

Абишев М.Е., Нуршаева Ф.С.*

Казахский национальный университет им. аль-Фараби,
Казахстан, Алматы, *e-mail: for-fari@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ КОРОТКОЖИВУЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ПРАКТИКИ В КАЗНИИ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

В работе по критериям выбора радионуклида были выбраны короткоживущие радионуклиды для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и для современных методов диагностики ПЭТ/КТ (компьютерная томография) и ОФЭКТ/КТ. Для каждого метода диагностики были определены радиоизотопы, тип распада, виды излучений, ядерные реакции и энергии распада. Для ОФЭКТ были произведены расчеты по практическому выходу ^{99m}Tc из генератора в течение срока эксплуатации с 20.10 по 3.11.2016 года (15 суток) в сравнении с теоретической (по расчету) радиоактивностью. Были посчитаны объем и дозы элюата предварительно разбавленного физраствором для исследования определенных органов и систем. А для ПЭТ были рассмотрены короткоживущие радионуклиды, такие как ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{82}Rb . Проведены сравнения практических результатов с теоретическими расчетами. Также были определены некоторые радиологические параметры радионуклидов, широко применяемые в радионуклидной диагностике. Они представлены в основной части статьи. Радионуклидная диагностика, благодаря ее высокой эффективности, стала незаменимой частью клинической практики в развитых странах. Использование таких радиофармпрепаратов (РФП) позволяет проводить диагностику различных заболеваний на ранних стадиях. Для решения этой проблемы и преодоления зависимости от импорта Институт ядерной физики НЯЦ РК на протяжении ряда последних лет проводит разработку технологий получения важнейших медицинских изотопов и радиофармпрепаратов, таких как Натрия пертехнетат ^{99m}Tc , Натрия йодид ^{131}I , Натрия о-йодгиппурат ^{131}I , Таллия хлорид ^{201}Tl и другие. В работе были проведены расчеты энергии распада и рассмотрены методы регистрации излучений.

Ключевые слова: диагностика, радиофармпрепараты, изотопы, энергия, доза.

Abishev M.E., Nurshayeva F.S.*

Al-Farabi Kazakh National university,
Kazakhstan, Almaty, *e-mail: for-fari@mail.ru

The investigation of short-lived radionuclides for diagnosis of oncological diseases on the basis of practice in KazNRI of oncology and radiology

In the work on the criteria for selecting a radionuclide, short-lived radionuclides for PET, SPECT and for modern diagnostic methods for PET / CT and SPECT / CT were chosen. For each diagnostic method, radioisotopes, the type of decay, types of radiation, nuclear reactions, and decay energies were determined. For SPECT, calculations were carried out for the practical output of ^{99m}Tc from the generator during the lifetime from 20.10 to 3.11.2016 (15 days) in comparison with the theoretical (calculated) radioactivity. The volume and doses of the eluate preliminarily diluted with saline for the study of certain organs and systems were calculated. And for PET, short-lived radionuclides such as ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{82}Rb were considered. Comparison of practical results with theoretical calculations is carried out. Some radiological parameters of radionuclides, widely used in radionuclide diagnostics, were also determined. They are presented in the main part of the article. Radionuclide diagnostics, thanks to its high efficiency, has become an indispensable part of clinical practice in developed countries. The use of such radiophar-

maceuticals makes it possible to diagnose various diseases at early stages. To solve this problem and overcome dependence on imports, the Institute of Nuclear Physics of the NNC RK has been developing technologies for obtaining the most important medical isotopes and radiopharmaceuticals, such as sodium pertechnetate ^{99m}Tc , sodium iodide ^{131}I , sodium o-iodophosphate ^{131}I , thallium chloride ^{201}Tl and others. In the work, calculations of the decay energy were carried out and methods for registering the emissions were considered.

Key words: diagnostics, radiopharmaceuticals, isotopes, energy, dose.

Абишев М.Е., Нұршаева Ф.С.*

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,
Қазақстан, Алматы, *e-mail: for-fari@mail.ru

Онкологиялық аурулар диагностикасындағы қысқа ғұмырлы радионуклидтерді онкология және радиология ҚазҰЗИ-да практикалық қолданыс негізінде зерттеу

Жұмыста радионуклидтерді таңдау критерийлері бойынша ПЭТ, БФЭКТ және диагностиканың заманауи әдістері ПЭТ/КТ және БФЭКТ/КТ-ға тән радионуклидтер таңдалынды. Диагностиканың әрбір түріне радиоизотоптар, ыдырау типі, сәулелену түрі, ядролық реакция және ыдырау энергиясы анықталынды. Мысалы БФЭКТ үшін 20.10-дан 3.11.2016 жылға дейін (15 тәулік) эксплуатация мерзімі бойынша ^{99m}Tc генератордан практикалықшығуын теоретикалықпен салыстырдық. Органдар мен жүйелерді диагностикалауға қажет, алдын-ала физраствормен араластырылған элюаттың көлемі мен дозасы есептелінді. Ал, ПЭТ үшін ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{82}Rb секілді қысқа ғұмырлы радионуклидтер қарастырылды. Практикалық нәтижелер мен теориялық мәндерді салыстырдық. Сонымен қатар радионуклидті диагностикада кеңінен қолданылатын радионуклидтердің кейбір радиологиялық параметрлері қарастырылды. Олар статьяның негізгі бөлімінде көрсетілді. Радионуклидті диагностика өзінің эффектілілігінің арқасында барлық дамыған елдерде клиникалық практиканың таптырмайтын бөлігіне айналды. Мұндай радионуклидтерді қолдану әртүрлі аурулардың ең бастапқы сатысында да оларға диагностика жасауға мүмкіндік береді. Бұл мәселені шешу үшін және импорттан тәуелділікті жеңу мақсатында Қазақстан Республикасы ҰЯЦ ЯФИ соңғы жылдары ^{99m}Tc натрий пертехнетаты, ^{131}I натрий йодиді, ^{131}I натрий о-йодгиппураты, ^{201}Tl таллий хлориді секілді өте маңызды медициналық изотоптар мен радиофармпрепараттарды дайындауда. Жұмыста ыдырау энергиясы мен сәулеленуді тіркеу әдістері қарастырылды.

Түйін сөздер: диагностика, радиофармпрепараттар, изотоптар, энергия, доза.

Введение

Радионуклидная диагностика – один из современных методов лучевой диагностики для оценки функционального состояния различных органов и систем организма с помощью диагностических радиофармпрепаратов, меченных радионуклидами. В настоящее время из методов радионуклидной диагностики наиболее широкое распространение получила сцинтиграфия – метод функциональной визуализации, заключающийся во введении в организм радиоактивных изотопов и получении изображения путём определения испускаемого ими излучения. Казахский НИИ онкологии и радиологии является ведущим центром по оказанию диагностической и лечебной помощи онкологическим больным в Республике Казахстан. Большая часть онкологических заболеваний, встречающихся в Казахстане, может быть диагностирована на ранних стадиях (опухоли молочной железы, кожи, шейки матки, пищевода, желудка, печени, ободочной

и прямой кишки, предстательной железы) путем проведения радионуклидной диагностики. Своевременная и ранняя диагностика онкологических заболеваний позволяет значительно улучшить исходы лечения и повысить выживаемость больных. Так, выявление рака молочной железы на I стадии позволяет более чем в 200 раз сократить финансовые расходы на лечение и повысить 5-летнюю выживаемость почти вдвое (до 90-95%).

Критерии выбора радионуклида

Современное развитие ядерной медицины характеризуется прежде всего разработкой уникальных новых радиофармпрепаратов, которые позволяют оценивать состояние различных органов и тканей организма на клеточном уровне.

- Оптимальным нуклидом для радиофармпрепарата является тот, который позволяет получить максимум диагностической информации при минимальной лучевой нагрузке на больного.

Желательно выбирать такой РФП, который быстро поступает в исследуемый орган и быстро выводится из организма, тем самым снижая лучевую нагрузку.

- По физическим характеристикам он должен обладать коротким периодом полураспада. Быстрый распад нуклида также обеспечивает безопасность исследования.

- К числу основных требований следует отнести наличие у нуклида γ -излучения; удобного для наружной регистрации.

- РФП, вводимые внутрь организма, не должны содержать токсических примесей или радиоактивных веществ, которые в процессе распада образуют долгоживущие дочерние нуклиды.

Из элюата можно набрать 5 мл, где будет $1038,8 \cdot 5 = 5194$ МБк и метить, добавив во флакон с реагентом, например, для сцинтиграфии скелета Технефор. ^{99m}Tc -технефор вводится внутривенно в зависимости от веса пациента 400-600 МБк и сцинтиграфия всего тела (ске-

лета) через 3 часа. Если гамма-камера одна, за эти три часа можно исследовать почки, печень, щитовидную железу. Для исследования функции (динамической сцинтиграфии) почек 1 мл – 1038,8 МБк элюата предварительно разбавив физраствором до 4-5 мл добавляют во флакон с Пентатехом. В среднем на пациента внутривенно вводится 200 МБк, т. е. препарат хватает на 5 больных. Для статической сцинтиграфии печени с ^{99m}Tc -технефитом или динамической – гепатобилисцинтиграфии с ^{99m}Tc -мезидой применяется такая же доза препаратов.

Радиоактивность элюата высока (в первой недели особенно). В таблице 1 приведен практический выход ^{99m}Tc из генератора ежедневно в течение срока эксплуатации (15 суток) в сравнении с теоретической (по расчету) радиоактивностью. Элюат постоянно должен находиться в защитном контейнере и при работе должны соблюдаться все правила радиационной безопасности.

Таблица 1 – Практический выход ^{99m}Tc из генератора ежедневно в течение срока эксплуатации (15 суток) в сравнении с теоретической (по расчету) радиоактивностью

№	Дата	Время	Объем в мл	Практически выход радио-активности в МБк	Удельная МБк/мл	Теоретическая активность на 9^{00}
1	20.10	10^{10}	7,5	17090	2278,7	17900
2	21.10	12^{50}	8,0	13830	1728,8	13912
3	22.10	13^{35}	8,5	10320	1214,1	10813
4	23.10	9^{40}	8,5	8830	1038,8	8405
5	24.10	Выходные				6264
6	25.10					4868
7	26.10	10^{00}	8,5	4881	574,2	3784
8	27.10	9^{40}	8,0	2134	226,8	2941
9	28.10	11^{00}	8,5	2326	273,6	2286
10	29.10	9^{40}	8,5	1698	199,8	1777
11	30.10	9^{40}	8,5	1378	162,1	1381
12	31.10	Выходные				1073
13	1.11					834
14	2.11	9^{40}	8,5	849	99,9	648
15	3.11	8^{40}	8,5	635	74,7	

Распад нуклида (таблица 2, 3) наступает, когда в ядре нет равновесия между протонами и нейтронами. Когда в нуклиде избыток протона наступает позитронный β^+ распад или К-захват, в результате протон превращается в нейтрон. Когда в нуклиде

избыток нейтронов наступает электронный β^- распад, в результате нейтрон превращается в протон. Тяжелые неустойчивые нуклиды, распадаясь, испускают электроны, легкие – позитроны или испытывают К-захват (таблица 4).

Таблица 2 – Распад ^{99m}Tc (5 мл) $T_{1/2}=6,01\text{ч}$

Время распада t в часах	t_x %	МБк	МБк/мл	Время
0	100	2000	400	8,00
1	89,09	1781,797	356	9,00
2	79,37	1587,401	317	10,00
3	70,71	1414,214	283	11,00
4	63,0	1259,921	252	12,00
5	56,12	1122,462	224	13,00
6	50,00	1000	200	14,00
7	44,54	890,8987	178	15,00
8	38,69	793,7005	159	16,00

0 часов --- N МБк N МБк ---- 100% $x = t(\%) \cdot N \text{ МБк} : 100\% = x \text{ МБк}$ t часов $x \text{ МБк} \times \text{МБк} \text{ ---- } t \text{ часов}(\%)$

Таблица 3 – Распад ^{131}I

Сутки	%	Сутки	%	Сутки	%
1	91,8	9	46,3	17	23,4
2	84,3	10	42,5	18	21,0
3	77,4	11	39,0	19	19,7
4	71,0	12	35,8	20	18,1
5	65,2	13	32,9	21	16,6
6	59,9	14	30,9	22	15,2
7	55,7	15	27,7	23	14,0
8	51,2	16	25,4		

Таблица 4 – Некоторые радиологические параметры радионуклидов, широко применяемые в радионуклидной диагностике

Радио- нуклиды	Тип распада	Вид излучения	$T_{1/2}$	МэВ		Выход E_g	Стабильный элемент.		
				E_p	E_γ				
Циклотронные радионуклиды									
^{67}Ga	ЭЗ	b	3,24 суток	-	0,93*	40	^{67}Zn		
^{201}Tl			3,08 суток	-	0,167*	8			
^{111}In			2,81 суток	-	0,173*	89			
^{123}I			13,3 часа	-	0,159*	84			
^{18}F			1,83 часа	0,64	0,511	100	^{18}O		
^{11}C			20,5 минут	0,96	0,511	100			
^{13}N			b		10,2 минут	1,19	0,511	100	^{13}C
^{15}O					2,05 минут	1,72	0,511	100	
^{68}Ga					68,3 минут	1,89	0,511	100	^{68}Zn
^{82}Rb					1,3 минут	3,35	0,511	100	
Реакторные радионуклиды									
^{131}I	ЭЗ	g	8,06 суток	-	0,364*	82,4	^{131}Xe		
^{99m}Tc	ЭЗ		6,02 часов	-	0,14*	88,3			
^{113m}In	ЭЗ		99,8 минут	-	0,39*		^{113}In		

Примечания – E_γ^* радионуклидами с такой энергией гамма-излучения исследования проводятся на гамма-камере (ОФЭКТ-сканер), а с остальными с $E_\gamma=0,511$ МэВ – на ПЭТ-сканере, E_p – энергия позитрона. Выделены жирным шрифтом радионуклиды жизненно важных элементов

Помимо компактных генераторов ^{99m}Tc бывают стационарные экстракционные генераторы, позволяющие снизить себестоимость элюата в 3-5 раз. Производительность такой установки высока и составляют 555-740 ГБк (15-20 Кюри)

Расчет радиоактивности $A(t)$ производится следующим образом:

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t},$$

где A_0 – начальная активность при $t = 0$, λ – постоянная распада, $\lambda T_{1/2} = \ln 2 = 0,693$. Следовательно

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-0,693t/T_{1/2}}.$$

Выводы

В работе исследованы современные методы диагностики онкозаболеваний на основе практики применения их в КазНИИ онкологии и радиологии, такие как ОЭФКТ и ПЭТ. Для таких видов диагностики были определены наиболее

оптимальные радионуклиды: ^{99m}Tc , ^{125}I , ^{133m}In для ОЭФКТ и изотопы для позитронной томографии: углерод-11, ^{11}C , $T = 20,4$ мин.; азот-13, ^{13}N , $T = 10,0$ мин.; кислород-15, ^{15}O , $T = 2,1$ мин.; фтор-18, ^{18}F , $T = 109$ мин.; рубидий-82, ^{82}Rb , $T = 1,25$ мин. Определены типы распадов и виды излучений, также посчитаны энергии распадов для каждого нуклида. Проведены расчеты радиоактивности и дозы препаратов. Показано, что будет оптимальная выход (5194 МБк), если из элюата набрать 5 мл. Если ^{99m}Tc -технефор вводится внутривенно, для исследования функции почек достаточно 1 мл – 1038,8 МБк элюата, предварительно разбавленного физраствором до 4-5 мл с добавлением во флакон Пентатеха. Так как в среднем на пациента внутривенно вводится 200 МБк, препарата хватает на 5 больных. Для статической сцинтиграфии печени с ^{99m}Tc -технефитом или динамической гепатобилисцинтиграфии с ^{99m}Tc -мезидой можно применять такую же дозу препаратов.

Литература

1. Викман Я.З. Комплексная радионуклидная диагностика отдаленных метастазов рака щитовидной железы: Дис. канд. мед. наук. – Вильнюс, 1989. – 119 с.
2. Габуния Р.И., Кузьмин В.П., Фатеева М.Н. и соавт. Применение радиоактивных нуклидов в клинических исследованиях. – М.: Атомиздат, 2000. – 263 с.
3. Глейзер Ю.Я., Даваян Э.А. Радиоизотопная диагностика опухолей скелета // Мед. радиология. – 1971. – №1. – С. 79-85.
4. Cynthia C. Chernecky and Barbara J. Berger. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. – Elsevier, St. Louis, 2012. – 1222 p.
5. Wernick M. and Arsvold J. Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT. – Elsevier: Academic Press, 2004.
6. Schneebaum S., Even-Sapir E. and Cohen M. Clinical applications of gamma-detection probes–radioguided surgery // Eur. J. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 26(1). – P.26-35.
7. Zinnhardt B., Pigeon H., Theze B., Viel T., Wachsmuth L., Fricke I.B., et al. Combined PET imaging of the inflammatory tumor microenvironment identifies margins of unique radiotracer uptake. // Cancer Res. – 2017. – Vol.77. – P.1831–41.
8. Berdnikova A.K., Dubinin F.A., Kantserov V.A., Orlov A.D., Pereyma D.U., Shmurak S.Z. and Zhukov K.I. Miniature gamma detector based on inorganic scintillator and SiPM // J. Phys.: Conf. Ser. 2016. – Vol. 675. – P.675 042047.
9. Berdnikova A.K., Bolozdynya A.I., Kantserov V.A., Kondakov A.K., Pashkovich I. and Znamenskiy I.A. A method for lateral localization of a compact gamma source in radionuclide diagnostics // J. of Physics: Conf. Series. – 2016. – Vol.798. – N. 1. – P.675 042048.
10. Bucerius J., Ahmadzadehfar H. and Biersack H. ^{99m}Tc -Sestamibi Clinical applications. Germany: Springer; 2011. ISBN: 978-3-642-04232-4.
11. Fan Z., Calsolaro V., Atkinson R.A., Femminella G.D., Waldman A., Buckley C., et al. Flutriciclamide (^{18}F -GE180) PET: first-in-human PET study of novel third-generation in vivo marker of human translocator protein // J Nucl Med. – 2016. – P.57:1753-11.
12. Feeney C., Scott G., Raffel J., Roberts S., Coello C., Jolly A., et al. Kinetic analysis of the translocator protein positron emission tomography ligand [^{18}F]GE-180 in the human brain // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2016. – P.43:2201-12.
13. Boutin H., Murray K., Pradillo J., Maroy R., Smigova A., Gerhard A., et al. ^{18}F -GE-180: a novel TSPO radiotracer compared to ^{11}C -RPK11195 in a preclinical model of stroke // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2015. – P.42:503-13.
14. Sridharan S., Lepelletier F.X., Trigg W., Banister S., Reekie T., Kassiou M., et al. Comparative evaluation of three TSPO PET radiotracers in a LPS-induced model of mild neuroinflammation in rats. // Mol Imaging Biol. – 2017. – P.1977–89.
15. James M.L., Belichenko N.P., Shuhendler A.J., Hoehne A., Andrews L.E., Condon C., et al. [^{18}F]GE-180 PET detects reduced microglia activation after LM11A-31 therapy in a mouse model of Alzheimer's disease // Theranostics. – 2017. – P.7: 1422–36.
16. Winkeler A., Boisgard R., Awde A.R., Dubois A., Theze B., Zheng J., et al. The translocator protein ligand [^{18}F]DPA-714 images glioma and activated microglia in vivo // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2012. – P.39: 811–23.

17. Buck J.R., McKinley E.T., Fu A., Abel T.W., Thompson R.C., Chambless L., et al. Preclinical TSPO ligand PET to visualize human glioma xenotransplants: a preliminary study // *PLoS One*. – 2015. – 10:e0141659.
18. Su Z., Roncaroli F., Durrenberger P.F., Coope D.J., Karabatsou K., Hinz R., et al. The 18-kDa mitochondrial translocator protein in human gliomas: an 11C-(R)PK11195 PET imaging and neuropathology study // *J Nucl Med*. – 2015 – P. 56:512–7.
19. Langen K.J., Galldiks N., Hattingen E., Shah N.J. Advances in neurooncology imaging // *Nat Rev Neurol*. – 2017. – P.13:279–89.
20. Jensen P., Feng L., Law I., Svarer C., Knudsen G.M., Mikkelsen J.D., et al. TSPO imaging in glioblastoma multiforme: a direct comparison between 123I-CLINDE SPECT, 18F-FET PET, and gadolinium-enhanced MR imaging // *J Nucl Med*. – 2015. – P.56: 1386–90.

References

1. Ya.Z. Wikman, Complex radionuclide diagnostics of distant metastases of a thyroid gland cancer: Dis. kand. med. sciences. – Vilnius, 119 s. (1989). (in russ).
2. R.I. Gabunia, V.P. Kuzmin, M.N. Fateeva, et al. The use of radioactive nuclides in clinical studies. (Moscow: Atomizdat, 2000), 263 p. (in russ).
3. Yu.Ya. Glazer and E.A. Davyan, *Med. Radiology*, 1, 79-85, (1971). (in russ).
4. C. Cynthia Chercecky and J. Berger Barbara. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures* (Elsevier, St. Louis, 2012), 1222 p.
5. M. Wernick and J Arsvold *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT* (Elsevier: Academic Press, 2004).
6. S. Schneebaum, E. Even-Sapir and M. Cohen, *Eur. J. Nucl. Med.*, 26 (1), 26-35, (1999).
7. B. Zinnhardt, H. Pigeon, B. Theze, T. Viel, L. Wachsmuth, I.B. Fricke, et al, *Cancer Res.* 77, 1831–41, (2017).
8. A.K. Berdnikova, F.A. Dubinin, V.A. Kantserov, A.D. Orlov, D.U. Pereyma, S.Z. Shmurak, and K.I. Zhukov, *J. Phys.: Conf. Ser.* 675, 675 042047, (2016).
9. A.K. Berdnikova, A.I. Bolozdynya, V.A. Kantserov, A.K. Kondakov, I. Pashkovich, and I.A. Znamenskiy, *Journal of Physics: Conference Series.* 798, 1, 675 042048, (2016).
10. J. Bucerius, H. Ahmadzadehfar, and H. Biersack *99mTc-Sestamibi Clinical applications*. (Germany: Springer; 2011). ISBN: 978-3-642-04232-4.
11. Z. Fan, V. Calsolaro, R.A. Atkinson, G.D. Femminella, A. Waldman, C. Buckley, et al. *J Nucl Med.* 57, 1753-11, (2016).
12. C. Feeney, G. Scott, J. Raffel, S. Roberts, C. Coello, A. Jolly, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43, 2201-12, (2016).
13. H. Boutin, K. Murray, J. Pradillo, R. Maroy, A. Smigova, A. Gerhard, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42, 503-13, (2015).
14. S. Sridharan, F.X. Lepelletier, W. Trigg, S. Banister, T. Reekie, M. Kassiou, et al. *Mol Imaging Biol.* 1977–89, (2017).
15. M.L. James, N.P. Belichenko, A.J. Shuhendler, A. Hoehne, L.E. Andrews, C. Condon, et al. *Theranostics*, 7, 1422–36, (2017).
16. A. Winkeler, R. Boisgard, A.R. Awde, A. Dubois, B. Theze, J. Zheng, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39, 811–23, (2012).
17. J.R. Buck, E.T. McKinley, A. Fu, T.W. Abel, R.C. Thompson, L. Chambless, et al. *PLoS One*, 10, 0141659, (2015).
18. Z. Su, F. Roncaroli, P.F. Durrenberger, D.J. Coope, K. Karabatsou, R. Hinz, et al. *J Nucl Med.* 56, 512–7, (2015).
19. K.J. Langen, N. Galldiks, E. Hattingen, N.J. Shah, *Nat Rev Neurol.*, 13, 279–89, (2017).
20. P. Jensen, L. Feng, I. Law, C. Svarer, G.M. Knudsen, J.D. Mikkelsen, et al., *J Nucl Med.*, 56, 1386–90, (2015).