

Glymfaattisen kierron tutkiminen neurokuvantamismenetelmillä

TURUN YLIOPISTO
Tietotekniikan laitos
TkK-tutkielma
Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia
Heinäkuu 2025
Tuukka Lehtomäki

TURUN YLIOPISTO

Tietotekniikan laitos

TUUKKA LEHTOMÄKI: Glymfaattisen kierron tutkiminen neurokuvantamismenetelmillä

TkK-tutkielma, 39 s.

Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia

Heinäkuu 2025

Tutkielmassa tarkastellaan glymfaattisen kierron tutkimusta teknisin neurokuvantamismenetelmin, erityisesti magneettiresonanssikuvantamisen ja positroniemissiotomografian avulla. Glymfaattinen järjestelmä on aivojen puhdistusmekanismi, jonka toimintahäiriöt liittyvät useisiin neurodegeneratiivisiin sairauksiin. Työn tavoitteena oli selvittää, miten glymfaattista kiertoa voidaan kuvantaa, millaisia häiriöitä voidaan havaita sekä voidaanko näillä menetelmillä ennakoida neurologisia sairauksia.

Tutkielma toteutettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena. Kirjallisuushaku kohdistettiin PubMediin ja Web of Scienceen vuosilta 2018–2025. Keskeisiä menetelmiä olivat muun muassa DTI-kuvantaminen ja siihen perustuva ALPS-indeksi, DCE-MRI ja PC-MRI, jotka mittaavat veden diffuusiota, CSF-virtauksia ja varjoaineen käyttäytymistä aivoissa. PET:n avulla arvioitiin amyloidi- ja tau-proteiinien kertymistä. Tietolähteistä keskeisimpiä ovat alkuperäistutkimukset sekä katsausartikkelit glymfaattisesta kierrosta, sen häiriöistä ja siihen yhdistyvästä kuvantamisesta.

Tulosten perusteella MRI- ja PET-menetelmät mahdollistavat glymfaattisen kierron monitasoisen ja täydentävän analyysin. Glymfaattisen toiminnan häiriöitä voidaan havaita useissa neurologisissa sairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa, Parkinsonin taudissa ja iNPH:ssä. Lisäksi varhaiset kuvantamismuutokset voivat ennakoida neurodegeneratiivisia prosesseja. Tekoälypohjaiset analyysimenetelmät tukevat datan automatisointia ja biomarkkerien tunnistamista. Neurokuvantamismenetelmät tarjoavat lupaavia työkaluja glymfaattisen kierron tutkimiseen, mutta niiden kehittäminen ja standardisointi on vielä kesken.

Asiasanat: glymfaattinen kierto, glymfaattinen järjestelmä, aivojen puhdistusjärjestelmä, aivo-selkäydinneste, CSF, magneettiresonanssikuvantaminen, MRI, positroniemissiotomografia, PET, neurokuvantaminen, neurodegeneratiiviset sairaudet, diffuusiotensorikuvaus, DTI, ALPS-indeksi, koneoppiminen

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Glymfaattinen järjestelmä	4
2.1	Anatomia ja perivaskulaaritilat	5
2.2	Glymfaattisen kierron fysiologiset mekanismit	6
2.3	Glymfaattisen kierron säätely	7
2.4	Glymfaattisen kierron häiriöt	8
3	MRI- ja PET-kuvantaminen	11
3.1	Magneettiresonanssikuvaus (MRI)	12
3.1.1	Varjoainetehostettu MRI	13
3.1.2	Ei-invasiiviset MRI-menetelmät	15
3.2	Positroniemissiotomografia (PET)	18
4	Glymfaattisen kierron tutkiminen	20
4.1	Löydökset glymfaattisen kierron häiriöissä	21
4.1.1	DTI-ALPS-indeksin muutokset	22
4.1.2	CSF-virtauksen poikkeavuudet vaihekontrasti-MRI:llä	23
4.1.3	PET-kuvantamisen merkkiaineanalytiikka	23
4.2	Kuvantamismenetelmien yhdistäminen	24
4.3	Varhaiset glymfaattiset muutokset	27

4.3.1	ALPS-indeksi ja DCE-MRI ennen kliinisiä oireita	27
4.3.2	Tekoälyavusteinen varhaismuutosten tunnistus	28
4.4	Tutkimuksen haasteet ja tekniset rajoitukset	28
5	Pohdinta ja tulevaisuudennäkymät	31
5.1	Uudet kuvantamistekniikat ja -menetelmät	31
5.2	Tutkimuksen merkitys tulevaisuudessa	34
5.2.1	Kuvantamismenetelmien rooli varhaisdiagnostiikassa	34
5.2.2	Kuvantamisanalytiikka terveysteknologian osana	35
5.2.3	Glymfaattinen kierto lääkekehityksen näkökulmasta	36
5.3	Jatkotutkimuksen suositukset	36
6	Yhteenveto	38
	Lähdeluettelo	40
	Liitteet	48
A	Taulukko	48

Kuvat

2.1	CSF-kierto ja glymfaattisen järjestelmän toiminta aivokudoksessa . .	5
-----	--	---

Taulukot

4.1	Kuvantamislöydöksiä glymfaattisen kierron häiriöissä eri sairauksissa	21
.1	Neurokuvantamismenetelmien vertailu glymfaattisen kierron tutkimuksessa	49

1 Johdanto

Glymfaattinen järjestelmä on aivojen puhdistusmekanismi, jossa aivo-selkäydinneste (Cerebrospinal fluid, CSF) virtaa perivaskulaaritulojen kautta aivokudokseen ja sekoittuu soluväliseen kudostesteeseen (Interstitial fluid, ISF). Tämä mahdollistaa aineenvaihduntatuotteiden ja kuona-aineiden poistumisen aivoista laskimoperivaskulaarisia reittejä pitkin meningeaalisiin imusuoniin. [1], [2] Häiriöt glymfaattisessa kierrossa on yhdistetty neurodegeneratiivisiin sairauksiin, kuten Alzheimerin ja Parkinsonin tautiin. [3]–[5]

Glymfaattinen toiminta korostuu unen aikana ja on riippuvainen esimerkiksi astrozyttien AQP4-vesikanavista ja valtimoiden pulsaatioista. Järjestelmän hidas ja hienovarainen virtaus tekee sen mittaamisesta haastavaa perinteisin menetelmin, joten kehittyneet kuvantamistekniikat kuten MRI ja PET ovat keskeisiä sen tutkimuksessa. [2], [4], [6]

MRI ja PET tarjoavat toisiaan täydentävää tietoa glymfaattisen toiminnan eri osa-alueista, mutta molempiin liittyy teknisiä rajoituksia. Tutkimuksessa käytetyt menetelmät vaihtelevat veden diffuusion ja CSF-virtauksen kuvantamisesta proteiini- ja metabolittien analysointiin. Tekoälypohjaiset analyysit tukevat näiden kuvien tulkin-
taa ja biomarkkereiden tunnistamista. [5], [6]

Erityisen kiinnostavaa aiheessa on sen monitieteinen luonne, jossa yhdistyy tekniikka, neurologia, lääketiede, farmakologia ja myös yhteiskunnallinen ulottuvuus. Kyseessä on toisaalta neurologinen ja toisaalta selkeästi teknologinen haaste. Lisäk-

si aivojen monimutkaisuus herättää edelleen lukuisia tutkimuksellisia kysymyksiä, joihin ei ole vielä löydetty vastauksia. Lisäksi glymfaattisen kierron rooli neurodegeneraation varhaisessa vaiheessa on tutkimuksellisesti merkittävä.

Tutkielman tavoitteena on selvittää, millaisin teknologisin kuvantamismenetelmin glymfaattista kiertoa voidaan mitata ja analysoida. Painopisteenä ovat erityisesti MRI:n ja PET:n sovellukset. Tutkimuksessa tarkastellaan myös, voidaanko glymfaattisen toiminnan muutoksia käyttää neurodegeneratiivisten sairauksien ennakkoinnissa. Tutkimus ei sisällä kliinistä potilasaineistoa eikä käsittele lääkehoidollisia interventioita, EEG:tä tai MEG:tä, vaan huomio kohdistuu teknologioihin ja niiden sovellettavuuteen.

Tutkimuskysymykset:

- TK1: Miten ja millä teknisillä kuvantamismenetelmillä glymfaattista kiertoa voidaan tutkia, ja mitä rajoitteita niillä on?
- TK2: Millaisia häiriöitä glymfaattisessa kierrossa voidaan havaita neurokuvantamismenetelmillä?
- TK3: Voiko glymfaattisen kierron seuranta auttaa neurodegeneratiivisten sairauksien ennakkoinnissa?

Tutkielma on toteutettu kirjallisuuskatsauksena. Tiedonhaku perustui ensisijaisesti systemaattiseen lähteiden keruuseen seuraavista tietokannoista: PubMed ja Web of Science. Näiden lisäksi hyödynnettiin tekoälyavusteisia Scopus ja Keenious-työkaluja relevanttien lähteiden löytämiseksi. Lisäksi eri osa-alueista kertovaa kirjallisuutta haettiin myös Turun yliopiston kirjaston tietokannasta Volter.

Systemaattinen haku rajattiin vuosiin 2018–2025. Erityisesti katsausartikkelit osoittautuivat hyödyllisiksi jäsennellyn kokonaiskuvan muodostamisessa. Aineistoon valittiin uusimmat ja monipuolisimmat katsausartikkelit eri osa-alueilta. Systemaattisen haun tuloksena löydetyistä lähteistä valittiin sopivimmat otsikon ja tiivistel-

män perusteella. Seulotut lähteet luettiin, merkattiin ja luokiteltiin sopivaan aihealueeseen osaksi aineistoa. Systemaattisen haun lisäksi käytettiin aiempien artikkeleiden lähdeluetteloita vyörytystaktiikalla, jolloin löydettiin vanhempaa perustutkimusta. Tavoitteena oli muodostaa teknologisesti kattava kokonaiskuva glymfaattisen kierron in vivo -kuvantamisesta.

Käytettyjä hakulauseita:

- ("glymphatic system"OR "glymphatic dysfunction"OR "glymphatic flow"OR "Glymphatic Clearance System"OR "brain waste clearance") AND ("imaging technique*"OR "MRI"OR "PET"OR "Magnetic resonance imaging"OR "Positron emission tomography")
- (“glymphatic system” OR “glymphatic dysfunction” OR "glymphatic flow"OR "glymphatic clearance") AND ("imaging technique*"OR "MRI" OR "PET" OR "Positron Emission Tomography"OR imaging) AND (disease OR disorder OR "Alzheimer*"OR Parkinson OR neurodegenerative)

Tutkielma rakentuu kuudesta luvusta. Luvut kaksi ja kolme muodostavat taustaluvut, joissa esitellään glymfaattisen kierron fysiologiaa ja keskeisiä kuvantamismenetelmiä. Näiden lukujen tarkoitus on antaa lukijalle tarvittava asiayhteys varsinaista analyysia varten. Ydinosassa luvussa neljä tarkastellaan menetelmien teknistä sovellettavuutta, kuvantamislöydöksiä ja multimodaalisia lähestymistapoja. Luku viisi toimii tutkielman pohdintaosuutena, jossa käsitellään haasteita, kuvantamisen kehityssuuntia ja tulevaisuuden mahdollisuuksia. Se kokoaa yhteen myös kirjoittajan omia havaintoja ja nostaa esiin jatkotutkimusaiheita. Luvussa kuusi esitetään tutkielman yhteenveto ja vastataan tutkimuskysymyksiin.

Tutkielma sijoittuu teknologian ja neurotieteiden rajapintaan ja havainnollistaa, kuinka kehittyneet kuvantamismenetelmät mahdollistavat uudenlaisen ymmärryksen aivojen fysiologisista järjestelmistä. Työ tarjoaa teknisesti suuntautuneen näkökulman nopeasti kehittyvään tutkimusalueeseen.

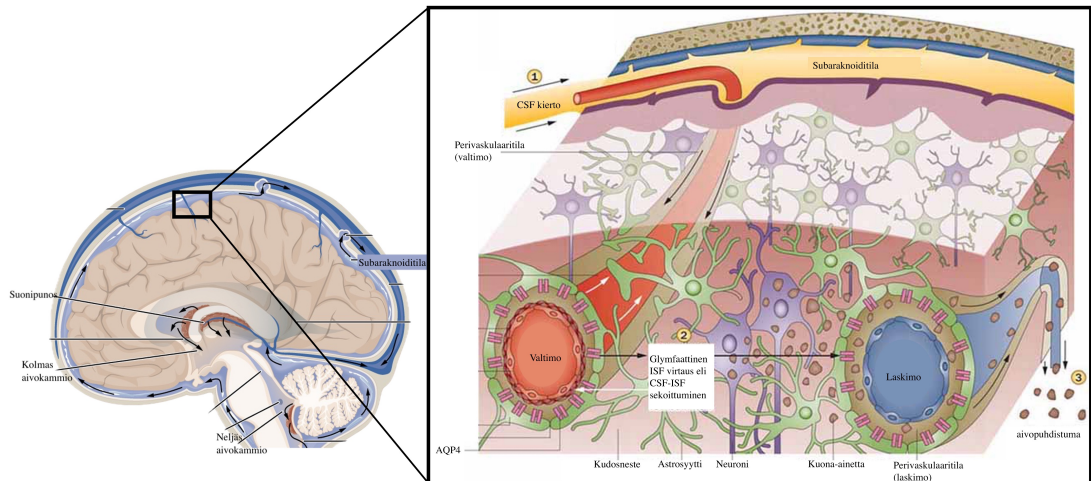
2 Glymfaattinen järjestelmä

Glymfaattinen järjestelmä ylläpitää keskushermoston homeostasiaa eli tasapainotilaa. Glymfaattista järjestelmää voidaan verrata ääreishermoston imusuonistojärjestelmään, jonka merkitys on keskeinen kudosten homeostaasissa, kudosteneste (Interstitial fluid, ISF) poistossa ja immuunijärjestelmän säätelyssä. Glymfaattinen järjestelmä edistää aivoissa aivo-selkäydinnesteen (Cerebrospinal fluid, CSF) ja ISF:n vaihtoa perivaskulaarisen vesivirtauksen kautta. Tämä mahdollistaa kuona-aineiden poistumisen. [7], [8]

Aivo-selkäydinneste eli CSF on veriplasmaa, joka kiertää aivojen kammioissa sekä kallon ja selkärangan subaraknoiditiloissa eli peitinkalvojen välisessä tilassa. CSF erittyy pääasiassa aivokammion suonipunoksen (choroid plexus) kautta aivokammioihin. [9] Kuvassa 2.1 esitetään aivojen subaraknoiditilat, sekä CSF-kiertoa nuolilla. Kudosteneste eli ISF puolestaan on peräisin veren plasmasta, jota vuotaa jatkuvasti hiussuonista. ISF sijaitsee soluja ympäröivissä tiloissa esimerkiksi aivojen parenkyymissä aivosolujen ulkopuolella. Aivoparenkyymi viittaa aivojen hermosoluista ja gliasoluista koostuvaan toiminnalliseen kudokseen. Toiminnallisessa kudoksessa solut vastaanottavat happea ja ravintoaineita kudostenesteen välityksellä. [10]

Subaraknoidaalinen CSF kulkeutuu perivaskulaaritilojen kautta aivojen parenkyymiin, jossa se sekoittuu aineenvaihdunnan jätteitä sisältävän ISF:n kanssa. Sekoittuminen mahdollistaa solujen välisen ympäristön puhdistamisen metabolisista kuona-aineista. Yhdistynyt neste virtaa laskimoita kohti ja lopulta poistuen paren-

kyymistä laskimoiden perivaskulaaritulojen kautta ääreisiin imusysteemeihin. Kuvassa 2.1 esitetään visuaalisesti koko prosessi makrotasolta mikrotasolle. Nesteen virtaus tapahtuu advektion ja diffuusion avulla ja mahdollistaa nesteen nopean vaihdon kudoksesta ja perivaskulaariseen tilaan. [7], [8], [11], [12]



Kuva 2.1: CSF-kierto ja glymfaattisen järjestelmän toiminta aivokudoksessa

Lähde: Kuvan vasen osa perustuu teokseen Textbook OpenStax Anatomy and Physiology (2016) ja oikean puolen lähtökohtana Tarasoff-Conway ym. (2015). Molemmat osat on julkaistu CC BY 4.0 -lisenssillä. Kuvan rajaukset ja suomennokset ovat kirjoittajan laatimia.

2.1 Anatomia ja perivaskulaaritulat

Perivaskulaaritulat (perivascular spaces, PVS) ovat aivojen verisuonia ympäröiviä nestetäytteisiä tiloja, jotka ovat merkittäviä aivojen nesteiden kierrätyksessä ja jätteiden poistossa. Ne seuraavat verisuonia subaraknoidaalitilasta aivoparenkyymin läpi. Niiden sijainti sekä tehtävät selkeytyvät kuvassa 2.1, jossa näkyy CSF:n kulku perivaskulaarituloissa kohti parenkyymiä. Perivaskulaaritulat sisäreunat koostuvat aivojen endoteelisoluista ja ovat yhteydessä verisuonen seinämään. Puolestaan astrozyttien päätesäikeistä muodostuva ulkoreuna vaikuttaa aineiden kulkuun verisuonista aivokudokseen. MRI-tekniikan kehitys on mahdollistanut perivaskulaaritulat

ritilojen visualisoinnin ja on luonut uusia näkökulmia niiden kliiniseen merkitykseen sekä mahdolliseen yhteyteen erilaisissa neurologisissa sairauksissa. [12]

Arteriaaliset perivaskulaaritulat toimivat ensisijaisena reittinä CSF:n pääsyle aivojen parenkyymiin ja kudostesteeseen. Astrozyttien päätesäikeiden reunustamat laskimopuolen perivaskulaaritulat puolestaan osallistuvat metabolisista prosesseista syntyvien jätteidn poistoon glymfaattisen järjestelmän kautta. Perivaskulaaritulojen rakenteellinen eheys on siis välttämätöntä aivojen normaalille toiminnalle ja homeostaasille. [12]

Perivaskulaaritulatn ulkoreunan astrozyttit sisältävät akvaporini-4 (AQP4) -vesikanavia, jotka ovat kriittisiä CSF:n virtauksessa. AQP4-kanavat säätelevät nesteiden liikkumista astrozyttien päätesäikeiden kautta aivojen parenkyymiin. Laskimoiden ympärillä olevat perivaskulaaritulat mahdollistavat metaboliatuotteita sisältävän nesteen poistumisen aivoista takaisin subaraknoidaalitilaan ja edelleen durasiiniin, joista ne lopulta poistuvat keskushermostosta laskimoverenkierron tai imusuoniston kautta. [12], [13]

2.2 Glymfaattisen kierron fysiologiset mekanismit

Glymfaattisessa järjestelmässä nestevirtaus perustuu pääosin diffuusion ja advektion. Diffuusio perustuu liuenneiden aineiden konsentraatioerojen tasoittumiseen. Advektiossa CSF liikkuu paine-erojen ja mekaanisten pulsaatioiden vaikutuksesta laskimoiden perivaskulaarisia tiloja kohti. Glymfaattisen kierron advektiivisen virtauksen pääasiallinen tehtävä on mahdollistaa aivokudokseen kertyvien metaboliittien ja kuona-aineiden tehokas poistuminen aivoista. CSF:n ja ISF:n sekoittuminen sekä nesteen liike perivaskulaaristen tilojen kautta edistää näiden molekyylien kulkeutumista pois aivokudoksesta. Näin virtausmekanismit tukevat aivojen homeostaasin ylläpitoa ja suojaavat kudosta haitallisilta kertymiltä. [2], [14], [15]

Virtaustehoon vaikuttavat esimerkiksi verisuonten pulsaatio, unen tila ja AQP4-

vesikanavien jakautuminen. Nesteiden advektiivinen liike glymfaattisessa järjestelmässä on voimakkaasti sidoksissa sydämen sykkeeseen, hengitykseen ja verisuonten pulsoivaan liikkeeseen. Pulsoiva liike syntyy valtimon seinämän supistumis- ja laajentumisaalloista, jotka etenevät valtimoita pitkin jokaisella sydämenlyönnillä. Pulsaatiot aiheuttavat PVS:ssä paineenvaihtelua, joka edistää CSF:n advektiota aivokudokseen ja tehostaa näin kuona-aineiden poistumista. Lisäksi hengityksen aikana syntyvät painemuutokset perivenoositiloissa ja aivokammioissa vahvistavat sydänpulsaatioiden vaikutusta ja nesteen virtausta. [2], [7], [13]

2.3 Glymfaattisen kierron säätely

Glymfaattisen järjestelmän toiminta ei ole staattista, vaan siihen vaikuttavat useat fysiologiset tilat ja rytmit. Näistä merkittävimpiä ovat uni ja vuorokausirytm. [2] Uni koostuu vilkeunesta eli REM-unesta (rapid eye movement) sekä perusunesta eli non-REM-unesta. non-REM-uni muodostuu syvästä unesta ja kevyestä unesta sekä yhdestä tai kahdesta vaiheesta unen ja valvetilan välillä. Perusunen aikana glymfaattinen järjestelmä aktivoituu. [11], [14], [15]

Unen aikaisessa glymfaattisen kierron aktivoitumisessa CSF:n sisäänvirtaus ja interstitiaalinen solupuhdistuma tehostuvat. Tehostumisen mahdollistaa noradrenergisen säätelyn takia kasvanut aivojen solunulkoinen tilavuus. Aivojen solunulkoinen tilavuus kasvaa non-REM-unen ja anestesian aikana noin 14–24 %. Tilavuuden kasvu mahdollistaa CSF:n ja ISF:n tehokkaamman vaihtumisen. Noradrenergisen aktiivisuuden väheneminen unen aikana edistää myös astrozyttien AQP4-vesikanavien toimintaa ja tehostaa nestevirtauksia. Unen puute puolestaan heikentää aineenvaihduntatuotteiden poistumista, mikä voi pitkällä aikavälillä lisätä neurodegeneratiivisten sairauksien riskiä. [2], [14], [16]

Hypotalamus ja väliaivojen alue säätelevät fysiologisia toimintoja, kuten vuorokausirytmia. Glymfaattisen kierron ja vuorokausirytmien säätelyssä erityisesti hy-

potalamuksen tumakkeet, kuten suprakiasmaattinen tumake, supraoptinen tumake ja paraventrikulaarinen tumake, ovat keskeisiä. Suprakiasmaattinen tumake toimii sisäisenä vuorokausikellona, joka tahdistaa geeniekspressiota, aineenvaihduntaa ja käyttäytymistä. Sen toiminta vaikuttaa esimerkiksi verisuonten tonukseen ja kammiotjärjestelmän nestevirtauksiin. Puolestaan supraoptinen tumake ja paraventrikulaarinen tumake osallistuvat myös glymfaattisen toiminnan säätelyyn muokaten verisuoniston läpäisevyyttä. [14]

Glymfaattisen järjestelmän toiminta heikkenee luonnollisesti ikääntymisen myötä. Tämä ilmenee esimerkiksi immunoreaktiivisuuden lisääntymisenä astrosyyteissä ja AQP4-kanavien vääränlaisena jakautumisena. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkeneminen ikääntyessä voi liittyä kognitiivisen toimintakyvyn heikentymiseen ja neurodegeneraatioon. Suurentuneet perivaskulaariset tilat aivokuorella korreloivat dementian esiintyvyyden kanssa. Ikääntymisen lisäksi elämäntavat, kehon asento, fyysinen aktiivisuus ja ruokavalio voivat vaikuttaa glymfaattiseen toimintaan. [2], [14], [17]

2.4 Glymfaattisen kierron häiriöt

Glymfaattinen järjestelmän häiriöt tai heikentynyt toiminta altistavat useille neurologisille sairauksille. Merkittävin riskitekijä on ikääntyminen. Ikääntyminen vähentää unen laatua ja määrää, mikä puolestaan heikentää glymfaattista aktiivisuutta. [15] Ikääntyessään valtimot jäykistyvät, sykkeen amplitudi pienenee ja AQP4-kanavat lokalisoituvat väärin, mikä heikentää glymfaattisen kierron toimintaa [4]. Heikentynyt glymfaattinen järjestelmä ei kykene puhdistamaan aivoja, ja erilaisia haitallisia kuona-aineita kertyy aivoihin. [2]

Muiden tekijöiden, kuten aivoverenkierron häiriöiden, aivohalvauksen ja aivoturvotuksen, on todettu vaikuttavan merkittävästi glymfaattisen järjestelmän toimintaan. Akuutit neurologiset vauriot, kuten iskeeminen aivoinfarkti, verenvuodot tai

traumaattiset vammat, voivat häiritä perivaskulaarisia nestevirtauksia sekä aiheuttaa kudosturvotusta. [17] Erityisesti turvotuksen yhteydessä kudospaineen kasvaminen kaventaa perivaskulaarisia tiloja ja hidastaa CSF:n ja ISF:n sekoittumista, mikä johtaa glymfaattisen puhdistuksen heikkenemiseen. Lisäksi vauriot verisuonistossa voivat muuttaa verisuonten pulsaatioita ja paikallista vasodynamiikkaa, jotka ovat olennaisia glymfaattisen virtauksen ylläpitämiselle. [3]

Glymfaattisen järjestelmän toimintahäiriöt voivat kroonistua, mikä johtaa neurofluidopatiana tunnettuun tilaan. Tässä tilassa jätteaineiden kertyminen edelleen heikentää hermokudoksen toimintaa ja edistää hermoston rappeutumista. [17] Tämän vuoksi akuutit tapahtumat, kuten iskemia, verenvuoto ja turvotus, eivät ainoastaan aiheuta välitöntä hermosolujen vauriota, vaan altistavat myös pitkäaikaiselle glymfaattisen järjestelmän heikkenemiselle ja hermokudoksen progressiiviselle toimintahäiriölle.

Neurodegeneratiiviset sairaudet ovat eteneviä keskushermoston häiriöitä, joissa hermosoluja rappeutuu tai tuhoutuu tietyillä aivojen alueilla. Näihin sairauksiin liittyy tyypillisesti motorisia, kognitiivisia ja autonomisia toimintahäiriöitä. Tärkeä patologinen piirre useimmissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa on virheellisesti laskostuneiden proteiinien, kuten beeta-amyloidin, tau-proteiinin ja alfa-synukleiinin, kertyminen hermokudokseen. Näiden proteiinikertymien seurauksena solujen välinen viestintä häiriintyy, tulehdusreaktiot voimistuvat ja hermosolujen elinkyky heikkenee. [2], [15], [18]

Neurodegeneraation taustalla vaikuttavat biologiset prosessit, kuten proteiinien vääränlainen käsittely, mitokondrioiden toimintahäiriöt, oksidatiivinen stressi sekä gliasolujen häiriintynyt toiminta [18]. Erityisesti glymfaattisen kierron ja meningeaalisten imusuonten toiminnan heikkeneminen altistaa haitallisten proteiinien ja metaboliittien kertymiselle hermokudokseen. Yleisimpiä neurodegeneratiivisia sairauksia ovat Alzheimerin ja Parkinsonin tauti. Näissä sairauksissa proteiinikertymien tyyppi-

pi, jakautuminen ja vaikutusmekanismit vaihtelevat. [2]–[4], [15] Eri mekanismien ymmärtäminen mahdollistaa uusien hoitomuotojen kehittämisen.

Alzheimerin tauti on yleisin neurodegeneratiivinen sairaus. Taudissa on ominaista etenevä muistin ja muiden kognitiivisten toimintojen heikentyminen. Tärkeimpiä patologisia piirteitä ovat beeta-amyloidi-peptidien ($A\beta$) muodostamat plakit sekä tau-proteiinin aiheuttamat neurofibrillikimput aivokudoksessa, jotka häiritsevät solujen toimintaa ja kommunikaatiota sekä voivat johtaa tulehdusreaktioihin. $A\beta$:n ja tau-proteiinien kertyminen johtuu heikentyneestä glymfaattisen kierron toiminnasta. Plakkimuodostumat ja neurofibrillikimput johtavat eri aivoalueiden vaurioitumiseen, josta seuraa muistin ja kognition heikentymistä. [15], [18], [19]

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin neurodegeneratiivinen sairaus Alzheimerin taudin jälkeen. Se on etenevä liikehäiriösairaus tyypillisine oireineen lepopapina, lihasjäykkyys ja liikkeiden hitaus. Sairauden taustalla on substantia nigra dopaminergisten hermosolujen rappeutuminen. Sairauteen liittyy myös alfa-synukleiini-proteiinin (α -syn) kertymät Lewyn kappaleissa, mikä heikentää dopamiinin tuotantoa ja häiritsee motoriikan säätelyä. α -syn:n kertymät pahentavat solunsisäistä stressiä ja hermosolukuolemaa. Glymfaattisen kierron heikentynyt toiminta vähentää aivojen kykyä poistaa ylimääräisen α -syn:n, mikä pahentaa proteiinikertymien muodostumista. [15], [18], [19]

Idiopaattinen normaali paineinen hydrokefalus (iNPH) on harvinaisempi neurodegeneratiivinen sairaus, jossa CSF-virtaus ja imeytyminen häiriintyvät. Tämä johtaa aivokammioiden laajentumiseen ilman selkeää painetason muutosta. Esimerkiksi DTI-ALPS-menetelmällä on osoitettu iNPH-potilailla olevan heikentynyt glymfaattinen virtaus, minkä takia CSF ei pääse poistumaan normaalisti. Tämän seurauksena aivojen sisällä tapahtuu nesteen kertymistä, mikä voi vaurioittaa hermosoluja ja johtaa aivokudoksen rappeutumiseen. [3], [4] INPH on tärkeä malli glymfaattisen kierron merkityksen tutkimisessa neurodegeneratiivisissa prosesseissa.

3 MRI- ja PET-kuvantaminen

Glymfaattisen järjestelmän in vivo -tutkimus edellyttää kehittyneitä kuvantamismenetelmiä, joilla voidaan tarkastella CSF-virtausta, perivaskulaarisia tiloja ja soluvälitilan puhdistumista. Tällä hetkellä yleisimmät menetelmät ovat magneettiresonanssikuvaus (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ja positroniemissiotomografia (positron emission tomography, PET), jotka tarjoavat toisiaan täydentävää tietoa glymfaattisen toiminnan dynamiikasta joko seuraamalla merkkiaineiden liikkeitä tai analysoimalla epäsuoria signaalimuutoksia. [5], [20]

Magneettiresonanssikuvaus mahdollistaa korkean spatiaalisen resoluution ja dynaamisen kuvantamisen sekä kontrastivälitteisillä että kontrastiaineettomilla tekniikoilla. Kontrastiaineiden käyttö on mahdollistanut tarkemman seurannan CSF:n liikkeestä. Kontrastivälitteisten menetelmien ohella kontrastiaineettomat MRI:n sovellukset mahdollistavat glymfaattisen järjestelmän rakenteiden ja toimintojen epäsuoran arvioinnin. [8], [20]–[22]

PET-kuvantaminen mahdollistaa puolestaan molekyyli-tason seurannan aivojen aineenvaihduntatuotteiden poistumisesta ja liukoisten yhdisteiden kulkeutumisesta. Vaikka PET tarjoaa erittäin korkean tarkkuuden ja kvantitatiivisen analyysikyvyn, sen käyttö glymfaattisen toiminnan tutkimuksessa on ollut rajallisempaa. Benveniste ym. (2021) osoittivat PET- ja MRI-yhdistelmä-kuvantamisen mahdollistavan sekä CSF-virtauksen että liuenneiden aineiden poistumisen määrällisen arvioinnin. [5], [20]

3.1 Magneettiresonanssikuvaus (MRI)

Magneettiresonanssikuvaus on kudosten ja elinten rakenteiden sekä toiminnallisten ominaisuuksien kuvantamiseen laajasti käytetty tekniikka. Tekniikassa hyödynnetään ydinmagneettista resonanssia tuottaakseen korkean resoluution kuvia kehon pehmytkudoksista. MRI perustuu vedyn protonien spin-ominaisuuteen ja niiden käyttäytymiseen voimakkaan ulkoisen magneettikentän vaikutuksesta. [23], [24]

MRI-kuvauksessa protonit altistetaan voimakkaalle staattiselle magneettikentälle B_0 , jolloin niiden magneettiset momentit orientoituvat kentän suuntaisesti tai vastakkaisesti. Orientoitumisen lisäksi vety-ytimien magneettinen momentti pyörii hyrrän tapaan magneettikentän kenttäviivojen ympäri. Pyöriminen eli Larmorin prekessio tapahtuu taajuudella $\omega_0 = \gamma B_0$, missä γ on gyromagneettinen suhde. Taajuuteen vaikuttaa ydin sekä ulkoisen magneettikentän voimakkuus. [23]–[25]

Larmorin taajuutta vastaava ω_0 radiotaajuinen pulssi kykenee resonoimaan pyörimisliikkeessä olevien ytimien kanssa. Ilmiötä kutsutaan ydinmagneettiseksi resonanssiksi. Sen aikana ytimeen absorboituu energiaa, ja ytimet siirtyvät korkeammalle energiatasolle eli magneettikentän suuntaisista vastakkaisuuntaisiksi. Pulssin päätyttyä ytimet palaavat alemmalle tasolle ja emittoivat pyörimistaajuutta vastaavan signaalin, jota kutsutaan relaksaatioksi. [24], [26]

MRI-kuvien kontrasti perustuu pääosin T1- ja T2-relaksaatioon. T1 kuvaa pitkittäistä relaksaatiota suhteessa ulkoiseen magneettikenttään. Eli se kuvaa, kuinka nopeasti pitkittäinen magnetisaatio palautuu tasapainoon. T2 puolestaan kuvaa poikittaisen magnetisaation koherenssin häviämistä. Kudostyyppien erilaiset T1- ja T2-arvot tuottavat eroja signaalin voimakkuudessa ja siten kontrastia MRI-kuvissa. [23], [24] MRI-kuvissa havaitaan selkeä ero harmaan ja valkean aineen välillä, mikä tekee siitä erityisen hyödyllisen esimerkiksi demyelinoivien sairauksien ja neurodegeneratiivisten muutosten diagnostiikassa [26].

T1-relaksaatiossa kontrastieroja muodostuu toistoajan (time to repetition, TR)

perusteella. TR kuvaa aikaa perättäisten viritysten välillä, jolloin magnetoituma palautuu kohti tasapainoasemaa. Kontrasti muodostuu, kun lyhyen T1-relaksaatioajan omaava kudos on ehtinyt palautua lähemmäs tasapainoa kuin pitkän relaksaatioajan kudos. Puolestaan T2-relaksaatiossa kontrastiin vaikuttaa kaiku aika (time to echo, TE), joka on virityksen ja signaalin keräyksen välinen aika. T2-relaksaatio on suurimmillaan virityspulssin päätyttyä ja eroja muodostuu erilaisten kudosten pyörimisliikkeen epävaihteistumisnopeuden perusteella. [24]

Ydinten emittoima radiotaajuinen induktoituva signaali vastaanotetaan vastaanottokelalla. Kuvanmuodostuksessa hyödynnetään magneettikentän gradientteja, jotka aiheuttavat paikallisen Larmor-taajuuden vaihtelun kudoksen eri kohdissa. Gradienttikenttien avulla aikaansaadaan taajuus- ja vaihekoodaus. Taajuuskoodauksen jälkeen protonien prekessiotaaajuus vaihtelee lineaarisesti sijainnin mukaan. Vaihekoodauksessa puolestaan protonien prekession vaihe-eroja hyödynnetään spatiaalisen informaation erottamiseen. Näiden koodausmenetelmien yhdistelmällä voidaan rekonstruoida kerätystä datasta Fourier-muunnoksen avulla kolmiulotteinen kuva kudosten protonitiheydestä, joka heijastaa kudusrakenteiden tarkkaa sijaintia ja ominaisuuksia. [24]–[26]

3.1.1 Varjoainetehostettu MRI

Varjoaineilla tehostetussa MRI:ssä (contrast-enhanced MRI, CE-MRI) käytetään varjoaineena useimmiten gadolinium-pohjaista ainetta. CE-MRI:ssä gadolinium vaikuttaa ympäröiviin vety-ytimiin, mikä lyhentää ytimien relaksaatioaika. Itsessään gadolinium ei näy MRI:ssä, vaan lähietäisyydellä olevien ytimien paikallinen magneettikenttä muuttuu. Gadoliniumia käytettäessä muutos tapahtuu enimmäkseen T1-relaksaatioajassa, jolloin T1-painotetun kuvan kirkkaus lisääntyy. Puolestaan T2-kontrastiaineina käytetään erityyppisiä ferromagneettisia rautaoksideoja, jotka heikentävät signaalia T2-painotteisessa MRI:ssä. [17], [24], [27]

Gadolinium-pohjaisia varjoaineita käytetään laajasti MRI:ssä tutkimaan verenkiertoa ja nesteiden jakautumista aivoissa. Näiden varjoaineiden hyödyllisyys esimerkiksi glymfaattisen järjestelmän kuvantamisessa perustuu niiden kykyyn diffundoitua kaikkialle elimistöön. Tämän vuoksi gadolinium voi päästä verenkierron kautta aivo-selkäydinnesteen tiloihin ja sitä kautta glymfaattiseen järjestelmään. [7], [27]

Glymfaattisen järjestelmän toimintaa voidaan visualisoida sekä intratekaalisen eli aivo-selkäydinnesteeseen annostellun että laskimonsisäisen varjoaineannostelun avulla. [8], [28] Intratekaalista annostelua rajoittavat kuitenkin merkittävät riskit, kuten neurotoksisuus, kemiallinen meningiitti ja infektioalttius, eikä sitä ole virallisesti hyväksytty kliiniseen käyttöön missään maassa [8], [28].

CE-MRI:n avulla voidaan toteuttaa erilaisia kuvauksia. Yksinkertaisin käyttötapana on ajastamaton varjoainokuvaus, jossa alue kuvataan ilman varjoainetta ja toinen kuvaus tietyn ajan varjoaineen annostelusta kuluttua. Puolestaan dynaamisessa kuvauksessa ensin alueesta kuvataan nopea kuvaussarja, jonka jälkeen varjoaine annostellaan. Kuvaussarja toistetaan tietyn ajan kuluttua monta kertaa esimerkiksi minuutin välein neljä kertaa. [24]

Angiografiakuvauksessa kuvataan dynaamisen tapaan nopea sarja, mutta tämän jälkeen seurataan reaaliaikaisesti varjoaineen saapumista haluttuun verisuoneen ja kuvataan nopea sarja. Lopuksi kuvantamisdatan käsittelyssä varjoaine- ja natiivisarjoista johdetaan laskennalliset vähennyskuvat. Angiografiakuvausta voidaan toteuttaa myös dynaamisesti, jolloin kuvataan edelliseen tapaan nopea natiivisarja. Tämän jälkeen varjoaineannostelun kanssa samanaikaisesti kuvausta jatketaan vielä nopeammilla noin 2–5 sekunnin sarjoilla. Datankäsittelyssä varjoainekuvista laskeetaan vähennyskuvat natiivisarjan kanssa ja näin on mahdollista seurata varjoaineen kulkua 2–5 sekunnin välein. [24]

Glymfaattisen kierron kuvantamiseen sovelletaan yleisiä CE-MRI:n kuvausmuotoja sekä erityisesti aivojen anatomiaan ja fysiologiaan toimivia menetelmiä. Kun

CE-MRI:tä käytetään osana glymfaattisen kierron tutkimista, ovat kuvaussarjojen ja natiivikuvien väliset ajat useimmiten huomattavasti pidempiä. [29] Erilaisia menetelmiä ovat esimerkiksi dynaaminen CE-MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI), dynaaminen herkkyyskontrasti MRI (dynamic susceptibility contrast MRI, DSC-MRI) sekä inversiopalautukseen (inversion recovery, IR) perustuvat sekvenssit kuten FLAIR ja black-blood MRI. Useimmissa kuvantamismenetelmissä signaalit muutetaan ensin gadolinium-pitoisuuksiksi ja sen jälkeen mallinnetaan kvantitatiivisesti esimerkiksi permeabiliteettiä, veritilavuutta ja nesteenvaihduntaa kuvaavia parametreja. [17], [18], [27]

3.1.2 Ei-invasiiviset MRI-menetelmät

Varjoaineettomat MRI-menetelmät ovat keskeisiä glymfaattisen kierron tutkimuksessa etenkin, kun tarvitaan toistettavuutta ja pitkäaikaisseurantaa. Varjoaineisiin liittyvät haittavaikutukset estävät menetelmien pitkäaikaisen käytön. [13], [17] Varjoaineettomien MRI-menetelmien keskeinen etu on ei-invasiivisuus. [18], [20] Lisäksi nämä menetelmät mahdollistavat aivojen fysiologisten prosessien tarkastelun luonnollisessa tilassa ilman farmakologisia interventioita. [7], [30] Vaikka kontrastiaineettomilla menetelmillä on monia etuja, niillä on myös rajoituksia. Kuvien kontrasti voi olla heikompi verrattuna kontrastivahvistettuihin sekvensseihin, ja tietyt patologiat voivat jäädä huomaamatta ilman varjoainetta. [28], [31]

Teknologisesti kontrastiaineettomat MRI-menetelmät perustuvat usein fysiologisiin ominaisuuksiin, kuten vesimolekyylien lämpöliikkeeseen tai veren happipitoisuuteen. Esimerkiksi diffuusiopainotteinen MRI, diffuusiotensorikuvantaminen, intravokselinen epäkoherentti liike (Intravoxel Incoherent Motion, IVIM), valikoiva valtimon signaalimerkintä (arterial spin labeling, ASL) ja vaihekontrastikuvantaminen (phase contrast, PC-MRI) ovat menetelmiä, joilla voidaan tutkia aivokudoksen mikroarkkitehtuuria, veren perfuusiota sekä aivojen nesteiden kulkua ilman varjoainetta

[6], [13], [28]. Lisäksi toiminnallinen MRI (functional MRI, fMRI) hyödyntää veren happipitoisuuteen perustuvaa BOLD-signaalia (blood oxygenation level dependent), joka mahdollistaa hermoverkkojen toiminnan tutkimuksen täysin kontrastiaineettomasti [30].

Diffuusiopainotettu kuvantaminen (Diffusion weighted imaging, DWI) ja diffuusiotensorikuvantaminen (diffusion tensor imaging, DTI) ovat yleisimmät menetelmät, jotka mahdollistavat veden liikkeen tarkastelun aivokudoksessa ilman kontrastiaineiden käyttöä. Diffuusiokuvantaminen perustuu veden molekyylien satunnaiseen lämpöliikkeeseen kudoksissa. Magneettikuvauksessa tätä ilmiötä voidaan mitata lisäämällä kuvantamiseen liikettä tunnistavia gradientteja. DTI-menetelmässä veden liike analysoidaan 3×3 -matriisina eli tensorina, ja näin voidaan mallintaa veden liikettä kolmiulotteisesti. Veden lämpöliikkeeseen perustuva mittaus tuottaa ajan-kohtaista tietoa nesteen dynamiikasta kuvaushetkellä. [13], [17], [20]

DTI:n pohjalta kehitetty DTI-ALPS (Diffusion Tensor Image analysis Along the Perivascular Space) on erityisesti glymfaattisen aktiivisuuden epäsuora mittari. Sen lähtökohta perustuu ISF-virtauksen suuntaan erityisesti medullaaristen laskimoiden ympärillä olevissa PVS-rakenteissa lateraaliventrikkeliä tasolla, missä nämä tilat kulkevat pääosin x-akselin suuntaisesti. [7], [13], [17] Valkean aineen projektio- ja assosiaatoradat taas kulkevat y- ja z-akselien suuntaisesti, jolloin niiden vaikutus voidaan kontrolloida vertaamalla eri suuntaisten diffuusiokomponenttien suhdetta. Näin lasketaan niin kutsuttu ALPS-indeksi:

$$\text{ALPS-indeksi} = \frac{\text{mean}(D_{xx}^{\text{proj}}, D_{xx}^{\text{assoc}})}{\text{mean}(D_{yy}^{\text{proj}}, D_{zz}^{\text{assoc}})} [6],$$

missä D_{xx}^{proj} ja D_{xx}^{assoc} kuvaavat x-akselin diffusiviteettia projektio- ja assosiaatoratojen alueilla, ja D_{yy}^{proj} sekä D_{zz}^{assoc} edustavat ortogonaalista diffusiviteettia vastaavilla alueilla [6]. Suurempi ALPS-indeksi viittaa aktiivisempaan veden liikkeeseen PVS-suuntaisesti, ja täten tehokkaampaan glymfaattiseen toimintaan.

DTI-ALPS-menetelmän etuna on sen mahdollisuus retrospektiiviseen analyysiin perinteisillä DTI-sekvensseillä, mikä mahdollistaa sen hyödyntämisen laajoissa aineistoissa [13]. Menetelmä on myös toistettavissa, kunhan kuvantamisen tekniset parametrit kuten kuvaustaso, ROI:n koko (Region of Interest, ROI), pään asento ja sekvenssien asetukset vakioidaan huolellisesti. [28] Toisaalta ALPS-indeksin herkkyys pienille muutoksille näissä tekijöissä ja ROI-alueen manuaalinen valinta rajoittaa sen yleistettävyyttä. [7], [13], [17]

IVIM -kuvaus on vaihtoehtoinen diffuusiopohjainen analyysimenetelmä, joka pyrkii erottamaan perfuusion, kudossdiffuusion ja joko ISF:n tai CSF:n liikettä. IVIM perustuu laajaan diffuusiopainotusten valikoimaan eli b-arvoalueeseen, ja erityisesti keskisuurten b-arvojen painottamiseen. Menetelmän avulla voidaan mallintaa veden liikkeen eri osatekijöitä tarkemmin kuin yksinkertaisella DTI-mallilla. [13], [18]

ASL on IVIM-analyysin lisäksi perfuusioon ja nestevirtaukseen liittyvä menetelmä. ASL hyödyntää magnetoitua valtimovirtaa endogeenisenä jäljittäjänä, ja sen avulla voidaan arvioida veren ja CSF:n välistä veden kulkua ilman kontrastiaineita. Tämä paljastaa uusia näkökulmia glymfaattisten kuljetusreittien toimintaan. Veren protonit merkataan ennen saapumistaan kuvattavalle alueelle, ja merkittyjen ja ei-merkittyjen kuvien erot tuottavat perfuusiokarttoja, joilla voidaan arvioida glymfaattista toimintaa. [17]

Magneettiresonanssienkefalografia (Magnetic Resonance Encephalography, MREG) on yksi merkittävimmistä kehitysasteista glymfaattisen kierron dynaamisessa kuvantamisessa. MREG on erittäin nopea fMRI-tekniikka, jonka ajallinen resoluutio on noin 100 millisekuntia. Tämä mahdollistaa aivokudoksen sisäisten fysiologisten pulssien, kuten sydämenlyöntien ja hengityksen, reaaliaikaisen seurannan koko aivojen alueella. MREG hyödyntää koko 3D-kenttäavaruuden aliotantaa. Kuvausaineisto synkronoidaan fysiologisiin signaaleihin ja analysoidaan Quasi-Periodic Pattern-algoritmin avulla. [18], [32]

Vaihekontrasti MRI (Phase Contrast MRI, PC-MRI) on myös keskeinen ei-invasiivinen menetelmä, jolla voidaan kvantitatiivisesti mitata nesteiden virtausnopeuksia. Menetelmä perustuu liikkuvien spinien aiheuttamiin vaihemuunnoksiin magneettikentässä, ja se soveltuu erityisesti pulsatiivisen CSF-virtauksen havainnointiin aivokammioissa ja subaraknoidaalitiloissa. [7], [17] Uudempi versio 4D-PC MRI mahdollistaa virtauksen alueellisen ja ajallisen vaihtelun havainnollistuksen vektorikuvina ja virtaviivoina. PC-MRI on myös osoittautunut hyödylliseksi kallonsisäisen paineen ja komplianssin epäsuorassa arvioinnissa, sillä se pystyy havainnoimaan esimerkiksi hengityksen vaikutusta CSF:n virtaukseen selkäydinkanavan suuntaan. [13]

Kuvantamisen tarkkuutta voidaan parantaa käyttämällä korkeita magneettikenttiä, kuten 7 teslan kenttiä, jotka mahdollistavat korkeamman signaali-kohinasuhteen ja paremman funktionaalisen kontrastikohinasuhteen. Tällöin saavutetaan myös alle millimetrin spatiaalinen resoluutio, mikä mahdollistaa tarkkojen aivorakenteiden kuvantamisen. Esimerkiksi T2-relaksaation ero verisuonten ja kudoksen välillä korostuu korkeilla kentillä, jolloin pinnallisten verisuonten aiheuttama intravaskulaarinen signaali vaimenee ja funktionaalinen paikannus tarkentuu. [30]

3.2 Positroniemissiotomografia (PET)

Positroniemissiotomografia on erittäin herkkä kuvantamismenetelmä, jonka avulla voidaan in vivo -tasolla visualisoida biokemiallisia ja fysiologisia prosesseja elävissä kudoksissa. PET perustuu positroniemissioon, jossa merkkiaineen radioaktiivinen isotooppi hajoaa emittoimalla positronin. Kun positroni törmää lähistöllä olevaan elektroniin, ne annihiloituvat tuottaen kaksi vastakkaisiin suuntiin emittoituvaa 511 keV:n gammasäteilyfotonia. Näiden yhtäaikainen rekisteröinti mahdollistaa kolmiulotteisen kuvan rekonstruoinnin merkkiaineen jakautumisesta kudoksessa. [5], [33], [34]

PET:n vahvuus on sen kyky kvantifioida molekyylien kulkua ja metaboliaa tarkasti sekä ajallisesti että paikallisesti. Glymfaattisen kierron tutkimuksessa PET mahdollistaa esimerkiksi aineenvaihduntatuotteiden kuljetuksen, poistumisen ja perfuusion analyysin. Merkkiaineita voidaan suunnitella sitoutumaan spesifisti tiettyihin biomolekyyleihin, jolloin voidaan seurata näiden molekyylien kuljetusta ja poistumista kudoksesta. Esimerkiksi tiettyjä merkkiaineita kutsutaan amyloidimerkkiaineiksi, ja tau-patologian arviointiin on kehitetty omia merkkiaineita. [5], [33], [35], [36]

Aivojen glukoosiaineenvaihduntaa tutkittaessa yleisimmin käytetty merkkiaine on 2-deoksi-2- ^{18}F fluoroglukoosi (^{18}F FDG). FDG mahdollistaa alueellisen glukosiaineenvaihdunnan visualisoinnin ja sitä on käytetty epäsuorana mittarina myös glymfaattisen järjestelmän toiminnassa. FDG:n lisäksi glymfaattisen kierron tutkimiseen on hyödynnetty ^{11}C -vettä aivoperfuusion ja nestevirtausten arviointiin sekä ^{11}C -PiB:tä (Pittsburgh Compound B) amyloidikertymien ja niihin liittyvän liukaisen proteiinimateriaalin kuljetuksen seurantaan. [5], [33], [35]

PET-kuvantamista voidaan toteuttaa joko dynaamisesti tai staattisesti. Dynaamisessa PET-kuvantamisessa merkkiaineen kinetiikkaa seurataan ajallisesti, jolloin voidaan analysoida kudoksen virtaussuuntia ja puhdistumista. [5], [33] Staattinen PET puolestaan kuvaa merkkiaineen jakautumista tiettyinä ajanhetkenä. Tämä lähestymistapa on yksinkertaisempi toteuttaa, mutta informaatio rajoittuu kuvantamishetkeen. [33], [36]

PET-kuvantamista on yhdistetty muihin kuvantamismenetelmiin. Erityisesti PET-MRI-hybridilaitteet tarjoavat synergististä tietoa. PET tuo molekulaarista herkkyyttä ja kvantitatiivista tarkkuutta, ja MRI mahdollistaa korkean spatiaalisen resoluution sekä kudoksen rakenteiden ja nestevirtauksen tarkastelun. [5], [22], [35]

4 Glymfaattisen kierron tutkiminen

Glymfaattisen kierron tarkka tutkiminen in vivo on teknisesti haastavaa. Nestevirtaukset ovat hitaita ja tapahtuvat aivojen pienissä perivaskulaarituloissa. Lisäksi kierron dynamiikka on vahvasti sidoksissa uni-valverytmiin ja pulsaatiivisiin fysiologisiin prosesseihin. Tästä syystä kuvantamismenetelmiltä vaaditaan korkeaa paikallista ja ajallista resoluutiota, kykyä erottaa heikkoja signaaleja kohinasta sekä mieluusti ei-invasiivisuutta. [6], [22]

MRI ja PET ovat tällä hetkellä keskeisimmät neurokuvantamismenetelmät glymfaattisen järjestelmän tutkimuksessa. Kummallakin menetelmällä on oma teknologinen vahvuusalueensa. MRI mahdollistaa korkean tarkkuuden, anatomisen ja toiminnallisen kuvantamisen sekä CSF-virtauksen seurannan. [6], [7], [13] PET puolestaan tarjoaa molekyyli-tason herkkyyttä ja tietoa merkkiaineiden käyttäytymisestä. [5], [34] MRI-menetelmistä PC-MRI, DTI/ALPS-indeksi sekä DCE-MRI ovat nousseet keskeisiksi työkaluiksi glymfaattisen kierron arvioinnissa [6], [20].

PET täydentää MRI:n rakenteellista tietoa tarjoamalla molekyyli-tason tietoa aivojen aineenvaihdunnasta. Radioaktiiviset merkkiaineet mahdollistavat glymfaattisen kierron häiriöiden tarkemman havaitsemisen. PET-kuvantamisen rajoitteita ovat kuitenkin säteilyaltistus ja laitteiston saatavuus, jotka asettavat käytännön haasteita. [3], [5], [35] Etenkin yhdistämällä PET-kuvantaminen ja MRI-pohjaiset mittarit, voidaan tarkastella puhdistushäiriöiden ja proteiinikertymien välistä suhdetta. [5], [22], [35]

Yksi suurimmista teknisistä haasteista liittyy ei-invasiivisuuden ja diagnostisen tarkkuuden väliseen kompromissiin. Esimerkiksi gadolinium-pohjaisia varjoaineita hyödyntävä DCE-MRI tarjoaa dynaamista tietoa glymfaattisesta puhdistumasta, mutta varjoaineen intratekaalinen anto ei ole kliinisessä käytössä ihmisillä sen mahdollisten haittavaikutusten vuoksi. [28] Samoin PET-kuvantamisen säteilyaltistus asettaa rajoituksia sen mahdollisuuksiin. Varjoaineettomat menetelmät ovat turvallisempia, mutta kärsivät usein signaalin herkkyydestä. [6], [17], [35]

4.1 Löydökset glymfaattisen kierron häiriöissä

Eri kuvantamismenetelmillä on pystytty tunnistamaan useita teknisiä parametreja, jotka viittaavat heikentyneeseen glymfaattiseen toimintaan. Taulukossa 4.1 esitetään sairauksien ilmenemismuotoja eri kuvantamismenetelmissä ja millaisia löydöksiä niillä voidaan tehdä. Kuvantamislöydösten avulla voidaan tunnistaa varhaisia muutoksia ja arvioida sairauksien etenemistä. [6]

Taulukko 4.1: Kuvantamislöydöksiä glymfaattisen kierron häiriöissä eri sairauksissa

Sairaus	Kuvantamismenetelmä	Merkittävä löydös	Tulkinta/merkitys
Alzheimer	DTI-ALPS, CE-MRI, amyloidi-PET	ALPS-indeksi ↓, hidastunut kontrastin leviäminen, amyloidiplakkien kertymä	Varhainen glymfaattisen toiminnan heikentyminen ja taudin vaikeusasteen indikaattori
Parkinson	DTI-ALPS, amyloidi-/tau-PET	ALPS-indeksi ↓, amyloidin/tau-proteiinin kertymä	Perivaskulaarisen nestevirtauksen heikentyminen, yhteys motorisiin oireisiin
iNPH	DTI-ALPS, PC-MRI, CE-MRI	ALPS-indeksi ↓, epänormaali CSF-pulssitus, kontrastin hidastunut eteneminen	Vaurioitunut glymfaattinen kierto, diagnoosi ja hoidon suunnittelu

4.1.1 DTI-ALPS-indeksin muutokset

DTI-pohjainen ALPS-indeksi on osoittautunut lupaavaksi mittariksi veden diffuusion suuntautumiseen perivaskulaarisissa rakenteissa ja korreloimaan nestevirtausten tehokkuuden kanssa. Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että sekä Alzheimerin että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla ALPS-indeksi on merkittävästi alhaisempi kuin terveillä ikäihmisillä [28], [37], [38]. Tämä viittaa heikentyneeseen PVS-liikkuvuuteen ja siten glymfaattiseen toimintaan. Laajemmat populaatiotutkimukset ovat vahvistaneet, että ALPS-indeksi korreloi iän, kognition ja unen laadun kanssa. [37], [39]

Taoka ym. (2022) raportoivat, että ALPS-indeksin lasku korreloi sekä β -amyloidikertymän määrän että taudin vaikeusasteen kanssa. Myös Okazawa ym. (2024) osoittivat, että AD-potilailla ALPS-indeksi korreloi vahvasti amyloidiplakkien määrään. [28] On havaittu, että glymfaattinen dysfunktio voi olla varhainen merkki amyloidin kertymisestä jopa ennen selkeää aivokudoksen rappeutumista tai kognitiivista heikentymistä. Mahdollisesti glymfaattinen heikentyminen ei ole pelkästään seuraus neurodegeneraatiosta, vaan sen varhainen laukaisija. [35]

Vastaavia löydöksiä on raportoitu erityisesti Parkinsonin taudin PSP-muodossa, jossa ALPS-indeksin lasku korreloi taudille tyypillisiin tau-proteiinien kertymiin sekä metabolisen toiminnan muutoksiin. Kuitenkaan dopaminergisten ratojen toimintahäiriöille ei muodostunut yhteyttä ALPS-indeksiin. Tämä tukee näkemystä, että glymfaattinen järjestelmä on itsenäinen patofysiologinen reitti neurodegeneraatiiossa, joka toimii rinnakkaisena mutta erillisenä mekanismina perinteisiin neurotransmitterihäiriöihin nähden. [28], [36]

ALPS-indeksin vahvuutena on sen ei-invasiivisuus ja suhteellisen hyvä toistettavuus, mutta se vaatii huolellista ROI-asettelua sekä on altis kohinalle. Menetelmä ei myöskään suoraan kuvaa nestevirtauksia, vaan perustuu epäsuoraan mittaukseen diffuusiivisuudesta. [28], [40]

4.1.2 CSF-virtauksen poikkeavuudet vaihekontrasti-MRI:llä

Vaihekontrasti-MRI eli PC-MRI mahdollistaa aivo-selkäydinnesteen pulsatiivisten virtauksien mittaamisen. Se on ainoa ei-invasiivinen menetelmä, jolla voidaan suoraan mitata CSF:n pulsatiivista virtausta reaaliajassa. Tätä menetelmää on sovellettu erityisesti iNPH:n tutkimuksessa. [22] CSF-dynamiikan heikentyminen voi olla indikaattori puhdistusmekanismin vajaatoiminnasta. Vastaavia virtauksen vaimenemisia on raportoitu myös Alzheimerin taudin yhteydessä. [7] Tämä kuvantamislöydös tukee oletusta siitä, että heikentynyt glymfaattinen kierto voi altistaa neurotoksisten proteiinien kertymiselle.

iNPH-potilailla on havaittu tyypillisesti vähentynyttä CSF:n pulsatiliteettia kalonpohjan subaraknoidaalitiloissa. Tällainen virtauksen vaimeneminen voi johtua vähentyneestä painedynamiikasta, joka heikentää CSF:n jakautumista glymfaattisiin reitteihin. Puolestaan Alzheimerin taudissa PC-MRI:llä havaitaan usein virtauksen epäsymmetrisyyttä ja heikentynyttä kokonaisvirtausta, mikä viittaa mahdollisesti riittämättömään nestekierron ylläpitoon. Tämä puolestaan saattaa vaikuttaa β -amyloidin ja tau-proteiinien kertymiseen. [7], [41], [42]

PC-MRI:n vahvuutena on sen kyky mitata ajallisesti tarkkoja virtauksia suurissa rakenteissa, mutta sen spatiaalinen resoluutio ei riitä perivaskulaaristen mikrorakenteiden erottamiseen [5]. Verrattuna DTI-ALPS:iin PC-MRI luo suuremman mutta vähemmän paikallisen näkymän glymfaattiseen kiertoon, eli menetelmät täydentävät toisiaan. [7], [28], [41]

4.1.3 PET-kuvantamisen merkkiaineanalytiikka

Positroniemissiotomografia mahdollistaa CSF:n ja ISF:n dynamiikan suoran arvioinnin merkkiaineiden avulla. Esimerkiksi Alzheimerin taudissa PET-kuvantaminen on osoittanut merkkiaineen heikentynyttä poistumaa aivokammioista sekä hidastunutta diffuusiota perivaskulaarisia reittejä kohti. Tämä voi heijastaa glymfaattisen kierron

tukoksia ja aivojen puhdistumiskyvyn heikkenemistä. Lisäksi PET-kuvantaminen on osoittanut β -amyloidin kertymisen lisääntyvän unen puutteen jälkeen, mikä viittaa unen liittyvän glymfaattiseen aktivaatioon. [5], [16]

Dynaaminen PET-kuvaus erityisesti [^{11}C]-PiB on paljastanut Alzheimer-potilailla CSF-poistumisen hidastumisen lateraaliventrikkialueella, mikä osoittaa kuona-aineiden kertymää ja poistumisen häiriöitä. [35], [43], [44] Vastaavasti tau-merkkiaineilla on raportoitu pidempää säilymistä ventrikkeliä läheisyydessä Alzheimer-potilailla. Tätä on pidetty indikaattorina heikentyneestä CSF-puhdistumiskyvystä. [45] Nämä löydökset korostavat, että dynaamisten mittausten avulla voidaan kvantifioida glymfaattisen puhdistuman epäoptimaalisia malleja.

Glymfaattisen toiminnan ja amyloidikertymän välistä yhteyttä on tutkittu sekä suoran PET-kertymän että ALPS-indeksin korrelaation kautta [5]. Tärkeä havainto on, että PET-kuvantamisen ja MRI:n yhdistäminen luo edellytykset useiden biomarkkereiden samanaikaiseen arviointiin. Tällainen multimodaalinen lähestymistapa voi parantaa diagnostista tarkkuutta.

4.2 Kuvantamismenetelmien yhdistäminen

Neurokuvantamismenetelmien yhdistäminen glymfaattisen kierron tutkimuksessa tarjoaa mahdollisuuden yhdistää molekyyli-tason dynamiikkaa ja tarkkaa anatomista tietoa. Etenkin MRI:n ja PET:n yhdistäminen, joko datan rekisteröintinä tai samanaikaisessa PET-MRI-hybridilaitteessa, voi syventää ymmärrystä glymfaattisen toiminnan häiriöistä ja niiden roolista neurodegeneraatioissa. [5], [35], [36]

MRI tarjoaa korkean spatiaalisen resoluution, ei-invasiivisuuden ja dynaamiset mittaukset. Sillä voidaan arvioida perivaskulaaristen tilojen laajentumista ja CSF-virtausta. [12], [20] Nämä mittarit viittaavat glymfaattisen toiminnan häiriöihin, mutta eivät paljasta niiden molekulaarista taustaa [20]. PET täydentää MRI:tä kvantitatiivisella tiedolla glukoosimetaboliasta, amyloidin ja tau-proteiinien kerty-

misestä sekä puhdistusmekanismeista, joita ei voida kuvata MRI:llä [36]. Vertailussa huomataan, että MRI voi tunnistaa CSF-virtauksen hidastumisen, kun taas PET voi osoittaa samanaikaisesti merkkiaineen hitaamman poistumisen. [33], [35]

Neurokuvantamismenetelmien yhdistäminen on avaintekijä glymfaattisen kierron arvioinnissa, sillä yksittäinen tekniikka kattaa vain osan tarvittavasta informaatiosta. Liitteenä olevassa taulukossa .1 vertaillaan eri kuvantamismenetelmien ominaisuuksia ja soveltuvuutta glymfaattisen kierron kuvantamiseen.

PET-MRI-hybridikuvantaminen yhdistää molemmat modaliteetit samanaikaiseen kuvaukseen, mikä mahdollistaa aineenvaihdunnallisten ja rakenteellisten muutosten arvioinnin yhdellä mittauskerralla. Tämä vähentää liike- ja kohdistusvirheitä ja parantaa rekisteröintitarkkuutta. Synkronoidun datan avulla voidaan yhdistää monimuotoiset kuvantamissignaalit tarkasti samaan anatomiseen koordinaatistoon, mikä parantaa analyysien tarkkuutta ja toistettavuutta. [5], [22], [35]

MRI ja PET eivät pelkästään tarjoa rinnakkaista tietoa, vaan täydentävät toisiaan paljastamalla erilaisia ulottuvuuksia glymfaattisen toiminnan häiriöistä. Esimerkiksi MRI voi osoittaa hidastuneen nestevirtauksen tai perivaskulaaristen tilojen laajenemisen, kun taas PET paljastaa amyloidin kertymisen samoilla aivoalueilla. [12], [35] Näiden yhdistelmä voi viitata paikalliseen puhdistushäiriöön, jota kumpikaan menetelmä ei yksin kykene osoittamaan yhtä selkeästi [5].

Hybridikuvaus kohtaa toistaiseksi käytännön rajoitteita, kuten korkeat kustannukset, laitteiston monimutkaisuus ja rajallinen saatavuus, minkä vuoksi sen käyttö on keskittynyt tutkimusympäristöihin. Tulevaisuudessa teknologian yleistyminen voi mahdollistaa sen laajemman käyttöönoton myös kliinisessä diagnostiikassa, erityisesti monitekijäisten aivosairauksien varhaisessa tunnistamisessa. [35] Yhdistämällä MRI:n rakenteelliset havainnot PET:n molekyyalitasoiseen tietoon voidaan kehittää moniulotteisia biomarkkereita. Näitä voidaan tulevaisuudessa hyödyntää tekoälyn tukemassa yksilöllisessä diagnostiikassa ja hoidon kohdentamisessa. [5]

Viimeaikaiset edistysaskeleet neurokuvantamisessa ja koneoppimisessa ovat avanneet uusia näkymiä glymfaattisen järjestelmän analysointiin. Nykyisessä neurokuvantamisessa multimodaalinen analyysi on muodostunut keskeiseksi menetelmäksi, jonka avulla voidaan yhdistää eri kuvausmenetelmistä saatua tietoa. Tämän datan tehokas analysointi edellyttää kuitenkin kehittyneitä menetelmiä, joilla voidaan käsitellä monimutkaista ja heterogeenista tietoa. [46], [47]

Tekoälyn ja erityisesti koneoppimisen menetelmät ovat avainasemassa multimodaalisen datan analysoinnissa, sillä ne kykenevät käsittelemään suuria ja monimutkaisia tietomassoja sekä löytämään niistä piirteitä, joita perinteiset analyysimenetelmät eivät kykene havaitsemaan. Boutinaud ym. (2021) demonstroivat tätä omassa tutkimuksessaan, jossa he kehittivät syväoppimiseen perustuvan algoritmin perivaskulaaristen tilojen automaattiseen segmentointiin. [48] Lisäksi multimodaaliset koneoppimismallit tarjoavat keinoja epävarmuuden hallintaan ja parantavat mallin kykyä sietää vaihtelua, mikä on erityisen tärkeää kliinisessä kontekstissa. Tämä avaa uusia mahdollisuuksia yksilöllisten biomarkkereiden löytämiseen, jotka voisivat tukea personoitua lääketiedettä ja varhaista diagnoosia. [46], [47]

Koneoppimisen algoritmit voivat analysoida eri datatyyppejä yhdistämällä neurokuvantamisen, genetiikan ja kliinisten muuttujien tiedot. Tällöin voidaan muodostaa yksilöllisiä biomarkkereita ja löytää potilasryhmiä, jotka jakavat samankaltaisia patofysiologisia piirteitä. [47] Erityisesti syvät neuroverkot kykenevät oppimaan relevantteja piirteitä eri modaaliteeteista ja yhdistämään ne kokonaisvaltaiseksi malliksi, mikä mahdollistaa entistä luotettavamman segmentoinnin ja kvantifoinnin. Esimerkiksi Boutinaud ym. (2021) hyödynsivät 3T-MRI-dataa U-Net-arkkitehtuurin ja autoenkooderin yhdistelmällä, mikä mahdollisti perivaskulaaristen tilojen erottelun eri aivoalueilla. [48]

4.3 Varhaiset glymfaattiset muutokset

Varhaisten glymfaattisten muutosten tunnistaminen ennen kliinisten oireiden ilmaantumista tarjoaa mahdollisuuden sairauksien ennakkointiin ja aikaisempaan interventioon. [1], [28] Tekoälyn avulla voidaan analysoida suuria kuvadata-aineistoja ja löytää ennakoivia kuvioita, jotka jäävät ihmistulkinnalta huomaamatta [48]. Näin tekoäly tukee varhaisten muutosten automaattista havaitsemista ja voi parantaa enustemalleja.

4.3.1 ALPS-indeksi ja DCE-MRI ennen kliinisiä oireita

Useat tutkimukset viittaavat siihen, että ALPS-indeksissä voi esiintyä hienovaraisia muutoksia jo ennen kliinisten oireiden ilmenemistä esimerkiksi Alzheimerin taudin varhaisvaiheessa. [49] Tällainen varhainen biomarkkeri voisi auttaa potilasryhmien riskinarvioinnissa ja seurannassa. Puolestaan pitkittäisissä tutkimuksissa ALPS-indeksin arvot voivat muuttua hitaasti mutta systemaattisesti. ALPS-indeksin tulkinnassa on haasteita liittyen sen herkkyyteen ja spesifisyyteen, ja se voi olla altis myös muille aivojen mikroympäristön muutoksille. [5], [28] Lisäksi perivaskulaaristen tilojen anatominen heterogeenisyys vaikeuttaa vertailtavuutta eri potilasryhmien välillä. [35], [47]

Dynaaminen kontrastiatteinhajainen MRI on toinen keino tutkia glymfaattista toimintaa erityisesti aivojen nestekierron dynamiikkaa ja veriaivoesteen läpäisevyyttä. [22] Aikaisessa vaiheissa DCE-MRI:llä havaittu diffuusion hidastuminen saattaa ennakoida neurodegeneratiivisten prosessien alkua. [28], [46] Tämä voi toimia varhaisena biomarkkerina esimerkiksi Alzheimerin taudin yhteydessä. Kuitenkaan teknisten haasteiden vuoksi DCE-MRI ei ole vielä vakiintunut laajamittaiseksi työkaluksi glymfaattisen kierron arvioinnissa. [22], [46]

4.3.2 Tekoälyavusteinen varhaismuutosten tunnistus

Automatisoidut koneoppimis- ja syväoppimismenetelmät mahdollistavat hienovaraisten kuvamuutosten havaitsemisen, joita ihmisanalyttikko ei helposti tunnista. Esimerkiksi konvoluutioneuroverkot kykenevät tunnistamaan pieniä muutoksia perivaskulaaristen tilojen muodossa ja laajuudessa. [46], [47] Neuroverkkopohjaiset algoritmit voivat puolestaan löytää DTI- ja DCE-MRI-kuvista varhaisia muutoksia glymfaattisessa järjestelmässä ja tarjota automaattisia varoituksia klinikoille. Tekoälyn käyttö voi myös tehostaa pitkittäisseurantaa, kun mallinnetaan normaalia vaihtelua ja erotetaan se patologiasta. [46], [48]

Syväoppimismallit voivat havaita kuvissa piileviä kuvioita, jotka korreloivat varhaisiin glymfaattisiin toimintahäiriöihin. Mallit mahdollistavat esimerkiksi automaattisen seulonnan kehittämisen. Huang ja Shu (2025) korostavat tekoälyn kykyä integroida multimodaalisia tietolähteitä yksilöllisten riskiprofiilien tuottamiseksi. Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että tekoälyn avulla saavutetaan parempi erotuskyky varhaisissa sairausvaiheissa kuin perinteisillä menetelmillä. [46], [47]

Käytännössä tekoäly voi mahdollistaa myös terveiden yksilöiden seulonnan ja varhaisen riskiluokituksen. Haasteena on kuitenkin tarve laajalle ja monipuoliselle koulutusmateriaalille sekä mallien yleistettävyydelle eri laitteistoihin ja potilasryhmiin. [48] Lisäksi tekoälymallien rajallinen läpinäkyvyys asettaa vaatimuksia niiden tuottamien tulosten selitettävyydelle ja luotettavuudelle kliinisessä käytössä..

4.4 Tutkimuksen haasteet ja tekniset rajoitukset

Neurokuvantamisen menetelmien käytössä on edelleen merkittäviä teknisiä, menetelmällisiä ja soveltuvuuteen liittyviä rajoitteita. Nämä haasteet eivät ole pelkästään laitteistollisia, vaan ulottuvat myös datan tulkintaan, standardointiin ja kliiniseen sovellettavuuteen.

Nykyiset menetelmät ovat vielä vahvasti tutkimuslähtöisiä ja niiden soveltaminen potilastyöhön vaatii monella tasolla vakiintuneempaa infrastruktuuria. Vaikka ALPS-indeksi on lupaava parametri glymfaattisen toiminnan kvantifioimiseksi, sen mittaamiseen liittyvä vaihtelu ja ROI-pohjaisen arvioinnin subjektiivisuus heikentävät menetelmän luotettavuutta kliinisessä päätöksenteossa [46]. Lisäksi glymfaattinen kierto on altis useille sisäisille ja ulkoisille häiriötekijöille, kuten valve–unisyklille, sydän- ja hengitystaajuuksille sekä pään asennolle, mikä asettaa erityisvaatimuksia mittausten ajankohdalle ja toistettavuudelle. [8]

Keskeinen haaste on menetelmien diagnostisen tarkkuuden ja ei-invasiivisuuden yhdistäminen. Kliinisessä kontekstissa varjoaineiden käyttö on haasteellinen sekä potilasturvallisuuden että eettisten näkökulmien vuoksi [8], [28]. Myös PET-kuvantaminen vaatii radioaktiivisia merkkiaineita. Merkkiaineet aiheuttavat säteilyaltistusta ja edellyttävät erityisolosuhteita sekä -laitteistoa. Tämä rajoittaa sen käyttöä erityisesti toistuvassa seurannassa tai seulonnoissa. Kontrastiaineettomat menetelmät tarjoavat vaihtoehdon, mutta näiden herkkyys ei vielä yllä saman tasoiseen tarkkuuteen. Tämä asettaa paineita kehittää vähemmän invasiivisia menetelmiä, kuten tekoälyavusteisia MRI-pohjaisia analyyseja [47].

Toinen keskeinen kysymys on uni- ja valvevaiheen vaikutus glymfaattisen toiminnan arviointiin. Glymfaattinen aktiivisuus on tutkitusti suurempaa unen aikana [1], mutta lähes kaikki ihmiskuvantaminen tehdään valveilla olevilla potilailla. Tämä luo metodologisen ristiriidan, joka voi vaikuttaa tulosten luotettavuuteen. Yksi tulevaisuuden ratkaisuvaihtoehto voisi olla pidempikestoinen tai reaaliaikainen mittaus, esimerkiksi 4D-Flow MRI:llä, joka mahdollistaa pidempien ajanjaksojen virtauksen visualisoinnin [5]. Tulevaisuudessa tarvittaisiinkin kehitystä kuvantamistekniikoihin, jotka mahdollistaisivat kuvantamisen uniolosuhteissa tai vähintään tarkemman univaiheiden huomioimisen analyyysissä.

Kuvantamista rajoittaa kierron fysiologian hitaat ja sykliset nestevirtaukset. Vir-

taus voi vaihdella sydämen sykkeen, hengityksen ja unisykliin mukaan, mikä vaatii kuvantamiselta sekä nopeutta että herkkyyttä [8]. Tämä tuo haasteita myös datan tulkintaan. Perinteinen MRI ei aina tavoita näitä hienovaraisia vaihteluita, ja etenkin diffuusiokuvantaminen on altis liikeartefakteille. Tämä korostaa teknisen kehityksen ja automaattisen artefaktikorjauksen tarvetta. [46]

Laitteistokohtaiset erot aiheuttavat vaihtelua havaintojen resoluutiossa ja analysoitavuudessa. Korkean kentän MRI-laitteet ja kehittyneet tekniikat kuten 4D-Flow MRI tai MREG vaativat erityistä osaamista, monimutkaista jälkikäsitelyä ja ovat rajallisesti saatavilla. [4], [46] Samoin PET- ja PET-MRI-laitteistojen korkeat kustannukset rajoittavat niiden laajaa käyttöönottoa [5]. Tulevaisuuden kehityksessä tulisi huomioida paitsi tekninen suorituskyky, myös käytännön kliinisen ympäristön vaatimukset.

Mittausten toistettavuuden ja protokollien puute vaikeuttaa tutkimusten välistä vertailua ja kliinistä käyttöönottoa [46]. Samoin Kreisl ym. (2020) viittaavat neuroinflammaation kuvantamisen yhteydessä siihen, kuinka erilaiset in vivo ja in vitro -menetelmät tuottavat ristiriitaisia tuloksia. Tämä viittaa laajempaan ongelmaan keskushermoston kuvantamisessa, jossa mittausprosessin standardointi on edelleen keskeneräistä niin teknisesti kuin biologisesti. [50] Tekoälypohjaiset automaatiomenetelmät voivat tarjota ratkaisun mittauksen objektiivistamiseen, mutta nämä teknologiat vaativat vielä validointia suurilla aineistoilla [47].

Haasteiden voittaminen vaatii laajempaa kansainvälistä yhteistyötä, yhteisten standardien kehittämistä, avoimia tietoaaineistoja ja koneoppimismallien läpinäkyvyyttä [47]. Sekä invasiivisuuden että mittauksen tarkkuuden kompromissit on tunnistettava, ja tulevaisuuden tutkimuksen on pyrittävä yhdistämään turvallisuus, toistettavuus ja informatiivisuus. Kuvantamisen tulevaisuutta määrittelee todennäköisesti multimodaalinen, tekoälyavusteinen analyysi, joka sovittaa potilastiedon, kuvantamistekniikat ja patologisen kontekstin yhteen kliinisesti hyödylliseen muotoon.

5 Pohdinta ja tulevaisuudennäkymät

Glymfaattisen kierron tutkimus on edennyt viime vuosina merkittävästi, ja kuvantamisteknologian kehitys on mahdollistanut yhä tarkempien havaintojen tekemisen. Tässä luvussa pohditaan, miten neurokuvantamismenetelmät voisivat kehittyä neurodegeneratiivisten sairauksien seurannassa ja mihin muuhun glymfaattisen kierron tutkimus luo mahdollisuuksia.

Kuvantamisteknologinen potentiaali ei vielä yksinään riitä siihen, että menetelmästä tulisi osa päivittäistä diagnostiikkaa tai hoidon seurantaa. Kuvantamisen hyödyllisyyttä täytyy arvioida suhteessa sen kustannuksiin, käytettävyyteen, eettisyyteen ja potilaslähtöisyyteen. Lisäksi on syytä huomata, että suuri osa havainnoista perustuu eläinmalleihin tai pieniin potilasaineistoihin, joiden yleistettävyys laajempaan väestöön on rajoitettua. [4], [5] Tarvitaan lisää monitieteistä tutkimusta, jossa yhdistyvät biofysiikka, terveysteknologia, neurologia ja laskennallinen analytiikka, jotta glymfaattista kuvantamista voidaan kehittää.

5.1 Uudet kuvantamistekniikat ja -menetelmät

Rajoitukset luovat tarpeen uusien, teknisesti tarkempien ja kliinisesti skaalautuvampien kuvantamisratkaisujen kehittämiseksi. Kehitteillä on useita uusia menetelmiä, jotka voivat ratkaista monia teknisistä ja kliinisistä haasteista. Tulevaisuuden teknologiat voivat mahdollistaa paremman ajallisen ja paikallisen resoluution sekä aiempaa tarkemman glymfaattisen toiminnan arvioinnin. Uusien menetelmien ar-

viointi tulisi kuitenkin perustua niiden tekniseen realistisuuteen, toistettavuuteen ja skaalautuvuuteen.

Viime vuosina on kehitetty useita kehittyneitä MRI-pohjaisia menetelmiä, jotka laajentavat mahdollisuuksia nestevirtauksen ja aivokudoksen mekaanisten ominaisuuksien mittaamiseen. Dynaaminen diffuusiopainotteinen kuvantaminen (dynDWI) on yksi lupaavista tekniikoista. DynDWI mahdollistaa ajallisesti muuttuvien diffuusioparametrien havaitsemisen, mikä voi soveltua glymfaattisen virtauksen hienovaraisten muutosten seurantaan erityisesti unen aikana [5]. Koska glymfaattinen toiminta vaihtelee syklistä, tällainen ajallisesti herkistetty kuvantaminen voisi parantaa häiriöiden havaitsemista.

Toinen kiinnostava menetelmä on magneettiresonanssielastografia (Magnetic resonance elastography, MRE), joka mittaa kudoksen mekaanista jäykkyyttä ja viskoelastisia ominaisuuksia. Koska glymfaattinen virtaus tapahtuu aivokudoksen sisäisissä rakenteissa ja perivaskulaarituloissa, muutokset kudoksen jäykkyydessä saattavat olla epäsuoria merkkejä glymfaattisen toiminnan heikkenemisestä. MRE on erityisen lupaava, koska se on täysin ei-invasiivinen. [4]

Korkean kenttävoimakkuuden MRI tarjoaa mahdollisuuden visualisoida perivaskulaarisia tiloja entistä tarkemmin [30]. Esimerkiksi EPVS-luokitus voidaan automatisoida neuroverkkopohjaisesti, mikä vähentää ROI-valintaan liittyvää vaihtelua ja tekee segmentoinnista toistettavampaa [46]. Lisäksi uudet tekniikat kuten MREG ja 4D-Flow MRI mahdollistavat CSF-virtausten dynaamisen ja kolmiulotteisen mallinnuksen. MREG:n avulla voidaan tutkia glymfaattisen kierron sykliin liittyvää dynaamista luonnetta ja erityisesti sen yhteyttä verisuoniston pulsatiliteettiin, hengitykseen ja CSF:n vaihteluihin [32]. 4D-Flow kykenee visualisoimaan virtauskenttiä koko aivokudoksessa, jolloin voidaan tunnistaa epäsymmetriset tai epätyypilliset virtauskuviot. [5], [7]

PET-MRI-yhdistelmätekniikka on myös koko ajan kehittyvä hybriditekniikka.

Uusien hybriditeknologioiden rinnalle on noussut myös multimodaaliset mallinnusratkaisut, joissa data ei välttämättä tarvitse olla yhtäaikaisesti kerättyä, vaan yhdistetään jälkikäteen algoritmisesti. Tämä mahdollistaa esimerkiksi aiemmin hankittujen PET- ja MRI-kuvien fuusion, jolloin laitteistovaatimukset ja kuvauskustannukset voidaan minimoida, mutta analytiikan tarkkuus säilyy [47]. Tulevaisuudessa voidaan nähdä myös virtuaalisia PET-lähestymistapoja, joissa syväoppimismallit rekonstruoivat PET:lle tyypillistä aineenvaihduntatietoa MRI-datasta. Tällainen strategia voisi merkittävästi vähentää säteilyaltistusta ja lisätä PET-analyysin saavutettavuutta erityisesti seulonnassa ja varhaisvaiheen diagnostiikassa [4].

Erityisesti syväoppimismallit ovat osoittautuneet tehokkaiksi perivaskulaaritilojen segmentoimisessa [47]. Tekoälymenetelmien potentiaali ei rajoitu pelkästään anatomiseen segmentointiin. Tekoäly voi mahdollistaa jatkuvasti päivittyvän kuvantamisanalytiikan integroinnin sairaaloiden tietojärjestelmiin, jolloin glymfaattisen toiminnan muutokset voitaisiin huomioida osana potilaan kokonaisvaltaista riskinarviointia. Samanaikaisesti on syytä korostaa, että tekoäly ei ole virheetön työkalu. Sen toimintaa ohjaa käytetty koulutusdata. Jos segmentointimalli on koulutettu rajallisella ja yksipuolisella aineistolla, se ei välttämättä toimi luotettavasti. Lisäksi mallin sisäisen logiikan läpinäkymättömyys voi aiheuttaa tulkintaongelmia.

Tulevaisuudessa tekoäly voi kuitenkin toimia keskeisenä integraatiomekanismina, joka yhdistää MRI:n, PET:n ja fysiologisten muuttujien tiedot yhteen päätöksenteon malliin. Tämä mahdollistaisi monimuuttujaisien ennustemallien rakentamisen glymfaattisen järjestelmän toiminnasta ja siihen liittyvistä häiriöistä, joka tarjoaa välineen paitsi sairauksien varhaiseen tunnistamiseen myös yksilöllistettyyn riskinarvioon.

5.2 Tutkimuksen merkitys tulevaisuudessa

Glymfaattisen järjestelmän tutkiminen on avannut uuden suunnan aivojen puhdistusmekanismien ymmärtämisessä ja hyödyntämisessä. Glymfaattisen kierron kuvantaminen on monitahoinen haaste, joka vaatii poikkitieteellistä yhteistyötä neurotieteen, kuvantamisen teknologian, kliinisen lääketieteen ja terveysteknologian välillä. Glymfaattisen järjestelmän tutkimus ei ole ainoastaan neurotieteellisen perustutkimuksen osa-alue, vaan sen ymmärryksellä on potentiaalia muuttaa lääketieteen kokonaisvaltaista lähestymistapaa. Järjestelmän tarkempi tuntemus voi vaikuttaa laajasti niin diagnostiikkaan, hoitomuotoihin kuin sairauksien ennaltaehkäisyyn. Glymfaattisen kierron merkitys ulottuu yksilötasolta kansanterveyteen ja teknologiseen kehitykseen, tehden siitä erityisen relevantin tutkimuskohteen tulevaisuuden lääketieteessä ja tekniikassa.

5.2.1 Kuvantamismenetelmien rooli varhaisdiagnostiikassa

Neurodegeneratiiviset sairaudet alkavat hermosoluissa usein vuosikymmeniä ennen kliinisten oireiden ilmaantumista. Glymfaattisen kierron toimintahäiriöt voivat olla yksi varhaisimmista biomarkkereista, mikä tekee sen mittaamisesta erityisen kiinnostavaa preventiivisen lääketieteen näkökulmasta [1]. DTI-ALPS-indeksin hienovaraiset muutokset tai DCE-MRI:ssä havaittu poikkeava kontrastiaineen leviäminen voivat toimia varhaisina biomarkkereina. Tekoälypohjaiset analyysit voivat edelleen parantaa herkkyyttä ja spesifisyyttä, mahdollistaen riskiryhmien seulonnan ja yksilöllisen seurannan [46], [47].

Riskiryhmien seulonnassa glymfaattinen kuvantaminen voisi tarjota uuden ulottuvuuden ikääntyvillä, uniapneaa sairastavilla tai geneettisesti alttiilla yksilöillä. Tämä mahdollistaisi resurssien tehokkaamman kohdentamisen korkean riskin ryhmiiin, mikä on erityisen tärkeää ikääntyvässä yhteiskunnassa. Glymfaattisen kierron mittaaminen osana riskiryhmien seulontaa edellyttäisi kuitenkin ei-invasiivisia,

toistettavia ja kustannustehokkaita menetelmiä. Tässä yhteydessä dynaaminen ei-invasiivinen MRI, kuten DTI-ALPS, on noussut lupaavaksi vaihtoehdoksi. [20]

Samaan aikaan eettiset näkökulmat korostuvat. Varhaisdiagnostiikan avulla saatettu tieto voi aiheuttaa psykososiaalisia seurauksia, jos hoitokeinoja ei ole tai vaikutukset ovat epäselvät. Tulevaisuudessa kuvapohjaiset biomarkkerit voivat muodostaa osan suurempaa neurodiagnostiikan ekosysteemiä, jossa yhdistetään useita mittareita, kuten neuropsykologisia testejä, genomiikkaa ja unianalyysejä tekoälypohjaisiin arviointimalleihin. Tällainen lähestymistapa edustaa siirtymää kohti ennakoivaa ja yksilöllistettyä neurologiaa.

5.2.2 Kuvantamisanalytiikka terveysteknologian osana

Glymfaattisen kuvantamisanalytiikan tuominen osaksi mobiilisovelluksia tai pilvipohjaisia alustaratkaisuja voisi mahdollistaa kuvantamislöydösten automaattisen vertailun tuhansiin aiempiin tapauksiin. Näin tulevaisuuden terveysteknologiset sovellukset voivat yhdistää useita eri tietoja yhteen käyttöliittymään ja glymfaattisen aktiivisuuden seuranta voisi olla osa kliinistä päätöksentekoa. Tällaiset järjestelmät voisivat integroitua sähköisiin potilastietojärjestelmiin ja tuoda glymfaattisen kieron analytiikan osaksi neurologista rutiinidiagnostiikkaa. [48] Tämän avulla glymfaattisen puhdistumisen tasoa voitaisiin arvioida suhteessa ikäryhmään, uneen ja geneettiseen alttiuteen mahdollistaen yksilöllisen “glymfaattisen profiilin” rakentamisen, mikä tukee preventiivistä lääketiedettä.

Dynaamisen kuvantamisen avulla voidaan seurata myös unihäiriöiden ja muiden elämäntapainterventioiden vaikutuksia glymfaattiseen toimintaan. Glymfaattisen kierron läheinen yhteys uneen ja sen laatuun tarjoaa vahvan perustan terveysteknologian kehitykselle. Uudet teknologiat, kuten unta mittaavat puettavat laitteet ja tekoälyä hyödyntävät kuvantamissovellukset, voivat toimia välineinä glymfaattisen toiminnan arviointiin kotikäytössä. Tällaiset sovellukset mahdollistavat yksilöllisten

riskiprofiilien luomisen ja kohdennetun neuvonnan tai hoidon, minkä seurauksena digitaalinen terveys voi kehittyä entistä henkilökohtaisemmaksi ja ennakoivammaksi. Lisäksi glymfaattista kiertoa mittaavat teknologiat voivat luoda uudenlaisen mittariston aivohyvinvoinnille, jolla voi olla suuri merkitys niin yksilön terveydelle kuin laajemmalle terveydenhuollon järjestelmälle.

5.2.3 Glymfaattinen kierto lääkekehityksen näkökulmasta

Lääkekehityksen näkökulmasta glymfaattinen järjestelmä tarjoaa innovatiivisia mahdollisuuksia. Koska järjestelmä mahdollistaa aivo-selkäydinnesteen ja kudoksen välisen aineensiirron, se tarjoaa vaihtoehtoisen reitin keskushermostoon. Tämän ansiosta voidaan osittain ohittaa veri-aivoeste, joka on pitkään rajoittanut keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden tehokasta käyttöä. Intratekaalisesti annettavat lääkkeet voivat levitä tehokkaammin aivokudokseen glymfaattisen kierron mukana, mikä mahdollistaa tarkemman annostelun ja paremman hoitovasteen. Myös farmakologinen säätely, kuten AQP4-kanaviin vaikuttavien yhdisteiden käyttö, voi avata täysin uusia mahdollisuuksia. [4], [51] Tämä luo uuden tutkimuslinjan, jossa glymfaattista virtausta voidaan paitsi mitata myös muokata farmakologisesti, mahdollistaen kohdennettuja hoitoja useille neurologisille sairauksille.

5.3 Jatkotutkimuksen suositukset

Glymfaattisen järjestelmän tutkimus yhdistää neurotieteen, biofysiikan, kuvantamisen, tekoälyn, immunologian ja terveysteknologian, mikä mahdollistaa uusien tutkimusverkostojen ja koulutusohjelmien syntymisen. Tämä voi puolestaan lisätä tutkimusrahoituksen saatavuutta ja edistää tutkimustiedon siirtymistä kliiniseen käyttöön. Tällainen siirtymä ei jää pelkästään sairaalaympäristöön, vaan voi ulottua kuluttajalähtöisiin sovelluksiin.

Aiheesta on tehtävä jatkotutkimusta, jonka tulisi keskittyä myös laajemmin glymfaattisen järjestelmän ja sen eri komponenttien vuorovaikutuksiin. [2] Lisäksi tarvitaan pitkittäistutkimuksia, jotka seuraavat glymfaattisen toiminnan muutoksia vuosien mittaan ja yhdistävät niitä sairastumisriskiin tai kognitiiviseen suorituskykyyn.

- 1. Standardointi ja validointi:** Tarvitaan yhtenäisiä protokollia ja pitkäaikaisia potilastutkimuksia, jotka edellyttävät teknistä validointia.
- 2. Kliininen integrointi:** Glymfaattisen toiminnan mittaaminen voisi olla osa rutiinidiagnostiikkaa. Tämän edellytyksenä ovat toimivat mittarit, jotka integroituvat potilastietojärjestelmiin.
- 3. Uudet lääkeannostelustrategiat:** Glymfaattisen reitin kautta tapahtuva lääkeannostelu tarjoaa mahdollisuuden ohittaa veri-aivoeste ja tehostaa lääkkeiden aivovaikutuksia. Tutkimusta tarvitaan glymfaattista kuljetusta hyödyntävien lääkeaineiden kehittämiseksi, erityisesti soveltuvista lääkemolekyyleistä ja annostelustrategioista. [4], [52]
- 4. Monimodaalinen neurokuvantaminen ja tekoäly:** Tekoäly voi yhdistää eri kuvausmenetelmien dataa, helpottaa biomarkkereiden tunnistusta ja tukea kliinisiä päätöksiä. Huang ja Shu (2025) korostavat tarvetta sekä laskennallisille infrastruktuureille että avoimille tietokannoille, joiden avulla voidaan rakentaa luotettavia koneoppimismalleja kliiniseen käyttöön. [47]

Glymfaattisen kierron kuvantaminen edustaa monitieteellistä rajapintaa, jossa fysiologia, teknologia ja kliininen käytäntö kohtaavat. Sen tutkiminen tarjoaa mahdollisuuksia paitsi parantaa neurodegeneratiivisten sairauksien hallintaa, myös kehittää täysin uusia hoitomuotoja, jotka kohdistuvat aivojen puhdistusjärjestelmään. Tämä edellyttää kuitenkin jatkuvaa teknologista innovointia, kliinistä tutkimusta ja eettistä pohdintaa, jotta menetelmät voivat integroitua osaksi jokapäiväistä lääketieteellistä toimintaa.

6 Yhteenveto

Tutkielmassa tarkasteltiin glymfaattisen kierron mittaamista teknisin neurokuvantamismenetelmin, painottuen erityisesti MRI:hin ja PET:iin. Glymfaattinen järjestelmä on keskeinen aivojen puhdistus- ja homeostaasimekanismi, ja sen toimintahäiriöt on liitetty useisiin neurodegeneratiivisiin sairauksiin. Näiden sairauksien ennaltaehkäisy, varhainen diagnosointi ja hoidon seuranta edellyttävät tarkkaa ymmärrystä glymfaattisen toiminnan häiriöistä, mikä tekee tutkimusalueesta sekä kliinisesti että tutkimuksellisesti merkittävän. Samaan aikaan kehittyneet kuvantamistekniikat mahdollistavat järjestelmän ei-invasiivisen ja kvantitatiivisen tutkimuksen in vivo.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, (TK1) voidaanko glymfaattista kiertoa tutkia kuvantamismenetelmillä, (TK2) millaisia häiriöitä kuvantamisella voidaan havaita, ja (TK3) onko menetelmillä potentiaalia neurodegeneratiivisten sairauksien ennakkoinnissa.

Glymfaattista kiertoa voidaan kuvantaa useilla teknologioilla (TK1). MRI-pohjaiset menetelmät, kuten DTI ja erityisesti ALPS-indeksi, mahdollistavat veden diffuusion arvioinnin perivaskulaarisissa tiloissa. PC-MRI soveltuu CSF-virtauksen pulsatiliteetin mittaamiseen, ja DCE-MRI:n avulla voidaan seurata kontrastiaineen etenemistä. PET täydentää MRI:tä tarjoamalla molekyyli-tason tietoa esimerkiksi amyloidi- ja tau-proteiinien kertymisestä. Menetelmiä rajoittavat esimerkiksi standardoinnin puute, liikeherkkyys, laitteistojen saatavuus sekä PET:n kohdalla säteilyaltistus ja korkeat kustannukset.

Menetelmillä voidaan tunnistaa glymfaattisen toiminnan häiriöitä eri sairauksissa (TK2) ja kuvantaminen mahdollistaa neurodegeneratiivisten sairauksien ennakoinnin (TK3). Esimerkiksi Alzheimerin taudissa ALPS-indeksi on alentunut ja PET-kuvissa näkyy proteiinikertymiä jo ennen kliinisiä oireita. Samankaltaisia muutoksia on raportoitu Parkinsonin taudin ja PSP:n yhteydessä. iNPH-potilailla esiintyy puolestaan epänormaalia CSF-pulsatiliteettia ja hidastunutta kontrastin puhdistumista, mikä viittaa kierron mekaaniseen tai toiminnalliseen häiriöön. Varhaiset kuvantamismuutokset, kuten ALPS-indeksin hienovarainen lasku tai poikkeava kontrastiaineen leviämismalli DCE-MRI:ssä, voivat toimia mahdollisina biomarkkereina, ja tekoälypohjaiset analyysityökalut voivat tukea seuranta ja suurten aineistojen käsittelyä.

Tutkielma perustui systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen, joten sen rajoitteena on empiirisen aineiston ja kliinisen datan puuttuminen sekä riippuvuus olemassa olevasta tutkimuskirjallisuudesta. Lisäksi monien käytettyjen tutkimusten otoskoot olivat pieniä tai perustuivat eläinmalleihin, mikä voi rajoittaa löydösten suoraa yleistettävyyttä ihmisiin. Näistä rajoitteista huolimatta tutkielma antaa kattavan kuvan glymfaattisen kierron kuvantamisen nykytilasta ja kehityssuunnista.

Yhteenvetona voidaan todeta, että MRI- ja PET-menetelmät mahdollistavat glymfaattisen kierron tehokkaan ja monipuolisen kuvantamisen. Näiden teknologioiden avulla voidaan paitsi tunnistaa häiriöitä, myös ennakoida neurologisia sairauksia ennen kliinisiä ilmenemismuotoja. Glymfaattisen kierron tutkimuksen teknologinen kehitys, erityisesti multimodaalisten ja tekoälypohjaisten menetelmien osalta, tukee tulevaisuudessa sekä diagnostiikkaa että yksilöllistettyä hoidon suunnittelua. Tutkielma luo perustan jatkotutkimukselle, jossa voidaan kehittää standardeja, mittareita ja tarkempia diagnostisia algoritmeja glymfaattisen toiminnan arviointiin.

Lähdeluettelo

- [1] J. J. Iliff, M. Wang, D. M. Zeppenfeld et al., "Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain", *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, vol. 33, nro 46, 2013. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013.
- [2] T. Bohr, P. G. Hjorth, S. C. Holst et al., "The glymphatic system: Current understanding and modeling", *ISCIENCE*, vol. 25, nro 9, 2022. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104987.
- [3] M. K. Rasmussen, H. Mestre ja M. Nedergaard, "The glymphatic pathway in neurological disorders", *LANCET NEUROLOGY*, vol. 17, nro 11, 2018. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
- [4] G. Li, Y. Cao, X. Tang, J. Huang, L. Cai ja L. Zhou, "The meningeal lymphatic vessels and the glymphatic system: Potential therapeutic targets in neurological disorders", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 42, nro 8, 2022. DOI: 10.1177/0271678X221098145.
- [5] H. Benveniste, H. Lee, B. Ozturk et al., "Glymphatic Cerebrospinal fluid and solute transport quantified by MRI and PET imaging", *Neuroscience*, vol. 474, 2021. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.11.014.
- [6] T. Taoka, R. Ito, R. Nakamichi, T. Nakane, H. Kawai ja S. Naganawa, "Diffusion Tensor Image Analysis ALong the Perivascular Space (DTI-ALPS): Re-

- visiting the Meaning and Significance of the Method”, *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, vol. 23, nro 3, 2024. DOI: 10.2463/mrms.rev.2023-0175.
- [7] H. Lee, R.-E. Yoo ja S. H. Choi, ”Glymphatic Magnetic Resonance Imaging: Part I—Methodologies for Evaluation of the Glymphatic System”, *Investigative Magnetic Resonance Imaging*, vol. 27, nro 4, 2023. DOI: 10.13104/imri.2023.0031.
- [8] M. K. Lee, S. J. Cho, Y. J. Bae ja J.-M. Kim, ”MRI-Based Demonstration of the Normal Glymphatic System in a Human Population: A Systematic Review”, *Frontiers in Neurology*, vol. 13, 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.827398.
- [9] L. N. Telano ja S. Baker, ”Physiology, Cerebral Spinal Fluid”, teoksessa *StatPearls*, StatPearls Publishing, 2025. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519007/> (viitattu 29.03.2025).
- [10] J. Ungvarsky, *Interstitial Fluid / EBSCO Research Starters*, 2024. url: <https://www.ebsco.com/research-starters/science/interstitial-fluid> (viitattu 29.03.2025).
- [11] L. M. Hablitz ja M. Nedergaard, ”The glymphatic system”, *Current Biology*, vol. 31, nro 20, 2021. DOI: 10.1016/j.cub.2021.08.026.
- [12] T. Shulyatnikova ja M. R. Hayden, ”Why Are Perivascular Spaces Important?”, *Medicina*, vol. 59, nro 5, 2023. DOI: 10.3390/medicina59050917.
- [13] N. Agarwal, L. D. Lewis, L. Hirschler et al., ”Current Understanding of the Anatomy, Physiology, and Magnetic Resonance Imaging of Neurofluids: Update From the 2022 “ISMRM Imaging Neurofluids Study group” Workshop in Rome”, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 59, nro 2, 2024. DOI: 10.1002/jmri.28759.

- [14] L. M. Hablitz ja M. Nedergaard, "The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology", *The Journal of Neuroscience*, vol. 41, nro 37, 2021. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021.
- [15] M. Nedergaard ja S. A. Goldman, "Glymphatic failure as a final common pathway to dementia", *Science (New York, N.Y.)*, vol. 370, nro 6512, 2020. DOI: 10.1126/science.abb8739.
- [16] E. Shokri-Kojori, G.-J. Wang, C. E. Wiers et al., "-Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 115, nro 17, 2018. DOI: 10.1073/pnas.1721694115.
- [17] D. J. Wang, J. Hua, D. Cao ja M.-L. Ho, "Neurofluids and the glymphatic system: anatomy, physiology, and imaging", *The British Journal of Radiology*, vol. 96, nro 1151, 2023. DOI: 10.1259/bjr.20230016.
- [18] J. Prasuhn, J. Xu, J. Hua, P. van Zijl ja L. Knutsson, "Exploring neurodegenerative disorders using advanced magnetic resonance imaging of the glymphatic system", *Frontiers in Psychiatry*, vol. 15, 2024. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1368489.
- [19] Y. Qin, R. He, J. Chen et al., "Neuroimaging uncovers distinct relationships of glymphatic dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease", *Journal of Neurology*, vol. 270, nro 5, 2023. DOI: 10.1007/s00415-023-11594-5.
- [20] T. Taoka ja S. Naganawa, "Glymphatic imaging using MRI", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 51, nro 1, 2020. DOI: 10.1002/jmri.26892.
- [21] S. Naganawa, T. Taoka, R. Ito ja M. Kawamura, "The Glymphatic System in Humans: Investigations With Magnetic Resonance Imaging", *Investigative Radiology*, vol. 59, nro 1, 2024. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000969.

- [22] G. Ringstad, L. M. Valnes, A. M. Dale et al., "Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI", *JCI Insight*, vol. 3, nro 13, 2018. DOI: 10.1172/jci.insight.121537.
- [23] R. Brown, Y.-N. Cheng, E. Haacke, M. Thompson ja Venkatesan, *Magnetic Resonance Imaging : Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, Incorporated, Newark, 2014.
- [24] R. Blanco Sequeiros, S. Koskinen, H. J. Aronen, N. Lundbom, R. Vanninen ja O. Tervonen, *Kliininen radiologia*. Duodecim, kustannusosakeyhtiö, 2017.
- [25] D. Boito, *Diffusion MRI with Generalised Gradient Waveforms: Methods, Models, and Neuroimaging Applications*. Linkopings Universitet, 2024.
- [26] M. F. Bear, B. W. Connors ja M. A. Paradiso, *Neuroscience: exploring the brain (Enhanced fourth edition)*. Jones & Bartlett Learning, 2016.
- [27] I. C. M. Verheggen, W. M. Freeze, J. J. A. de Jong et al., "Application of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of blood-cerebrospinal fluid barrier integrity", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 127, 2021. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.025.
- [28] T. Taoka, R. Ito, R. Nakamichi et al., "Reproducibility of diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) for evaluating interstitial fluid diffusivity and glymphatic function: CHanges in Alps index on Multiple conditiON acqulsition eXperiment (CHAMONIX) study", *Japanese Journal of Radiology*, vol. 40, nro 2, 2022. DOI: 10.1007/s11604-021-01187-5.
- [29] P. K. Eide, A. Lashkarivand, Å. A. Hagen-Kersten et al., "Intrathecal Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cerebrospinal Fluid Dynamics and Glymphatic Enhancement in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus", *Frontiers in Neurology*, vol. 13, 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.857328.

- [30] K. Uğurbil, "Magnetic Resonance Imaging at Ultrahigh Fields", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, nro 5, 2014. DOI: 10.1109/TBME.2014.2313619.
- [31] A. M. Wright, Y.-C. Wu, L. Feng ja Q. Wen, "Diffusion magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid dynamics: Current techniques and future advancements", *NMR in biomedicine*, vol. 37, nro 9, 2024. DOI: 10.1002/nbm.5162.
- [32] V. Kiviniemi, X. Wang, V. Korhonen et al., "Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity - Glymphatic pulsation mechanisms?", *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 36, nro 6, 2016. DOI: 10.1177/0271678X15622047.
- [33] S.-Y. Huang, Y.-R. Zhang, Y. Guo et al., "Glymphatic system dysfunction predicts amyloid deposition, neurodegeneration, and clinical progression in Alzheimer's disease", *Alzheimer's & Dementia*, vol. 20, nro 5, 2024. DOI: 10.1002/alz.13789.
- [34] S. R. Cherry, J. A. Sorenson ja M. E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)*. W.B. Saunders, 2012.
- [35] H. Okazawa, M. Nogami, S. Ishida et al., "PET/MRI multimodality imaging to evaluate changes in glymphatic system function and biomarkers of Alzheimer's disease", *Scientific Reports*, vol. 14, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-62806-5.
- [36] F. Jiao, Q. Wang, J. Zhong et al., "Relationships Between Glymphatic System Activity and Tau Burden, Dopaminergic Impairment, Abnormal Glucose Metabolism in Progressive Supranuclear Palsy", *CNS Neuroscience & Therapeutics*, vol. 31, nro 2, 2025. DOI: 10.1111/cns.70284.

- [37] T. Costa, J. Manuello, E. Premi et al., "Evaluating the robustness of DTI-ALPS in clinical context: a meta-analytic parallel on Alzheimer's and Parkinson's diseases", *Scientific Reports*, vol. 14, nro 1, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-78132-9.
- [38] X. Ma, S. Li, C. Li et al., "Diffusion Tensor Imaging Along the Perivascular Space Index in Different Stages of Parkinson's Disease", *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 13, 2021. DOI: 10.3389/fnagi.2021.773951.
- [39] O. Clark, A. Delgado-Sanchez, N. Cullell, S. A. L. Correa, J. Krupinski ja N. Ray, "Diffusion tensor imaging analysis along the perivascular space in the UK biobank", *Sleep Medicine*, vol. 119, 2024. DOI: 10.1016/j.sleep.2024.05.007.
- [40] C. Georgiopoulos, A. Werlin, S. Lasic et al., "Diffusion tensor imaging along the perivascular space: the bias from crossing fibres", *Brain Communications*, vol. 6, nro 6, 2024. DOI: 10.1093/braincomms/fcae421.
- [41] E. D. Boyd, J. Kaur, G. Ding, M. Chopp ja Q. Jiang, "Clinical magnetic resonance imaging evaluation of glymphatic function", *NMR in Biomedicine*, vol. 37, nro 8, 2024. DOI: 10.1002/nbm.5132.
- [42] J. M. Klostranec, D. Vucevic, K. D. Bhatia et al., "Current Concepts in Intracranial Interstitial Fluid Transport and the Glymphatic System: Part II—Imaging Techniques and Clinical Applications", *Radiology*, vol. 301, nro 3, 2021. DOI: 10.1148/radiol.2021204088.
- [43] J. J. Schubert, M. Veronese, L. Marchitelli et al., "Dynamic 11C-PiB PET Shows Cerebrospinal Fluid Flow Alterations in Alzheimer Disease and Multiple Sclerosis", *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 60, nro 10, 2019. DOI: 10.2967/jnumed.118.223834.

- [44] M. Fujita, M. Kobayashi, M. Ikawa et al., "Comparison of four ^{11}C -labeled PET ligands to quantify translocator protein 18kDa (TSPO) in human brain: (R)-PK11195, PBR28, DPA-713, and ER176—based on recent publications that measured specific-to-non-displaceable ratios", *EJNMMI Research*, vol. 7, nro 1, 2017. DOI: 10.1186/s13550-017-0334-8.
- [45] M. J. de Leon, Y. Li, N. Okamura et al., "Cerebrospinal Fluid Clearance in Alzheimer Disease Measured with Dynamic PET", *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 58, nro 9, 2017. DOI: 10.2967/jnumed.116.187211.
- [46] W. Pham, M. Lynch, G. Spitz et al., "A critical guide to the automated quantification of perivascular spaces in magnetic resonance imaging", *Frontiers in Neuroscience*, vol. 16, 2022. DOI: 10.3389/fnins.2022.1021311.
- [47] W. Huang ja N. Shu, "AI-powered integration of multimodal imaging in precision medicine for neuropsychiatric disorders", *Cell Reports Medicine*, vol. 6, nro 5, 2025. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102132.
- [48] P. Boutinaud, A. Tsuchida, A. Laurent et al., "3D Segmentation of Perivascular Spaces on T1-Weighted 3 Tesla MR Images With a Convolutional Autoencoder and a U-Shaped Neural Network", *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 15, 2021. DOI: 10.3389/fninf.2021.641600.
- [49] L. Zhou, T. D. Nguyen, G. C. Chiang et al., "Brain glymphatic fluid mapping in Alzheimer's disease: a human MRI and PET study", *Brain Communications*, vol. 7, nro 3, 2025. DOI: 10.1093/braincomms/fcaf200.
- [50] W. C. Kreisl, M.-J. Kim, J. M. Coughlin, I. D. Henter, D. R. Owen ja R. B. Innis, "PET Imaging of Neuroinflammation in Neurological Disorders", *The Lancet. Neurology*, vol. 19, nro 11, 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30346-X.

-
- [51] Y. Li, Y. Wang, X. Huang, H. Zhang, Y. Guan ja X. Zhang, "Role of aquaporins in brain water transport and edema", *Frontiers in Neuroscience*, vol. 19, 2025. DOI: 10.3389/fnins.2025.1518967.
- [52] L. Yu, X. Hu, H. Li ja Y. Zhao, "Perivascular Spaces, Glymphatic System and MR", *Frontiers in Neurology*, vol. 13, 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.844938.

Liitteet

A Taulukko

Taulukossa vertaillaan eri kuvantamismenetelmiä niiden ominaisuuksien ja soveltu-
vuuskohteiden perusteella. Taulukko selkeyttää eri kuvantamismenetelmien eroja ja
vahvuuksia sekä tiivistää tutkielman keskeisimpien menetelmien perusteita.

Taulukko .1: Neurokuvantamismenetelmien vertailu glymfaattisen kierron tutkimuksessa

Menetelmä	Ei-invasiivinen	Paikkaresoluutio	Aikaresoluutio	Soveltuvuus	Haasteet/rajoitukset
DTI-ALPS	Kyllä	Korkea (1–2 mm)	Staattinen (Heikko)	Perivaskulaarisen virtauksen arviointi	Artefaktit, ROI-valinta, manuaalisuus
IVIM	Kyllä	Kohtalainen (2–3 mm)	Staattinen (Heikko)	Perfuusion ja kudossdiffuusion erottelu	Vaativa mallinnus, matala SNR
ASL	Kyllä	Kohtalainen (3–4 mm)	Sekunneista minuutteihin (Kohtalainen)	Veriperfuusio ja CSF-vuorovaikutus	Alhainen signaalintarkkuus, Ajoituskriittinen
PC-MRI	Kyllä	Hyvä (2 mm)	Kohtalainen	CSF-virtauksen suunta ja määrä	Kalibrointitarve, kulmaherkkys, kuvausaika
4D-PC MRI	Kyllä	Hyvä (2 mm)	Erittäin dynaaminen (Hyvä)	Kolmiulotteinen CSF-virtauksen mallinnus	Erittäin pitkiä kuvausaikoja, datan koko
MREG	Kyllä	Kohtalainen (3–5 mm)	Erittäin hyvä (100 ms)	Pulsaatioiden vaikutus	Erikoislaitteisto, analysointivaatimukset
CE-MRI	Ei	Hyvä (1–2 mm)	Dynaaminen (Hyvä)	Glymfaattisen reitin anatomisen visualisointi	Kontrastiriskit, invasiivinen, ei kliiniseen käyttöön
7T MRI	Kyllä	Erittäin hyvä (sub-mm)	Staattinen (Kohtalainen)	Mikrostruktuurien ja PVS visualisointi	Saatavuus
PET (staattinen)	Ei	Keskitaso (4–6 mm)	Staattinen (Heikko)	Molekyyli- ja proteiinikertymät	Säteily, saatavuus, ei aikadynamiikka
PET (dynaaminen)	Ei	Keskitaso (4–6 mm)	Dynaaminen (Hyvä)	Merkkiaineen läpivirtaus ja puhdistuminen	Monimutkainen mallinnus, säteily, saatavuus
PET/MRI-hybridi	Ei	Hyvä (MRI 1–2mm, PET 4mm)	Staattinen tai dynaaminen (Hyvä)	Rakenne + metaboliakuvaus samanaikaisesti	Korkea hinta, laitteiston saatavuus