

# **$\beta$ -amyloidi- ja tau-PET-kuvantaminen Alzheimerin taudissa**

Veera Soininen  
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma  
Turun yliopisto  
Biolääketieteen koulutusohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Biolääketieteen laitos  
11.5.2024

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

Kandidutkielma

**Oppiaine:** Biolääketiede

**Tekijä(t):** Veera Soininen

**Otsikko:**  $\beta$ -amyloidi- ja tau-PET-kuvantaminen Alzheimerin taudissa

**Ohjaaja(t):** Professori Ullamari Pesonen

**Sivumäärä:** 20 sivua

**Päivämäärä:** 11.5.2024

Alzheimerin tauti on yleisin dementiaa aiheuttava neurodegeneratiivinen sairaus, ja sitä esiintyy eniten yli 85-vuotiailla. Siihen ei ole parantavaa hoitoa, vaan lääkehoito perustuu taudin alkuvaiheen oireenmukaiseen hoitoon. Se, miksi Alzheimerin tauti syntyy, on osin epäselvää, ja tutkimusta sen selvittämiseksi tehdään yhä. Alzheimerin taudissa ihmisen aivoihin kertyy transmembraaniproteiini  $\beta$ -amyloidipeptideistä koostuvia kertymiä.  $\beta$ -amyloidia kertyy potilaan aivoihin usein jo vuosia ennen kliinisten oireiden ilmenemistä.  $\beta$ -amyloidikertymien havaitseminen ajoissa voisi johtaa Alzheimerin taudin aikaisempaan diagnoosiin ja nopeampaan lääkityksen aloittamiseen, joka voisi hidastaa taudin etenemistä entistä tehokkaammin.  $\beta$ -amyloidikertymien lisäksi Alzheimerin tautia sairastavan aivoihin kertyy hyperfosforyloituneesta tau-proteiinista (engl. tubulin-associated unit) koostuvia liukenemattomia neurofibrilliinikimppuja. Näiden kimppujen muodostuminen johtaa neuronikatoon ja Alzheimerin taudille tyypillisiin kognitiivisiin oireisiin.

Koska Alzheimerin taudissa  $\beta$ -amyloidia kertyy potilaan aivoihin jo ennen kliinisten oireiden esiintymistä, voitaisiin tätä käyttää hyödyksi sairauden diagnosoinnissa. Siksi onkin kehitetty erilaisia  $\beta$ -amyloidispesifisiä PET-merkkiaineita. Ensimmäinen ja eniten tutkittu  $\beta$ -amyloidi-PET-merkkiaine on PIB (engl. Pittsburgh Compound-B), joka on  $^{11}\text{C}$ -leimattu bentsotiatsolianiini johdannainen. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA (engl. Food and Drug Administration) tai Euroopan lääkevirasto EMA (engl. European Medicines Agency) eivät kuitenkaan ole hyväksyneet PIB:ä potilaskäyttöön. FDA ja EMA ovat kuitenkin hyväksyneet kolme  $^{18}\text{F}$ -leimattua  $\beta$ -amyloidi-PET-merkkiainetta potilaskäyttöön: flutemetamol, florbetabeenin ja florbetapiirin. Flutemetamoli on rakenteeltaan PIB:n kaltainen, mutta  $^{11}\text{C}$ -atomin tilalla flutemetamolissa on  $^{18}\text{F}$ -atomi. Florbetabeenin ja florbetapiirin rakenteet ovat toistensa kaltaiset.

$\beta$ -amyloidi-PET-merkkiaineiden lisäksi on kehitetty spesifisiä tau-PET-merkkiaineita Alzheimerin taudin diagnostiikkaan. Tau-PET-merkkiaineiden ajatellaan olevan mahdollisesti hyödyllisiä Alzheimerin taudin ja muiden dementioiden erotusdiagnoosissa. Tällä hetkellä FDA on hyväksynyt yhden tau-PET-merkkiaineen: flortausipiirin. Se ei kuitenkaan ole EMA:n hyväksymä. Flortausipiiri on  $^{18}\text{F}$ -leimattu bentsimidatsolipyrimidiini johdannainen.

Ainakaan vielä pelkkää PET-tutkimusta ei käytetä taudin diagnosoimiseen, vaan kuvantaminen on keino tukea kliinisten oireiden perusteella tehtyä diagnoosia. Kansainvälisen suosituksen mukaan  $\beta$ -amyloidi-PET-kuvantamista voidaan käyttää potilailla, joilla on selittämätön muistisairaus, muistisairaus on alkanut nuorena tai potilaalla on kliinisen kuvan perusteella mahdollinen Alzheimerin tauti. Suomessa tau-PET-tutkimus ei ole kliinisessä käytössä. Tämä aihe on kuitenkin hyvin ajankohtainen, ja ehkä tulevaisuudessa PET-kuvantaminen saa suuremman roolin Alzheimerin taudin diagnostiikassa.

**Asiasanat:** Alzheimerin tauti, PET-kuvantaminen, tau-proteiini,  $\beta$ -amyloidi

## LYHENNELUETTELO

Tau	Tubuliiniin sitoutuva yksikkö (engl. tubulin associated unit)
PET	Positroniemissiotomografia
APP	$\beta$ -amyloidiproteiinin esiaste proteiini (engl. amyloid precursor protein)
A $\beta$ 40	40 aminohappotähteen pituinen $\beta$ -amyloidipeptidi
A $\beta$ 42	42 aminohappotähteen pituinen $\beta$ -amyloidipeptidi
NFT	Neurofibrilliinikimppu (neurofibrillary tangle)
FDA	Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (engl. Food and Drug Administration)
EMA	Euroopan lääkeviraston (engl. European Medicines Agency)
PIB	Pittsburgh Compound-B
ThT	Tioflaviini T
PBB	Pyridinyyli-butadienyli-bentsotiatsoli

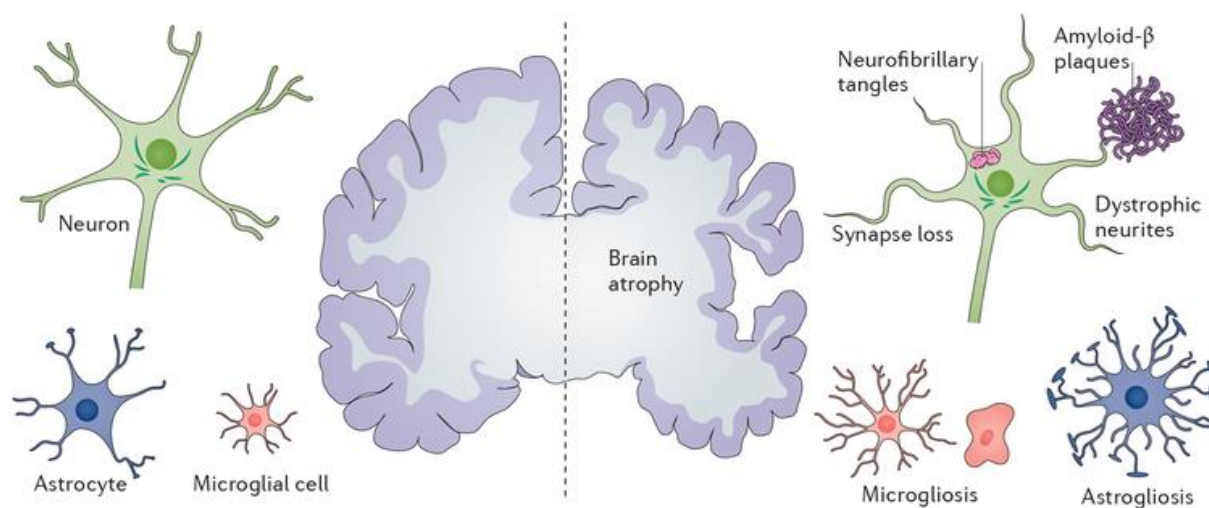
## Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>JOHDANTO</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>ALZHEIMERIN TAUDIN PATOFYSIOLOGIA</b>	<b>8</b>
2.1	$\beta$ -amyloidiproteiini	8
2.2	Tau-proteiini	9
<b>3</b>	<b><math>\beta</math>-AMYLOIDI-PET-MERKKIAINEET</b>	<b>12</b>
3.1	PIB-merkkiaine	14
3.2	SB-13-merkkiaine	15
3.3	Flutemetamoli	16
3.4	Florbetabeeni ja florbetapiiri	17
<b>4</b>	<b>TAU-PET-MERKKIAINEET</b>	<b>19</b>
4.1	[ <sup>11</sup> C]PBB3	20
4.2	THK-yhdisteet	21
4.3	Flortausipiiri	22
<b>5</b>	<b>PET-KUVANTAMISEN HYÖDYT JA HAASTEET ALZHEIMERIN TAUDIN DIAGNOSTIIKASSA</b>	<b>23</b>
5.1	Hyödyt	23
5.2	Haasteet	24
<b>6</b>	<b>YHTEENVETO</b>	<b>25</b>
	<b>LÄHTEET</b>	<b>26</b>

## 1 JOHDANTO

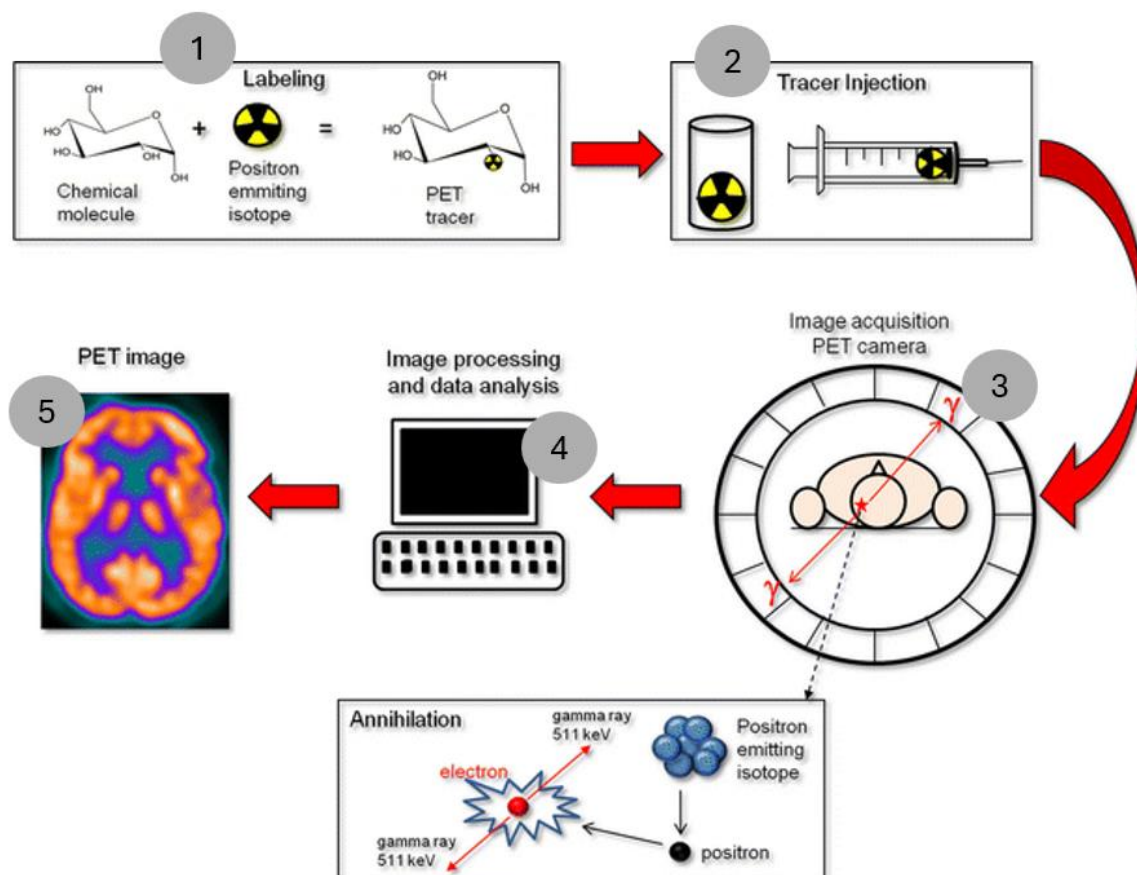
Alzheimerin tauti on yleisin dementiaa aiheuttava sairaus (Scheltens ym., 2021). Dementiasta kärsii maailmanlaajuisesti noin 50 miljoonaa ihmistä, joista noin 70 %:lla on Alzheimerin tauti. Väestön ikääntyessä Alzheimerin taudin odotetaan lisääntyvän ja olevan suurempi ongelma tulevaisuudessa niin potilaille kuin yhteiskunnallekin. Parantavan lääkityksen puute lisää Alzheimerin taudin aiheuttamaa taakkaa (Tatulian, 2022).

Alzheimerin tauti on aivoja rappeuttava sairaus, joka aiheuttaa hermosolujen ja synapsien tuhoutumista ja aivojen surkastumista. Surkastuminen alkaa ohimolohkojen sisäosista leviten muualle aivoihin taudin edetessä (Käypähoito, 2024). Alzheimerin taudin tyypillisiä histopatologisia muutoksia ovat  $\beta$ -amyloidiproteiinin (Gravina ym., 1995) ja tubuliiniin sitoutuvan yksikön (engl. tubulin associated unit, tau) muutokset (Köpke ym., 1993; Tatulian, 2022). Alzheimerin taudin aiheuttamat muutokset on kuvattu kuvassa 1. Muutokset näissä proteiineissa johtavat Alzheimerin taudin tyypillisiin oireisiin, joita ovat episodisen muistin heikkeneminen, tiedonkäsittelyn muutokset ja ongelmat uusien asioiden oppimisessa. Patologiset muutokset aivoissa ilmenevät kuitenkin usein vuosia ennen kliinisten oireiden esiintymistä (Duodecim, 2024).



**Kuva 1. Alzheimerin taudin aiheuttamat muutokset aivoissa.** Vasemmalla kuvassa on esitetty terveet aivot ja oikealla Alzheimerin tautia sairastavan aivot. Alzheimerin taudissa aivoissa esiintyy rappeumaa (engl. brain atrophy), synapsien tuhoutumista (engl. synapse loss), neurofibrilliinikimppuja (engl. neurofibrillary tangles),  $\beta$ -amyloidikertymiä (engl. amyloid- $\beta$  plaques), mikrogliaosia (engl. microgliosis) ja astrogliaosia (engl. astrogliosis). Kuva muokattu lähteestä (Congdon & Sigurdsson, 2018).

Koska Alzheimerin taudin patologia olisi mahdollista havaita jo ennen kliinisten oireiden alkamista, Alzheimerin tauti voitaisiin diagnosoida jo ennen oireiden ilmaantumista. Alzheimerin taudin hyvin tunnettujen histopatologisten muutosten vuoksi on onnistuttu kehittämään  $\beta$ -amyloidi- ja tau-spesifisiä merkkiaineita positroniemissiotomografiakuvantamiseen (PET) (Nakamura ym., 2018; Ossenkoppele ym., 2018). PET-kuvantamisen periaate on esitetty kuvassa 2.



**Kuva 2. PET-kuvantamisen perusteet.** 1) Molekyylin leimaaminen radioaktiivisella atomilla. 2) Merkkiaineen injektio potilaaseen. 3) Kuvaukset PET-kameralla. 4) Kuvan käsittely ja data-analyysi. 5) Valmis PET-kuva. Kuva muokattu lähteestä (de Paula Faria ym., 2014).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää, miten  $\beta$ -amyloidi- ja tau-PET-kuvantaminen on tullut osaksi Alzheimerin taudin diagnostiikkaa, ja millaisia  $\beta$ -amyloidi- ja tau-PET-merkkiaineita on kehitetty. Tarkoituksena oli myös pohtia ja selvittää PET-kuvantamisen hyötyjä ja haasteita Alzheimerin taudin diagnostiikassa.

## 2 ALZHEIMERIN TAUDIN PATOFYSIOLOGIA

Alzheimerin taudin syy on suurelta osalta epäselvää. On kuitenkin vahvaa osoitusta siitä, että Alzheimerin tautia sairastavien aivoihin kertyy  $\beta$ -amyloidiproteiinia ja tau-proteiinista muodostuvia neurofibrilliinikimppuja, mikä aiheuttaa hermosolujen toiminnan häiriintymistä ja neurodegeneraatiota (Gravina ym., 1995; Köpke ym., 1993). Proteiinien kertymisen syytä ei täysin tiedetä. Kuitenkin muun muassa neuroinflammaatio, muutokset verisuonistossa ja ikääntyminen lisäävät Alzheimerin tautia aiheuttavien proteiinien kertymistä (Scheltens ym., 2021). Alzheimerin taudin patofysiologia on esitetty kuvassa 1.

### 2.1 $\beta$ -amyloidiproteiini

$\beta$ -amyloidiproteiini on 4 kDa:n kokoinen peptidi, joka pilkkoutuu suuremmasta  $\beta$ -amyloidiproteiinin esiasteproteiinista (APP, engl. amyloid precursor protein) proteolyttisessä prosessissa. APP on transmembraaniproteiini, jota esiintyy suurimmaksi osaksi hermosoluissa, mutta myös muissa soluissa ja kudoksissa, kuten poikkijuovaisissa lihassoluissa sekä hermolihasliitoksissa (Abramsson ym., 2013). APP:n fysiologista merkitystä ei täysin tunneta (Poeck ym., 2012). Eläinmalleilla on kuitenkin esitetty, että APP olisi osin vastuussa neuronien selviytymisestä ja neuronaalisen kehityksen säätelemisestä (Abramsson ym., 2013).

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että Alzheimerin tautia sairastavien aivoissa kehittyvät  $\beta$ -amyloidikertymiä, jotka muodostuvat  $\beta$ -amyloidipeptideistä. APP:sta pilkkoutuvia  $\beta$ -amyloidipeptidejä on eri kokoisia, yleensä 39–40 aminohappotähteen pituisia, ja  $\beta$ -amyloidin muodostuminen on normaali fysiologinen prosessi. Normaalitapauksessa pilkkoutuvat  $\beta$ -amyloidipeptidit ovat suurelta osalta liukoisia 40 aminohappotähteen pituisia  $\beta$ -amyloidipeptidejä ( $A\beta_{40}$ ). Myös pienempiä määriä 42 aminohappotähteen pituisia  $\beta$ -amyloidipeptidejä ( $A\beta_{42}$ ) ja muita muotoja erittyy solusta solun ulkopuolelle (Gravina ym., 1995; Walsh & Selkoe, 2007).

$A\beta_{42}$ -peptidin on osoitettu muodostavan liukenemattomia kertymiä  $A\beta_{40}$ -peptidiä nopeammin. Alzheimerin taudin periytyvissä muodoissa on  $A\beta_{42}$ -40-suhde kasvaa, joka selittäisi osaltaan periytyvän Alzheimerin taudin aikaisemman alkamisajankohdan (Walsh & Selkoe, 2007). On kuitenkin myös osoitusta siitä, että periytymätöntä muistihäiriötä sairastavilla olisi pienempi plasman  $A\beta_{42}$ -40-suhde kuin kontrolleilla, ja että  $A\beta_{42}$ -40-suhde olisi vielä pienempi potilailla, joilla on diagnosoitu Alzheimerin tauti. Periytymättömässä



Alzheimerin taudissa A $\beta$ 42-40-suhde oli yhdenmukainen aivoselkädinnestemerkkiaineiden antamien tulosten kanssa. Pieni A $\beta$ 42-40-suhde on todettu myös riskitekijäksi dementialle (Pérez-Grijalba ym., 2019).

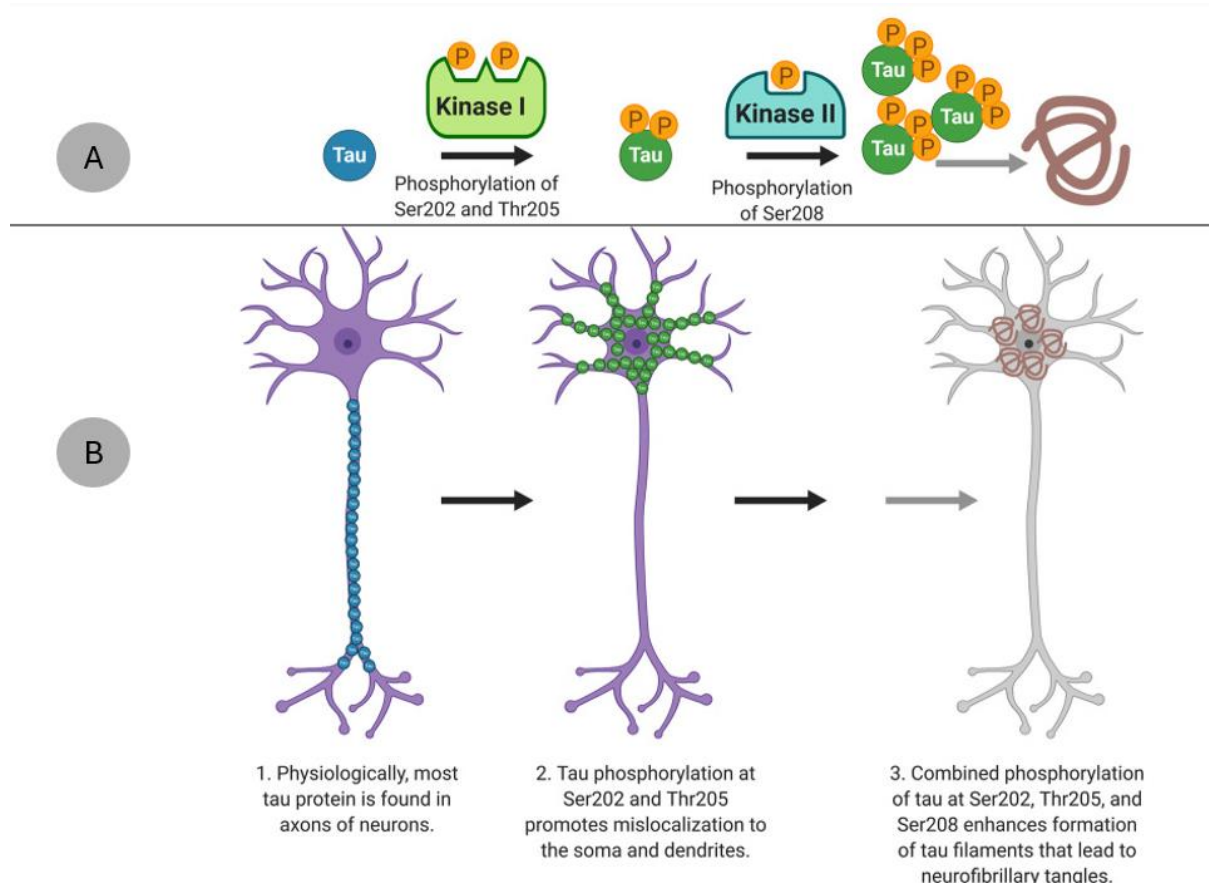
$\beta$ -amyloidin kertymisen on arvioitu olevan hyvin hidasta, ja alkavan jo ennen kliinisten oireiden esiintymistä. On myös osoitettu, että  $\beta$ -amyloidin kertyminen hidastuu Alzheimerin taudin loppuvaiheissa, joissa  $\beta$ -amyloidia on kertynyt aivoihin jo suuria määriä (Gravina ym., 1995).  $\beta$ -amyloidia ei kuitenkaan kerry vain Alzheimerin tautia sairastavien aivoihin, vaan sitä kertyy suuria määriä 20–40 %:lla kognitiivisesti terveilläkin 60–90-vuotiailla (Villemagne ym., 2013). Banaanikarpäsillä tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin kroonisen unettomuuden lisäävän  $\beta$ -amyloidin kertymistä aivoihin (Tabuchi ym., 2015). Samanlaisia löydöksiä unettomuuden vaikutuksesta  $\beta$ -amyloidin kertymiseen on osoitettu myös ihmisillä (Shokri-Kojori ym., 2018). Unettomuus tai vähäinen unen saanti voisi siis olla ainakin osasy syy kognitiivisesti terveiden 60–90-vuotiaiden aivojen  $\beta$ -amyloidikertymien muodostumiselle.

## 2.2 Tau-proteiini

Tubuliiniin sitoutuva yksikkö (engl. tubulin associated unit, tau) on solujen tukirangan proteiini. Tau-proteiinia esiintyy normaalisti erityisesti hermosolujen aksoneissa (kuva 3), ja sen on osoitettu olevan yhteydessä solun mikrotubuluksiin, jotka ovat osa solun tukirankaa (Andorfer ym., 2003). Tau-proteiinilla on tärkeä tehtävä mikroputkien stabiloinnissa, solujen erilaistumisessa ja polarisaatiossa (Cleveland ym., 1977). Tau-proteiinia on myös löydetty oligodendrosyyteistä, ja on osoitusta siitä, että tau on osana normaalia hermosolujen myelinisaatiota (LoPresti ym., 1995).

Alzheimerin taudissa tau on hyperfosforyloituneessa muodossa (Köpke ym., 1993). Hyperfosforyloitumisen mekanismiksi on esitetty ketju eri tau-proteiinin treoniini-aminohappotähteiden (Thr) fosforyloimisesta (engl. interdependence). Yhden treoniini-tähteen fosforyloiminen johtaa toisen treoniini-tähteen fosforyloitumiseen ja niin edelleen. On kuitenkin epäselvää, mikä saa aikaan tällaisen ketjun käynnistymisen. Tämän fosforyloitumisketjun säätelyn ajatellaan olevan mahdollinen lääkevaikutuskohde Alzheimerin taudin hoidossa (Stefanoska ym., 2022).

Alzheimerin taudissa ja muissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa tau-proteiinin on osoitettu siirtyvän neuronien aksoneista niiden soomaasiin ja dendriitteihin (Andorfer ym., 2003). Kuten kuvassa 3 näkyy, normaalisti tau-proteiinia esiintyy solun aksonissa. Tau-proteiinin tiettyjen seriini (Ser)- ja treoniiniamino happojen (Ser202 ja Thr205) fosforylaatio saa sen siirtymään aksonista solun soomaan ja dendriitteihin. Treoniiniamino happotähteiden fosforyloitumisen lisäksi siis myös tiettyjen seriiniamino happotähteiden fosforyloitumisella on rooli tau-proteiinin kertymisessä (kuva 3) (Xia ym., 2020).



**Kuva 3. Tau-proteiinin hyperfosforylaatio johtaa muutoksiin sen esiintymisessä neuroneissa.** A) Tau-proteiinin tiettyjen seriiniamino happojen (Ser202 ja Ser208) sekä treoniiniamino hapon (Thr205) fosforyloituminen (engl. phosphorylation) johtaa tau-proteiinin hyperfosforyloitumiseen Alzheimerin taudissa. Fosforyloituminen tapahtuu kahden eri kinaasin (engl. kinase) (I ja II) välityksellä. B) 1. Fysiologisesti suurin osa tau-proteiinista esiintyy neuronien aksoneissa. 2. Tau-proteiinin Ser202:n ja Thr205:n fosforylaatio saa aikaan sen siirtymisen neuronin soomaan ja dendriitteihin. 3. Yhdessä Ser202:n, Thr205:n ja Ser208:n fosforylaatio edistää neurofibrilliinikimppujen muodostumista. Kuva muokattu lähteestä (Xia ym., 2020).

Hyperfosforyloitunut tau-proteiini on yhteydessä liukenemattomien neurofibrilliinikimppujen (neurofibrillary tangle, NFT) muodostumiseen. NFT:iden muodostuminen johtaa neuronikatoon ja neurodegeneraatiolle tyypillisiin kognitiivisiin oireisiin. Useita tau-proteiinin mutaatioita on löydetty, ja niiden on osoitettu olevan yhteydessä moniin neurodegeneratiivisiin

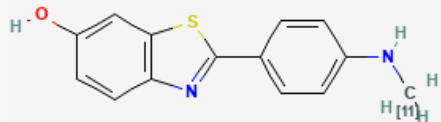
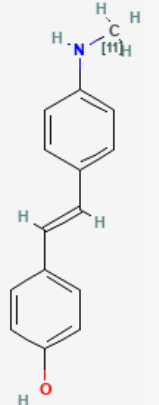
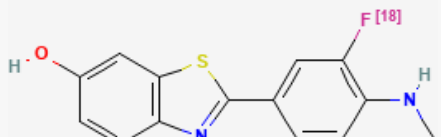
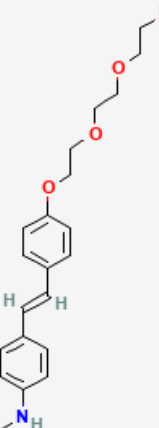
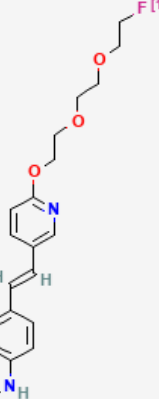
sairauksiin. Alzheimerin tautiin liittyviä tau-proteiinin mutaatioita ei kuitenkaan ole tunnistettu, jolloin kimppujen muodostumisen ajatellaan todennäköisesti johtuvan tau-proteiinin hyperfosforylaatiosta (Andorfer ym., 2003; Lucey ym., 2023). Hyperfosforyloituneessa muodossa tau-proteiinin affiniteetti mikrotubuluksiin vähenee, jolloin mikrotubulusten stabiilius vähenee. Tau:n affiniteetin väheneminen tarkoittaa, että tau-proteiinia on vapaana solussa, joka voisi selittää sen kasautumisen kimpuiksi (Drechsel ym., 1992).

### 3 $\beta$ -AMYLOIDI-PET-MERKKIAINEET

Kuten luvussa 2.1 todettiin,  $\beta$ -amyloidia kertyy aivoihin usein jo vuosia ennen kliinisten oireiden ilmenemistä. Siksi Alzheimerin taudin diagnostiikassa tarvitaan  $\beta$ -amyloidispesifisiä merkkiaineista, joilla tauti voidaan todeta aikaisessa vaiheessa, ja lääkitys aloittaa mahdollisuuksien mukaan nopeasti.  $\beta$ -amyloidispesifisistä merkkiaineista on hyötyä myös Alzheimerin taudin lääkekehityksen kliinisissä kokeissa, jotta lääkevastetta voidaan seurata. Tätä varten on kehitetty erilaisia amyloidi-PET-merkkiaineita, joiden avulla voidaan havaita ja seurata  $\beta$ -amyloidin kertymistä aivoissa ei-invasiivisesti (Nakamura ym., 2018).

Tällä hetkellä  $\beta$ -amyloidin kuvantamisessa kliinisessä potilaskäytössä on Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (engl. Food and Drug Administration, FDA) ja Euroopan lääkeviraston (engl. European Medicines Agency, EMA) hyväksymiä  $^{18}\text{F}$ -leimattuja merkkiaineita sekä tutkimuskäytössä myös  $^{11}\text{C}$ -leimattuja merkkiaineita (EMA, 2024; FDA, 2024; Pemberton ym., 2022). Amyloidi-PET-merkkiaineiden ominaisuuksia on vertailtu taulukossa 1.

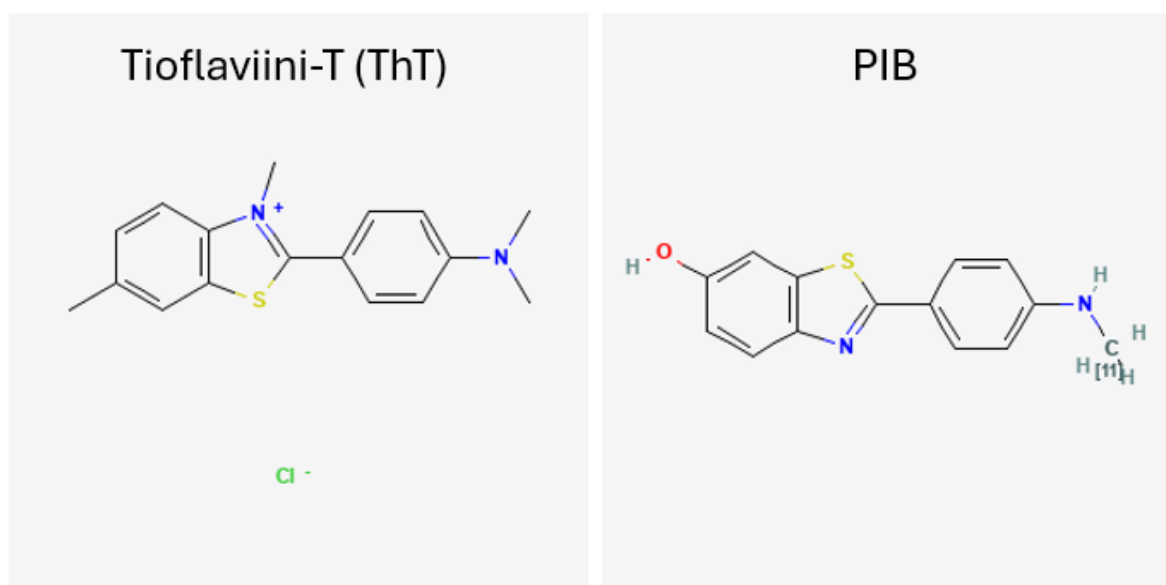
**Taulukko 1: Amyloidimarkkerien vertailua.** Rakenteet haettu PubChem-tietokannasta.

Yhdiste	Radioaktiivinen atomi	$\beta$ -amyloidi-affiniteetti (Ki/Kd) (nM)	Hyväksytty potilaskäyttöön (vuosi FDA/EMA)	Rakenne
<b>PIB</b>	$^{11}\text{C}$	4,7 / 4,3	Ei	
<b>SB-13</b>	$^{11}\text{C}$	6,0 / 3,2	Ei	
<b>Flutemetamoli</b>	$^{18}\text{F}$	15,3 / 1,6	Kyllä (2013/2014)	
<b>Florbetabeeni</b>	$^{18}\text{F}$	2,2 / -	Kyllä (2014)	
<b>Florbetapiiri</b>	$^{18}\text{F}$	2,9 / 3,7	Kyllä (2012/2013)	

### 3.1 PIB-merkkiaine

Tällä hetkellä eniten käytetty ja tutkittu  $\beta$ -amyloidimerkkiaine on N-metyyli-[ $^{11}\text{C}$ ]2-(4'-metyyliaminofenyyl)-6-hydroksibentsotiatsoli (engl. Pittsburgh Compound-B, PIB) (Coliva ym., 2015). PIB on ollut käytössä jo vuodesta 2002 asti (Yamin & Teplow, 2017), mutta yhdistettä voidaan kuitenkin hyödyntää vain tutkimuskäytössä, eikä sitä ole hyväksytty diagnostiseen potilaskäyttöön (Pemberton ym., 2022).

PIB on rakenteeltaan  $^{11}\text{C}$ -leimattu bentsotiatsolianiini johdannainen (taulukko 1), jolla on hyvin suuri affiniteetti (4,3 nM) sekä synteettisiin että Alzheimerin tautia sairastavien aivoista eristettyihin  $\beta$ -amyloidikertymiin. PIB:n rakenne on johdettu tioflaviini T:stä (ThT), jota käytetään amyloidiväriaineena (kuva 4). Tutkimuksissa todettiin, että poistamalla ThT:n bentsotiatsoli-ryhmään liitetty metyyliryhmä, syntyneiden yhdisteiden affiniteetti  $\text{A}\beta$ 40-kertymiin kasvoi suuresti. Syntyneet yhdisteet ovat myös varaukseltaan neutraaleja. Tämä paransi niiden veriaivoesteen läpäisevyyttä ThT:n verrattuna, mikä on välttämätöntä aivokuoren  $\beta$ -amyloidin kuvantamista varten. ThT:en tehtyjen muutosten myötä PIB:n affiniteetti  $\text{A}\beta$ 40-kertymiin kasvoi 200-kertaiseksi ThT:n verrattuna (Diner ym., 2017). PIB:n käyttöä kliinisissä tutkimuksissa vaikeuttaa  $^{11}\text{C}$ -atomin lyhyt puoliintumisaika, joka on vain 20 minuuttia (Blennow ym., 2015).



**Kuva 4. Tioflaviini-T:n (ThT) ja PIB:n rakenteet.** PIB:n rakenne on johdettu ThT:n rakenteesta. Rakenteet haettu PubChem-tietokannasta.

Tutkittaessa PIB:n sitoutumista aivoalueisiin, joissa  $\beta$ -amyloidia ei ole, huomattiin sen sitoutuvan kyseisiin alueisiin heikosti. Verrattaessa PIB:in sitoutumista kognitiivisesti terveiden ja samanikäisten Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden välillä, huomattiin selkeä ero PIB:n sitoutumisessa etuaivokuorella. PIB sitoutuu selektiivisesti Alzheimerin tautia sairastavan etuaivokuorella esiintyvään  $\beta$ -amyloidiin (Klunk ym., 2004; Rowe ym., 2010).

PIB pystyi osoittamaan Alzheimerin tautia sairastavan aivojen  $\beta$ -amyloidikertymät, mikä vahvistettiin vertaamalla PIB:n osoittamia kertymiä kuoleman jälkeen aivoista löydettyihin kertymiin. Tämä osoittaa myös, että PIB sitoutuu spesifisti  $\beta$ -amyloidikertymiin. Tutkittaessa PIB:in sitoutumista Alzheimerin tautia sairastaneiden aivojen  $\beta$ -amyloidiin kuoleman jälkeen, todettiin PIB:in sitoutuvan vahvimmin A $\beta$ 40- tai A $\beta$ 42-kertymiin ja että sitoutumista tapahtuu enemmän kiinteisiin kuin liukoisiin kertymiin. Ikonovicin ym. tutkimuksessa (2008) havaittiin, että PIB:in sitoutuminen korreloi suoraan kiinteiden  $\beta$ -amyloidikertymien määrään. PIB on siis selektiivinen merkkiaine kiinteille liukenemattomille A $\beta$ 40- ja A $\beta$ 42-kertymille, ja sitä voidaan käyttää arvioimaan  $\beta$ -amyloidikertymien aiheuttamaa kuormitusta aivoissa. (Ikonovic ym., 2008).

### 3.2 SB-13-merkkiaine

SB-13 (4-N-[ $^{11}\text{C}$ -metyyli] amino-4'-hydroksistilbeeni) on PIB:in tapaan  $^{11}\text{C}$ -leimattu  $\beta$ -amyloidimerkkiaine, ja se on rakenteeltaan stilbeenijohdannainen (taulukko 1). SB-13 ja muut stilbeenijohdannaiset läpäisevät veriaivoesteen, ja niillä on korkea affiniteetti amyloidisäikeisiin. Stilbeenijohdannaiset ovat pienikokoisia yhdistetä verrattuna muun muassa kongopunajohdannaisiin (engl. Congo Red), joita on myös tutkittu amyloidimerkkiaineina. Pienikokoisuuden ansiosta stilbeenijohdannaisista on helpompi muokata uusia yhdisteitä, joiden sitoutuminen  $\beta$ -amyloidikertymiin on spesifimpää (Ono ym., 2003).

SB-13 on hyvin yksinkertainen stilbeenijohdannainen, joka on kohtalaisen rasvaliukoinen ( $\log P = 2,36$ ), ja hiirikokeissa se sitoutui  $\beta$ -amyloidiin erittäin hyvin. SB-13 läpäisi veriaivoesteen hyvin ja sen poistuminen (engl. washout) rotan aivoista suonensisäisen annostelun jälkeen oli nopeaa (Ono ym., 2003, 2005). *In vitro* -kokeiden perusteella SB-13:n affiniteetiksi  $\beta$ -amyloidiin määritettiin  $K_i = 6,0 \text{ nM}$  (Ono ym., 2003).

Kliinisessä kokeessa SB-13:n sitoutumisominaisuuksien osoitettiin olevan PIB:n kaltaisia. Kokeessa todettiin, että SB-13 on tehokas  $\beta$ -amyloidin PET-merkkiaine, mutta sitä ei ole hyväksytty potilaskäyttöön (Pemberton ym., 2022; Verhoeff ym., 2004). PIB:n tapaan SB-13:n käyttöä kliinisesti rajoittaa  $^{11}\text{C}$ -atomin lyhyt puoliintumisaika (Blennow ym., 2015).

### 3.3 Flutemetamoli

Flutemetamoli (2-3{- $^{18}\text{F}$ Fluoro-4-(metyyliamino)fenyyli}-1,3-bentsotiatsoli-6-oli) on  $^{18}\text{F}$ -leimattu  $\beta$ -amyloidi-PET-merkkiaine, jonka FDA on hyväksynyt potilaskäyttöön vuonna 2013 ja EMA vuonna 2014 (EMA, 2024; FDA, 2024; Pemberton ym., 2022). Flutemetamolin rakenne on identtinen PIB:in rakenteen kanssa lukuun ottamatta  $^{11}\text{C}$ -atomin tilalla olevaa  $^{18}\text{F}$ -atomia (taulukko 1). Lähes identtisen rakenteen vuoksi tutkittaessa flutemetamolin vaikutusta aivoissa, flutemetamolin vaikutuksen todettiin olevan todella lähellä PIB:ä. Flutemetamolin etu kliinisessä käytössä PIB:iin ja muihin  $^{11}\text{C}$ -merkkiaineisiin verrattuna on  $^{18}\text{F}$ -atomin pidempi puoliintumisaika, joka on 110 minuuttia (Johnson ym., 2013).

Snellman ym. (2012) vertasivat flutemetamolin ja PIB:n farmakokineettisiä profiileja jyrksijöissä, ja osoittivat flutemetamolin puhdistuman olevan hitaampaa kuin PIB:n erityisesti aivojen valkoisessa aineessa. He myös osoittivat, että flutemetamoli siirtyi nukutettujen hiirten ja rottien verestä aivoihin hyvin nopeasti, ja suurin radioaktiivisuus havaittiin kaksi minuuttia flutemetamolin annostelun jälkeen. Snellmanin ym. löydösten mukaan flutemetamoli sitoutui epäspesifisemmin transgeenisten hiirten aivojen valkoiseen aineeseen kuin PIB (Snellman ym., 2012).

Myös kliinisissä kokeissa on osoitettu flutemetamolin sitoutuvan epäspesifisti aivojen valkoiseen aineeseen. Samanlaista epäspesifiä sitoutumista ei kuitenkaan havaittu aivokuorilla, jossa  $\beta$ -amyloidin kertymistä tapahtuu eniten. Vaikka flutemetamoli sitoutuikin Hatashitan ym. (2014) faasin 2 kliinisissä kokeissa epäspesifisti valkoiseen aineeseen, se ei johtanut PET-tulosten vääränlaiseen tulkintaan. (Hatashita ym., 2014). Epäspesifinen sitoutuminen ei siis ole este flutemetamolin kliiniseen käyttöön, ja on huomioitava, että flutemetamoli on silti hyvin  $\beta$ -amyloidispesifinen. Useissa kokeissa flutemetamolin onkin osoitettu sitoutuvan hyvin spesifisesti (93,3 %)  $\beta$ -amyloidiin, ja sen affiniteetti  $\beta$ -amyloidiin on suuri ( $K_d=1,6$  nM ja  $K_i=15,3$  nM) (Hatashita ym., 2014; Juréus ym., 2010).



### 3.4 Florbetabeeni ja florbetapiiri

Florbetabeeni (trans-4-(*N*-metyyliamino)-4''(2-(2-(2-[<sup>18</sup>F] fluoroetoksi)etoksi)etoksi)stillbeeni, BAY94-9172) sekä florbetapiiri ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetoksi)etoksi)et)pyridin-3-yyli)vinyyli)-*N*-metyyllibentseeniamiini, AV-45) ovat potilaskäytössä olevia <sup>18</sup>F-leimattuja  $\beta$ -amyloidi-PET-merkkiaineita. Molekyylien rakenteet on esitetty talukossa 1. FDA ja EMA hyväksyivät florbetabeenin potilaskäyttöön vuonna 2014. Florbetapiirin FDA hyväksyi potilaskäyttöön vuonna 2012 ja EMA vuonna 2013 (EMA, 2024; FDA, 2024).

Florbetabeeni on rakenteeltaan SB-13:n tapaan stilbeenijohdannainen, ja florbetapiiri on metyyllibentseeniamiini. Florbetabeenin ja florbetapiirin rakenteet ovat keskenään identtisiä lukuun ottamatta toista rengasrakennetta, jossa florbetapiirilla on florbetabeenin yhden hiiliatomin paikalla typpi-atomi (taulukko 1).

Florbetabeeni ja florbetapiiri sitoutuvat selektiivisesti ja suurella affiniteetilla  $\beta$ -amyloidiin. Florbetabeenin affiniteetti  $\beta$ -amyloidiin on  $K_i=2,2$  nM ja florbetapiirin  $K_i=2,9$  nM ja  $K_d=3,7$  nM (Choi ym., 2009). Molempien merkkiaineiden on myös osoitettu sitoutuvan aivojen  $\beta$ -amyloidikertymiin kuoleman jälkeen värjäytyissä aivoleikkeissä (Clark ym., 2012; Ni ym., 2021). Tämä vahvistaa, että florbetapiiri ja florbetabeeni todella ovat amyloidispesifisiä merkkiaineita.

Tutkimuksissa on osoitettu florbetabeenin sitoutuvan epäspesifisti aivojen valkoiseen aineeseen myös terveillä kontrolleilla (Rowe ym., 2008). Epäspesifistä valkoiseen aineeseen sitoutumista esiintyy myös muilla amyloidi-PET-merkkiaineilla, joten se ei ole epätavallista.

Aivokuorilla florbetabeeni sitoutui kuitenkin suurelta osin vain Alzheimerin tautia sairastavien  $\beta$ -amyloidiin (Fodero-Tavoletti ym., 2012; Rowe ym., 2008). Florbetabeenin spesifisyydestä huolimatta Rowe ym. (2008) osoittivat, että 20 %:lla terveistä yli 60-vuotiaista esiintyi florbetabeenin kortikaalista sitoutumista. Tämä voi kuitenkin johtua siitä, että myös kognitiivisesti terveillä vanhuksilla voi esiintyä  $\beta$ -amyloidikertymiä (Villemagne ym., 2013). Fodero-Tavoletti ym. (2012) taas osoittivat, että florbetabeeni ei sitoutunut terveiden kontrollien aivokuorelle. Florbetabeenin on kuvattu pystyvän osoittamaan  $\beta$ -amyloidikertymät samoissa paikoissa kuin PIB (Rowe ym., 2008).

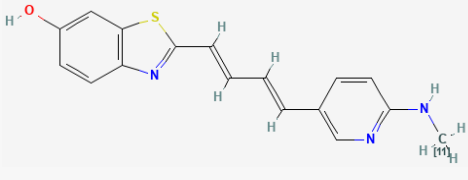
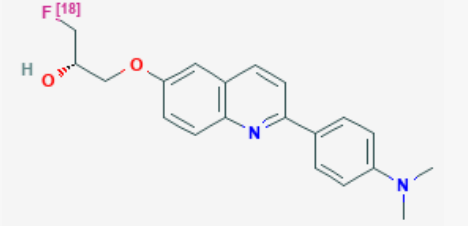
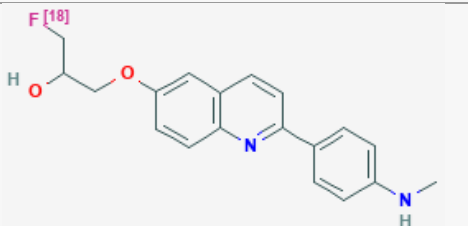
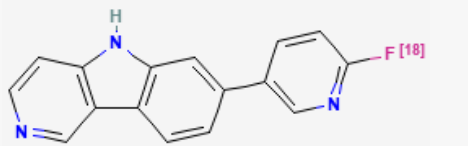
Florbetapiiria käytetään nykyään potilaiden diagnosoimisen lisäksi Alzheimerin taudin uusien mahdollisten lääkkeiden vaikutuksen arviointiin kliinisissä kokeissa (Lowe ym., 2021; Sperling ym., 2023). Lowe ym. (2021) kuvansivat faasin 1b tutkimuksessa lääkkeen (donanemabi) vaikutusta  $\beta$ -amyloidikertymiin käyttämällä florbetapiiria. Myös Sperling ym. (2023) käyttivät florbetapiiria arvioidessaan kliinisissä kokeissa toisen lääkkeen (solanetsumabi) vaikutusta  $\beta$ -amyloidikertymien määrään.

## 4 TAU-PET-MERKKIAINEET

$\beta$ -amyloidi-PET-merkkiaineiden lisäksi on kehitetty ja kehitetään spesifisiä tau-PET-merkkiaineita.  $\beta$ -amyloidi-PET-merkkiaineiden tapaan myös tau-PET-merkkiaineita on sekä  $^{11}\text{C}$ - että  $^{18}\text{F}$ -leimattuja. Tau-PET-merkkiaineiden ominaisuuksia on vertailtu taulukossa 2. Tällä hetkellä kuitenkin vain yksi tau-PET-merkkiaine on FDA:n hyväksymä (FDA, 2024). EMA ei ole hyväksynyt yhtään tau-PET-merkkiainetta potilaskäyttöön (EMA, 2024).

Kuten luvussa 2.1 todettiin,  $\beta$ -amyloidia kertyy Alzheimerin tautia sairastavien lisäksi myös kognitiivisesti terveiden ihmisten aivoihin. Tämän vuoksi tau-PET-merkkiaineiden ollaan ajateltu olevan hyvä lisä Alzheimerin taudin diagnostiikkaan (Ossenkoppele ym., 2018). Kuitenkin lisää tutkimusta tarvitaan, jotta tau-PET-merkkiaineet voitaisiin ottaa osaksi diagnostiikkaa.

**Taulukko 2: Tau-PET-merkkiaineiden ominaisuuksia.** Rakenteet haettu PubChem-tietokannasta.

Yhdiste	Radioaktiivinen atomi	Tau-affiniteetti (Ki/Kd) (nM)	Hyväksytty potilaskäyttöön (vuosi FDA/EMA)	Rakenne
[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3	$^{11}\text{C}$	- / 2,55	Ei	
[ $^{18}\text{F}$ ]THK-5105	$^{18}\text{F}$	7,8 / 4,4	Ei	
[ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117	$^{18}\text{F}$	10,5 / 11,5	Ei	
Flortausipiiri	$^{18}\text{F}$	- / 14,6	Kyllä (2020/-)	

## 4.1 [<sup>11</sup>C]PBB3

[<sup>11</sup>C]PBB3:n (<sup>11</sup>C-pyridinyyli-butadienyli-bentsotiatsoli 3) rakenne on johdettu PIB:n tapaan ThT:stä (Maruyama ym., 2013) (taulukko 2, kuva 4). Hashimoton ryhmä kehitti erilaisia pyridinyyli-butadienyli-bentsotiatsoli (PBB) -yhdisteitä, joista PBB3 todettiin parhaaksi suurimman tau-affiniteettinsa takia ( $K_d=2,55$  nM). [<sup>11</sup>C]PBB3:n selektiivisyys tau-proteiiniin oli PBB-yhdisteistä paras verrattuna yhdisteiden affiniteettia tau-proteiiniin ja  $\beta$ -amyloidin välillä. [<sup>11</sup>C]PBB3:n affiniteetti tau-proteiiniin oli 50 kertaa suurempi kuin  $\beta$ -amyloidiin (Hashimoto ym., 2015; Maruyama ym., 2013). On kuitenkin tuloksia siitä, että vaikka [<sup>11</sup>C]PBB3:llä olisi PBB-yhdisteistä paras affiniteetti tau-proteiiniin, sitoutuisi se parhaiten sellaisiin tau-kertymiin, jotka ovat lähellä  $\beta$ -amyloidikertymiä (Chiotis ym., 2018). Tämä voisi tarkoittaa sitä, että vaikka [<sup>11</sup>C]PBB3:n affiniteetti tau-proteiiniin on suurempi verrattuna  $\beta$ -amyloidiin,  $\beta$ -amyloidin läsnäolo vaikuttaa [<sup>11</sup>C]PBB3:n antamiin tuloksiin. PBB-yhdisteiden rakenne on johdettu ThT:stä rakenteesta, joten on täysin mahdollista, että ne sitoutuisivat myös  $\beta$ -amyloidiin.

Potilaille annetusta [<sup>11</sup>C]PBB3:sta kuitenkin vain osa päätyy aivoihin. [<sup>11</sup>C]PBB3:n aivoihin päätyvä osuus on pienempi kuin muilla kliinisissä kokeissa olevilla tau-PET-merkkiaineilla, kuten THK-yhdisteillä (Harada ym., 2015; Hashimoto ym., 2015). [<sup>11</sup>C]PBB3:n metaboloituessa siitä muodostuu polaarinen radioaktiivinen metaboliitti niin hiiressä kuin ihmisessäkin. [<sup>11</sup>C]PBB3 metaboloituu hyvin nopeasti, joka voisi selittää sen vähäisen pääsyn aivoihin verrattuna THK-yhdisteisiin. Jotta [<sup>11</sup>C]PBB3 voitaisiin hyväksyä kliniseen käyttöön, on sen metaboliareittejä ja metaboliittien rakenteita tutkittava tarkemmin (Hashimoto ym., 2015). Koska [<sup>11</sup>C]PBB3 on <sup>11</sup>C-leimattu merkkiaine, voi <sup>11</sup>C-atomin lyhyt puoliintumisaika (20 minuuttia) muiden <sup>11</sup>C-leimattujen merkkiaineiden tapaan olla myös ongelma kliinisessä käytössä. [<sup>11</sup>C]PBB3 onkin melko vähän tutkittu Alzheimerin taudin PET-merkkiaine, ja vähäisen tiedon vuoksi sitä ei ole hyväksytty potilaskäyttöön.

## 4.2 THK-yhdisteet

THK-yhdisteet ovat 2-aryylikinoliinijohdannaisia, joita on kehitetty useita erilaisia. THK-yhdisteitä on sekä  $^{11}\text{C}$ - että  $^{18}\text{F}$ -leimattuja (Harada ym., 2015; Tago ym., 2016). THK-yhdisteiden rakenteita on esitetty taulukossa 2. Tutkimuksia  $^{18}\text{F}$ -leimatuista THK-yhdisteistä on kuitenkin paljon enemmän kuin  $^{11}\text{C}$ -leimatuista. Tätä selittäisi jo edellä mainittu  $^{18}\text{F}$ -leiman pidempi puoliintumisaika, joka helpottaa aineiden kuljetusta ja käyttöä kliinisessä ympäristössä. THK-yhdisteitä ei kuitenkaan ole ainakaan vielä hyväksytty kliniseen käyttöön (EMA, 2024; FDA, 2024).

6-[(3- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-hydroksi)propoksi]-2-(4-dimetyyliaminofenyyl)kinoliini eli [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5105-merkkiaineen on todettu sitoutuvan tau-kertymiin ja pystyvän erottamaan terveet kontrollit Alzheimerin tautia sairastavista. [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5105-merkkiaineen kinetiikka on kuitenkin hidasta, joka aiheutti runsaasti taustasignaalia PET-kuvissa (Harada ym., 2015). Sen affiniteetti tau-kertymiin on kuitenkin hyvä ( $K_d=4,4$  nM) (Okamura ym., 2013; Tago ym., 2016).

Toinen THK-yhdiste, [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117 (6-[(3- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-hydroksi)propoksi]-2-(4-metyyliaminofenyyl)kinoliini) sitoutui tau-proteiineihin selektiivisemmin ja poistui aivoista nopeammin kuin [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5105 (Harada ym., 2015; Okamura ym., 2013). [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117-yhdisteen affiniteetti tau-proteiiniin on suuri ( $K_d=11,5$  nM), mutta sitoutuu kuitenkin hieman heikommin tau-proteiiniin kuin [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5105 (Tago ym., 2016). [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117-yhdisteen on myös osoitettu selkeästi sitoutuvan tau-proteiiniin, eikä  $\beta$ -amyloidiin. Tätä tutkittiin vertaamalla [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117-yhdisteen ja PIB:n sitoutumista toisiinsa käyttämällä aivoleikkeitä. Kokeessa myös löydettiin, että [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117 sitoutui voimakkaasti aivojen neokortikaaliselle alueelle potilailla, joilla on diagnosoitu keskivaikea tai vaikea Alzheimerin tauti. Tau-proteiinin on todettu kertyvän kyseiselle alueelle Alzheimerin taudin vaikeimmissa muodoissa, joka tukee löydöksiä siitä, että [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117 on tau-spesifinen (Harada ym., 2015; Okamura ym., 2013).

### 4.3 Flortausipiiri

Flortausipiiri on ainoa FDA:n hyväksymä tau-PET-merkkiaine tällä hetkellä (Tian ym., 2022). FDA hyväksyi flortausipiirin Alzheimerin diagnostiikkaan 2020 (FDA, 2024). EMA ei ole hyväksynyt flortausipiirin käyttöä potilasdiagnostiikassa (EMA, 2024).

Flortausipiiri (7-(6-(<sup>18</sup>F)fluoranyyli)pyridin-3-yyli)-5H-pyrido[4,3-b]indoli, [<sup>18</sup>F]AV-1451) <sup>18</sup>F-leimattu on bentsimidatsolipyrimidiini johdannainen (PubChem, 2024) (taulukko 2). Sen on osoitettu olevan spesifinen tau-merkkiaine, ja sen affiniteetti ihmisen aivojen *post mortem* -taukertymiin *in vitro* on suuri (K<sub>d</sub>=14,6 nM) (Harada ym., 2016). Sen on löydetty korreloivan taukertymien kanssa myös kuoleman jälkeen tehdyissä ihmisen aivoleikkeissä. On myös osoitusta siitä, että flortausipiiri ei sitoudu β-amyloidiin, joka tekee siitä selektiivisen tau-merkkiaineen (Ossenkoppele ym., 2018; Smith ym., 2019). Flortausipiirin on myös osoitettu voivan erottaa Alzheimerin tauti muista demensioista paremmin kuin β-amyloidimerkkiaineet (Ossenkoppele ym., 2018). Erotusdiagnostiikka voi joissain tapauksissa olla edellytys esimerkiksi lääkitystä aloittaessa.

Kuten jo aikaisemmin kohdassa 2.1 mainittiin, β-amyloidia kertyy myös kognitiivisesti terveiden henkilöiden aivoihin heidän vanhentuessaan. Tällöin voi olla mahdotonta erottaa β-amyloidi-PET-merkkiaineilla, onko kyseessä varmasti Alzheimerin tauti, vai esiintyykö potilaan aivoissa β-amyloidia jostain muusta syystä. Flortausipiiri voi olla mahdollinen avain tällaisiin tilanteisiin, sillä tau-proteiinin kertymistä kognitiivisesti normaaleilla ihmisillä ei ole osoitettu. Flortausipiiria onkin ehdotettu juuri erotusdiagnostiseen käyttöön β-amyloidimerkkiaineiden rinnalle (Ossenkoppele ym., 2018).

## 5 PET-KUVANTAMISEN HYÖDYT JA HAASTEET ALZHEIMERIN TAUDIN DIAGNOSTIIKASSA

Alzheimerin taudin diagnostiset kriteerit julkaistiin vuonna 1984, ja ne perustuvat pitkälti potilaan kognitiivisiin oireisiin. Kriteerien perusteella oli kuitenkin mahdotonta diagnosoida Alzheimerin tauti täydellä varmuudella potilaan elinaikana. Kognitiivisten oireiden perusteella voitiin diagnosoida todennäköinen Alzheimerin tauti. Varmaan diagnoosiin päästiin vasta kuoleman jälkeen analysoimalla potilaan aivoja histopatologisesti (G. McKhann ym., 1984). Nämä kriteerit säilyivät muuttumattomina vuoteen 2011 asti. PET-kuvantamisen puute diagnostiikassa oli yksi syy, miksi vanhoja kriteerejä päätettiin arvioida uudelleen (G. M. McKhann ym., 2011).

### 5.1 Hyödyt

Päivitettyissä kriteereissä mainitaan mahdollisuus PET-kuvantamisesta Alzheimerin taudin diagnostiikassa (G. M. McKhann ym., 2011). Tämän jälkeen tutkimus mahdollisista  $\beta$ -amyloid- sekä tau-PET-merkkiaineista kiihtyi. Kuten aikaisemmin on mainittu, useita Alzheimerin taudin diagnostiikkaa varten kehitettyjä PET-merkkiaineita on tänä päivänä potilaskäytössä. PET-kuvantamista hyödynnetään kliinisten oireiden lisäksi diagnoosin varmistamiseksi jo taudin varhaisessa vaiheessa. PET-kuvantaminen ei kuitenkaan ainakaan vielä ole oleellinen osa Alzheimerin taudin diagnoosia (G. M. McKhann ym., 2011).

Alzheimerin taudin varhaisempi ja tarkempi diagnoosi johtaisi todennäköisesti aikaisempaan hoidon aloittamiseen, joka voisi parantaa potilaan elämänlaatua suuresti. Myös oikean diagnoosin saaminen voi olla potilaalle ja hänen läheisilleen tärkeä asia, sillä varman diagnoosin saamisen jälkeen potilas ja hänen perheensä voivat alkaa suunnittelemaan tulevaa (Porsteinsson ym., 2021; Robinson ym., 2015).

Alzheimerin taudin varhainen ja varma diagnoosi olisi hyödyllistä myös yhteiskunnan näkökulmasta. Alzheimerin tauti yleistyy koko ajan väestön vanhetessa, ja näin tuottaa hoitotaakkaa laitoksissa ja vanhainkodeissa. Varhaisen diagnoosin jälkeen aloitettu lääkitys saattaisi mahdollistaa potilaiden asumisen kotona aikaisempaa pidempään, joka tuottaisi vähemmän hoitokustannuksia yhteiskunnalle (Banerjee & Wittenberg, 2009; Weimer & Sager, 2009). Varman diagnoosin nopea saanti tarkoittaisi myös sitä, ettei enempää testejä diagnoosin saamiseksi tarvittaisi, joka säästäisi resursseja.

## 5.2 Haasteet

Kansainvälisen työryhmän 2021 päivitettyissä kriteereissä mainitaan, että koska Alzheimerin tauti on kliinis-biologinen, sen diagnoosi edellyttää sekä tyypillisen oirekuvan että patologiasta kertovan merkkiaineen positiivisuuden.  $\beta$ -amyloidi- ja tau-patologia voidaan osoittaa PET-kuvantamisella, mutta tällä hetkellä selkädinnestenäytteeseen perustuvaa diagnoosia suositetaan, koska sillä saadaan tietoa molempien yhdisteiden patologiasta yhdellä kerralla (Dubois ym., 2021; Käypä Hoito, 2024b). PET-kuvantaminen ei siis ainakaan vielä ole paras keino osoittaa Alzheimerin taudin patofysiologisia muutoksia.

Kuten jo aikaisemmin mainittiin,  $\beta$ -amyloidia kertyy myös osalle kognitiivisesti terveistä henkilöistä.  $\beta$ -amyloidi-PET-kuvantamisen osalta julkaistussa kansainvälisessä suosituksessa (Johnson ym., 2013) onkin esitetty tietyt kriteerit, joiden mukaan  $\beta$ -amyloidi-PET-kuvantaminen on perusteltua. Kriteerien mukaan  $\beta$ -amyloidi-PET-kuvantamista voidaan hyödyntää, mikäli potilaalla on selittämätön muistisairaus, potilaan oireet viittaavat Alzheimerin tautiin, mutta ovat epäselviä tai potilaan muistisairaus on alkanut varhain. Näiden suositusten perusteella, joita Suomessa noudatetaan,  $\beta$ -amyloidi-PET ei ole rutiinitoimenpide Alzheimerin taudin diagnostiikassa. Suomessa tau-PET-kuvantamista ei käytetä Alzheimerin taudin diagnostiikassa vähäisen tutkimuksen takia (Käypä Hoito, 2024a). Myöskään Yhdysvalloissa Alzheimerin taudin PET-kuvantaminen ei ole rutiininomaisessa käytössä, sillä Yhdysvalloissa vakuutus ei korvaa Alzheimerin taudin PET-tutkimusta (McDade, 2022).

Nämä tekijät rajoittavat suuresti  $\beta$ -amyloidi- ja tau-PET-kuvantamisen rutiinikäyttöä Alzheimerin taudin diagnostiikassa. Tutkimusta tarvitaan siis lisää, jotta Alzheimerin taudin PET-kuvantamista voidaan optimoida ja mahdollisesti tulevaisuudessa käyttää rutiininomaisesti.



## 6 YHTEENVETO

Alzheimerin tauti on kasvava ongelma nyky-yhteiskunnassa sekä tulevaisuudessa, koska väestö ikääntyy, eikä Alzheimerin tautiin ole tällä hetkellä parantavaa hoitoa (Tatulian, 2022). Uusien kuvantamistekniikoiden, kuten PET-kuvantamisen, avulla olisi mahdollista diagnosoida Alzheimerin tauti aikaisemmin, joka hyödyttäisi sekä potilasta että yhteiskuntaa. Potilaan elämänlaatu säilyisi parempana pidempään, mikäli lääkitys aloitettaisiin aikaisemmin, ja yhteiskunta säästäisi hoitokuluissa, jos Alzheimerin tautia sairastava pystyisi elämään kauemmin kotona (Robinson ym., 2015; Weimer & Sager, 2009).

Tällä hetkellä potilaskäyttöön on jo hyväksytty  $\beta$ -amyloidi-PET-merkkiaineita (EMA, 2024; FDA, 2024). Niiden käyttöä suositellaan Suomessa kuitenkin vain tietyissä tilanteissa (Johnson ym., 2013).  $\beta$ -amyloidin hyödyntämiseen Alzheimerin taudin PET-kuvantamisessa liittyy haasteita, kuten se, että  $\beta$ -amyloidia saattaa esiintyä myös kognitiivisesti terveiden vanhempien ihmisten aivoissa (Villemagne ym., 2013).

Ratkaisuna  $\beta$ -amyloidi-PET-kuvantamisen haasteille voisi olla tau-PET-kuvantaminen, joka voisi olla tulevaisuudessa hyvä lisä erotusdiagnostiikkaan (Ossenkoppele ym., 2018). FDA on hyväksynyt yhden tau-PET-merkkiaineen, flortausipiirin (FDA, 2024), potilaskäyttöön. EMA ei kuitenkaan ole hyväksynyt flortausipiiria (EMA, 2024), ja Suomessa tau-PET-kuvantaminen ei vielä ole käytössä vähäisen tutkimuksen takia.

Lisää tutkimusta siis tarvitaan, jotta Alzheimerin taudin  $\beta$ -amyloidi- ja tau-PET-kuvantaminen voisi olla osa Alzheimerin taudin rutiinidiagnostiikkaa. Tulevaisuudessa menetelmien ja merkkiaineiden kehittyessä Alzheimerin taudin PET-kuvantaminen saattaa kuitenkin saada suuremman roolin taudin diagnostisena menetelmänä.

## LÄHTEET

- Abramsson, A., Kettunen, P., Banote, R. K., Lott, E., Li, M., Arner, A., & Zetterberg, H. (2013). The zebrafish amyloid precursor protein-b is required for motor neuron guidance and synapse formation. *Developmental Biology*, *381*(2), 377–388.  
<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2013.06.026>
- Andorfer, C., Kress, Y., Espinoza, M., De Silva, R., Tucker, K. L., Barde, Y.-A., Duff, K., & Davies, P. (2003). Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. *Journal of Neurochemistry*, *86*(3), 582–590. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01879.x>
- Banerjee, S., & Wittenberg, R. (2009). Clinical and cost effectiveness of services for early diagnosis and intervention in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(7), 748–754.  
<https://doi.org/10.1002/gps.2191>
- Blennow, K., Mattsson, N., Schöll, M., Hansson, O., & Zetterberg, H. (2015). Amyloid biomarkers in Alzheimer’s disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, *36*(5), 297–309.  
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.002>
- Chiotis, K., Stenkrona, P., Almkvist, O., Stepanov, V., Ferreira, D., Arakawa, R., Takano, A., Westman, E., Varrone, A., Okamura, N., Shimada, H., Higuchi, M., Halldin, C., & Nordberg, A. (2018). Dual tracer tau PET imaging reveals different molecular targets for 11C-THK5351 and 11C-PBB3 in the Alzheimer brain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *45*(9), 1605–1617. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4012-5>
- Choi, S. R., Golding, G., Zhuang, Z., Zhang, W., Lim, N., Hefti, F., Benedum, T. E., Kilbourn, M. R., Skovronsky, D., & Kung, H. F. (2009). Preclinical Properties of 18F-AV-45: A PET Agent for A $\beta$  Plaques in the Brain. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, *50*(11), 1887–1894. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.065284>
- Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Schneider, J. A., Arora, A., Carpenter, A. P., Flitter, M. L., Joshi, A. D., Krautkramer, M. J., Lu, M., Mintun, M. A., &

- Skovronsky, D. M. (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: A prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, *11*(8), 669–678. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70142-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70142-4)
- Cleveland, D. W., Hwo, S.-Y., & Kirschner, M. W. (1977). Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly. *Journal of Molecular Biology*, *116*(2), 227–247. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(77\)90214-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(77)90214-5)
- Coliva, A., Monterisi, C., Apollaro, A., Gatti, D., Penso, M., Gianolli, L., Perani, D., Gilardi, M. C., & Carpinelli, A. (2015). Synthesis optimization of 2-(4-N-[<sup>11</sup>C]methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole ([<sup>11</sup>C]PIB),  $\beta$ -amyloid PET imaging tracer for Alzheimer's disease diagnosis. *Applied Radiation and Isotopes*, *105*, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.07.003>
- Congdon, E. E., & Sigurdsson, E. M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, *14*(7), 399–415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
- de Paula Faria, D., Copray, S., Buchpiguel, C., Dierckx, R., & de Vries, E. (2014). PET imaging in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *9*(4), 468–482. <https://doi.org/10.1007/s11481-014-9544-2>
- Diner, I., Dooyema, J., Gearing, M., Walker, L. C., & Seyfried, N. T. (2017). Generation of clickable Pittsburgh Compound B for the detection and capture of  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's Disease brain. *Bioconjugate chemistry*, *28*(10), 2627–2637. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00500>
- Drechsel, D. N., Hyman, A. A., Cobb, M. H., & Kirschner, M. W. (1992). Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein tau. *Molecular Biology of the Cell*, *3*(10), 1141–1154.
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M.-O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the

International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 484–496.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)

Duodecim. (2024, maaliskuuta 25). *Alzheimerin taudin varhainen tunnistaminen*.

<https://www.duodecimlehti.fi/duo14670>

EMA. (2024, tammikuuta 30). *Medicines | European Medicines Agency*.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

FDA. (2024, tammikuuta 30). *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs*.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

Fodero-Tavoletti, M. T., Brockschnieder, D., Villemagne, V. L., Martin, L., Connor, A. R., Thiele, A.,

Berndt, M., McLean, C. A., Krause, S., Rowe, C. C., Masters, C. L., Dinkelborg, L., Dyrks,

T., & Cappai, R. (2012). In vitro characterization of [18F]-florbetaben, an A $\beta$  imaging radiotracer. *Nuclear Medicine and Biology*, 39(7), 1042–1048.

<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.03.001>

Gravina, S. A., Ho, L., Eckman, C. B., Long, K. E., Otvos, L., Younkin, L. H., Suzuki, N., &

Younkin, S. G. (1995). Amyloid  $\beta$  Protein (A $\beta$ ) in Alzheimer's Disease Brain:

BIOCHEMICAL AND IMMUNOCYTOCHEMICAL ANALYSIS WITH ANTIBODIES

SPECIFIC FOR FORMS ENDING AT A $\beta$ 40 OR A $\beta$ 42(43) (\*). *Journal of Biological*

*Chemistry*, 270(13), 7013–7016. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.13.7013>

Harada, R., Okamura, N., Furumoto, S., Furukawa, K., Ishiki, A., Tomita, N., Hiraoka, K., Watanuki,

S., Shidahara, M., Miyake, M., Ishikawa, Y., Matsuda, R., Inami, A., Yoshikawa, T., Tago, T.,

Funaki, Y., Iwata, R., Tashiro, M., Yanai, K., ... Kudo, Y. (2015). [18F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear*

*Medicine and Molecular Imaging*, 42(7), 1052–1061. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3035-4>

Harada, R., Okamura, N., Furumoto, S., Tago, T., Yanai, K., Arai, H., & Kudo, Y. (2016).

Characteristics of Tau and Its Ligands in PET Imaging. *Biomolecules*, 6(1), 7.

<https://doi.org/10.3390/biom6010007>

- Hashimoto, H., Kawamura, K., Takei, M., Igarashi, N., Fujishiro, T., Shiomi, S., Watanabe, R., Muto, M., Furutsuka, K., Ito, T., Yamasaki, T., Yui, J., Nemoto, K., Kimura, Y., Higuchi, M., & Zhang, M.-R. (2015). Identification of a major radiometabolite of [11C]PBB3. *Nuclear Medicine and Biology*, 42(12), 905–910. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.08.006>
- Hatashita, S., Yamasaki, H., Suzuki, Y., Tanaka, K., Wakebe, D., & Hayakawa, H. (2014). [18F]Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [11C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(2), 290–300. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2564-y>
- Ikonomovic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., Lopresti, B. J., Ziolko, S., Bi, W., Paljug, W. R., Debnath, M. L., Hope, C. E., Isanski, B. A., Hamilton, R. L., & DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, 131(6), 1630–1645. <https://doi.org/10.1093/brain/awn016>
- Johnson, K. A., Minoshima, S., Bohnen, N. I., Donohoe, K. J., Foster, N. L., Herscovitch, P., Karlawish, J. H., Rowe, C. C., Carrillo, M. C., Hartley, D. M., Hedrick, S., Mitchell, K., Pappas, V., & Thies, W. H. (2013). Appropriate Use Criteria for Amyloid PET. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), e-1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.002>
- Juréus, A., Swahn, B.-M., Sandell, J., Jeppsson, F., Johnson, A. E., Johnström, P., Neelissen, J. A. M., Sunnemark, D., Farde, L., & Svensson, S. P. S. (2010). Characterization of AZD4694, a novel fluorinated A $\beta$  plaque neuroimaging PET radioligand. *Journal of Neurochemistry*, 114(3), 784–794. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06812.x>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G.-F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., ... Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3), 306–319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>

- Käypä Hoito. (2024a, maaliskuuta 24). *PET ja SPET muistisairauksien kuvantamistutkimuksina*.  
<https://www.kaypahoito.fi/nix01583#R12>
- Käypä Hoito. (2024b, maaliskuuta 24). *Uudet Alzheimerin taudin diagnostiset kriteerit vuodelta 2021*.  
<https://www.kaypahoito.fi/nix01590>
- Käypähoito. (2024, huhtikuuta 23). *Alzheimerin taudin kulku*. <https://www.kaypahoito.fi/nix00516>
- Köpke, E., Tung, Y. C., Shaikh, S., Alonso, A. C., Iqbal, K., & Grundke-Iqbal, I. (1993). Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 268(32), 24374–24384.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)80536-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)80536-5)
- LoPresti, P., Szuchet, S., Papasozomenos, S. C., Zinkowski, R. P., & Binder, L. I. (1995). Functional implications for the microtubule-associated protein tau: Localization in oligodendrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(22), 10369–10373.
- Lowe, S. L., Duggan Evans, C., Shcherbinin, S., Cheng, Y.-J., Willis, B. A., Gueorguieva, I., Lo, A. C., Fleisher, A. S., Dage, J. L., Ardayfio, P., Aguiar, G., Ishibai, M., Takaichi, G., Chua, L., Mullins, G., & Sims, J. R. (2021). Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(4), 414–424.  
<https://doi.org/10.14283/jpad.2021.56>
- Lucey, B. P., Liu, H., Toedebusch, C. D., Freund, D., Redrick, T., Chahin, S. L., Mawuenyega, K. G., Bollinger, J. G., Ovod, V., Barthélemy, N. R., & Bateman, R. J. (2023). Suvorexant Acutely Decreases Tau Phosphorylation and A $\beta$  in the Human CNS. *Annals of Neurology*, 94(1), 27–40. <https://doi.org/10.1002/ana.26641>
- Maruyama, M., Shimada, H., Suhara, T., Shinotoh, H., Ji, B., Maeda, J., Zhang, M.-R., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M.-Y., Ono, M., Masamoto, K., Takano, H., Sahara, N., Iwata, N., Okamura, N., Furumoto, S., Kudo, Y., Chang, Q., Saido, T. C., ... Higuchi, M. (2013). Imaging of Tau Pathology in a Tauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls. *Neuron*, 79(6), 1094–1108. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.037>

- McDade, E. M. (2022). Alzheimer Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 28(3), 648. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001131>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939–939. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., Kato, T., Doecke, J., Doré, V., Fowler, C., Li, Q.-X., Martins, R., Rowe, C., Tomita, T., Matsuzaki, K., Ishii, K., Ishii, K., Arahata, Y., Iwamoto, S., Ito, K., Tanaka, K., Masters, C. L., & Yanagisawa, K. (2018). High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, 554(7691), Article 7691. <https://doi.org/10.1038/nature25456>
- Ni, R., Röjdner, J., Voytenko, L., Dyrks, T., Thiele, A., Marutle, A., & Nordberg, A. (2021). In vitro Characterization of the Regional Binding Distribution of Amyloid PET Tracer Florbetaben and the Glia Tracers Deprenyl and PK11195 in Autopsy Alzheimer's Brain Tissue. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 80(4), 1723–1737. <https://doi.org/10.3233/JAD-201344>
- Okamura, N., Furumoto, S., Harada, R., Tago, T., Yoshikawa, T., Fodero-Tavoletti, M., Mulligan, R. S., Villemagne, V. L., Akatsu, H., Yamamoto, T., Arai, H., Iwata, R., Yanai, K., & Kudo, Y. (2013). Novel <sup>18</sup>F-Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(8), 1420–1427. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.117341>
- Ono, M., Haratake, M., Nakayama, M., Kaneko, Y., Kawabata, K., Mori, H., Kung, M.-P., & Kung, H. F. (2005). Synthesis and biological evaluation of (E)-3-styrylpyridine derivatives as

- amyloid imaging agents for Alzheimer's disease. *Nuclear Medicine and Biology*, 32(4), 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2005.01.006>
- Ono, M., Wilson, A., Nobrega, J., Westaway, D., Verhoeff, P., Zhuang, Z.-P., Kung, M.-P., & Kung, H. F. (2003). 11C-labeled stilbene derivatives as A $\beta$ -aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Nuclear Medicine and Biology*, 30(6), 565–571. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(03\)00049-0](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(03)00049-0)
- Ossenkoppele, R., Rabinovici, G. D., Smith, R., Cho, H., Schöll, M., Strandberg, O., Palmqvist, S., Mattsson, N., Janelidze, S., Santillo, A., Ohlsson, T., Jögi, J., Tsai, R., Joie, R. L., Kramer, J., Boxer, A. L., Gorno-Tempini, M. L., Miller, B. L., Choi, J. Y., ... Hansson, O. (2018). Discriminative Accuracy of [18F]flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*, 320(11), 1151. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12917>
- Pemberton, H. G., Collij, L. E., Heeman, F., Bollack, A., Shekari, M., Salvadó, G., Alves, I. L., Garcia, D. V., Battle, M., Buckley, C., Stephens, A. W., Bullich, S., Garibotto, V., Barkhof, F., Gispert, J. D., & Farrar, G. (2022). Quantification of amyloid PET for future clinical use: A state-of-the-art review. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(10), 3508–3528. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05784-y>
- Pérez-Grijalba, V., Romero, J., Pesini, P., Sarasa, L., Monleón, I., San-José, I., Arbizu, J., Martínez-Lage, P., Munuera, J., Ruiz, A., Tárraga, L., Boada, M., Sarasa, M., & The AB255 Study Group. (2019). Plasma A $\beta$ 42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(1), 34–41. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.41>
- Poeck, B., Strauss, R., & Kretschmar, D. (2012). Analysis of amyloid precursor protein function in *Drosophila melanogaster*. *Experimental Brain Research*, 217(3), 413–421. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2860-3>
- Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(3), 371–386. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>



PubChem. (2024, maaliskuuta 14). *Flortaucipir F-18*.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/70957463>

Robinson, L., Tang, E., & Taylor, J.-P. (2015). Dementia: Timely diagnosis and early intervention.

*The BMJ*, 350, h3029. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3029>

Rowe, C. C., Ackerman, U., Browne, W., Mulligan, R., Pike, K. L., O'Keefe, G., Tochon-Danguy, H.,

Chan, G., Berlangieri, S. U., Jones, G., Dickinson-Rowe, K. L., Kung, H. P., Zhang, W.,

Kung, M. P., Skovronsky, D., Dyrks, T., Holl, G., Krause, S., Friebe, M., ... Villemagne, V.

L. (2008). Imaging of amyloid  $\beta$  in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET

tracer: Proof of mechanism. *The Lancet Neurology*, 7(2), 129–135.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70001-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70001-2)

Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Fripp, J., Tochon-

Danguy, H., Morandau, L., O'Keefe, G., Price, R., Raniga, P., Robins, P., Acosta, O., Lenzo,

N., Szoeki, C., Salvado, O., Head, R., Martins, R., ... Villemagne, V. L. (2010). Amyloid

imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging.

*Neurobiology of Aging*, 31(8), 1275–1283.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007>

Scheltens, P., Strooper, B. D., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings,

J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*,

397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)

Shokri-Kojori, E., Wang, G.-J., Wiers, C. E., Demiral, S. B., Guo, M., Kim, S. W., Lindgren, E.,

Ramirez, V., Zehra, A., Freeman, C., Miller, G., Manza, P., Srivastava, T., De Santi, S.,

Tomasi, D., Benveniste, H., & Volkow, N. D. (2018).  $\beta$ -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*, 115(17), 4483–4488. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>

Smith, R., Wibom, M., Pawlik, D., Englund, E., & Hansson, O. (2019). Correlation of In Vivo

[18F]Flortaucipir With Postmortem Alzheimer Disease Tau Pathology. *JAMA Neurology*,

76(3), 310–317. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3692>

- Snellman, A., Rokka, J., Lopez-Picon, F. R., Eskola, O., Wilson, I., Farrar, G., Scheinin, M., Solin, O., Rinne, J. O., & Haaparanta-Solin, M. (2012). Pharmacokinetics of [18F]flutemetamol in wild-type rodents and its binding to beta amyloid deposits in a mouse model of Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *39*(11), 1784–1795. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2178-9>
- Sperling, R. A., Donohue, M. C., Raman, R., Rafii, M. S., Johnson, K., Masters, C. L., van Dyck, C. H., Iwatsubo, T., Marshall, G. A., Yaari, R., Mancini, M., Holdridge, K. C., Case, M., Sims, J. R., Aisen, P. S., & A4 Study Team. (2023). Trial of Solanezumab in Preclinical Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, *389*(12), 1096–1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305032>
- Stefanoska, K., Gajwani, M., Tan, A. R. P., Ahel, H. I., Asih, P. R., Volkerling, A., Poljak, A., & Ittner, A. (2022). Alzheimer's disease: Ablating single master site abolishes tau hyperphosphorylation. *Science Advances*, *8*(27). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8809>
- Tabuchi, M., Lone, S. R., Liu, S., Liu, Q., Zhang, J., Spira, A. P., & Wu, M. N. (2015). Sleep Interacts with A $\beta$  to Modulate Intrinsic Neuronal Excitability. *Current biology : CB*, *25*(6), 702–712. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.016>
- Tago, T., Furumoto, S., Okamura, N., Harada, R., Adachi, H., Ishikawa, Y., Yanai, K., Iwata, R., & Kudo, Y. (2016). Structure–Activity Relationship of 2-Arylquinolines as PET Imaging Tracers for Tau Pathology in Alzheimer Disease. *Journal of Nuclear Medicine*, *57*(4), 608–614. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.166652>
- Tatulian, S. A. (2022). Challenges and hopes for Alzheimer's disease. *Drug Discovery Today*, *27*(4), 1027–1043. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.01.016>
- Tian, M., Civelek, A. C., Carrio, I., Watanabe, Y., Kang, K. W., Murakami, K., Garibotto, V., Prior, J. O., Barthel, H., Zhou, R., Hou, H., Dou, X., Jin, C., Zuo, C., & Zhang, H. (2022). International consensus on the use of tau PET imaging agent 18F-flortaucipir in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *49*(3), 895–904. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05673-w>

- Verhoeff, N. P. L. G., Wilson, A. A., Takeshita, S., Trop, L., Hussey, D., Singh, K., Kung, H. F., Kung, M.-P., & Houle, S. (2004). In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [11C]SB-13 PET. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *12*(6), 584–595.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.12.6.584>
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoek, C., Macaulay, S. L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C. C., & Masters, C. L. (2013). Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, *12*(4), 357–367.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)
- Walsh, D. M., & Selkoe, D. J. (2007). A $\beta$  Oligomers – a decade of discovery. *Journal of Neurochemistry*, *101*(5), 1172–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x>
- Weimer, D. L., & Sager, M. A. (2009). Early identification and treatment of Alzheimer's disease: Social and fiscal outcomes. *Alzheimer's & Dementia*, *5*(3), 215–226.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.01.028>
- Xia, Y., Prokop, S., Gorion, K.-M. M., Kim, J. D., Sorrentino, Z. A., Bell, B. M., Manaois, A. N., Chakrabarty, P., Davies, P., & Giasson, B. I. (2020). Tau Ser208 phosphorylation promotes aggregation and reveals neuropathologic diversity in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Acta Neuropathologica Communications*, *8*, 88. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00967-w>
- Yamin, G., & Teplow, D. B. (2017). Pittsburgh Compound-B (PiB) binds amyloid  $\beta$ -protein protofibrils. *Journal of neurochemistry*, *140*(2), 210–215. <https://doi.org/10.1111/jnc.13887>