alzheimerin taudille spesifinen löydös, vaan on havaittavissa muissakin neuroneja tuhoavissa tiloissa, kuten aivovamman tai aivoinfarktin seurauksena. Tästä syystä aivo-selkäydinnesteestä määritetään myös hyperfosforyloitunut tau-, joka on spesifisempi Alzheimerin taudille ja korreloi paremmin tau-neurofibrillien määrään.

## 2.6 Amyloidi-PET-kuvantaminen

Positroniemissiotomografia (PET) on erotusdiagnostisesti haastavissa tapauksissa Alzheimerin taudin toteamiseen käytetty tutkimusmenetelmä. Kuvausmenetelmä perustuu potilaaseen pistettävien merkkiaineiden hakeutumiseen elimistön tiettyihin rakenteisiin. Potilaan laskimoon ruiskutetaan radioaktiivisesti leimattua merkkiainetta, joka sitoutuu kohteeseen johon merkkiaine on suunniteltu. Merkkiaineen leiman hajotessa radioaktiivisesti syntyy positroneja, jotka ovat elektronin vastahiukkasia. Positroni kohtaa nopeasti hajoamisen jälkeen elektronin, jolloin tapahtuu annihilaatio, ja hiukkaset muuttuvat kahdeksi gammakvantiksi, jotka kulkevat vastakkaisiin suuntiin. PET-kameran ilmaisinsuunta

havaitsee näitä positronin ja elektronin välisissä kohtaamisissa vapautuvia kvantteja ja tallentaa säteilydatan digitaalisesti. Tällä säteilydatalla muodostetaan kolmiulotteinen volyymikuva merkkiaineen jakautumisesta kehossa. PET-kuvantaminen on TT- ja MK-kuvantamista herkempi tautimuutosten havaitsemisessa. PET ei kuitenkaan ole yhtä hyvä erottamaan rakennepoikkeavuuksia TT- ja MK-kuvaukseen verratessa, joilla on jopa kaksinkertainen resoluutio. (17, 18)

Muistisairauksien diagnostiikassa voidaan käyttää kudosten aineenvaihduntaa kuvaavaa fluori-18-leimattua fluorodeoksiglukoosia (F18-FDG), joka on sokerijohdos. Alzheimerin taudissa nähdään poikkeavan alhaista F18-FDG:n kertymistä ohimo- ja päälakilohkolla. Ohimolohkon alentunut glukoosiaineenvaihdunta ennustaa kognition alenemisen kehittymistä, mutta F18-FDG-PET tutkimuksen luotettavuuteen erotusdiagnostiikassa liittyy haasteita, sillä sokeriaineenvaihdunnan heikkenemistä tapahtuu useissa sairauksissa. Tutkimuksesta voi kuitenkin olla hyötyä mm. otsalohkorappeuman, Lewyn kappale-taudin ja Alzheimerin taudin erotusdiagnostiikassa. (19)

Alzheimerin taudin toteamiseen on kehitetty useita spesifisiä merkkiaineita, jotka hakeutuvat amyloidikertymiin. Näitä merkkiaineita ovat mm. 11C-PIB, 18F-Flutemetamoli, 18F-Florbetapiiri, 18F-Florbetabeeni. Näistä 11C-PIB (Pittsburgh Imaging Compound B) on yleisesti Suomessa käytetty merkkiaine Alzheimerin taudin diagnosoimisessa. 11C-PIB on johdettu amyloidin värjäysaineena käytetystä tioflaviini T:stä, johon on kiinnitetty radioaktiivinen hiili 11C-isotooppi. PIB-PET-kuvantamisen säteilyannos on n. 2,9 mSv, joka vastaa noin puolta vuotuisesta keskimääräisestä luonnosta tulevasta säteilyannoksesta 5,9 mSv (20). FDG-PET:ssä vastaava säteilyannos on 5,3 mSv. Merkkiaineen ruiskutuksen jälkeen PIB siirtyy nopeasti veriaivoesteen läpi aivoihin ja hakeutuu amyloidikertymiin. PIB-PET-kuvauksessa Alzheimer potilailla PIB sitoutuu aivokuoren alueelle, erityisesti otsa-, ohimo-, päälaki- ja takaraivolohkoon. Normaalisti PIB-sitoutumista ei tapahdu aivokuoren alueelle vaan nähdään ainoastaan ns. epäspesifistä sitoutumista aivojen valkean aineen alueelle. (19)

Erikoissairaanhoidossa kuvan analysoi isotooppilääkäri, joka visuaalisesti arvioi, mikäli aivokuorella on poikkeavia kertymiä. Joskus aivokuoren PIB-kertymää havaitaan myös terveillä henkilöillä. Löydöksen perusteella henkilölle ei voida diagnosoida Alzheimerin tautia, eikä löydös välttämättä johda sairastumiseen. Poikkeavan PIB-PET löydöksen osuus oireettomilla henkilöillä nousee henkilön iän myötä. Oireettomista 50-vuotiaista 10 %:lla oli

poikkeava PIB-PET-kuvantamistulos, yli 80-vuotiailla osuus oli 33 %. Poikkeava PIB-PET-kuvantamistulos ei siis riitä Alzheimerin taudin diagnosoimiseksi, vaan kuvantamislöydöksen lisäksi tulee todeta potilaan etenevä kognition alenema. (21)

PIB-PET-kuvantaminen on luotettava menetelmä aivojen poikkeavien amyloidikertymien osoittamiseen. (22) Vuoden 2008 tutkimuksessa Alzheimerin tautia sairastaneiden kuolemanjälkeisiä histopatologisia amyloidiplakkilöydöksiä verrattiin PIB:stä johdetun 6-CN-PIB sitoutumisalueisiin. Tutkimuksessa 6-CN-PIB:n todettiin kertyvän vahvasti alueille, joissa oli havaittavissa amyloidiplakkeja. 6-CN-PIB:n ei havaittu hakeutuvan alueille, joilla amyloidiplakkeja ei ollut havaittu.

Toisessa tutkimuksessa potilailla, joiden otsalohkon biopsiasta löydettiin amyloidiplakkeja, PIB-PET-kuvissa oli huomattavasti enemmän PIB:n sitoutumista frontaali- temporaali- ja parietaalilohkoissa, kuin potilailla ilman plakkeja. (23)

### 3 Aineistot ja menetelmät

Tutkimus on retrospektiivinen ja perustuu potilastietokannasta saatuihin tietoihin, kuvantamistutkimusten lausuntoihin ja laboratoriotutkimustuloksiin. Lupa rekisteritutkimukseen on saatu Varsinais-Suomen hyvinvointialueelta.

Potilasaineisto koostuu niistä TYKSiin neurologian poliklinikan potilaista, joille on tehty PET-kuvaus (tutkimuskoodi AA5DR) aikavälillä 1/2019–10/2022 ja joilla on ollut yksi seuraavista ICD-10:n diagnooseista:

- R41.8 Muu tai määrittämätön kognitiivisten toimintojen ja tajunnan vireyden oire tai sairaudenmerkki
- F06.7 Lievä älyllisten toimintojen häiriö
- G30.0 Varhain alkava Alzheimerin tauti
- G30.1 Myöhään alkava Alzheimerin tauti
- F00.00 Alzheimerin tautiin liittyvä varhain alkava dementia ilman lisäoireita
- F00.10 Alzheimerin tautiin liittyvä myöhään alkava dementia ilman lisäoireita
- G31.0 Paikallinen aivosurkastuma
- G31.8 Muu hermoston rappeumasairaus

Näillä kriteereillä saatiin 186 potilasta. Tästä joukosta poistettiin potilaat, joille oli PIB-PET-kuvauksen sijaan tehty jokin muu saman tutkimuskoodin alainen kuvaus, kuten FDG-PET-kuvaus. Kaiken kaikkiaan PIB-PET kuvattuja potilaita oli 57.

Mikäli potilaan ensimmäinen diagnoosi ei ollut oirediagnoosi (R41.8 tai F06.7), tarkistettiin potilaan ensikäynnin diagnoosi Uranus-tietokannasta.

Kuvien tulkitsemisen on tehnyt TYKSiin PET-keskuksen isotooppilääkäri. PIB-PET-kuvauksen lausunnon perusteella kuvantamistulokset jaettiin poikkeaviin ja normaaleihin Alzheimerin taudin suhteen. Lausunnot määritettiin positiivisiksi, mikäli niissä oli maininta poikkeavasta aivokuoren alueen merkkiainesitoutumisesta, joka sopii aivokuoren amyloidikertymään. Lisäksi kerättiin potilaiden eri diagnoosit aikajärjestyksessä neurologin käynneiltä sairauden tutkimuksen ja diagnostiikan etenemisen tarkastelua varten. Potilaiden

henkilötunnuksista määritettiin potilaan sukupuoli ja ikä. Ikä määritettiin siihen hetkeen, kun potilas ensimmäisen kerran kävi neurologian poliklinikalla tutkimuksen aikavälillä.

Potilaskannasta kerättiin myös tiedot Alzheimerin taudin aivo-selkäydinesteistä (Li-Alzheim, tutkimuskoodi 14279), niiltä potilailta, joille oli tehty PIB-PET-kuvaus.

Tutkimuksessa mitattuja arvoja ovat selkäytimen tau-proteiinin (tau), beeta-amyloidi 42:n (A $\beta$ 42) ja beeta-amyloidi 40:n (A $\beta$ 40) pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä sekä beeta-amyloidien 42 ja 40 suhde (A $\beta$ 42/40). Alzheimerin taudille positiiviseksi A $\beta$ 42/40 suhteeksi merkittiin TYKSissä tuolla ajanjaksolla käytössä oleva raja-arvo  $A\beta42/40 \leq 0,10$  ja aiemmin diagnostiikassa käytetty A $\beta$ 42 pitoisuuden raja-arvoksi merkittiin TYKS:ssä käytössä oleva  $A\beta42 < 630$  pg/ml. Potilaita, joilta oli PIB-PETin lisäksi otettu aivo-selkäydinesteenäyte, kertyi 36 kappaletta. Tutkimuksessa keskitytään ensisijaisesti näihin 36 potilaaseen, joiden osalta on tehty sekä selkäydinesteenäyte ja sen jälkeen aivojen PIB-PET-kuvaus

Potilasaineisto oli miesvoittoinen, koostuen 22 mies- ja 14 naispotilaasta. Potilaiden keski-ikä oli 63,4 vuotta ja iän mediaani 63,5 vuotta. Kaksi potilaista olivat huomattavasti muita nuorempia (37 ja 40 vuotta), muutoin ikä vaihteli välillä 55–79 vuotta. Selvästi yleisin ensikäynnin diagnoosi oli epäselvät kognitiiviset oireet R41.8, joka löytyi 33 potilaalta (96,67 %), muita ensikäynnin diagnooseja oli lievä älyllisten toimintojen häiriö F06.7 kahdella potilaalla ja yhdellä potilaalla oli diagnoosina T90.5, kallonsisäisen vamman seuraukset. Loppudiagnooseista Alzheimerin taudin diagnoosit olivat yhteensä 25 potilaalla. Kahdella potilaalle R41.8 pysyi samana, toisella kahdella potilaalla vaihtui diagnoosista R41.8:sta F06.7:ksi. Yhdellä potilaista oli diagnoosina aivoinfarktin myöhäisvaikutukset I69.3, tällä potilaalla aivo-selkäydinesteenäyte oli poikkeava, mutta PIB-PETissä ei ollut Alzheimerin tautiin sopivaa. Yhdellä potilaalla oli aivojen amyloidisuonisairauden diagnoosi I68. Kyseisellä potilaalla sekä aivo-selkäydinesteenäyte, että PIB-PET kuvaus olivat Alzheimerin tautiin sopivia. Potilaiden esitiedot on kirjattu taulukkoon 1.

Taulukko 1 Tutkimusaineisto

	<b>PIB-PET ja aivo- selkäydinnestestä 36 potilasta</b>
<b>Ikä (vuosina)</b>	
<b>keskiarvo</b>	63,4
<b>mediaani</b>	63,5
<b>vaihtelu</b>	40–79
<b>Sukupuoli</b>	
<b>Mies</b>	22 (61,1 %)
<b>Nainen</b>	14 (38,9 %)
<b>Alkudiagnoosi</b>	
<b>R41.8</b>	33 (91,67 %)
<b>F06.7</b>	2 (5,55 %)
<b>muu</b>	1 (2,78 %)
<b>Loppudiagnoosi</b>	
<b>G30.0</b>	14 (38,89 %)
<b>G30.1</b>	11 (30,56 %)
<b>R41.8</b>	2 (5,55 %)
<b>F06.7</b>	5 (13,89 %)
<b>muu</b>	4 ( 11,11 %)
<b>PIB-PETin tulos</b>	
<b>Normaali</b>	6 (16,67 %)
<b>Poikkeava</b>	30 (83,33 %)
<b>A<math>\beta</math>42-pitoisuus</b>	
<b>normaali</b>	32 (88,89 %)
<b>poikkeava</b>	4 (11,11 %)
<b>A<math>\beta</math>42/40 suhde</b>	
<b>normaali</b>	13 (36,11 %)
<b>poikkeava</b>	23 (63,89 %)

## 4 Tulokset

36 potilaasta 30:llä oli Alzheimerin tautiin sopiva PIB-PET löydös. Näistä 30:stä potilaasta 21:llä oli Alzheimeriin viittaava A $\beta$ 42/40 suhde. Täten yhdeksällä potilaalla oli PIB-PETissä Alzheimerin tautiin sopiva löydös normaaliksi jääneestä aivo-selkäydinnesteenäytteen A $\beta$ 42/40-suhdeluvusta huolimatta. Kahdella potilaalla oli poikkeava A $\beta$ 42/40 suhde, mutta ei amyloidipatologiaan viittaavaa kuvantamistulosta, joskin A $\beta$ 42/40 suhde oli viitealueen rajalla arvoilla 0,09 ja 0,1. Neljällä potilaalla ei ollut poikkeavuuksia kummassakaan tutkimuksessa. Näistä laskettu A $\beta$ 42/40 suhteen Odds ratio on 5.25. Sensitiivisyydeksi Alzheimerin taudin patologisten muutosten toteamiseksi saatiin 70 %, eli A $\beta$ 42/40-suhteen mittaaminen tunnistaa 70 % sairastuneista. Spesifisyydeksi 91 %, eli 91 % poikkeavan tuloksen saaneista sairastavat tautia. Tulokset taulukossa 2.

Vain neljällä potilaalla oli poikkeavan matala aivo-selkäydinnesteen A $\beta$ 42-pitoisuus. Kaikilla neljällä potilaalla oli Alzheimerin tautiin viittaava PIB-PET löydös. Täten 26 potilaalla oli amyloidipatologiaan viittaava kuvantamistulos, vaikka heidän A $\beta$ 42-pitoisuutensa oli viitealueen sisällä. Kuudella potilaalla kumpikaan tutkimus ei viitannut Alzheimerin tautiin. A $\beta$ 42-pitoisuuden Odds ratiota ei voinut määrittää, sensitiivisyys 13 % ja spesifisyys 100 %. Tulokset taulukossa 3.

Taulukko 2

	Amyloidi-PET poikkeava	Amyloidi-PET normaali	yhteensä
<b>A<math>\beta</math>42/40 suhde poikkeava</b>	21	2	23
<b>A<math>\beta</math>42/40 suhde normaali</b>	9	4	13
<b>yhteensä</b>	30	6	

Odds Ratio  $(21/9)/(2/4) = 5.25$

sensitiivisyys  $21/30 = 0.7 = 70 \%$

spesifisyys  $21/23 = 0.91 = 91 \%$

Taulukko 3

	<b>Amyloidi-PET poikkeava</b>	<b>Amyloidi-PET normaali</b>	<b>yhteensä</b>
<b>Likvor A<math>\beta</math>42 poikkeava</b>	4	0	4
<b>Likvor A<math>\beta</math>42 normaali</b>	26	6	32
<b>Yhteensä</b>	30	6	

Odds Ratio  $(4/26)/(0/6) = 0$

Sensitiivisyys  $4/30 = 0.13 = 13 \%$

Spesifisyys  $4/4 = 1 = 100 \%$

## 5 Pohdinta

Tutkimuksessa tarkasteltiin Alzheimerin taudin diagnostiikassa käytetyn selkäydinnestenäytteen amyloidimerkkiaineiden luotettavuutta verrattuna amyloidin PIB-PET-kuvantamiseen. Tutkimuksessa tarkasteltiin yhteensä 36 potilasta, joille molemmat tutkimukset oli suoritettu. Näistä potilaista 30 (83.33 %) diagnosoiksi varmistui Alzheimerin tauti, tutkimushetkellä amyloidi-PET-kuvantamisella varmistettuna. Selkäydinnestenäytteen A $\beta$ 42/40-suhde oli poikkeava 23 potilaalla, joista kahdella amyloidi-PETissä ei ollut Alzheimerin tautiin viittaavaa löydöstä. Selkäydinnestenäytteen A $\beta$ 42/40 suhde oli normaali yhdeksällä potilaalla, joiden PIB-PET-kuvaus oli kuitenkin Alzheimeriin viittaava. Selkäydinnesteen A $\beta$ 42/40 suhteen spesifisyydeksi saatiin 91 %, sensitiivisyydeksi 70 %. Toisella väärällä positiivisella A $\beta$ 42/40-näytteen potilaalla oli taustalla aivoinfarktin myöhäisvaikutukset. Molemmilla väärillä positiivisilla potilailla A $\beta$ 42/40-suhde oli raja-arvon viiterajalla.

Kolmestatoista A $\beta$ 42/40-negatiivisesta potilaasta vain neljällä ei ollut Alzheimerin tautiin viittaavaa PIB-PET-tulosta. Selkäydinnestenäyte antoi yhdeksän väärää negatiivista vastausta, ja sen sensitiivisyydeksi Alzheimerin taudin diagnosoinnissa jäi 70 %:iin.

A $\beta$ 42/40-suhteen lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin aiemmin ainoana amyloidipatologiaa osoittavana tutkimuksena Alzheimerin taudin diagnostiikassa käytettyä selkäydinnesteen A $\beta$ 42-pitoisuutta. A $\beta$ 42-pitoisuus oli poikkeava neljällä potilaalla, joilla kaikilla oli myös Alzheimeriin viittaava PIB-PET. 32:sta normaalista A $\beta$  42-pitoisuudesta vain kuudella oli normaali PIB-PET, joten A $\beta$ 42 antoi 26 väärää negatiivista tulosta. A $\beta$ 42 Odds ratiota ei pystytty määrittämään tutkimuksen tuloksilla. A $\beta$ 42-pitoisuuden spesifisyydeksi saatiin 100 % ja sensitiivisyydeksi 13 %.

Tutkimuksen teon aikana poikkeavan aivoselkäydinnesteen A $\beta$ 42/40-suhteen raja-arvoa on laskettu matalammaksi. Täten on mahdollista, että tutkimuksen spesifisyys olisi entisestään noussut. Toisaalta myös sensitiivisyys voi laskea raja-arvon laskiessa, mikä lisäisi väärin negatiivisten eli väärin normaaliksi tulkittujen tulosten määrää.

### 5.1 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimuksen potilasaineisto on hyvin valikoitunut joukko. Kyseessä on potilaat, joilla epäillään olevan Alzheimerin tauti, jota ei ole voitu varmistaa magneettikuvauksella. Lisäksi

tutkimuksiin valituilla potilailla piti olla otettuna sekä Alzheimerin diagnosointiin tarkoitettu aivo-selkäydinnesteenäyte että PIB-PET-kuvaus. Tämän vuoksi tutkimukseen otettuja potilaita oli vain 36 kappaletta. Pienen otoskoon vuoksi tutkimuksen tulokset eivät ole tilastollisesti merkittäviä. Tämän vuoksi mm. A $\beta$ 42-pitoisuuden Odds ratio jäi määrittämättä ja spesifisyydeksi saatiin 100 %. Koska tutkimus on retrospektiivinen, potilaista kerätty tieto on tutkimuksen ulkopuolisten kirjaamaa, johon joudumme luottamaan sokeasti. Toinen huomattava heikkous on Alzheimerin taudin tau-proteiinitutkimusten huomioimatta jättäminen, vaikka erityisesti fosforyloidulla tau-proteiinilla on suuri merkitys Alzheimerin taudin kehittämisessä ja diagnostiikassa.

Tutkimuksen vahvuuksiin kuuluu potilasaineiston vertautuminen oikeaan, lääkärin vastaanotolla kohtaamaan potilasaineistoon. Potilaat olivat tarkoituksenmukaisissa tutkimuksissa, joten tämän tutkimuksen tuloksia voi soveltaa suoraan lääkärin työhön.

## 5.2 Vertaus muihin alan tutkimuksiin

Aivo-selkäydinmerkkiaineiden käyttöä Alzheimerin taudin diagnostiikassa on ollut useiden aiempien tutkimusten aihe. Eräässä 2023 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin kolmessa kohortissa; BioFINDER, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) ja University of California San Francisco (UCSF) teetettyjä Alzheimer tutkimuksia. Tutkimuksissa määritettiin ab42/40-suhteen raja-arvo kuvantamispositiiviselle Alzheimerin taudille 5 %:n luottamusvälillä. Raja-arvot määrittyivät edellä mainitussa järjestyksessä 0.059, 0.056 ja 0.058. Sensitiivisyys oli kohorteissa 93.97 %, 98.24 % ja 95.12 % edellä mainitussa järjestyksessä. Spesifisyys oli 83.92 %, 87.40 % ja 91.01 % (24). Meidän tutkimuksessamme ab42/40 suhteen sensitiivisyys oli 70 % ja spesifisyys 91 %. Eroavaisuus varsinkin sensitiivisyydessä selittyy potilasaineiston pienellä koolla ja korkeammaksi asetetulla poikkeavan biomarkkerin raja-arvolla, joka oli tässä tutkimuksessa alle 0.10. Tämä raja-arvo oli käytössä tutkimuksen teko aikaan käyttämässämme laboratoriossa. Spesifisyys puolestaan oli samaa luokkaa tai korkeampi kuin joissakin kohorteissa.

Alzheimerin taudin diagnosointi veren plasmasta mitattavista biomerkkiaineista on myös tutkimusten kohteena. Yhdessä vuoden 2019 tutkimuksessa (25) tutkittiin 210 plasmanäytettä 156:sta potilaasta. Näytteistä määritettiin plasman ab42/40-suhde ja näitä tutkimustuloksia verrattiin potilaiden amyloidi-PET-tuloksiin. Tutkimuksen analyysin perusteella amyloidi-PET-positiivisilla potilailla oli tilastollisesti merkittävästi alentunut plasman ab42/40-suhde ( $0.115 \pm 0.006$  vs  $0.128 \pm 0.009$ ,  $p < 0.0001$ ). ROC (receiver operating characteristic)

analyysissä ab42/40-suhde AUC (Area Under Curve) oli 0.88 (95 %: n luottamusvälillä 0.82–0.93).

### 5.3 Johtopäätökset

Tutkimuksen perusteella poikkeavan alhainen aivo-selkäydinnesteen ab42/40-suhde ennustaa hyvin Alzheimerin tautia. Poikkeavan ab42/40-suhteen avulla voidaan siis harkita PIB-PET-kuvantamisen poisjättämistä, joka säästäisi niin resursseja sekä potilaan aikaa. Tämä myös nopeuttaa diagnoosiin pääsemistä, ja näin ollen nopeuttaa hoidon aloittamista. Normaalialue ab42/40-suhde ei kuitenkaan vaikuta poissulkevan Alzheimerin tautia, joten mikäli potilaalla epäillä oirekuvan perusteella olevan Alzheimerin tauti, on PIB-PET edelleenkin suositeltava lisätutkimus. Nämä tutkimukset on kuitenkin otettu vaiheessa, jossa muistisairautta on jo epäilty ja mahdollisesti myös oireita on ehtinyt jo kehittyä. Tulevaisuudessa tullaan panostamaan taudin aikaiseen toteamiseen yhä aiemmin ja varmemmin menetelmin. Myös verikokeet ovat uusi mahdollisuus Alzheimerin diagnostiikassa. Vuonna 2025 Suomessa onkin otettu käyttöön verikokeesta tarkistettava pTau217-merkkiaine. Merkkiaineen käytöstä ei ole vielä kansainvälistä suositusta, ja positiivisen tuloksen tuomasta taudin riskin kasvusta ei vielä ole paljoa tietoa, mutta tutkimusta voidaan käyttää etenkin ikääntyneillä Alzheimerin taudin poissulkeututkimuksena (26). Tutkimuksena veren pTau217:n tarkkuus on samaa luokkaa kuin Amyloidi-PET-kuvaus, ja parempi kuin aivoselkäydinnesteen merkkiaineet (27). Verikoenäytteet olisivat helpommin otettavissa useammissa terveyskeskuksissa ja ovat lannepistokseen verrattuna vähemmän invasiivinen tutkimus.

## Lähdeluettelo

1. World Health Organization – Dementia
2. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):207-16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0. PMID: 23332364; PMCID: PMC3622225.
3. O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annual review of neuroscience*, 34, 185–204.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>
4. Erkinjuntti T, Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H. Muistisairaudet. *Duodecim*; 2015
5. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, 14, 5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
6. Goltermann J, Redlich R, Dohm K, Zaremba D, Repple J, Kaehler C, Grotegerd D, Förster K, Meinert S, Enneking V, Schlaghecken E, Fleischer L, Hahn T, Kugel H, Jansen A, Krug A, Brosch K, Nenadic I, Schmitt S, Stein F, Meller T, Yüksel D, Fischer E, Rietschel M, Witt SH, Forstner AJ, Nöthen MM, Kircher T, Thalamuthu A, Baune BT, Dannlowski U, Opel N. Apolipoprotein E Homozygous ε4 Allele Status: A Deteriorating Effect on Visuospatial Working Memory and Global Brain Structure. *Front Neurol*. 2019 May 27;10:552. doi: 10.3389/fneur.2019.00552. PMID: 31191441; PMCID: PMC6545528.
7. Baum L, Chen L, Ng HK, Pang CP. Apolipoprotein E isoforms in Alzheimer's disease pathology and etiology. *Microsc Res Tech*. 2000 Aug 15;50(4):278-81. doi: 10.1002/1097-0029(20000815)50:4<278::AID-JEMT5>3.0.CO;2-T. PMID: 10936880.
8. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol*. 2021 Nov;20(11):930-942. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00245-3. PMID: 34687637; PMCID: PMC9387748.
9. Rosenvall A, Hallikainen M, Strandberg T. Alzheimerin taudin lääkehoito taudin eri vaiheissa. *Duodecim* 2018;134(24):2531-7

10. Sulkava R. Alzheimerin taudin lääkehoito. *Duodecim* 2000;116(24):2867-2873
11. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2023 (viitattu pp.kk.vvvv). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
12. Jokinen, H., Hänninen, T., Ylikoski, R., Karrasch, M., Pulliainen, V., Hokkanen, L., Poutiainen, E., Erkinjuntti, T., & Hietanen, M. (2012). Etenevien muistisairauksien varhainen tunnistaminen : neuropsykologinen näkökulma. *Suomen lääkirilehti*, 67(23), 1816-1822. <http://www.fimnet.fi/cgi-cug/brs/artikkeli.cgi?docn=000037749>
13. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):67-77. doi: 10.1038/nrneurol.2009.215. PMID: 20139996; PMCID: PMC2938772.
14. Vanninen R, Mäntylä R, Salonen O, Valanne L, Rinne J, Erkinjuntti T. Muistipotilaan aivojen kuvantaminen. *Duodecim* 2011;127(24):2615-26
15. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Apr 22;11(1):34. doi: 10.1186/s13195-019-0485-0. PMID: 31010420; PMCID: PMC6477717.
16. Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of internal medicine*, 284(6), 643–663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
17. Janatuinen T, Kempainen J. PET-kuvantamisen menetelmät yleisesti. *Duodecim* 2020;136(9):1062-7
18. Sovijärvi A, Hartiala J, Knuuti J, Laitinen T, Malmberg P. Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen perusteet. *Duodecim* 2018. 978-951-656-882-2
19. Scheinin N, Kempainen N, Rinne Juha O. Amyloidin kuvantaminen Alzheimerin taudissa. *Duodecim* 2008;124(17):1969-78
20. Suomalaisen keskimääräinen säteilyannos. Säteilyturvakeskus. <https://stuk.fi/suomalaisten-keskimaarainen-sateilyannos>
21. Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., Visser, P. J., Amyloid Biomarker Study Group, Aalten, P., Aarsland, D., Alcolea, D., Alexander, M., Almdahl, I. S., Arnold, S. E., Baldeiras, I., Barthel, H., van Berckel, B.

- N., Bibeau, K., Blennow, K., Brooks, D. J., ... Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924–1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
22. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolk S, Bi W, Paljug WR, Debnath ML, Hope CE, Isanski BA, Hamilton RL, DeKosky ST. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008 Jun;131(Pt 6):1630-45. doi: 10.1093/brain/awn016. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18339640; PMCID: PMC2408940.
23. Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, et al. Assessment of  $\beta$ -Amyloid in a Frontal Cortical Brain Biopsy Specimen and by Positron Emission Tomography With Carbon 11–Labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1304–1309. doi:10.1001/archneur.65.10.noc80013
24. Leuzy, A., Mattsson-Carlsson, N., Cullen, N. C., Stomrud, E., Palmqvist, S., La Joie, R., Iaccarino, L., Zetterberg, H., Rabinovici, G., Blennow, K., Janelidze, S., & Hansson, O. (2023). Robustness of CSF A $\beta$ 42/40 and A $\beta$ 42/P-tau181 measured using fully automated immunoassays to detect AD-related outcomes. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(7), 2994–3004. <https://doi.org/10.1002/alz.12897>
25. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, Holtzman DM, Morris JC, Benzinger TLS, Xiong C, Fagan AM, Bateman RJ. High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. 2019 Oct 22;93(17):e1647-e1659. doi: 10.1212/WNL.0000000000008081. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31371569; PMCID: PMC69464
26. Solje. Mullistavatko uudet veren biomarkkerit Alzheimerin taudin diagnostiikan? *Suom Lääkäril* 2024; 79 : [e41064 www.laakarilehti.fi/e41064](http://e41064.www.laakarilehti.fi/e41064).
27. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, Saef B, Henson RL, Chen CD, Gordon BA, Li Y, La Joie R, Benzinger TLS, Morris JC, Mattsson-Carlsson N, Palmqvist S, Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Stomrud E, Bateman RJ, Hansson O. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med*. 2024 Apr;30(4):1085-1095. doi: 10.1038/s41591-024-02869-z. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38382645; PMCID: PMC11031399.

