

Den kliniska nuklearmedicinen vid Karolinska Sjukhuset



*Hans Jacobsson, professor och
överläkare i radiologi och
nuklearmedicin*

Bakgrund

Den naturliga radioaktiviteten beskrevs av franske fysikern Henri Becquerel 1896, men först under 1940-talet kom genombrottet för den kliniska nuklearmedicinen. Det skiljer sig från radiologin som utvecklades snabbt efter att den välbekante tyske fysikern Wilhelm Conrad Röntgen beskrivit "X-strålarna" endast några månader före Becquerels rapport. George de Hevesy, ungerskfödd radiokemist, framlade 1913 sin framsynta "*tracer principle*". Den innebär att det med lämpliga radiofarmaka är möjligt att studera funktionella processer i växter, djur och människor utan att påverka dem. Det utgör basen för nuklearmedicinen och gör de Hevesy till dess fader. Orsaken till nuklearmedicinens långsamma utveckling var att naturliga radioisotoper var svårtillgängliga och föga lämpade för medicinskt bruk samt att möjligheterna till framställning av artificiella sådana länge var begränsade. Användbara metoder för avbildning av aktivitetens fördelning i kroppen saknades även under många år. Geiger-Müllerräknaren fullbordades 1928 men utgör ett instabilt instrument med låg känslighet och går knappast att utnyttja för avbildning.

Med cyklotronen, som skapades av amerikanske fysikern Ernest Lawrence på 1930-talet, och inte minst den ökande kunskapen inom radiokemi som en följd av Manhattanprojektet i USA under 1940-talets första del blev det praktiskt möjligt att framställa specifika radionuklider för syntes av radiofarmaka. Senare utnyttjades även kärnreaktorer för samma ändamål. I USA etablerades 1946 Atomic Energy Commission med uppgift att främja den fredliga användningen av radiofysiken. Vid laboratorier bl a i Oak Ridge och Los Alamos startades utveckling av radionuklider för biokemisk och medicinsk forskning. Det första allmänt använda spårämnet var [¹³¹I]-jodid vid tyreoidesjukdomar. Gammastrålningen (fotonerna) från denna radionuklid utnyttjas för diagnostik medan betastrålningen (elektronerna) har senare kommit att bli värdefull för behandling av såväl maligna som benigna tyreoidesjukdomar. Det ledde till att verksamheten initialt ofta utövades av internmedicinare varför nuklearmedicin internationellt i regel kom att bedrivas utanför radiologin trots att verksamheterna i mycket är komplementära till varandra.

Den tidiga historien i Sverige

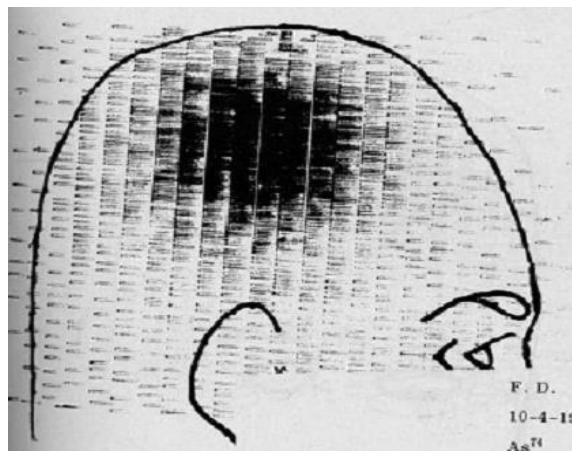
I vårt land drevs den tidiga nuklearmedicinen främst av radioterapeuter tillsammans med medicinska radiofysiker. Nuklearmedicinen utvecklades dock långsamt och har alltid haft en svag ställning i den svenska sjukvårdsorganisationen. Tänkbara förklaringar är att den medicinska radiofysiken av naturliga skäl har haft en stark ställning med en viss "konkurrenseffekt" samt den försvagning som uppdelningen av verksamheten mellan de kliniska specialiteterna radiologi, onkologi och klinisk fysiologi har medfört. Först 1997 erkändes *Nukleärmedicin* som en specialitet i Sverige. Den omfattar enbart den diagnostiska nuklearmedicinen då behandling med radioaktiva läkemedel (radionuklidterapi)

organiserades under onkologi. Tanken att stärka verksamhetens ställning genom att skapa en egen "identitet" och karriärgång med den nya specialiteten uteblev dock. Fortfarande är den diagnostiska nuklearmedicinen i praktiken organisatoriskt underordnad andra specialiteter med svårigheter att hävda dess behov och ställning inom dagens hierarkiska och tungrodda sjukvårdsorganisationer. Uppsplittringen mellan olika specialiteter är även olycklig då diagnostisk nuklearmedicin i mycket är komplementär till radiologi. Medan radiologiska undersökningar är baserade på fysikaliska egenskaper och främst ger anatomisk information avspeglar nuklearmedicinska undersökningar funktionella egenskaper. Vid undersökning av samma eller överlappande organ(system) med de båda metoderna medför därför samtidig bedömning av dem inte sällan en diagnostisk synergi.

Pionjär beträffande radionuklidterapi i vårt land var radiologen Erik Lindgren vid Serafimerlasarettet i Stockholm. I början av 1940-talet behandlade han några patienter med hematologiska sjukdomar med ^{24}Na och ^{32}P . Internmedicinaren Bengt Skanse är pionjären inom svensk diagnostisk nuklearmedicin. På initiativ av den kände hematologen Jan Waldenström började han efter en studietid i USA under slutet av 1940-talet i Uppsala utnyttja ^{131}I för diagnostik av tyreoidesjukdomar. Verksamheten fortsatte senare i Malmö.

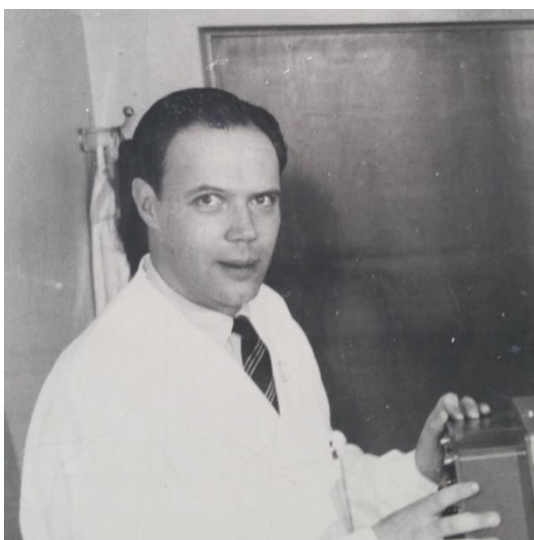
Början vid Karolinska Sjukhuset

1950 startades nuklearmedicinsk verksamhet vid Radiumhemmet. 1952 invigdes *isotoplaboratoriet* som under den driftige och unge radioterapeutens Lars-Gunnar Larssons ledning snabbt expanderade. Redan 1956 byggdes lokalerna ut. Arbetet var från början inriktat på diagnostik och terapi av tyreoidesjukdomar. Man kom att publicera arbeten i syfte att kartlägga tyreoidesfunktionen liksom att förbättra diagnostiken. För avbildning användes den *rektilineära scannern*, även betecknad *scintigraf*, som några år tidigare hade utvecklats av Benedict Cassen i Los Angeles. Utrustningen bestod av en kristalldetektor som svepte över patienten och mekaniskt var kopplad till en skrivare som avbildade aktivitetens fördelning i form av grova punkter eller små streck på ett pappersark. Även om bildkvalitén var betydligt lägre än vad som erbjöds av senare utrustningar, utgjorde det den första kliniskt användbara tekniken för kartläggning av aktivitetsfördelningen i patienten.



Rektilineär scanner (scintigraf) från omkring 1960. Den vänstra bilden visar utrustningen där detektorn som sveper över patienten hänger vertikalt. Den högra bilden visar spårämnesupptag i en hjärnförändring. De anatomiska referenserna är inritade i efterhand.

Redan under 1940-talet undersökte vid Radiumhemmet radiobiologen Arne Forsberg tillsammans med Folke Jacobsson (sedermera chef för radioterapiavdelningen vid Danderyds sjukhus) upptaget av radioaktivt fosfor (^{32}P) i tumörer både i patienter och i experimentella djursystem. Försök gjordes senare även att behandla hematologiska maligniteter med denna radionuklid. Framgångsrik blev radionuklidterapi av polycytemia vera med ^{32}P i fosfatform. Världens första benmärgsscintigrafi utfördes 1956 med kolloidalt guld (^{198}Au). Engagerad i detta var Sixten Franzén, senare känd som skapare av finnålsaspirationscytologin. Mindre framgångsrik, även vid senare försök under 1970-talet, var tumörbehandling med denna radionuklid. Försök gjordes även att behandla blåscancer med instillation av elektronstrålande yttrium (^{90}Y) och arsenik (^{76}As). Gustaf Notter, sedermera professor i Göteborg, utarbetade metoder för att destruera hypofysen genom implantation av metalliskt yttrium i form av ^{90}Y . Framför allt Cancerföreningen i Stockholm måste tillskrivas betydande delaktighet beträffande det framgångsrika arbetet under de tidiga åren då man frikostigt beviljade medel för många projekt.



Lars-Gunnar Larsson vid scintigrafen 1957. Denne var nuklearmedicinsk pionjär vid Radiumhemmet och blev sedermera professor i Umeå samt rektor för Umeå Universitet

Efter att Lars-Gunnar Larsson 1959 utnämns till professor i Umeå svarade Jerzy Einhorn för verksamheten fram till 1967 då han blev professor och chef för Radiumhemmet. Båda dessa gjorde sina avhandlingar inom tyreoidesjukdomar med inriktning på nuklearmedicinska metoder. 1959 anställdes ingenjören (sedermera överläkaren) Göran Lundell som av Einhorn lockades över till den medicinska utbildningen och i många år var viktig för verksamheten. I slutet av 1960-talet övertog Lundell ansvaret efter radioterapeuten Berta Jereb som svarat för det i ett par år. Nuklearmedicin utgör i hög grad en interdisciplinär verksamhet som utöver läkare även omfattar radiofarmaceuter/kemister, ingenjörer och radiofysiker. Som medicinska radiofysiker vid laboratoriet verkade under dessa år bl a Agnar Egmark, Gunnar Walinder och Inger Ragnhult. Egmark hade konstruerat en scintigraf som vickade kring en

axel med registrering på fotografisk film. Ragnhult konstruerade tillsammans med ingenjören Lars Jonsson 1956 världens första helkroppsscanner som kom att tillverkas av LKB Instrument AB. I arbetet med att utveckla enheten deltog även radiofysikern Lars Johansson. Med Lars-Gunnar Larsson följde Lars Jonsson till Umeå där han länge fortsatte att bidra med tekniska insatser inom nuklearmedicinen.

Den nya tiden

Den rektilineära scannern utnyttjades länge huvudsakligen för tyreoidediagnostik. Avsökningstiden var lång och bildkvaliteten begränsad varför avbildning av organ och



Göran Lundell, överläkare och ansvarig för Radiumhemmets isotopsektion under många år

vävnader utanför sköldkörteln utfördes i begränsad omfattning. Det internationella genombrottet för den moderna nuklearmedicinska diagnostiken kom i början av 1970-talet med gammakameran tillsammans "kit-systemet" för teknetiummärkning ($^{99}\text{Tc}^m$) av spårämnen baserat på $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^m$ -generatoren. Gammakameran hade utvecklats av Hal O. Anger vid Donner Laboratories i Kalifornien redan i mitten av 1950-talet. Med kontinuerlig tillgång till teknetiumgeneratoren, blev det möjligt att lokalt och med kort varsel enkelt märka spårämnen med olika avbildningsegenskaper alltefter dagens behov. Gammakameran är lämpad för den energinivå som de fotoner som $^{99}\text{Tc}^m$ avger, samt erbjuder avbildning med betydligt högre kvalitet än den tidigare scintigrafen. Teknologin har vartefter förbättrats, inte minst med tillgången till datortekniken, och gammakameran utgör tillsammans med teknetiummärkta spårämnen alltså en hörnsten i den diagnostiska nuklearmedicinen.

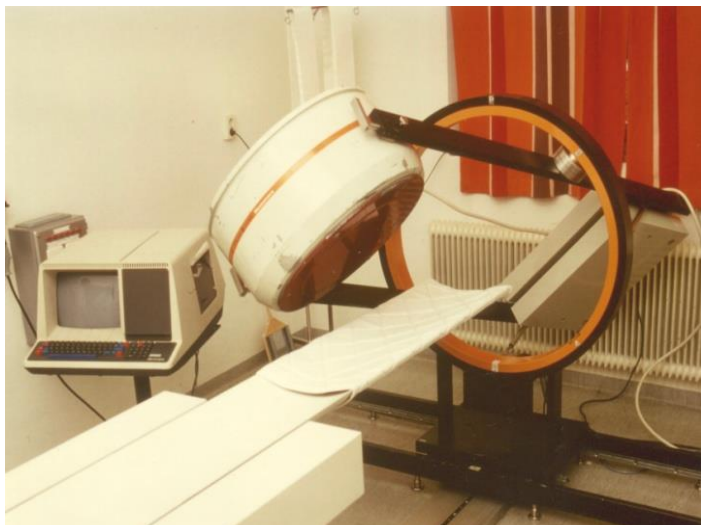
1963 presenterade det brittiska elektronikföretaget EKCO Ltd. en liten gammakamera med pinhålskollimator (*camera obscura*-principen) för avbildning av framför allt tyreoidea men även tänkt för avbildning av levern. Det blev möjligt för vår avdelning att under en veckas tid pröva utrustningen. Kameran gav goda bilder på Polaroid-foton samtidigt som verksamheten avsevärt begränsades av att man kontinuerligt måste re-kalibrera de sju fotomultiplikatorerna för att få en homogen bild. Utrustningen införskaffades aldrig men bör ha gjort avdelningen till pionjär i vårt land beträffande gammakameratekniken.

Den moderna nuklearmedicinska diagnostiken fick sitt inträde vid Radiumhemmet med hjälp av den gammakamera (av typ Nuclear Chicago) som installerades 1973 efter initiativ inte minst av Einhorn. Vid den tiden var gammakameran analog men genom stöd från Konung Gustaf V:s Jubileumsfond blev det möjligt att även anskaffa ett datorsystem för efterbearbetning av informationen. Systemet kom att bli betydelsefullt för den senare utvecklingen av SPECT-tekniken (se nedan). Under många år hade kemisten Susanna von Krusenstierna (tidigare Casseborn) uppgiften att syntetisera och utveckla radiofarmaka utanför systemet med kit-märkning. Disputationer på avhandlingar inom tyreoideaområdet gjordes av Göran Lundell, Lars-Erik Holm (sedermera generaldirektör för Strålskyddsinstitutet och därefter för Socialstyrelsen) och Per Hall (sedermera professor i strålningsepidemiologi vid Karolinska Institutet). Som avdelningsföreståndare verkade under många år Monica Carlstedt. Avdelningens benämning övergick till *Isotopsektionen* för att sedan betecknas Radiumhemmets *E-sektion* och därefter gå upp i *HHH-sektionen*. Med gammakameran breddades diagnostiken och skelettscintigrafi, njurundersökningar, leverscintigrafi och hjärnscintigrafi kom att bedrivas. Även tumördiagnostik med radionuklidmärkta antikroppar mot CEA under ledning av Britta Wahren (sedermera professor vid Statens Bakteriologiska Laboratorium, SBL), utfördes tidigt. Medan skelettscintigrafi och nuklearmedicinska njurundersökningar fortfarande utgör viktiga metoder kom leverscintigrafi och hjärnscintigrafi att senare ersättas av bättre radiologiska metoder. Leverscintigrafi var emellertid viktigt under flera år för metastasdiagnostik då den initialt kunde ersätta mera omständiga radiologiska tekniker

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Ett stort framsteg och som placerade avdelningen på världskartan utgjordes av den teknik för tomografisk undersökning med gammakamera som utvecklades av sjukhusfysikern Stig A. Larsson. Denne menade att det borde vara möjligt att utnyttja gammakameran för tomografisk avbildning på motsvarande sätt som vid röntgendatortomografi (CT). Länge hade nuklearmedicinska undersökningar utförts som plan (projicerad) avbildning vilket leder

till begränsad kontrastupplösning genom att aktiviteten på olika djup överlagras varför avvikande upptag kan förbises liksom tillförlitlig kvantitering av upptaget är föga möjligt. Ett dynamiskt utvecklingsarbete under Larssons ledning tillsammans med civilingenjörerna Ingemar Dahlqvist och Anders Israelsson samt fysikerna Per-Olof Schnell och Bertil Axelsson vidtog vid avdelningen under mitten av 1970-talet. I samarbete med företaget Nuclear Diagnostics, som under grundaren Jan Bertling företrädde företaget General Electric, kunde man 1977 presentera det första kliniskt tillämpbara systemet för nuklearmedicinsk tomografi i världen, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Larsson disputerade 1980 på tomografisystemet. Det kom snabbt att spridas internationellt och följas av liknande system. Larsson utnämndes senare till professor i nuklearmedicinsk radiofysik.



Vänster bild visar den första kliniskt använda gammakameran för tomografi (SPECT) utvecklad vid avdelningen för sjukhusfysik av professor Stig A. Larsson (höger bild).

SPECT erbjuder möjlighet för absolutkvantitering av spårämnesupptag i olika vävnader och organ. Tillsammans med andra uppslag ledde det till att flera radiofysiker därefter kunde disputeras under Larssons handledning. Avdelningen bidrog även med grundundervisningen av blivande medicinska radiofysiker samt att flera av dessa kunde utföra sina examensarbeten i denna kreativa miljö.

Organisationsförändringar

Den diagnostik som följde med den moderna gammakameran avlägsnade sig alltmera från Radiumhemmets kärnverksamhet. I början av 1980-talet delades därför isotopavdelningen i en del för tyreoida-verksamhet, som kvarstod inom Radiumhemmet med Lundell som ansvarig, samt en del som inordnades under avdelningen för diagnostisk radiologi (dåvarande centrala röntgenavdelningen). Där hade även tidigare under några år även installerats en gammakamera. Nyordningen ledde till att radiologerna Curt Lagergren (sedermera chef för centrala röntgenavdelningen) samt Nils Lindvall övertog tolkningen av undersökningarna. Vid den tiden verkade Suzanne Ivinger (tidigare Sköldell) som avdelningsföreståndare. Både Lagergren och Lindvall hade emellertid huvudansvar för andra verksamheter varför en medicinskt ansvarig för den diagnostiska nuklearmedicinen erfordrades. Det lades över på den nyligen specialistutbildade radiologen Hans Jacobsson, författaren till dessa rader, som tidigare disputerat i tumörbiologi. Kunskapsöverföring

saknades varför lärandet mycket blev problembaserat. Efter några decennier av kliniskt och vetenskapligt arbete utnämndes Jacobsson till en av landets första professorer i nuklearmedicin.

I samband med den totalrenovering av Radiumhemmet som utfördes under slutet av 1980-talet utlokaliseras den nuklearmedicinska diagnostiken under flera år till barnklinikerna som under en ombyggnadsperiod stod tomma. Som inte är ovanligt underskattades betydelsen av närhet till andra verksamheter med vilka samarbete är viktigt. Isoleringen från både patientarbete och annan bildiagnostik under dessa år ledde till att verksamheten stagnerade med sjunkande antal undersökningar. Omkring årsskiftet 1993/94 flyttade all diagnostik utanför tyreoidea till nyöppnade lokaler i direkt anslutning till centrala röntgenavdelningen i huvudbyggnaden. Samtidigt installerades nya gammakameror. Flytten medförde ett uppsving. Den kliniska verksamheten breddades och uppdaterades i takt med den internationella utvecklingen samtidigt som arbetssättet integrerades med radiologins, med samma arkiv och demonstration vid röntgenronder. Den nära kontakten med den breda kompetensen vid den radiologiska avdelningen liksom med de olika kliniska företrädarna ledde till att man i patientarbetet vartefter tillägnade sig värdet av nuklearmedicinska metoder. Man var tidigt ute med att använda metajodbensylguanidin (MIBG), först märkt med ^{131}I och därefter med ^{123}I för diagnostik vid paragangliom, feokromocytom och neuroblastom. Spårämnet liknar noradrenalin och ackumuleras i sympato-adrenal vävnad. Snabbt tog man även upp en metod för paratyreoideascintigrafi som successivt modifierades och i betydande omfattning har utnyttjats av den bröst- och endokrinkirurgiska klinik som 2008 formades till en egen enhet. Radiofysikern Alejandro Sanchez-Créspeo utvecklade en teknik för regional kvantitering av lungans perfusion och ventilation med tomografisk teknik (SPECT) kliniskt tillämplig även på späda barn.

I och med återflytten av barnklinikerna från S:t Görans sjukhus i början av 2000-talet kom även ett tilltagande antal barnundersökningar att utföras. Organisationen förändrades också så att verksamheten lades under avdelningen för sjukhusfysik. Chef blev Stig Larsson fram till sin pensionering 2010 då han efterträddes av radiofysikern Cathrine Jonsson som tidigare hade disputerat under hans handledning. Läkarbemanningen utgick från centrala röntgenavdelningen (senare betecknad *Röntgenkliniken Solna*). Jacobsson behöll det medicinska ansvaret för verksamheten till sin pensionering 2014 varvid hans tidigare doktorand, radiologen Per Grybäck, övertog det. Vid den nya avdelningen har Anne-Marie Danielsson verkat som avdelningsföreståndare med kraft och kontinuitet.

År 2012 respektive 2013 ersattes två avskrivna gammakameror med nya sådana kombinerade med utrustning för samtidig datortomografi med diagnostisk kvalitet (SPECT/CT). Detta betecknas "hybrid imaging" varvid gemensam bedömning av de båda undersökningarna ofta är värdefullt. Tekniken breddar den diagnostiska kapaciteten och illustrerar sambandet mellan radiologi och diagnostisk nuklearmedicin.

Både det professionella och det fysiska närmandet mellan nuklearmedicin och radiologi under denna tid ledde till att flera radiologer kunde diskutera med nuklearmedicinska arbeten i samarbete mellan Larsson och Jacobsson samt med olika kliniska specialiteter.

Radionuklidterapi

Under 2016 delades tyreoidaeversksamheten. Handläggningen av benigna sådana sjukdomar flyttades till endokrinologiska kliniken varvid den för tyreoidediagnostik dedicerade gammakamera som införskaffats några år tidigare flyttades till KS:s huvudbyggnad. Ansvaret för maligna tyreoidaeversksamdomar låg kvar på Radiumhemmet. I och med delningen upphörde efter nästan 70 år den diagnostiska nuklearmedicinen vid Radiumhemmet. Lagen krävde dock att ansvaret för radionuklidbehandling av både benigna och maligna tyreoidaeversksamdomar med betastrålning $[^{131}\text{I}]$ -jodid låg kvar inom onkologin, dvs Radiumhemmet.

Behandling av smärtande skelettmastaser från fram för allt prostatacancer startades under mitten av 1980-talet med betastrålning $[^{89}\text{Sr}]$ -strontiumklorid (Metastron[®]). Detta ersattes senare med alfastrålning $[^{223}\text{Ra}]$ -radiumdiklorid (Xofigo[®], Alfaradin). Den radioaktiva katjonen i dessa substanser tas upp i skelettet på samma sätt som kalcium. Den grundläggande kliniska utvecklingen av $[^{223}\text{Ra}]$ -radiumdiklorid startades av professor Sten Nilsson år 2000 och preparatet har senare kommit att bli internationellt mycket framgångsrikt.

Under många år har terapi av polycytemia vera med betastrålning ^{32}P i fosfatform utgjort ett viktigt behandlingsalternativ.

Barn med neuroblastom har i samarbete mellan barnonkologin och Radiumhemmet behandlats med betastrålning $[^{131}\text{I}]$ -metajodbensylguanidin ($[^{131}\text{I}]$ -MIBG).

För radioimmunoterapi av vissa patienter med B-cellslymfom har i samarbete mellan hematologin och Radiumhemmet använts $[^{90}\text{Y}]$ -ibritumomabtiuxetan (Zevalin[®]). Det utgörs av en monoklonal antikropp märkt med betastrålning yttrium (^{90}Y) och är riktad mot den antigena determinanten CD20 som uttrycks på B-celler.

I samarbete mellan neurokirurgin och avdelningen för sjukhusfysik startades i början av 1970-talet radionuklidbehandling av kraniofaryngeom. Det är en benign, i regel cystisk tumör som påverkar synbanorna och fram för allt uppträder hos barn. Utvecklingen gjordes av den drivande neurokirurgen Erik-Olof Backlund efterträdd av neurokirurgen Tiit Rähn. Metoden innebar att man med en stereotaktiskt placerad nål deponerade betastrålning, kolloidalt ^{90}Y i cystan så att vätskeproduktionen upphävdes och cystan kunde minska. Metoden användes flitigt under många år varvid neurokirurgen blev ett världscentrum för denna behandling. I dag har detta ersatts av kirurgi eller extern radioterapi.

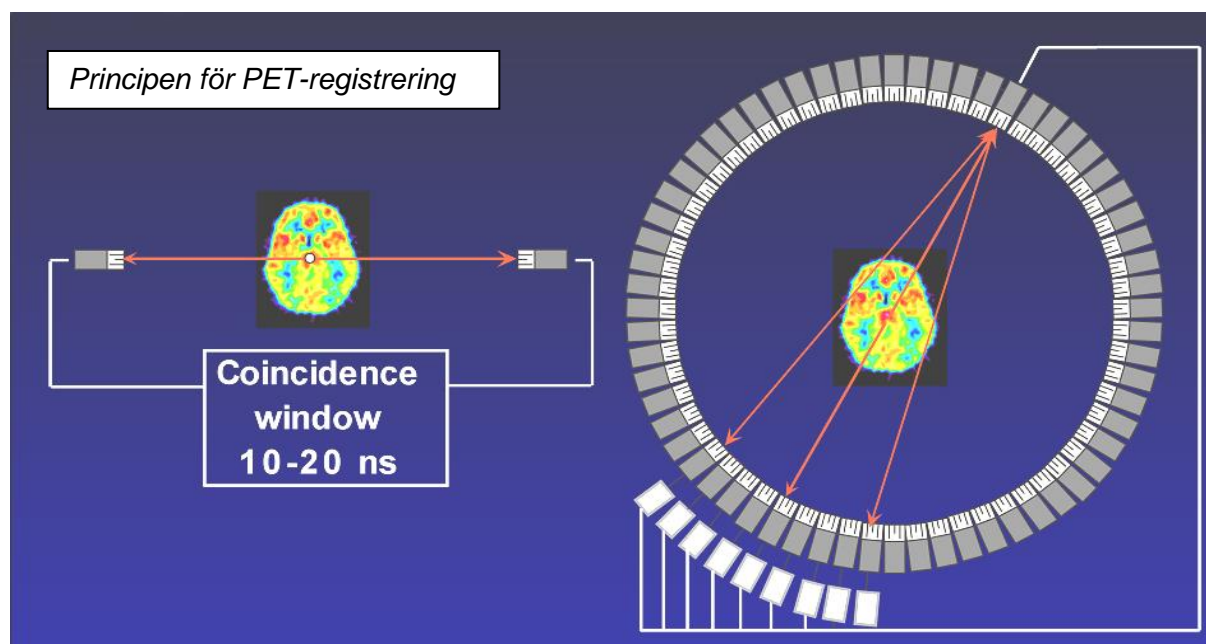
Regelverk och radiofarmaci

Nuklearmedicin bedrevs länge i vårt land under ganska "fria" former. Radioaktiva preparat var legalt ej jämställda med andra läkemedel och reglerades från och med 1961 i stället av *Isotopcirkuläret*. Det föreskrev granskning av varje projekt genom en lokal isotopkommitté. Karolinska sjukhusets isotopkommitté tillsattes 1962 och blev i vissa avseende ledande i landet. Sammansättningen var multidisciplinär och det farmaceutiska inflytandet via representation av sjukhusapoteket (vid den tiden *Militärapoteket* då man även stod för läkemedelsleveranserna till försvarsmakten) var viktigt. Kommittén har senare utvidgats till en allmän strålskyddskommitté i enlighet med de regler som gäller för strålskyddsorganisationen på sjukhus. Först 1982 jämställdes radiofarmaka med andra läkemedel. Det föregicks dock av diskussion då man ansåg reglerna onödiga samt, senare också med rätta, skulle utöva en bromsande effekt på utveckling och nytänkande.

Beredningen av radiofarmaka sköttes i början lokalt vid klinikerna. I samarbete mellan avdelningen för sjukhusfysik och sjukhusapoteket inrättades 1963 en central kontroll- och beredningsverksamhet. Det ledde fram till att ett radiofarmaceutiskt laboratorium (RFL) startade 1974 där tillverkningen byggdes upp i apotekets regi under ledning av farm dr Sten-Ove Nilsson. Därifrån försörjdes hela den diagnostiska verksamheten men också forskningsprojekt med radiofarmaka. Under många år svarade receptarierna Anne-Marie Bengtsson, Birgit Garmelius, Emma Jussing och Lotta Blom för den viktiga uppgiften att erforderliga radiofarmaka var beredda i tid inför dagens undersökningsprogram vid nuklearmedicinska avdelningen. Man utförde även ex-vivomärkningar av autologa vita blodkroppar och trombocyter. Efter den nationella förändringen av apoteksverksamheten övertogs radiofarmakaberedningen 2013 av avdelningen för klinisk farmakologi.

Positronemissionstomografi (PET)

Under 1990-talets slut blev det tydligt att positronemissionstomografi (PET) representerade en viktig framtid inom nuklearmedicinen inte minst för diagnostik och terapievaluering av tumörer. PET är baserad på registrering av två samtida motstående fotoner. Metoden ger högre bildkvalitet, möjlighet till absolutkvantitering av spårämnesupptag samt tillämpning av andra och mera biologiska spårämnen än vad tidigare "konventionell" nuklearmedicinsk enkelfotonteknik medgav. På initiativ av Stig Larsson flyttades 2001 den PET-kamera som tidigare hade installerats vid neuro-PET till nuklearmedicinska avdelningen (beträffande neuro-PET se nedan). Kameran hade införskaffats med stöd från Wallenbergstiftelsen för att användas för hjärtdiagnostik. Enligt "sågen" hade en medlem i denna familj utretts för hjärtproblem i USA och därvid genomgått PET. Återkommen till Sverige erbjöds inte detta vilket donationen avsåg att ge möjlighet till. Ånyo underskattades vikten av fysisk närhet mellan komplementära verksamheter. Det betydande avståndet mellan thoraxbyggnaden, där patienterna sköttes och i övrigt utreddes, samt neurobyggnaden, där kameran var placerad, ledde till att utrustningen avsevärt underutnyttjades.



Överflyttad till sjukhusets huvudbyggnad efter donators medgivande och i direkt anslutning till centrala röntgenavdelningen med omfattande tumördiagnostik kom kameran att utnyttjas

effektivt för detta ändamål. Det blev en av landets första PET-kameror för klinisk diagnostik. Verksamheten avsåg initialt diagnostik, stadieindelning, behandlingsutvärdering samt bedömning av återfall vid tumörsjukdomar varvid spårämnet [^{18}F]-fluorodeoxyglukos (FDG) utnyttjades. Det tas upp i cellen som vanligt glykos och avbildar den sk anaeroba glykolysen som ofta är ökad i tumörer. För syntes av radiofarmaka svarade professor Sharon Stone-Elander vid laboratoriet för PET-radiokemi vid neuroklinikerna (se nedan). Trots att kameran hade begränsningar i form av lång avsökningstid och utan möjligheter till direkt anatomisk korrelation blev genomslaget betydande och även "utomlänspatienter" undersöktes.

Som nästa steg i utvecklingen kom utrustning för samtidig undersökning ("hybrid imaging") med PET och datortomografi (PET/CT). Kombination av den biologiska/funktionella information som PET erbjuder och den anatomiska information som CT medför hade visat sig inte sällan förändra stadieindelningen vid nyupptäckta tumörer. Oförtrutet arbete av Stig Larsson ledde till att landets första kliniska utrustning för undersökning med PET/CT kunde invigas 2006. Det kliniska genomslaget kom att påtagligt variera. Tekniken utnyttjades tidigt vid lungtumörer och snart kom systematisk tillämpning inom barnonkologi, hematologi samt inom gynekologisk onkologi. Vartefter tillkom även andra tumörgrupper där vårdprogram och senare införande av standardiserade vårdförlopp (SVF) påskyndade utnyttjandet av tekniken. Tilltagande användning skedde även beträffande reumatiska sjukdomar samt för infektionsdiagnostik. Man var även först i landet med en klinisk rutinmetod för somatostatinreceptorscintigrafi med PET/CT. Med ^{68}Ga -DOTA-d-Phe¹-Tyr³-octreotid (^{68}Ga -DOTA-TOC) kunde neuroendokrina tumörer (carcinoider) avbildas med högre tillförlitlighet än med tidigare nuklearmedicinska metoder. Tekniken kom att utnyttjats av bröst- och endokrinkirurgiska kliniken. Möjligheten att utnyttja kameran för kliniska PET-farmaka som utöver FDG utvecklats vid andra laboratorier begränsades dock av de klena resurser som tilldelades radiokemilaboratoriet för att etablera tillverkningsrutiner av sådana spårämnen. Läkemedelsverkets stränga krav på dokumentation för enstaka undersökning med dylika radiofarmaka där den kemiska substansen ingår i "spår mängd" var härvid även betungande.



PET/CT kamera som den ser ut 2017.

PET/CT undergick i början av 2000-talet internationellt en snabb tillväxt. För tolkning av undersökningarna erfordras kunskaper inom både nuklearmedicin och radiologi varför samtliga radiologer under specialistutbildning tjänstgjort en period vid PET/CT-utrustningen vilket har lett till att radiologi och diagnostisk nuklearmedicin

närmat sig varandra. Kameran användes i nästan tio år med

ungefär 2000 undersökningar per år vilket gjorde den till den mest utnyttjade utrustningen av detta slag i landet. 2016 ersattes den med en liknande kamera med högre bildkvalitet. Trycket på dessa undersökningar har fortsatt att öka vid det sammanslagna sjukhuset trots att en sådan utrustning även installerades vid Karolinska Huddinge 2012.

Nuklearmedicin inom neurodiagnostiken

På initiativ av den framsynte neuroradiologen Torgny Greitz, professor och chef för neuroradiologiska avdelningen, installerades där i slutet av 1960-talet en rektilineär scanner. Det skedde under viss "dragkamp" med verksamheten vid Radiumhemmet under Einhorn. Utrustningen utnyttjades för hjärnscintigrafi och liquorcirkulationsstudier. Dessa metoder var komplementära till den tidens neuroradiologiska metoder. Hjärnscintigrafi är idag en föråldrad teknik men utgjorde då ett stort framsteg. På ett enkelt sätt och med ringa besvär för patienten kunde man påvisa en skada på blod-hjärnbarriären. En sådan kan ha olika förklaringar men ett negativt utfall innebar att man kunde avföra patienter från vidare undersökning med mera omständiga och besvärande radiologiska metoder. Den rektilineära scannern ersattes under 1970-talet av en gammakamera som dock så småningom avvecklades då den erforderliga diagnostiken bättre kunde bedrivas med utvecklade radiologiska metoder. Utrustningen gjorde det möjligt för radiologen Gustaf Bergstrand att disputera på ett arbete beträffande studier av liquorcirkulationen.

Vid sidan av den kliniska diagnostiken med "konventionell" enkelfotonteknik initierades tidigt vid neuroklinikerna under Greitz och Lennart Widén, den senare professor i klinisk neurofysiologi, även PET-diagnostik. Radiofysikern Lars Eriksson bidrog härvid med betydande insatser. Av central betydelse för verksamheten var också laboratoriet för PET-radiokemi, där den tidigare apotekschefen Lars G. Nilsson utgjorde en viktig kraft, och länge drevs som en del av sjukhusapoteket. PET-verksamheten vid neuroklinikerna har framgångsrikt drivits under många decennier och främst utnyttjats för forsknings- och utvecklingsändamål. Tekniken har använts såväl för utveckling av diagnostiska PET-farmaka som för värdering av terapeutiska farmaka, båda inom centrala nervsystemet. PET har en egen verksamhetsbeskrivning på wikis författad av Sharon Stone-Elander.

Nuklearmedicin inom klinisk fysiologi

Vid avdelningen för klinisk fysiologi utarbetades under 1960-talet en icke bildgivande metod för flödesmätning i muskulatur. Efter lokal injektion av en [^{133}Xe]-xenonlösning registrerades radioaktiviteten med en detektor placerad nära depån. Eliminationshastigheten utgjorde ett mått på det lokala blodflödet. Andra icke bildgivande nuklearmedicinska tekniker bestod av blodvolymsbestämning med ^{131}I -albumin och bestämning av njurarnas glomerulära filtration (GFR) med ^{51}Cr -EDTA.

Också inom klinisk fysiologi fick den moderna nuklearmedicinen sitt inträde 1973 då en gammakamera (även av typ Nuclear Chicago) installerades vid avdelningen på thoraxklinkerna som då även organisatoriskt var skild från den fysiologiska avdelningen i huvudbyggnaden. Initiativtagare var professor Alf Holmgren, som kraftfullt drev den thoraxfysiologiska avdelningen och under de första åren även själv engagerade sig praktiskt mycket i verksamheten. Bakgrunden till anskaffningen var att man åstundade bättre möjligheter för att bedöma den regionala lungfunktionen vid planering av lungkirurgi än vad som erbjöds av lungröntgen och spirometri. Perfusionen kartlagdes medelst makroaggregerat albumin märkt med $^{99}\text{Tc}^m$ och ventilationen visualiserades med inandad [^{133}Xe]-xenon. Undersökning utfördes som plan, projicerad registrering. Lungscintigrafi kom även att omfatta akut undersökning av patienter med misstänkt lungemboli och utgjorde länge förstahandmetoden för detta ändamål. I och med utvecklingen av tekniken för spiraldatortomografi återgick senare den akuta delen av denna diagnostik till största delen till radiologin.

I takt med den internationella utvecklingen etablerades även myokardscintigrafi. Detta utfördes initialt med [^{201}Tl]-talliumklorid och som plan, projicerad registrering. Bildkvaliteten var begränsad men då avdelningen deltog i utprovningen av $^{99}\text{Tc}^m$ -sestamibi ($^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI, Cardiolite™) blev man redan i slutet av 1980-talet delaktig i myokardscintigrafi med bättre metoder där även SPECT blev rutin. Inte minst Sture Bevegård tog till sig denna teknik som han vidareutvecklade senare som chef för klinisk fysiologi vid Södersjukhuset. Efter att Lars Rydén utnämndes till professor i kardiologi 1989 vid Karolinska sjukhuset och koronarangiografi blev allmänt mera tillgängligt inträdde ett paradigmskifte med mindre fokus på myokardscintigrafi vid avdelningen. Denna diagnostik uppdaterades dock ånyo under ledning av Frédéric Bouvier som flyttade till avdelningen från Södersjukhuset i början av 2000-talet.

För kontinuiteten vid avdelningen har Dianna Bone och Flemming Larsen stått. Bone kom till avdelningen från England som medicinsk radiofysiker 1976 med uppdraget att datorisera verksamheten. Sedan dess har hon svarat för kameradriften och strålskyddet samt varit betydelsefull för forsknings- och utvecklingsarbetet. Larsen har under många år drivit den kliniska diagnostiken under en period även som chef för avdelningen.



Docent Dianna Bone, radiofysiker och under många decennier ansvarig för thoraxfysiologiska avdelningens gammakamera.



Docent Flemming Larsen, överläkare och under många år nuklearmedicinsk diagnostiker vid thoraxfysiologiska avdelningen.

Efter att ha varit utrustad med konventionella gammakameror installerades 2009 en kamera för samtidig datortomografi (SPECT/CT) av liknande slag som senare följde vid nuklearmedicinska avdelningen i huvudbyggnaden. Inför överflyttningen till NKS har denna kamera ersatts med en gammakamera dedicerad för hjärtdiagnostik och utrustad med halvledardetektorer för bättre energiupplösning och högre känslighet.

Civilingenjören Susanne Dale disputerade 1989 på en metod för gammakameratomografi i samarbete med institutionen för medicinsk teknik. Genom att rotera en kollimator med snedställda hål, sk *ektomografi*, var det möjligt att skapa tomografiska snitt. Kameran var mobil och placerad på akutmottagningen skulle det vara möjligt att bidra till diagnostiken av akut hjärtinfarkt på ett framskjutet sätt. Metoden fick dock föga kliniskt genomslag. Fysikern Mikael Persson utvecklade sedan tekniken för hjärnblodflödesundersökning. I ett brett samarbete med thoraxanestesiologin disputerade Lars-Åke Brodin, sedermera professor i medicinsk teknik vid KTH, på arbete med det sk nuklearstetoskopet. Studierna ledde till att rutinerna för sövning inför hjärtkirurgi förändrades. Thoraxradiologen Bertil

Svane disputerade 1990 på ett interdisciplinärt arbete där förändringar i koronarkärlen jämfördes med upptagsmönstret vid myokardscintigrafi. I samarbete med Dianna Bone presenterades härvid aktivitetsfördelningen i vänster hjärtkammare för första gången som ett sk. *bull's eye*, vilket idag internationellt utgör rutin. Baserat på studier med hjärtscintigrafi disputerade kardiologen Lars Grip, sedermera FoUU-direktör vid Sahlgrenska i Göteborg, 1994 på effekten av sen trombolys vid akut hjärtinfarkt.

Nuklearmedicinsk verksamhet inom hematologi

Hematologiska laboratoriet startades 1961 av den dynamiske Peter Reizenstein (prof:s namn 1988) efter en studieperiod vid Brookhaven National Laboratory i USA där han insåg värdet av nuklearmedicinska metoder. Vid Hematologiska laboratoriet bedrevs såväl undersökning av patienter som forskningsstudier. Efter att ha utnyttjat helkroppsmätaren vid radiofysiska institutionen på sjukhusområdet, byggdes på hans initiativ en särskild sådan anläggning i hematologiska laboratoriet i huvudbyggnadens kulvertplan. Lokalen togs i drift 1964 och konstruktionen representerade mycket Reizensteins kreativitet. De låga radioaktiva nivåer som mättes krävde god avskärmning av störande strålning från omgivningen. Skärmningen bestod av pansarplåt från det upphuggna pansarskeppet *Manligheten*, där den naturliga radioaktiviteten klingat av, tillsammans med en särskilt sammansatt betong där efter konsultation med geologer ballastmaterialet utgjordes av den lågstrålande bergarten *peridotit* från Hoforstrakten ("hoforsit"). Cementen skulle komma från Limhamn med betydligt lägre halt av störande strålning från ^{40}K än annan cement. Trots noggranna instruktioner inför gjutningen kontaminerades ballasten med annat mera radioaktivt material. Dessutom togs cementen inte från Limhamn utan från Vika med betydligt högre halt av radioaktivt kalium. Man trodde att "det som inte man såg inte skulle märkas", men fusket upptäcktes och ledde till att konstruktionen delvis måste bilas ned och gjutas om med rätt material. En obekräftad uppgift gör även gällande att en byggarbetare som nyligen genomgått ett spårjodsprov med [^{131}I]-jodid tömde blåsan i gjutmaterialet !



Professor Peter Reizenstein,
hematologiska laboratoriets
skapare.

Vid helkroppsmätaren bedrevs icke bildgivande nuklearmedicinsk diagnostik för bestämning av den totala halten av en viss radionuklid i kroppen. Härigenom var det möjligt att studera omsättningen av olika spårämnen. Reizensteins initiala arbeten behandlade vitamin B_{12} märkt med ^{58}Co och ^{60}Co och betraktas som banbrytande. I fortsatta omfattande arbeten kartlades järnomsättningen med ^{59}Fe . Kaliumbalansen, som påverkas vid njursvikt, undersöktes med ^{40}K bl a i samarbete med njurmedicin. Omsättningen av röda blodkroppar studerades efter märkning med ^{51}Cr . Tidigt gjordes även studier av kalciumomsättningen med ^{47}Ca . Efter kärnkraftsolyckan i Tjernoby 1986 undersöktes personer som vistats i dess närhet med avseende på halten av jod (^{131}I) och cesium (^{134}Cs och ^{137}Cs). Ingenjören Krister Forsberg drev en metod att med en handhållen detektor diagnosticera djup ventrombos efter injektion av ^{125}I -fibrinogen. Detta måste dock avbrytas i början av 1980-talet då spårämnet inte

kunde garanteras vara fritt från HIV. Under många år verkade vid laboratoriet fysikern Björn Carlmark samt ingenjören Marianne Ekman. Som biträdande chef för laboratoriet verkade

Robert Hast, sedermera professor. Under dessa år disputerade vid laboratoriet flera läkare liksom utländska gästforskare. Verksamheten var dock mycket knuten till Reizensteins mångfacetterade kapacitet och upphörde efter hans för tidiga bortgång 1993. Efter det revs helkroppslaboratoriet. De unika, stadiga väggarna sågades sönder i delar och avlägsnades bit för bit. Senare avvecklades även helkroppsmätaren i Strålskyddsinstitutets tidigare lokaler på sjukhusområdet. Detta ledde till att man tappade möjlighet till mätning av den totala mängden av en viss radionuklid hos en patient eller en försöksperson.

Som primärkällor har utöver författarens egna erfarenheter och minnen tjänat docent Gustaf Bergstrand, docent Dianna Bone, omvårdnadschef Anne-Marie Danielsson, receptarie Birgit Garmelius, docent Arne Grepe, Radiumhemmets historiker Evi Gustavson-Kadaka, professor Robert Hast, docent Tomas Jogestrand, sjukhusfysiker Lars Johansson, docent Hans Johnsson, docent Claes Karlsson, docent Flemming Larsen, docent Göran Lundell, professor Sten Nilsson, sjukgymnast Ulla Oxelbeck, professor Hans Ringertz, docent Tiit Rähn, sjukhusfysiker Per-Olof Schnell, professor Leif Stenke, professor Sharon Stone-Elander samt docent Bertil Svane. Dessa tackas för värdefull hjälp.

Indirekta källor har utgjorts av Sten Carlssons skrift *Några glimtar ur nuklearmedicinens historia*, Bo Lindells böcker *Damokles svärd* och *Herkules storverk*, Rune Walstams minnesskrift *Hänt – men kanske mindre känt – om strålbehandling*, jubileumsskriften *The first fifty years. Radiumhemmet 1910-1937 and King Gustaf V Jubilee Clinic 1938-1960* samt jubileumsskriften *Cancerföreningen i Stockholm 100 år * Radiumhemmet 100 år*.