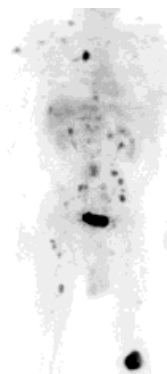


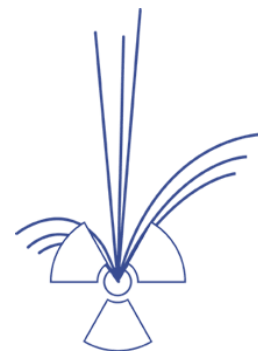
NUKLEÄRMEDICINSK HISTORIA

av sjukhusfysiker Sten Carlsson, Uddevalla

- 1, Inledning
2. Fysiken
3. de Hevesy
4. Början i Sverige
5. Radiofarmaka
6. Utrustning
7. Metoder
8. Vetenskapliga föreningar
9. Verksamheten i Uddevalla
10. Referenser



Bilden visar en helkroppstomografi utförd med en PET-kamera. Det radioaktiva läkemedlet är F-18 FDG och de multipla upptagen är från multipla metastaser. Bilden representerar dagens frontlinje i nukleärmedicinen



www.radiofysik.org

Inledning

Nuklearmedicin innebär användning av radioaktiva spårämnen för kartläggning av global och regional funktion, blodflöde, metabolism eller morfologi hos ett organ. Av historiska skäl faller emellertid även terapi med öppna radioaktiva strålkällor under samma beteckning. Hit hör då behandling av sköldkörteln med radioaktivt jod och smärtbehandling vid skelettmetastaser med radioaktivt strontium m.fl. metoder. Nuklearmedicin beskrivs ibland som en triangel med det radioaktiva spårämnet, mätinstrumentet och det diagnostiska problemet i de tre hörnen och med patienten i centrum.

Det radioaktiva spårämnet (radioaktivt läkemedel) tillförs patienten genom en intravenös injektion, förtäring eller inandning

beroende på vilket organ eller vilken funktion man önskar undersöka. Upptaget eller omsättningen av spårämnet undersöks numera företrädesvis med en gammakamera och är i allmänhet ett mått på organfunktion, blodflöde e.dyl. De vanligaste undersökningarna inkluderar skelettscintigrafi för att upptäcka skelettmetastaser, lungscintigrafi för diagnostik av lungemboli, njurfunktionsundersökningar av flera slag, tyreoidescintigrafi för diagnostik av adenom m.m. samt hjärtscintigrafi för diagnostik av arbetsutlöst ischemi.

Från att ursprungligen ha varit en exklusiv diagnostisk verksamhet finns numera nuklearmedicinska avdelningar på alla större sjukhus i alla landsting i Sverige. Totalt finns det 38 nuklearmedicinska avdelningar som tillsammans utför ca. 120 000 undersökningar per år. Organisatoriskt faller verksamheten inom radiologi, klinisk fysiologi, onkologi, klinisk kemi eller sjukhusfysik. Det är typiskt för nuklearmedicinen och säkert också dess styrka att den omkring sig samlar personer med mycket olika bakgrund: läkare med olika specialiteter, kemister, fysiker, apotekare, ingenjörer, laboratorieassistenter (numera även benämnda biomedicinska analytiker), sjuksköterskor och annan vårdpersonal. Detta är naturligtvis en följd av att verksamheten är mycket bred. Självklart måste någon med medicinskt ansvar svara för diagnos och terapi men här finns naturligtvis även personal som skall utföra undersökningarna och ta hand om patienten. Dessutom tillkommer personal med ansvar för beredning av de radioaktiva läkemedlen, personal som sköter service, underhåll och kvalitetskontroll av den avancerade utrustningen samt personal som övervakar patient- och personalstrålskyddet.

Den mest exklusiva delen av nuklearmedicinen torde för närvarande vara positronkameraverksamheten (PET). I Sverige finns endast två anläggningar: Akademiska sjukhuset i Uppsala och Karolinska sjukhuset i Stockholm. Positronkameran är i första hand att betrakta som ett forskningsinstrument även om de kliniska applikationerna får ökat utrymme. Jag hörde en gång Henry Wagner, den amerikanska nuklearmedicinens nestor, säga att PET-verksamheten har inneburit en revolution i vår kunskap om hjärnans funktion. Dessutom är den ett ovärderligt hjälpmedel i forskning kring omsättningen av olika läkemedel.

Uttalandet rörande positronkameran gäller naturligtvis i minst lika hög grad användningen av radioaktiva spårämnen i vidsträckt bemärkelse. Från de första trevande försöken är radioaktiva spårämnen idag ett självklart hjälpmedel i biologisk och medicinsk grundforskning och har varit av avgörande betydelse för vår nuvarande kunskap om kroppens funktion. Ur den rena spårämnesanvändningen har sedan nuklearmedicinen utvecklats som en gren och radioimmunanalysen (RIA) som en annan.

Avsikten med denna framställning är att ge en historisk tillbakablick på nuklearmedicinens utveckling från trevande spårämnesförsök till en väletablerad diagnostisk verksamhet. Framställningen har kanske fått en viss mätteknisk och fysikalisk slagsida dels med anledning av min egen bakgrund och dels med anledning att det hela startar med utvecklingen inom dessa områden. När jag försökt sätta mig in i den tidiga verksamheten i Sverige blir jag djupt imponerad av de stora och banbrytande insatser som gjordes från många håll. I min framställning finns flera personer nämnda och om någon saknas betyder inte att hans eller hennes insatser saknar betydelse utan snarare på min egen okunskap.



Det startade med fysiken

Medan man för röntgendiagnostiken nästan på klockslaget kan fastlägga starten är den lite mer flytande för nuklearmedicinen, vilket i framtiden kan komma att ge flera tillfällen till 100-års-jubiléer. En sak kan vi emellertid säga och

det är att den rimligen inte fanns före den 1 mars 1896, radioaktivitetens födelsedag. Det var då den franske fysikern Henri Becquerel gjorde sina märkliga observationer av "En osynlig strålning emitterad av fosforescerande material (Sur les radiations invisibles émises par les corps phosphorescents)".

Becquerel var den tredje fysikern i rakt nedstigande led i sin släkt som beträdde fysikprofessuren vid Musée d'Histoire Naturelle i Paris. Liksom sin far och farfar var han expert på fosforescens och fluorescens, i hans fall huvudsakligen från uransalter. Han hörde talas om Röntgens X-strålar vid ett sammanträde i franska vetenskapsakademien 20 januari 1896 och fick då uppfattningen att röntgenstrålarna härstammade från den punkt i urladdningsröret som fluorescerade när det träffades av katodstrålarna. Det gav honom idén att pröva andra fluorescerande ämnen och se om även de gav ifrån sig röntgenstrålar. I ett meddelande till vetenskapsakademien 24 februari 1896 redogjorde Becquerel för en serie försök i syfte att visa att ett fosforescerande ämne (kaliumuranylsulfat) efter exponering för direkt solljus sänder ut strålning som tränger igenom svart papper och dessutom svärtar en fotografisk plåt [12]. Det råder knappast någon tvekan om att Becquerel här kopplar samman denna genomträngande strålning med just fosforescensfenomenet. Han försöker fortsätta sina experiment mellan 26 februari och 1 mars men kommer ingen vart eftersom det är mulet väder och någon kraftig fluorescens är inte att vänta om inte preparatet kan exponeras för direkt solljus. Lite besviken framkallar han emellertid sina fotografiska plåtar den 1 mars och finner då till sin häpnad att svärtningen är lika kraftig som om uransaltet hade exponerats för solljus. I meddelande till vetenskapsakademien 2 mars [13] skriver han bl.a:

"Jag måste särskilt framhålla följande faktum som förefaller mig mycket viktigt och helt utanför området för de fenomen man skulle vänta sig att observera. Samma kristallinska skikt placerat mot en fotografisk plåt under samma förhållande (som vid tidigare försök), avskilt med samma skärmning (svart papper) men skyddad mot excitation av infallande solstrålning och förvarad i mörker producerar likväl samma fotografiska effekt".

Becquerels upptäckt inspirerade flera forskare. Makarna Marie och Pierre Curie döpte fenomenet till radioaktivitet och de försökte renframställa det strålande ämnet. I detta arbete upptäckte de två nya grundämnen: polonium och radium. Ernest Rutherford, verksam vid Cavendishlaboratoriet i Cambridge och sedermera, efter utflykter till Montreal och Manchester, även föreståndare för laboratoriet, kom att under många år målmedvetet dissekera atomen. Han undersökte de strålar som utsänds från uran och torium och gav namn åt två av dem: "Det finns åtminstone två sorters strålning - en lättuppfångad som vi för enkelhetens skull kallar alfa-strålning och en annan mer genomträngande som vi kallar beta-strålning". Han kunde visa att alfa-partikeln var identisk med en heliumkärna och att beta-partikeln var en energirik elektron. Tillsammans med F.Soddy undersökte han det spontana sönderfallets tidsförlopp, definierade begreppet halveringstid och kartlade omvandlingen av ett grundämne till ett annat grundämne eller fysiskt avvikande former av samma grundämne - isotoper som Soddy senare kom att kalla dem. Rutherford med medarbetare (han handledde inte mindre än 11 blivande nobelpristagare) kunde ur sina experiment även dra slutsatsen att atomens massa var koncentrerad i en kärna med elektroner i banor runt densamma, en modell som kom att utgöra grunden för den danske fysikern Niels Bohrs atomteori.

Vi befinner oss början av 1900-talet i en otroligt dynamisk period för fysiken. Den ryskfödde fysikern G.Gamow har skrivit en populär framställning om denna tid med titeln 'Trettio år som skakade fysiken'. Det är nu som den moderna fysiken tar form genom två revolutionerade teorier: relativitetsteorin och kvantteorin. Den första skapades av i huvudsak en enda man: Albert Einstein, medan den andra tillkom genom insatser från flera vetenskapsmän med Max Planck som den förste i raden. Man fick mer och mer klart för sig hur atomen och atomkärnan var uppbyggd, mekanismerna bakom det radioaktiva sönderfallet etc. Man förutsade neutronen som en komponent i atomkärnan och J.Chadwick kunde experimentellt påvisa den 1932.

Neutronen missades med en hårsman av makarna F.Joliot och I.Curie som försökte utreda vad den s.k. berylliumstrålningen var, d.v.s. den strålning som erhålles om beryllium bestrålas med alfa-partiklar. De kunde inte frigöra sig från tanken att det rörde sig om gammastrålning, men vi vet nu att det var neutroner de observerade. Makarna Joliot-Curie kom emellertid ändå att gå till strålningsfysikens historia genom sin upptäckt av den inducerade radioaktiviteten. De gjorde ett försök i syfte att förklara varför aluminium som bestrålades med alfa-partiklar ibland gav ifrån sig en proton och ibland en neutron och en positron (en partikel som hade upptäckts i kosmisk strålning av amerikanen Carl Anderson, 1932). De sänkte alfa-partiklarnas energi genom att successivt avlägsna strålkällan från aluminiumfolien och registrerade samtidigt neutronerna med ett mätinstrument. Vid ett visst avstånd borde inte alfa-partiklarna nå fram till folien och således utslaget på mätinstrumentet gå ned till noll. Så sker emellertid inte utan instrumentet ger fortfarande ett utslag som avtar till hälften på ca. 3 min. De tolkade det som ett radioaktivt sönderfall och räknade ut att det måste röra sig om en isotop av fosfor (^{30}P), vilket de också visade genom kemisk separation. Upptäckten rapporterades till Comptes Rendus 16 januari 1934 och i ett brev till Nature 4 dagar senare. 'Dessa experiment ger det första kemiska beviset för artificiell kärnomvandling' skrev de stolt som avslutning [25, 53].

Det är ju en lycklig slump att de inte utförde försöket genom att successivt öka alfa-partiklarnas energi, då hade de missat även denna upptäckt.



Figur 1: Professorn i fysik Henri Becquerel som 1 mars 1896 upptäckte den naturliga radioaktiviteten.



Figur 2: Maria Curie som tillsammans med sin make bl.a. upptäckte radium



Figur 3: Makarna Fredrique Joliot & Irene Curie som 1934 skapade den första artificiella radionukliden.



George de Hevesy och de första spårämnesförsöken

Möjligheten att framställa radioaktiva ämnen var något som den ungerskfödde kemisten George de Hevesy hade väntat på. Han hade med början 1911 arbetat under Rutherford i Manchester och redan då fått idén att radioaktiva ämnen som är kemiskt oseparatorbara från icke-radioaktiva ämnen kunde användas som indikatorer för de senare. Han visade att det var möjligt att med hjälp av aktivitetsmätning studera kemiska processer som inte kunde studeras på annat sätt. Metoden användes 1913 av de Hevesy och F.A.Paneth för att bestämma lösligheten av blykromat i vatten [43]. Detta är det första utnyttjandet av radioaktiva spårämnen. G. de Hevesy spekulerade även i att utnyttja radioaktiva spårämnen för att studera biologiska processer men de ämnen som fanns till förfogande var alla så giftiga att sådana försök i stort sett omöjliggjordes. G. de Hevesy gjorde emellertid redan 1922 en undersökning där han iakttog hur bly suggs upp av en växt (*Vicia faba*) och fördelas i växtens olika delar [44].

G. de Hevesey kom till Niels Bohr-institutet i Köpenhamn 1935 och kom där mer och mer att intressera sig för produktion av ett radioaktivt ämne som kunde vara biologiskt intressant. Valet föll på fosfor-32 (^{32}P), en radionuklid vars produktion och egenskaper hade beskrivits tidigare av Enrico Fermi. Den radioaktiva fosforn tillfördes försöksdjur och sedan

studerade man hur ämnet fördelades och omsattes. De första resultaten publicerade han tillsammans med den danske läkaren O.Chievitz i Nature i september 1935, där man med följande svepande formulering gick emot då vedertagna uppfattningar: "Resultaten ger vid handen att benformation är en dynamisk process, benet tar kontinuerligt upp fosforatomer, vilka helt eller delvis förloras igen och ersätts av nya fosforatomer" [24].

Det praktiska problem som de Hevesy främst brottades med var tillgången till ^{32}P . Som neutronkälla begagnade man Radium-Beryllium (Ra-Be), där radiet lånades från sjukhusen i Köpenhamn. Där var det emellertid mestadels av tiden upptaget för cancerbehandling. Till Bohrs 50-årsdag gjordes en nationell insamling som gav 100.000 Dkr vilka användes till inköp av två Ra-Be-källor att användas för framställning av artificiella radionuklider, vilket förbättrade situationen högst påtagligt, men fortfarande var det endast mycket begränsade mängder man fick fram. G. de Hevesy visste att man i Berkeley kunde producera stora mängder radionuklider med hjälp av en cyklotron som konstruerats av hans gamle vän E. Lawrence. Därifrån fick han slutligen med flygpost så mycket ^{32}P han kunde önska sig. Man kan idag undra huruvida det fanns några särskilda transportbestämmelser för radioaktiva ämnen på den tiden, men å andra sidan var väl kvantiteterna som skickades endast en bråkdel av vad som nu transporteras med flyg och på våra vägar och järnvägar.

G. de Hevesy publicerade under sin vistelse i Köpenhamn 25 artiklar rörande tillämpning av radioaktiva spårämnen inom biologin utöver ett dussintal essäer om sin metod och dess tillämpningar. Han fick nobelpriset i kemi 1943. Samma år flyttade han på grund av osäkerheten i Danmark till Stockholms högskola där han fortsatte sin verksamhet. Han sysselsatte sig i Sverige med att studera metabolismen av nukleinsyror med hjälp av ^{32}P . Vid 1945 års riksstämma höll han ett föredrag med titeln 'Om konstgjorda isotoper och deras användning'. Han blev svensk medborgare 1945 och avled 1966 i en ålder av 81 år. Med all respekt för övriga inblandade torde George de Hevesy vara att betrakta som spårämnesteknikens och därmed nukleärmedicinens fader [68]. Detta erkännande finns också officiellt i den europeiska nukleärmedicinska organisationen (EANM), som delar ut en de Hevesy-medalj till förtjänta personer.



Figur 4: Den ungerskfödde kemisten Georg de Hevesy, som är att betrakta som spårämnesteknikens och sålunda nukleärmedicinens fader. Porträtt från 1960



Begynnelsen i Sverige

Användningen av artificiella radionuklider för terapi startade redan i början av 1940-talet av Erik Lindgren vid Serafimerlasarettet. Han behandlade 5 patienter med leukemi och 1 patient med polycytemia vera med ^{24}Na och ^{32}P [73]. Resultatet var inte direkt lysande men han kunde konstatera att ^{32}P gav bättre resultat än ^{24}Na i behandlingen av polycytemia vera. Radionukliderna fick han från "Herrn Professor Siegbahn aus dem Forschungsinstitut für Physik", som vid denna tidpunkt hade tillgång till en cyklotron.

Redan under (!) kriget var en del svenska vetenskapsmän över i USA för att se vad som hade hänt under åren av dåliga kontakter och tämlig isolering. Där träffade bl.a. Jan Waldenström den amerikanske fysikern Robley D. Evans som introducerade honom i spårämnestekniken. Senare skickade Waldenström sin kollega Bengt Skanse till Boston för att lära sig mer om denna teknik. Han gör här de vetenskapliga undersökningar som resulterar i en avhandling när han kommer åter till Sverige 1949 [96]. Bengt Skanse är den verkliga pionjären inom svensk diagnostisk nuklearmedicin. Han publicerade flera artiklar i ämnet och hade också redan 1949 ett föredrag på riksstämman med titeln "Om radioaktiv jod för diagnos och terapi vid tyreoidesjukdomar". Han är fader till metoden att bestämma tyreoidfunktion genom 24 timmars urinsamling, vilken kom att spridas världen över. Han flyttade från Uppsala till Malmö tillsammans med Jan Waldenström 1949/50 och fortsatte där sin verksamhet tills han tragiskt omkom i en olycka 1963. Fortfarande finns laboratoriets tillståndsbevis för verksamheten. Det utfärdades av Medicinalstyrelsen 24 oktober 1951 efter inspektion av Sven Benner, sedermera professor i radiofysik i Göteborg. Som strålskyddsexpert godkändes Kurt Lidén i Lund. Den nuklearmedicinska verksamheten i Malmö kom senare att delas mellan radioterapikliniken med Inge Gynning och kemiska centrallaboratoriet med Bertil Nosslin. En gammakamera kom också att installeras på avdelningen för klinisk fysiologi med Sven Erik Lindell.

På Radiumhemmet startade 1950 en snabbt expanderande nuklearmedicinsk verksamhet med Lars-Gunnar Larsson som primus motor. Han byggde senare också upp verksamheten i Umeå dit han flyttade som professor i onkologi 1959. I gruppen av nuklearmedicinskt engagerade personer vid Radiumhemmet publicerades flera arbeten om diagnostiska metoder just med jod och kolloidalt guld. Man gjorde också många arbeten i syfte att kartlägga tyreoidfunktion och förbättra de diagnostiska metoderna. Här kan bl.a. nämnas Jerzy Einhorn som senare kom att bli professor och föreståndare för Radiumhemmet. Han skrev 1959 sin avhandling om effekten av TSH på tyreoidfunktionen [29].

I Lund fanns sedan 1953 Ebbe Cederqvist som på initiativ av Martin Lindgren drog igång verksamheten där. Jag kan fortfarande se hur Ebbe i mitten av 1960-talet klämde tyreoidpatienten på halsen och med stor pondus sa "denna körtel väger 47 gram". Vid mer sofistikerade(?) beräkningar från scintigrammet visade det sig att han alltid hade rätt. Verksamheten i Lund kom successivt att breda ut sig först till neuroröntgen och Sten Cronqvist och sedan till klinisk fysiologi och Håkan Westling.

Även på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg var man tidigt ute med radionuklid användningen. Professor Magnus Strandqvist vid Jubileumskliniken och kärnfysikern vid Chalmers Karl-Erik Zimen talade t.ex. redan 1948 om kärnkemi och medicin vid Göteborgs läkaresällskap. M. Strandqvist skapade således mycket tidigt kontakter med olika tekniska institutioner och alla läkare vid Jubileumskliniken fick följa kursen i kärnkemi vid Chalmers. Därifrån knöts också Erik Berne till Jubileumskliniken som konsult inom isotopverksamheten. Senare kom Sven Benner som laborator i radiofysik att ytterligare utveckla verksamheten. Han kom att efterträdas av Holger Sköldbörn som med stolthet konstaterade att man anskaffade den första gammakameran i Sverige för rent kliniskt bruk till Göteborg. Detta var 1968.



Radionukliderna

Naturligtvis var det tillgången till radioaktiva ämnen som avgjorde vilken typ av försök som kunde göras samt naturligtvis även vid vilket laboratorium. Det fanns inte så många neutronkällor och cyklotroner vid denna tidpunkt. Riktigt kraftiga neutronkällor fick man inte förrän kärnreaktorerna kom igång. Tidsmässigt befinner vi oss nu i andra hälften av 1940-talet. I USA etablerades AEC (Atomic Energy Commission) med uppgift att utveckla den fredliga användningen av atomenergin. Vid de nationella laboratorerna i Oak Ridge och Los Alamos startades verksamhet att producera radionuklider för biokemisk och medicinsk forskning. Läkemedelsföretaget Abbot etablerade i mitten av 1950-talet ett radiofarmaceutiskt laboratorium i Oak Ridge för kommersiell produktion av radiofarmaka. Flera kom att följa efter men det tog några år innan leverantörerna kunde möta alla önskemål om kvantiteter och leveransdagar som passade den alltmer svällande nuklearmedicinska verksamheten.

Av speciell betydelse för verksamheten i Sverige var produktionen av radionuklider vid Harwell i England som startade 1947 med blygsamma 5 leveranser till sjukhus, vilket snabbt ökade till 2800 år 1951. Radiochemical Center i Amersham tog över produktionen 1959 [78]. Många svenska forskare och sjukhus har sedan dess fått sina radioaktiva produkter från detta företag som ännu existerar.

I Sverige startades också en inhemsk produktion av radioaktiva ämnen vid forskningsreaktorn i Studsvik i januari 1963. De kunde endast tillverka radiofarmaka som framställs genom neutronbestrålning. Andra radionuklider fick emellertid ett ökat utrymme inom nuklearmedicinen, radionuklider som framställs med hjälp av protonacceleratorer, så sortimentet var begränsat och efter mycket diskussioner lades verksamheten ner vid årsskiftet 1980/81. Idag tillgodoses vårt svenska behov av radioaktiva ämnen för nuklearmedicinsk diagnostik och terapi av högt specialiserade tillverkare i framförallt flera europeiska länder. Alla har lokal representation i Sverige.

De vanligaste radionukliderna för både diagnostik och terapi var från ursprungligen ^{32}P , ^{24}Na och ^{131}I . Fosfor och jod håller fortfarande ställningen inom radionuklidterapi, där senare flera andra radionuklider tillkommit som ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{125}I , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{198}Au m.fl. [48].

Jod-131 har genom åren spelat en mycket stor roll inom nuklearmedicinen och då inte bara inom tyreoidaområdet utan även som radionukliden i flera substanser för diagnostik. Radionukliden producerades första gången 1938 och användes nästan omedelbart på patienter. Den första rapporten kom från Berkeley, där Hamilton och Soley mätte upptaget av ^{131}I i operationspreparat från tyreoida [38]. Redan 1938 hade Hertz och medarbetare producerat ^{128}I som getts till kaniner. De fann att tyreoida hade en koncentration av radionukliden som var ca. 9 gånger högre än i levern och drog bl.a. slutsatsen att: " - - det är därför logiskt att antaga att när högre aktivitet av radionukliden blir tillgänglig så kan koncentrationsförmågan hos tyreoida bli av kliniskt och diagnostiskt värde." [45].

Den numera mest använda radionukliden är teknetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) med en halveringstid av 6 tim. Användningen av detta lite udda ämne började trevande då det presenterades som en tänkbar radionuklid för nuklearmedicinen 1962 av P. V. Harper och medarbetare vid Argonne National Laboratory i USA [41]. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ är en dotternuklid till molybden-99 (^{99}Mo), en radionuklid som kan utvinnas dels som en fissionsprodukt och dels genom neutronbestrålning av stabilt molybden. Separationen av $^{99\text{m}}\text{Tc}$ skedde ursprungligen med olika kemiska metoder och man levererade s.k. instant $^{99\text{m}}\text{Tc}$ till sjukhusen. På grund av radionuklidens korta halveringstid behövdes en leverans varje dag, vilket naturligtvis var ganska komplicerat och alltför beroende av effektiva transporter utan tidsförsening. Så småningom utvecklades teknetiumgeneratorn där ^{99}Mo sitter i en jonbytkolonn och $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kan elueras med fysiologisk koksaltlösning. Från början var detta en ganska komplicerad procedur och jag kan själv minnas från min tid som sommarvikarierande sjukhusfysiker vid nuklearmedicinska avdelningen i Lund i slutet av 1960-talet hur Yngve Naversten fick fram dagens behov av $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ur ett virrvarr av slangar och sprutor. Eluatet fördes sedan under högtidliga former till ett beredningslaboratorium för framställning av svavelkolloid m.m. Den idag mycket lätthanterliga teknetiumgeneratorn tillsammans med okomplicerade metoder för tillverkning av radiofarmaka utgör grunden till att nuklearmedicin har kunnat spridas utanför de större sjukhusen.

Ett omfattande arbete med produktion av nya radiofarmaka och kvalitetskontroll av desamma har man under åren gjort i Lund. Det har rört sig om kolloider för leverscintigrafi, streptokinas och plasmin för detektering av djup ventrombos m fl. Det är främst Bertil Persson, nuvarande professor i radiofysik i Lund, som ligger bakom detta tillsammans med Sven Erik Strand, Lennart Darte, m.fl. samt min gamle vän och kurskamrat Viktor Kempf, som numera är framgångsrik sjukhusfysiker i Östersund och dessutom en av de få jag känner som har skrivit två avhandlingar. Sören Mattsson, professor i radiofysik i Malmö, har initierat flera projekt som rör radionuklidföreningar i teknetiumgeneratorer och eluat

vilket har stor betydelse i stråldossammanhang. Han är även tillsammans med Lennart Johansson, sjukhusfysiker i Umeå, och Bertil Nosslin, den svenska nuklearmedicinens nestor, initiativtagare till den s.k. doskatalogen, som ges ut av Statens strålskyddsinstitut (SSI) och som omfattar dosberäkningar för alla radiofarmaka som används. Dessa tre har också varit djupt engagerade i samma arbete för Internationella strålskyddskommissionen (ICRP).

Framställning, kvalitetskontroll och användning av radiofarmaka står numera under noggrann kontroll av Läke medelsverket. Vi som arbetar med nuklearmedicin tyckte väl i konservativ anda att det var onödigt med dessa nya regler, det hade ju gått bra tidigare. Men vi måste väl inse att nuklearmedicinen numera är en så etablerad verksamhet att den skall omgärdas av bestämmelser på samma sätt som all annan medicinsk verksamhet; allt för patientens bästa. Den lag som gäller sedan 1 januari 1982 är resultatet av en lång och segdragen process som egentligen startade med ett brev till Socialstyrelsen från AB Atomenergi i Studsvik där man påpekade att det inte fanns några regler för de radiofarmaka som man producerade. Som resultat av detta tillsatte Socialstyrelsen en arbetsgrupp som lämnade ett betänkande 1971. Remissförfarandet resulterade i mycket kritik och övriga synpunkter varför ytterligare en arbetsgrupp tillsattes. I denna grupp fanns bl.a. Bertil Nosslin och Bert Sarby och den avgav sitt yttrande 1974 och efter ett ytterligare långdraget remissförfarande kom lagen i april 1981.

Numera får vi således endast använda godkända och registrerade radioaktiva läkemedel och några problem att få in dem i landet finns inte. Så var det inte förr och det berättas att när den första sändningen av radioaktiv fosfor kom till Göteborg och Torslanda, så vägrade tullen att lämna ut försändelsen eftersom preparatet inte fanns i deras listor. Så småningom fick man loss det genom att klassificera det som fosforgödningsmedel.

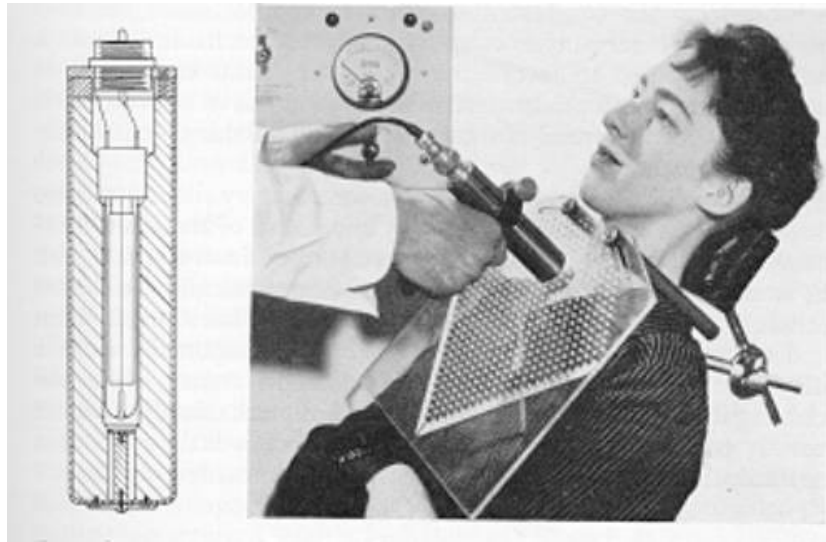
Även Statens strålskyddsinstitut (SSI) och andra myndigheter omgärdar oss med lagar och förordningar. En välkänd sådan är det s.k. isotopcirkuläret från 1961 som föreskriver en isotopkommitté på sjukhus som använder radionuklider. Bestämmelsen gäller fortfarande men kommittén har på många ställen utvidgats till en mer allmän strålskyddskommitté i enlighet med en alldeles ny författning från SSI rörande strålskyddsorganisationen på ett sjukhus. Numera ges även ett s. k. samlingstillstånd för ett landsting att bedriva nuklearmedicinsk verksamhet och som villkor för detta tillstånd finns föreskrifter rörande strålskyddsorganisation, utbildning, kvalitetssäkring m.m.



Mätutrustningen

Förutsättningen för all användning av radionuklider som spårämnen är möjligheten att detektera den joniserande strålning som utsändes. För mätningar utanför kroppen gäller det dessutom att kunna detektera den genomträngande gammastrålningen. Den detektor man hade tillgång till från början var den s.k. Geiger-räknaren, en detektor som bygger på strålningens egenskap att kunna jonisera en gas. Försök gjordes t.o.m. att med en kollimerad Geiger-räknare studera fördelningen av radioaktivt jod i sköldkörteln men eftersom känsligheten hos detektorn är mycket låg måste man ge patienten en extremt hög aktivitet, vilket knappast var försvarbart från strålskyddssynpunkt. Metodens praktiska användbarhet blev därför begränsad.

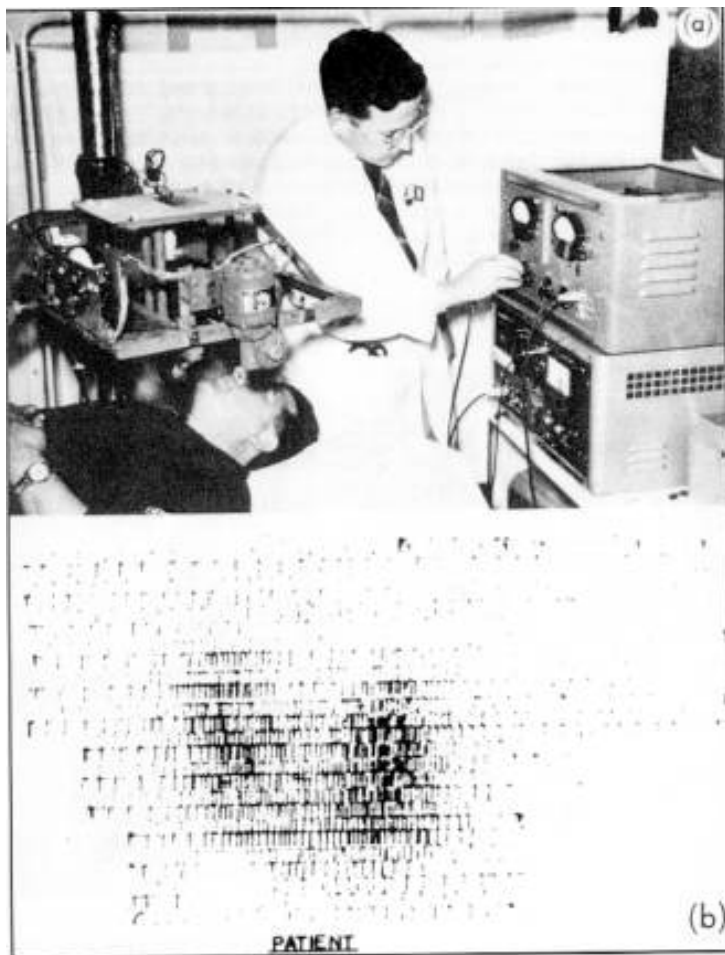
Man visste redan kring sekelskiftet att vissa kristaller utsänder ljus då de träffas av joniserande strålning. E. Rutherford använde kristaller av zinksulfid i sina studier av alfa-partikeln. Man satt i ett mörkt rum och räknade ljusblixtarna manuellt. Han hade i själva verket särskild personal som gjorde detta. Sedermera utvecklades den s.k. fotomultiplikatorn, ett ljuskänsligt elektronrör som omvandlar ljuset till en elektrisk signal. Samtidigt upptäckte man andra ämnen med scintillationsegenskaper och den första scintillationsdetektorn som användes för att studera upptaget av radioaktivt jod i sköldkörteln konstruerades av B.Cassen och medarbetare i Los Angeles [21]. De använde som detektor en kristall av calciumwolframmat till vilken en fotomultiplikator var kopplad och hade genom detta ett instrument som var 10-20 gånger känsligare än Geiger-räknaren. Med lämplig kollimering använde man även detektorn till att mäta fördelningen av radioaktivt jod i sköldkörteln genom att manuellt och i 400 punkter mäta det regionala upptaget av radionukliden. Detta tog naturligtvis timmar och var således mycket opraktiskt vilket medförde att man genast inledde ett arbete att automatisera förflyttningen av detektorn och registreringen.



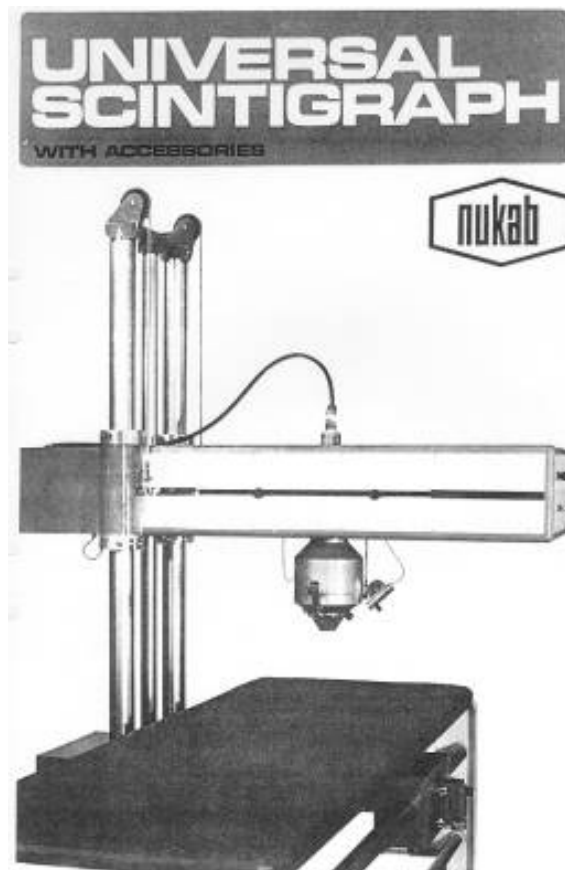
Figur 5: Exempel på manuell punktmätning över tyreoidea med hjälp av scintillationsdetektor och kollimator av plexiglas [21].

Resultatet blev scintigrafen som konstruerades av Cassen och Curtis 1950 [22]. Kårt barn har många namn och i början kallades detta instrument scintigraf, scintillograf, scintiscanner eller gammagraf. 1954 hade Nordisk förening för medicinsk radiologi sitt möte i Oslo och där presenterade för första gången Agnar Egmark, fysiker vid Serafimerlasarettet, sin scintigraf och G. Hjelmare visade tillämpningen av metoden på tyreoidea. Egmarksscintigrafen var inte en rektlinjär scanner utan vickade kring en axel och avsåkte successivt tyreoidearegionen. Registreringen skedde på fotografisk film. Erik Berne och Ulf Jonsson på NUKAB i Göteborg konstruerade en rektlinjär scintigraf som såldes över hela världen. I Sverige konstruerade vidare sjukhusfysikerna Lars Jonsson och Inger Ragnhult på initiativ av onkologen Lars-Gunnar Larsson vid Radiumhemmet en scintigraf som sedan kom att tillverkas av LKB. Detta var 1956 och världens första helkroppsscintigraf [54]. Utanför universiteten och storstäderna installerades tidigt scintigrafer i Gävle, Borås, Örebro, Karlstad, Kalmar, Växjö m.fl. Scintigrafen blev således ett vanligt mätinstrument och jag hörde själv dess sövande knattrande vid min första kontakt med nuklearmedicinen som fysikstuderande i Lund 1965. Vi gjorde ett studiebesök vid Radiofysiska centrallaboratoriet där Yngve Naversten och min blivande studiekamrat i radiofysik, Thomas Gustafsson, demonstrerade en nyansskaffad Picker-scintigraf som t.o.m. kunde producera färgbilder. Det var mycket imponerande och kanske var det här som mitt intresse för nuklearmedicinen grundlades. Mer påtaglig blev kontakten med utrustningen då jag några år senare en sommar vikarierade som laboratorieassistent och fick ansvaret att själv scintigrafera patienter. Inskolningen i denna verksamhet sköttes av personalen vid laboratoriet med Ingeborg Oberländer i spetsen. Det var en nyttig skolning som dessutom förstärktes av att Göran Bauer ibland själv övervakade hur man genomförde

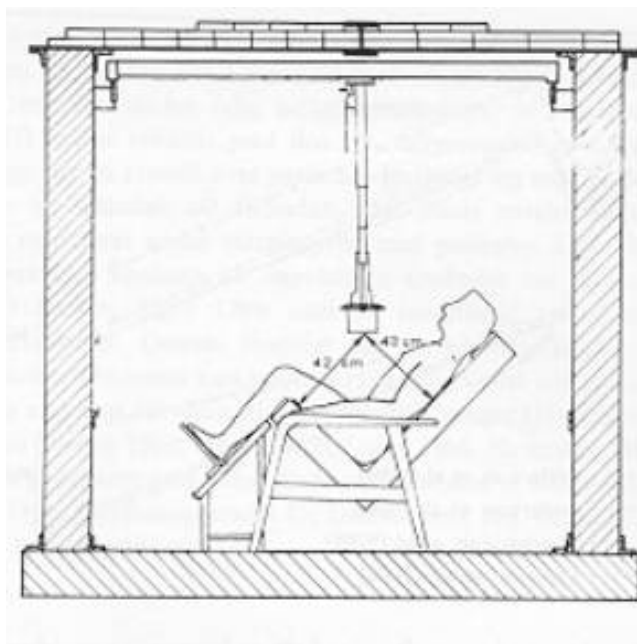
skelettscintigrafierna på hans patienter.



Figur 6: B. Cassen under arbete med den första scintigrafierna samt exempel på tyreoidescintigram [22].



Figur 8: NUKAB-scintigrafen var under många år basinstrumentet på många nuklearmedicinska avdelningar i Sverige och andra länder.



Figur 7: Helkroppsräknare som bl.a. användes av E Cederquist i sina studier av retentionen av Sr-85 och Ca-47 i patienter med skelettmetastaser [23]

av

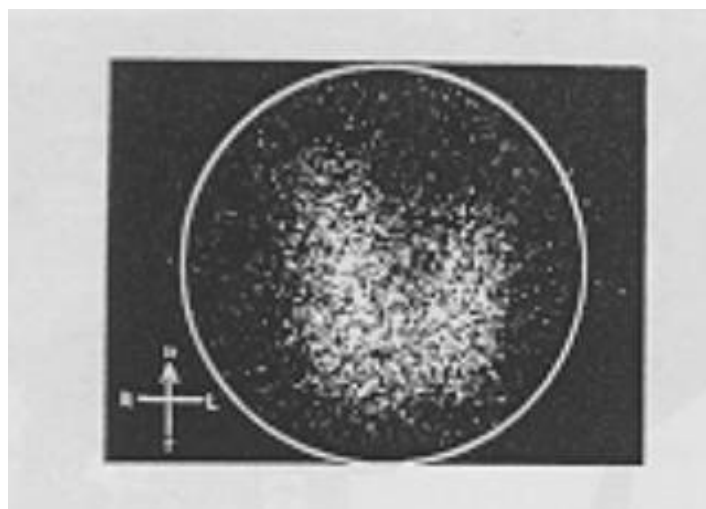
Scintigrafen var under många år basinstrumentet inom nuklearmedicinen och tillsammans med utvecklingen på radiofarmakasidan grunden till att nuklearmedicinen nu började spridas utanför universitetssjukhusen. Det fanns emellertid några nackdelar med scintigrafen som t.ex. att det tog ganska lång tid att genomföra en undersökning av stora organ som lungorna och skelettet. Långsamheten gjorde naturligtvis att det var svårt att göra undersökningar i flera projektioner och att göra dynamiska undersökningar t.ex. en njurfunktionsundersökning eller en blodflödesmätning. Dessa typer av undersökningar gjordes istället med fasta detektorer t.ex. en detektor över vardera njuren. Räknehastigheten registrerades sedan kontinuerligt på en skrivare från injektionsögonblicket och ca. 20 min framåt. De så producerade analoga renografikurvorna analyserades sedan med passare och linjal för beräkning av lämpliga funktionsparametrar.

Man insåg tidigt att det egentligen skulle vara bättre med en stor stationär detektor med positionsupplösande egenskaper. H.O. Anger konstruerade 1952 en hålkamera för gammastrålning [5]. Bilden projicerades mot en scintillationsdetektor på vars baksida man satte en fotografisk film. Anordningen fungerade men hade mycket låg känslighet. Samtidigt och oberoende av Anger konstruerade Sven Johansson, sedermera professor i kärnfysik och rektor vid Lunds universitet, tillsammans med pionjären Bengt Skanse på medicinkliniken i Malmö en liknande anordning dock med den väsentliga skillnaden att man använde en flerhålskollimator, vilket var något helt nytt [52]. Detta höjde känsligheten högst väsentligt men den var fortfarande låg och någon större praktisk användning fick aldrig dessa konstruktioner.



Figur 9: S. Johansson & B. Skanses gammakamera bestod av en flerhålskollimator och en scintillationsdetektor från vilken ljuset registrerades på en fotografisk film [52].

Genombrottet för den stationära detektorn kom 1957 då H.O. Anger presenterade prototypen till den gammakamera som fortfarande används [6]. Det han gjorde var att ersätta filmen i ovanstående konstruktion med ett antal fotomultiplikatorer och där strömmen från dessa viktas samman till att ge två signaler som anger var i detektorn scintillationshändelsen inträffade. Med lämplig kollimator kan sedan händelsen härledas till den punkt i ett organ från vilken gammastrålen kom. Genom att samla in ett visst antal scintillationshändelser bygger man upp en bild av fördelningen av det radioaktiva ämnet i organet. Med tanke på att fotomultiplikatorerna är mycket ljuskänsligare än en fotografisk film fick man nu äntligen det perfekta stationära instrumentet som skulle lösa de begränsningar scintigrafen hade.



Figur 10: Hal O Anger, uppfinnaren av gammakameran samt till höger resultatet av den första patientundersökningen med densamma. Det rör sig om en tyreoidaundersökning med I-131.

Det dröjde emellertid ganska många år innan gammakameran blev en kommersiell produkt. Den första gammakameran i Sverige anskaffade man i Lund på våren 1967. Den var av märket Nuclear Chicago och inköptes av medel som ställts till förfogande av John och Augusta Perssons stiftelse. Den kostade 185.000 kronor och det var Kurt Lidén, professor i radiofysik, som ordnade fram dessa pengar. Ingemar Larsson, numera sjukhusfysiker i Helsingborg, var den som tekniskt skötte detta underverk medan Ebbe Cederqvist försökte tolka bilderna som framställdes på polaroidfilm och således i ett mycket mindre format än vad man var van vid från scintigraferna. På medicinska riksstämman redan samma år redovisade dessa tre sina "Tekniska och kliniska erfarenheter med gammakamera". De konstaterar bl.a.: "...Vid funktionsstudier är kamerans snabbhet av värde och möjliggör en serie bildupptagningar i snabb följd.Även vid

fördelningsundersökningar för lokalisation av hjärntumörer och andra sjukliga processer har kamerans snabbhet varit av värde vid undersökning av svårt sjuka patienter och vid undersökning av samma organ i olika projektioner, vilket ökat den diagnostiska säkerheten" [61]. Dessa sanningar gäller fortfarande och kanske i ännu högre grad för naturligtvis har gammakameran kommit att utvecklas tekniskt och prestandamässigt genom åren. John Svedberg, tidigare sjukhusfysiker i Linköping, bidrog till denna utveckling genom en förbättrad pulsaritmetik för positionering av scintillationshändelsen [101]. Agne Larsson i Göteborg tog flera patent på gammakameraförbättringar.

Mycket tidigt insåg man även värdet av att låta gammakameran förflytta sig på räls för att på så sätt kunna täcka in hela kroppen i t.ex. en skelettscintigrafi. En annan infallsvinkel hade sjukhusfysikern i Örebro, Karl Johan Vikterlöf, som tillsammans med Jan Bertling och Nuclear Diagnostics AB utvecklade en metod där man istället lät patienten åka på ett rullband in mellan två kameror. Man kunde på detta sätt registrera både en frontal och en dorsal projektion samtidigt [37]. Detta var en framsynt föregångare till dagens moderna flerdetektorsystem.

Man var mycket tidigt inne på tanken att med hjälp av gammakameran kunna göra en undersökning där överlappande information kunde skiljas bort från den intressanta. Man försökte använda gammakameran på samma sätt som i den klassiska röntgentomografin. Ingemar Larsson presenterade t.ex. 1972 ett arbete rörande s.k. stereoscintigrafi [60]. Sture Lindberg och medarbetare i Göteborg undersökte den kliniska användbarheten hos ett tomografisystem med slantholekollimator och rörligt bord men fann inga fördelar jämfört med konventionell teknik [72]. Hela tiden fanns emellertid en önskan att kunna göra transversell tomografi. Denna utveckling startades redan 1963 av David Kuhl och medarbetare i USA vilket är betydligt tidigare än utvecklingen av datortomografen [58]. I Sverige bidrog Stig Larsson vid Karolinska sjukhuset till utvecklingen av ett tomografisystem och en kamera för rutinmässig användning som kom att spridas världen över. Man startade att använda den redan 1977 och kommersiellt kom den att utvecklas av General Electric under beteckningen GE 400T. Rekonstruktionsalgoritmen skrevs till en PDP 11/34 av Anders Israelsson och det hela salufördes av Nuclear Diagnostics AB [64]. Detta var egentligen det första kompletta och praktiskt användbara tomografisystemet i världen och mycket arbete gjordes på Karolinska sjukhuset i syfte att utvärdera den kliniska användningen. Numera tror jag knappast att det säljs några gammakameror som inte har tomografimöjligheter. Stig Larsson arbetar oförtrutet vidare med nya gammakamerakonstruktioner.

I Sverige har vi en gammal tradition att analysera grundläggande funktioner hos gammakameran och hur dessa påverkar möjligheterna att göra kvantitativa undersökningar. Det gäller t.ex. räkneförluster och djupbestämningar vid statiska och dynamiska undersökningar samt spridnings- och attenueringskorrektioner i tomografiska undersökningar. Det har skrivits flera avhandlingar i ämnet. Pionjär på området var Ingemar Larsson, då i Lund. Han var den förste som påvisade positioneringsproblemen vid höga räknehastigheter, vilket sedan i detalj utreddes av Sven Erik Strand. Agne Larsson i Göteborg konstruerade ett sinnrikt fotografiskt filter för analog uniformitetskorrektion [59]. Curt Pettersson, den tidigt bortgångne sjukhusfysikern i bl.a. Malmö, ägnade stor kraft i att övertyga gammakamerakonstruktörerna att bygga in linearitets- och uniformitetskorrektioner i sin utrustning, något som är standard idag. Svensk förening för radiofysik hade tidigt en grupp som skrev rekommendationer rörande testmetoder för gammakameran. Här ingick Bengt Bodfors, Lars Jonsson, Agne Larsson, Ingemar Larsson och Sören Mattsson [102]. Kvalitetssäkringsarbete pågår kontinuerligt inom både Svensk förening för nuklearmedicin och Svensk förening för radiofysik.

För att förbättra tomografin har utvecklingen gått mot kameror med två eller tre detektorer i syfte att höja känsligheten samt mot alltmer sofistikerade bildbehandlings- och rekonstruktionsalgoritmer. Från att det ursprungligen tog tiotals minuter att göra en rekonstruktion går det idag på sekunder. Detta är naturligtvis en följd av utvecklingen på datorsidan. Användningen av datorer inom nuklearmedicinen startade lite försiktigt i början av 1960-talet. Vi var tidigt framme i Sverige. Redan vid nordiska radiologkongressen 1960 talade Erik Berne "Om användningen av magnetisk dataanalysator i isotopmedicinen", vilket senare har kommit att karakteriseras som ett verkligt pionjärbete. Han utvecklade ett av de första datorsystemen för nuklearmedicin uppbyggt kring en PDP-dator. Systemet fanns i två versioner, ett för scintigrafer och ett för gammakameror. De första installerades i Örebro och på Södersjukhuset. Karl Johan Vikterlöf presenterade användningen vid Nordisk förening för medicinsk radiologi 1971 i ett föredrag med titeln: "Ett system för datoranalys av scintigrambilder" och samma år presenterade bl.a. Berndt Söderborg och Albert Kiibus ett föredrag med titeln: "Computer processing of dynamic cerebral scintillation camera studies" vid ett gammakamerasymposium i Göteborg. Jag upplevde själv datoriseringen av scintigrafer och gammakameror i Lund. Man installerade på dåvarande Radioterapikliniken en UNIVAC-dator, Thomas Gustafssons och Torgil Möllers skötebarn. Dit kunde man gå med antingen magnetband eller hålremsa från scintigrafen som lästes in i maskinen och ut kom de mest fantastiska bilder och kurvor. T. Gustafsson var mycket tidigt ute med arbeten rörande filtrering av bilder, något som aldrig slutat att fascinera mig och här finns ursprunget till min egen verksamhet rörande datoranvändningen inom nuklearmedicinen. Speciella datorer till gammakameran kom successivt i bruk. Utvecklingen på datorsidan har sedan, som alla vet, rusat iväg på ett nästan förfärande sätt. I Uddevalla installerade vi t.ex. 1979 ett Gamma-11-system med en PDP 11/34 i botten, ett mycket modernt system vid den tiden och ett system som svarade mot de krav man rimligen kunde ställa. Datorn arbetade lugnt och stilla så att Sven Eric Svensson, numera klinisk fysiolog i Karlskrona och Oman,

och jag fick gott om tid att diskutera nuklearmedicinska världsproblem medan datorn producerade renografikurvor och kammarvolymkurvor etc. Vi bytte så småningom upp oss till ett modernare system byggt kring en PDP 11/73. Plötsligt rusade tiden ifrån en, det gick nästan för fort att analysera undersökningarna och för att råda bot mot detta fick vi börja med mycket avancerade bildanalyser. Att förfiltrera en tomografisk undersökning med ett frekvensfilter kunde allt ta en halvtimme, vilket naturligtvis befrämjade tänkandet. Numera använder vi en modern arbetsstation (Hermes) så allt går sekundsnabbt och något utrymme att tänka efter existerar inte längre, i alla fall inte med datorhjälp och för närvarande kan jag inte hitta på någon typ av avancerad analys som skulle fordra långa sköna beräkningstider i dessa moderna maskiner.

Det senaste inom datorutvecklingen är nätverken i vilka olika digitala utrustningar på en och samma avdelning kopplas samman och där sedan olika avdelningar på olika sjukhus också kopplas samman. Det är onekligen en fascinerande utveckling. Det gäller emellertid att lämna prestigen hemma och verkligen anamma de nya möjligheterna till samarbete som detta innebär. Från att vara många små nuklearmedicinska avdelningar i landet kan vi tillsammans bli världens största. Tänk bara vilken fördel det skulle vara att t.ex. ha en nationell databank på normala undersökningar och alla tänkbara olika typfall för alla nuklearmedicinska metoder vi använder oss av. Visst arbete med att förverkliga detta har påbörjats både inom landet och i ett europeiskt samarbetsprojekt.



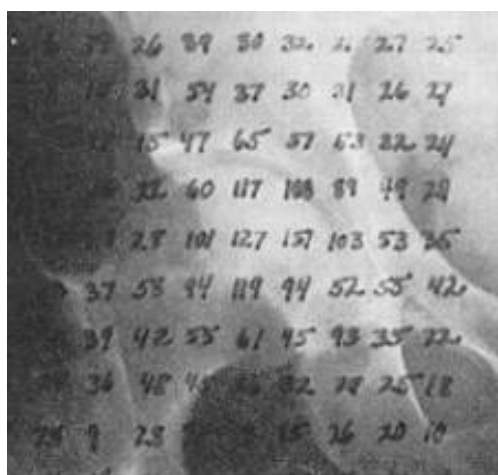
Nukleärmedicinska metoder

Man kan mycket tidigt finna sammanfattningar rörande radioaktiva spårämnen och deras användning inom biologi och medicin. Jag vill här peka på några artiklar på svenska som publicerats i Fysikersamfundets årsbok Kosmos. Redan 1940 skriver Anna Beckman en uppsats med titeln "Radioaktiva isotoper som indikatorer i biologisk forskning" och 1946 finns en uppsats av Richard Öhnell med titeln "Kärnfysik i biologi och medicin". År 1958 skriver Kurt Lidén ett bidrag i Elementa med titeln "Nyare metoder för de radioaktiva isotopernas användning" [11, 70, 112]. Den första nordiska läroboken i nuklearmedicin publicerades 1967 [86]. Andra böcker som genom åren betytt mycket i utbildningen i nuklearmedicin är Frank Low och Jan Cederlunds "Medicinska isotopmätningar", Karl Johan Vikterlöfs "Isotoplära" och Rolf Lewanders "Isotopdiagnostik med gammakameran" [69, 75, 111]. Internationellt finner man tidiga sammanfattningar i t.ex. Advances in Biological and Medical Physics vol I och II, 1948 och 1951 [1, 2]. Flera böcker med titeln "Clinical use of isotopes" publicerades i slutet av 1950-talet. 1958 kom boken "Radioisotope techniques in clinical research and diagnosis" av N. Veall och H. Vetter, en bok som kom att bli mycket spridd och något av en bibel inte minst för de första fysikerna [101]. Tidskriften "Seminars in Nuclear Medicine" ägnar ett av sina nummer 1979 åt en historisk tillbakablick [95].

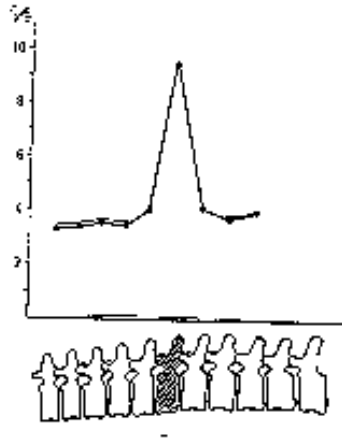
Diagnostik

Radioaktiva ämnen som ett diagnostiskt hjälpmedel var till en början naturligtvis helt bundet till de radionuklider man var istånd att framställa och de detektorer man hade tillgång till. Det låg därför nära till hands att de första metoderna baserades på provtagningar men försök till mätningar in vivo kom tidigt även med en ren beta-strålare som ^{32}P . Den första användningen på människor av denna radionuklid grundade sig på observationen att fosfor koncentrerades i snabbt växande vävnader inklusive tumörer varför det låg nära tillhands att använda ^{32}P för diagnostik av tumörer. Low-Beer och medarbetare [76] mätte ett upptag som var 25% högre än i omgivande friska vävnad i ytliga brösttumörer. Man använde sig av en Geiger-räknare och mätte på beta-strålningen. Detta gjorde att tumören inte fick ligga djupare än 5 mm för att den skulle kunna detekteras. ^{32}P användes även mycket tidigt för lokalisation av hjärntumörer i samband med operation men kunde inte användas för lokalisation före operation, återigen beroende av att ^{32}P endast utsänder beta-strålning.

Även för diagnostik av skelettsjukdomar användes ^{32}P . Tubiana och medarbetare dokumenterade höjda aktiviteter i frakturer med hjälp av bromsstrålningsmätningar [107]. Kalcium-45 (^{45}Ca) var nästa radionuklid som provades och radionukliden fick stor betydelse i kartläggningen av skelettmetabolismen. Här gjordes mycket omfattande insatser av trion Arvid Carlsson, Bertil Lindquist och Göran Bauer, samtliga blivande professorer i olika specialiteter. En bra sammanfattning av deras banbrytande insatser finner man t.ex. i publikationen "Mineral Metabolism" från 1961 [9]. Alla skrev de också sina avhandlingar inom området med Arvid Carlsson först i raden 1950 [19]. Den som främst kom att föra över de grundläggande spårämnesförsöken till patientundersökningar var Göran Bauer.



Figur 11: Upptaget av Sr-85 i höftleden i ett fall med caputnekros. Punktmätningar överlagrade en röntgenbild [86].



Figur 12: Upptag av Sr-85 i kota med metastas demonstrerad med extern mätning [35].

Ett genombrott för skelettscintigrafien var när man fick tillgång till strontium-85 (^{85}Sr), d.v.s. en skelettsökande radionuklid som utsänder gamma-strålning i samband med sönderfallet och således tillät externa mätningar. G.Bauer och B. Wendeberg använde radionukliden redan 1959 i sina studier av skelettskador [10]. Inge Gynning, Per Langeland och Sture Lindberg i Malmö använde också ^{85}Sr och externa mätningar i sina pionjärstudier av patienter med kotmetastaser från bröstcancer [35]. Samma år d.v.s. 1961 gjordes de första skelettscintigrafierna av Fleming och medarbetare [32] och man demonstrerade ett ökat upptag av ^{85}Sr i områden med ökad osteoblastaktivitet och man drog den generella slutsatsen att scintigrafi kunde vara användbart vid skelettundersökningar. Ebbe Cederqvist använde den nykonstruerade helkroppsräknaren i Lund och kunde med mycket låga aktiviteter av ^{47}Ca och ^{85}Sr göra retentionsstudier och säkert skilja mellan patienter med och utan skelettmetastaser [23]. Man var i mitten på 1960-talet fullt på det klara med att skelettscintigrafi med hög känslighet detekterade metastaser månader innan de kunde upptäckas med konventionella röntgenmetoder. Problemet med ^{85}Sr var att det var dyrt och att man av strålskyddsskäl tvingades ge ganska låg aktivitet vilket resulterade i bilder som var brusiga och hade dålig kontrast. Man försökte med andra radionuklider som $^{87\text{m}}\text{Sr}$ och ^{18}F men det egentliga genombrottet kom inte förrän 1971 då Subramanian och McAfee introducerade tekniummärkta fosfater och difosfonater som radiofarmaka för skelettscintigrafi [100]. Dessa preparat används fortfarande och skelettscintigrafien är den vanligaste nuklearmedicinska metoden som svarar för ca 30% av alla undersökningar.

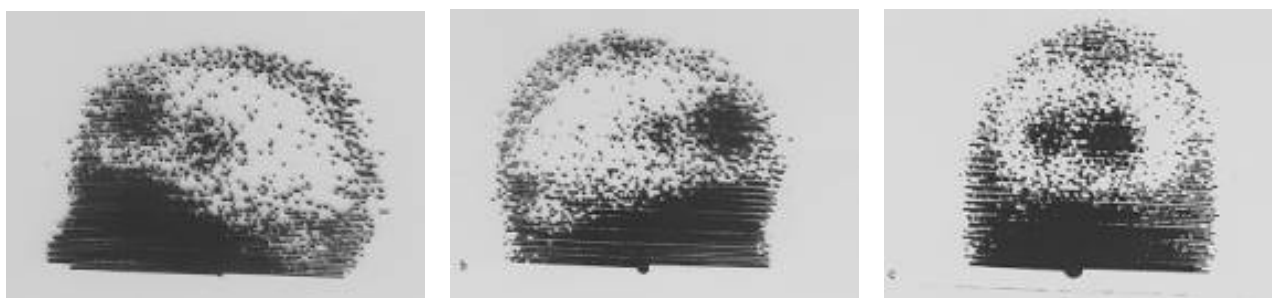


Figur 13: Skelettscintigrafi med Sr-85. Injicerad aktivitet var i allmänhet 50 μ Ci och undersökningen gjordes 1 vecka efter injektion.



Figur 14: Skelettscintigrafi med Tc99m-MDP och gammakamera.

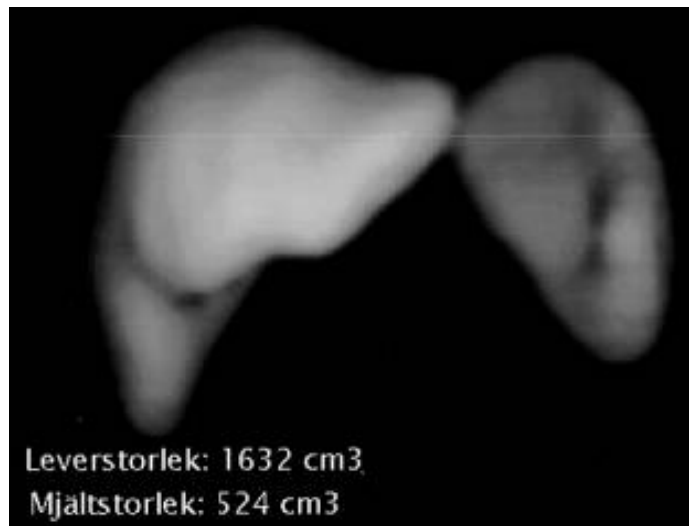
Skelettscintigrafien används främst för diagnostik av skelettmetastaser och just möjligheten att tidigt kunna diagnosticera och lokalisera tumörsjukdomar har alltid varit en utmaning för nuklearmedicinen. Som nämnts ovan gjorde man tidiga försök med ^{32}P . Allmänt kan man säga att möjligheten att lyckas ligger i att hitta någon egenskap hos en tumör som skiljer den från normala vävnader samt som följd av detta hitta ett radiofarmakon som genom ansamling i tumören avspeglar denna skillnad. Den gammastrålande radionukliden jod-131 (^{131}I) kom att utnyttjas tidigt. Sålunda kunde G.E. Moore diagnosticera och lokalisera hjärntumörer med en Geiger-räknare sedan patienten erhållit en injektion av jodmärkt DIF [81]. Samma grupp kunde senare konstatera att man fick bättre resultat med jodmärkt humant serumalbumin. I Lund gjorde Bengt Bodforss tillsammans med Tord Olin, Sten Cronqvist m.fl. noggranna studier av radiofarmaka och teknik vid hjärnscintigrafi [16]. Andra radionuklidföreningar som användes för tumördiagnostik var t.ex. ^{75}Se -metionin, ^{197}Hg -klormerodrin, ^{67}Ga -citrats och inte minst $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -perteknetat. Denna substans föreslogs av T.T. Bollinger och medarbetare 1965 som en möjlig substans för diagnostik och lokalisering av hjärntumörer [17]. Metoden fick en mycket stor utbredning och var en av de vanligaste nuklearmedicinska metoderna fram tills dess datortomografen (CT) blev allmän egendom på röntgenavdelningarna. Då dog i stort sett metoden helt.



Figur 15: Hjärnscintigrafi med Tc99m-perteknetat demonstrerande två patologiska upptag [16]

På senare år har nya radiofarmaka för tumördiagnostik utvecklats. En grupp är de s.k. monoklonala antikropparna som riktar sig mot tumörassocierade antigen. Man talar i detta sammanhang om immunoscintigrafi. Dessa substanser har blivit föremål för flera doktorsavhandlingar i Sverige både i radiofysik och olika medicinska discipliner. Det finns en del preparat tillgängliga kommersiellt för specifika applikationer. En annan grupp radiofarmaka bygger på förekomst av speciella receptorer hos en tumörcell. Den hittills mest framgångsrika substansen är ^{111}In -octreotid för diagnostik av neuroendokrina tumörer. I Sverige har man framförallt i Uppsala skaffat sig stor erfarenhet av användningen av detta preparat.

Medan man hos tumörsökande radiofarmaka vill ha ett ökat upptag kan man ju också tänka sig det motsatta d.v.s. ett minskat upptag jämfört med normal vävnad. Denna metod har flitigt använts genom åren och framförallt för leverscintigrafi. Man visste mycket tidigt att kolloider tas upp i det retikuloendoteliala systemet (RES) d.v.s. i lever, mjälte och benmärg. De första leverscintigrafierna gjordes i mitten av 1950-talet med bl.a. kolloidalt ^{198}Au [34]. I Sverige gjordes på Radiumhemmet världens första benmärgsscintigrafi 1958 [30]. Man använde också radionukliden för att i samband med s.k. superradikal mastektomi studera lymfdränaget från bröstet till axillära och parasternala lymfkörtlar [49]. Guldkolloiden kom så småningom att helt ersättas av teknetiummärkta kolloider vilka introducerades av P.V. Harper och medarbetare 1964 [42]. Under 1980-talet kom den klassiska leverscintigrafien att ersättas av ultraljud och datortomografi. Numera används kolloider främst för benmärgsscintigrafi men fortfarande förekommer tomografiska leverscintigrafier för storleksbestämning av lever och mjälte.



Figur 16: Leverscintigrafi med Tc99m-kolloid användes numera främst på frågeställningen lever- och mjältstorlek

Både leverscintigrafi och hjärnscintigrafi har haft sin glansperiod och sedan successivt ersatts med andra avbildande metoder. Ungefär samma öde har drabbat de klassiska nuklearmedicinska tyreoidaundersökningarna som i stor utsträckning har ersatts av laboratorieanalyser. Man fann mycket tidigt att radioaktiv jod ansamlas i sköldkörteln och de första rapporterna om användning av ^{131}I på människa kom från Berkeley [38, 39]. Man gjorde dels mätningar på prover av sköldkörteln som togs i samband med operation men också de första externa mätningarna. 1942 kunde Keston och medarbetare med hjälp av Geiger-räknare och autoradiografi visa på upptag av jod i en metastaserande tyreoidacancer [55]. Under de följande åren utvecklades flera diagnostiska metoder rörande tyreoidafunktionen, dels upptagstestet och dels flera hormonanalyser. I läroboken "Diagnostic isotopes" från 1959 [88] finns inte mindre än 528 referenser rörande sådana metoder o.dyl. Det torde således inte vara någon tvekan om att tyreoidaundersökningar av olika slag var nuklearmedicinens egentliga genombrott och att det var ur dess behov som de olika mätinstrumenten utvecklades. Stora bidrag till utvecklingen lämnades från Sverige och inte minst från Radiumhemmet [28, 29, 54, 62].

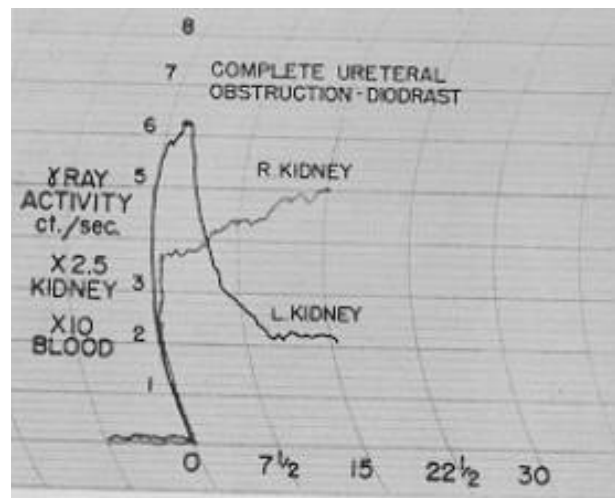
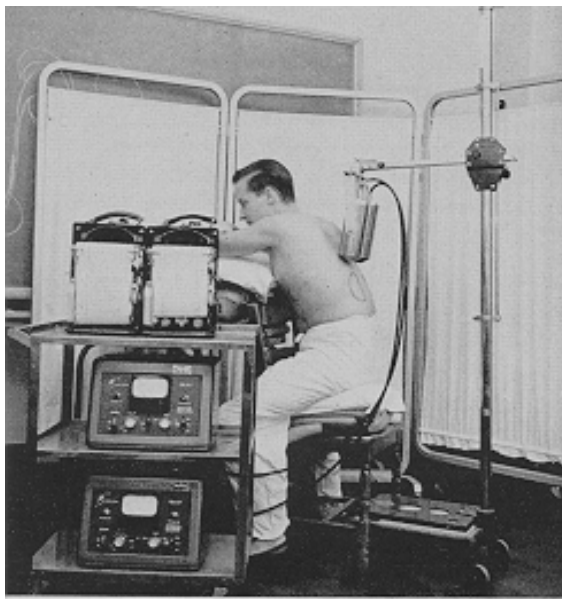


Figur 17: Tyreoidescintigrafi med I-131 var under många år den vanligaste nuklearmedicinska undersökningen. Dess behov styrde utvecklingen av utrustningen [54].

En viktig del av den tidiga nuklearmedicinen utgjorde in vitro metoderna. Hit räknas utspädningsanalyser av typ blodvolymbestämning, natrium- och kaliumanalyser, kroppens vatteninnehåll m.fl. Även kinetisk analys d.v.s. provtagning vid en eller flera tidpunkter gjordes. I denna grupp återfinns överlevnad hos röda blodkroppar, järnomsättningen, omsättningen av vitamin B12, bestämning av leverblodflödet m.fl. En del av dessa tidigt etablerade metoder används fortfarande framgångsrikt och för närvarande torde den vanligast förekommande in vitro metoden vara bestämning av njurclearance med ^{51}Cr -EDTA. Clearancebegreppet som sådant härstammar från 1920-talet medan användningen av ett radioaktivt spårämne för ändamålet kom betydligt senare. Den som har utvecklat den metod som nu används är J. Bröchner-Mortensen från Danmark [18]. Vi får emellertid inte glömma att teorin bakom att kunna göra en clearancebestämning på en enstaka injektion och utan urinmätningar har utvecklats av Bertil Nosslin [84, 85]. Han visar här prov

på matematiska kunskaper som jag önskar att många fysiker inklusive jag själv skulle besitta.

Extern bestämning av ett radioaktivt spårämnes omsättning i njurarna har sitt ursprung i mitten av 1950-talet. Då använde Taplin och medarbetare samt Winter en detektor över vardera njuren och registrerade räknehastigheten från det radioaktiva spårämnet som funktion av tiden, ett s.k. renogram [105, 110]. Det radioaktiva preparat som främst kom att användas för renografi var ^{131}I -hippuran som introducerades för separatbestämning av njurfunktionen av Nordyke och medarbetare [83]. Preparatet utsöndras via njurarna både genom glomerulusfiltration och genom tubulär sekretion. Preparatet och dess kliniska användning har noggrant utretts av Gösta Magnusson i Stockholm i hans avhandling 1962 [77]. Även andra preparat kom att provas. Torsten Denneberg i Malmö använde t.ex. natriumdiatrizoat för att värdera glomerulusfiltrationen [27]. Vid ett symposium på Riksstämman 1972 med titeln "Renografi - aktuella användningsområden" gjorde man en sammanfattning av den aktuella situationen. Mattias Aurell, numera professor i njurmedicin vid Sahlgrenska sjukhuset, sa då i sitt inledningsanförande att "renografi är en av de mest använda isotopundersökningarna. Anledningen är givetvis att renografi ger väsentlig information om njurens funktionstillstånd, såväl parenkymfunktion som njurbäcken-tömningen, och detta till låg kostnad och på ett för patienten föga belastande sätt". Detta uttalande är fortfarande giltigt även om renografierna numera i första hand utförs med gammakamera och med $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA eller $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3. Gammakamerarenografi gjordes tidigt i Lund av Ingemar Larsson, Thomas White och Per Ohlin men även på alla andra tidiga gammakameror i landet. I Uppsala gjorde Harriet Wicklund och medarbetare redan 1971 studier av gammakamerarenografins användning för bedömning av funktionen hos transplanterade njurar. Före datorernas tid ställdes man inför problemet att elektroniskt dela gammakameran i två hälften för att kunna särskilja räknehastigheterna från höger och vänster njure. Bengt Bodforss i Gävle konstruerade särskilda elektroniska fönster för att dessutom kunna få en bakgrundskurva. Numera finns mycket avancerade datorprogram för analys av en gammakamerarenografi. Förutom separatfunktionen bestäms clearance eller plasmaflöde samt transittider för preparatet genom njurarna.



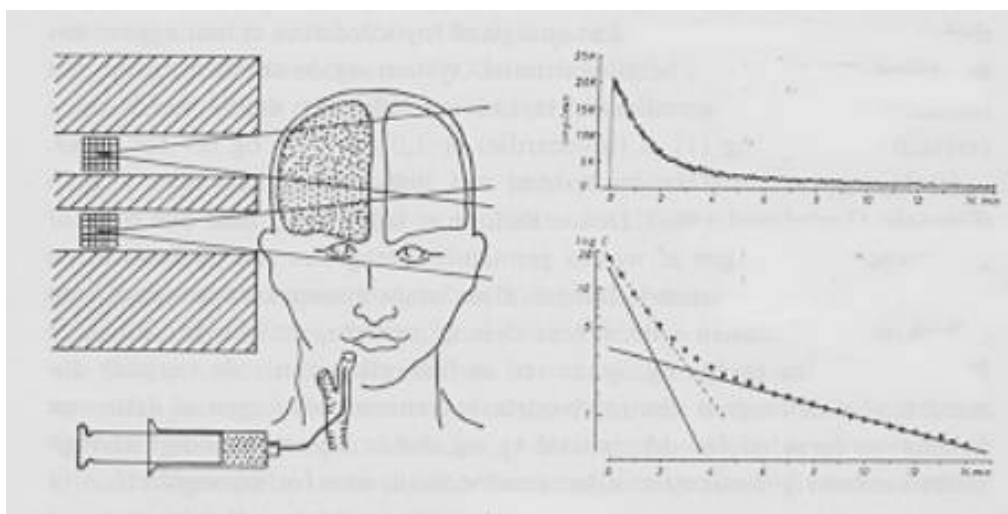
Figur 18: Mäturustning för renografi och exempel på renografikurvor [110].

En annan grupp av preparat som använts för njurundersökningar är sådana som ansamlas i njurparenkymet och där man således kan få en scintigrafisk bild av parenkymfunktionen. Det första preparatet var klormerodrin märkt med ^{197}Hg eller ^{203}Hg . Dessa preparat introducerades 1960 av McAfee och Wagner [80]. Numera används uteslutande $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA [66]. Metoden har under senaste decenniet fått sitt stora genombrott i undersökning av parenkymskada hos barn som har haft pyelonefrit och man har t.ex. både på Huddinge sjukhus och på Östra sjukhuset i Göteborg skaffat sig stor erfarenhet av denna undersökningstyp.

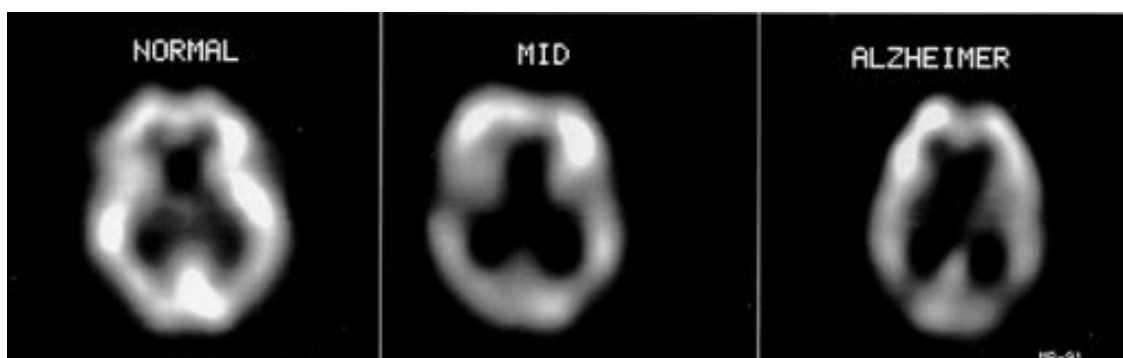
Studier av perifer cirkulation gjorde man mycket tidigt. Redan 1927 undersökte Blumgart och Weiss cirkulationstider från arm till arm. Man använde sig av ^{214}Bi och fann hos 53 normalpersoner ett medelvärde av 18 sekunder. Man gjorde även undersökningar på patienter. [15]. Detta är den första publikationen inom vad vi idag definierar som nuklearmedicin och kan således också definieras som nuklearmedicinens födelse. Om vi istället vill definiera nuklearmedicinens födelse till en tidpunkt som innebär att mera rutinmässiga metoder införs så får vi titta till när tyreoidaundersökningarna blir allmänna.

Då befinner vi oss 20 år senare d.v.s. kring 1947. Detta årtal företrädes bl.a. av Lars Jacobsson i Göteborg som föddes detta år.

Samma teknik d.v.s. injektion på ett ställe och registrering av bolusens ankomst till ett annat ställe togs även upp senare men då med ^{24}Na . Metoden var inte av något större värde men är ändå ursprunget till mer avancerade cirkulationsstudier. Främst kom man att ägna sig åt kvantitativ bestämning av muskelblodflödet. Man gav helt enkelt en injektion av ^{24}Na i den aktuella muskeln och mätte sedan eliminationshastigheten. Ett viktigt namn i detta sammanhang är S. Kety som var den förste som använde denna metod och som redde ut det hela teoretiskt [56]. Den danske fysiologen Niels Lassen vidareutvecklade tekniken bl.a. genom att använda radioaktiva ädelgaser [65]. Dessa användes också till att bestämma det regionala cerebrala blodflödet. Återigen är det N.Lassen men nu i ett fruktbart samarbete med David Ingvar i Lund [50]. Metoden har sedan genom åren utvecklats både metodologiskt och instrumentellt och har spelat en mycket stor roll i kartläggningen av hjärnans fysiologi. Någon mer frekvent diagnostisk metod blev den emellertid inte och installation av den speciella mätutrustningen kom att ske på endast ett fåtal sjukhus i Sverige. Metoden används fortfarande och är tillsammans med motsvarande PET-metoder den standard mot vilken alla nya teknetiummärkta preparat som sägs avspeglar det regionala cerebrala blodflödet jämförs.



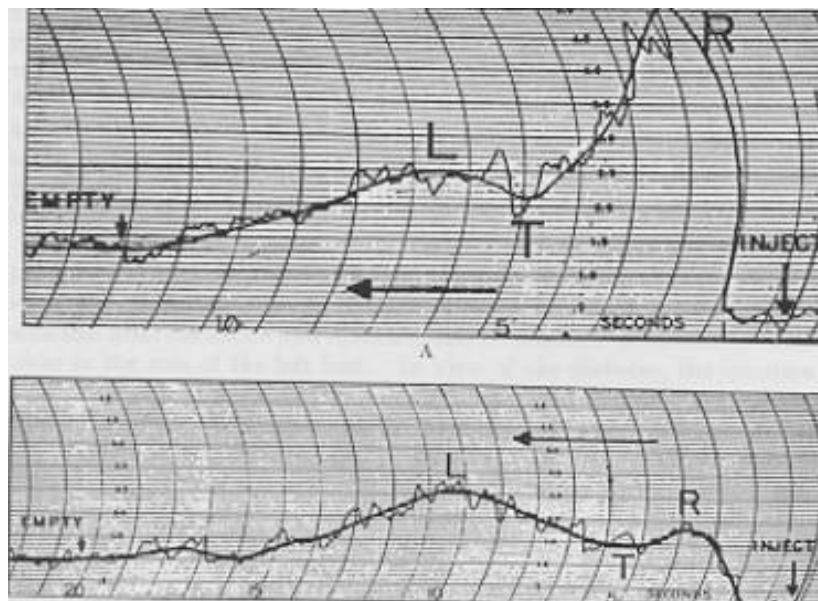
Figur 19: Genom intra-arteriell injektion av t.ex. Xe-133 och sedan mätning av utvaskningshastigheten regionalt i hjärnan erhålles ett mått på det regionala cerebrala blodflödet.



Figur 20: CBF-undersökning med Tc99m-HMPAO används mycket vid demensutredningar. Upptaget av preparatet avspeglar det regionala blodflödet.

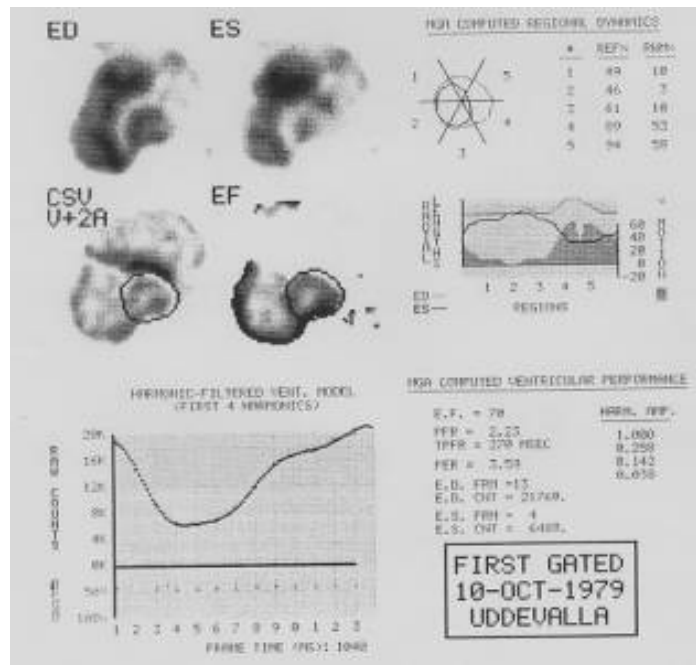
Om man önskar bedöma perfusionen eller blodflödet genom ett organ kan detta ske genom en bolusinjektion och en analys av bolusens passage genom organet. Denna metod används t.ex. vid bedömning av perfusionen av en transplanterad njure och som ett första steg i den s.k. trefas-undersökningen på frågeställningen osteomyelit. Denna typ av första-passage-undersökningar användes först i hjärtundersökningar. År 1948 gjorde Prinzmetal och medarbetare de första radiokardiografierna [90]. Man gjorde en bolusinjektion av ^{24}Na och placerade en Geiger-räknare över hjärtat och registrerade räknehastigheten med hjälp av en skrivare. Ur detta radiokardiogram kunde transittider genom lilla kretsloppet bestämmas och sättas i relation till olika sjukdomstillstånd. Senare användes denna bolusteknik också till att

bestämma hjärtats minutvolym och en mycket tidig redovisning av tekniken kommer från Sverige genom G.Nylin och H. Celander på Södersjukhuset i Stockholm [87]. Veall och medarbetare utvecklade sedan denna teknik genom att använda en extern registrering [108]. Så kallade första-passage-studier av hjärtat gör man fortfarande och den främsta indikationen är shuntbestämning. Till att börja med gjordes bedömningen visuellt från bilder som togs med hög frekvens och där man kunde observera att aktivitet stod kvar i höger kammare och i lungorna. Senare fick man möjlighet att kvantifiera shuntens storlek enligt en metod som först beskrevs av Parker och Treves 1977 [89].



Figur 21: Radiokardiografi, överst normal och underst från patient med aortainsufficiens [90].

Med hjälp av första-passage-studier av hjärtat kunde man med tillräckligt god tidsupplösning göra en bestämning av hjärtats slagvolym och ejektionsfraktion. Erik Berne och Sven Erik Lindell är något av pionjärer när de 1961 använder EKG för att trigga insamlingen av en första-passage-undersökning [14]. De är här föregångare till Strauss och medarbetare som 1971 introducerade den s.k. EKG-styrda jämviktsundersökningen [99]. I detta fall injicerar man ett radioaktivt spårämne som stannar i blodbanan och sedan låter man patientens EKG styra insamlingen så att slutresultatet blir en serie av bilder som var och en representerar olika faser i hjärtcykeln. Fördelen med denna metod är att ejektionsfraktionen kan bestämmas från räknehastigheten i vänsterkammaren och man slipper göra antaganden om kammarens geometriska form. Första gången jag själv stötte på denna undersökning var på avdelningen för klinisk fysiologi i Malmö där jag arbetade som sjukhusfysiker 1978. Det var Jan Anders Dahlström som var experten där och han kom 1982 att skriva sin avhandling i detta ämne. Jag minns att vi mycket intensivt försökte komma fram till vilken metod som skulle användas för inmärkning av de röda blodkropparna [26]. I Uddevalla kastade sig Sven Eric Svensson och jag över denna undersökningstyp 1979. Den var tekniskt utmanande för en fysiker och den hade ett klart diagnostiskt värde för en klinisk fysiolog. Det blev ett unikt och fruktbart samarbete och vi for land och rike runt för att introducera metoden även på andra sjukhus. Otaliga är de föredrag, posters och rapporter vi skrev i ämnet. Jag minns att vi redan då drömde om att ha ett pulserande hjärta svävande på bildskärmen, ett hjärta som man kunde observera från en godtycklig vinkel. Idag är detta möjligt genom att man kan göra en tomografisk EKG-styrd insamling. De EKG-styrda hjärtundersökningarna har minskat i frekvens. Studier av väggrörligheten har ersatts av ultraljudet men fortfarande är undersökningen den säkraste metoden att göra en bestämning av ejektionsfraktionen. Sedan skall vi inte glömma bort att undersökningen kan utföras i samband med ett arbetsprov.



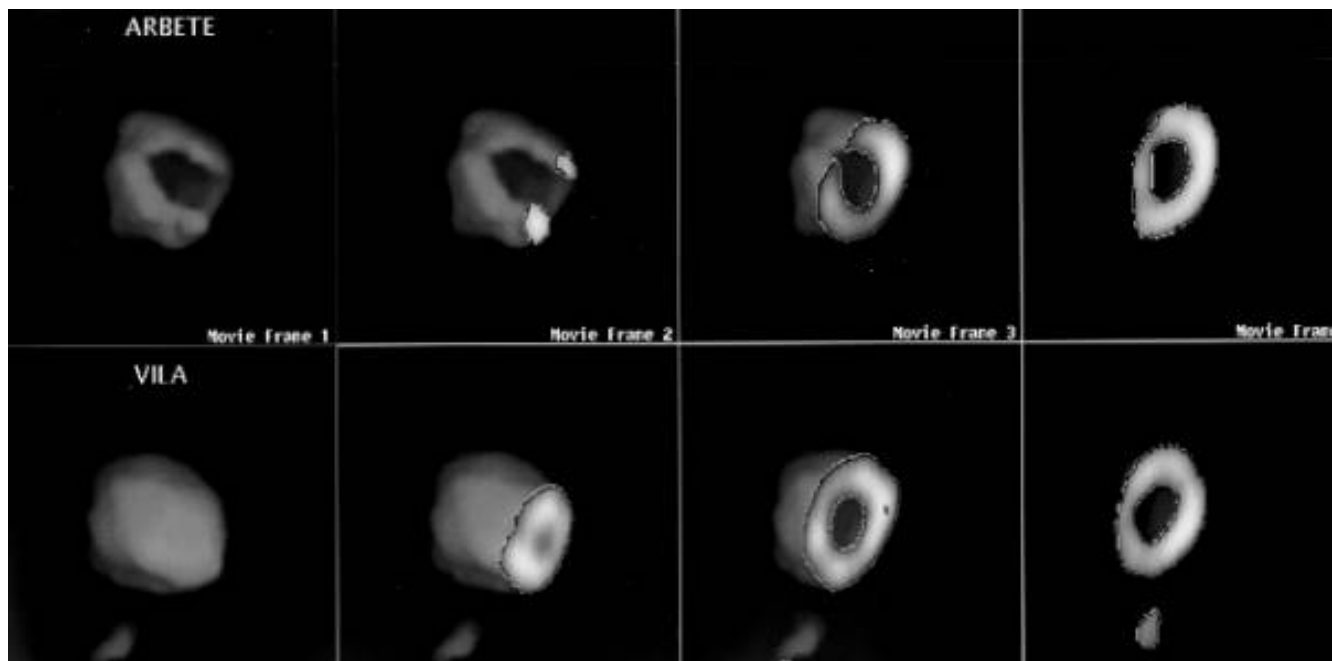
Figur 22: EKG-styrd hjärtundersökning är fortfarande den bästa metoden för bestämning av vänsterkammarens ejektionsfraktion. Bilden är den första undersökningen av detta slag i Uddevalla.

Om man allmänt vill bedöma blodflödet genom ett organ kan man utnyttja en substans med hög extraktion i det studerade organet. Om extraktionen är 100% kommer upptagshastigheten i organet eller eliminationshastigheten i blodet att vara lika med organblodflödet. Detta har utnyttjats i metoder för bedömning av leverblodflöde och plasmaflödet genom njurarna. Mekanismen bakom extraktionen kan vara mekanisk d.v.s. att man injicerar partiklar som fastnar i kapillärerna, eller fysiologisk d.v.s. organet tar aktivt och effektivt upp substansen ifråga. Ett specialfall är substanser för CBF-undersökning som ändrar kemisk form från lipofil som tränger igenom blod-hjärnbarriären till hydrofil så att de stannar i hjärncellerna. Till den första gruppen med kapillärblockad hör albuminpartiklar för lungscintigrafi och till den andra gruppen preparat för bedömning av myokardblodflödet.

Lungscintigrafi på frågeställningen lungemboli är en av de vanligaste nuklearmedicinska undersökningarna idag. Den har sitt ursprung i början av 1960-talet då Taplin och medarbetare framställde och testade ett ^{131}I -märkt makroaggregerat serumalbumin [103]. ^{131}I kom senare att ersättas av $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [104]. Det makroaggregerade serumalbuminet fastnar således i lungkapillären och ger därmed en scintigrafisk bild av det regionala blodflödet genom lungan och en emboli avspeglar sig i ett uteblivet upptag i en region. Uteblivet upptag kan emellertid ha även andra orsaker vilket medförde ett behov av att kunna göra undersökningar även av den regionala ventilationen. Den första rapporten om ventilationsscintigrafi kom 1965 [106]. I de första försöken att bestämma den regionala ventilationen fick patienten andas en aerosol. Detta är den ena tekniken som använts. Den andra har varit radiospimetri med radioaktiva ädelgaser främst ^{133}Xe . Diskussionens vågor om de olika metodernas förträfflighet har genom åren gått höga. Aerosolerna har den fördelen att det rutinmässigt är enklare att handha tekniken. Radiospimetri har fördelen av att det aldrig behöver råda någon tvekan om att det verkligen är ventilationen man undersöker. I Sverige har främst Alf Holmgren, klinisk fysiolog vid thoraxkliniken på Karolinska sjukhuset, och Sven Erik Lindell och Måns Arborelius på avdelningen för klinisk fysiologi i Malmö kommit att ägna sig åt dessa problem. Nuvarande professorn i klinisk fysiologi i Malmö, Per Wollmer, har också ägnat sig åt lungscintigrafi och då främst åt utveckling av metoder att studera lungans transportmekanismer. Numera görs perfusionsundersökningar med teknietiummärkt makroaggregerat serumalbumin och ventilationsundersökningar nästan uteslutande med teknietiummärkta aerosoler eller kolpartiklar.

Myokardscintigrafi görs främst på frågeställningen ischemisk hjärtsjukdom och tillhör de vanligaste nuklearmedicinska undersökningarna. Undersökningen utförs dels i arbete och dels i vila. Områden med dålig genombloodning avslöjar sig genom ett minskat upptag av radionukliden jämfört med normalt. Metoden har sitt ursprung 1954 då Love och medarbetare visade att myokardiet ackumulerar radioaktivt kalium och radioaktivt rubidium [74]. År 1962 gjorde Carr och medarbetare observationen att man scintigrafiskt kunde avbilda myokardiet med rubidium-86 (^{86}Rb) och cesium-131 (^{131}Cs) och att man fick ett minskat upptag i experimentellt framkallade infarkter i djurförsök [20]. Dessa tidiga resultat ledde framförallt till att man försökte finna radionuklider som var lämpligare att använda. Man provade K^{43} , ^{81}Rb och

^{129}Cs . Sven Eric Svensson visar ibland med stolthet en myokardscintigrafi gjord med ^{131}Cs och på en scintigraf i Lund kring 1973, en bild som han säkert är den ende som kan tolka. Genombrottet för myokardscintigrafien som en rutinmetod kom egentligen inte förrän tallium-201 (^{201}Tl) introducerades av Strauss och medarbetare 1975 [98]. I Sverige var man tidigt ute med talliumscintigrafier i bland annat Lund och på Karolinska sjukhuset hos Alf Holmgren. Tallium håller fortfarande ställningen som ett preparat för myokardscintigrafi, numera dock i konkurrens med ett antal teknettiummärkta substanser.



Figur 23: Myokardscintigrafi med Tl-201 utförd i arbete och i vila. Bilderna är framtagna med ett applikationsprogram i HERMES-systemet från Nuclear Diagnostics AB.

Terapi

I mars 1936 användes för första gången öppna strålkällor i terapi. Det var Hamilton och Stone i Kalifornien som gav tre patienter med leukemi radionukliden ^{24}Na . De undersökte även upptaget och utsöndringen av radionukliden hos dessa patienter [40]. Några månader senare initierade Lawrence i Berkeley den terapeutiska användningen av ^{32}P i behandling av patienter med leukemi och polycytemia vera [66]. Under följande år kommer flera rapporter om metodens användbarhet och för polycytemia vera är det fortfarande en metod som används. Som nämnts tidigare kom den första rapporten i Sverige från Erik Lindgren 1944 [73]. Lars-Gunnar Larsson använde ^{32}P i behandlingen av mycosis fungoides [63].

Radioaktiv fosfor har under åren flitigt använts inom både diagnostik och terapi. En viktig tillämpning är kolloidalt ^{32}P i behandling av pleural effusion och ascites [51]. Denna typ av intrakavitär behandling med radioaktiva kolloider kanske främst ^{198}Au har sin begynnelse 1945 [82]. Man har gjort försök med tillförsel i andra kaviteter men det är främst i thorax och bukregionen som metoden fortfarande används.

En annan terapeutisk användning av radioaktiva kolloider av ^{32}P , ^{90}Y , ^{198}Au och andra är att genomföra en synovectomi. Detta användningsområde har sitt ursprung i arbeten av Ansell och medarbetare i början av 1960-talet [7]. Resultatet av terapin är i allmänhet mycket bra med en förbättring i 50-60% av fallen [3].

I tidiga arbeten av Hahn och Lawrence avslöjades att ^{32}P metaboliseras i skelettet och speciellt i tumörvävnad [36, 37]. Därmed föddes konceptet att behandla skelettmetastaser med radionuklider. Man började på 1950-talet och pionjärarbetena gjordes av Storaasli och medarbetare och senare även av Maxfields [79, 97]. De använde ^{32}P som emellertid har nackdelen att ge en mycket hög stråldos till benmärgen. Detta ledde till att man istället började använda ^{89}Sr som gav samma smärtstillande effekt som ^{32}P men betydligt lägre bestrålning av benmärgen [31, 92]. Metoden används fortfarande framgångsrikt för smärtbehandling av skelettmetastaser främst hos patienter med prostatacancer.

Den mest omfattande terapeutiska användningen av radionuklider har ändå varit för behandling av tyreoidesjukdomar med ^{131}I . Redan 1941 använde Hertz och Roberts ^{130}I för behandling av en patient med hypertyreoidism. De gav 1 mCi och observerade ingen effekt och höjde aktiviteten till 16 mCi och behandlade 29 patienter. De visade att behandlingen var framgångsrik i ca. 80% av fallen [45, 46]. I och med introduktionen av ^{131}I kom terapin att utvecklas mer och mer [38]. Upptagsmätningar och avbildning med scintigraf gjorde det också möjligt att individuellt dosera den aktivitet av radionukliden patienten skulle erhålla för ett gott behandlingsresultat. För behandling av hypertyreoidism är radiojod fortfarande idag en mycket använd metod.

Experiment med radioaktiv jod för behandling av tyreoidesjukdom gjordes också mycket tidigt [55]. I de flesta fall kan denna typ av tumörer tas bort kirurgiskt men det kan ibland finnas en osäkerhet om att allt inte har avlägsnats eller att det finns metastaser. I sådana fall kan radiojodbehandling ges som komplement. Frantz och medarbetare behandlade 1943 ett barn där man avlägsnat tyreoidesjukdom. De fann ett mycket högt upptag av radioaktiv jod i en metastas i halsen och noterade att en effektiv radiojodterapi mot metastaser mycket väl kan bero på att man avlägsnar tyreoidesjukdom [33]. Seidlin och medarbetare demonstrerade senare att metastaser till tyreoidesjukdom framgångsrikt kan behandlas med radioaktiv jod, förutsatt naturligtvis att metastasen tar upp radionukliden [93].

Beträffande den moderna radionuklidterapi hänvisar jag till den sammanställning som en speciell arbetsgrupp inom den Europeiska nuklearmedicinska sammanslutningen (EANM) har utarbetat. I denna grupp ingår från Sverige Sten Nilsson vid onkologiska kliniken i Uppsala tillika nuvarande ordförande i Svensk förening för nuklearmedicin [91]. Denna samling av monografier är en praktiskt användbar sammanställning av de terapeutiska metoderna både vad avser indikationer och utförande.



Vetenskapliga nukleärmedicinska föreningar

Ursprungligen var naturligtvis nuklearmedicin en lite udda verksamhet med endast ett fåtal personer engagerade och någon mera regelbunden undervisning förekom knappast. Delvis fick kunskap och erfarenhet inhämtas utomlands, främst i USA och England. Den första kurs i nuklearmedicin som jag har lyckats spåra är från 1955 då Kurt Lidén i Lund anordnade en "Isotopkurs för medicinare". Successivt har sedan undervisningen expanderat och ett ökat utbud har kommit för både sjuksköterskor och läkare. Den förstnämnda gruppen har kunnat gå 20-poängskurser som anordnats av vårdhögskolorna på många orter. Riksföreningen för medicinsk radiologi har genom Marianne Brogaard vid flera tillfällen anordnat nukleärmedicinska studiedagar. För läkare blev NLV-kursen som under flera år anordnades vid Huddinge sjukhus något av en institution. Ansvariga för denna kurs var Rolf Lewander och Bert Sarby.

En viktig institution i den svenska nuklearmedicinen har också varit de s.k. Studsviks-mötena. Det anordnades sju sådana möten under perioden 1963-1980 och typiskt för dessa var att man satte utbildning framför vetenskap. Formell arrangör var AB Atomenergi och senare Kabi Diagnostica och som rådgivare fungerade under många år Bertil Nosslin, Sven Erik Lindell och Berndt Waldeskog. Det är säkert många med mig som fått sin nukleärmedicinska allmänbildning vid dessa möten. Här träffades alla personer med intresse för nuklearmedicin och naturligtvis väcktes tanken på en vetenskaplig förening. Vissa påtryckningar kom bl.a. från World Federation of Nuclear Medicine and Biology och diskussioner fördes även inom Nordiska sällskapet för strålskydd. I Läkartidningen 27 augusti 1969 finner man ett upprop om bildandet av en nukleärmedicinsk förening och en interimstyrelse med Bertil Åberg som ordförande tillsattes 24 september 1969 i samband med Studsviksmötet. Interimstyrelsen arbetade fram ett stadgeförslag och ett konstituerande sammanträde ägde rum på Radiumhemmet 28 november 1969. Här beslöt de närvarande att Svensk förening för nuklearmedicin skulle bildas, stadgar godkändes, styrelse valdes och medlemsavgiften fastställdes till 10:-. Medlemmarna i styrelsen skulle representera olika intresseområden och denna princip följs fortfarande. Den första styrelsen hade följande sammansättning:

Bertil Åberg, ordförande

Torgny Greitz, sekreterare (diagnostisk radiologi)

Lars Erik Eldenäs, kassör (radiofarmaka)

Jan Cederlund (radiofysik)

Jerzy Einhorn (radioterapi)

Sven Erik Lindell (klinisk fysiologi)

Peter Reizenstein (hämatologi)

Bertil Nosslin (klinisk kemi)

Rolf Luft (endokrinologi)

Omsättningen av styrelsemedlemmar har varit måttlig. Föreningen har t.ex. endast haft två kassörer: Lars Erik Eldenäs 1969-1984 och Trygve Bringhammar sedan dess. Vilka som fungerat som ordförande och sekreterare framgår av följande tabell:

Ordförande		Sekreterare	
Bertil Åberg	1969-1971	Torgny Greitz	1969-1971
Bertil Nosslin	1971-1983	Peter Reizenstein	1971-1972
Rolf Lewander	1983-1987	Mattias Aurell	1972-1975
Per Ohlin	1987-1991	Sture Lindberg	1975-1981
Stig Larsson	1991-1995	Rolf Lewander	1981-1983
Sten Nilsson	1995-	Mats Dahlbom	1983-1989
		Klas Måre	1989-1991
		Göran Granerus	1991-

Svensk förening för nuklearmedicin blev sektion i Svenska läkaresällskapet 29 november 1970.

Verksamheten i föreningen har varit mycket skiftande men frågan om nuklearmedicin som medicinsk specialitet har varit och är fortfarande ett hett ämne som t.o.m. ett tag höll på att stjälpa hela föreningen. En annan kontroversiell fråga var sjukhusfysikernas ställning i nuklearmedicinen. Här stod Karl Johan Vikterlöf som vanligt på barrikaden och kämpade för

sjukhusfysikerna. Högt i tak är naturligtvis viktigt i en förening som samlar personer med ett gemensamt intresse för nuklearmedicin men med i övrigt mycket skiftande bakgrund.

Svensk förening för nuklearmedicin har som sektion i Läkaresällskapet under åren haft ett vetenskapligt program vid Riksstämman. Rolf Lewander införde under sin tid som ordförande traditionen att ha en duktig gästföreläsare som speciell attraktion. Från 1985 har detta utvecklats till att bli den s.k. Bertil Nosslin-föreläsningen, som en hyllning till föreningens tidigare ordförande och tillskyndare.

Föreningens andra stora arrangemang är vårmötena. De startade i blygsam skala med ett kvällsmöte i Malmö 12 juni 1970 och varvades inledningsvis med Studsviksmötena fram t.o.m. 1980. Därefter har man växlat mötena mellan universitetsorterna och övriga orter med nuklearmedicin i landet. Mötena varar numera i 2 dagar och samlar alltid mycket folk och utan tvekan är dessa möten en drivkraft i föreningen. Här kombineras på ett utomordentligt sätt vetenskap, undervisning och social samvaro.

Det har alltid funnits ett nordiskt samarbete inom nuklearmedicinen som numera har sitt uttryck i att det vart tredje år anordnas ett nordiskt nuklearmedicinskt möte. Det startade i Linköping 1992 och det andra mötet var nu 1995 i Lillehammer. På styrelsenivå är detta samarbete äldre och det har blivit tradition att man sammanträffar vid Riksstämman. Enligt Bertil Nosslin har man här smitt de ursprungliga planerna på att de tidigare två europeiska nuklearmedicinska föreningarna skulle slås samman till den enda som nu finns. Det var nämligen så att 1962 bildades Gesellschaft für Nuklearmedizin eller som det också kom att heta Society of Nuclear Medicine-Europe. Föreningen dominerades mycket av Tyskland och var uppbyggd på enskilt medlemskap. Det fanns därför ett behov att skapa en sammanslutning för de nationella nuklearmedicinska föreningarna och en förening som även innefattade Östeuropa. På initiativ av bl.a. Rudolf Höfer i Wien tillkom European Nuclear Medicine Society (ENMS). Dessa föreningar höll till att börja med skilda möten. På E.Vauramos initiativ kom emellertid Helsingfors-mötet 1984 att bli gemensamt. Man hade 1983 tillsatt "The Linking Committee" som hade i uppgift att slå samman föreningarna. Det fungerade emellertid dåligt fram till London-mötet 1985. Nu var Keith Britton ordförande i Gesellschaft och Bertil Nosslin ordförande i ENMS och man skriver på ett dokument där man lovar att sammanslagningen skall vara ett faktum senast vid mötet i Budapest 1987. Så blir också resultatet och European Association of Nuclear Medicine (EANM) bildas officiellt 1 januari 1988 och höll sin första konferens samma år i Milano.

Av stor betydelse för den svenska nuklearmedicinens utveckling har även de vetenskapliga mötena i Bad Gastein varit. Det har ofta varit på dessa möten som vi först har fått höra om nyheterna inom området och kunnat ta dem med oss hem. En del har t.o.m åkt skidor där.

På det globala planet finns World Federation of Nuclear Medicine and Biology. Denna sammanslutning bildades 1970 med Henry Wagner som en av initiativtagarna. Sammanslutningen anordnar en världskongress i nuklearmedicin vart fjärde år. Den första var i Tokyo 1974 och den senaste var i Sydney 1994.

Det torde ganska klart framgå av ovanstående att vi i Sverige har en person som i mycket hög grad har påverkat utvecklingen av nuklearmedicinen inte bara inom landet genom sitt mångåriga engagemang som ordförande i Svensk förening för nuklearmedicin utan även internationellt som ordförande i ENMS under 1984-1986, nämligen Bertil Nosslin. Han kom av en slump, som han säger, till kemiska centrallaboratoriet vid Malmö allmänna sjukhus 1953 och stannade vid detta sjukhus tills han pensionerades 1984. 1960 disputerade Bertil på en avhandling med titeln "The direct diazo reaction of bile pigments in serum. Experimental and clinical studies". Han arbetade mycket tidigt med nuklearmedicin i samarbete med pionjären Bengt Skanse och övertog föreståndarskapet för verksamheten efter dennes bortgång 1963. År 1967 blev nuklearmedicinen en självständig enhet under ledning av Bertil och med namnet Diagnostisk isotopavdelning. Verksamheten svällde successivt inte minst på RIA-sidan där även Jan Thorell var synnerligen aktiv. Man hade ett mycket stort utbud av nuklearmedicinska metoder och gjorde en del radiofarmaka själva, bl.a. en järnhydroxid för lungscintigrafi och även försök att märka dextranpartiklar med radionuklider. Bertil menar själv att han alltid har satt introduktionen av nuklearmedicinska metoder i den kliniska rutinen framför ett vetenskapligt arbete. Så är det säkert men det innebär inte för hans del att det saknas vetenskapliga meriter. Han har publicerat och är medförfattare till ett 80-tal vetenskapliga artiklar och han har, vilket nämnts tidigare gjort avgörande insatser i kinetisk analys. Han har utvecklat en metod för T3-test och han är den som har förklarat varför man i biologiska sammanhang ofta finner frekvensfördelningar som är av typ log-normala eller motsvarande. Bertil Nosslin har haft mängder med förtroendeuppdrag rörande nuklearmedicin både nationellt och internationellt och i mycket hög grad genom sin pondus och kunskap styrt utvecklingen av nuklearmedicinen till vad den är idag.



Verksamheten i Uddevalla

Följande beskrivning av verksamheten vid Uddevalla sjukhus kan tjäna som typexempel på hur en nuklearmedicinsk verksamhet har byggts upp och fungerar vid ett ordinärt svenskt sjukhus. Det är ju slutligen här på det lokala sjukhuset som de tekniska och medicinska framstegen hamnar i form av rutinmässig verksamhet. Att just Uddevalla har valts har sin naturliga förklaring i att det är där författaren har sin dagliga gärning.

Viss nuklearmedicinsk verksamhet bedrevs ganska tidigt vid Uddevalla sjukhus och då vid kemiska centrallaboratoriet som hade tillgång till en scintigraf. Det rörde sig så gott som uteslutande om tyreoideaundersökningar. I mitten av 1970-talet hade nuklearmedicinen baserad på gammakameraundersökningar blivit alltmer utbredd i Sverige och planer för en sådan verksamhet i Uddevalla började ta form. Det dröjde emellertid några år innan man ansåg sig ha tillräckliga resurser. Under tiden gjordes en samplanering med Norra Älvsborg så att nuklearmedicinen i Uddevalla skulle täcka även deras behov och där avdelningen för klinisk fysiologi i Vänersborg ville ha möjlighet att även göra renografier i Uddevalla. Norra Bohusläns sjukvårdsdirektion beslöt vid ett sammanträde 1976-05-04 att inom 5-årsplanen 1977-1981 anskaffa gammakamera och övrig utrustning för att starta en nuklearmedicinsk verksamhet vid röntgenavdelningen och 1.18 Mkr ställdes till förfogande för 1978. En arbetsgrupp med uppgift att planera den kommande gammakameraverksamheten tillsattes. Under hösten 1977 begärdes offerter från de flesta leverantörer av nuklearmedicinsk utrustning. Budet gick slutligen till Nuclear Diagnostics AB. Rekvisition nr 6060 från Uddevalla Centrallasarett omfattade: GE MaxiCamera II, GE Formatter, helkroppstillsats, undersökningsbord på luftkuddar, Gamma-11-system, renografiutrustning, aktivitetsmeter och diverse övrig utrustning. Totala inköpssumman var efter rabatter 972949:- +moms.

Utrustningen kom successivt på plats under hösten 1978 och den första bilden producerades 10 oktober 1978, en testbild av en plankälla med ^{57}Co . Patientundersökningarna kom snabbt igång och den första registrerades 1 november 1978. Det var en skelettscintigrafi. Under resten av 1978 gjordes 43 skelettscintigrafier, 4 lungscintigrafier, 19 leverscintigrafier, 3 gallvägsscintigrafier, 2 tyreoideascintigrafier, 9 hjärnscintigrafier och 1 myokardscintigrafi. Det beställda datorsystemet kom efter diverse förseningar på plats i början av juni 1979 och den första patientundersökningen med detta gjordes 15 juni. Framförallt kunde vi nu göra dynamiska gammakameraundersökningar. Den första var en gallvägsscintigrafi som gjordes 27 augusti 1979. Även verksamheten med EKG-styrda hjärtundersökningar tog fart och den första gjordes 10 oktober 1979.

De lokaler som ställdes i ordning för gammakameran, hot lab och renografiutrustning var ursprungligen utnyttjade för röntgenterapi. Viss ombyggnad var nödvändig. Resultatet blev en mycket intim avdelning med allt inom armlängds

avstånd. I det kvarvarande terapilabbets manöverrum ställdes datorns terminal, en knattrande skrivare, samt TV-monitorn. Sådan var situationen fram till 1987, då avdelningens andra gammakamera införskaffades. Det andra röntgenterapilaboratoriet togs då i bruk och utrymmet mellan laboratorierna gjordes om till expedition och terminalrum vilket resulterade i en drömtillvaro jämfört med tidigare.

Den första gammakameran, Maxill tillverkad av General Electric, var 1978 en mycket modern kamera med goda prestanda. Den var seglivad och kasserades först 1991. Naturligtvis fordrade den en kontinuerlig service och utbyte av vissa delar. Bl.a. byttes kristallen två gånger efter olyckshändelser i samband med kollimatorbyte. Kameran var försedd med en helkroppstillsats, vilket innebar att den var monterad på en räls för kontinuerlig förflyttning. Denna räls måste underhållas och rengöras regelbundet. Vid ett tillfälle skulle rälsen bytas och man måste av den anledningen lyfta kameran. En man från maskinavdelningen tillkallades och instruerades hur detta skulle gå till. Naturligtvis hittade han på ett eget sätt att successivt baxa upp kameran på fler och fler bräder varför allt rasade i golvet och han själv kom undan med blotta förskräckelsen. En ställning av två bockar med ett rör emellan monterades upp och den fallna kameran vinschades upp. Då är olyckan framme igen, röret brister (det visade sig vara av gjutjärn) och hela kameran dråsar i golvet igen. Nervsammanbrottet är nu nära och läsaren måste förstå den lycka som infinner sig när man mitt i detta kaos finner att inställningsoscilloskopet som i fallet kastats in i ett hörn, där ligger och blinkar på sitt vanliga hemtrevliga sätt. Inget hade gått sönder, kameran kom på plats och det enda synliga beviset på händelsen var en lite kantstött kollimator.

Det första datorsystemet till gammakameran var ett Gamma-11- system baserat på en PDP 11/34 från Digital Equipment. Det uppfyllde till fullo de krav vi hade att kunna göra dynamiska undersökningar och även EKG-styrda hjärtundersökningar. Det var försett med två RL01-diskar för systemprogram och lagring av patientundersökningar. Diskarnas kapacitet var emellertid begränsad. Det rymdes t.ex. endast ca. 10 njurfunktionsundersökningar på varje disk och vi översvämmades successivt av alltfler diskar. Situationen stabiliserades i och med att en bandstation införskaffades för långtidslagring av patientundersökningar. Allteftersom utvecklingen av metoderna gick framåt kom datorn att verka alltmer omodern och långsam, vilket tillfälligt avhjälpes med hjälp av en arrayprocessor.

Det stora lyftet för avdelningen kom 1987, då den andra gammakameran installerades. Det blev en Picker SX300 med kvadratisk detektor. Förutom helkroppsscanner gav kameran oss möjlighet att göra tomografiska undersökningar. Den första var en myokardscintigrafi som gjordes 3 juni 1987. Samtidigt med den nya gammakameran byttes det nu föråldrade datorsystemet ut. Vi fick två nya Gamma11-system baserade på PDP 11/73. Vilken dröm detta var jämfört med tidigare. Stora diskar och en mycket snabbare dator vilket gav möjlighet till mera avancerade resultatanalyser och bildbehandling. Vi fick också en färgprinter och en formater för dokumentation av bilder och övriga undersökningsresultat. Äntligen var polaroidfilmens tid förbi.

År 1991 var det sedan dags att byta den gamla Maxi-kameran. Det blev ganska naturligt ytterligare en Picker SX300 dock med en del förbättringar i prestanda jämfört med den tidigare. Samtidigt upphandlades ett nytt datorsystem (Hermes, Nuclear Diagnostics AB) baserat på en SUN-dator. Den mycket avancerade programvaran gör det nu möjligt att reducera tiden för tomografiska rekonstruktioner högst avsevärt. Dessutom kan vi göra avancerad bildbehandling som t.ex. framställning av 'tredimensionella bilder'. Till systemet hör även en optisk disk för långtidslagring av patientundersökningar, en laserprinter samt en färgprinter som ger i det närmaste fotografisk kvalitet på bilderna. Vi har även fått ett litet nätverk som förutom gammakameradatorer m.m. även innefattar datortomografen. Vi är också via ISDN uppkopplade till andra sjukhus i Sverige och utomlands. En ny dimension har öppnats.

Ett begrepp inom verksamheten är 'isotopflickorna', vilket säkert är personer som förekommer på de flesta ställen. Karakteristiskt för dessa är att de med stor entusiasm har kastat sig över arbetsuppgifterna där i uppbyggnadsskedet inte en dag var den andra lik. Ständiga förändringar (förbättringar?) av metoder och arbetssätt har snarare varit regel än undantag. Det har varit stimulerande att se hur dessa flickor (numera medelålders damer) med alltid samma glada humör och omtanke om patienter och medarbetare har utfört sina sysslor. Det är naturligtvis främst deras förtjänst att verksamheten har blivit så framgångsrik som den blivit. Grundbemanningen är idag 2 sjuksköterskor och 1 undersköterska. Patienternas uppfattning om personalen är översvallande positiv vilket har framgått av en enkätundersökning som genomfördes under våren 1993.

På läkarsidan drogs inledningsvis det tyngsta lasset av röntgenologerna Ingemar Bokström och Erik Nordström. De senaste åren har Håkan Östberg varit ansvarig för verksamheten. Nuklearmedicinen har under hela perioden haft ett mycket gott samarbete med fysiologiska kliniken. Sven Eric Svensson var redan 1978 den drivande kraften bakom hjärtscintigrafier och renografier. Numera upprätthålls ställningen av Jan Henrik Atterhög. Vi har på ett framgångsrikt sätt delat ansvaret för undersökningarna mellan röntgenavdelningen och fysiologiska kliniken.

En kontinuerlig utbildning av personalen har alltid prioriterats inom avdelningen. Det hela började egentligen med en

isotopkurs omfattande 10 poäng som vi anordnade 1980-81. Intresset var överväldigande. 15 personer offrade en inte obetydlig del av sin fritid till att lyssna på föreläsningar, göra laborationer och tentera både skriftligt och muntligt. Ett fantastiskt engagemang hos både kursdeltagare och lärare. Det kostade Sven Eric Svensson en frusen båtmotor och själv gick jag ned 10 kg i vikt, vilket är bevis för den prioritet kursen hade.

En viktig del i utbildningen har även varit de vårmöten som arrangeras av Svensk förening för nuklearmedicin. I allmänhet har två sköterskor kunnat delta. Deltagandet har inte varit passivt utan avdelningen har på dessa möten presenterat ett eller flera vetenskapliga bidrag. Första gången var vårmötet i Göteborg 1981. Ett oförglömligt tillfälle var i Örebro 1983. För första gången skulle ett pris för bästa poster delas ut. Vi deltog med postern 'Metoder för bedömning av klaffläckage. Uppföljning av patienter med aortainsufficiens' och den presenterades muntligt av Marianne Brogaard, vår sektionsledare, på ett så tilltalande sätt att vi vann första pris. Det var en triumf för avdelningen! Den har senare upprepats ett flertal gånger.

1984 anordnade vi själva det nuklearmedicinska vårmötet. Det blev en kraftsamling av hela röntgenavdelningen med planering och organisation av inte minst den sociala biten. Det var mycket hög klass på de vetenskapliga bidragen. Vi hade en inbjuden föreläsare från Boston, Kenneth McKusick, som presenterade deras erfarenheter av hjärtscintigrafier. Höjdpunkten på alla vårmöten är banketten. Den startade i vårt fall med en båtfärd runt Byfjorden. Det var en bedårande vacker försommarekväll. Vid Gustavsbergs brygga togs vi emot av en mässingsorkester som gav en liten konsert i väntan på en utomordentlig måltid. Vi mottog senare många tacksamhetsbevis för ett lyckat möte.

Vi har naturligtvis även hunnit undersöka patienter under åren. Toppen i antal undersökningar kom 1982 (ca 2000) för att sedan minska till en stabil nivå av ca 1400. En liten ökning har kunnat skönjas de senaste åren. Man skall då ha i minnet att undersökningarna i början av 1980-talet främst bestod av skelettscintigrafier(700), leverscintigrafier(286) och hjärnscintigrafier(245). Den stora förändringen som skett vad beträffar antalet undersökningar kom i och med att datortomografi och ultraljud kom till röntgenavdelningen. Detta medförde att både hjärnscintigrafier och leverscintigrafier i stort sett försvann. Indikationerna för skelettscintigrafi har också ändrats med åren så att man nu endast skickar patienter med symptom. Övriga metoder har visat ett nära konstant patientantal under åren (lungor, hjärta, tyreoida, njurar). Under senare år har utbudet av metoder ökat och det har även tillkommit en metod för smärtbehandling vid skelettmetastaser.

Den nuklearmedicinska verksamheten har kännetecknats av ett ganska intensivt utvecklingsarbete. Detta har varit möjligt bl.a. genom stöd från landstingets FoU-grupp men framförallt genom tillgång till entusiastisk och engagerad personal. Avdelningens nisch har mycket kommit att bli metodutveckling genom datoranvändning. Samarbetet med andra kliniker och andra sjukhus har varit och är intensivt. Många av de metoder och datorprogram som utvecklats vid avdelningen används rutinmässigt på sjukhus världen över. Denna spridning har varit möjlig inte minst genom samarbete med Nuclear Diagnostics AB.



Referenser

- [1] Advances in Biological and Medical Physics, Vol I. Ed: Lawrence J.H. & Hamilton J.G. Academic Press, 1948.
- [2] Advances in Biological and Medical Physics, Vol II. Ed: Lawrence J.H. & Hamilton J.G. Academic Press, 1951.
- [3] Ahlberg A., Mikulowski P. & Odelberg-Johnson O. Intra-articular injection of radioactive gold in treatment of chronic synovial effusion in the knee. *Acta Rheumatol. Scand.* 15, 81, 1969.
- [4] Allen H., Libby R. & Cassen B. The scintillation counter in clinical studies of human thyroid physiology using I-131. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 11, 492, 1951.
- [5] Anger H.O. Use of gamma-ray pinhole camera for in-vivo studies. *Nature* 170, 200, 1952.
- [6] Anger H.O. A new instrument for mapping gamma-ray emitters. *Biol. Med. Quart. Rep. UCRL-3653*, 38, 1957.
- [7] Ansell B.M., Crook A., Mallard J. et. al. Evaluation of intra-articular colloid gold Au-198 in the treatment of persistent knee effusions. *Am. Rheum. Dis.* 22, 435, 1963.
- [8] Bauer F.K. & Steffen C.G. Radioactive phosphorus in the diagnosis of skin tumors. *JAMA* 158, 563, 1955.
- [9] Bauer G.C.H, Carlsson A. & Lindquist B. Metabolism and homeostatic function of bone. In: *Mineral Metabolism*, Ed Comar C.L & Bronner F. Volume I Part B, Academic Press, 609, 1961.
- [10] Bauer G.C.H. & Wendeberg B. External counting of Ca-47 and Sr-85 in studies of localized skeletal lesions in man. *J Bone Joint Surg* 413, 558, 1959.
- [11] Beckman A. Radioaktiva isotoper som indikatorer i biologisk forskning. *Kosmos* 18,132,1940
- [12] Becquerel H. Sur les radiations emises par phosphorescence. *Comptes Rendus des seances de l'Academie des Sciences* 122,420,1896.
- [13] Becquerel H. Sur les radiations invisible emises par phosphorescence. *Comptes Rendus des seances de l'Academie des Sciences* 122, 501,1896.
- [14] Berne E. & Lindell S.E. Beat to beat analysis of the radiocardiogram. *Experientia*, 17, 366, 1961.
- [15] Blumgart H.L. & Weiss S. Studies on the velocity of blood flow. *J Clin Invest* 4, 1, 1927
- [16] Bodforss B. Radioisotope scanning of the brain. *Acta Universitatis Lundensis Sectio II* 1965 No 32.
- [17] Bollinger T.T, Witcofski R.L, Whitley J.E m fl. Demonstration of extracranial neoplasms with Tc99m-pertechnetate. *J Nucl Med* 6, 687, 1965.
- [18] Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 30, 271, 1972.
- [19] Carlsson A. Metabolism of radiocalcium in relation to calcium intake in young rats. *Acta Pharmacol Toxicol, Suppl* 7, 1951.
- [20] Carr E.A. Jr, Bierwaltes W.H. Patno M.E. m fl, The detection of experimental myocardial infarcts by photoscanning. *Am. Heart J.*, 64, 650, 1962.
- [21] Cassen B., Curtis L. & Reed C.A. A sensitive directional gamma-ray detector. *Nucleonics* 5-6, 78, 1950.
- [22] Cassen B., Curtis L. & Reed C.A. Instrumentation for I-131 use in medical studies. *Nucleonics* 9, 46, 1951.

- [23] Cederqvist E. Clinical application of whole body counting of Sr-85 and Ca-47 in patients with and without widespread malignant skeletal disease. *Acta Radiologica, Suppl* 232, 1964.
- [24] Chiewitz O & de Hevesy G. Radioactive indicators in the study of phosphorus metabolism in rats. *Nature* 136, 754, 1935.
- [25] Curie I. & Joliot F. Radioactivitee - separation chimique des nouveaux radioelements emetteurs d'electron positifs. *Comptes Rendus des seances de l'Academie des Sciences* 198, 254, 1934.
- [26] Dahlström J.A., Carlsson S., Lilja B., Mattsson S. & Pettersson C. Cardiac blood pool imaging. A clinical comparison between red blood cells labeled with Tc99m in vivo and in vitro and Tc99m-labeled human serum albumin. *Nuclear Medicine* 18, 271, 1979.
- [27] Denneberg T. Clinical studies on kidney function with radioactive sodium diatrizoate (Hypaque). *Acta Med Scand, Suppl* 442, 1965.
- [28] Egmark A. Larsson L.-G., Liljestrand Å. & Ragnhult I. Iodine-concentrating thyroid carcinomas. *Acta Radiol.* 39 (1953), 423.
- [29] Einhorn J. Studies on the effect of thyrotropic hormone on the thyroid function in man. *Acta Radiologica Suppl* 160, 1959.
- [30] Engstedt L, Franzen S., Jonsson L. & Larsson L.G. In vivo localization of colloidal Au-198 intravenously injected in polycythemia vera. *Acta Radiologica* 49, 66, 1958.
- [31] Firusian N., Mellin P. & Schmidt C.G. Results of Sr-89 therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastases: preliminary report. *J. Urol.* 116, 764, 1976.
- [32] Fleming W.H., McIlraith J.D & King E.R. Photoscanning of bone lesions utilizing Sr-85. *Radiology* 77, 635, 1961.
- [33] Frantz V.K., Ball R.P., Keston A.S. m.fl. Thyroid carcinoma with metastases, studies with radioactive iodine. *Ann. Surg.* 119, 668, 1944.
- [34] Friedell H.L., MacIntyre W.J. & Rejali A.M. A method for the visualization of the configuration and structure of the liver. Part A. Preliminary clinical investigations. *Am. J. Roentgenol.* 77, 455, 1957.
- [35] Gynning I., Langeland P., Lindberg S & Waldeskog B. Localization with Sr-85 of spinal metastasis in mammary cancer and changes in uptake after hormone and roentgen therapy. A preliminary report. *Acta Radiologica* 55, 119, 1961.
- [36] Hahn L.O., Hevesy G. Ch. & Lundsgaard E.Q. The circulation of phosphorus in the body revealed by application of radioactive phosphorus as indicator. *Biochemistry* 31, 1705, 1937.
- [37] Hahn P., Vikterlöf K.J., Rydman H., Beckman K.W. & Blom O. The value of whole body scan in the pre-operative assessment in carcinoma of the breast. *Eur J Nucl Med* 4, 207, 1979.
- [38] Hamilton J.G. & Soley M.H. Studies in iodine metabolism by use of a new radioactive isotope of iodine. *Am J Physiol* 127, 557, 1939.
- [39] Hamilton J.G. & Soley M.H. Studies in iodine metabolism of the thyroid gland in situ by the use of radioiodine in normal subjects and in patients with various types of goiter. *Am J Physiol* 131, 135, 1940-1941.
- [40] Hamilton J.G. & Stone R.S. The intravenous and intraduodenal administration of radiosodium. *Radiology* 28, 178, 1937.
- [41] Harper P.V., Andros G. & Lathrop K. Technetium-99 as a biological tracer. *J. Nucl. Med.* 3, 209, 1962.
- [42] Harper P.V., Lathrop K.A. & Richards P. Tc99m as a radiocolloid. *J. Nucl. Med.* 5, 382, 1964.
- [43] de Hevesy G. & Paneth F. Die Löslichkeit des Bleisulfids und Bleichromats. *Z. Anorg. Chem.* 82, 323, 1913.
- [44] de Hevesy G. III. The absorption and translocation of lead by plants. *Biochem. J.* 17, 439, 1923.
- [45] Hertz S., Roberts A & Evans R.D. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. *Proc. Soc.*

Exper. Biol. Med. 38, 510, 1938.

[46] Hertz S. & Roberts A. Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease. J. Clin. Invest. 21, 624, 1942.

[47] Hertz S. & Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. JAMA 131,81, 1946.

[48] Hoefnagel C.A. Radionuclide therapy revisited. Eur. J. Nucl. Med. 18, 408, 1991.

[49] Hultborn K.A., Larsson L.-G. & Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studies with the aid of colloidal Au-198. Acta Radiologica 43, 139, 1955.

[50] Ingvar D.H. & Lassen N.A. Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man. Lancet 806, 1961.

[51] Jacobs M.L. Radioactive colloidal chromic phosphate to control pleural effusion of ascites. JAMA 166,6, 1958.

[52] Johansson S.A.E. & Skanse B. A photographic method of determining the distribution of radioactive material in vivo. Acta Radiologica 39, 317, 1953.

[53] Joliot F. & Curie I. Artificial production of a new kind of radioelements. Nature 133, 202, 1934.

[54] Jonsson L., Ragnhult I. & Larsson L.G. A scanning apparatus for the localization of gamma-emitting isotopes in vivo. Acta Radiologica 47, 217, 1957.

[55] Keston A.S., Ball R.P., Frantz V.K. m fl. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. Science 95, 362, 1942.

[56] Kety S.S. Measurements of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. Amer Heart J., 38, 321, 1949

[57] Krohmer J.S., Thomas C.I., Storaasli J.P. et. al. Detection of intraocular tumors with the use of radioactive phosphorus. Radiology 61, 916, 1953.

[58] Kuhl D.E. & Edwards R.Q. Image separation radioisotope scanning. Radiology 80,653,1963.

[59] Larsson A. Ny teknik för fältkorrektion (fotografiskt filter) vid Pho/Gamma III HP och preliminära resultat i samband med leverscintigrafi. Nordiskt symposium 14 maj 1971, Göteborg. Nuclear Chicago, 23, 1971.

[60] Larsson I. Digital stereoscintigraphic experiments with a gamma-camera. Acta Radiologica 11, 135, 1972.

[61] Larsson I. Cederqvist E. & Lidén K. Tekniska och kliniska erfarenheter med gammakamera (Nuclear Chicago). Nordisk medicin 80, 1420, 1968.

[62] Larsson L.-G. Studies on radioiodine treatment of thyrotoxicosis with special reference to the behaviour of the radioiodine tracer tests. Acta Radiol. Suppl. 126, 1955.

[63] Larsson L.-G. Internal treatment of mycosis fungoides with P-32. Acta Radiol. 37, 577, 1952.

[64] Larsson S. A. Gamma camera emission tomography. Development and properties of a multi-sectional emission computed tomography system. Acta Radiologica, Suppl 363, 1980.

[65] Lassen N.A., Lindbjerg I.I. & Munck O. Measurements of blood flow through skeletal muscle by intramuscular injection of Xe-133. Lancet, 686, 1964.

[66] Lawrence J.H. Nuclear physics and therapy; preliminary report on a new method for the treatment of leukemia and polycythemia. Radiology 35, 51, 1940.

- [67] Lawrence J.H., Tuttle L.W., Scott K.G. et. al. Studies on neoplasms with the aid of radioactive phosphorus. I. The total phosphorus metabolism of normal and leukemic mice. *J. Clin. Invest.* 19, 267, 1940.
- [68] Levi H. George de Hevesy. *Life and Work*. Rhodos, Köpenhamn 1985.
- [69] Lewander R. *Isotopdiagnostik med gammakameran. Röntgenavdelningen, Huddinge sjukhus*, 1976.
- [70] Lidén K. Nyare metoder för de radioaktiva isotopernas användning. *Elementa* 41, 17, 1958.
- [71] Lin T.H. Khentigan A. & Winchell H.S. Tc99m-chelate substitute for organoradiomercurial renal agents. *J Nucl Med*, 15, 34, 1974.
- [72] Lindberg R.S., Larsson G.A.B. & Roos B.O. A comparison between tomography and conventional scintigraphy of the liver with a scintillation camera. *Medical Isotope Scintigraphy 1972, IAEA, Vienna, Vol II*, 45, 1973.
- [73] Lindgren E. Versuche mit Radioaktiven Isotopen bei Leukämibehandlung. *Acta Radiol.* 25, 614, 1944.
- [74] Love W.D., Romney R.B. & Burch G.E. A comparison of the distribution of potassium and exchangeable rubidium in the organs of the dog using rubidium-86. *Circ.Res.* 2, 112, 1954
- [75] Low F.H. & Cederlund J. *Medicinska isotopmätningar*. Scandinavian University Books, Svenska bokförlaget, 1965.
- [76] Low-Bear B.V.A., Bell H.G., McCorkle H.J. & Stone R.S. Measurement of radioactive phosphorus in breast tumors in situ: possible diagnostic procedures: preliminary report. *Radiology* 47, 492, 1946.
- [77] Magnusson G. Kidney function studies with I131-tagged sodium ortho-isodohippurate. *Acta Med Scand, Suppl* 378, 1962.
- [78] Mallard J. & Trott N.G. Some aspects of the history of nuclear medicine in the United Kingdom. *Sem. Nucl. Med.* IX,203, 1979.
- [79] Maxfield J.R., Maxfield J.G. & Maxfield W.S. Use of radioactive phosphorus and testosterone in metastatic bone lesions from breast and prostate. *South Med. J.* 51, 320, 1958.
- [80] McAfee J.G. & Wagner H.N. Jr. Visualization of renal parenchyma: scintiscanning with Hg-203 neohydrin. *Radiology*, 75, 820, 1960.
- [81] Moore G.E. Use of radioactive diiodofluoresceine in the diagnosis and localization of brain tumors. *Science* 107, 569, 1948.
- [82] Müller J.H. Weitere Entwicklung der Therapie von Peritoneal-carcinosen bei Ovarialcarcinom mit künstliche Radioaktivität (Au-198). *Gynaecologia* 129, 298, 1950.
- [83] Nordyke R., Tubis M. & Bladh W.H. Use of radioiodinated hippuran for individual kidney function tests. *J Lab Clin Med* 56, 438, 1960.
- [84] Nosslin B. Mathematical model of plasma protein turnover determined with I131-labelled protein. In: Andersen S.B. *Metabolism of human gamma-globulin*, Blackwell, Oxford, 115, 1964.
- [85] Nosslin B. Determination of clearance and distribution volume with the single injection technique. *Acta Med Scand* 179, Suppl 442, 97, 1965.
- [86] *Nuklearmedicin. En nordisk lærebog*. Ed: Cederqvist E., Devik F., Hammer-Jacobsen H., Munkner T. & Waldeskog B. Scandinavian University Books, Svenska Bokförlaget, Norstedts, 1967.
- [87] Nylin G. & Celander H. Determination of blood volume in the heart and lungs and the cardiac output through the injection of radiophosphorus. *Circulation* 1, 76, 1950.

- [88] Owen C.A. Diagnostic radioisotopes. C.C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1959
- [89] Parker J.A. & Treves S. Radionuclide detection and quantitation of intracardiac shunts and shunts between the great vessels. *Prog Cardiovasc Dis* 20, 121, 1977.
- [90] Prinzmetal M., Corday E., Bergman H.C. m fl. Radiocardiography. A new method for studying the blood flow through the chambers of the heart in human beings. *Science* 108, 340, 1948.
- [91] Radionuclide therapy: From palliation to cure. EANM Task group, 1994.
- [92] Schmidt C.G. & Firusian N. Sr-89 in the treatment of incurable pain in patient with neoplastic osseous infiltrations. *Int. J. Clinic. Pharmacol.* 93, 199, 1974.
- [93] Seidlin S.M., Marinelli L.D. & Oshry E. Radioactive iodine therapy effect on functioning metastases of adenocarcinomas of the thyroid. *JAMA* 132, 838, 1946.
- [94] Selverstone B, Sweet W.H. & Robinson C.V. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. *Ann. Surg.* 130, 643, 1949.
- [95] Seminars in Nuclear Medicine. Vol 9, No 3, 1979.
- [96] Skanse B. Radioactive iodine in the diagnosis of thyroid disease. *Acta Med Scand Suppl* 235, 1949.
- [97] Storaasli J.P., King R.I., Krieger H. et. al. Palliations of osseous metastases from breast carcinoma with radioactive phosphorus alone and in combination with adrenalectomy *Radiology* 76, 423, 1961.
- [98] Strauss H.W., Harrison K., Langee J.K. m fl. Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation*, 51, 641, 1975.
- [99] Strauss H.W., Zaret B.L. Hurley P.J., Natarajan T.K. & Pitt B. A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *Amer J Cardiol* 28, 575, 1971.
- [100] Subramanian G. & McAfee J.G. A new complex of Tc99m for skeletal imaging. *Radiology* 99, 192, 1971.
- [101] Svedberg J. Improved pulse arithmetic for a gamma camera. *Medical Radioisotope Scintigraphy*, IAEA, Wien, 1, 125, 1969.
- [102] Svensk förening för radiofysik. Testmetoder för gammakameran. Rapport SFR-05, 1980.
- [103] Taplin G.V. Johnson D.E. Dore E.K. m fl. Lung photoscans with macroaggregates of human serum radioalbumin. Experimental basis and initial clinical trials. *Health Phys* 10,1219,1964.
- [104] Taplin G.V., Johnson D.E., Kennedy J.C m fl. Aggregated albumin labeled with various radioisotopes. *Radioactive Pharmaceuticals*, USAEC, TID, 1966
- [105] Taplin G.V., Meredith O.M., Kade H. & Winter C.C. The radioisotope renogram. *J Lab Clin Med*, 48, 404, 1956
- [106] Taplin G.V. & Poe N.D. A dual lung-scanning technic for evaluation of pulmonary function. *Radiology* 85, 365, 1965.
- [107] Tubiana M, Albarede P & Nahum H. Study of radioactive phosphorus (P-32) distribution in man by external bremsstrahlung measurement. *Proc 2nd Int Conf Peaceful Uses of Atomic Energy*, Vol 26, 217. United Nations, Geneva, 1958.
- [108] Veall N., Pearson J.D. Hanley T m.fl. A method for the determination of cardiac output (preliminary report). In: *Radioisotope Conference 1954* (Vol. 1). Academic Press, New York.
- [109] Veall N. & Vetter H. *Radioisotope techniques in clinical reasearch diagnosis*. Butterworth & Co, London, 1958.

[110] Winter C.C. A clinical study of a new renal function test: The radioactive diodrast renogram. J. Urol. 76, 182, 1956.

[111] Vikterlöf K.J. Isotoplära. Scandinavian University Books, Esselte Studium AB, 1975.

[112] Öhnell R. Kärnfysik i biologi och medicin. Kosmos 24,115,1946

