

·实验核医学·

微透析取样组合 PET 技术的应用进展

乔晋萍 周雪 朱霖

【摘要】 PET 是一种先进的新型分子功能显像技术, PET 信号是特定组织的细胞内外和血管中放射性探针以及它的放射性代谢产物总和,但不能提供化学信息或区分放射性物质存在的隔室。微透析技术是一种在体取样技术,可以监测取样部位细胞外液中化学成分的变化。微透析与 PET 技术结合,从不同角度实现了对靶组织的动态监测,对于疾病的诊断和病理学研究具有重要意义,是药理学和药物代谢研究的有用工具。

【关键词】 微透析; 药代动力学; 正电子发射断层显像术

Progress in the application of a combination microdialysis and PET

QIAO Jin-ping, ZHOU Xue, ZHU Lin.

(College of Chemistry Beijing Normal University, Key Laboratory of Radiopharmaceuticals Ministry of Education Beijing 100875, China)

【Abstract】 PET is an advanced imaging technology to obtain biological, physiological or pharmacological function. The PET signal comprises the sum of a radio-probe and its radioactive metabolites from intracellular, extracellular and intravascular compartments of a given tissue, it cannot provide the chemical composition of the radioactivity or compartments of radio-labeled substances present. On the other hand, in vivo microdialysis is a powerful sampling technique wherein regional chemical information is obtained by implanting a probe into the extracellular fluid of interest tissue. Combined PET and microdialysis may potentially play an important role in pathophysiology, pharmacology, pharmacokinetics and drug metabolism.

【Key words】 Microdialysis; Pharmacokinetics; Positron-emission tomography

1 前言

微透析(microdialysis)技术是一种在体取样技术,将透析探针插入生物体中,采用微量灌流泵使灌流液流经探针的半透膜,通过膜的小分子物质扩散进入透析管,使灌流液和组织液中的待测物达到一个动态平衡,灌流液不断流动,将待测物由透析管中带出,收集流出的灌流液即透析液,再利用高效液相色谱、高效毛细管电泳仪以及质谱等灵敏度高的分析方法,测定透析液中待测物的动态变化^[1-2]。

PET 是一种先进的新型分子功能显像技术,它

能够在生理条件下对疾病的生化、生理-病理过程在分子水平上进行无创、快速、定量和重复性的体内评价,该方法空间分辨率好,灵敏度高,不受组织厚薄的影响,能实现精确的定位和定量。PET 的重要前提是正电子药物的研发,正电子药物是标记有正电子核素的化合物,常用的核素有 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等,通过 PET 可动态地观察正电子药物在体内的分布及变化过程,了解局部组织、器官的功能代谢情况,借助合适的生理数学模型及软件,将 PET 影像的放射性浓度分布图转换为更具生物学意义的参数影像,如葡萄糖代谢率、氧代谢率、DNA 或蛋白质的合成速率、受体的数量与亲和力等,可以进一步深入研究人体正常及病变组织的功能与代谢变化^[3-4]。

PET 技术对疾病的诊治具有无创、实时、灵敏、靶向、精细(分子水平)等独特优势,但 PET 信号是特定组织的细胞内外和血管中放射性探针以及它的放射性代谢产物总和,不能提供化学信息或区

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.05.001

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(973 计划)(2006CB500705),国家高技术研究发展计划资助项目(863 计划)(2006AA02A408)

作者单位:100875,北京师范大学化学学院,放射性药物教育部重点实验室

通信作者:乔晋萍(E-mail: qiaojp920@gmail.com)

分放射性物质存在的隔室^[5]。微透析技术则可以在麻醉或清醒的生物体上使用,适合于深部组织和重要器官的活体生化研究,可以监测取样部位细胞外液中化学成分的变化。微透析技术与 PET 技术结合,对于疾病的诊断和病理学研究具有重要意义,是药理学和药物代谢研究的有用工具。

2 微透析技术

2.1 微透析的原理

微透析一词起源于 20 世纪 50 年代后期,1958 年, Kalant^[6]首次用于描述一种同时透析和提取血液中极性类固醇的方法。它是以透析原理为基础,在非平衡条件下(即流出的透析液中待测化合物的浓度低于它在探针膜周围样品基质中的浓度),灌注埋在组织中的半透膜探针,由于灌注液的组成与组织细胞外液中组成接近,渗透压相同,因此水分子和其他小分子物质不会进入探针内,与蛋白相结合的药物及其他大分子化合物由于不能通过半透膜而被排斥在探针外,因此只有游离的小分子药物会沿浓度梯度扩散进探针,并被灌注液带出探针,从而达到从活体组织中取样的目的。通过测定透析液中待测物的浓度来研究组织中待测物水平,是一种动态连续的取样方法。

2.2 微透析的特点

现在微透析技术已经发展为应用广泛的生物采样技术,它不仅是神经生理学和神经化学的重要研究工具之一,可以提供递质释放、摄取和代谢的必要信息,而且越来越多地应用于药代动力学和药效学领域,是目前在生理和病理情况下研究活体药物组织分布、药物组织穿透力及监测药物有效浓度的可靠方法。微透析技术的广泛应用是由于它具有一些显著的特点:①可以连续跟踪体内多种化合物量随时间的变化,实现对生物组织浓度变化的实时在线检测,适合用于研究生物生命过程的动态变化;②对取样部位的伤害很小,几乎不影响组织中的生理过程,且样品无需处理,可真实代表取样位点目标化合物的浓度及生物转化;③透析液中不含蛋白质等大分子物质,只含有游离的小分子化合物,可直接反映游离药物分子浓度与药物效应之间的相关性;④微透析技术不改变组织细胞外液中的液体平衡,既可以对同一组织进行长时间连续采样,也可以对同一动物进行多个部位采样,因此,用较少的

实验动物就可以得到足够的数量,避免了由于动物的个体差异所造成的实验误差;⑤可以在动物清醒状态下取样,取样量小,取样过程中对生物干扰小,避免了传统研究方法中因采血后血容量减少而造成对药物分布及消除的影响,从而获得代表生物正常生理情况的样品,所得数据具有更高的可靠性^[7]。

3 微透析取样组合 PET 技术在药物研究中的应用

3.1 微透析取样组合 PET 在病理生理学研究中的应用

微透析取样弥补了 PET 技术无法提供化学信息或区分放射性物质存在的隔室的不足,这两种手段结合起来揭示生物体组织器官的生理病理状态,为临床疾病诊断开辟了一条新道路,在鉴别、确证药理、疾病模型以及疾病状态的差异上发挥重要作用,文献已经报道了一些该方法在中枢神经系统疾病和代谢性疾病研究中的应用^[8-10]。

3.1.1 在中枢神经系统疾病研究中的应用

中枢神经系统疾病是一个高度复杂的疾病,由于目前的生活方式和人口的老齡化,导致越来越多这类疾病的发生,特别是创伤性脑损伤、蛛网膜下腔出血等临床常见急症,病死率高,早期诊断和及时治疗与此病的预后关系重大。

中枢神经系统内存在大量的氨基酸、单胺类神经递质、乙酰胆碱以及葡萄糖、乳酸、丙酮酸等能量代谢产物,这些化学物质对维持神经系统正常的生理功能起着至关重要的作用^[11],中枢神经系统发生疾病时,这些化学物质会发生改变。通过微透析取样,可以动态研究在病理生理状态下这些化学物质的变化。PET 对脑功能的诊断,可以了解脑循环、氧、葡萄糖、氨基酸等的代谢,还能测定神经递质的受体,从分子水平提供重要的诊断信息^[12]。

¹¹C-氟马西尼是一种神经受体显像剂,用它进行 PET 检查,不仅可早期鉴别神经元的功能性或形态性损伤,将不可逆性损伤组织与半暗带区分开来,还可预测脑梗死的恶性病程,从而有助于介入治疗病例的选择及正确治疗策略的制订。Dohmen 等^[13]报道,用 ¹¹C-氟马西尼的 PET 评价半暗带和不可修复的神经损伤,并用微透析检测颅内压和组织氧分压,以及谷氨酸、乳酸、丙酮酸和丙三醇的变化,对于大脑中动脉栓塞病理生理学的研究以及预

后非常重要。

创伤性脑损伤患者的葡萄糖代谢会受到影响,用 ^{18}F -FDG PET结合微透析技术,可以全面了解创伤性脑损伤患者的葡萄糖代谢情况。 ^{18}F -FDG PET可以发现患者全脑和局部大脑的葡萄糖代谢率,微透析可以用来分析能量相关的代谢物,如丙酮酸、谷氨酸、乳酸与葡萄糖比值、乳酸与丙酮酸比值以及丙酮酸与葡萄糖比值。Hutchinson等^[14]选择17例脑损伤患者,将微透析探针插入他们的大脑皮层,在透析的同时进行 ^{18}F -FDG的PET扫描,分析透析液中葡萄糖、乳酸、丙酮酸以及乳酸/丙酮酸的比值(这个值可以作为无氧代谢的标志,PET可以计算出葡萄糖代谢率、乳酸和丙酮酸水平,但不能给出乳酸/丙酮酸比值),结果表明,脑损伤患者的葡萄糖代谢呈乳酸和丙酮酸增加,但不伴随无氧代谢增加。微透析探针的插入是否会损伤脑组织,一直是人们关心的问题,有研究者用 ^{18}F -FDG micro-PET显微技术研究了透析探针植入对脑代谢和受体表达产生的影响,用 ^{14}C -雷氯必利检测了大鼠多巴水平的稳定性,发现透析探针植入对大鼠脑中多巴水平没有明显影响^[15]。

对蛛网膜下腔出血的脑缺血患者插入微透析探针后进行PET检查,用PET来确定缺血区域,微透析探针对插入部位进行化学物监测,发现能量相关的代谢物和兴奋性氨基酸可以作为缺血的细胞外标志物^[16]。

单胺类神经递质主要包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等,它们具有一定兴奋性毒性作用并在代谢中产生自由基。单胺类神经递质是微透析基础实验中常用的观测指标。Yamamoto等^[16]用微透析结合PET研究内源性物质5-HT增多对于恒河猴脑代谢的影响,微透析结果显示,尾核细胞外液中5-HT的增加量高出额叶27倍,而 ^{14}C -5-HT PET进一步表明,造成这种差异的原因是由于氨基酸脱羧酶的分布差异。

3.1.2 在代谢性疾病研究中的应用

代谢性疾病是一种影响人类(或动物)细胞生产能量的障碍,又称为新陈代谢失调症,糖尿病、肥胖等都是常见的代谢性疾病。微透析组合 ^{18}F -FDG PET用于研究生理和病理状态下葡萄糖的代谢是很有价值和可靠的工具,在代谢性疾病的研究中具有

重要意义。

糖尿病是由于胰岛素分泌缺陷和(或)作用缺陷而引起并导致碳水化合物、蛋白质、脂肪等代谢紊乱,以慢性血糖水平升高为特征的代谢疾病群。 ^{18}F -FDG PET组合微透析取样用于研究糖尿病的发病机制,可以在细胞水平研究动物体内葡萄糖的代谢,对于研究糖尿患者的代谢改变,特别是葡萄糖代谢的变化非常重要。

直接评价体内组织代谢对于理解肥胖的发病机制很重要,Virtanen等^[17]在肥胖和消瘦大鼠的静脉、四头肌和肝脏中插入微透析探针,注射 ^{18}F -FDG后,监测血液、肝脏、皮下脂肪等处 ^{18}F -FDG的摄取及磷酸化,研究发现,消瘦大鼠体内胰岛素加快 ^{18}F -FDG在血液、肝脏以及骨骼肌间隙消失的效果更明显;肥胖大鼠的胰岛素刺激骨骼肌和脂肪组织使得 ^{18}F -FDG摄取减少。他们也用这个方法研究了人的脂肪组织中葡萄糖的摄取情况^[18]。

3.2 微透析取样组合PET技术在药理学研究中的应用

药物产生的药理效应,必须分布到靶组织中,维持一定的浓度,并与作用部位产生受体-药物相互作用后才能产生一定的效应。通过微透析取样与PET技术组合,可以探索药物的作用机制,在药理学研究方面具有独特优势。

^{14}C -雷氯必利是中枢多巴胺 D_2 受体特异性拮抗剂,它选择性好,与受体亲和力高,是诊断和鉴别诊断神经系统疾病的一种重要工具,且可用于监测疗效和估测预后。用 ^{14}C -雷氯必利作为显像剂进行PET扫描,并同时做微透析实验,可以研究药物对多巴胺及 D_2 受体的影响^[19-20]。

注意力缺失-多动障碍简称“多动症”,是儿童和青少年最常见的精神障碍问题,给个人、家庭和社会产生深远的负面效应和沉重的经济负担。安非他明和哌醋甲酯是治疗多动症的一线药物,其作用机制一般认为是阻断突触前神经元对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取,并促进其释放,使神经元突触间隙的去甲肾上腺素和多巴胺增加,从而促进认知的完成和注意力集中。Schiffer等^[21]用微透析评价自由活动的啮齿类动物细胞外多巴胺,并用 ^{14}C -雷氯必利进行PET测量突触中多巴胺的浓度,结果表明,安非他明和哌醋甲酯改变突触多巴胺的浓度是相同的,在提高细胞外液多巴胺水平方面能力不

同,反映了它们不同的分子作用机制。

Tsukada 等^[22-23]评价清醒的猴脑中甲基苯丙胺和东莨菪碱对纹状体多巴胺 D₁ 受体结合的影响,另外还研究了多巴胺转运体阻滞剂伐诺司林二盐酸盐和多巴胺释放剂哌醋甲酯对纹状体中 ¹¹C-雷氯必利的亲和力,发现 ¹¹C-雷氯必利的亲和力是受不同的神经调节影响的,而不是简单的与多巴胺浓度有关,这对于研究 ¹¹C-雷氯必利的显像机制具有一定的意义。

氟苯丙胺是治疗肥胖症的药物,它能提高神经递质血清张力素水平——一种调节情绪食欲的化合物,通过干扰突触小泡来释放血清张力素,最后促使饱满的感觉,失去了食欲。氟苯丙胺及脱氯代谢产物对血清张力素受体 5-HT 有刺激作用,会导致心脏病的发生。有研究人员利用微透析技术检测大鼠脑内 5-HT 水平变化,随后在给予氟苯丙胺后以选择性 5-HT_{1A} 受体显像剂 N-[2-[4-(2-¹¹C-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-N-2-吡啶基-环己甲烷酰胺(¹¹C-WAY100635)进行 PET 检查,结果表明,在给予氟苯丙胺后,脑细胞外液中 5-HT 释放量增加,PET 强度下降,则反映了 5-HT 受体量的变化^[24]。

3.3 微透析取样组合 PET 技术在药物代谢研究中的应用

很长时间以来,药代动力学研究一直局限于血药浓度测量,但是由于药物的蛋白质结合率不同、组织分布不均匀和各种屏障等因素的影响,简单地用血药浓度计算药物代谢参数存在一定的局限性。靶组织游离药物浓度是一个重要的药代动力学和(或)药效学模型参数,药物渗透进入组织的数据能为临床提供重要的信息,比血药浓度更能说明临床效果。组织靶点处游离药物浓度的测定对检测技术要求较高,微透析和 PET 技术结合在这方面具有明显的优势^[25]。

3.3.1 研究 PET 药物的药代动力学

药物代谢动力学研究不仅对普通药物的研究是非常重要的,而且对于 PET 药物的研究也很有必要。PET 技术只能反映组织中放射活性的总量,不能提供关于药物化学结构和变化方面的信息,而放射性代谢产物很可能表现出与原药不同的活性和分布轮廓,干扰图像分析,影响与生化改变相关的病理学诊断。因此,研究 PET 药物代

谢,有助于全面理解 PET 药物和代谢产物在全身分布。了解生物化学特征及代谢产物的产生,可以更深入地理解核医学显像结果所反映的病理和生理学过程,提高诊断的可靠性和科学性。

Haaparanta 等^[26]利用平面色谱法检测大鼠静脉注射 ¹⁸F-氟间羟胺后血液微透析液中 ¹⁸F-氟间羟胺及其 3 个放射性代谢产物,虽然没有确定代谢产物的结果,但得到了 ¹⁸F-氟间羟胺及其 3 个放射性代谢产物量随时间变化的动力学曲线。

Nakao 等^[27]报道一个超高压液相色谱-β⁻放射性检测器和在线双微透析系统,用于研究 PET 药物的代谢和药代动力学,并用这个系统连续监测了 L-β-¹¹C-多巴在大鼠纹状体和小脑透析液中放射性和非放射性(内源性)的代谢产物。Lindner 等^[28]采用液相色谱方法分析了猴脑透析液中 L-β-¹¹C-多巴及其代谢产物 O-甲基-L-多巴和 ¹¹C-高香草酸。使用微透析采样方法收集 L-¹¹C-多巴透析液后用高效液相色谱-电化学检测定性,并用放射性计数对几种多巴胺的放射性代谢产物进行定量检测,可以更准确地理解 L-¹¹C-多巴的 PET 结果。

3.3.2 研究细胞内药代动力学

由于许多药物是在细胞内发挥药理作用,所以研究细胞内药物浓度-时间关系对于药理作用研究很重要。PET 技术可以测出细胞内外和血管中标记后的药物总浓度,微透析技术可以检测出细胞外液中游离型药物的浓度,这样就可以得到细胞内药物浓度-时间关系。Langer 等^[29]把 ¹⁸F-环丙沙星和没有标记的环丙沙星注入 10 名健康人体内,用 PET 来研究环丙沙星在骨骼肌肉组织中的药代动力学,用三房室模型拟合了组织中环丙沙星的浓度-时间曲线,得出了环丙沙星的摄取和转运速率常数,发现其在细胞内外交换速度很快,并计算出了细胞外液中药物浓度-时间关系,与微透析实验得到的数据一致。

综上所述,微透析与 PET 技术结合,对于疾病的诊断和病理学研究具有重要意义,是药理学和药物代谢研究的有用工具。

参 考 文 献

- [1] Wei YH, Xu LZ, Shen Q, et al. Microdialysis: a technique for pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of oncological drugs. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009, 10(6): 631-640.
- [2] Guihen E, O'Connor WT. Current separation and detection

- methods in microdialysis the drive towards sensitivity and speed. *Electrophoresis*, 2009, 30(12): 2062–2075.
- [3] Muijs CT, Beukema JC, Pruijm J, et al. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol*, 2010, 97(2): 165–171.
- [4] Yang Y, Hong H, Zhang Y, et al. Molecular Imaging of Proteases in Cancer. *Cancer Growth Metastasis*. 2009, 2: 13–27.
- [5] Brunner M, Langer O. Microdialysis versus other techniques for the clinical assessment of in vivo tissue drug distribution. *AAPS J*, 2006, 8(2): E263–E271.
- [6] Kalant H. A microdialysis procedure for extraction and isolation of corticosteroids from peripheral blood plasma. *Biochem J*, 1958, 69 (1): 99–103.
- [7] Cheng GW, Hsu KC, Lee CF, et al. On-line microdialysis coupled with liquid chromatography for biomedical analysis. *J Chromatogr Sci*, 2009, 47(8): 624–630.
- [8] Hutchinson PJ, O'Connell MT, Seal A, et al. A combined microdialysis and FDG-PET study of glucose metabolism in head injury. *Acta Neurochir(Wien)*, 2009, 151(1): 51–61.
- [9] Sarrafzadeh A, Haux D, Plotkin M, et al. Bedside microdialysis reflects dysfunction of cerebral energy metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage as confirmed by O-15-H₂O-PET and ¹⁸F-FDG-PET. *J Neuroradiol*, 2005, 32(5): 348–351.
- [10] Noske DP, Peerdeman SM, Comans EF, et al. Cerebral microdialysis and positron emission tomography after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in grade I patients. *Surg Neurol*, 2005, 64(2): 109–115.
- [11] Kumakura Y, Cumming P. PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches. *Neuroscientist*, 2009, 15(6): 635–650.
- [12] Brooks DJ. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med*. 2010, 51(4): 596–609.
- [13] Dohmen C, Bosche B, Graf R, et al. Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. *Stroke*, 2003, 34(9): 2152–2158.
- [14] Hutchinson PJ, Gupta AK, Fryer TF, et al. Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: A combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22 (6): 735–745.
- [15] Schiffer WK, Mirrione MM, Biegon A, et al. Serial microPET measures of the metabolic reaction to a microdialysis probe implant. *J Neurosci Methods*, 2006, 155(2): 272–284.
- [16] Yamamoto S, Onoe H, Tsukada H, et al. Effects of increased endogenous serotonin on the in vivo binding of [¹¹C] DASB to serotonin transporters in conscious monkey brain. *Synapse*, 2007, 61(9): 724–731.
- [17] Virtanen KA, Peltoniemi P, Marjamäki P, et al. Human adipose tissue glucose uptake determined using [¹⁸F]-fluoro-deoxy-glucose [¹⁸F]FDG and PET in combination with microdialysis. *Diabetologia*, 2001, 44(12): 2171–2179.
- [18] Virtanen KA, Haaparanta M, Gronroos T, et al. 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose combined with microdialysis can be used for the comparison of tissue glucose metabolism in obese and lean rats. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4(1): 60–68.
- [19] Houston GC, Hume SP, Hirani E, et al. Temporal characterisation of amphetamine-induced dopamine release assessed with [¹¹C] raclopride in anaesthetised rodents. *Synapse*, 2004, 51(3): 206–212.
- [20] Doudet DJ, Holden TE. Sequential versus nonsequential measurement of density and affinity of dopamine D (2)receptors with [¹¹C]raclopride: Effect of methamphetamine. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(12): 1489–1494.
- [21] Schiffer WK, Volkow ND, Fowler JS, et al. Therapeutic doses of amphetamine or methylphenidate differentially increase synaptic and extracellular dopamine. *Synapse*, 2006, 59(4): 243–251.
- [22] Tsukada H, Harada N, Ohba H, et al. Facilitation of dopaminergic neural transmission does not affect [¹¹C]SCH23390 binding to the striatal D(1) dopamine receptors, but the facilitation enhances phosphodiesterase type-IV activity through D(1) receptors: PET studies in the conscious monkey brain. *Synapse*, 2001, 42(4): 258–265.
- [23] Tsukada H, Nishiyama S, Kakiuchi T, et al. Is synaptic dopamine concentration the exclusive factor which alters the in vivo binding of (¹¹C)raclopride?: PET studies combined with microdialysis in conscious monkeys. *Brain Res*, 1999, 841(1–2): 160–169.
- [24] Hume S, Hirani E, Opacka-Juffry J, et al. Effect of 5-HT on binding of [¹¹C] WAY 100635 to 5-HT(1A) receptors in rat brain, assessed using in vivo microdialysis and PET after fenfluramine. *Synapse*, 2001, 41(2): 150–159.
- [25] Peletier LA, Gabriëlsson J. Dynamics of target-mediated drug disposition. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38(5): 445–464.
- [26] Haaparanta M, Grönroos T, Marjamäki P, et al. In vivo sampling for pharmacokinetic studies in small experimental animals: A combination of microdialysis, planar chromatography and digital autoradiography. *Mol Imaging Biol*, 2004, 6(1): 27–33.
- [27] Nakao R, Okada M, Inoue O, et al. Combining high-performance liquid chromatography-positron detection and on-line microdialysis for animal metabolism study of positron emission tomography probes. *J Chromatogr A*, 2008, 1203(2): 193–197.
- [28] Lindner KJ, Hartvig P, Tedroff J, et al. Liquid chromatographic analysis of brain homogenates and microdialysates for the quantification of L-[beta-¹¹C]DOPA and its metabolites for the validation of positron emission tomography studies. *J Pharm Biomed Anal*, 1995, 13(4–5): 361–367.
- [29] Langer O, Karch R, Müller U, et al. Combined PET and microdialysis for in vivo assessment of intracellular drug pharmacokinetics in humans. *J Nucl Med*, 2005, 46(11): 1835–1841.