

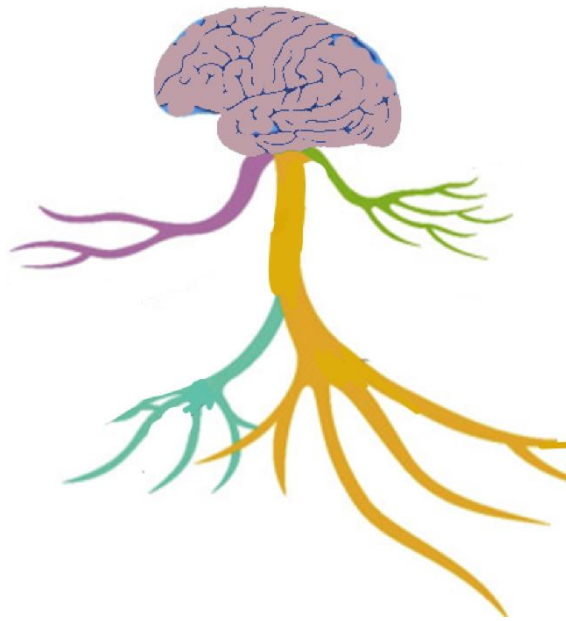


UPPSALA  
UNIVERSITET

Kirurgiska vetenskaper  
Radiologi

# Kvantifiering av basala ganglier och parotiskörtlar i $^{11}\text{C}$ PE2I- PET/DT

-Samband mellan dysfunktion av autonoma nervsystemet och kroppenskörtlar



Författare

Seyedeh Hourieh Mir Bazel

Handledare

Torsten Danfors

Examinator

Camilla Andersson

Examensarbete i Radiografi 30 hp

Masterprogram i avancerad medicinsk utbildning 120 hp

## SAMMANFATTNING

**Bakgrund:** Vid hjärnundersökningar finns även andra strukturer utanför hjärnan som är innerverade av nervsystemet. Det är möjligt att sjukdomen i hjärnan avspeglas där också. Det finns många sjukdomar och tillstånd med liknande symptom och att ställa rätt diagnos kan vara svårt. Många sjukdomar påverkar det autonoma nervsystemet och ett sätt att hitta rätt diagnos kan vara att undersöka hur det fungerar.

**Syfte:** Att se vilka variationer av radioaktivitetsupptag som fanns i parotiskörtlarna mellan patienterna som avbildades med  $^{11}\text{C}$ -PE2I PET/DT. Samt att kunna se om denna information kan utnyttjas till att identifiera dysfunktion av autonoma nervsystemet (MRT-bilder är även en tillhjälpens verktyg).

**Metod:** Studiedesignen var en retrospektiv kvantitativ studie. Hundra (konsekutiva) patienter indelades i grupper så som: normal, Parkinsons, Parkinsons sjukdom med kombination av vaskulära förändringar och atypisk Parkinson sjukdom. Isotopupptag i basala ganglier och parotiskörtlar har mätts. Några patienters MRT- bilder var tillgängligt till kvantifiering.

**Resultat:** kombinerade gruppen med Parkinsons sjukdom, atypisk Parkinsons sjukdom och vaskulära förändringar har en uppreglering av antalet fria dopaminreceptorer i parotis jämfört med friska (även i bara PSP samt bara vaskulära grupper) med ( $p < 0.05$ ).

**Slutsats:** Det finns variation av upptaget mellan en del av grupper därmed kan sjukdomen i hjärnan avspeglas i körtlar också.

**Nyckelord:** Neurodegenerativa sjukdomar, Autonom dysfunktion,  $^{11}\text{C}$ PE2I-PET/DT, parotiskörtlar, basala ganglier

## ABSTRACT

**Background:** At brain examination, there are also other structures outside the brain that are innervated by the nervous system. It is possible that the disease of the brain is reflected there as well. There are many diseases and conditions with similar symptoms and making the right diagnosis can be difficult. Many diseases affect the autonomic nervous system and one way to find the right diagnosis may be to investigate how it works.

**Purpose:** to see what variations in radioactivity uptake were found in the parotid glands between the patients depicted with the  $^{11}\text{C}$ -PE2I PET/CT. As well as being able to see how valuable this information is in being used to identify dysfunction of the autonomic nervous system (MRT- images are also an aids tool).

**Method:** The study design was a retrospective quantitative study. One hundred (consecutive) patients were divided in groups such as normal, Parkinson's, Parkinson's disease with combination of vascular changes and atypical Parkinson's disease. Isotope uptake in basal ganglia and parotid glands has been measured. Some patients' MRT images were available for quantification.

**Result:** the results show that the combined group of Parkinson's disease, atypical Parkinson's disease and vascular changes has an upregulation of the number of free dopamine receptors in parotid compared to healthy ones (also in PSP only and only vascular groups) with ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There is variation of uptake between some of the groups thus the disease in the brain can be reflected in glands as well.

**Keywords:** Neurodegenerative Diseases, Autonomic Dysfunction,  $^{11}\text{C}$ PE2I-PET/CT, Parotid Glands, Basal Ganglia

## FÖRORD

Nu är jag äntligen inne på slutspurten efter två års hårt arbete, fram och tillbaka enda från vår gröna Malmö stad till den vackra studentstaden Uppsala.

Stort tack över mycket stöd och trevligt bemötande som jag har fått under arbetets gång av min handledare Dr. Torsten Danfors, MD PhD. Jag tackar speciellt Camilla Andersson, PhD som har grundat denna mastersprogrammet och även alla lärarna i Uppsala universitet och personalen i det Akademiska sjukhuset som har lagt ner tid och undervisat åt mig med full ambition och stor skicklighet.

Sist men inte minst tackar jag stort min kära familj, särskild mina döttrar som gav mig hopp och motivation med att fullfölja mina mål och att resa mig upp igen om jag fallit någon gång, precis som jag har lärt dem. Tackar hjärtligt min gud som gett mig möjligheter att kunna studera igen samtidigt som min vackra Helena klev in i den vetenskapliga världen i Uppsala universitet. Mamma och dotter har fått värdefulla minnen och stöttat varandra, jag önskar mitt lilla, snällaste hjärta en lyckokedja och det bästa som världen har att ge som en mamma kan önska till sin dotter, Amin.

# Innehållsförteckning

<b>BAKGRUND</b> .....	<b>1</b>
<b>Yrkesskicklighet och hållbara innovationer</b> .....	<b>1</b>
<b>Principer och tekniker inom PET, DT och MRT</b> .....	<b>2</b>
<i>PET</i> .....	3
<i>DT</i> .....	4
<i>MRT</i> .....	5
<b>Autonoma nervsystemet</b> .....	<b>6</b>
<b>Autonoma dysfunktion</b> .....	<b>7</b>
<b>Parkinson sjukdom</b> .....	<b>8</b>
<i>Substanser som kan påverka dopaminomsättningen</i> .....	9
<i>Spottkörtlarna</i> .....	10
<b>Atypiska Parkinson syndrom (APS)</b> .....	<b>11</b>
<i>Multipel systematrofi</i> .....	11
<i>Lewy body-demens</i> .....	12
<i>Kortikobasal degeneration</i> .....	12
<i>Progressiv supranukleär pares</i> .....	12
<b>Parkinson sjukdom demens</b> .....	<b>13</b>
<b>Essentiell tremor</b> .....	<b>13</b>
<b>Normaltryckshydrocefalus</b> .....	<b>13</b>
<b>Vaskulär parkinsonism</b> .....	<b>14</b>
<b>Lagensord till en jämlikhet sjukvård</b> .....	<b>14</b>
<b>Problemformulering</b> .....	<b>14</b>
<b>Syfte</b> .....	<b>15</b>
<b>METOD</b> .....	<b>16</b>
<b>Studiedesign</b> .....	<b>16</b>

<b>Urval .....</b>	<b>16</b>
<i>Inklusionskriterier.....</i>	<i>17</i>
<i>Exklusionskriterier.....</i>	<i>17</i>
<i>Bortfall.....</i>	<i>17</i>
<b>Kontext eller rutiner.....</b>	<b>17</b>
<b>Datasamlingsmetod .....</b>	<b>17</b>
<b>Tillvägagångssätt .....</b>	<b>18</b>
<b>Forskningsetiska överväganden .....</b>	<b>18</b>
<b>Bearbetning och analys .....</b>	<b>19</b>
<b>RESULTAT.....</b>	<b>22</b>
<b>DISKUSSION.....</b>	<b>26</b>
<b>Resultatdiskussion .....</b>	<b>27</b>
<b>Metoddiskussion .....</b>	<b>30</b>
<i>Aktuell forskning.....</i>	<i>32</i>
<i>Generaliserbarhet.....</i>	<i>33</i>
<i>Forskningsetiska överväganden.....</i>	<i>33</i>
<i>Förslag till framtida forskning.....</i>	<i>33</i>
<b>Slutsats.....</b>	<b>33</b>
<b>REFERENSER .....</b>	<b>35</b>

# BAKGRUND

## Yrkesskicklighet och hållbara innovationer

Enligt svensk förening för röntgensköterskor (SFR) och institutet för biomedicinsk laboratorievetenskap (IBL) är både röntgensköterskor och biomedicinskanalytiker två skyddade yrkestitlar som får användas av den som har denna form av legitimation eller särskilt förordnande. Dessa yrkeskategorier är yrkeskunniga, har den kompetens som behövs och agerar med värdegrund, pålitlighet, integritet och att ha patienter i fokus (Colliander, 2020; SFR, 2018). Utbildning på avancerad nivå byggs på fördjupning av kunskaper, färdigheter och förmågor utöver de kunskaperna på grundnivå. Självständigt integrera, leda, ansvara för utveckling-projekt eller kvalitetsarbete, använda sina kunskaper, hantera komplexa företeelser, frågeställningar och situationer samt vara kompetensöverföringsansvar internt och externt är en del av skicklighet på mastersnivå (Colliander, 2020). De senaste åren har röntgensköterskornas profession utvecklats med fördjupande kunskaper inom ämnet radiografi med ett utökat ansvar inom strålningsfysik, radiografisk omvårdnad, medicinsk teknik, metodik, bild- och funktionsmedicin samt med kvalitet och säkerhet inom den radiografiska kontexten (SFR, 2018).

Enligt Strålsäkerhetsmyndigheten (SSM) ska stråldosen anpassas individuellt samt tas hänsyn till annan exponerad vävnad. Det är mycket viktigt att undvika onödiga exponeringar (SSMFS, 2018:5).

Röntgensköterskor ska även kunna tolka, analysera och kritisk granska och reflektera bilderna. Den rollen har stor betydelse för att kunna bidra i dessa hållbara innovationer bland annat genom att kunna ännu mer förbättra och optimera sina kunskaper inom omvårdnad, medicinsk teknik, avbildning och bildhantering inom detta värdefulla yrke (Larsson, 2009).

Biomedicinsk analytiker har enormt brett profession och kan arbeta inom många verksamheter så som: klinisk farmakologi, fysiologi, neurofysiologi, nuklearmedicin, genetik, immunologi, kemi, mikrobiologi, patologi och cytologi, molekylärdiagnostik, provtagningsmedicin, forskningslaboratorier, veterinärmedicin, rättsmedicin och forensisk verksamhet ( kriminaltekniska laborationer), arbets- och miljömedicin, bioteknisk industri, läkemedelsindustri, diagnostikindustri, livsmedelsindustrin, universitet/högskola, myndigheter, primärvård och i kommunal hemvård. Även i denna värdefulla yrket behövs satsning inom denna profession särskild inom klinisk fysiologi och laboratoriemedicin.

Kommunikationsteknologi, patientsäkerheten, förbättrad kvalitet och att kunna arbeta baserad på kostnadseffektivitet är också viktiga aspekter som behövs större satsning för. (Colliander, 2020).

Enligt samhällsperspektiv har idag både biomedicinsanalytiker och röntgensköterskor breda gemensamma samarbeten inom bild- och funktionsmedicin som på något sätt kompletterar varandras profession trots är de olika skickliga yrkeskategorier. Biomedicinsk analytiker saknar kunskaper om Magnetisk resonanstomografi (MRT) samt diagnostik Dator Tomografi (DT) och röntgensköterskor saknar nuklearmedicin och Positron Emission Tomografi (PET). Därför författaren som har en grund utbildning som legitimerad biomedicinsk analytiker fått möjligheter att fördjupa sig inom avancerad medicinsk utbildning med inriktning radiografi (radiografi är en stor del av röntgensköterskor profession och i denna utbildning fördjupas radiografi på avancerad nivå i alla dessa modaliteter, dvs. MRT, DT, nuklearmedicin och PET).

Kostnader för vården i slutet av livet ökar i den åldrande världen. Genom att kunna effektivisera, omvandla samt utveckla befintliga resurser och metoder kan skapas ett hållbar hälso- och sjukvård med en ökande patientsäkerhet, minskad invasivitet och ett bättre beslutsstöd därmed en förbättrad hälsoekonomi (Vinnova, 2016).

För att kunna få stöd till att ställa en säkrare diagnos vid sjukdomar i autonoma nervsystemet med en ökad hållbarhet och minskad risk för ytterligare exponeringar kan utnyttjas de redan befintliga bilder av de tidigare genomförda radiografiska undersökningar så som: PET kombinerad med DT och MRT. I denna studie användes information i bakgrundsbilden i PET/DT för att se om denna information kan ge stöd till att kunna utnyttja en ny metod av redan validerade metoder för att kunna ställa säkrare diagnos vid neurodegenerativa sjukdomar med så klart justerade protokoll i framtiden. På så sätt undviks i framöver att patienter ska kunna onödigt genomföra ytterligare undersökningar för att kunna få rätt diagnos. Därmed sänks både belastningen vid väntetid att bli tillkallad till sådana undersökningar samt sparas tid och kostnader i samhället. MRT bilder är en tillhjälp verktyg i denna studie.

### **Principer och tekniker inom PET, DT och MRT**

Med hjälp av PET-teknik möjliggörs tredimensionell avbildning för att kartlägga det administrerade positronemitterande radioaktiva läkemedlet och studier av biologisk funktion. DT och MRT är metoder som är bland annat lämpligt att studera morfologiska förändringar.



Genom att slå samman PET med DT eller MRT erhålls både funktion och morfologi i en bild (Lameka, Farwell & Ichise, 2016). Multimodal avbildning med PET/DT eller PET/MRT ger en bättre förståelse vid utvärdering av bilder i samband med olika sjukdomar. Kombination av PET/DT ger tidlig lokalisering samt lesionidentifiering, förbättrad bildkvalitet med stor noggrannhet i PET bilder. Kombination av PET/MRT ger bättre förmåga till funktionella strukturer och metabola data som bidrar till mer exakta diagnoser vilket resulterar en bättre överlevnad hos patienter (Laviña, 2016).

### *PET*

Vid PET administreras radioaktiva läkemedel märkta med positronemitterande radioisotoper såsom  $^{18}\text{F}$  och  $^{11}\text{C}$ . Innan signalerna identifieras i PET-kameran sker några processer genom att en proton först omvandlas till en neutron och en positron släpps ut, elektronens positivt laddade antipartikel och en neutrino. Därefter när den utsläppta positronen träffar den närmst liggande elektronen sker en annihilation och det produceras ett par av två fotoner dvs. två  $\gamma$ -strålar som var och en har en energi på 511 keV. Dessa två fotoner färdas i nästan motsatta riktningar cirka 180 grader som upptäcks i motsatta detektorer i form av en koincidens registrering. Detektorer är utrustade med ett koincidensfönster för att kunna upptäcka båda fotonerna samtidigt inom 4–5 nanosekunder (de kameror som även är utrustade med Time of flight (TOF) har en snabbare registrering på 500 pikosekunder). Positron annihilationen registreras någonstans längs en svarlinje som heter Line of respons (LOR). De två motsatta detektorer förbinds med hjälp av denna LOR. Ungefär 97% av de fotonerna elimineras från koincidensfönstret pga. fotoner absorberas eller har aldrig nått detektorn. Det brukar även finnas fotoner som avleds från sina normala vägar vid annihilation, men eftersom dessa fotoner har tillräckligt med energi kan de ändå nå detektorer vilket bildar det som heter spridning (Lameka, Farwell & Ichise, 2016).

### Databearbetning inom PET

Vid databearbetning behövs olika korrigeringar för att kunna få fram en slutlig bild. En av de viktiga korrigeringarna är för dödtid som förekommer under registreringen, dvs. när detektorer i vissa tider tappar förmåga att registrera rätt counts (antal pixel).

Attenueringskorrigering är annan korrigeringsmetod som är mycket viktigt för att kunna erhålla kvantitativa resultat särskild vid hjärnabbildning, där fotoner som frigörs från mitten av hjärnan attenueras mer än de fotoner som frigörs från periferin. Om ingen attenueringskorrigering sker minskar intensiteten i mitten av hjärnan med cirka 50%.

Korrigeringsfaktor beror på vävnadens totala tjocklek och densiteten längs LOR. Denna korrigeringsfaktor kan ske med hjälp av överföring av en bild från en extern radioisotopkälla eller från en korrigeringskarta från en DT kamera (Lameka, Farwell & Ichise, 2016).

### *DT*

Den tredje generationen av DT-kamera såsom Multi-detector row CT (MDCT) är byggd av ett roterande röntgenrör och 700 eller mer enskilda halvledarscintillation detektorelement som roterar runt patienten. Dessa detektorer som är utrustade med olika komponenter har förmågan att absorbera röntgenstrålarna och omvandla till synligt ljus sedan till elektisk ström, denna ström förstärks och omvandlas till en slutlig produkt, till en digital signal. Det finns även cadmium-zinc-telluride (CZT) baserade detektorer som omvandlar röntgenstrålarna direkt till elektriska signal utan att behöva förstärka signalerna. Till varje applikation används olika detektorskivor som är olika bredda för att kunna justera skanningshastigheter. Till exempel en 16-bitars DT (Siemens SOMATOM Emotion 16) har detektorer (0,6 mm kollimeradskiva bredd) som består av 16 centrala rader i Z-led vid isocenter samt till var sida 4 rader med en kollimeradskiva bredd på 1,2 mm. Isocenter ligger i mitten av gantryt och det är där som patienten ska vara centrerad (Nikolaou, Bamberg, Laghi & Rublin, 2019).

### Val av parametrar inom DT

Till olika kliniska tillämpningar krävs olika protokoll med olika parametrar som är mycket viktiga vid en DT-undersökning så som: rörspännings (kilovolt, kV) -inställningar dvs. fotonens energi, rörström (mA, milliampere) och exponeringstid (sekunder, s) dvs. mAs-talet som anger hur många elektroner som totalt passerar under angiven exponeringstid, filtrering så som Volume Of Interest (VOI) som placeras framför röntgenröret vilket minskar stråldosen. Röntgenrörsström anpassas antingen genom att välja mA manuellt eller automatiskt med dosmoduleringsstekniker så som Automatic Exposure Control (AEC). Genom att sänka kV och mAs minskas stråldosen till patienten men risken att få en försämrad bildkvalitet ökar, det är därför viktigt att optimera bildkvalitet och få bästa möjliga signal-brusförhållande (SNR) med lägsta stråldos som är möjligt. Med hjälp av kontrastmedel såsom jod vid en DT-undersökning kan kontrastförstärkt DT-undersökningar erhålls och resultera till en ökande kontrast-brusförhållande (CNR) vid en lägre kV. Inom DT används enheter som benämner stråldosen på olika sätt såsom: CT Dose Index (CTDI),  $CTDI_{100}$  som anger en uppskattning av stråldos till patienten,  $CTDI_{vol}$  är den medelabsorberade dosen vid det undersökta området,

Dose-length produkt (DLP) är ett mått på den totala mängden av strålning som patienten får under sin undersökning. För att kunna minska strålningsexponeringen effektivt är det viktigt att planera en individuell anpassad dos baserad på patientens kroppsstorlek och form (Nikolaou, Bamberg, Laghi & Rublin, 2019).

### *MRT*

Med MRT tekniken utnyttjas atomkärnor i kroppen, väte utsätts ofta för ett starkt magnetfält (statiskt fält). Från den bildande magnetiska egenskapen i atomkärnan skapas signaler.

Fenomenet resonans avser att atomkärnan snurrar i takt med den radiopuls som MR kameran sänder ut. För att skapa en MRT bild exciteras väteatomkärnorna (genom att svänga med viss bestämd frekvens i ett plan vinkelrätt mot magnetfältet) i ett valt snitt med radiopulser och bildar signaler genom induktion som sedan detekteras av en spole eller radioantenn.

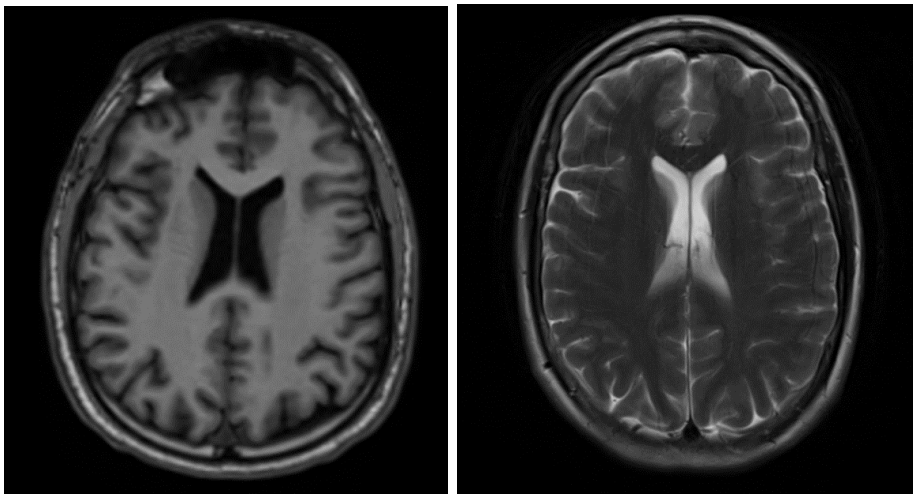
Framställning av bilden samt snittval sker med ett annat magnetfält som läggs ovanpå det permanenta magnetfältet som kallas gradientfält och har till uppgift att koda spatial information ur signalen. Gradientspoler orienterar sig i kroppen i X-, Y, Z-led. X samt y går vinkelrätt mot huvudmagneten och z går parallellt med huvudmagneten. Magnetkameror är byggda med olika magnetfältsstyrka som benämns med Tesla(T). Vid medicinsk diagnostik används främst 1,5 eller 3 T och vid forskning 7 T (Yousaf, Dervenoulas & Politis, 2018).

### Teknik och kontrast i bilden inom MR

Tekniken i MR baseras bland annat på att det sker återhämtning av MR-signalen med flera avslappningskonstanter. Den längsgående avkopplingstiden betecknas  $T_1$ . Efter en excitation beskriver  $T_1$  den hastigheten med vilken magnetiseringen som återgår till sitt jämviktsvärde  $M_0$ . Värdet av  $T_1$  varierar beroende på vävnadstyp och av interaktioner mellan kärnan och miljön runt om som uppstår en longitudinell avslappning. En  $T_1$ -viktad bild visar en hypointensitet dvs. vävnader med längre  $T_1$ . Den tvärgående avkopplingstiden betecknas med  $T_2$  som visar frekvensen av signalförfall efter att en Radiofrekvens (RF) excitation har skett. En  $T_2$ -viktad bild visar en hyperintensitet dvs. vävnader med längre  $T_2$  och  $T_2^*$  som avser hastigheten för signalförfall efter en RF-excitation (Yousaf, Dervenoulas & Politis, 2018).

Olika sekvenstyper används för att få fram olika signalutseende hos olika vävnader i kroppen. Till exempel den ena sekvensen som heter pulssekvens är en kombination av upprepande RF-pulser och signalförvärvet som samordnas med de gradientfälten. Det finns även två viktiga parametrar som styr alla MR sekvenserna. Den ena är repetitionstider (TR) som anger tiden mellan efterföljande RF-excitationer. Den andra är ekotiden (TE) visar tiden mellan RF-

excitation och signalförvärvet. Kontrastviktningen av olika vävnader bestäms genom att kombinera dessa två parametrarna TR och TE. De mest användbara pulssekvenserna är gradient-eko (utövas en enda RF-puls mellan  $10^\circ$ - $40^\circ$  under enskilda TR-perioder) och spin-eko-sekvens (använder två RF-pulser  $90^\circ$  och  $180^\circ$  per TR-period). De programmerade protokoll med kort TR och kort TE kommer att ge  $T_1$ -viktade bild (figur 1 nedan den vänstra) medan protokoll med lång TR och lång TE genererar  $T_2$ -viktade bild (figur 1 nedan den högra). Protondensitetsvägda (PD) bilder skapas när det finns lång TR och kort TE som visar gråsubstansen ljusgrå medan vitsubstansen som mörkgrå färg. Biologiska vätskor i kroppen såsom blod och cerebrospinala vätskor (CSF) har en tendens till lång  $T_1$  och  $T_2$  pga. obegränsade rörelsen som finns i vattenmolekyler i dessa vätskor. Vattenmolekyler i fasta vävnader såsom grå och vit substans integrerar däremot med de makromolekyler vilket resulterar en kortare avslappningstid jämför med vätskor i kroppen. Det är dessa olika avslappningshastigheter som ger utmärka morfologiska skillnader och signalkontraster mellan olika vävnader med olika strukturer som kan särskiljas tydligt. (Yousaf, Dervenoulas & Politis, 2018).



Figur 1). Figuren ovan visar en  $T_1$ -viktad (den vänstra) och en  $T_2$ -viktad (den högra).

### **Autonoma nervsystemet**

Autonoma nervsystemets (ANS) funktion är att kontrollera de icke-viljestyrda organen samt reglera, balansera och bevara kroppens inre miljö som kallas homeostas. Sinnesceller registrerar kroppens rubbningar och skickar signaler i form av impulser via sensoriska nervceller till centrala nervsystemet (CNS). CNS uppmärksammar de kommande rubbningar och skickar impulser till sina målorgan via autonoma nervsystemet för att kunna återställa balansen i inre miljö (Sand, Hang, Bjälje & Sjaastad, 2007).

## **Autonoma dysfunktion**

ANS delas in i det sympatiska och parasympatiska nervsystemet och flesta organen i kroppen styrs av dessa system vid traumatiska ryggmärgsskador ses ofta skador på autonoma nervsystemet. Det kan ge symtom i form av störd blodtrycksreglering eller störningar i urinblåsans funktion. Andra tillstånd med påverkan på ANS kan vara: Parkinsons sjukdom (PS), Multipel systematrofi (MSA), Lewykroppsdemens (LBD), kortikobasal degeneration (KBD), Progressiv supranucleär pares (PSP), läkemedelsutlöst- och cerebrovaskulär parkinsonism (CVP), Primär dysautonomi (PAF), Diabetes mellitus (DM), Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP) som är känd som Guillain-Barrés syndrom (GBS), autonom neuropati ganglionopati (AAG) och Amyloidos. Andra tillstånd med mindre autonoma symtom är: Alzheimers sjukdom, essentiell tremor (ET) och normaltryckshydrocefalus (NPH). Alla dessa Neurodegenerativa sjukdomar kan orsaka olika symtom som bidrar till problem, sämre livskvalitet, sjuklighet och dödlighet särskilt hos de äldre (Rafanelli, Walsg, Hamdan & Buyan-Dent, 2019).

Vid PS sjukdom är den bakomliggande mekanismen som leder till autonom dysfunktion okänd. De olika dysfunktionkategorier hos PS-patienter är bland annat så som: gastrointestinal dysfunktion, kardiovaskulär dysregulation, urinrubbning, sexuell dysfunktion, termoreglerande defekt och pupillo-motor samt tåravvikelser (Chen, Li & Liu, 2020). Tecken och symtom på autonom dysfunktion så som urininkontinens, ortostatisk hypotoni och erektil dysfunktion (ED) som är effekter av Multipel systematrofi (MSA) manifesterar före PS som oftast förekommer ej i de första 12 månaderna i PS. Multipel systematrofi som ofta har autonom dysfunktion, finns i två fenotyper: MSA-P (parkinsonism tecken dominerar) och MSA-C (cerebellar ataxi dominerar) (Moretti, 2019).

En sällsynt autonom sjukdom är primär dysautonomi (PAF) som har visat att den har hög risk att leda till utveckling av PS-relaterad neuropatologi och motorisk dysfunktion under sjukdomsprogression. PAF-patienter drabbas av  $\alpha$ -synuclein patologi i både sympatiska och parasympatiska nervsystemet. ( $\alpha$ -synuclein kan fortplantera sig vidare till hjärnstammen från tolvfingertarmen). I en studie med hjälp av  $^{11}\text{C}$ -donepezil-PET spårämne kvantifierades acetylkolinets densitet i perifera organ och visade att det fanns minskade bindning i tunntarmen, bukspottkörteln och även i en annan studie visat signifikant minskat upptag i tunntarmen, kolon och njurar i PS-patienter. Där för är extra viktigt att studera autonom dysfunktion i PS (Chen, Li & Liu, 2020).

## Parkinson sjukdom

Förekomsten av parkinson sjukdom (PS) är den högsta av synukleinopatierna (störning i perifera och CNS med en ansamling av onormalt  $\alpha$ -synuclein aggregat) med en incidens på 14 per 100 000 person och år (Coon & Singer, 2020). Den näst mest förekommande neurodegenerativa sjukdom kännetecknas oftast av asymmetri av striatalt (putamen och caudat) dopaminerga underskott med en efterföljande av motoriska symtom. Detta typiska fynd hjälper att kunna ställa diagnos i samband med bildtagning. För att kunna avbilda anatomi resp. funktionen på PS sjukdom används bland annat  $^{11}\text{C}$ -PE2I [ $^{11}\text{C}$  N-(3-iodopro-2E-enyl) -2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4'-methylphenyl) nortropane] - PET/DT eller MRT. Detta spårämne har hög specificitet för dopamintransportör (DAT). Med hjälp av detta spårämne kan antalet fria receptorer till DAT-proteinet bestämmas vilket är proportionellt mot antalet friska presynaptiska neuron som transporterar dopamin från substantia nigra till striatum (Roussakis, Zeng, Lao-Kaim, Martin-Bastida & Piccini, 2020). Med annat språk är  $^{11}\text{C}$ -PE2I enligt ovan en kol -11 märkt kokainanalog. DAT som är ett transportprotein har en funktion att reglera och återuppta dopaminet från synapsblåsorna Dopaminet deltar bland annat i styrningen av rörelser och orsaken till de karakteristiska symptomen vid PS som bradykinesi, stelhet, tremor och postural instabilitet (Jonasson, et al., 2017). Bradykinesi är en form av progressiv reducering i hastighet och amplitud av upprepande rörelser. Oftast kännetecknas PS med en asymmetrisk manifestation som kommer att vara så här under hela sjukdomens längd (Moretti, 2019).

Hjärnbiopsi är en noggrann metod som kan ge mest rätt diagnos till Parkinson sjukdomen, men eftersom denna metod är kostsam samt kan ge komplikationer eller andra svårigheter brukar den inte användas. Därför studerades andra möjligheter och upptäckts att biopsi av Submandibular körtlar kan ge säkrare diagnos av PS. Enligt denna studie kan även avbildning av körtlar i samband med andra hjärn-undersökningar vara värt för att kunna se vilka samband finns mellan körtlar och hjärnsjukdomar (Beach, et al., 2013).

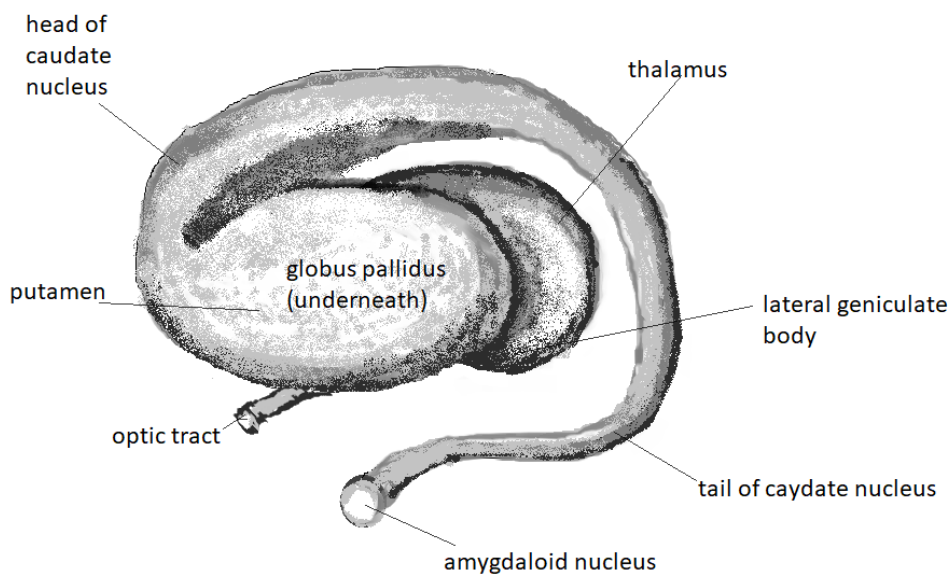
Sväljning reflexen styrs till stor del av parasympatiska nervsystemet och signalen från olika processer förs över till parotis körtlar via auriculotemporal nerv samt till submandibular körtel via tympani nerv. Det finns 30 olika muskler som samspelar för att kunna svälja ner. Hos PS patienter dregling kan dels bero på överproduktion av saliv eller dysfunktion på sväljningsprocessen som stort sätt är beror på påverkan av bradykinesi hos dessa grupper av patienter. Annan orsak till dregling är att oavsiktlig munöppning och böjd kroppsställning med ett tappat huvud. PS patienter har dålig muskelkontroll av tungan samt har

sväljningssvårigheter. Andra svårigheter för att kunna ge rätt diagnos till PS patienterna är att det är inte bara PS patienter som dreglar utan det finns även många andra neurologiska sjukdomar så som PSP, KBD, MSA, LBD, amydotrofisk laterativ skleros (ALS) och myasthenia gravis (Srivanitchapoom, Pandey & Hallett, 2014).

#### *Substanser som kan påverka dopaminomsättningen*

Många läkemedel och droger kan rubba balansen i hjärnan, några av dessa droger är kokain och amfetamin. När neurala nätverket aktiveras av droger påverkar främre cingulatet, kärnan accumbens, orbitofrontal cortex och amygdala (Wardle & De Wit, 2011). Därför är det viktigt att sätta ut eller trappa ner vissa läkemedel som innehåller något liknande egenskaper inför undersökning av <sup>11</sup>C-PE2I PET/DT (Roussakis, Zeng, Lao-Kaim, Martin-Bastida & Piccini, 2020). Kokain påverkar kroppen på olika sätt som till exempel påverkar artärer genom att kontrahera kärlen samt har centrala nerveffekter som är relaterad till neurotransmittorna: noradrenalin och dopamin. Framför allt i basala ganglier frigörs neurotransmittorna från presynaptiska blåsor och diffunderar över och binder till receptorer på mottagare nervcell och överskott av dessa återupptas sedan vid senare användning. Då Kokain har en förmåga att blockera de återupptagningsprocesserna vilket förhindrar återabsorptionen av signalsubstansen. (Freye, E., 2010).

Basala ganglierna består av tre delar och är belägna centralt i hjärnan i vardera hjärnhalvan. Dopamin underskott brukar vara vanligare i putamen än caudate kärnan (J.Y. Lee, Park, M. Lee, Ju, Im & Kwon, 2020). Anatomi av basala ganglier presenteras i figur 2 nedan och var har de plats i hjärnan presenteras i figur 3 nedan.

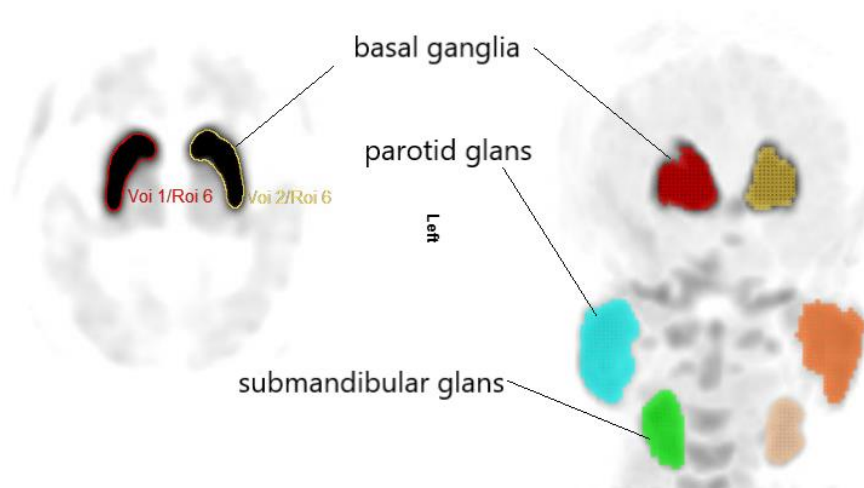


Figur 2). Figuren ovan presenterar anatomi av basala ganglier som består av samlade kärnor som ligger båda sidor av thalamus, utanför och ovanför det limbiska systemet, men under den cingulate gyrus och inom temporalloberna. Globus pallidus (den bleka jordglob liknande). Putamen (den nötskal liknande), caudatkärnan (den svansliknande kärnan) och kärnan accumbens (den lutande kärnan) bildar tillsammans corpus striatum. (efter Boeree, 2006).

### *Spottkörtlarna*

Enligt Ferreira och Hoffman (2013) systemet i spottkörtlarna delas i stora och mindre exokriner grupper. De stora spottkörtlarna är bilaterala parade så som: parotis, submandibulär och sublingua. De mindre spottkörtlarna lokaliserade i slemhinnor i tarmkanalen. Den viktigaste funktionen hos spottkörtlarna är att utsöndra saliv som har stor betydelse till immunitet och underhållning av homoestas i kroppen. Parotiskörtlarna ligger bilateralt strax under öronen. Submandibulär körtlarna ligger också bilateralt under parotiskörtlarna i underkäken. Sublingualkörtlarna ligger bilateralt mellan submandibulär och munnen. Bilden på spottkörtlarna presenteras i figur 3 nedan.





Figur 3). Figuren ovan visar lokalisering av basala ganglier, parotiskörtlarna och Submandibularkörtlarna.

### **Atypiska Parkinson syndrom (APS)**

APS är ett samlingsnamn för många sjukdomar så som: MSA, LBD, KBD, PSP. Orsakerna kan vara delvis i form av att det lagras in olika protein i hjärnan. Den gemensamma faktorn är att de alla karakteriseras av ingen eller obetydlig effekt av L-DOPA-terapi. för att kunna särskilja de olika typerna är viktigt differentiella motoriska, icke motoriska och kognitiva beteendemässigt aspekterna från varandra (Moretti, 2019).

#### *Multipel systematrofi*

Multipel systematrofi (MSA) är en progressiv neurodegenerativ störning som drabbar 3 av 100 000 personår och har sämre överlevnad i genomsnitt 6 till 10 år. Hos majoriteten av dessa patienter förekommer motoriska symtom som manifesteras som parkinsonism med bradykinesi, stelhet och en postural tremor som ofta är skakningar vid ansträngning och ej i vila. Hos MSA-P patienter ses sällan den typiska pillertrillartremor som ses i PS-patienter. I denna grupp ses oftast putaminal atrofi (putaminal rimtecken) med en låg signalintensitet i T2-viktade bilder i MRI. Den MSA-C-typen som oftast orsakas av cerebellar funktion är så som: ataxi brett baserad gång och nystagmus samt att det på MR ibland ses en typisk förändring i pons i form av ett kors ("hot cross bun sign") på T2-viktade bilder (Coon & Singer, 2020).

### *Lewy body demens*

Den näst vanligaste formen av demens efter Alzheimers sjukdom är Lewy body demens (LBD) som har en incidens på 3,5 fall per 100 000 person och år. Detta syndrom har en progressiv, allvarlig kognitiv försämring, visuella hallucinationer och snabb ögonrörelse som brukar kallas REM (rapid eye movement) -sömnstörningar. Oftast har LBD patienter, anhidros, förstoppningar och urogenitala besvär samt minst ett av de typiska PS-symtomen så som bradykinesi, vila tremor eller stelhet (Coon & Singer, 2020).

### *Kortikobasal degeneration*

De första symtomen vid kortikobasal degeneration (KBD) är ofta en dystoni i ena armen samt asterognosi och apraxi vilket leder till en obrukbar främmande arm, ”alien limb”. Senare kan tillkomma blefarospasm, visuall agnosi och sialorré. Dessa patienter får även ovanliga tremor som kan överlappa myoklonier (snabba korta chockliknande rörelser som orsakas av muskelfävnadens sammandragningar) som inte förbättras med dopamin. Dock finns det andra typ av terapier så som botulinum toxin (BLT) och levetiracetam som kan lindra några av dessa symtom. Prevalensen i denna grupp är okänd men det verkar att vara lägre (ca 8 år) än hos PSP och MSA samt brukar ungefär lika många män som kvinnor insjuknar. KBD klassificeras som Tauopati och oftast är sporadisk samt ses en nedbrytning av Tau proteinet i hjärnan med bildning av astrocytiska plack vilket skiljer denna grupp från de övriga så som PSP (Moretti, 2019).

### *Progressiv supranukleär pares*

Progressiv supranukleär pares (PSP) som drabbar både män och kvinnor i liknande inverkan har en prevalens cirka 0,9 per 100 000 person och år. Denna sjukdom börjar oftast vid 63 års ålder och livslängden brukar vara ca 7 år i genomsnitt efter insjuknandet. PSP tillhör oftast sporadisk Taupati och ca hälften av dessa patienter har en utbredd akinetic-rigid syndrom som påverkar främst deras axiella muskulatur och L-dopa terapi fungerar inte på dem. Denna patient har även ett typiskt symtom som brukar falla bakåt i deras tidiga skede av sjukdomsprocessen och har även en vertikal supranukleär blickpares samband med apati. Ungefär en fjärde del av PSP-patienter kännetecknas av asymmetrisk Parkinsonism (PSP-P) med en postural tremor som L-dopa har en måttlig effekt på (Moretti, 2019).

## **Parkinson sjukdom demens**

Cirka 10% av PS patienter utvecklar demens varje år och parkinson sjukdom demens (PSD) är en heterogen sjukdom av lewykropp, neurofibrillära trassel, senila plack och mikrovaskulära sjukdomar. Det finns studier av PSD som beskriver att det finns mest korrelationer mellan lewykropp och demens. L-Dopa innehållande läkemedel som ges vid de motoriska symtomen vid PSD ger ofta biverkningar som förvirring och hallucinationer samt tarmproblem. Det finns studier som beskriver att rivastigmine och donepezil som tillhör kolinsterahämmare terapi har goda resultat som lindrar icke motoriska symtom hos PSD (Moretti, 2019).

## **Essentiell tremor**

Essentiell tremor (ET) klassificerades i två typer: den ena är ET och den andra är ET plus. För att tillhöra ET-gruppen bör patienterna ha tremor minst 3 år på övre extremiteterna (med eller utan skakningar i andra ställen i kroppen). ET plus-patienter förutom ET egenskaper har även neurologiska tecken så som tandemgång, förvirring samt kognitiva besvär av okänd betydelse som inte räcker för att ställa ytterligare diagnos. ET patienter har en ökad risk att utveckla PS och det finns svårigheter att definiera dessa från varandra eftersom de överlappar ibland. Även om det på nukleära bilder syns nedsatt radioaktivt upptag enligt PS kriterier är bara obduktion det som kan skilja en ET från PS eller att har det varit en kombinerad form. Hos ET patienter ses minskning av purkinje celler (PC) med axonal svullnader eller förändring eller syns lägre klättringsfiber (CF) synaptisk densitet (Tarakad & Jankovic, 2019).

## **Normaltryckshydrocefalus**

Incidensen vid normaltryckshydrocefalus (NPH) är upp till 5,5 per 100 000 person och år och delas in i två former: den ena är idopatisk NPH som är den primära och beskriver ingen identifierbar orsak till detta syndrom. Symptomatisk NPH är den andra formen som är den sekundära modulen som bildas vid fall med olika riskfaktorer så som: en tidigare hjärninfektion, traumatisk hjärnskada, blödning och biverkningar av strålning som även kan orsaka den sekundära formen av detta syndrom. NPH presenterar karakteristiskt med progressiva gångsvårigheter, kognitiv nedstämning samt inkontinens (M Das & Biagioni, 2021). Fyndet i nukleära bilder i idopatisk NPH är nedsatt blodflöde och glukosmetabolism i caudate kärnan, putamen och i thalamus. På grund av den typiska utvidgningen av ventriklarna i hjärnan hos dessa patienter minskar storleken på basala ganglierna särskilt i

caudat kärnan samt i  $^{18}\text{F}$ -FP-CIT-PET visades mest striala DAT förlust i caudat kärnan (J.Y. Lee, Park, M. Lee, Ju, Im & Kwon, 2020).

### **Vaskulär parkinsonism**

Vaskulär parkinsonism (VAP) representerar en heterogen grupp av parkinsonism syndrom orsakade av små kärlsjukdomar som har mycket liknande symtom som till exempel, instabilitet och gångsvårigheter som andra neurodegenerativa parkinsonism därför är den svår att skilja från de andra varianter, särskilt med PSP. Eftersom de kliniska tecken som förekommer av neurodegenerativ från mitthjärnan i PSP liknar vaskulär lesion i hjärnstammen, thalamus och högre subkortikala regionen hos VAP patienter. På grund av denna anledning är DAT-avbildning och multimodal MRI viktiga verktyg för att kunna ställa den rätta diagnosen. De mer typiska symtom som drabbar VAP patienter är kognitivt besvär, pseudobulbar pares och inkontinens. Vaskulära störningar i basala ganglier samt försämringar i cortico-striato-pallido-thalamos resulterar hypertrofi i caudat som är potentiell markör i VAP. Hos PSP patienter ses hyperatrofi mest i mitthjärnan. Upp till 50% av cerebrala vaskulära skador ses hos PS patienter som inte alltid får korrekt diagnos, i en studie undersöktes obduktion av 261 parkinsonism patienter och 23 bekräftades med VAP patologi men endast 3 av de här patienterna fick rätt diagnos i sin sjukdomshistoria (Ma, Lin & Mok, 2019).

### **Lagensord till en jämlikhet sjukvård**

Alla som arbetar inom det svenska hälso- och sjukvårdssystemet måste arbeta enligt lagensreferensram för vårdpersonal vilket betyder att vårdpersonalen måste erbjuda lika hälso- och sjukvård till hela befolkningen oavsett ålder, kön eller etnicitet (SFS, 2019:96). Personalen inom bild-och funktionsmedicin bland annat inom radiografi agerar med värdegrund, pålitlighet, integritet och att ha patienter i fokus (Colliander, 2020; SFR, 2018).

### **Problemformulering**

Vid bildutvärdering av en PET/DT undersökning ses oftast fysiologiska upptag i de olika körtlarna i kroppen. Vid  $^{11}\text{C}$ -PE2I PET/DT hjärnundersökningen finns även andra strukturer utanför hjärnan som är innerverade av nervsystemet som också kan avbildas. Några av dessa strukturer är olika körtlar så som: parotis, Submandibulär, sublingualis och lacrimalis. Det är möjligt att sjukdomen i hjärnan avspeglas där också. Många av neurodegenerativa sjukdomar har symtom i form av ökad eller minskad salivproduktion som leder till ett stort kliniskt

problem. Det hänger samman med påverkan av autonoma systemet. Andra svårigheter för att kunna ge rätt diagnos till PS patienterna är att det är inte bara PS patienter som dreglar utan det finns även många andra neurologiska sjukdomar så som PSP, KBD, MSA, LBD, ALS och myasthenia gravis (Srivanitchapoom, Pandey & Hallett, 2014).

Olika sjukdomar påverkar på olika sätt autonoma nervsystemet där för är det viktigt att kunna hitta en lösning för att kunna ställa en mer noggrann och snabbare diagnos i framöver. Genom att kunna kvantifiera variation av upptaget av radioaktivitet i dessa körtlar önskas kunna identifiera till vilken patientgrupp de tillhör. Detta samband kan gälla både till neurodegenerativa sjukdomar och även andra typer av sjukdomar med andra typer av körtlar i kroppen.

I denna studie fokuseras bara på parotiskörtlarna eftersom avbildning av hjärn-protokoll inte är anpassad till hals och nackregionen vilket kan vara att Submandibulär och sublingualis inte kommer att avbildas.

När patienter placeras till rätt patientgrupp får de en mer specifik behandling och uppföljning av sin sjukdomshistoria. Patienter kan få en bättre livskvalitet när de får lämplig behandling och därmed får de en bättre prognos. Detta hjälper även samhället att mindre tid resp. kostnader går till att kunna få rätt diagnos. Det finns inga tidigare studier som har genomfört denna typ av granskning eller kvantifiering av bilder, därför kan denna studie ge värdefull information till att kunna ställa säkrare diagnos. Enligt Nikolaou et al., (2019) är det inom professionen av radiografi mycket viktigt att optimera bildkvalitet och få bästa SNR med lägsta möjliga stråldos.

## **Syfte**

Syftet med denna studie var att se vilka variationer av radioaktivitetsupptag som fanns i parotiskörtlarna hos patienterna som avbildades i samband med en  $^{11}\text{C}$ -PE2I PET/DT undersökning. Samt att kunna se om denna information kan utnyttjas till att identifiera dysfunktion av autonoma nervsystemet i framtida undersökningar. (MRT-bilder är även en tillhjälp verktyg).

## *Frågeställningar*

1. Finns det någon skillnad mellan radioaktivitetsupptaget i basala ganglier och upptaget i parotiskörtlarna mellan normala och PS patienter?

2. Finns det någon skillnad i radioaktivitetsupptaget mellan normala och PS + atypisk parkinsonism och de vaskulära grupperna?
3. Finns det någon korrelation mellan olika åldrar inom normala och PS + atypisk parkinsonism?
4. För de patienter som det var svårt att uppmätta spottkörtlarna hos samt om de genomgått en MRT undersökning: Finns det något samband mellan intensitet i MRT bilder och intensitet i PET/DT bilder baserade på en visuell bedömning?

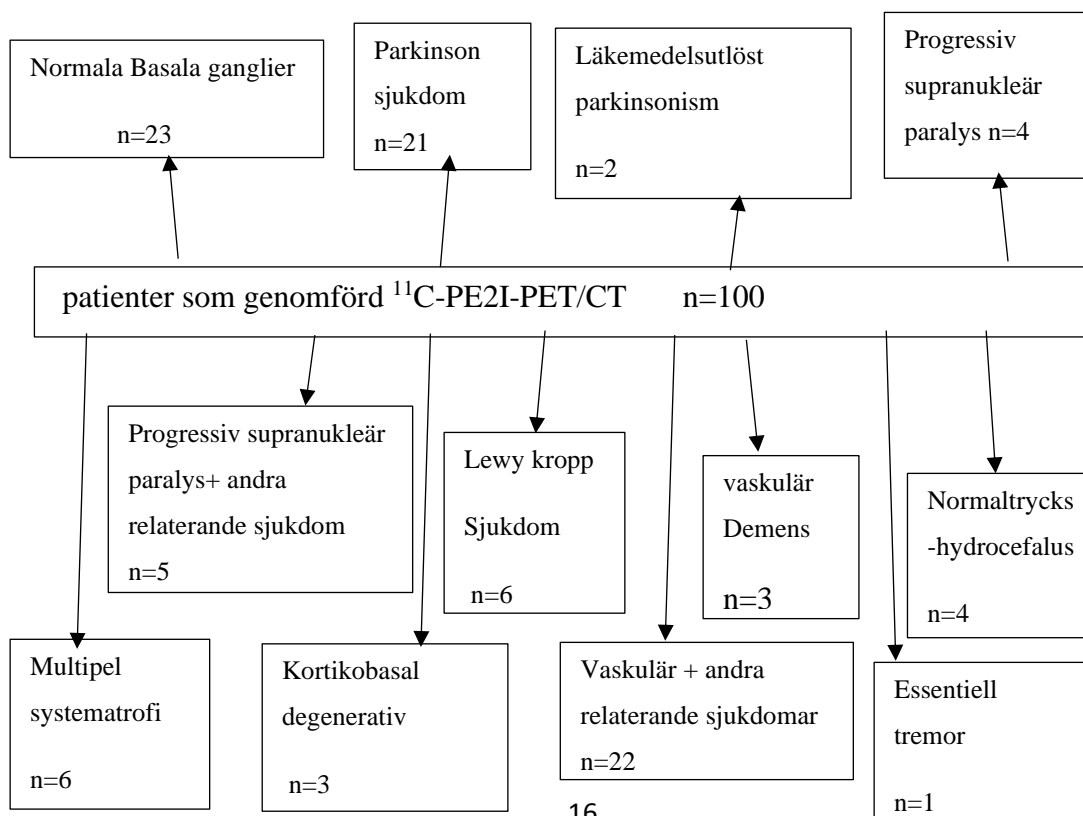
## METOD

### Studiedesign

Studien var en retrospektiv kvantitativ studie. En oidentifierad lista över de patienter som hade genomgått en  $^{11}\text{CPE2I}$ -PET/DT undersökning vid PET-centrum i Akademiska sjukhuset i Uppsala mellan 1 januari 2020 till 30 december 2020 fanns tillgängligt. Efter kategorisering gjordes baserat på patienternas anamnes indelades de här hundra patienterna i tre grupper: 1): Normala patienter, 2). Parkinsons sjukdom och 3). Parkinsons sjukdom i kombination med atypisk Parkinsonsjukdom och vaskulära förändringar.

### Urval

Antalet av deltagare var totalt 100 konsekutiva patienter.



Figur 3). Figuren ovan visar antal av patienter som genomfört en  $^{11}\text{C}$ -PE2I-PET/DT-undersökning.

#### *Inklusionskriterier*

Alla patienter som genomgick ett  $^{11}\text{C}$ -PE2I-PET/DT undersökning inom givet tidsintervall och funnits godkända bilder inkluderades i studien.

#### *Exklusionskriterier*

Ingen exklusionskriterier funnits.

#### *Bortfall*

Patienter som inte gick att utvärdera deras körtlar enligt PET/DT avbildning var totalt 14 patienter. Eftersom urvalet ändå varit stort har dessa bortfall ej påverkat resultatet.

#### **Kontext eller rutiner**

På grund av rådande pandemi fick författaren möjligheter att få nödvändiga specifika dataprogram i form av en Remote Control (fjärrkontrollbarr program på distans). För att kunna få lov att bli uppkopplad till Region Uppsalas IT-miljö har författaren lämnat en ansvarsförbindelseblankett samt förbindelse om tystnadsplikt till Region Uppsala för att kunna hantera alla datasystem enligt lag som stod i blanketten. Därmed kunde en stor del av bearbetning ske hemifrån och författaren har hållit sig till angivna regler.

#### **Datasamlingsmetod**

Avidentifierade bilder hämtades från Hermes Medical Solutions-programmet (bildkvantifierings program) för att kvantifiera bilderna. När det gäller bilder från  $^{11}\text{C}$ -PE2I-PET/DT undersökningen skapades en digitala Excel-fil data för varje patient efter kvantifiering av bilderna. Sedan plockades medelvärde och maxvärde av radioaktivitetsupptag från tillhörande patient och sparades som en ny Excel-fil för analys. För att diagnostisera frågeställningar så som: Parkinson sjukdom används Hermes program och markeras ROI (Region of Interest), dvs. de intressanta område i basala ganglier i PET/DT transversella bilder i putamen och caudat. Lillhjärnan används ofta som referensvärde inför tolkningen. Bilderna som funnits i Hermes-program var redan baserad på Standardized Uptake Value Ratio (SUVR), vilket betyder att upptaget i basala ganglier eller körtlarna dividerades mot upptaget i cerebellum. VOI (Volym of Intrest), dvs. skapas en volym som är baserad på många ROI markeringar inom det intressanta området enligt Roussakis, Zeng, Lao-Kaim,

Martin-Bastida & Piccini (2020) och även i denna studie till bilaterala körtlar. (vilket betyder att data är programmerade att kunna själv hitta de strukturerna i det intressanta området. Till basala ganglier används denna metod i klinisk verksamhet och är redan validerade program med hög reliabilitet. Samma princip av denna validerade metod användes för att kvantifiera och analysera även parotiskörtlarna. För att vara på säkra sidan och bedöma reliabilitet av detta instrument för körtlarna utfördes först en pilotstudie (se under analys avsnittet i studien) och upplägget kontrollerades inför huvuddelen av studien. När det gäller MR-bilder kvantifierades bilder med en visuell bedömning inom olika sekvenser.

### **Tillvägagångssätt**

En avidentifierad lista över de patienter som hade genomgått enligt ovan en  $^{11}\text{CPE2I-PET/DT}$  undersökning vid PET-centrum i Akademiska sjukhuset i Uppsala mellan 1 januari 2020 till 30 december 2020 fanns tillgängligt. Antalet av deltagare var totalt 100 konsekutiva patienter.

Bilderna som fanns i Hermes-program var redan baserad på Standardized Uptake Value Ratio (SUVR), vilket betyder att upptaget i basala ganglier eller körtlarna dividerades mot upptaget i cerebellum. Basala ganglier och parotiskörtlarna analyserades som sedan jämfördes i patologiska och normala grupperna. De patienter där det var svårt att uppmätta deras radioaktivitet upptag i deras spottkörtlar undersöktes även om de hade genomfört MRT för att kunna ha en visuell bedömning och jämföra struktur eller morfologin av intensitet mellan PET/DT och MRT bilderna. Dessa patienters MRT-bilder togs fram och sedan analyserades dessa körtlar och jämfördes intensitet mellan PET/DT med intensitet med MRT bilder. Enligt Jimenez-Royo et al., (2020) är viktigt att bedöma körtelinflammation, cysta eller tumör i sådana körtlar och att kunna se strukturer, morfologin och funktionen inom dessa körtlar. Enligt Jimenez- Royo et al. det är viktigt att avbilda med olika sekvenser vid avbildning av MRT, till exempel en Multi-parametriska MRT sekvenser av T1-viktade, Dixon-bildtagning, diffusion-viktade bildframställning, kvantitativa T1 kartläggning och dynamisk kontrast förstärkt (DCE)-MRI. Anatomiska ROI definieras på strukturella MRI för parotiskörtlarna (Jimenez-Royo et al., 2020).

### **Forskningsetiska överväganden**

Studiedesign var en retrospektiv och medförde inga ytterligare exponeringar till deltagarna. Enligt svensk författningssamling lag, eftersom denna studie var baserad på avancerad nivå och enligt ramen för studenter var etiksprövning till etikkommitté ej nödvändig (SFS 2019:1144). Eftersom denna studie utfördes på bilder samt svar som redan fanns i databasen



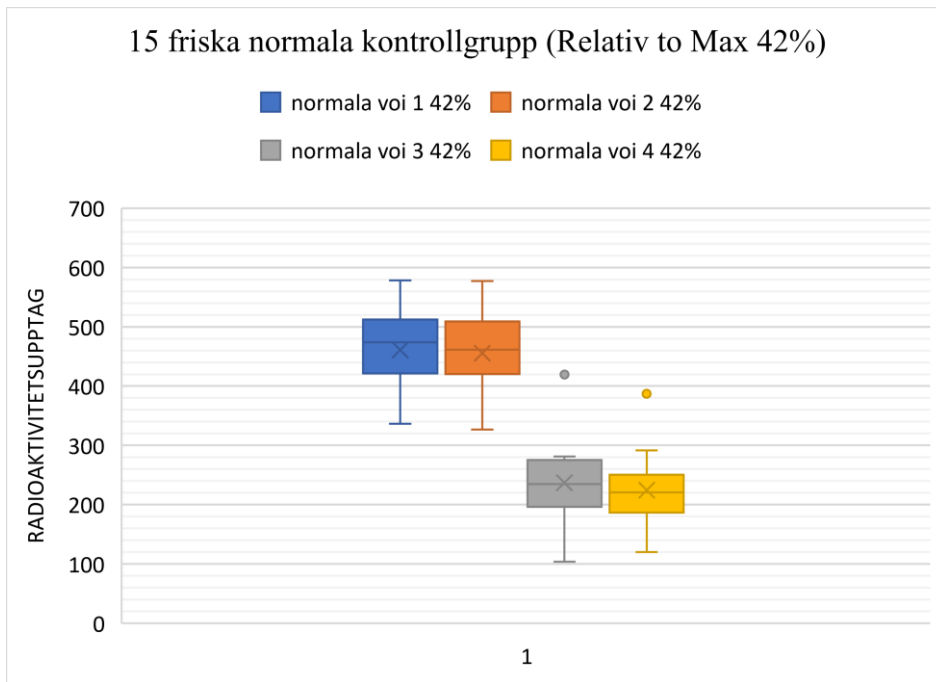
var samtycke från enskilda deltagare ej aktuellt inom denna tidsram. Patienternas data hanterades enligt sekretessbestämmelser och personuppgifter samt känsliga data avidentifierades innan de lämnades till utvärdering hos författaren. Inga patientdata var spårbara (SFS 2019:1299). En ansökan att genomföra studien har godkänts av Per Hellman, prefekt vid institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet. För att kunna få lov att bli uppkopplad till Region Uppsalas IT-miljö har författaren lämnat en ansvarsförbindelseblankett samt förbindelse om tystnadsplikt till Region Uppsala för att kunna hantera alla datasystem enligt lag som stod i blanketten. Därmed kunde en stor del av bearbetning ske hemifrån och författaren har hållit sig till angivna regler.

### **Bearbetning och analys**

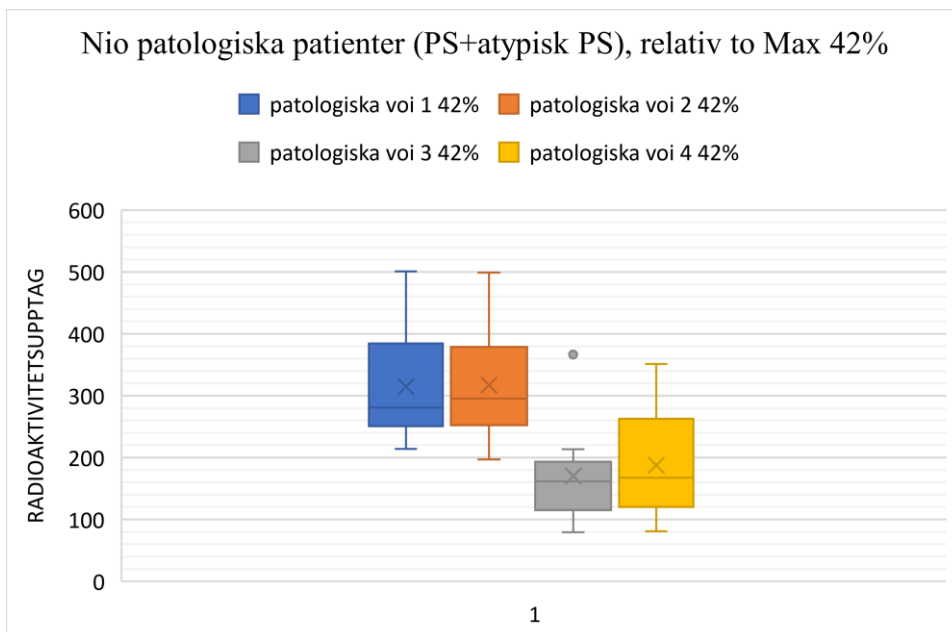
Låddiagram, spridningsdiagram samt t-test(p-värde) användes för analys av data i denna studie. Låddiagram användes för att se variationen av radioaktivitetsupptaget mellan normala och patologiska grupper. Spridningsdiagram användes för att se om det fanns korrelation av upptagsvariationen baserat på gällande ålder mellan patienter med normala patienter och patologiska patienter. T-test användes för att se om det fanns en signifikant skillnad (med en signifikansnivå på  $\leq 0,05$ ) mellan patienter med patologiska och normala basala ganglier och radioaktivitetsupptaget av  $^{11}\text{C}$ -PE2I-PET/DT i parotiskörtlarna. Enligt Ejlertsson (2019) brukar som tradition användas tre signifikantnivåer med 5%, 1% och 0,1%. Vid val av lägre signifikantnivå minskas risken att felaktigheter påstås och därmed ökas kraven på resultatet.

Resultatet presenterades i form av löpande text, diagram och tabeller till respektive grupper baserat på frågeställningen.

Pilotstudien utfördes på 25 (ena patienters körtlar gick ej att utvärdera kanske på grund av att ses en uttalad icke jämnupptag med hög kontrastskillnad och icke homogen struktur/morfologin) patienters data (femton friska från kontrollgrupp med normal basala ganglier som jämfördes med nio patienter med patologiska basala ganglier) innan upplägget gällande bildkvantifieringen och analys bestämdes av de 100 patienterna i studien. De 24 patienterna i pilotstudiens SUV-värde analyserade med T-test och låddiagram med tre olika valda värden av "Relativ To Max" så som 32%, 42% och 52%. Alla medelvärden från fyra olika VOI (Volym Of Interest) dvs. volymbaserade område-värdena (presenteras bara 42% Relativ to Max) presenteras i tabell och låddiagram som visas nedan:

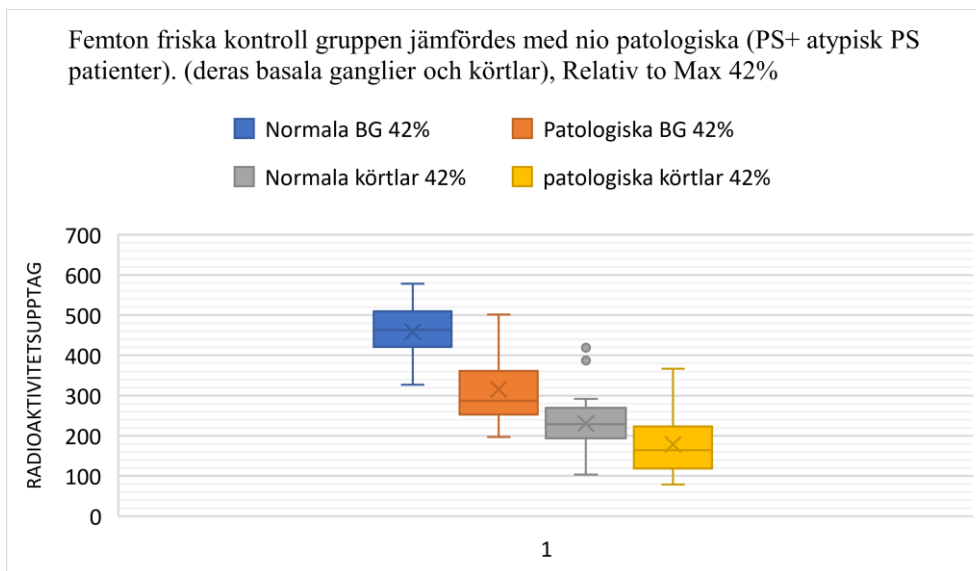


Figur 4). Figuren ovan är ett exempel av ett låddiagram med ett Relativ to Max 42% som visar minimum, median, maxvärden av upptaget i bilaterala basala ganglier samt körtlar (femton friska kontrolldeltagare med normala basala ganglier). VOI 1: visar höger basala ganglier, VOI 2: visar vänster basala ganglier, VOI 3: visar höger körtlar och VOI 4: visar vänstra körtlar i den kontrollgruppen.



Figur 5). Figuren ovan är ett exempel på en låddiagram med ett Relativ to Max 42% som visar minimum, median, maxvärden av upptaget i bilaterala basala ganglier samt körtlar (nio patienter med patologiska basala ganglier). VOI 1: visar höger basala ganglier, VOI 2: visar vänster basala ganglier, VOI 3: visar höger körtlar och VOI 4: visar vänstra körtlar i den patologiska gruppen.

I respektive grupp dvs. den normala gruppen samt patologiska gruppen slagits ihop både höger och vänster basala ganglier resp. körtlarnas medelvärde (höger och vänster) till både grupperna som sedan (normala basala ganglier jämfördes med patologiska basala ganglier och normala körtlar jämfördes med patologiska körtlar). Denna jämförelse presenteras i figur 6 samt T-test(p-värde) i tabell 1:



Figur 6). Figuren ovan visar minimum, median, maxvärden av upptaget i bilaterala basala ganglier samt körtlar med ett 42% Relativ to Max. (Femton normala patienter jämfördes med 9 patologiska patienter (basala ganglier och körtlar), Relativ to Max 42%.

Tabell 1). Tabellen nedan visar resultat av T-test (p-värde) mellan variablerna patologiska och normala med tre olika Relativ to Maxvärde. (medelvärde av bilaterala basala ganglier och bilaterala körtlar mellan patologiska och normala patienter med tre olika Relativ to Max, 32%, 42% och 52%).

Anatomi	(p-värde) med 32% Relativ to Max-värde	(p-värde) med 42% Relativ to Max-värde	(p-värde) med 52% Relativ to Max-värde
Basala ganglier	$4,6 \times 10^{-6}$	$3,9 \times 10^{-6}$	$4,1 \times 10^{-6}$
körtlar	0,030	0,034	0,049

Enligt denna pilotstudie bestämdes att analysera i den större gruppen med en 42% Relativ to Max för att det visades att 32% markerar större område och därför kan det vara risk att kunna få in i beräkningen de andra strukturer som inte är någon av våra intressanta basala ganglier eller körtlar. Däremot val av en 52% Relativ to Max kan begränsa alldeles för mycket och kan vara risk att få inte in alla nödvändiga värdena.

## RESULTAT

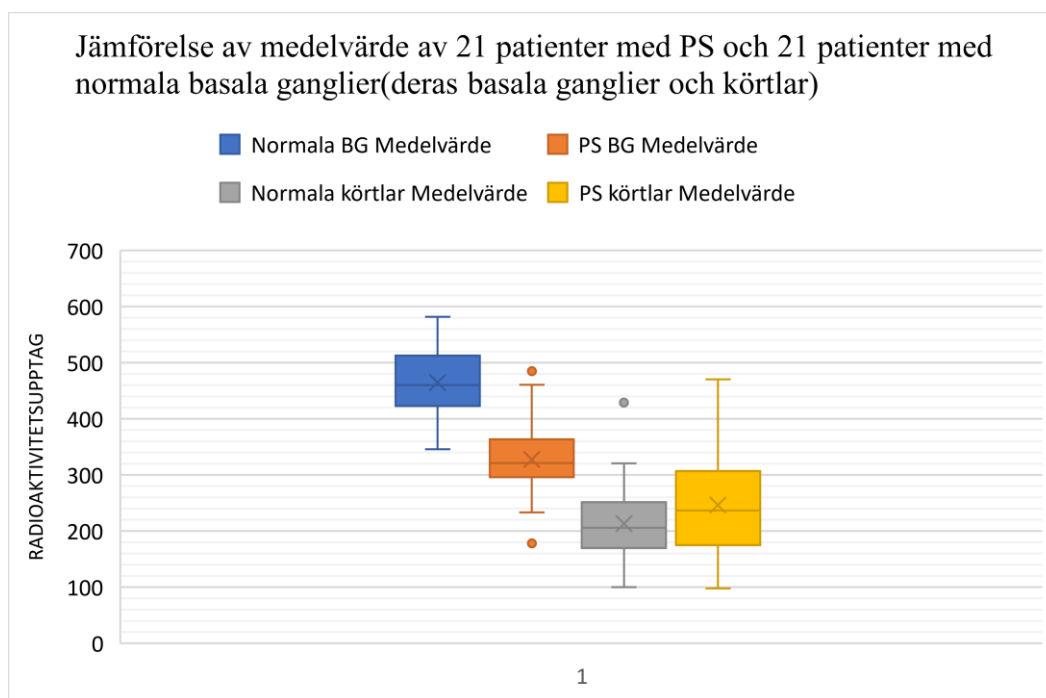
Finns det någon skillnad mellan radioaktivitetsupptaget i hjärnan och upptaget i parotiskörtlarna mellan normala och PS patienter?

Tabellen 2 nedan presenterar medelvärde och maxvärde av radioaktivitetsupptag i angivna område. Första raden visar att skillnaden av basala ganglier inom normala patienter och PS patienter. Andra raden visar skillnaden av körtlar inom normala patienter och PS patienter.

Tabell 2). Tabellen nedan visar medel och maxvärde av radioaktivitetsupptag mellan normala basala ganglier och PS patienter.

Antal n=42	Normala patienter & PS-patienter	Medelvärde (p-värde)	Maxvärde (p-värde)
n=21	Normal basala ganglier jämfördes med PS basala ganglier	$1,08 \times 10^{-15}$	$3,39 \times 10^{-13}$
n=21	Normala körtlar jämfördes med PS körtlar	0,06	0,19

Figur 7 nedan presenterar låddiagram av jämförelse av medelvärde av basala ganglier hos 21 patienter med PS och 21 patienter med normala basala ganglier samt deras körtlar.

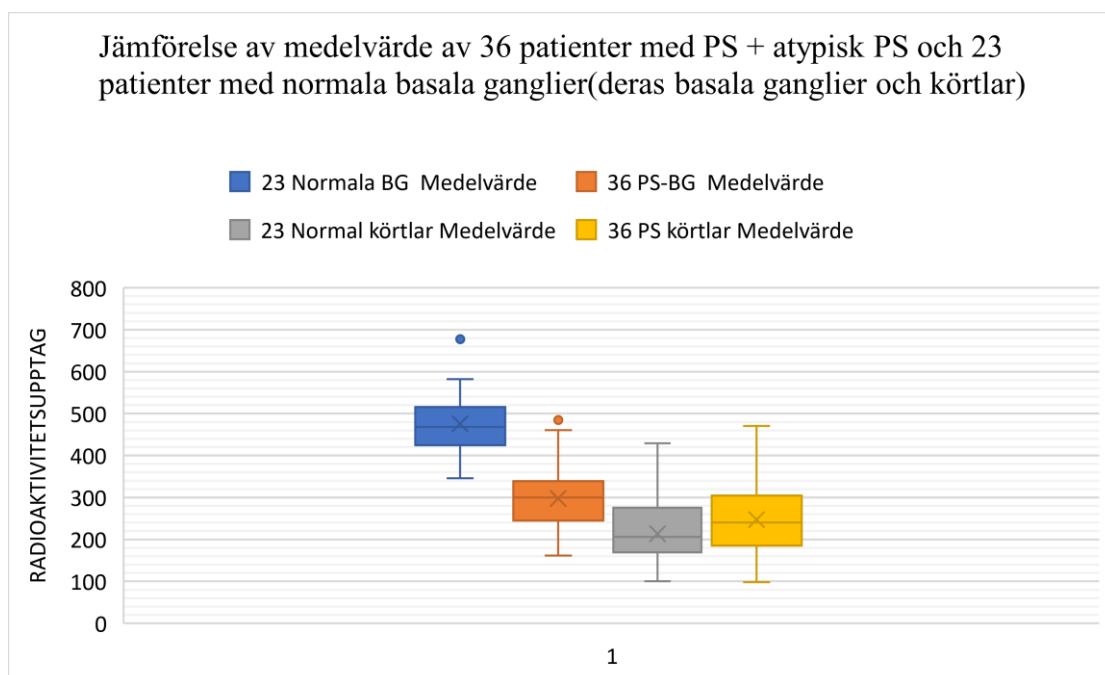


Figur 7). Figuren ovan visar (minimum, median, maxvärden) och medelvärdet av radioaktivitetsupptaget i basala ganglier med ett 42% Relativ to Max. (21 PS & 21 normala patienter).

Finns det någon skillnad i radioaktivitetsupptaget mellan normala och PS + atypisk Parkinsonism och de vaskulära grupperna?

Tabell 3). Tabellen nedan visar medelvärde av radioaktivitetsupptag mellan patienter med normala basala ganglier och patienter med PS+PS med andra relaterade neurodegenerativa sjukdomar så som: PS-DEM, PS-PSP, PS-LBD, PS-MSA, PS-MSAP, PS-NPH, mm.

Antal n=59	Normala patienter & patienter med PS+PS med andra relaterande sjukdomar	Medelvärde (p-värde)
n=23 (normala) n=36 (PS+ PS med andra relaterande sjukdomar)	Normala basala ganglier jämfördes med PS basala ganglier	$1,06 \times 10^{-24}$
n=23 (normala) n=36 (PS+ PS med andra relaterande sjukdomar)	Normala körtlar jämfördes med PS Körtlar	P <0,02



Figur 8). Figuren ovan visar (minimum, median, maxvärden) och medelvärde av radioaktivitetsupptaget i basala ganglier samt körtlar med ett 42% Relativ to Max. (36 PS+PS med andra relaterade sjukdomar så som: PS-DEM, PS-PSP, PS-LBD, PS-MSA, PS-MSAP, PS-NPH, mm & 23 normala patienter).

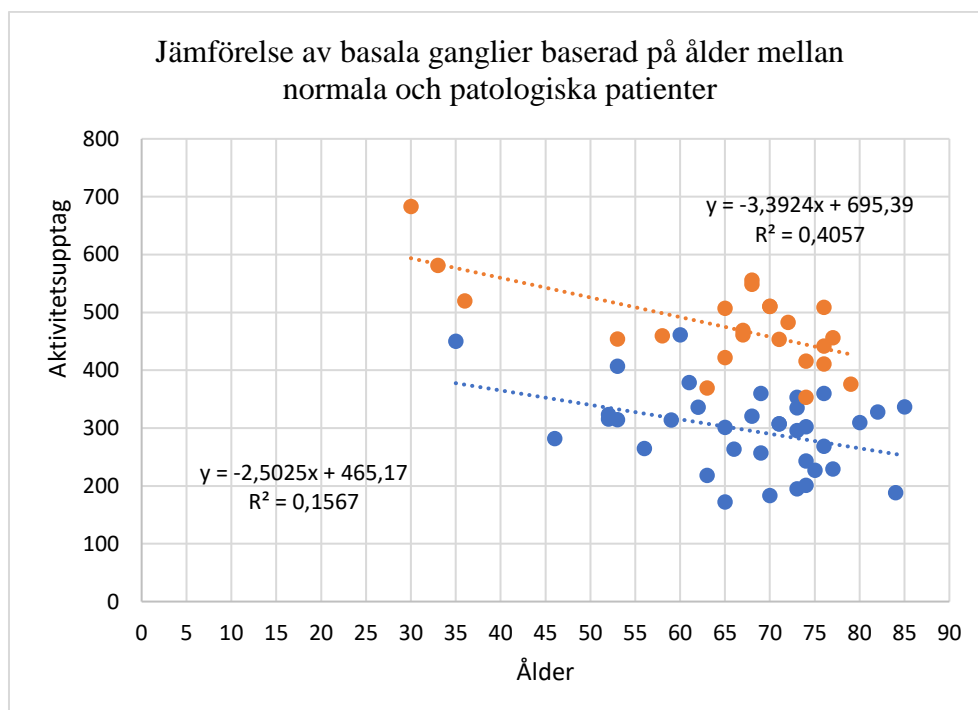
Tabell 4). Tabellen nedan visar medelvärde av radioaktivitetsupptag mellan patienter med normala basala ganglier och patienter andra neurodegenerativa sjukdomar så som: MSA-C, MSA-P, LBD, PSP, KBD, NPH och vaskulärgrupperna.

Antal	Normala patienter & patienter med olika neurodegenerativa sjukdomar	Medelvärde (t-test)
n=23(normala) n=3(MSA-C/MSAP)	Normala basala ganglier jämfördes med MSA basala ganglier	0,001
n=23(normala) n=3(MSA-C/MSAP)	Normala körtlar jämfördes med MSA körtlar	0,21
n=23(normala) n=6(LBD)	Normala basala ganglier jämfördes med LBD basala ganglier	$7,14 \times 10^{-13}$
n=23(normala) n=6(LBD)	Normala körtlar jämfördes med LBD körtlar	0,5
n=23(normala) n=3(PSP)	Normala basala ganglier jämfördes med PSP basala ganglier	$4,08 \times 10^{-10}$
n=23(normala) n=3(PSP)	Normala körtlar jämfördes med PSP körtlar	0,003

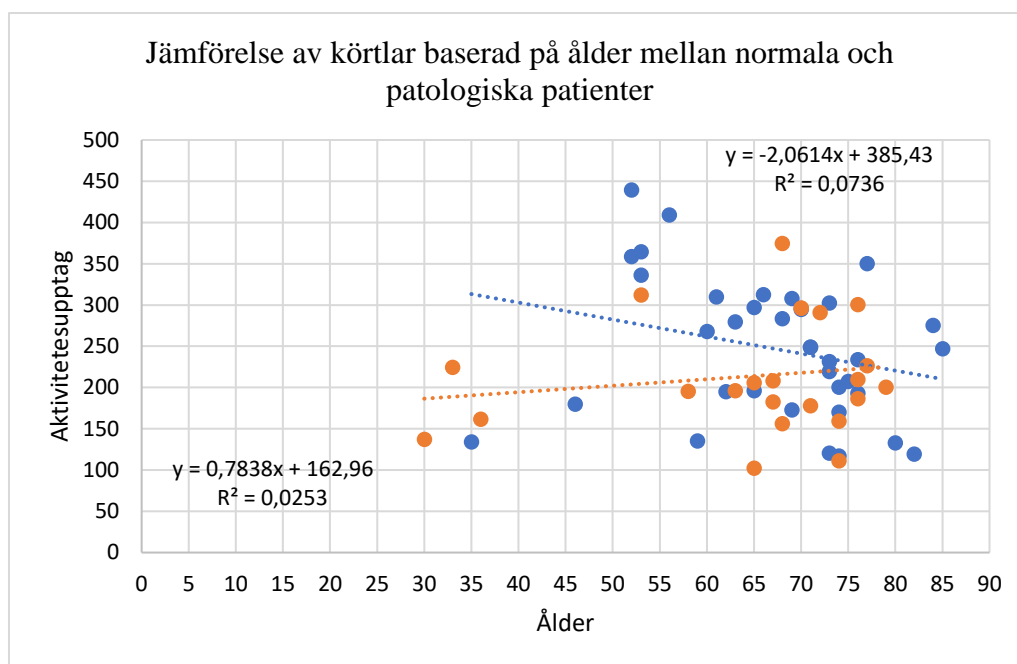
n=23(normala) n=2(KBD)	Normala basala ganglier jämfördes med KBD basala ganglier	0,05
n=23(normala) n=2(KBD)	Normala körtlar jämfördes med KBD körtlar	0,38
n=23(normala) n=3(NPH)	Normala basala ganglier jämfördes med NPH basala ganglier	0,11
n=23(normala) n=3(NPH)	Normala körtlar jämfördes med NPH körtlar	0,46
n=23(normala) n=3(vaskulär)	Normala basala ganglier jämfördes med Vaskulära basala ganglier	0,37
n=23(normala) n=3(vaskulär)	Normala körtlar jämfördes med vaskulära körtlar	$8,8 \times 10^{-5}$

Finns det någon korrelation mellan olika åldrar inom normala och PS + atypisk Parkinsonism?

Enligt figuren nedan användes spridningsdiagram för att se om det fanns korrelation av upptagsvariationen baserande på ålder mellan patienter med normala basala ganglier och patologiska patienter (jämförelse av basala ganglier visas i figur 11 och körtlar i figur 12 nedan):



Figur 9). Figuren ovan visar jämförelse av basala ganglier baserad på ålder mellan normala och PS patienter+ andra relaterande neurodegenerativ sjukdomar (de gula punkterna är de normala basala ganglier och den blåa färgen är de PS patienter).



Figur 10). Figuren ovan visar jämförelse av körtlar baserad på åldern mellan normala och patologiska PS+ PS med andra relaterande neurodegenerativa sjukdomar (de gula punkterna är de normala basala ganglier och den blåa färgen är de PS+ PS med andra relaterande neurodegenerativa sjukdomar).

För de patienter som det var svårt att uppmätta spottkörtlarna hos samt om de genomgått en MRT undersökning: Finns det någon samband mellan intensitet i MRT bilder och intensitet i PET/DT bilder baserade på en visuell bedömning?

Totalt 16 deltagarnas körtlar (både inom normala och patologiska grupper) var svårt att mäta (pga. icke homogen struktur /morfologi/ annan orsak) och 14 de 16 deltagarna inte gick ens att mäta deras körtlar (två av de gick att få något medelvärde och inkluderades i beräkningar trots att det var ej optimala värden) vilket betyder att studien fick inga resultat på dem 14 deltagarna och anges som bortfall. Av de här 16 deltagarna fanns också totalt två (samma patienter ovan som gick att få medelvärde trots att ej var optimalt) patienters data av MRT-bilder tillgängliga (ena var en MSAP patient och den andra var en PS patient). Av dessa bilder ser författaren en visuell något lägre signalintensitet med fläckar än normalt (icke homogen) i T2-viktade MPR transversella bild i PS patientsbild.



## DISKUSSION

Bilderna från tidigare utförda undersökningar av  $^{11}\text{C}$ -PE2I PET/DT hämtades fram och utvärderades. Dessa patienter uppdelades i tre kategorier baserade på deras respektive egenskaper. Många av patienternas körtlar var ej kompletta i bilden eftersom detta avbildningsprotokoll inte var anpassad till körtlar (avbildningsprotokoll var anpassad till hjärnor). Bara två av dessa patienters MR bilder var tillgängliga till utvärdering.

Resultatet av denna studie visar att den kombinerade gruppen med Parkinsons sjukdom, atypisk Parkinsons sjukdom och vaskulära förändringar har en uppreglering av antalet fria dopaminreceptorer i parotis jämfört med friska (även i bara PSP samt bara vaskulära grupper) med ( $p \leq 0.05$ ).

### Resultatdiskussion

Enligt resultatet av analysen gällande medelvärde och maxvärde av radioaktivitetsupptag i angivna områden ses att skillnaden av basala ganglier hos normala patienter och PS patienter är uttalad, vilket var förväntat. Här ses även att maxvärdet har en högre positiv värde än medelvärdet. När det gäller körtlar ses att skillnaden mellan medelvärde och maxvärden hos normala patienter och PS patienter är ej så hög. Maxvärdet här ökar också med ett högre positivt värde. Det finns en liten förklaring till varför medelvärdet sjunker i värde vid jämförelse av maxvärdet. Ena orsaken kan vara att hela körtlar i många patienter inte kom med i bilden vid avbildningen (vid kvantifiering av bilder sågs författaren dessa brister). Andra orsaken kan vara att hela körteln inte har markerats trots att hela körteln har funnits med i bilden (vissa deltagare hade uppdelade upptag med olika höga kontrastskillnader inom intresserade strukturer som försvårade markering av strukturer i körtlarna).

Enligt resultatet från denna studie ses att det finns ett värde nära signifikantnivå med ett värde på  $P > 0,06$  mellan patienters körtlar med normala basala ganglier och Parkinson patienter. Vilket kan ge en förklaring att just PS patienters körtlar avspeglar i något mindre grad den dopaminbristen som finns i basala ganglier jämfört med de atypisk PS patienter.

Enligt Beach et al (2013) kan endast avbildning av hjärnan inte skilja PS från de andra grupper så som PSP, MSA eller LBD (punktion av hjärna/submandibularkörteln kan skilja det) vilket innebär att alla dessa patienter har försämrade dopamin. I författarens studie ses det att just PSP gruppen har fått en signifikant skillnad från de andra grupperna och denna körtelavbildningsmetod kan vara en hjälp för att kunna skilja PSP från PS patienter.

Enligt Lee et al (2020) kan skador i basala ganglier på grund av vaskulära sjukdomar leda till förlust på DAT i bilden och minskad cerebralt blodflöde i perfusion bilderna i caudatkärnan, putamen och thalamus hos idiopatisk NPH-patienterna samt utvidgning i ventriklarna bidrar till en dysfunktion samt minskning av storleken på basala ganglier. Enligt författarens resultat bekräftas det att vaskulär dysfunktion förutom att ha påverkat basala ganglier, kan även påverka körtlarna i kroppen, vilket i denna studie syns en signifikant skillnad även på körtlarna hos vaskulära gruppen.

Enligt Ma et al (2019) beskrevs det i sin studie att vaskulära gruppen har en heterogen grupp av Parkinsonism syndrom mycket liknande symtom som till exempel, instabilitet och gångsvårigheter som andra neurodegenerativa Parkinsonism, därför är det svårt att skilja från de andra varianterna, särskilt med PSP. Eftersom de kliniska tecken som förekommer av neurodegenerativ från mitthjärnan i PSP liknar vaskulär lesion i hjärnstammen, thalamus och högre subkortikala regionen hos VAP patienter. På grund av denna anledning är DAT-avbildning och multimodal MRI viktiga verktyg för att kunna ställa den rätta diagnosen. Ungefär upp till 50% av vaskulära skador ses hos PS patienter som inte alltid får korrekt diagnos. Det intressanta är att om en PSP patient inte genomgår en MRT undersökning kan kvantifiering av körtlar vara tillhjälp för att kunna diagnostisera PSP samt VAP patienterna enligt författarens resultat (enligt Ma et al (2019) genomgår PSP patienter oftast en MRT undersökning för få rätt diagnos).

Enligt resultat baserat enbart på  $^{11}\text{C}$ -PE2I PET/DT ses att det fanns en signifikant skillnad mellan normala och PSP samt normala och vaskulära patienterna. Detta intressanta resultat inom gruppen PSP och vaskulära kan ha samband med teorier som beskrevs ovan enligt Ma et al (2019).

Enligt Gühne et al (2020) som undersökte i sin studie på prostataspecifik membranantigen (PSMA) PET/DT kan en PSMA-ligand som används till avbildning av prostatacancer även identifiera icke prostataorgan så som spottkörtlarna. Tumörer som adenoid cystic carcinom skivepitetecancer och medullary sköldkörtelcancer kan också vara PSMA-positiva. Gühne et al (2020) har visat i sin studie att denna PSMA-ligand har stor potential för utvärdering av salivkörtlarna genom att det ses ett fysiologiskt upptag oftast symmetriskt i lacrimalkörtlar, parotiskörtlar, submandibulär och sublingual spottkörtlarna. Radioaktivitetsupptag i dessa körtlar kan jämföras med ett SUV<sub>max</sub>-värde. I Gühne et al (2020) studie konstaterades även att intensitet av höga upptaget i salivkörtel på ena patienten varit motsvarande intensitet i även genomförd magnetisk resonanstomografiundersökningen och att 10% av befolkningen kan

även ha en extra glandula körtel som en separat körtel (Gühne, Drescher, Aschenbach, Seifert & Freesmeyer, 2020).

Bildkvantifiering av en del av  $^{11}\text{C}$ -PE2I PET/DT undersökningen av körtlarna var ej optimalt eftersom dessa patienter fick extremt höga radioaktivitetsupptag i någon del av sina spottkörtlar eller i hals-nackregionen. Därför var det svårt att bevisa om de patienter som har fått mycket höga upptag i deras spottkörtlar eller andra regioner i hals och nacke är bara fysiologiska upptag som kan relatera till deras sjukdom så som Parkinson sjukdom som undersöktes i författarens studie. Därför enligt Gühne et al (2020) var det viktigt att undersöka närmare intensiteten på dessa upptag och jämföra med intensiteten med magnetisk resonanstomografiundersökningen. Samt för att kunna uppfinna vad som kan vara orsaken till att en del av deltagarnas körtlar inte gick att mäta har författaren i sin studie undersökt även MRT bilder på två patienter. Då visades att en av de deltagarna har något hypointensitet/icke homogenitet i sina körtlar och kanske kan det vara en orsak som gör att det försvårar mätningen av körtlarna (kan även gälla andra deltagarnas körtlar som inte gick ens att mäta/mäta optimalt).

Vid analysen av olika åldrar syns det att patienter med normala basala ganglier samt patologiska patienter har samma korrelation i olika åldersgrupper dvs. korrelationslinjen sjunker lika mycket från olika nivåer. Men när det gäller körtlar syns det att Patologiska gruppen startar från en högre nivå och sedan sjunker. I spridningsdiagrammet finns  $r^2$ -värdet (då Pearsons korrelationskoefficienten,  $-1 \leq r \leq 1$  kvadreras och kallas för determination koefficienten) som visar hur korrelation är dvs. hur bra linjen ansluter till punkterna. Analys i  $r^2$ -värdet är baserat på värdet som ligger mellan 0 och 1, 1=bästa/positiva värden som anger att punkterna ligger på linjen. Värdena från 1 och närmare 0 förklarar att det finns ett svagare linjärsamband samt att punkterna blir mer spridda, -1 anger ett starkt negativt samband (Ejlertsson, 2019).

Enligt Katsura et al (2020) anser författaren en liknande visuell något lägre signalintensitet med fläckar än normalt (samt syns icke homogen) i T2-viktade MPR transversella bild i PS patientsbild (lågsignalintensitet med kontrastskillnad). Därmed finns en eventuell förklaring till varför det inte gick att mäta patientens exakta körtlar på grund av de icke homogena strukturerna, samt vid mätning av sådana körtlar hade programmet tendens att bilda flera VOI i samma körtel. När detta jämförs med PET/DT bild ses det också där icke homogena strukturer.

Enligt Yousaf et al (2018) för att kunna studera och identifiera skador och degenerativa förändringar i hjärnor kan diffusionsviktade avbildning (DWI) användas som har en enorm känslighet för vattendiffusionshastighet inom vävnadens struktur. Diffusion tensor avbildning (DTI) ger information om kvantitativ anisotropi och orientering där vattenmolekylerna sprids variabelt längs vävnaderna beroende på typ, struktur och närvaro av barriärer. Vit substans har sin diffusion längs axonet, är riktningberoende samt anisotropisk medan grå substans har mindre anisotropi. CSF är isotropisk eftersom det har en diffusion som är obegränsad i alla riktningar (Yousaf, Dervenoulas & Politis, 2018). Basala ganglier som är en del av gråsubstans är en anisotropisk, dvs riktningberoende, det skulle varit intressant att kunna jämföra basala gangliers struktur och morfologi med körtlarnas struktur och morfologi med MRT i de olika patientgrupperna som det inte gick att kvantifiera bilder med PET/DT och se vilka samband/variationer som kan finnas mellan basala ganglier och körtlar. Om en DTI sekvens skulle användas till PS patient som visade lågsignalintensitet i T2-viktade bild kunde ett säkrare resultat fås eftersom med fraktionell anisotropi fås ett mått på signalintensitet.

När sjukdomen hos PS patienter fortskrider ökar frekvensen av sväljningsproblem men hänsyn till kön, ålder och sjukdomens variation och demensnivåerna rapporterades som ett oberoende samband med förekomsten av sväljningsproblem hos dessa patienter. Sexuell dysfunktion ses att vara minskad i båda könen (Chen, Li & Liu, 2020). Enligt både denna studie och andra studier teorier som nämnds i författarensstudien kan många av neurodegenerativa sjukdomar som har symtom i form av ökad(dregling) eller minskad salivproduktion vara på grund av sväljningsproblem, vilket leder till ett stort kliniskt problem.

### **Metoddiskussion**

Svagheter i studie ses i olika sammanhang. Den första är att på grund av att dessa mätningmetoder inte var anpassad till körtlar gjordes en pilotstudie först som inte var planerad enligt projektplanen som tog även en del av projektens tid däremot gett positiva respons till författaren med skickligare och säkrare resultat i den huvuddelen.

De andra svagheterna var att eftersom alla PET/DT undersökningar (protokoll och bildtagnings metod) i denna studie inte var anpassad både till hals och huvudregionen och att det var endast baserad på protokoll av hjärn-PET/DT undersökningar kom inte alla de intressanta körtlarna med i bilden.

Tyvärr i denna studie begränsades tillgång till MR-data på de önskade patienter på grund av tidsbrist som orsakades av (lång fördröjningstid till att få tillgång till datasamling på grund av

tekniska skäll och rådande pandemi) samt det fanns teorier att antal patienter som utförde MRT kan inte vara så många. Två patienters data som blev tillgängligt i denna studie hade bilder på enkla rutinbaserade sekvenser som T1 och T2 och de mer avancerade sekvenser så som DWI och DTI saknades.

Vid bildanalys användes en manuell markering på varje sida av spottkörtlar som sedan med hjälp av denna färdiggjort programvara i Hermes markerades automatisk resten av alla de intressanta körtlarna (data har valt de olika intressanta strukturer, ROI i VOI), därför kan även vara att, en del av andra körtlar har också kommit i ROI-markeringen som kan resulterat en lägre VOI-värde (eftersom med större yta sänks medelvärdet). Samt med manuell markering har data inte tagit med de alla intressanta körtlarna då medelvärde ökar med mindre yta. Vilket alla dessa små ändringar kan ha påverkat resultaten trots att det utfördes först en pilotstudie.

I pilotstudien bedömdes att en 42% Relativ to Max var lämpligast att använda till den större gruppen (de resterande 100 deltagarna) i denna studie. Denna stämde nästan till alla deltagare förutom 16 antal deltagare som nog deras körtlar behövde helt annat Relativ to Max eller problemet hade en annan okänd orsak. Den tredje svagheter var att visa av patienternas körtlar inte gick att mäta alls och visa andras borde man välja en lägre Relativ to Max så som 22 resp. 12 %, då markerades större yta och då gick att mäta hela körteln. Men studien designades på så sätt att alla ska mätas med samma Relativ to Max-Värde.

Den fjärde svagheter var att en del av deltagarnas körtlar hade tendens att bilda flera VOI i stället för en, vilket var ej acceptabelt.

Alla dessa ovan nämnda svagheter mer eller mindre framkom i pilotstudien men trots detta bestämdes att kunna fortsätta med studien med den större huvudgruppen i studien och att mäta både basala ganglier och körtlarna med en och samma Relativ to Max-värde. Eftersom de deltagarnas körtlar som gick att mäta visade ganska nära vilket säkrar resultaten.

För tolkning av bilder inför diagnos av basala ganglier i PET/DT-undersökningar spåras Roi i putamen och caudat. Lillhjärnan används ofta som referensvärde inför tolkningen (Roussakis, Zeng, Lao-Kaim, Martin-Bastida & Piccini, 2020). I vårt studie användes en visuell manuell markering av VOI-värde av både basala ganglier och spottkörtlarna på transversella fusionerade bilder av en kombinerade PET/DT.

Enligt Delva et al (2019) bör occipitala loben användas som referensregion/inputfunktion vid kvantifiering av basala ganglier i stället för lillhjärnan. I Delva et al (2019) studie jämfördes occipitala loben med lillhjärnan och det visades att occipitala loben har högre tid stabilitet, högre korrelation av SUVR och lägre bias. Dessutom för att nå optimala tidsfönstret är bättre att använda tidsramar mellan 15–40 min som ger också lägre bias. För att få fram semikvantitativa upptagningsförhållandet (SUR) för occipitala loben som referens, medelvärdet i varje VOI divideras med medelvärdet i occipitala loben.

I både författarens pilotstudie resp. studie inom större grupper användes lillhjärnan som ett referensområde/inputfunktion (medelvärdet i varje VOI divideras med medelvärdet i lillhjärnan).

Enligt projektplanen i denna studie det var även önskemål att kunna kvantifiera även submandibulär och lacrimalkörtlar i denna studie men på grund av att dessa avbildningsmetoder inte var anpassad till körtlar endast få patienter hade även submandibular körteln i bilden som det var inte tillräckligt att kunna kvantifiera eller dra något slutsatser av det.

Styrkor i studien var baserad på att användes av de redan befintliga validerade mätningmetod som redan används i kliniken. Annan styrka i studien var att författaren försökt hitta nyaste uppdaterade artiklar över hela världen som har gett stort stöd för att kunna förstå likheter resp. skillnader inom alla de tidigare nämnda sjukdomstillstånden i denna studie. Tredje styrkan var baserad på pilotstudien som genomfördes först och underlättade tillvägagångssättet. Tillräckligt med antal deltagare var också den fjärde styrkan i studien.

#### *Aktuell forskning*

Enligt författarens fördjupning baserad på äldre samt nyaste teorier samt forskning från artiklar över hela världen syns att det finns något tankar runt att det är möjligt att sjukdomen i hjärnan avspeglas i körtlar också eftersom det finns redan metoder som med hjälp av finnålsfunktion av submandibular bedöms samt kompletteras till PS sjukdomen. Men denna teori inom avbildningsmetoder för körtlar är helt ny och unik i denna studie som har inte utvärderades i andra länder. Författaren önskar att denna grodde idé/metod förstärks i framtiden som sedan kunna odlas samt skördas till ett positivande resultat i kliniken och bidra till större framgångar till dessa svårbedömda kategorier som PS och även andra relaterande degenerativa sjukdomar.

### *Generaliserbarhet*

På grund av styrkor ovan och det resultat som studien har fått kan denna metod generaliseras till andra studier eller kliniker dock några förutsättningar som krävs så som författaren har belyst tidigare i denna studie (till exempel: det är viktigt att hela körteln är med i bilden oavsett om det är en parotis eller en submandibular eller annan körtel för att nå ett säkrare resultat).

### *Forskningsetiska överväganden*

Under hela studiens arbetes gång har författaren analyserat samt arbetat med deltagarnas material anonymt, vilket betyder att konfidentialitet kravet var uppfyllt från början till slutet av denna studie.

### *Förslag till framtida forskning*

På grund av att det finns olika grupper i det totala antalet angivna deltagare i denna studie blir beräkningar och statistikvärde baserad på mindre i respektive grupper därför i framtida forskning bör större antal deltagare inkluderas till respektive grupper för att kunna nå säkrare resultat. Det är även önskemål att uppfinna något smidigare samt säkrare mättningsmetod för att kunna mäta radioaktivitet upptag i körtlar. Eftersom med denna metod gick det inte att mäta alla patienternas körtlar på grund av orsaker som inget vet exakt varför. I framtida studier kan vara värt att identifiera alla andra sorter av körtlar så som submandibularkörtel för att kunna få ett tillförlitligare resultat. Annan idé till framtida forskning kan vara intressant att kunna jämföra de patienter som får signifikant skillnad i deras körtlar med körtelmättningsmetod kunna jämföra deras PET/DT bilder med MRT bilder för att kunna se om det finns något korrelation mellan de två modaliteter baserad på struktur och morfologi i körtlarna. Författaren menar med signifikant skillnad till exempel i författarens studie visades signifikant skillnad hos PSP och Vaskulära gruppen därför är intressant även kunna undersöka deras körtlar med MRT och se varför har studie fått signifikant skillnad även bland dessa grupper, avspeglar deras sjukdom i körtlar eller kan vara på grund av annan orsak som de har också fått en signifikant skillnad.

### **Slutsats**

Syftet med denna studie var att se vilka variationer av radioaktivitetsupptag fanns i parotiskörtlarna mellan olika grupper av patienterna som avbildades med <sup>11</sup>C-PE2I PET/DT undersökningen. Enligt resultatet på denna studie fanns en signifikant skillnad mellan normala

patienters körtlar och PS+ PS med andra relaterande sjukdomar med ett P-värde  $<0,02$ . Det finns även signifikant skillnad mellan normala patienters körtlar och PSP patienter med ett p-värde  $<0,003$  samt mellan normala patienters körtlar och vaskulära patienter med  $p < 8,8 \times 10^{-5}$ . Det ses även att med åldern avtar upptaget av spottkörtlarna.

Enligt denna studie kan vara värt att kvantifiera körtlar och att kunna identifiera dysfunktion av autonoma nervsystemet. För att kunna ställa rätt diagnos till rätt patientgrupp behövs det en smidigare metod med mer optimal utvärdering samt kvantifiering av körtlar för framtida studier.

För att kunna ha en jämförelse av intensitet av körtlar hos de patienter som har genomgått en MRT undersökning var antalet av deltagarna som fanns deras MRT-bilder inte tillräckligt många för att kunna dra några slutsatser, men det är ett önskemål till framtida studier.



## REFERENSER

Beach, T.G., Adler, C.H., Dugger, B.N., Serrano, G., Hidalgo, J., Henry-Watson, J.,...Akiyama, H. (2013). Arizona Parkinson's Disease Consortium. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013 Feb;72(2):130-6. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182805c72. PMID: 23334596; PMCID: PMC3571631.

Boeree, G. (2006). *The Basal Ganglia*, hämtad den 7 mars 2021 från: <https://web.space.ship.edu/cgboer/basalganglia.html>

Chen, Z., Li, G., Liu, J. (2020). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104700>.

Colliander, A. (2020). institutet för biomedicinsk laboratorievetenskap. Hämtad 23 maj 2021 från: <http://ibl-inst.se/wp-content/uploads/2020/04/kompetensbeskrivning-bma-version-1.pdf>.

Coon, E.A., Singer, W. (2020). Synucleinopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Feb;26(1):72-92. doi: 10.1212/CON.0000000000000819. PMID: 31996623; PMCID: PMC7745651.

Delva, A., Van Weehaeghe, D., van Aalst, J., Ceccarini, J., Koole, M., Baete, K.,...Van Laere, K. (2019). Quantification and discriminative power of <sup>18</sup>F-FE-PE2I PET in patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jul;47(8):1913-1926. doi: 10.1007/s00259-019-04587-y. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31776633.

Ejlertsson, Göran., (2019). *Statistik för hälsovetenskaperna*. (upplagd 3:2) Studentlitteratur AB Lund.

Ferreira, J.N., Hoffman, M.P. (2013). Interactions between developing nerves and salivary glands. *Organogenesis*. 2013 Jul-Sep;9(3):199-205. doi: 10.4161/org.25224. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23974175; PMCID: PMC3896591.

Gühne, F., Drescher, R., Aschenbach R, Seifert, P., Freesmeyer, M. (2020). Dedicated Verification of an Accessory Parotid Gland via Minimal-Activity PSMA-PET/CT. *Tomography*. 2020 Sep;6(3):288-289. doi: 10.18383/j.tom.2020.00030. PMID: 32879898; PMCID: PMC7442092.

Jimenez-Royo, P., Bombardieri, M., Ciurtin, C., Kostapanos, M., Tappuni, A.R., Jordan, N,...Tarzi R. (2020). Advanced imaging for quantification of abnormalities in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, 2020;00:1–13. doi:10.1093/rheumatology/keaa624

Jonasson, M., Appel, L., Danfors, T., Nyholm, D., Askmark, H., Frick, A,... Lubberink, M. (2017). Development of a clinically feasible [<sup>11</sup>C]PE2I PET method for differential diagnosis of parkinsonism using reduced scan duration and automated reference region extraction. 2017;7(6) 263-274.

Larsson, W. (2009). Influence of Digitilization on Radiographers' Work Practice and Knowledge Demands. (Doktorsavhandling, Karolinska Institutet, Stockholm). Hämtad från <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/40211>

Lameka, K., Farwell, M.D., Ichise, M. (2016). Positron Emission Tomography. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:209-227. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8. PMID: 27432667.

Laviña, B. (2016). Brain Vascular Imaging Techniques. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 70. doi:10.3390/ijms18010070.

Levy, J.V. (2010). Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs A Comprehensive Review on their Mode of Action, Treatment of Abuse and Intoxication, University of the Pacific School of Dentistry 2155 Webster St. San Francisco CA 94115 USA.

Lee, J.Y., Park, S.B., Lee, M., Ju, H., Im, K., Kwon, K.Y. (2020). Detailed visual assessment of striatal dopaminergic depletion in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: unremarkable or not? *BMC Neurol*. 2020 Jul 11;20(1):277. doi: 10.1186/s12883-020-01861-7. PMID: 32652959; PMCID: PMC7353728.

Ma, K.K.Y., Lin, S., Mok, V.C.T. (2019). Neuroimaging in Vascular Parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Nov 26;19(12):102. doi: 10.1007/s11910-019-1019-7. PMID: 31773419; PMCID: PMC6879468.

M Das, J., Biagioni, M.C. (2021) Normal Pressure Hydrocephalus. 2020 Oct 13. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31194404.

Moretti D.V. (2019). Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review. *CNS Neurosci Ther.* 2019 Feb;25(2):159-174. doi: 10.1111/cns.13068. Epub 2018 Oct 7. PMID: 30294976; PMCID: PMC6488913.

Nikolaou, K., Bamberg, F., Laghi, A., Rublin, G.D. (2019). Multislice CT. *Medical radiology.* DOI: <https://doi-org.ezproxy.its.uu.se/10.1007/978-3-319-42586-3>

Katsura, K., Funayama, S., Ito, K., Nohno, K., Kaneko, N., Takamura, M, ...Hayashi, T. (2020). Radiological imaging features of the salivary glands in xerostomia induced by an immune checkpoint inhibitor. *Oral Radiol.* 2020 Sep 7. doi: 10.1007/s11282-020-00480-9. Epub ahead of print. PMID: 32893314.

Rafanelli, M., Walsg, K., Hamdan, M. H. & Buyan-Dent, L. (2019). Autonomic dysfunction: Diagnosis and Management. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00008-X>

Roussakis, A-A., Zeng, Z., Lao-Kaim, N.P., Martin-Bastida, A., Piccini, P. (2020). Parkinson's disease laterality: a 11C-PE2I PET imaging study, *Journal of Neurology* <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10204-y>.

Sand, O., Haug, E., Bjålie, J. & Sjaastad, Ö. (2007). *Människokroppen: fysiologi och anatomi* (Upplaga 2). Stockholm: Liber.

Srivanitchapoom, P., Pandey, S., Hallett, M. (2014). Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Nov;20(11):1109-18. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.013. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25200111; PMCID: PMC4252747.

SFS 2019:1144. *Lagen om etikprövning av forskning som avser människor.* Hämtad den 25 maj 2021 från Riksdagens hemsida: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2003460-om-etikprovning-av-forskning-som\\_sfs-2003-460](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2003460-om-etikprovning-av-forskning-som_sfs-2003-460)

SFS 2019:1299. *Patientdatalag.* Hämtad den 25 maj 2021 från svensk författningssamlings hemsida: <https://svenskforfattningssamling.se/sites/default/files/sfs/2019-12/SFS2019-1299.pdf>

SFS 2020:1042 *Patientdatalag*. Hämtad den 25 maj 2021 från från Riksdagens hemsida:  
[https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientdatalag-2008355\\_sfs-2008-355](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientdatalag-2008355_sfs-2008-355)

SSMFS 2018:5. *Strålsäkerhetsmyndighetens allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna om medicinska exponeringar*. Hämtad den 7 mars 2021 från Strålsäkerhetsmyndighetens författaresamlings hemsida:

<https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/contentassets/5ca0970e939642f68ac4b0f5adfd391a/ssmfs-20185-stralsakerhetsmyndighetens-foreskrifter-och-allmanna-rad-om-medicinska-exponeringar.pdf>

Svensk förening för röntgensköterskor [SFR]. *Specialiströntgensjuksköterskor* (2018). Hämtad den 24 maj 2021 från: <https://www.swedrad.org/specialist-rtgssk>

Tarakad, A., Jankovic, J. (2019). Essential Tremor and Parkinson's Disease: Exploring the Relationship. *Tremor Other Hyperkinet Mov* (N Y). 2019 Jan 9;8:589. doi: 10.7916/D8MD0GVR. PMID: 30643667; PMCID: PMC6329774.

Vinnova. (2016). *En forsknings och innovationsagenda. Teknikens roll i dagens och framtidens hälsa, vård och omsorg. MedTech4 Health*. Hämtad från <http://photonicsweden.org/wp-content/uploads/MedTech4Health-Teknikens-roll-i-dagensoch-framtidens-halsa-vard-och-omsorg.pdf>

Wardle, M.C., De Wit, H. (2011). Effects of amphetamine on reactivity to emotional stimuli. *Psychopharmacology* (Berl). 2012 Mar;220(1):143-53. doi: 10.1007/s00213-011-2498-7. Epub 2011 Sep 24. PMID: 21947316; PMCID: PMC3277682.

Yousaf, T., Dervenoulas, G., Politis, M. (2018). Advances in MRI Methodology. *Int Rev Neurobiol*. 2018;141:31-76. doi: 10.1016/bs.irn.2018.08.008. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30314602.