

Konsta Piironen
Amyloidi-PET-kuvantaminen Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2024

Konsta Piironen
Amyloidi-PET-kuvantaminen Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa

PET-keskus
Syyslukukausi 2024
Vastuhenkilö: Laura Ekblad

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

Syventävien opintojen kirjallisena työnä perehdyin Alzheimerin taudin prekliiniseen vaiheeseen ja sen diagnostiikassa käytettävään amyloidi-PET-kuvantamiseen. Lisäksi tein tutkimuksen, jossa vertailin kahden kokemattoman ja yhden kokeneen luokittelijan välisiä yhteneväisyyksiä amyloidi-PET-kuvien visuaalisessa arvioinnissa. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, osaavatko kokemattomat luokittelijat luotettavasti arvioida amyloidi-PET-kuvia negatiivisiksi tai positiivisiksi verrattuna kokeneeseen luokittelijaan.

Tutkimusaineistona käytin Turun PET-keskuksen tietokannasta kolmesta eri tutkimuksesta saatuja PET-MRI-kuvia, joita oli kaikkien kolmen luokittelijoiden arvioimina yhteensä 216 kappaletta. Luokittelijat arvioivat näitä kuvia silmämääräisesti yleisesti kaikki aivoalueet huomioiden negatiiviksi tai positiiviseksi perustuen aiemmin sovittuihin katkaisupisterajoihin. Lisäksi eri aivoalueiden kuorikerrokset arvioitiin tarkemmin positiivisiksi ja negatiivisiksi. Luokittelijoiden välisten yhteneväisyyksien mittaamiseen käytin Kappa Coefficient-arvoa, joka vaihtelee välillä $-1 < k < 1$. Tämä kuvaa arvioijien välistä yksimielisyyttä amyloidi-PET-kuvien positiivisuudesta tai negatiivisuudesta.

Tutkimustuloksena oli, että ensimmäisen kokemattoman luokittelijan ja kokeneen luokittelijan välillä yhteneväisyys oli hyvä ($k=0.87$), mutta toisen kokemattoman luokittelijan ja kokeneen luokittelijan välillä yhteneväisyys oli heikko ($k=0.60$). Yhteneväisyydet kuitenkin parantuivat kun amyloidi-PET-kuvat jaettiin aivoalueiden mukaan selvästi negatiivisiin (0 aivoaluetta amyloidipositiivisia), epäselviin (1-2 aivoaluetta amyloidipositiivisia) ja selvästi positiivisiin (yli 2 aivoaluetta amyloidipositiivisia). Ensimmäisen luokittelijan ja kokeneen luokittelijan välillä yhteneväisyys oli nyt erinomainen ($k=0.93$) ja toisen luokittelijan ja kokeneen luokittelijan välillä myöskin parempi ($k=0.68$).

Päätelmänä tuloksista on, että parhaimmillaan Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa amyloidi-PET-kuvia voidaan tulkita vahvalla yhteneväisyydellä, vaikka kuvien tulkitsemiseen ei olla koulutettu pidempiaikaisesti. Näin voitiin havaita ensimmäisen luokittelijan ja kokeneen luokittelijan välillä. Toisaalta mikäli katkaisupisterajoista ei olla sovittu selkeästi kuvien tulkitsemisen suhteen tai kuvaohjelmiston käyttämiseen on koulutettu eri tavalla, voi syntyä suuriakin eroja tulkinnoissa kuten huomattiin toisen luokittelijan ja kokeneen luokittelijan välillä. Aihe tarvitsee lisää tutkimusta pidempien johtopäätösten vetämiseksi.

| | |
|---|----|
| SISÄLLYS | 1 |
| 1.0 JOHDANTO | 2 |
| 2.0 KIRJALLISUUSKATSAUS | 2 |
| 2.1 Alzheimerin tauti | 2 |
| 2.1.1 Oireet ja taudinkuva | 2 |
| 2.1.2 Patogeneesi | 3 |
| 2.1.3 Etiologia | 5 |
| 2.1.3.1 Riskitekijät | 5 |
| 2.1.3.2 Suojaavat tekijät | 7 |
| 2.1.4 Hoito | 8 |
| 2.1.5 Diagnostiikka | 9 |
| 2.2 Alzheimerin prekliininen vaihe | 9 |
| 2.2.1 Määritelmä | 9 |
| 2.2.2 Neurobiologia | 10 |
| 2.2.3 Amyloidi-PET-kuvantaminen prekliinisessä Alzheimerin taudissa | 11 |
| 2.2.4 Amyloidi-PET-kuvien tulkinta | 11 |
| 3.0 MENETELMÄT | 12 |
| 4.0 TULOKSET | 13 |
| 4.1 Tarkempi analyysi aivoalueittain | 15 |
| 5.0 POHDINTA | 16 |
| LÄHTEET | 17 |

1.0 Johdanto

Vuosien 1990 ja 2016 välillä Alzheimerin taudin ja muiden dementiaa aiheuttavien muistisairauksien esiintyvyys kasvoi 20.3 miljoonasta 43.8 miljoonaan. On arvioitu, että nykyisellä kehityksellä sama luku on vuonna 2050 152 miljoonaa. (Nichols ym. 2019.) Suomessa diagnosoituja muistisairaita on yli 150 000 ja lisäksi Suomessa noin 23 000 ihmistä sairastuu vuosittain johonkin muistisairauteen (Muistisairaudet: Käypä hoito -suosituksen Muistisairaudet potilasversio, 2024). Merkittävä osa muistisairaista on kuitenkin diagnosoimatta. Yleisin muistisairauksista on Alzheimerin tauti, jonka hoito perustuu tällä hetkellä lähinnä oireiden lääkitsemiseen, sillä parantavaa hoitoa ei ole vielä keksitty. Tämän takia tutkimus on keskittynyt taudin syntymekanismien selvittämiseen ja sairauden diagnosoimiseen jo prekliinisessä vaiheessa.

Taudille tyypillinen piirre on aivojen kuorikerroksella neuropatologisessa tutkimuksessa havaittavat beeta-amyloidista (A β) -koostuvat neuriittiset plakit ja hyperfosforyloituneesta tau-proteiinista koostuvat neurofibrillivyydet. Alzheimerin taudin prekliininen vaihe tarkoittaa oireetonta sairauden vaiheita, jossa voidaan kuitenkin havaita selkäydinnesteestä taudille tyypillisiä jopa 15-20 vuotta ennen kliinisten oireiden ilmaantumista (Dubois ym. 2016). Toinen tunnettu tapa Alzheimerin taudin varhaisen vaiheen diagnostiikassa on A β -PET-kuvantaminen (positroniemissiotomografia), jonka avulla epänormaaleja amyloidiplakkikertymiä voidaan havaita arviolta 17 vuotta ennen oireiden alkamista (Villemagne ym. 2013).

Amyloidi-PET-kuvia voidaan arvioida kvalitatiivisesti joko negatiiviseksi tai positiiviseksi amyloidikertymän mukaan. A β -kuvantamisessa käytetään mm. PiB-merkkiainetta ja amyloidipositiivisen löydöksen raja-arvoksi kuvantamisaineelle on yleisesti asetettu SUVR (standardized uptake value ratio eli kiinnostuksen kohteena olevan aivoalueen ja vertailualueen välinen suhde) >1.5, jolloin puhutaan kvantitatiivisesta luokittelusta. Aivoalueita, joita tutkitaan ovat otsalohkon, päälaenlohkon ja ohimolohkon aivokuoret. Lisäksi mielenkiinnon kohteena ovat takimmainen pihtipoimu ja precuneus. Nämä kaikki ovat alueita, jonne amyloidia alkaa kertyä ensimmäisenä ylimäärin sairauden edetessä (Grothe, 2017).

Tämän syventävän opinnäytetyön tavoitteena on verrata yhden kokeneen ja kahden kokemattoman tutkijan kykyä tulkita aivojen PET-kuva amyloidipositiiviseksi/amyloidinegatiiviseksi, eli tutkia, miten hyvä toistettavuus amyloidi-PET-kuvien visuaalisella luokittelulla on.

2.0 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Alzheimerin tauti

2.1.1 Oireet ja taudinkuva

Alzheimerin tauti voidaan jakaa oirekuvaltaan kolmeen eri vaiheeseen: lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan tautimuotoon. Lisäksi sairauden puhkeamista edeltää prekliininen vaihe, jossa voidaan todeta Alzheimerin taudin biomarkkereita, mutta ihminen on vielä oireeton eli kognitiivisesti terve. Prekliinisen vaiheen siirtymävaihetta kliiniseen vaiheeseen määrittää kirjallisuudessa usein lievä kognition heikentyminen (mild cognitive impairment, MCI). Alzheimerin tauti on hyvin kohtalokas ja sitä on vaikeaa hidastaa pitkälle edenneessä sairaudessa. Sen takia prekliinisen vaiheen määrittelystä ja tunnistamisesta on tullut viime vuosien tutkimuksen valossa hyvin merkityksellistä.

Sairauden alkuvaiheissa ihminen saattaa vaikuttaa olevan terve, mutta hänellä on etenevästi vaikeampaa hahmottaa maailmaa ympärillään ja arkiset askareet muuttuvat huomattavasti

hankalammiksi. Tässä vaiheessa on usein ulkopuolisena huomattavissa unohtamisen lisääntymistä, päättelykyvyn heikkenemistä ja keskustelun seuraamisen vaikeutumista. (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus, 2023.).

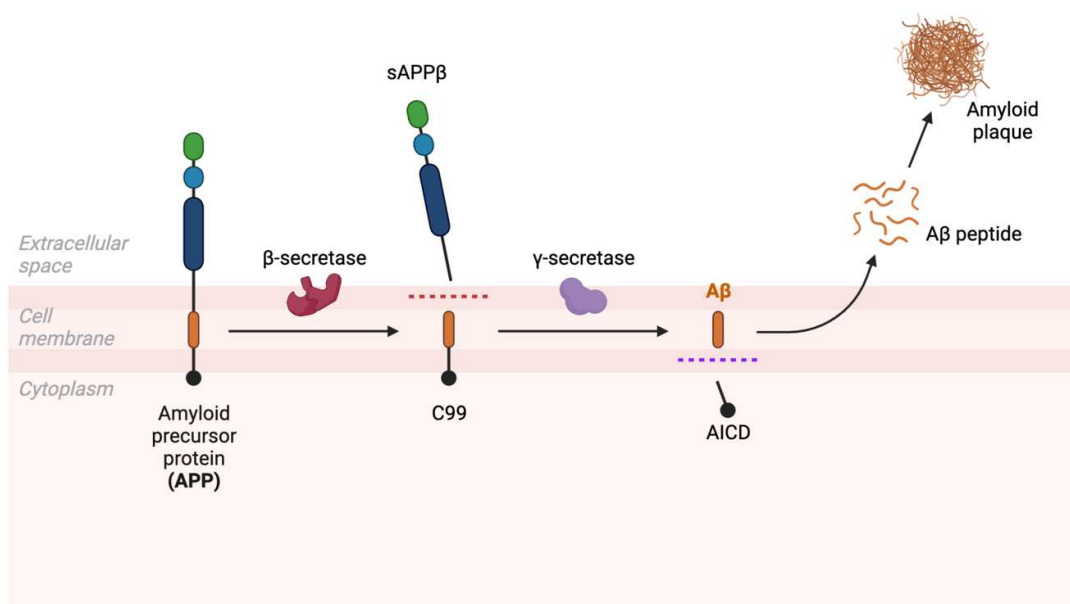
Keskivaikeassa sairauden muodossa muistioireilu pahenee niin, että perheen ja läheisten tunnistaminen alkaa olla hankalaa. Tässä vaiheessa alkavat kärsiä myös moni korkean kognition toiminto kuten puheen tuottaminen ja lähimuisti. Lisäksi eksymisestä ja tavaroiden kadottamisesta tulee tavallisempaa. Neuropsykiatriset oireet kuten apatia ja masennus ovat paljon yleisempiä Alzheimerin tautia sairastavien keskuudessa kuin yleisväestössä ja taudin edetessä vakavammat oireet kuten harhaisuus, hallusinaatiot ja aggressiivisuus tulevat yleisemmäksi. (Lyketsos ym. 2011.) Lisääntynyt aggressiivisuus ja impulsiivisuus alkavat usein häiritsemään tautia sairastavan lähipiiriä.

Taudin vaikeassa vaiheessa Alzheimerin tauti -potilaan on vaikeaa kommunikoida ja usein hän tässä vaiheessa suurimmaksi osaksi sängyssä ja täysin riippuva muista. Oireisiin kuuluu edellisten lisäksi tässä vaiheessa painonlasku, nielemisvaikeudet, infektiot, ulosteen ja virtsan pidättämistä vaikeudet sekä psykoosit, joihin joka kymmenes Alzheimerin tauti -potilas sairastuu (Ballard ym. 2020). Yleinen kuolinsyy Alzheimerin taudissa on aspiraatiopneumonia, joka aiheutuu nielemisvaikeuden aiheuttamasta ruoan ja juoman päätyemisestä keuhkoihin.

2.1.2 Patogeneesi

Alzheimerin taudin ominaispiirre on isoivokuoren harmaan aineen rappeutuminen, joka voidaan selvästi havaita MRI-kuvissa aivo-selkäydinnesteen osuuden lisääntymisenä sekä aivojen kuorikerroksen paksuuden pienentymisenä, jolloin aivopoimut tulevat selkeämmin näkyviin. Harmaan aineen tuhoutuminen alkaa näkyä jo taudin varhaisessa vaiheessa sisemmässä ohimolohkossa, joka koostuu mm. tursopoimusta (parahippocampal gyrus), mantelitumakkeesta ja hippokampuksesta (Krajcovicova 2019). Nämä alueet ovat vahvasti kytköksissä tunteiden säätelyyn, episodisen muistin muodostumiseen sekä aika-paikkaorientoitumiseen.

Amyloidogenic Pathway



Kuva 1. Amyloidiplakin metaboliareitti (BioRender, 2022).

Amyloidiprekursoriproteiini (APP) on yksi merkittävimmistä Alzheimerin tautiin liitettyistä proteiineista, jota esiintyy normaalisti solukalvoilla ja varsinkin aivoissa suurissa määrin. Proteiinin tehtävä solukalvolla vielä pitkälti tuntematon. Proteiinisynteesin jälkeen APP:llä on monta metaboliareittiä. Osa proteiinista siirtyy solukalvolle sellaisenaan endosomeissa ja osa muuttuu sAPP-alfaksi alfasekretaasin vaikutuksesta ja poistuu solusta ilman amyloidiplakin muodostumista. Kriittinen osa metaboliareittiä on kohta, jossa solukalvon APP, muuttuu beetasekretaasin ja gammasekretaasin kautta amyloidi-beeta-peptidiksi, joka on Alzheimerin taudin neurotoksinen komponentti. Amyloidi-beeta-peptidit edelleen poistuvat soluvälitilaan, jossa ne kerääntyvät yhteen muodostaen amyloidiplakkia (Kuva 1). Ei ole täysin selvää miksi osa amyloidiplakin esiasteesta metaboloituu patologisella tavalla. (O'Brien ja Wong 2011, Patterson 2008.)

Neurofibrillivyyhdet (NFT:t) ovat toinen Alzheimerin tautiin liitetty patologinen proteiinilöydös ja ne muodostuvat hyperfosforiloituneesta tau-proteiinista, joka on mikrotubulusten rakenneosanen. NFT:t liukenevat todella huonosti, minkä takia ne alkavat kertyä neuronien sisälle. Tämä johtaa edelleen hermosolujen välisten kommunikaation häiriintymiseen ja lopulta solujen apoptoosiin. (Tiwari 2019). Amyloidiplakkien ja neurofibrillivyyhtien on molempien huomattu olevan yhteydessä kolinergisten ratojen häiriöihin. Kolinergisestä radasta eniten kärsii Meyenertin tumake, jonka aksonit ulottuvat aivokuorelle. (Hampel ym. 2018.)

Mikroglia-solut ovat osana aivojen immuunijärjestelmää glymfaattisessa järjestelmässä ja toimivat kudoksessa makrofagin tavoin puhdistamalla soluvälitilasta kuona-aineita ja tuhoamalla mikrobeja. Alzheimerin taudissa niiden toiminta on kuitenkin häiriintynyt amyloidiplakkien kerääntymisen takia. Amyloidiplakkikertymät johtavat edelleen gliasolujen lisääntyneeseen tulehdustekijöiden eritykseen. (Cameron ja Landreth 2010.) Toisaalta gliasolujen on huomattu osallistuvan myös amyloidiplakin fagosytoimiseen eli ne hidastavat patogeenisen amyloidiplakin muodostusta (Spittau 2017). Alzheimerin tautiin liittyvä krooninen gliasolujen neuroinflammaatio saattaa olla tekijä, joka aiheuttaa lopulta isoavokuoren harmaan aineen rappeutumista. Lisäksi eräs tutkimusryhmä on saanut näyttöä, että seerumin korkeat C-reaktiivisen proteiinin (CRP) eli tulehdusarvon pitoisuudet liittyvät isoavojen kuorialueen ohentumiseen Alzheimerin taudille tyypillisillä aivoalueilla, mikä viittaa myös systeemisen inflammaation merkitykseen patogeneesissä (Corlier ym. 2018).

Aivojen tulehduksellisen ja neurodegeratiivisen prosessin synnyssä yhtenä myötävaikuttavana tekijänä saattaa olla veriaivoesteen häiriintyminen. Veriaivoeste koostuu astrozyyteistä, perisytyteistä ja aivojen mikrovaskulaarisista endoteelisoluista ja sen tehtävänä on säädellä aineiden kulkua perifeerisestä verenkierrosta aivojen sisälle ja aivoista pois (Wang ym. 2022). Veriaivoesteen häiriintyminen Alzheimerin taudissa vaikuttaa amyloidiplakin puhdistumiseen, houkuttelee aivoihin enemmän valkosoluja ja aktivoi gliasoluja (Zenaro ym. 2017). Erään tutkimuksen mukaan veriaivoesteen häiriöt ovat yhteydessä kognition heikentymiseen ilman amyloidiplakin muodostumista. Tämä saattaa tarkoittaa, että veriaivoesteen häiriöt ovat ensimmäisiä patologisia prosesseja Alzheimerin taudissa (Nation ym. 2019). Toinen aivojen aineenvaihdunnan häiriintynyt reitti Alzheimerin taudissa on glymfaattinen järjestelmä, jonka tehtävänä on poistaa aivoista kuona-aineita mukaan lukien amyloidiplakkia. Järjestelmän pääkomponentteina ovat aivoselkäydineste ja astrogliavälitteinen soluvälineste, joita kierrätetään perivaskulaaritilan ja soluvälitilan välillä. Uusien tutkimusten mukaan glymfaattisen järjestelmän toiminnan häiriintyminen saattaa liittyä amyloidiplakin kerääntymiseen ja kognition heikentymiseen Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden keskuudessa (Kamagata ym. 2022, Hsu ym. 2023).

Tällä hetkellä pinnalla olevia tutkimuskohteita ovat aivo-suoli-akselin toiminta sekä suolistobakteeriston tasapainohäiriöt, jotka ovat molemmat yhdistetty Alzheimerin tautiin. On

näyttää, että suoliston mikrobisto voi vaikuttaa mikroglia-solujen aktivaatioon, neuronien kasvuun sekä veriaivoesteen läpäisevyyteen. Lisäksi vatsan mikrobiepätasapaino saattaa suoraan lisätä neuroinflammaatiota ja amyloidi-plakin kertymistä aivoihin. (Liu ym. 2020, Heston ym. 2023.) Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että probioottien käyttö hidastaa taudin kehittymistä eläinmalleissa (Naomi ym. 2021). Lääkehoidon tukeminen suolistomikrobiston rikastamisena on potentiaalinen terapiamuoto, sillä probiootit ovat pääasiassa hyvin turvallisia eikä niillä ole juurikaan haittavaikutuksia.

2.1.3 Etiologia ja prevalenssi

Tauti jaetaan karkeasti kahteen riippuen alkaako sairaus aikaisella iällä (Early-onset Alzheimer's disease, EOAD) vai myöhäisellä iällä (Late-onset Alzheimer's disease, LOAD). EOAD kattaa kaikista tapauksista 1-6% ja se siitä puhutaan useimmiten kun taudin esiintyminen alkaa 30-65-vuotiailla. EOAD -tapauksista arviolta 60%:lla on yksi tai useampi lähisukulainen, joka sairastaa Alzheimerin tautia eli se on sairauden selvästi periytyvämpi muoto. Jos sairaus puhkeaa 65 ikävuoden jälkeen, sitä kutsutaan LOAD:ksi ja se kattaa puolestaan n. 95% kaikista Alzheimerin tauti -tapauksista. LOAD:n suurin riskitekijä on luonnollisesti ikä (Armstrong, 2019). Amerikkalaisessa populaatiossa noin yksi yhdeksästä (10,9%) yli 65 vuotiaasta sairasta Alzheimerin tautia. Osuus kasvaa vanhetessa sillä 65-74 -vuotiaista 5%, 75-84 -vuotiaista 13% ja yli 85-vuotiaista 33% sairastaa Alzheimerin tautia. (Alzheimer's Association 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures, 2024).

2.1.3.1 Riskitekijät

Alzheimerin taudin etiologia on hyvin monitekijäinen ja siihen vaikuttavat myöhäisessä tautimuodossa ympäristötekijät ja varhaisessa tautimuodossa enemmän perinnölliset tekijät. Apolipoproteiini E (ApoE) on tärkeä tekijä ihmisen lipidi- ja kolesteroliaineenvaihdunnassa ja sitä koodaavaa APOE-geeniä esiintyy kolmea eri alleelia: *APOEε2*, *APOEε3* ja *APOEε4*, jotka puolestaan koodaavat ApoE:n eri muotoja ApoE2:a, ApoE3:a ja ApoE4:ää. *APOEε4*:ää pidetään suurimpana geneettisenä riskitekijänä Alzheimerin taudille. Ei ole täysin selvää miksi tämä alleeli lisää sairauden riskiä, mutta eri teorioita on olemassa. Kasvava määrä näyttää puhua sen puolesta, että ApoE4 liittyy suoraan Alzheimerin taudin patogeneesiin muuttamalla aivojen lipidiaineenvaihduntaa ja lisäämällä amyloidiplakin kertymiä (Bu, 2009). On myös havaittu, että mikroglia-solujen tuottamat ApoE-proteiinit stimuloivat neuronien amyloidiplakkituotantoa aktivoimalla APP-geeniä (Huang ym. 2017). Lisäksi ApoE-lipoproteiinin E4-muodot heikentävät amyloidiplakin puhdistusta aivoissa (Serrano-Pozo, 2021). Toisaalta on myös ehdotettu, että ApoE ei vuorovaikuta suoranaisesti amyloidiplakin kanssa ollenkaan vaan se kilpailee amyloidiplakin puhdistuksesta vastaavien entsyymien kanssa (Verghese ym. 2013). Kaiken kaikkiaan *APOEε4* alleelin katsotaan lisäävän heterotsygoottina Alzheimerin taudin riskiä ainakin 3-kertaiseksi ja homotsygoottina mahdollisesti jopa 14-kertaiseksi verrattuna *APOEε3/ε3* ryhmään (Mahley, 2016).

Muita riskigenejä Alzheimerin taudin taustalla on tunnistettu kolme: *APP*, *PSEN1* ja *PSEN2*, jotka koodaavat APP:tä, preseniliini 1:ä (*PSEN1*) ja preseniliini 2:ä (*PSEN2*). Näissä kolmessa geenissä sijaitsevia, Alzheimerin taudille altistavia, mutaatioita puolestaan tunnetaan useita. Nämä mutaatiot vaikuttavat erityisesti EOAD:n syntymekanismeihin. *PSEN1* ja *PSEN2* ovat gammasekretaasin proteolyttisiä osia, jotka osallistuvat monien transmembraanisten proteiinien hajottamiseen ja myös APP metaboloituu amyloidiplakiksi tätä kautta. (O'Brien ja Wong 2011.) Mutaatiot APP-, *PSEN1*- ja *PSEN2*-proteineja koodaavissa geneeissä aiheuttavat melkein varmasti aikaisen Alzheimerin taudin. Nämä geenimutaatiot periytyvät autosomaalisesti dominantisti ja kattavat 13 % kaikista

EOAD potilaista. (Bekris ym. 2010.) On kuitenkin olemassa lukuisia muita geenejä ja ympäristötekijöitä, jotka lisäävät riskiä sairastua Alzheimerin tautiin.

Geneettiset riskitekijät saattavat myös selittää sukupuolten välistä eroa Alzheimerin taudin synnyssä. USA:ssa noin 2/3 Alzheimerin tautia sairastavista on naisia. (Alzheimer's Association 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures, 2024). Ei ole täysin selvää miksi riski on naisilla niin paljon suurempi kuin miehillä, mutta tähän vaikuttaa mahdollisesti mm. menopaussi, sukupuolihormonit ja psykososiaaliset stressitekijät (Zhu, 2021). Biologisten tekijöiden lisäksi naiset elävät keskimäärin pidempään kuin miehet ja kehittävät näin ollen todennäköisemmin sairauden.

Myös elämäntavalliset tekijät vaikuttavat monitekijäisesti sairauden syntyyn. Esimerkiksi korkea verenpainetta sairastavat ihmiset ovat kaksinkertaisessa riskissä sairastua Alzheimerin tautiin. Lisäksi korkea verenpaine rappeuttaa aivoja ennenaikaisesti sekä lisää hermostollisen plakin kertymistä. Verenpaineen vaikutus kognitioon ei ole yksiselitteinen, vaan se muodostuu monesta tekijästä mm. hiussuonien harventumisesta, mikroverenvuodoista ja veriaivoesteen häiriintymisestä, jotka edelleen saattavat johtaa mikroglia-solujen aktivaatioon ja tulehdukseen. (Ungvari ym. 2021.) Diabetes on myös yhdistetty vahvasti Alzheimerin tautiin ja tarkemmin riski liittyy todennäköisemmin juuri insuliiniresistenssiin. Keski-ikänsä insuliiniresistenssin on osoitettu lisäävän aivojen amyloidikuormaa, joka pystyttiin havaitsemaan PET-kuvantamalla (Ekblad ym. 2018). Diabetekseen ohella Alzheimerin taudin riskitekijä on myös länsimainen ruokavalio, joka koostuu usein runsaista määristä nopeasti imeytyvistä sokereista, suolasta, tyydyttyneistä rasvahapoista ja kolesterolistä. Tällaisen ruokavalion on havaittu lisäävän amyloidikertymää ja neuroinflammaatiota sekä tulehduksen myötä edelleen heikentävän veriaivoestettä. (Więckowska-Gacek ym. 2021.) Lihavuus on edelleen yhdistetty matalampaan aivojen tilavuuteen ihmisillä, joilla on lievä kognition heikentyminen tai Alzheimerin tauti (Ho ym. 2010). Suuri rasvakudoksen määrä saattaa vaikuttaa suoranaisesti beeta-amyloidin aineenvaihduntaan ja sitä kautta johtaa sairauden etenemiseen. Toisaalta lihavuus lisää diabeteksen sekä korkean verenpaineen riskiä, jotka yksinään lisäävät myös sairastumisriskiä.

Unenpuute on myös yhdistetty Alzheimerin tautiin. PET-kuvantamalla on havaittu, että yhden yön unideprivaatio lisää aivojen amyloidikuormaa erityisesti hippokampuksen ja talamuksen alueella (Shokri-Kojori ym. 2018). Nukkuessa ihmisen aivoista poistetaan ja puhdistetaan paljon kuona-aineita glymyfaattisen järjestelmän ja likvorkierron kautta. Onkin mahdollista, että amyloidiplakkia poistuu unen aikana aivoista, sillä eläimille sitä on huomattu tapahtuvan tehokkaammin kuin hereillä ollessa (Iliff ym. 2012, Xie ym. 2013). Lisäksi eläimille krooninen unen häiriintymisen on yhteydessä amyloidiplakin kertymiseen (Wang ja Holtzman 2020). Yleisesti ottaen on helppo osoittaa, että unettomuus liittyy muistisairauksien syntymiseen, mutta on hankalaa määrittää tarkalleen missä määrin, sillä unettomuudella on paljon komorbiditeettia mm. lihavuuden, verisuonisairauksien ja mielenterveysongelmien kanssa. Myös kognition häiriöt vastaavasti aiheuttavat unen häiriöitä, joten on vielä aikaista vetää syy-seuraussuhteita unettomuuden ja Alzheimerin taudin patologian välille, sillä aihe tarvitsee lisää tutkimusta.

Monien psykiatrisen häiriöiden kuten masennuksen on huomattu linkittyvän Alzheimerin tautiin. On melko selvää, että masennus on yksi pääoire sairaudessa, mutta on myös hyvää näyttöä, että masennus myötävaikuttaisi Alzheimerin taudin kehittymisessä prekliinisestä kliiniseksi. Tämä on kuitenkin monimutkainen ongelma, sillä masennuksesta kärsivillä on usein paljon yhteisiä riskitekijöitä kuin muistisairailla kuten sosiaalista eristäytyminen, verisuonisairaudet, matala koulutustaso ja huono sosioekonominen asema. (Bennett ja Thomas 2014.)

Systeemisten infektioiden kuten *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* ja *Porphyromonas gingivalis* on myös huomattu olevan yhteydessä myöhäisen Alzheimerin taudin kehittymiseen. Infektioiden vaikutus Alzheimerin taudin patogeenisissä ei ole täysin selvä, mutta todennäköisesti akuutti tai krooninen systeeminen tulehdus johtaa neuroinflammaation kautta gliasolujen aktivaatioon ja sitä kautta edelleen neurodegeneraatioon. (Lim ym. 2015.) Monilla keskushermoston tulehduksilla on huomattu olevan yhteys amyloidiplakin muodostukseen ja neurofibrillivyyhtien kertymiseen. Keskushermostoperäisiä tulehduksellisia myötävaikuttajia Alzheimerin taudin kehityksessä on huomattu olevan ainakin HSV-1, *Treponema pallidum* ja *Chlamydia pneumonia* (Breijyeh and Karaman, 2020).

2.1.3.2 Suojaavat tekijät

Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että elämäntavoilla ja erityisesti dieetillä on merkittävä vaikutus Alzheimerin taudin syntymekanismissa. Tautia sairastavat potilaat kärsivät usein pitkäketjuisten rasvahappojen puutteesta. On näyttöä, että lisäämällä näitä rasvahappoja esimerkiksi välimerellisellä ruokavaliolla, voidaan sekä palauttaa rasvahappotasot normaaleiksi että vähentää myös lievän Alzheimerin taudin oireilua. (Swanson ym. 2012.) Toinen ruokavaliollinen suojatekijä on riittävä B-12 vitamiinin riittävä saanti. Useissa tutkimuksissa B12-vitamiinin on huomattu parantavan muistia ja kognitiivisia kykyjä ja vastaavasti Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on huomattu olevan matalampi plasman B12-vitamiinipitoisuus verrattuna terveisiin kontrolleihin. Soluviljelyissä, *in vitro* -kokeissa ja eläinkokeissa on huomattu riittäväällä B12-vitamiinilla määrällä olevan suoria yhteyksiä amyloidiplakin muodostumisen vähenemiseen ja pienentyneeseen tau-proteiinin kertymiseen. (Lauer ym. 2022.) Jopa kahvinjuonti on liitetty kognition laskun hidastumiseen ja amyloidikuorman vähenemiseen (Gardener ym. 2021, Kim ym. 2019). Myös säännöllinen liikunta on moneen otteeseen todistettu olevan Alzheimerin taudin riskiä vähentävä tekijä. Fyysinen aktiivisuus ei vain vähennä Alzheimerin taudin riskiä vaan lisäksi se vähentää ikäriippuvaista kognition heikentymistä ja vahvistaa muistitoimintoihin liittyviä alueita, kuten hippokampusta. (Erickson ym. 2012.)

Yksi Alzheimerin tautia suojaavista tekijöistä on kognitiivinen kapasiteetti, johon katsotaan kuuluvan koulutustason ja sosiaalisiin suhteisiin liittyviä määreitä. Tuore meta-analyysi osoittaa, että korkea kognitiivinen kapasiteetti voi vähentää demencian riskiä 47 %:lla (Nelson ym. 2021). Sosiaalisten suhteiden merkitys korostuu myös siinä, että yksinäisyys on lisää Alzheimerin taudin sairastumisriskiä ja saattaa jopa lisätä amyloidiplakin kerääntymistä (Hsiao ym. 2018). Toisaalta koulutustason ja Alzheimerin taudin yhteyttä on tutkittu hyvin pitkään, mutta siitä on silti saatu melko ristiriitaisia tuloksia. Alzheimerin taudin prekliinisen vaiheen suhteen kognitiivinen kapasiteetti ei välttämättä vähennä sairastumisen todennäköisyyttä vaan pikemminkin hidastaa oireiden progressiota MCI potilailla (Soldan ym. 2017). Erään laajamittaisen tutkimuksen mukaan Alzheimerin taudilta ei niinkään suojaa koulussa vietetyt vuodet vaan älykkyys, jota voidaan vaalia kouluttautumalla (Anderson ym. 2020). Älykkyys näyttäisi olevan suoranaisesti taudilta suojaava tekijä ja se edelleen korreloi vahvasti koulutustason kanssa kaksisuuntaisesti. Tässä mielessä voisi sanoa, että korkean älykkyuden tuotoksia ovat korkea koulutustaso, sekä puskuri Alzheimerin tautia vastaan.

APOEε2 useaan otteeseen todettu olevan tärkein Alzheimerin taudilta suojaava geneettinen tekijä. Tämän geenivariantin on huomattu hidastavan kognition heikentymistä ja sen kantajuus vähentää Alzheimerin taudin riskiä noin 50% verrattuna *APOEε3/ε3* kantajiin. Lisäksi kuolemanjälkeisissä ruumiinavauksissa on huomattu, että *APOEε2*:n kantajilla on vähemmän amyloidiplakkikertymiä. *APOEε2* suojaavat vaikutukset eivät ole yksinkertaisia, sillä geenillä on

amyloidiplakkiaineenvaihdunnan lisäksi myös yhteyksiä lipidimetaboliaan ja synapsien toimintaan. (Li ym. 2020.)

BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) on yksi tärkeimmistä ja tutkituimmista aivojen kasvutekijöistä. Sen on huomattu tehostavan synapsien plastisuutta ja parantavan muistia sekä oppimista. Korkeiden BDNF tasojen huomattu vähentävän Alzheimerin taudin riskiä ja sen on huomattu liittyvän amyloidiplakin muodostukseen neurofibrillivyyhtien kertymiseen. Lisäksi monet Alzheimerin taudissa tällä hetkellä käytettävät lääkkeet (donepetsiili, galantamiini, rivastigmiini) lisäävät BDNF:n synteesiä. (Gao ym. 2022.)

2.1.4 Hoito

Alzheimerin tautiin ei ole parantavaa lääkehoitoa, vaan hoito perustuu oireiden lievittämiseen ja taudinkulun hidastamiseen. Suuri osa ennaltaehkäisevästä hoidosta perustuu riskitekijöiden minimoimiseen ja suojaavien tekijöiden edistämiseen, esimerkiksi verenpaineen pitämiseen alhaalla, kouluttautumiseen, liikuntaan ja tupakoimattomuuteen.

Suomessa on käytössä yhteensä neljä lääkeainetta Alzheimerin taudin hoidossa. Kolme niistä on asetyylikoliinieraasin (AKE) estäjiä: donepetsiili, rivastigmiini ja galantamiini. AKE-estäjien terapeuttinen vaikutus perustuu asetyylikoliinin hajotuksen estämiseen, jolloin kehon oman asetyylikoliinin vaikutusaika pitenee. AKE-estäjillä on jopa vaikutuksia aivojen rakenteeseen. Vuoden donepetsiili-hoidon on huomattu vähentävän hippokampuksen atrofiaa jopa 45 % verrattuna lumeryhmään Alzheimerin kehittyneessä vaiheessa. (Dubois ym. 2015.)

Neljäs käytössä oleva lääke on memantiini, joka NMDA-reseptorin salpaaja. Salpaamalla NMDA-reseptoria vähennetään reseptoriin liittyvän glutamaatin vaikutusta aivoissa. Glutamaatti on aivojen tärkein kiihdyttävä välittäjäaine ja joka saa aikaan kationien kuten kalsiumin vapautumisen post-synaptisissa neuronissa. Liiallinen kalsiumin vapautuminen on kuitenkin neurotoksista heikentämällä synapsien toimintaa ja johtaa hiljalleen neuronien kuolemaan. Tämä korreloi Alzheimerin taudille tyypillisen kognition heikentymiseen ja muistihäiriöiden kanssa. (Wang ja Reddy, 2017.)

Hyvin lupaava lääke Alzheimerin tautiin on tällä hetkellä monoklonaalinen vasta-aine nimeltä aducanumab. Vasta-aine sitoutuu selektiivisesti amyloidiplakkiiin ja auttaa sen poistamisessa aivoista. Nature -lehdessä julkaistussa artikkelissa aducanumabin huomattiin hidastavan Alzheimerin taudille tyypillistä kognition heikentymistä MMSE-testillä mitattuna. Lääke myös vähensi amyloidiplakin määrää potilailla riippuen lääkityksen kestosta ja suuruudesta (Sevigny ym. 2016). Toinen tuore monoklonaalinen vasta-aine on nimeltä lecanumab, joka toimii vastaavanlaisesti kuin aducanumab. Hiljattain tehdyn tutkimuksen mukaan myös lecanumab vähensi amyloidikuormaa sekä hidasti kognition heikentymistä varhaisessa Alzheimerin taudissa (van Dyck Christopher H. ym. 2023). Molemmat amyloidiplakkiiin sitoutuvat lääkkeet on hyväksytty Alzheimerin taudin hoitomuotona vasta Yhdysvalloissa.

Myös muilla kuin lääkehoidoilla on todettu olevan terapeuttisia vaikutuksia hoitoon liittyen. Esimerkiksi musiikkiterapian on todettu vähentävän masennus- ja ahdistuneisuusoireita sekä lieventävän hallusinaatioita ja harhaluuloja Alzheimerin tauti -potilailla. (Gómez Gallego ja Gómez García 2017). Lisäksi taideterapian huomattu parantavan yleisesti muistia ja elämänlaatua (Popa ym. 2021).

2.1.5 Diagnostiikka

Helppo ja usein käytetty menetelmä muistioireiden seulonnassa on tällä hetkellä MMSE eli Mini-Mental State Examination. Testin tekeminen kestää noin 10 minuuttia ja se koostuu 30 kysymyksestä arvioiden keskittymiskykyä, hahmotuskykyä, muistia, päässä laskua ja kielellisiä kykyjä. Testi sopii erityisesti potilaille, joilla on MCI:n merkkejä. MMSE ei kuitenkaan sovi yksinään käytettäväksi Alzheimerin taudin diagnostiikassa. MMSE:ssä maksimipistemäärä on 30 ja 25-30 pisteen tulosta pidetään normaalina. Jos pistemäärä jää 24 pisteen alle, pidetään tulosta epänormaalina ja se indikoi mahdollista muistisairautta ja on aihe tarkempiin jatkotutkimuksiin. Yksittäisen MMSE-tuloksen ollessa poikkeava, tutkittavista vain 63 % eteni taudin kliiniseen vaiheeseen ja vastaavasti negatiivisen tuloksen saaneista jopa 27% sai kliinisen diagnoosin (Arevalo-Rodriguez ym. 2015). Suomessa käytetään Alzheimerin taudin ja muiden muistisairauksien diagnoosin tukena MMSE:tä laajempaa CERAD-tehtäväsarjaa. Taudin varhaisessa vaiheessa MMSE-pistemäärä on usein normaali, joten tauti voi edetä pitkällekin, mikäli seulonta perustuu pelkästään MMSE-testiin. (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus, 2023). Työikäisillä ja epäselvissä tapauksissa käytetään diagnoosin tukena myös laajaa neuropsykologista tutkimusta. fmuisti

Kognitiivisten testien lisäksi käytetään tietyissä tilanteissa (erityisesti työikäisillä potilailla ja potilailla, joilla on vasta lieviä oireita) diagnostiikassa apuna selkäydinnesteestä mitattavia biomarkkereita, joilla tarkoitetaan pääasiassa 42 aminohappoa pitkää amyloidi-beeta-peptidiä (Aβ42), kokonais- tau-proteiinia (T-tau) ja fosforyloitunutta tau-proteiinia (P-tau181). Lisäksi selkäydinnesteen tutkimuksissa proteiinien välisiä suhteita voidaan käyttää Alzheimerin taudin erotteludiagnostiikassa toisista muistisairauksista esimerkiksi Aβ42/Aβ40 -suhteen avulla.

Prekliinisen Alzheimerin diagnostiikassa myös veren biomarkerit ovat nousseet tutkimuksen kohteeksi. Kustannustehokas tapa saattaa joskus nousta yhtä merkittävään rooliin kuin PET-kuvantaminen ja selkäydinnesteestä otetut näytteet. Verestä voidaan tutkia erityisesti Aβ:aa, plasman P-tau217-proteiinia tai GFAP:a, joka on astroglia-solujen tuottama biomarkkeri, mikä indikoi aivoperäistä tulehdusreaktiota. (Doecke ym. 2012, Hampel ym. 2018, Nabers ym. 2018).

PET-kuvantaminen Alzheimerin taudissa on erityisen merkityksellistä, sillä se voi parhaimmassa tapauksessa mahdollistaa taudin tunnistamisen jo 17 vuotta ennen kliinisten oireiden ilmaantumista (Villemagne ym. 2013). Tämä perustuu siihen, että amyloidiplakki alkaa kertymään hyvin aikaisin aivoihin, ennen kuin mitään oireita alkaa ilmaantumaan. Amyloidipositiivisuus PET-kuvauksessa ei kuitenkaan kerro varmasti tuleeko potilas sairastumaan Alzheimerin tautiin. Osalla potilaista saattaa olla suuret määrät amyloidikertymää aivoissa, mutta potilas on täysin oireeton. Kuitenkin lähes kaikilla Alzheimerin tautia sairastavalla potilailla on kuvauksessa jonkin taudille tyypillisen PET-merkkiaineen kertymää. Eräissä tutkimuksissa 97 %:lla Alzheimerin tauti -potilaista, 61 %:lla MCI tapauksista ja 22 %:lla terveistä vanhenevista oli lisääntynyttä PiB-merkkiaineen sitoutumista indikoiden amyloidiplakkien esiintymistä (Pike ym. 2007).

2.2. Alzheimerin taudin prekliininen vaihe

2.2.1 Määritelmä

Kuten aiemmin määriteltynä, Alzheimerin taudin prekliininen vaihe tarkoittaa taudin oireetonta vaihetta, jossa voidaan kuitenkin mitata sairautta ennustavia biomarkkereita verestä ja selkäydinnesteestä sekä havaita amyloidikertymiä PET-kuvantamalla. MCI:tä pidetään siirtymävaiheena kognitiivisesti terveestä kliinisesti sairaaksi.

2.2.2 Neurobiologia

Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa vaikuttavat monet patologiset ja monimutkaiset reitit. Näitä on raportoitu olevan mm. neuronien ja aksonien vauriot, synaptinen dysfunktio, neuroinflammaatio sekä häiriöt gliasolujen toiminnassa (Milà-Alomà ym. 2020). Kroonisen inflammaation epäillään olevan merkittävä tekijä sairauden prekliinisen vaiheen kannalta. Tulehduksellisten biomarkkerien kuten IL-6:n ja CRP:n on huomattu ennustavan amyloidiplakin kerääntymistä aivoissa ennen kliinisten oireiden ilmaantumista. Lisäksi IL-6 näyttäisi ennakoivan kognitiivisesti normaaliin progressiota MCI:ksi. (Bradburn ym. 2018, Oberlin ym. 2021.) Astro- ja gliasolut vastaavat osaltaan itsenäisesti amyloidiplakin puhdistamisesta aivoissa ja myös sen siirtämisestä glymfaattiseen järjestelmään. Näiden solujen tulehdukselliseen aktivaatioon liittyvät biomarkkerit ovat koholla jo sairauden prekliinisessä- ja MCI-vaiheessa. (Rangaraju ym. 2018, Nordengen ym. 2019, Salvadó ym. 2021.) Ikääntyessä mikrogliasolut eivät enää toimi normaalisti, niiden kyky fagosytoida amyloidiplakkia heikentyy ja nämä tekijät johtavat osaltaan amyloidiplakin kertymiseen soluvälitilaan (Spittau 2017). Ei ole kuitenkaan täysin selvää, miksi ikääntyminen vaikuttaa gliasolujen tulehdukselliseen aktivaatioon ja näin edelleen neurodegeneratiivisiin prosesseihin.

Aivojen eri gliasolutyyppien muodostamasta glymfaattisesta järjestelmästä on löydetty toimintahäiriöitä Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa ja tämän järjestelmän epäillään vaikuttavan amyloidiplakin puhdistumiseen aivoista. ALPS-indeksi on perivaskulaarisen perфуusion mittari, joka kuvaa glymfaattisen järjestelmän toimintakykyä ja se on havaittu olevan pienentynyt jo sairauden prekliinisessä vaiheessa. ALPS-indeksi näyttäisi olevan madaltunut ennen kuin selkäydinnesteestä voidaan löytää patologisia määriä AB42:ta. Madaltuneen ALPS-indeksin on havaittu ennustavan lisääntyneitä amyloidikuormaa PET-kuvauksissa, aivojen rappeutumista ja kognition heikentymistä. (Huang ym. 2024, Okazawa ym. 2024, Zhang ym. 2024).

Synaptinen dysfunktio näyttäisi olevan madaltunut jo taudin prekliinisessä vaiheessa. Neurograniini on todettu hyväksi biomarkkeriksi määrittämään tätä ja sen on huomattu kasvavan jyrkästi selkäydinnesteestä mitatun AB42/40 suhteen lisääntyneenä. Tutkimuksessa neurograniinin ei havaittu lisääntyvän amyloidinegatiivisilla potilailla. Lisäksi synaptisen dysfunktion merkkiaine ilmaantuu aiemmin kuin neuronaalisen vaurion ja gliasolujen tulehdukseen liittyvät biomarkkerit. Amyloidi-PET-positiivisuutta havaittiin vasta myöhemmin ja se oli enemmänkin yhteydessä neuronivaurion biomarkkereihin (Milà-Alomà ym. 2020).

Tähän mennessä tiedeyhteisö ei ole päässyt yksimielisyyteen siitä, ovatko amyloidiplakkikertymät suoranaisesti yhteydessä aivojen harmaan alueen tuhoutumiseen vai onko yhteys vain välillinen. On kuitenkin näyttöä, että amyloidiplakin esiintyminen on vahvasti yhteydessä harmaan aineen rappeutumiseen potilailla, joilla ei vielä ole Alzheimerin tautia. Eräissä tutkimuksissa MCI-potilailla, joilla oli havaittavaa amyloidiplakkia, esiintyi huomattavasti nopeampaa harmaan aineen rappeutumista ohimo- ja pälaen lohkolla. Vastaavasti täysin terveillä kontrolleilla havaittiin sama amyloidiplakin yhteys ohimolohkon ja pihtipoimun alueella (Ewers ym. 2012). Ymmärrettävästi harmaan aineen tuhoutuminen on taas yhteydessä kognition heikentymiseen, jonka on havaittu liittyvän vahvasti myös amyloidiplakin esiintyvyyteen aivoissa terveillä kontrolleilla sekä MCI-potilailla (Ma ym. 2022). Eräissä tutkimuksissa havaittiin, että vuosittain 11.7 %:lla potilaista, joilla oli MCI, sairaus eteni kliiniseen vaiheeseen. Jos potilailla MCI:n lisäksi oli havaittu Alzheimerin tautiin liittyviä patologisia merkkiaineita, eteni vuosittain jopa 17–20 % taudin kliiniseen vaiheeseen. (Plassman ym. 2008.) Kliinisesti terveilläkin henkilöillä amyloidiplakilla näyttäisi olevan vaikutusta muistiin, sillä amyloidiposiitiviset henkilöt pärjäävät huomattavasti kognitiota mittaavissa testeissä kuin amyloidinegatiiviset henkilöt. Amyloidiposiitivisuus näyttäisi

olevan yhteydessä heikompaan kognitioon erityisesti nuoremmilla potilailla ja ikääntyessä degeneratiivisten prosessien merkitys kasvaa kognition heikentymisen kannalta. (Svenningsson ym. 2019, Timmers ym. 2019.)

2.2.3 Amyloidi-PET-kuvantaminen prekliinisessä Alzheimerin taudissa

Amyloidi-PET kuvantaminen on suuressa roolissa Alzheimerin taudin syntymekanismien tutkimisessa, mutta sen rooli diagnostiikassa on vielä epäselvä. Erään 48 tutkimusta sisällyttäneen meta-analyysin perusteella amyloidi-PET-kuvantamisella pystytään saavuttamaan 90%:n herkkyys ja 80%:n tarkkuus diagnostiikassa (Ruan ja Sun, 2022). Kyseisen tutkimuksen mukaan Alzheimerin tautia sairastavaa ryhmää ei kuitenkaan pystytty erottamaan MCI-ryhmästä. Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että amyloidi-PET-kuvantamalla päädyttäisiin todennäköisesti virhediagnosoimaan MCI potilaita kliinisesti sairaiksi, vaikka heillä olisi vasta riski kehittää Alzheimerin tauti

Amyloidi-PET-kuvia voidaan analysoida joko kvalitatiivisesti tai kvantitatiivisesti.

Kvantitatiivisessa analyysissä tietokone laskee merkkiainekertymän kokonaismäärän eri aivoalueilla. Kvalitatiivisessa menetelmässä visuaalinen luokittelija arvioi PET kuvia sen mukaan kuinka paljon eri aivokuorialueet sitouttavat merkkiainetta silmämääräisesti.

Amyloidi-PET-kuvantamisen voidaan katsoa olevan aiheellista potilailla, joilla on lievää kognition heikentymistä, mutta sen syytä ei ole saatu selville tarkemmissa tutkimuksissa. Alle 65-vuotialla alkaneet selittämättömät dementiaoireet ovat myös indikaatio kuvantamiselle. Lisäksi, jotta amyloidi-PET-kuvantamisesta tulisi osa normaalikäytäntöä, positiivisen tai negatiivisen amyloidilöydöksen tulisi muuttaa potilaan hoitolinjauksia jollain tapaa. Kuvantaminen ei ole aiheellista mm. potilailla, joilta löytyy Alzheimerin taudin sukurasitetta, taudinkuva alkaa tyypillisessä iässä tai potilailta, joilta löytyy *APOEε4*-alleeli sukurasitteen lisäksi. Kuvantaminen tehdään terveydenhuollon ammattilaisen toimesta, joka on erikoistunut radiologisiin toimenpiteisiin. Tulkinnan tekee useimmiten radiologi tai neurologi riippuen siitä, millaisesta kuvantamisalueesta on kyse.

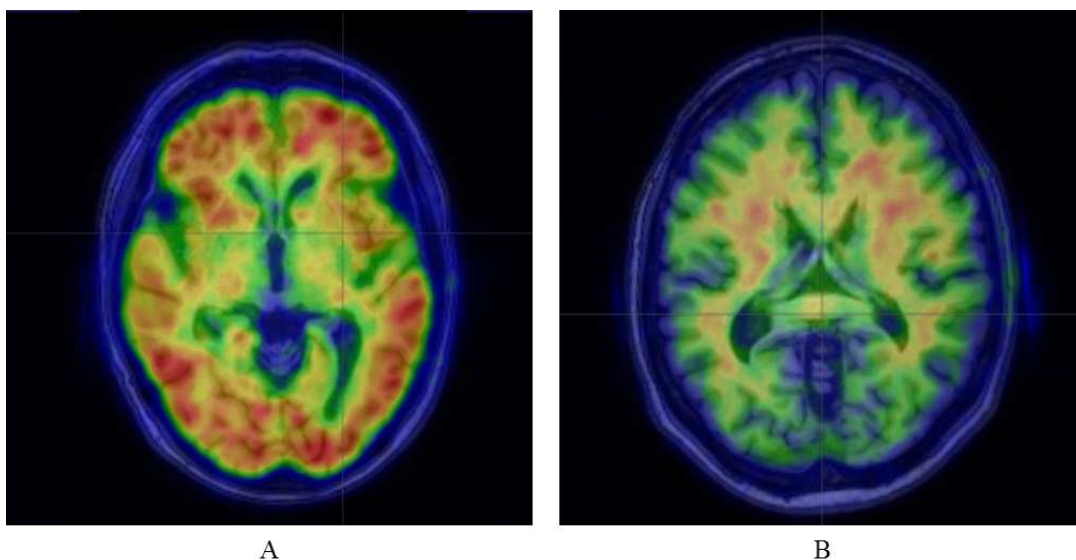
Tutkimuksissa käytetään erilaisia radiomerkkiaineita, joista tutkimusasetelmissa yleisin on ¹¹C-Pittsburgh Compound B (¹¹C-PiB). Muita merkkiainetta ovat ¹⁸F-fluorilla leimatut merkkiaineet kuten ¹⁸F-florbetafir, ¹⁸F-flutematol ja ¹⁸F-florbetaben. Ne kaikki sitoutuvat amyloidi-beetaan, mutta merkkiaineet eroavat farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan toisistaan mm.

sitoutumisvahvuudessa ja -ajassa, jotka edelleen vaikuttavat aineiden annosteltaviin määriin. PiB-merkkiaineen SUVR-arvo lasketaan tietokoneella usein 60-90min injektioista. Tutkimuksen aikana koehenkilöiden tulisi olla mahdollisimman paikallaan, sillä pään liikkeet häiritsevät kuvantamista. Joskus kevyt sedaatio on aiheellista, sillä pitkään paikallaanolo ahtaassa kuvausputkessa saattaa aiheuttaa osalle potilaista ahdistusta. Tutkimuslaitteet ovat useimmiten PET/CT tai PET/MRI laitteita. MRI- tai TT-kuvaus auttaa hahmottamaan aivojen rakennetta ja PET-kuvat paljastavat amyloidipositiivisuuden. Kun kuvat liitetään yhteen ja skaalataan, voidaan nähdä tarkemmin mille aivoalueille merkkiaine on levittäytynyt. Keskimääräinen säteilyannos amyloidi-PET-kuvantamisessa vaihtelee 4-7mSV välillä. Merkkiaineesta aiheutuvat haittavaikutukset ovat melko harvinaisia ja vain alle 2 % saa niitä. Niihin lukeutuu mm. päänsärky, pahoinvointi, huimaus, kohonnut verenpaine ja TULES-kivut.

2.2.4. Amyloidi-PET-kuvien tulkinta

Negatiivisissa amyloidi-PET-kuvissa on normaalisti nähtävissä epäspesifiä sitoutumista valkean aineen alueella eikä ollenkaan tai vain vähän sitoutumista harmaan aineen alueella. Valkean aineen

ja harmaan alueen välinen kontrasti on selkeästi nähtävissä. Amyloidi-positiivisissa PET-kuvissa taas kyseinen kontrasti häviää, sillä radiomerkkiaine sitoutuu tarkasti harmaan aineen alueelle, joka muodostaa selkeän seinämän harmaan ja valkean aineen rajapinnalle, minkä takia sitä ei enää erota selkeästi (Kuva 2). Alueet, jotka ovat erityisen tarkastelun kohteena amyloidi-positiivisuutta etsiessä ovat ohimolohkon, otsalohkon ja päälaenlohkon kuorikerrokset sekä tyvitumakkeet ja taimmainen pihtipoimu. PET-kuvat tyypillisesti yhdistetään MRI-kuviin, jolloin voidaan arvioida tarkasti millä aivoalueilla on merkkiaineen sitoutumista.



Kuva 2. Amyloidiposiitiviset aivot (A) ja amyloidinegatiiviset aivot (B) kuvattuna PiB-merkkiaineella. Kuva julkaistu tekijän luvalla.

Positiivinen amyloidi-löydös ei kuitenkaan suoraan tarkoita, että potilaalla olisi AT. Amyloidia voi kertyä aivoihin muissakin neurodegeneratiivisissa sairauksissa ja demensioissa kuten Lewyn kappale -taudissa. Negatiiviset tulokset taas indikoivat, että potilaalla on epätodennäköisesti AT kuvaushetkellä ja että sairautta ei todennäköisesti kehity lähitulevaisuudessa.

Amyloidi-PET-kuvantaminen voidaan jakaa kvantitatiiviseen ja kvalitatiiviseen analysointiin. Kvantitatiivisessa analyysissä otetaan huomioon standard uptake value ratio (SUVR), joka määrittää kiinnostuksen kohteena olevan aivoalueen suhteena aivoalueeseen, jossa ei ole juurikaan spesifistä sitoutumista amyloidiplakkiin, kuten pikkuaivojen harmaan aineen alueella. Arvo kuvaa siis kuinka paljon merkkiaineen sitoutumista tietyllä alueella tapahtuu verrattuna vertailualueeseen. Kun ankkuripiste on valittu, tietokone voi laskea keskimääräisen SUVR:n koko aivojen kuorikerroksen alueelta.

Kvalitatiivisessa analyysissä amyloidiposiivisuutta mitataan usein binäärisesti positiivisella tai negatiivisella arvolla visuaalisesti luokittelevan ammattilaisen toimesta. Tämä menetelmä on käytössä PET-kuvien kliinisessä tulkinnassa, mutta tulokset saattavat vaihdella hyvin paljon luokittelijan mukaan. Aiemmin on tehty joitain pieniä tutkimuksia, joissa visuaalisen ja kvantitatiivisen analyysin yhteneväisyyttä on tutkittu. Riippuen merkkiaineesta analyysimenetelmien konkordanssi vaihteli 82,6 %-91,3 %:n välillä (Cohen ym. 2013, Mountz ym. 2015).

3.0 Menetelmät

Tutkimuksessa oli mukana kolme luokittelijaa: Luokittelija 1, joka oli varhaisvaiheen lääketieteen opiskelija. Luokittelija 2, joka oli tutkimusavustaja ja luokittelija 3, joka oli amyloidi-

kuvantamiseen perehtynyt tutkija ja yleislääketieteen erikoislääkäri. Tarkoituksena oli selvittää miten hyvin lääketieteen opiskelijat pystyvät tulkitsemaan PET-MRI-kuvia hyvin lyhyellä koulutuksella verrattuna alan ammattilaiseen.

Kuvat saatiin Turun PET-keskuksen tietokannasta ASIC E4-, TACOE- sekä CIRI-baseline- ja CIRI-5v-tutkimuksista (Taulukko 1), joista kaksi jälkimmäistä perustuivat pieneen otokseen Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tekemästä laajasta Terveys 2000-tutkimuksesta. Yhteensä kuvia oli eri projekteista 238 kappaletta, mutta kuvien huonolaatuisuuden tai korruptoituneisuuden takia 22 kappaletta kuvista poistettiin, jonka jälkeen kaikkien arvioimia kuvia kertyi yhteensä 216 kappaletta. Aivan kaikista tutkimukseen osallistuneista ei saatu näytille PET-MRI kuvia, joten väestötiedot ovat viitteellisiä tämän tutkimuksen aineiston kanssa.

Taulukko 1. Väestötiedot.

| | CIRI-baseline | CIRI-5v | ASIC_E4 | TACOE |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| n | 60 | 46 | 60 | 72 |
| naisia/miehiä (n/%) | 33/27 (55%/45%) | 23/20 (53%/47%) | 39/24 (62%/38%) | 55/32 (63%/37%) |
| ikä (keskihajonta) | 70,7 (3,2) | 75,4 (3,4) | 67,5 (4,6) | 56 (4,3) |
| MMSE-pisteet (keskihajonta) | 27,6 (2,0) | 27,7 (2,2) | 28 (27-29) | 27,5 (2,5) |

PET-MRI kuvien analysointiin käytettiin Carimas-ohjelmistoa, jonka avulla kaikki kuvat luokiteltiin PiB-positiivisiksi tai PiB-negatiivisiksi. Positiiviset tulokset kirjattiin taulukkoon (1)-merkinnällä ja negatiiviset (0)-merkinnällä. Lisäksi luokiteltiin tarkemmin erikseen frontaalikorteksi, temporaalikorteksi, parietaalikorteksi, taemmainen pihtipoimu ja precuneus. Kuva luokiteltiin positiiviseksi, jos yhdelläkin kyseisistä aivoalueista havaittiin muutoksia PET-kuvassa.

Carimas-ohjelmistossa PET-kuvia katsellessa on tärkeää säätää kuvan väriskaalaus yhtenevästi, jotta vältetään virhetulkinnoilta. Ydinjatke sopii standardiksi hyvin, koska siellä amyloidiplakkia ei juurikaan koskaan löydy Alzheimerin taudissa, mutta alueella nähdään kuitenkin merkkiainekertymää merkkiaineen sitoutuessa epäspesifisti valkean aineen radastoihin. Tämä ankkuripiste sovittiin kaikkien katselijoiden välillä yhteisesti.

Kaikkien luokittelijoiden tulokset laskettiin yhteen, jolloin saatiin tulokseksi 0-3 (0=kaikki samaa mieltä, että kuva on negatiivinen. 3=kaikki samaa mieltä, että kuva on positiivinen). Jokaisen luokittelijan välille laskettiin Kappa Coefficient, joka kuvaa heidän välistään yksimielisyyttä kuvista. Arvo vaihtelee välillä $-1 < k < 1$. Tulokset analysoitiin JMP Pro 17.0 (Cary, North Carolina, U.S.A) -ohjelmistolla.

4.0 Tulokset

Luokittelijan 1 ja Luokittelijan 3 välillä oli hyvä yhtenevyys kuvien tulkinnassa ($k=0.87$, $p<0.001$). 202 kuvasta (93,6 %). Luokittelija 1 arvioi 11 kuvaa (5,1 %) positiivisiksi vaikka Luokittelija 3 arvioi samat kuvat negatiivisiksi. Luokittelija 3:n mielestä 3 kuvaa (1,4 %) oli positiivisia, jotka Luokittelija 1 arvioi positiivisiksi. Vain 14:sta (6,4 %) kuvasta löydettiin erimielisyyksiä. Luokittelijan 1 ja Luokittelijan 2 väliltä ei ollut löydettävissä yhtä hyvää yksimielisyyttä ($k=0.58$; $p<0.001$). 170 kuvasta (78,7 %) he olivat samaa mieltä. 6 kuvaa (2,8 %) oli Luokittelijan 1 mielestä

positiivisia, mutta Luokittelijan 2 mielestä negatiivisia. 40 kuvaa (18,5 %) oli Luokittelija 2:n mielestä positiivisia, mutta Luokittelija 1:n mielestä negatiivisia. Yhteensä 46 kuvasta (21,3 %) he olivat eri mieltä. Luokittelijan 2 ja Luokittelijan 3 väliltä ei myöskään löytynyt kovinkaan hyvää yhteneväisyyttä ($k=0.60$, $p<0.001$). 172 kuvaa (79,6 %) oli samanlaisesti arvioitu. Vain yksi kuva (0,5 %) oli Luokittelijan 3 mielestä positiivinen mutta Luokittelija 2 mielestä negatiivinen. Toisaalta 43 kuvaa (19,9 %) oli Luokittelijan 2 mielestä positiivisia, mutta Luokittelijan 3 mielestä negatiivisia. Yhteensä 44 kuvasta (20,4 %) he olivat eri mieltä.

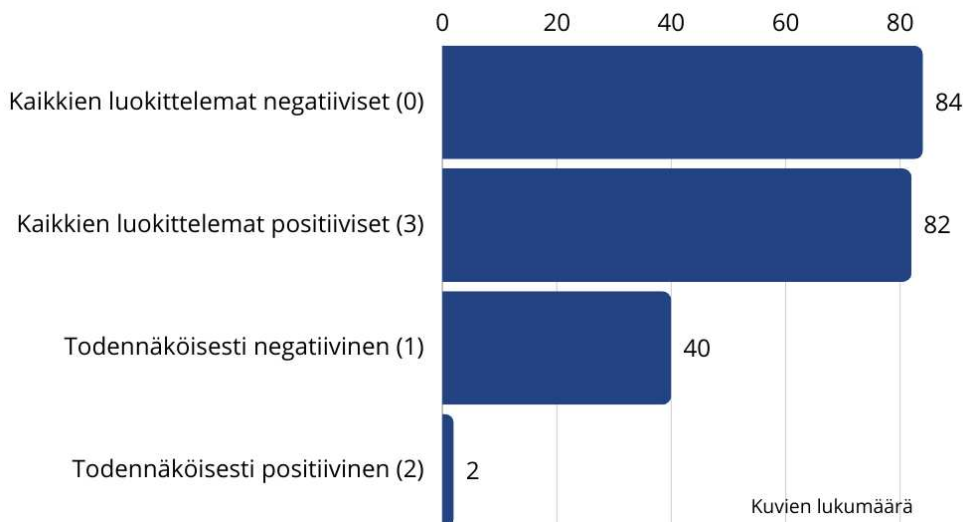
Seuraavaksi jokainen luokittelija arvioi kuvat kokonaisamyloidipositiivisuuden mukaan positiivisiksi (1), mikäli jollain aivoalueella havaittiin merkkiaineen kertymää (Taulukko 2). Vastaavasti jos merkkiainekertymää ei havaittu kuvasta se sai negatiivisen kuvan arvon (0). Näistä laskettiin kokonaissumma arvioijien kesken, jolloin saatiin lukuarvo 0-3 välillä. (Kuvaaja 1). Kun verrattiin tuloksia kaikkien kolmen katsojien kesken, kaikki olivat samaa mieltä yhteensä 166 kuvasta (76,9 %), joista 82 (38,0 %) oli positiivisia (3) ja 84 (38,9 %) negatiivisia (0). Epävarmoja kuvia (arvolla 1–2) oli yhteensä 50 kpl, joista 40 kpl (18,5 %) oli todennäköisesti negatiivisia (1) ja 10 kpl (4,6 %) todennäköisesti positiivisia (2). 32kpl kuvista, jotka olivat todennäköisesti negatiivisia, olivat Luokittelijan 2 arvioimia eli yhteensä 80 %.

Taulukko 2. Merkkiainepositiivisuus (PiB+) eri aivoalueilla kaikkien luokittelijoiden mukaan.

| | Totaali PiB+ N(%) | Otsalohkon korteksi | Ohimolohkon korteksi | Päälaenlohkon korteksi | Taimmaisen pihtipoimun korteksi | Precuneus * | Yhteensä ** |
|----------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|---------------------------------|-------------|---|
| Luokittelija 1 | 93 (43%) | 86 (40%) | 72 (33%) | 75 (35%) | 69 (32%) | 75 (35%) | - 123 (57%) + 80 (37%) +/- 3 (6%) |
| Luokittelija 2 | 129 (60%) | 117 (54%) | 84 (39%) | 85 (39%) | 85 (39%) | 37 (65%)* | - 88 (41%) + 102 (47%) +/- 26 (12%) |
| Luokittelija 3 | 92 (43%) | 80 (37%) | 50 (23%) | 66 (31%) | 55 (25%) | 40 (25%)* | - 25 (58%) + 68 (31%) +/- 23 (11%) |

*Vain Luokittelija 1 luokitteli precuneuksen kaikissa tutkimuksissa. Luokittelijalla 2 N=57 ja luokittelija 3 N=159 precuneuksen osalta.

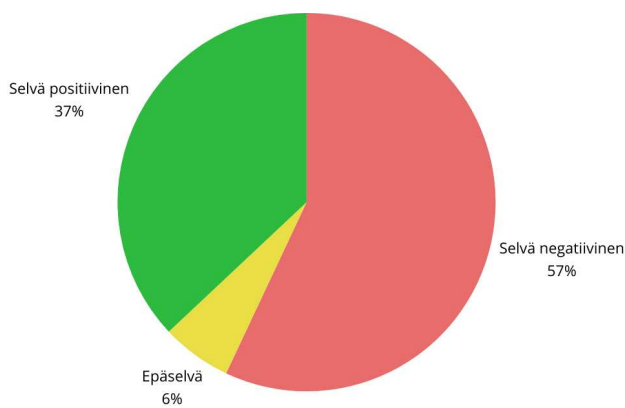
** - = selvä negatiivinen, + = selvä positiivinen ja +/- = epäselvä



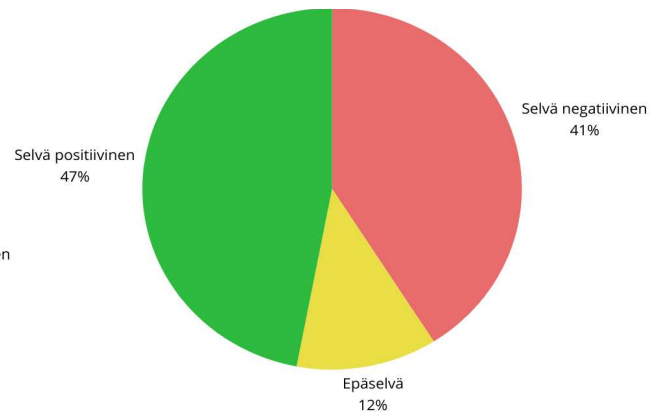
Kuvaaja 1. Arvioidut kuvat kaikkien kolmen luokittelijoiden kesken.

Seuraavaksi halusin selvittää, ovatko epävarmat kuvat juuri niitä, jotka tuovat suurimman vaihtelun luokittelijoiden välille. Jokainen kuvien katselija erotteli tarkemmin alueet amyloidiposiitiviksi tai -negatiiviksi frontaalikorteksilta, temporaalikorteksilta, parietaalikorteksilta, taimmaiselta pihtipoimulta ja osassa tutkimuksista (TACOE ja CIRI-baseline) myös precuneuksen alueelta. Alueiden yhteistulos arvioitiin seuraavanlaisesti: 0=täysin negatiivinen (yhdelläkään aivoalueella ei ole amyloidiposiitivisuutta), 1=epäselvä (1-2 aivoaluetta amyloidiposiitivisia) tai 2=todennäköisesti positiivinen (yli kaksi aivoaluetta amyloidiposiitivisia).

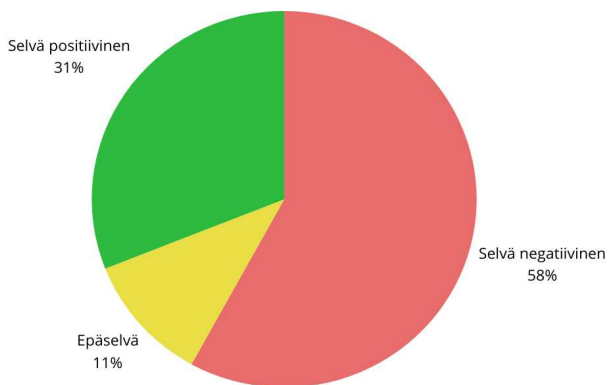
Luokittelijan 1 eri aivoalueittain arvioimista kuvista 57% (123) oli täysin negatiivisia, 6% (13) oli epäselviä ja 37% (80) oli täysin positiivisia (Kuvaaja 2). Luokittelijan 2 arvioimista kuvista 41% (88) oli täysin negatiivisia, 12% (26) oli epäselviä ja 47% (102) oli täysin positiivisia (Kuvaaja 3). Luokittelijan 3 arvioimista kuvista 58% (125) oli täysin negatiivisia, 11% (23) oli epäselviä ja 31% (68) oli täysin positiivisia (Kuvaaja 4).



Kuvaaja 2. Luokittelija 1.



Kuvaaja 3. Luokittelija 2.



Kuvaaja 4. Luokittelija 3.

4.1 Tarkempi analyysi aivoalueittain

Kuten taulukosta 2 ja aiemmista pohdintoista selviää, Luokittelija 2 arvioi aivoalueita selvästi helpommin PiB-positiivisiksi kuin muut luokittelijat: Luokittelija 2 (60 %) VS. Luokittelija 1 (43 %) VS. Luokittelija 3 (43 %). Kun tarkastellaan eri aivoalueita keskenään, voidaan huomata, että

Luokittelija 2 on luokitellut kaikki aivoalueet useammin positiiviksi kuin kumpikaan muu luokittelija. Eri tapa luokitella kuvia ei siis rajoitu mihinkään yhteen aivoalueeseen. Suurimmat erot olivat otsalohkon korteksin arvioinnissa, jossa Luokittelija 1 sai positiivia löydöksiä 40 %, Luokittelija 2 54 % ja Luokittelija 3 37 %.

Seuraavaksi selvitin aiheutuvatko suurimmat erot arvioijien välillä juuri epäselvistä kuvista, joissa merkkiainekertymää oli vain 1–2 aivoalueella. Tämän jälkeen kaikkien luokittelijoiden välillä yhtenevyys luonnollisesti parantui. Luokittelijoiden 1 ja 3 välillä epäselviä kuvia oli yhteensä 30. Yhteneväisyys parani $k=0.93$ ($p<0.0001$). Tässä otannassa 97 % (180) kuvista oli luokiteltu selvästi negatiiviseksi tai selvästi positiiviksi samalla tavalla. Eri mieltä oltiin 3 %:ssa (6) kuvista, joissa kaikissa Luokittelija 1 oli arvioinut kuvat positiiviseksi, jotka olivat Luokittelija 3:n mielestä negatiivisia. Luokittelijoiden 1 ja 2 välillä oli nyt hieman parempi yhteneväisyys ($k=0.65$, $p<0.0001$). Tässä otannassa epäselviä kuvia oli 36. Kaikista kuvista he olivat samaa mieltä 82 %:ssa (148). 27 kuvaa jotka, Luokittelija 1 oli arvioinut selvästi negatiiviseksi, oli Luokittelija 2 arvioinut selvästi positiiviseksi. Vastaavasti 5 kuvaa, jotka Luokittelija 1 oli arvioinut selvästi positiiviseksi, oli Luokittelijan 2 mielestä negatiivisia. Selvästi eri mieltä he olivat 18 %:ssa (32) kaikista kuvista. Luokittelijoiden 2 ja 3 välillä $k=0.68$ ($p<0.0001$). Tässä otannassa epäselviä kuvia oli yhteensä 35. Katselijat olivat samaa mieltä 84 %:ssa (152). 28 kuvaa, jotka olivat Luokittelijan 3 mielestä selvästi negatiivisia, olivat Luokittelijan 2 mielestä kaikki selvästi positiivisia. Vastaavasti vain yksi kuva oli Luokittelijan 3 mielestä selvästi positiivinen, jonka Luokittelija 2 arvioi selvästi negatiiviseksi. Selvästi eri mieltä he olivat 16 %:ssa (29) kaikista kuvista.

Pohdinta 5.0

Luokittelijalla 1 ja 3 oli samankaltainen silmä kuvien katsomiseen ja heillä oli hyvä yhtenevyys ($k=0.87$, $p<0.0001$). Kun jätettiin pois kuvat, joissa merkkiainepositiivisuutta oli vain 1-2 aivoalueella ja otettiin huomioon pelkästään selvästi positiivisia kuvia tai selvästi negatiivisia kuvia, yhtenevyys parani edelleen ($k=0.93$, $p<0.0001$). Tämä antaa näyttöä siitä, että selkeästi negatiivisia tai positiivisia kuvia voidaan arvioida melko hyvin ilman erityisen pitkää koulutusta aiheeseen. Luokittelijan 2 tulokset erottuivat selvästi porukasta. Luokittelijan 1 kanssa yhtenevyys oli $K=0.58$ ja Luokittelijan 3 kanssa $K=0.60$. Yhteneväisyys ei myöskään parantunut merkittävästi, kun välimaastoisia tuloksia 1-2 aivoalueen merkkiainepositiivisuudesta otettiin huomioimatta (Luokittelijan 1 kanssa $K=0.65$, $p<0.0001$; Luokittelijan 3 kanssa $K=0.68$, $p<0.0001$). Tämä antaa osviittaa siitä, että eroavaisuudet eivät johtuneet raja-arvoisista tapauksista. Tutkimuksessa Luokittelija 2 arvioi kuvia huomattavasti herkemmin positiiviseksi kuin muut luokittelijat. Kun raja-arvoiset tulokset poistettiin aineistosta, huomattiin että radikaaleja erimielisyyksiä oli edelleen hyvin paljon ja ne liittyivät juuri siihen, että Luokittelija 2 antoi herkästi selvästi positiivisia arviointeja kuin muut.

Luokittelijan 2 poikkeaviin tuloksiin saattaa olla monta syytä. Todennäköisimmin erot johtuvat epätarkasta ankkuroinnista standardipisteen suhteen. Subjektiivinen tarkkuus tuli tässä kohtaa kriittisesti esiin, sillä välillä keltaista taustaväriä oli vaikeaa erottaa vaalean oranssista amyloidipositiivisuuden merkkiväristä. Värit muuttuvat ohjelmassa spektrin omaisesti, joka myös lisäsi katselijakohtaista epätarkkuutta. Toinen syy eroavaisuuksiin saattaa olla siinä, että opiskelijat perehdytettiin eri tavoilla kuvien katselemiseen. Tässä tutkimuksessa neurologian erikoislääkäri koulutti opiskelijat erikseen näyttämällä muutamia esimerkkejä PET-MRI-kuvista, sekä opettamalla miten kuvat skaalataan. Kuvat eivät välttämättä olleet täysin samoja molemmissa perehdytyksissä, joka on ongelmallista, sillä skaalauksen osuvuus on hyvin yksilökohtaista. Lyhyeen koulutukseen käytetty aika ei välttämättä myöskään täsmännyt toinen toisiaan ja on mahdollista, että toinen opiskelija sai paremman koulutuksen kuin toinen. Tulokset olisivat saattaneet olla yhteneväisempiä,

jos molemmille opiskelijoille olisi näytetty sama opetusvideo ennen arviointiprosessia. Lisäksi samanlaisen harjoitteluaineiston läpikäyminen yhdessä perehdyttäjän kanssa ennen varsinaista kuvien analysointia olisi todennäköisesti helpottanut kuvien oikeanlaista tulkintaa.

Yhteenvedona tämän tutkimuksen pohjalta voidaan todeta, että yhteneväisyys visuaalisessa amyloidi-PET-kuvien arvioinnissa kokemattoman luokittelijan ja ammattilaisen välillä on parhaimmillaan hyvä ($k=0,87-0,93$; Luokittelija 1 vs. Luokittelija 3) ja huonommillaan kehno ($k=0,60-0,68$; Luokittelija 2 vs. Luokittelija 3). Aihe tarvitsee tosin paljon lisää tutkimusnäyttöä tarkempien johtopäätösten vetämiseksi. Tulevaisuuden kannalta tämä voi kuitenkin tarkoittaa, että mikäli PET-MRI nousee Alzheimerin taudin prekliinisen vaiheen diagnostiikan kannalta merkittäväksi tutkimusmenetelmäksi, ei välttämättä tarvita pitkää koulutusta tai erityispätevyyttä kuvien tulkintaan. Sen sijaan painotus on siinä, että luokittelijoilla on samanlaiset menetelmät ja työkalut kuvien tulkintaan, jotta yksilöiden väliset erot pysyisivät pieninä. Tämän takia olisi tärkeää käydä kuvien tulkintaan liittyen jokin koulutus mikä olisi vakioitu menetelmien suhteen.

Lähteet

Alzheimer's Association. (2024). *Alzheimer's Disease Facts and Figures*.

<https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>

Arevalo-Rodriguez, I. et al. (2015) 'Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3), p. CD010783. Available at:

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub2>.

Ballard, C. et al. (2020) 'Psychosis in Alzheimer's Disease', *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(12), p. 57. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01074-y>.

Bekris, L.M. et al. (2010) 'Genetics of Alzheimer disease', *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(4), pp. 213–227. Available at: <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>.

Bennett, S. and Thomas, A.J. (2014) 'Depression and dementia: Cause, consequence or coincidence?', *Maturitas*, 79(2), pp. 184–190. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.009>.

Bradburn, S., Sarginson, J. and Murgatroyd, C.A. (2018) 'Association of Peripheral Interleukin-6 with Global Cognitive Decline in Non-demented Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, p. 438. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00438>.

Breijyeh, Z. and Karaman, R. (2020) 'Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment', *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24), p. 5789. Available at:

<https://doi.org/10.3390/molecules25245789>.

Bu, G. (2009) 'Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy', *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(5), pp. 333–344. Available at:

<https://doi.org/10.1038/nrn2620>.

Cohen, A.D. et al. (2013) 'Classification of Amyloid-Positivity in Controls: Comparison of Visual Read and Quantitative Approaches', *NeuroImage*, 71, pp. 207–215. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.015>.

Doecke, J.D. *et al.* (2012) 'Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease', *Archives of Neurology*, 69(10), pp. 1318–1325. Available at: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1282>.

Dubois, B. *et al.* (2015) 'Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease', *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(9), pp. 1041–1049. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.003>.

Dubois, B. *et al.* (2016) 'Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria', *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), pp. 292–323. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>.

Ekblad, L.L. *et al.* (2018) 'Midlife insulin resistance, APOE genotype, and late-life brain amyloid accumulation', *Neurology*, 90(13), pp. e1150–e1157. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005214>.

Erickson, K.I., Weinstein, A.M. and Lopez, O.L. (2012) 'Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease', *Archives of Medical Research*, 43(8), pp. 615–621. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.09.008>.

Ewers, M. *et al.* (2012) 'CSF Biomarker and PIB-PET-Derived Beta-Amyloid Signature Predicts Metabolic, Gray Matter, and Cognitive Changes in Nondemented Subjects', *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 22(9), pp. 1993–2004. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr271>.

Gao, L. *et al.* (2022) 'Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential', *Translational Neurodegeneration*, 11(1), p. 4. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>.

Gardener, S.L. *et al.* (2021) 'Higher Coffee Consumption Is Associated With Slower Cognitive Decline and Less Cerebral A β -Amyloid Accumulation Over 126 Months: Data From the Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Study', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, p. 744872. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.744872>.

Gómez Gallego, M. and Gómez García, J. (2017) 'Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects', *Neurología (English Edition)*, 32(5), pp. 300–308. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.12.001>.

Grothe, M.J. *et al.* (2017) 'In vivo staging of regional amyloid deposition', *Neurology*, 89(20), pp. 2031–2038. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004643>.

Hempel, H. *et al.* (2018) 'Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic', *Nature Reviews. Neurology*, 14(11), pp. 639–652. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0079-7>.

Ho, A.J. *et al.* (2010) 'Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients', *Neurobiology of aging*, 31(8), pp. 1326–1339. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.006>.

- Hsiao, Y.-H., Chang, C.-H. and Gean, P.-W. (2018) 'Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies', *Journal of Biomedical Science*, 25(1), p. 3. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0404-x>.
- Huang, S.-Y. *et al.* (2024) 'Glymphatic system dysfunction predicts amyloid deposition, neurodegeneration, and clinical progression in Alzheimer's disease', *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(5), pp. 3251–3269. Available at: <https://doi.org/10.1002/alz.13789>.
- Huang, Y.-W.A. *et al.* (2017) 'ApoE2, ApoE3 and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and A β Secretion', *Cell*, 168(3), pp. 427–441.e21. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.044>.
- Iliff, J.J. *et al.* (2012) 'A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β ', *Science translational medicine*, 4(147), p. 147ra111. Available at: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>.
- Kim, J.W. *et al.* (2019) 'Coffee intake and decreased amyloid pathology in human brain', *Translational Psychiatry*, 9(1), p. 270. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0604-5>.
- Lauer, A.A. *et al.* (2022) 'Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease', *Biomolecules*, 12(1), p. 129. Available at: <https://doi.org/10.3390/biom12010129>.
- Li, Z. *et al.* (2020) 'APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer's disease', *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), p. 63. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00413-4>.
- Lim, S.L., Rodriguez-Ortiz, C.J. and Kitazawa, M. (2015) 'Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease', *Microbes and Infection*, 17(8), pp. 549–556. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.04.004>.
- Lyketsos, C.G. *et al.* (2011) 'Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease', *Alzheimer's & Dementia*, 7(5), pp. 532–539. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>.
- Ma, Y., Brettschneider, J. and Collingwood, J.F. (2022) 'A Systematic Review and Meta-Analysis of Cerebrospinal Fluid Amyloid and Tau Levels Identifies Mild Cognitive Impairment Patients Progressing to Alzheimer's Disease', *Biomedicines*, 10(7), p. 1713. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071713>.
- Mahley, R.W. (2016) 'Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders', *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 94(7), pp. 739–746. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1427-y>.
- Milà-Alomà, M. *et al.* (2020) 'Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum', *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 16(10), pp. 1358–1371. Available at: <https://doi.org/10.1002/alz.12131>.

Mountz, J.M. *et al.* (2015) 'Comparison of qualitative and quantitative imaging characteristics of [11C]PiB and [18F]flutemetamol in normal control and Alzheimer's subjects', *NeuroImage: Clinical*, 9, pp. 592–598. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.10.007>.

Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatriit -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2023 (viitattu 18.10.2024). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Nabers, A. *et al.* (2018) 'Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease', *EMBO molecular medicine*, 10(5), p. e8763. Available at: <https://doi.org/10.15252/emmm.201708763>.

Nelson, M.E. *et al.* (2021) 'Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Neuropsychology Review*, 31(2), pp. 233–250. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09478-4>.

Nichols, E. *et al.* (2019) 'Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *The Lancet Neurology*, 18(1), pp. 88–106. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4).

Nordengen, K. *et al.* (2019) 'Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum', *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), p. 46. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1399-2>.

Oberlin, L.E. *et al.* (2021) 'Peripheral inflammatory biomarkers predict the deposition and progression of amyloid- β in cognitively unimpaired older adults', *Brain, Behavior, and Immunity*, 95, pp. 178–189. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.03.015>.

O'Brien, R.J. and Wong, P.C. (2011) 'Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease', *Annual Review of Neuroscience*, 34(Volume 34, 2011), pp. 185–204. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>.

Okazawa, H. *et al.* (2024) 'PET/MRI multimodality imaging to evaluate changes in glymphatic system function and biomarkers of Alzheimer's disease', *Scientific Reports*, 14(1), p. 12310. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62806-5>.

Patterson, C. *et al.* (2008) 'Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease', *CMAJ*, 178(5), pp. 548–556. Available at: <https://doi.org/10.1503/cmaj.070796>.

Pike, K.E. *et al.* (2007) ' β -amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease', *Brain*, 130(11), pp. 2837–2844. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awm238>.

Plassman, B.L. *et al.* (2008) 'Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States', *Annals of Internal Medicine*, 148(6), pp. 427–434. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005>.

- Popa, L.-C. *et al.* (2021) 'Impact of Alzheimer's Dementia on Caregivers and Quality Improvement through Art and Music Therapy', *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(6), p. 698. Available at: <https://doi.org/10.3390/healthcare9060698>.
- Rangaraju, S. *et al.* (2018) 'Identification and therapeutic modulation of a pro-inflammatory subset of disease-associated-microglia in Alzheimer's disease', *Molecular Neurodegeneration*, 13, p. 24. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0254-8>.
- Ruan, D. and Sun, L. (2022) 'Amyloid- β PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis', *Brain and Behavior*, 13(1), p. e2850. Available at: <https://doi.org/10.1002/brb3.2850>.
- Salvadó, G. *et al.* (2021) 'Cerebral amyloid- β load is associated with neurodegeneration and gliosis: Mediation by p-tau and interactions with risk factors early in the Alzheimer's continuum', *Alzheimer's & Dementia*, 17(5), pp. 788–800. Available at: <https://doi.org/10.1002/alz.12245>.
- Serrano-Pozo, A., Das, S. and Hyman, B.T. (2021) 'APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches', *The Lancet Neurology*, 20(1), pp. 68–80. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30412-9).
- Sevigny, J. *et al.* (2016) 'The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease', *Nature*, 537(7618), pp. 50–56. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature19323>.
- Shokri-Kojori, E. *et al.* (2018) ' β -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), pp. 4483–4488. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>.
- Soldan, A. *et al.* (2017) 'Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease', *Neurobiology of Aging*, 60, pp. 164–172. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002>.
- Spittau, B. (2017) 'Aging Microglia—Phenotypes, Functions and Implications for Age-Related Neurodegenerative Diseases', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, p. 194. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00194>.
- Svenningsson, A.L. *et al.* (2019) ' β -amyloid pathology and hippocampal atrophy are independently associated with memory function in cognitively healthy elderly', *Scientific Reports*, 9, p. 11180. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47638-y>.
- Swanson, D., Block, R. and Mousa, S.A. (2012) 'Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life', *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.3945/an.111.000893>.
- Tarnanen K, Rinne J, Rosenvall A ja Tuunainen A. Muistisairaudet. Käypä hoito -suosituksen potilasversio. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2024 (viitattu 18.10.2024). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Timmers, T. *et al.* (2019) 'Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCE project', *Neurobiology of Aging*, 79, pp. 50–58. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.020>.

Ungvari, Z. *et al.* (2021) 'Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health', *Nature Reviews. Nephrology*, 17(10), pp. 639–654. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>.

van Dyck Christopher H. *et al.* (2023) 'Lecanemab in Early Alzheimer's Disease', *New England Journal of Medicine*, 388(1), pp. 9–21. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.

Verghese, P.B. *et al.* (2013) 'ApoE influences amyloid- β (A β) clearance despite minimal apoE/A β association in physiological conditions', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(19), pp. E1807–E1816. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1220484110>.

Villemagne, V.L. *et al.* (2013) 'Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study', *The Lancet. Neurology*, 12(4), pp. 357–367. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9).

Wang, C. and Holtzman, D.M. (2020) 'Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors', *Neuropsychopharmacology*, 45(1), pp. 104–120. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0478-5>.

Wang, R. and Reddy, P.H. (2017) 'Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease', *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 57(4), pp. 1041–1048. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>.

Więckowska-Gacek, A. *et al.* (2021) 'Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration', *Ageing Research Reviews*, 70, p. 101397. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101397>.

Xie, L. *et al.* (2013) 'Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain', *Science (New York, N.Y.)*, 342(6156), p. 10.1126/science.1241224. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1241224>.

Zhang, X. *et al.* (2024) 'Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: associations with perivascular space volume and cognitive function', *European Radiology*, 34(2), pp. 1314–1323. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10122-3>.

Zhu, D., Montagne, A. and Zhao, Z. (2021) 'Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference', *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 78(11), pp. 4907–4920. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03830-w>.

