

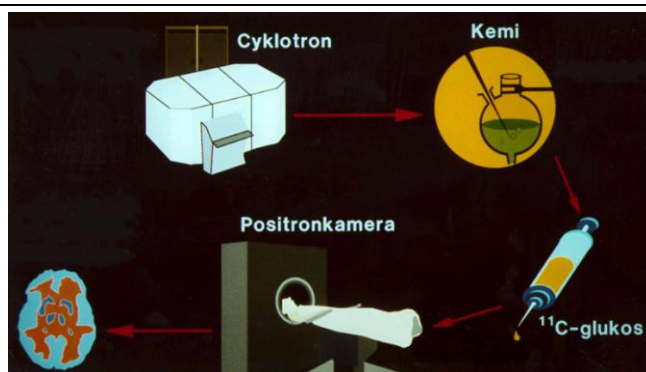
Positronemissionstomografi (PET) vid Karolinska Sjukhuset

av Sharon Stone-Elander

Kort om PET-teknik

PET är en nukleärmedicinsk avbildningsteknik. Den använder molekyler märkta med positronstrålande radionuklider för att spåra biologiska funktioner direkt i en levande människa. Även om de första medicinska applikationerna för positronstrålare rapporterades så tidigt som 1951, kunde de första moderna PET-tomograferna börja byggas först under 70-talet efter att bildrekonstruktionstekniker hade utvecklats för datortomografin (DT).

För att kunna göra PET: Kortlivade positron-emitterande radionuklider t.ex. ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N och ^{15}O med halveringstiderna 20, 110, 10 respektive 2 minuter, framställs med hjälp av en partikelaccelerator (cyklotron) som placeras så nära PET-kamerorna som möjligt. Radionuklider byggs in i biologiskt eller funktionellt aktiva substanser med hjälp av radiokemisk syntesteknik. Direkt efter syntes och rening injiceras det radioaktiva ämnet i försökspersonen och PET-kameran registrerar hur det fördelas och omsätts i olika organ. Metoden är mångdisciplinär och kräver ett nära samarbete mellan läkare, sjukvårdspersonal, fysiker, kemister, biologer, farmakologer, farmaceuter och andra tekniska experter från många olika områden.

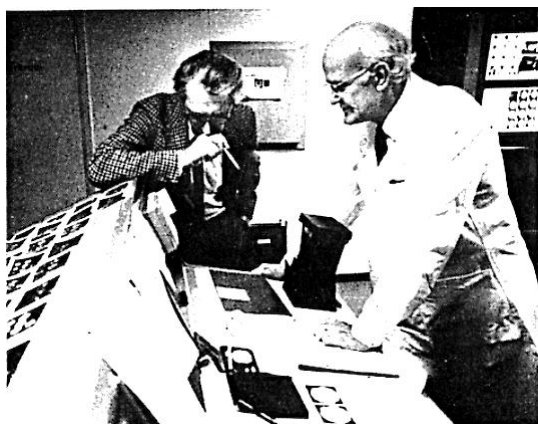


Karolinskas första illustration av komponenterna som är nödvändiga för att göra PET (^{11}C -glykos får representera den mångfald av radiofarmaka som idag används som PET-spårsubstanser).

Under de första decennierna var mycket forskning inom PET fokuserad på att förbättra de tekniska förutsättningarna: genom att konstruera bättre kamerasystem, genom omfattande utveckling av radiokemi och val av lämpliga spår molekyler samt genom utformning av kinetiska metoder med vilka insamlade data kunde tolkas och översättas till biologiska parametrar. PET utnyttjades initialt i klinisk forskning på friska och sedan på sjuka människor, främst med avseende på energimetabolism, regionalt blodflöde, aminosyrametabolism och receptorkvantifiering. Många av dessa studier var inriktade på att bättre förstå mekanismer bakom de stora folksjukdomarna. Det dröjde fram till sekelskiftet innan PET-kameror och produktionslogistiken började anpassas till en diagnostisk användning av PET i världen.

Pionjärtider– tidigt 70-tal - då viktiga samarbeten knöts för att etablera PET vid KS

KS:s PET-projekt skapades i mitten på 70-talet, men grunderna lades redan flera år tidigare.



*Torgny Greitz, neuroradiolog, och Lennart Widén, klinisk neurofysiolog,
Foto: Läkartidningen 1982*

År 1973 installerades en datortomograf (DT), den tredje i världen utanför England, vid KS:s neuroradiologiska klinik. Samma år publicerade Torgny Greitz (neuroradiologi), Lennart Widén (klinisk neurofysiologi) med Per-Erik Åsard (medicinsk fysik, Danderyd) sitt första arbete om försök att kliniskt avbilda det centrala nervsystemet med isotopteknik i tidskriften "Neuroradiology".

År 1974 etablerade klinisk neurofysiologi och neuroradiologi ett samarbete med Forskningsinstitut för atomfysik (AFI) för att studera hjärnans metabolism med isotopteknik.

Under 1974-76 arbetade Lars Eriksson från fysiska institutionen vid Stockholms universitet (SU) vid UCLA med detektorteknik och konstruktion av den andra humana PET-kameran i världen. År 1973 arbetade även Christian Bohm (SU) vid UCLA med design av algoritmer för rekonstruktion av mätdata för överföring till tomografiska bilder. År 1976 påbörjade de arbetet med att konstruera KS:s första PET-kamera.

Då PET kräver tillgång till radioaktiva spårsubstanter som produceras direkt innan användning insåg PET-gruppen ganska snart att de behövde radiokemister. De fick kontakt och etablerade ett samarbete med Lars G Nilsson, som 1974 hade tillträtt som chef vid Karolinska apoteket och som var professor i farmaceutisk organisk kemi vid Uppsala Universitet (UU). Karolinska apoteket tog då ansvar för att, via sin forskningsavdelning, utveckla de radioaktivt märkta spårsubstanserna och senare, via sina farmaceuter, bygga en kvalitetsorganisation för tillverkning för humana PET-undersökningar.

De första stora stegen – sent 70- och tidigt 80-tal

PET-kamera: KS:s första PET-kamera, PC-95, världens tredje humana PET-kamera och den första utanför USA, byggdes på fysiska institutionen (SU) under 1976-1978. Den installerades 1978 på neuroradiologen, KS. De första resultaten med denna kamera presenterades samma år i "Neuroradiology". Det var ett 1-ringssystem med 95 NaJ(Tl) detektorkrystaller som kunde avläsa ett 1 cm tjockt skikt av hjärnan. En cirkulär detektor-rörelse, "wobbling", användes för att öka upplösningen. (Denna metod användes senare av flera kommersiella företag.) Den spatiala upplösningen var god, men känsligheten var låg. När neuroradiologen 1980 hade utvecklat ett system för reproducerbar icke-invasiv huvudfixering kunde PET-studierna stereotaktiskt integreras med andra avbildnings- och terapeutiska tekniker på sjukhuset.

Presentation 1978 i KS-Nytt av flera i PET kameragruppen runt PC-95: Bakre raden: Magnus af Ugglas, Christian Bohm, Lars Nilsson, Torgny Greitz, Lennart Widén, Tommy Ribbe, Lars Eriksson, Nisse Ruus, Christer Lindqvist, Eva Tóth-Pál. Främre raden: Eva Westman, Susanna Casseborn, Roger Sundman, Nic Zwetnow, Mats Bergström och Jan-Erik Litton.



Tillgång till radionuklider: I början fick KS radionukliderna genom s.k. "time-sharing" på stora acceleratorer i närområdet. De producerades några gånger per månad på AFI (genom Magnus af Ugglas) och på Gustaf Werner Institutet, UU (genom Petter Malmberg) och kördes med blåljus till Karolinska apoteket. Där gjordes inmärknings i ett dragskåp klätt med blytegel som skydd mot strålningen. Efter inmärkningen sprang vi med produkten till radiofarmilaboratoriet på Radiumhemmet för sterilfiltrering och sedan till PET-kameran på Neuroröntgen. Logistiken förbättrades avsevärt när gruppen fick sin egen medicinska cyklotron.



MC-16, en av Scanditronix ABs första två medicinska cyklotroner optimerad för PET, installerades 1981 och togs i drift 1982. Ingenjör Göran Printz, som rekryterades från AFI, ansvarade för drift och underhåll under nästan 20 år.

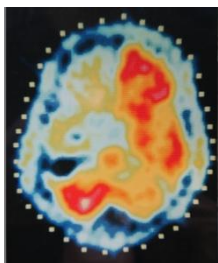


Radiokemin flyttades till de nyetablerade lokalerna som inreddes i Neurohusets källare i anslutning till cyklotronen. Radionuklider kunde då erhållas närhelst de behövdes. Sharon i bild.



Receptarie Birgit Garmelius genomförde många av de första produktionerna (solglasögonen var skydd mot UV-ljuset som användes under fotosyntesen av [^{14}C]U-glykos)

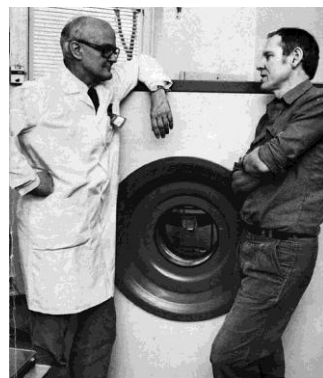
De första radiofarmaka: Den tidiga radiokemifokusen lades på att ta fram ^{11}C -märkt D-glykos för studier av cerebral metabolism. D-Glykos är människohjärnans huvudsakliga bränsle. Det var angeläget att klarlägga mekanismer för dess transport och förbrukning och att använda den radioaktiva glykosen i studier av patienter där energiomsättningen var patologisk förändrad. Det ansågs för svårt att med dåtidens begynnande radiosyntetiska teknik ^{11}C -märka en så komplex molekyl. Ett samarbete inleddes med botaniker på SU för att utveckla en fotosyntetisk metod som använde gröna alger för att snabbt omvandla cyklotronproducerad ^{11}C -koldioxid till ^{11}C -D-glykos. Trots många initiala problem med att få alger att omvandla den radioaktiva gasen kunde de första undersökningarna genomföras 1980 med KS:s ^{11}C -glykos. De första bilderna presenterades i början av 1981 vid en cyklotronkonferens i Turku, Finland.



PET färgbild med fotosyntetiskt framställd ^{11}C -D-glykos. Den visar högt glukosupptag (röd, vit) i den normala hjärnan, lågt upptag (blått, grönt) i kortikala områden som drabbats av en stor infarkt och sänkt upptag i högra cerebellum, som är frisk men mindre aktiv på grund av minskad signalering från den kontralaterala sidan.

Nästa steg mot att få ännu bättre kamera-prestanda:

Nästan innan första kameran hade installerats på KS började PET-gruppen skaffa stöd för att konstruera en ny kamera som hade tillräckligt många ringar så att hela hjärnan skulle kunna undersökas samtidigt. Ett nytt detektor-material (BGO) med mer än dubbel så hög effektivitet som NaJ(Tl) användes för att öka känsligheten. Under 1979-1981 byggdes en 4-rings kamera med 96 BGO detektorer/ring i samarbete med Scanditronix AB. År 1981 installerades PC 384-7B vid Neuro-radiologiska kliniken på KS.

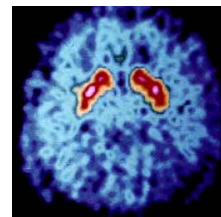


Lennart Widén och Lars Eriksson framför den nya PC-384. Foto: KS-Nytt 1981

Nästa stora utmaning för gruppen var att utnyttja PET:s stora molekylära känslighet för att avbilda och kvantifiera halten av olika receptorer i hjärnan. Dopamin är den centrala neurotransmittor som tilldragit sig störst intresse i schizofreniforskningen. Dopaminhypotesen för schizofreni innebär att sjukdomssymtomen är relaterade till en överaktivitet i centrala dopaminerga bansystem. Denna överaktivitet troddes vara betingad av förändrade dopaminreceptor-karakteristika. 1981 etablerade PET-gruppen ett samarbete med Göran Sedvall, professor i psykiatri med mångårig erfarenhet inom klinisk forskning kring dopamin och schizofreni, och med Astra AB i

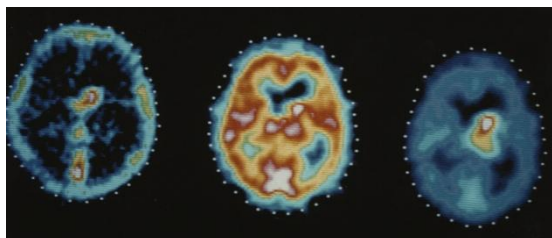


Göran Sedvall Foto: Nordisk Psykiatrisk Tidskrift 1972



PET färgbild av ^{11}C -racloprid. Det höga upptaget (röd, vit) lokaliserades i de basala ganglierna som har en hög koncentration av D2-receptorer.

Södertälje som då utvecklade psykofarmaka för schizofrenibehandling. Inom ramen för två doktorsavhandlingar (Lars Farde, psykiatri, och Erling Ehrin, radiokemi) och i stark konkurrens med flera andra PET-grupper i världen utvecklades och utvärderades tre ^{11}C -ligander för avbildning av D2-receptorer. Den tredje, ^{11}C -racloprid, visade sig ha de mest optimala egenskaperna för PET-avbildningar. För första gången kunde en receptorpopulation kvantitativt bestämmas i den levande människohjärnan. Forskargruppen påbörjade då ett unikt projekt inriktat mot att kvantifiera halten centrala D2-receptorer hos obehandlade, akut schizofrena jämfört med halten hos friska kontrollpersoner.



PET avbildningar av ett astrocytom som hade ökat upptag av ^{68}Ga -EDTA genom blodhjärnbarriär (vänster), ökad ^{11}C -D-glykos upptag (mitten) och ett differentierat upptag av ^{11}C -L-metionin (höger) som visade en del av tumören som inte detekterades med de andra två.

Studien publicerades i J Comp Assist Tomogr 1983.

Tack vare radionuklidernas korta halveringstider går det att genomföra jämförande studier i samma individ under kort tid med olika funktionella spårsubstanter för att förfinas den biologiska karakteriseringen. PET-gruppen genomförde de första studierna med olika kombinationer av generatorproducerad ^{68}Ga -EDTA, fotosyntetisk framställd ^{11}C -D-glykos och de första två aminosyror märkta vid KS:s PET, ^{11}C -L-metionin och ^{11}C -glycin. Inom ramen för en doktorsavhandling (Mikael Mosskin, neuroradiologi) och i samarbete med neurokirurgi, patologi och delvis med Uppsala PET-grupp visade det sig att ^{11}C -L-metionin var en utmärkt spårsubstans för intrakraniella tumörer, särskilt de relativt högt differentierade tumörerna med bibehållen

blodhjärnbarriär som ofta är svåra att avgränsa med andra avbildande metoder. Detta öppnade möjligheter för PET-monitorering av terapieffekter hos patienter som behandlats med konventionell och stereotaktisk strålbehandling. KS hade nu tillgång till DT, PET med olika spårsubstanter, stereotaktisk teknik som möjliggjorde en exakt jämförelse mellan de olika undersökningsmetoderna, tillgång till precisionsbestrålning med stereotaktisk teknik och rutinmässigt använd stereotaktisk biopsiteknik. Såvitt vi visste fanns ingen annan institution i världen som då hade motsvarande möjligheter.

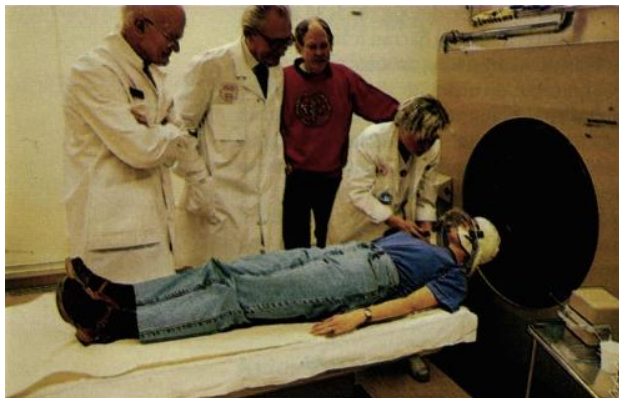
Samtidigt som de stora satsningarna gjordes för att utveckla nya radioaktiva spårsubstanter och nya kameror för att bättre detektera radioaktiviteten i kroppen ledde Gunnar Blomqvist fysikernas och PET-gruppens utveckling av olika matematiska modeller för att beskriva hastigheterna av molekylernas upptag, distribution, graden av eventuell bindning eller förbrukning och eliminering från olika vävnader. Kompartiment-modeller konstruerades för att beskriva glykosförbrukningen med hjälp av [^{11}C]D-glykosstudier och att bestämma D2-receptorhalten med hjälp av [^{11}C]raklopid-studierna.

PET-verksamheten växte – sent 80- och 90-tal

Över de nästkommande 10-15 åren utvidgades KS:s PET betydligt. Under det första decenniet hade nästan alla kunnat samlas vid PET-veckomöten där varje planerad produktion/studie och gruppens landvinningar inom kemi och fysik diskuterades. Av nödvändighet blir nu KS:s PET istället mer "decentraliserad". De många forsknings- och utvecklingsprojekten skulle komma att drivas mer lokalt för att vara mer fokuserade och effektiva. Dock fortsatte klinikerna och institutionerna att tillsammans bygga ut grundresurserna, dels för att minimera flaskhalsarna och dels för att garantera att man fortfarande hade tillgång till högsta möjliga tekniska prestanda.

PET- kamera nr 3 installerades 1989:

Upplösningen av den andra kameran var sämre än hos den första, vilket inte alls var tillräckligt då man ville studera allt mindre hjärnregioner. Fysikerna fortsatte, delvis i samarbete med Scanditronix AB, att söka efter nya lösningar för bättre kameror med högre upplösning och högre känslighet. Till slut kom Scanditronix att basera sitt 8-ringssystem på andras blockdetektor-lösning. Vår första helt kommersiella kamera, PC-2048-15B, hade 256 BGO detektorer per ring och gav 15 tomografiska snitt genom hjärnan med en upplösning på 5 mm Full Width Half-Maximum (FWHM). I den kamerabeskrivning som bifogades ansökan om finansiering skrevs följande: "Den nya kameran kommer att fylla alla krav på nödvändiga prestanda under överskådlig tid". "Överskådlig tid" visade sig bli mindre än fem år!

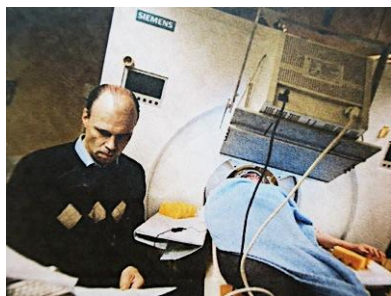


Lennart Widén, Torgny Greitz och Lars Eriksson ser på när Marie Kronstrand justerade försökspersonens stereotaktiska huvudfixering innan hon flyttades in i KS:s PC-2048-15B.

Foto: Bo Dahlin "Den elektriska människan"

PET- kameror nr 4 & 5 installerades 1993-94.

Kamera nr 4, den nya högupplösande ECAT Exact HR47, hade 9 ggr flera detektorer än den tredje kameran och kunde framställa bilder i tre dimensioner. Detta gav en avsevärt bättre bildkvalitet och bättre känslighet. Den femte kameran, ECAT Exact 31, hade ett större bildfält. Nu kunde helkroppspet-studier göras på KS.



Lars Farde

Foto: Chris Maluszynski, DN 2001



"Taklagsfest på nya PET-avdelningen"

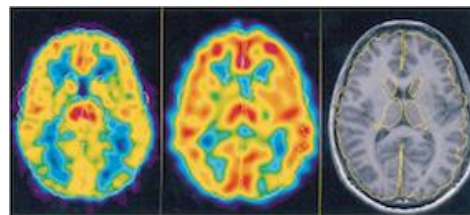
Från KS Nu 93

Foto: Anders Vigant,

En del av PET-gruppen som år 1993 bestod av 50-60 personer: Lars-Åke Brodin, Anki Granåker, Kaj Ericson, Göran Printz, Jan-Olov Thorell, Peter Johnström, Torgny Greitz, Dianna Bone, Birgit Garmelius, Sharon Stone-Elander, Marita Lindberg, Lena Sidebo, Martin Ingvar, Gunnar Blomqvist, Karin Rehnqvist, Kjerstin Lind, Göran Rosenqvist, Monica Serrander, Britt-Marie Berggren, Hamid Ghatan, Walter Pulka, Lars Eriksson, Miriam Grönberg, Ju Chen Hsieh, Lars Philipsson, Lars Terenius, Lennart Jorfeldt, Lennart Nolstedt

En svårighet med PET-undersökningar av en funktionell parameter kan vara att välja och avgränsa mätområdet (region of interest, ROI). Ibland kan inte en struktur särskiljas från en annan. Det kan vara svårt att identifiera och namnge vissa strukturer. Anatomiska variationer gör att två snitt från skilda individer aldrig korresponderar exakt, vilket försvårar jämförelser mellan individer.

För att avhjälpa ROI-bestämning utvecklade Greitz och Bohm en datoriserad, individuellt anpassbar hjärnatlas bestående av en databas där ytorna av en mängd hjärnstrukturer fanns lagrade och 3-dimensionellt beskrivna. Med hjälp av matematiska transformationer kunde atlasen anpassas till en given individs hjärnanatomi som den ter sig vid en DT- eller NMR-undersökning. Den anpassade atlasen kunde sedan läggas in i ett godtyckligt valt snitt från samma individs PET-undersökning. Detta gjorde det lättare att lokalisera, avgränsa och namnge svåridentifierade strukturer vilket gjorde det möjligt att jämföra funktionen mellan hjärnor med olika form.



Snitt från PET (vänster) och SPECT (mitten) blodflödes-studier samt en morfologisk MRI, alla anpassade till hjärnatlasen.

Foto: Läkartidning 1997

Radiokemilaboratoriet behövde utvidgas flera gånger. Redan 1984 hade en expansion ökat labbet med ytterligare ett laboratorium med en ny hot-cell (blyklätt dragskåp för inmärkningsar) samt ett separat renrum. Nu ökade raskt behovet för flera blyklädda arbetsplatser, speciellt efter etablering av psykiatrins radiokemigrupp i slutet av 1980-talet. 1989 stängdes verksamheten under nästan ett år medan lokalerna gjordes i ordning för den nya PET-kameran och radiokemilaboratoriet utökades med två nya rum och tre nya hot-celler. Golvet fick bilas upp och förstärkas och ett nytt golv gjöts för att klara belastningen från de nya hot-cellerna. Ytterligare två installationer av hot-celler (för ^{18}F FDG och för ^{11}C -metyljodid-baserade radiosynteser) gjordes i mitten på 1990-talet. Under 15 år ökade alltså antalet hot-celler från en till sju.



1989 utvidgades radiokemilaboratoriet och tre nya hot-celler installerades.



Ett separat laboratorium byggdes där kvalitetskontroller kunde göras.



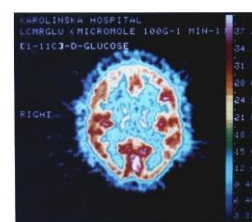
1995 installerades KS:s första automatiserade syntesapparat (för ^{18}F FDG) i en dedicerad hot-cell.



1996 installerades en syntesapparat för ^{11}C CH₃I-baserade inmärkningsar i dedicerade hot-celler

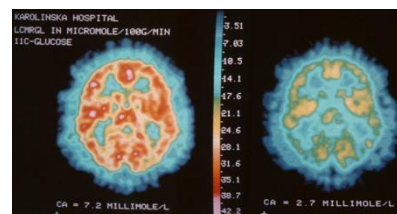
Metabola studier: Mycket utvecklingsarbete inom radiokemi och matematiska beräkningsmodeller samt grundläggande PET-studier ägnades åt att utvärdera olika spårsubstansers lämplighet för PET-mätningar av hjärnans glykosomsättning. Den första, fotosyntetiskt framställd $[\text{U-}^{11}\text{C}]\text{D}$ -glykos (glykos uniformt märkt med ^{11}C i alla sex kolatomer) jämfördes så småningom med en helt syntetiskt framställd $[\text{1-}^{11}\text{C}]\text{D}$ -glykos (glykos märkt med ^{11}C enbart vid kolatom nr 1) och sedan med 2-deoxy-D-glykos (DG) märkt med antingen ^{11}C eller ^{18}F . PET-resultaten för båda glykos-varianterna visade sig ge likartade metabola resultat. Dock var den selektivt märkta $[\text{1-}^{11}\text{C}]\text{D}$ -glykos att föredra då nedbrytningen från kol-1 till $^{11}\text{CO}_2$ var betydligt fördröjd och korrekationer kunde undvikas under en 15 minuter lång PET-mätning. Vidare visades att DG mäter den totala glykosomsättningen, såväl den oxidativa som icke-oxidativa, medan $[\text{1-}^{11}\text{C}]\text{D}$ -glykos ca 15 minuter efter injektionen mäter endast den oxidativa nedbrytningen.

Bland många av de studier som genomfördes kan nämnas: studier av förändring i transport av glykos över blodhjärnbarriären vid hypoglykemi (med praktiska implikationer för t.ex. diabetiker som behandlas med insulinpumpar), studier av regional glykosmetabolism hos patienter med hjärntumörer och ischemisk hjärnskada, hos schizofrena patienter före och under neuroleptika-behandling, hos patienter med Alzheimers sjukdom och hos patienter med alkoholdemens.



Hjärnans glykosomsättning mätt med $[\text{1-}^{11}\text{C}]\text{D}$ -glykos.

Publicerad i JCBFM 1990



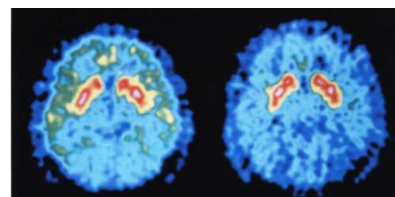
Moderat hypoglykemi sänker hjärnans glykosomsättning med 25-30% och ökar glukos-transporten över blodhjärnbarriären.

Publicerad i Eur J Nucl Med 1991

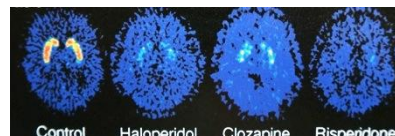
Neuroreceptor-studier: Med receptorliganderna [^{11}C]Sch23390 och [^{11}C]racloprid studerades D1- respektive D2-receptorhalt hos obehandlade, akut schizofrena jämfört med friska kontrollpersoner. Man fann en signifikant lägre halt av D1-receptorer i basala ganglierna hos schizofrena, men ingen signifikant skillnad i D2-receptorhalten mellan grupperna. Däremot sågs laterala skillnader i D2-halterna, framförallt i putamen hos schizofrena patienter. Även radioligander för D4-receptorer utvärderades.

Med samma D1- och D2-radioligander mättes graden av blockering ("receptor occupancy") med PET, för att utvärdera behandlingseffekten direkt i målorganet. Det visade sig att klinisk behandling med elva olika antipsykosmedel gav en 70-90% blockad av [^{11}C]racloprid-bindningen. Att en hög grad av D2-dopaminreceptorblockad föreligger vid antipsykotisk behandling stödde hypotesen att den antipsykotiska effekten medierades genom en blockad av dessa receptorer. Detta var första gången denna hypotes kunde bekräftas direkt vid undersökning av patienter under klinisk behandling. Graden av biverkningar kunde relateras till graden av blockad. Riktlinjer för mer optimal behandling av schizofrena patienter skulle kunna utarbetas baserade på dessa och liknande blockeringsförsök.

PET gruppen genomförde liknande studier med benzodiazepinreceptorligand [^{11}C]Ro15-1788. BZ receptorer anses delta i reglering av vakenhet, kramptröskel och ångestnivå och förmedlar effekten av läkemedel som Valium och Librium. Studierna visade bland annat utbredningen av dessa receptorer, kvantitativa analyser av receptorkarakteristika och av receptor "occupancy" hos patienter med neuropsykiatriska åkommor och vissa typer av epilepsi. PET-studierna användes i preoperativa lokaliseringar av epileptiska foci.

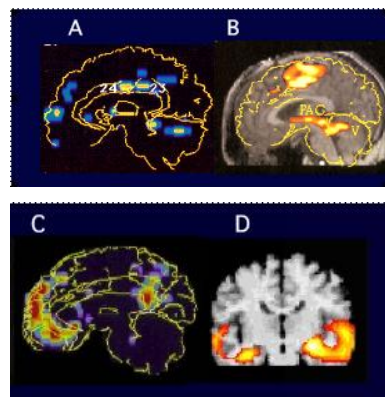


[^{11}C]Sch23390 (vän) och [^{11}C]racloprid (hö) binder till D1 respektive D2 receptorer. Publicerad i Psychopharm 1987



Graden av D2-receptor-blockad av olika neuroleptika visad med [^{11}C]racloprid-bindning. Bilden publicerad i Lancet 1995

Blodflödes-studier: Under ett 10-tal år användes nästan hälften av PET:s kapacitet för mätningar av blodflödesförändringar under olika typer av mentala aktiveringar. Butanol märkt med ^{15}O (halveringstid 2 minuter) injicerades och PET-data samlades under några minuter. Tio minuter senare kunde ytterligare en injicering och insamling göras under en upprepning eller annan typ av aktivering. Genom att subtrahera de två PET-bilderna från varandra åskådliggjordes vilka hjärnregioner som aktiverades eller deaktiverades av de olika uppgifterna. Under ledning av Martin Ingvar studerades t.ex. hur hjärnan hanterade kronisk eller experimentellt inducerad smärta (A, B, D, bild t.h.), hur olika stimulerande medel påverkar hjärnans förmåga att lösa uppgifter (C), hur hjärnan arbetar under olika typer av inläring, hur träning kan påverka den funktionella hjärnanatomien, hur språket formas och med vilka mekanismer minnen lagras och återhämtas. Numera görs sådana studier främst med funktionell magnetresonansteknik (fMRI).



Bilder från Martin Ingvar

2000-2016

Cyklotronen (MC16) som levererades till KS 1981 var en prototyp. GE, som hade tagit över Scanditronix cyklotronproduktion, slutade så småningom tillverka accelerators av denna modell. Med åren blev det allt svårare att hitta reservdelar och stillestånd för reparationer och underhåll blev allt längre. En effektivisering av produktionsverksamheten behövdes då såväl den forsknings- som den kliniska efterfrågan hade ökat markant. År 2001 byttes äntligen MC16 ut till en ny, negativ jon-accelerator, PET-trace. Radionuklidproduktionen blev nu mycket mer effektiv. Producerad radioaktivitet var mer anpassad till dagens radiokemikrav. Avbrottstider för underhåll förkortades. Dessutom kunde man nu, inte minst viktigt, för första gången producera två radionuklider samtidigt vilket ökade radiokemins möjligheter att leverera till olika verksamheter. Alla dessa faktorer var viktiga förutsättningar för PET:s fortsatta utveckling och dess ökande användning i klinisk rutin.



2000-10-20 Martin Ingvar, KS:s cyklotronkommittés ordförande, stänger här av MC16 efter 19 år i drift.



Efter demontering lyfts magneten för MC16 ut genom taket på cyklotronhallen för flytt till PET-verksamheten i Lund.



2001-01-22 Efter ombyggnationer i cyklotronhallen kunde strålskyddet och den nya cyklotronen lyftas in genom taket.



Karolinskas nya negativjon-cyklotron, PET-trace
Foto: GE

I slutet av 1990-talet hade man runtom i världen börjat argumentera för att det var dags att börja implementera PET i klinisk rutin. Genom initiativ av bl.a. det amerikanska nukleärmedicinska sällskapet började olika PET-grupper sammanföra sina erfarenheter av att använda ^{18}F -fluorodeoxyglykos (^{18}F FDG) för att hitta framförallt cancersjukdomar med helkropp-PET. För att liknande kompetens mer effektivt skulle kunna byggas upp på KS flyttades vår ECAT Exact 31 kamera från neuro-PET till avdelningen för Nuklearmedicin under avbrottet för installation av den nya cyklotronen. De radioaktiva spårsubstanserna skulle i fortsättningen levereras av Apotekets tillverkningsavdelning och PET:s radiokemilaboratorium.



Metastaserad prostatacancer
avbildad med ^{18}F FDG-PET

Den kliniska PET-verksamheten byggdes snabbt upp under ledning av Stig Larsson och Hans Jacobsson. Deras resultat ledde till att Exact 31 kameran 2006 ersattes av den första landstingsfinansierade kameran, Siemens Biograph 64 PET-DT. För första gången hade nu KS möjlighet att i samma undersökning få både funktionell (PET) och morfologisk (DT) information. Detta underlättade en mer noggrann lokalisering och identifiering av patologiska förändringar överallt i kroppen. 2012 installerades ytterligare en kombinerad PET-DT, en Siemens Biograph mCT, på KS, Huddinge och 2015 ersattes Solnas Biograph 64 av en ny PET-DT, en GE Discovery 710.



Stig Larsson



Hans Jacobsson



2006 installerades Siemens kombinerade PET-DT (Biograph 64) vid avdelningen för Nuklearmedicin på KS.

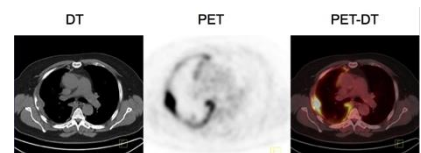
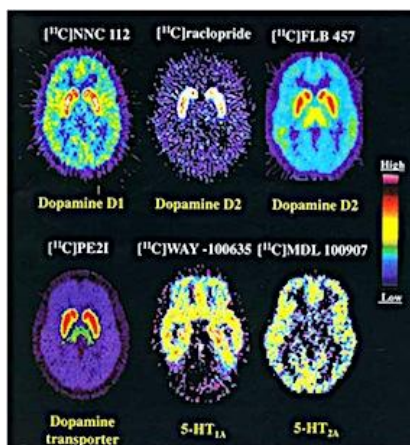


Illustration av vinsterna av att kombinera funktionell information erhållen från PET med morfologisk teknik som DT i en patient med en mesoteliom, en cancer som angriper membranerna kring organ.

Bild från Stig Larsson



Exempel på avbildningar av olika neuro-receptor-system genomförda av psykiatri-gruppen vid KS:s PET.

Publicerad i Curr Pharm Des 2001

Psykiatriktionen har, under ledning av Christer Halldin och Lars Farde, fortsatt sitt framgångsrika arbete med att radioaktivt märka selektiva målsökande läkemedel och utvärdera deras förmåga att lokalisera och kvantifiera olika neurotransmittorer, deras receptorer och transportörer. Troligen finns över hundra neurotransmittorer och de flesta har flera receptor-subtyper. Att en akademisk PET-verksamhet skulle kunna utveckla specifika substanser för alla dessa är uteslutet. Istället har KS:s PET i många år samarbetat med akademiska och industriella läkemedelsutvecklare. Det har visat sig vara en "win-win" modell då PET fått tillgång till selektiva molekyler och läkemedelsutvecklarna tidigt fått ovärderlig information om hur deras läkemedel beter sig i levande människor. PET-gruppen har fortsatt sitt arbete på dopamin- och benzodiazepin-receptorsystem. Spårsubstanser för bl.a. serotonin, GABA och adrenerga system har utvärderats. Även enzymaktivitet, plackbildning och neuro-inflammation har studerats. Spårämnes-utvärderingar har gått hand i hand med förbättringar inom radiokemin och bättre kamerasystem för studier av små receptorpopulationer.



2007 installerades psykiatriktionens nya PET-kamera, Siemens ECAT High Resolution Research Tomograph, HRRT, som nog har den högsta upplösningen av humana PET-kameror.



2008 utvidgades radiokemilaboratoriet en sista gång för att kunna installera fyra dubbla hot-celler för syntes av radiofarmaka och två hot-celler för distribution av radioaktiva gaser och vätskor från cyklotronen till laboratoriet.



2009 började KS återigen (efter 30+ år) arbeta med en egen ^{68}Ga för generator-producerade radionuklider.

Som en följd av omreglering av apoteksmarknaden i Sverige och Apoteksbolagets avmonopolisering avslutade bolaget sitt 35-åriga samarbete (senast via Apoteket Farmaci AB) med KS:s PET i slutet av 2009. Apotekets dåvarande tillverknings- och forsknings-verksamheter för PET togs nu över av Neuro-radiologiska kliniken på KS. Nu, genom verksamhetschef Olof Flodmark, började sjukhuset utvidga produktionsverksamheten så den kunde leverera allt fler spårsubstanser för kliniska diagnoser baserade på PET-avbildningar av biologiska karakteristika. Sjukhuset sökte och fick 2012 KS:s första nationella marknadsföringstillstånd för en PET- spårsubstans, "Fludeoxyglucose (^{18}F) Karolinska", som används för att hitta sjukdomar med förändrad glykosmetabolism.



2012 Delar av neuroradiologins radiokemigrupp firade sin första leverans av Karolinska sjukhusets första marknadsförda PET radiofarmaka. From vänster: Jan-Olov Thorell, Emma Jussing, Rebecca Dahlfors, Sharon Stone-Elander, Erik Samén, Madjid Ebrahimi.

Många av spårsubstanserna som används kliniskt är varianter på kroppsegna substanser (t.ex. glykos, aminosyror, fettsyror, nukleosider). På senare tid har även PET spårsubstanser börjat bli tillgängliga för att ställa diagnos och monitorera terapieffekter baserade på receptor-kvantifiering (t.ex. somatostatin och prostata-specifikt membranantigen).

Parallellt med all vidareutveckling av human PET-verksamhet har även KS anskaffat två dedicerade PET-kameror som bättre anpassats för avbildning av det prekliniska arbete som görs i smådjur och vid utvärdering av nya läkemedel. Uppställda på KS:s experimentella forsknings centrum, KERIC, har kamerornas huvudsakliga (men inte uteslutande) fokus varit på forskning om onkologiska och neuropsykiatriska sjukdomar. Nu hade man, via PET-avbildning etablerat en translationell brygga mellan forskning på smådjur och tillämpning på människa.



2006 installerades en micro-PET Focus 120 (Siemens) under ledning av Sharon Stone-Elander och Pavel Pisa.



2011 installerades en nano-PET-DT-MRI (Mediso) kamera under ledning av Balász Gulyás och Christer Halldin.

Foto: J Nucl Med 2013

Avslutande ord...

I denna berättelse har jag försökt ge en bild av hur PET har utvecklats på KS sedan tidigt 70-tal samt berätta om vissa nyckelpersoner som har lett olika delar av denna utveckling. Det har förstås funnits många, många fler som har varit med, men som inte har nämnts. Idag arbetar fler än hundra personer med PET på KS. Alla har behövts och har bidragit till att verksamheten har blivit som den nu är. Här vill jag dock nämna några grupper som alla har arbetat verksamhetsövergripande. Den första är alla ingenjörer som har sett till att cyklotronerna och installationerna kring radiokemiverksamheten har fungerat så väl genom åren. De har tvingats arbeta självständigt och ibland under stor stress, ibland nätterna igenom för att laga trilsande apparater så man inte tvingats inställa planerade PET-undersökningar. Den andra gruppen är verksamhetens ansvariga farmaceuter, s.k. sakkunniga, som har tolkat tillverknings-regelverket för verksamheten och sett till att lämpliga rutiner skapats och följts under produktion av dessa kortlivade farmaka för humana PET-undersökningar. Den tredje gruppen är alla fysiker från avdelning för sjukhusfysik som över åren har övervakat vårt arbete med joniserande strålning och varit en länk mellan vår verksamhet och Strålsäkerhetsmyndigheten.



KS:s cyklotronansvariga/personal genom åren: Christer Dupuis, Göran Printz, Peter Söderholm, Dennis Eriksson, Fredrik Hamnvist, Madjid Ebrahimi



KS:s PET-sakkunniga farmaceuter genom åren: Sten-Ove Nilsson, Birgit Garmelius, Carsten Steiger, Anne Byström

Utveckling av Karolinska PET över de senaste 40 åren har varit en otrolig resa. Vi har gått från att göra något experiment per månad till att undersöka bortåt 30 personer per dag. Från ett enkelt dragskåp med några få blytegel som skydd mot strålningen använder vi idag 15 stora hot-celler i lokaler som också inrymmer rum som uppfyller krav på god tillverkning (GMP). Vi har haft två medicinska cyklotroner och totalt har 11 PET-kameror av olika slag installerats, varav de första två byggdes av fysiker och ingenjörer i den egna verksamheten. Vi har gått från att bara kunna göra små enkla cyklotronproducerade molekyler till mycket komplexa spårsubstanter, från endogena substanser till målsökande läkemedel till peptider och har även börjat märka proteiner och celler. PET började som och är alltjämt en suverän metod för grundforskning i människans fysiologi och patofysiologi. KS började tidigt använda PET i klinisk forskning. De första diagnostiska undersökningarna av bl.a. hjärntumörer på tidig 1980-tal har vuxit till en utbredd användning av PET idag också i diagnostisk rutin. Allt detta har möjliggjorts tack vare de många insatserna från alla de beskrivna grupperna inom och utanför KS och KI.

Inte minst har denna utveckling varit möjligt tack vare all extern och intern finansiering för anskaffning av alla utrustningar men också för finansiering av alla medarbetare och alla de projekt som har bedrivits.

Den tidiga finansieringen av och arbetet bakom utvecklingen av de första PET-kamerorna och annan utrustning till PET-verksamheten har nyligen beskrivits av Christian Bohm i *Fysikaktuellt*, Maj 2016. Bara fram till 1990 satsades uppskattningsvis 28 miljoner SEK (utan korrektion för förändrat penningvärde) på PET-projektet. Den totala summan sedan dess lär vara det flerdubbla.

För nästan tusen år sedan berättade filosofen Bernard de Chartres om värdet av att upptäcka nya sanningar genom att bygga på tidigare erfarenheter. Eller som Isaac Newton ska ha sagt: om man behöver se långt så ska man stå på jättars axlar. De satsningar som gjordes tidigt inom PET byggde på många grundläggande studier som hade gjorts av andra jättar med jämförelsevis små medel och betydlig enklare metoder. Den stora PET-verksamhet som håller på att växa fram i NKS står stadigt på axlarna till dem som tidigt insåg vad man skulle kunna göra med PET och som genom dessa fyrtio år envetet kämpat för att bevisa det och för att se till att denna suveräna metod funnits och vuxit på KS.

Till slut vill jag dela med mig av två historier som ger ledtråd om vad som kanske krävs mest av allt för att bygga upp en sådan verksamhet som PET och för att sedan se till att denna hålls vid frontlinjen inom såväl forskning som klinisk utveckling och tillämpning. Historierna berättades av KS:s PET:s två grundare, Torgny Greitz och Lennart Widén, se bilden t.h., som arbetade outtröttligt med att skapa en kreativ miljö inom vilken alla dessa innovationer kunde ske.



Torgny Greitz (om personlig övertygelse och mod vid anskaffning av det som behövs): I början på 1970-talet insåg Torgny omedelbart efter att DT hade utvecklats i England hur viktigt det var för Sverige att få tillgång till denna teknik. En grupp av likasinnade svenska experter hade bildats för att försöka ordna finansiering. Torgnys tålamod med processen tog snabbt slut och han bara beställde en på egen hand. När kollegorna sedan frågade hur han hade vågat göra detta svarade han att, "om inte han hade lyckats få fram pengarna tills denna otroliga utrustning levererats, ja då fick han väl sitta i fängelse för det".

Lennart Widén: (om hur de gång på gång kände sig vid varje ny utbyggnad/uppgradering): "Det fanns en gång två små möss som ramlade ned i en gräddkanna. Båda simmade frenetiskt och försökte ta sig upp men halkade hela tiden tillbaka. Efter ett tag insåg den ena vartåt det lutade och gav upp och drunknade. Den andra bara jobbade på, envist och kanske lite aningslöst om det hopplösa i situationen. Efter ytterligare mycket simmande omvandlades plötsligt grädden till smör och musen kunde klättra upp ur kannan!" Lennart avslutade med att säga att Torgny och han bara under korta stunder hade fått njuta av att de hade "kommit upp i smöret" innan det var dags för nästa utmaning. "Det är nog så det ska vara, när man hela tiden har sikten inställt på vart man vill istället för var man är just nu!"



Om författaren:

Sharon Stone-Elander, PhD, är professor emerita. Hon kom till radiokemigruppen på Karolinska Apotekets forskningsavdelning år 1979 och var chef för denna projektgrupp från 1984 till 2010 då verksamheten överfördes till KS. Under åren 2010-2016 var hon projektchef för KS PET radiokemi vid Neuroradiologiska kliniken. År 1992 utnämndes hon till adjungerad professor och år 2011 till professor i medicinsk radiokemi vid Klinisk neurovetenskap, KI. PET-historiken har hon berättat utifrån hennes upplevelser under alla dessa år inom verksamheten och med stöd av en del av gruppens egna verksamhetsberättelser och ansökningar, intervjuer och en del nyckelpublikationer. För en djupare inblick uppmanas den intresserade att söka bland ovannämnda personers publikationer genom åren.