

Title	N-isopropyl-p-iodoamphetamineの体内分布に関する実験的研究
Author(s)	星, 博昭; 陣之内, 正史; 渡辺, 克司 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(3), p. 497-514
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16680
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

N-isopropyl-p-iodoamphetamine の体内分布に関する実験的研究

宮崎医科大学放射線科学教室（主任：渡辺克司教授）

星 博昭 陣之内正史 渡辺 克司

同 脳神経外科学教室

上 田 孝

同 衛生学教室

山 口 忠 敏

（昭和61年6月23日受付）

（昭和61年9月8日最終原稿受付）

Biodistribution of N-isopropyl-p-iodoamphetamine

Hiroaki Hoshi*, Seishi Jinnouchi*, Katsushi Watanabe*, Takashi Ueda**
and Tadatoshi Yamaguchi***

*Department of Radiology, **Department of Neurosurgery, ***Department of Hygiene
Miyazaki Medical College

Research Code No. : 701

Key Words : N-isopropyl-p-iodoamphetamine, Biodistribution, Autoradiography

Biodistribution of N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) was experimentally studied for evaluating the usefulness of this radiopharmaceuticals for cerebral perfusion scintigraphy. IMP labeled with radioactive iodine (I-125, I-131), was injected intravenously in awake animals.

The activity in the brain of male ddY mice injected 3.7kBq (0.1 μ Ci) of I-125 IMP reached 8.0 (%Dose/g) at 10 min. after injection and it was almost constant till 120 min. Activity in the lung and heart was the highest just after injection, and rapidly decreased in the constant level lasting 30 min. to 120 min. Activity in the liver increased slowly and reached peak level at 60 min. Autoradiograms of male ddY mice injected 1.85MBq (50 μ Ci) of I-131 IMP showed almost same activity in the spinal cord as the brain.

Activities of I-131 IMP in normal brain of Sprague-Dawley rats injected 7.4MBq (200 μ Ci) of I-131 IMP were 2.68—3.2 (%Dose/g) in the cerebral cortex and 0.59—0.66 (%Dose/g) in the white matter at 1 min. after injection. Activities in the cerebral cortex were slightly increased at 60 min. after injection and the activities in the white matter increased markedly at 60 min. and 6 hrs. after injection. The cerebral cortex to white matter ratios were about 5 at 1 min. or 10 min. and about 1 at 60 min. or 6 hrs. after injection. Autoradiograms of normal and ischemic rat brain showed local cerebral blood flow image, but the contrast between the gray matter and the white matter decreased at 60 min. or 6 hrs.

Our study on the biodistribution of IMP showed the usefulness of this agent in cerebral perfusion imaging, and may be informative for the interpretation of images.

I. はじめに

脳血流量を測定する実験的方法には、Kety¹⁾の理論を基礎として、不活性ガスである¹³¹I-trifluoriodomethane を静注後にオートラジオグラフィを行って求める方法が報告されており²⁾、その後より簡便な¹⁴C-antipyrine を用いる方法が開発さ

れた^{3,4)}。しかし、¹⁴C-antipyrine を用いる局所脳血流量 (LCBF) 測定法は、CBF 値がやや低く算出されることが判明し⁵⁾、さらに正確に測定できる方法として Uszler ら⁶⁾、Sakurada ら⁷⁾により¹²³I-iodoantipyrine、¹⁴C-iodoantipyrine (IAP) を用いる方法が開発された。これらの方法で利用される

物質は、いずれも Blood-brain barrier (BBB) を容易に通過し、この性質を利用して LCBF を測定する方法である。一方、臨床的に LCBF を測定する方法としては、不活性ガスである ^{133}Xe または $^{81\text{m}}\text{Kr}$ を静注、動注あるいは吸入させて測定する方法が普及している^{8)~12)}。また、菅野ら、Lassen らによりリング型カメラを用いて Single Photon Emission CT (SPECT) 像を得ることにより LCBF を算出する方法も開発されている¹³⁾¹⁴⁾。この場合、 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ では、動注法でなければならないこと、 ^{133}Xe では、 γ 線エネルギーが低いために深部の放射能の検出能が劣り、空間分解能が劣ることが難点である。また、検出器としてはいずれの場合もリング型カメラを必要とし、通常のカメラ回転型装置による SPECT では測定できないことも欠点として挙げられる。

Winchell ら¹⁵⁾は、BBB を容易に通過し、脳細胞の機能、代謝に関与する物質であるアミン類に着目し、脳血流測定に適した物質を探究すべく動物実験を行った。この結果、40種類のアミン類の中から N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) が脳血流測定用物質として最も有効であることを報告した。 ^{123}I で標識された IMP は、その後脳血流シンチグラフィ用放射性医薬品として臨床応用もなされており、広くその有用性は認められつつある^{16)~45)}。

静注された IMP は血流に応じて速やかに脳内へ移行し、一定時間はとどまるため、その初期分布は LCBF を表すとされている⁴¹⁾。しかし、IMP の静注後の体内分布と挙動、脳組織内分布の詳細についてはなお不明な点が多い。そのためわれわれは、IMP を用いた脳血流シンチグラフィの所見を解釈するための基礎となる正常分布を明らかにすべく、マウス、ラットを用いて、IMP 投与後の全身および脳内の経時的分布について検討した。

II. 方法

1. IMP の標識法

和光純薬(株)に依頼して合成した IMP を Carlsen ら⁴⁶⁾の方法に準じた Na^*I の同位体交換反応により標識した。すなわち、IMP 10~20mg を硬質ガラス管 ($\phi=0.9\text{cm}$, $L=12\text{cm}$) に封入し、酢

酸10 μl , Cu (II) nitrate 液 (Cu^{2+} , 50 μg) 5 μl , 放射性ヨード (Na^*I , carrier free) 54~185MBq (2~5mCi) を $\text{d}^{18}\text{H}_2\text{O}$ で洗い込み、全量を 0.5ml にして封管する。時々攪拌しながら、油浴中120 $^\circ\text{C}$ で2時間加熱する。室温で放冷後、反応管を開封、反応液を展開溶媒⁴⁵⁾ (メタノール:クロロフォルム:酢酸=15:85:1) にて thin-layer chromatography (Merk 社製) により展開し、薄層クロマトスキャナーに $R_f=0.55$ のスポットに放射能の95%以上の存在を確認した。その後、ヨウ化ナトリウム溶液 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 0.1ml, 2N水酸化ナトリウム1mlを加え充分振盪後、エーテル1mlを加え抽出 (2~3回)、エーテル層を集め $\text{d}^{18}\text{H}_2\text{O}$ 1ml で水洗後、エーテル留去、結晶を得た(放射化学的収率85%以上)。0.3N塩酸を加えた後、沈澱を生じない程度に0.3N水酸化ナトリウムを加え中和、生理的食塩水で希釈して、0.37MBq/ml (10 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$) (^{125}I -IMP), 37MBq/ml (1mCi/ml) (^{131}I -IMP) に調整した。

2. マウスによる体内臓器分布測定

ddY マウス (雄20~30g) の尾静脈より ^{125}I -IMP 3.7kBq (0.1 μCi) を静注し、1分、5分、10分、30分、60分、2時間、6時間、24時間に断頭し、ただちに、脳、肺、肝、脾、心、腎臓を摘出して各臓器の放射能を測定した。各測定はアロカ製ウエル型ガンマカウンタ (ARC601) にて1分間の計測を行った。重量は Digibalance GD200 (Shimadzu) にて測定した。各臓器の activity は投与量に対する各臓器分布の百分率 (%Dose) を臓器の重量で除した値 (%Dose/g) に換算した。

3. マウスによる全身オートラジオグラフィ

ddY マウス (雄20~30g) の尾静脈より ^{131}I -IMP 1.85MBq (50 μCi) を静注し、1分、10分、60分、6時間後にクロロフォルムにて屠殺し、ただちに CMC 包埋の後-80 $^\circ\text{C}$ にて凍結した。

切片作成はオートクライオーム (-20 $^\circ\text{C}$) でほぼ中央部の矢状断面および冠状断面を40 μm の厚さにて切片を作った。切片は、-20 $^\circ\text{C}$ で2日間乾燥させ、片面乳剤フィルム (Kodak OM-1) にカセット内で密着させ4~5日間露出後現象した。

4. 尿中、便中排泄率測定

Sprague-Dawley rat (雄300g) の尾静脈より ^{125}I -IMP 3.7kBq (0.1 μCi) を静注し、24時間、48時間の尿、便を採取した。カウントはアロカ製ウェル型ガンマカウンタ (ARC601) にて1分間の計測を行い、投与量に対する割合を計算した。

5. ラットによる脳オートラジオグラフィ

Sprague-Dawley rat (雄250~300g) の尾静脈より ^{131}I -IMP 5.4MBq (200 μCi) を静注し、1分、10分、60分、6時間後に断頭した。ただちに開頭後脳を摘出し、CMC 包埋後、 -80°C にて凍結させ、オートクライオトーム (-20°C) にて40 μm の厚さの連続切片を前頭葉領域より橋のレベルまで冠状断にて作製した。切片厚は40 μm に設定し、切片は2日間 -20°C で乾燥後、片面乳剤フィルム (Kodak OM-1) にカセット内で密着させ、5~7日間露出後に現象した。得られたオートラジオグラムは、大脳皮質、大脳基底核、中脳、橋の主な核の黒化度を Densitometer で測定し、フィルムへの露出期間と ^{131}I の黒化度曲線より activity/g の値を計算し、さらにラットへの ^{131}I -IMP の投与量から %Dose/g の値に換算した。

6. ^{131}I による黒化度曲線

^{131}I 74kBq/g (2 $\mu\text{Ci/g}$) の肝ペーストを先の脳オートラジオグラフィにおける切片作成と同様な方法で作成した。これを、経時的に片面乳剤フィルム (Kodak OM-1) にカセット内でマウントし、一定期間経過後、同時に現象した。すなわち、フィルムへの露出時間を変えることにより、 ^{131}I の減衰曲線から求めた24時間マウント時における相対的 activity 濃度に換算し、フィルムの黒化度と対比した。フィルムの黒化度は Densitometer にて測定した。

7. 脳虚血モデルラットの脳オートラジオグラフィ

Sprague-Dawley rat (雄250~300g) 3匹をネンブタール麻酔下で頸動脈を剥離し、1匹は右頸動脈よりリビオドール0.1ml を動注、1匹は0.2ml を動注した。また、さらに1匹は左頸動脈を結紮後、右頸動脈よりリビオドールを0.3ml 動注し、計3匹の脳虚血モデルを作成した。リビオドール投与1時間後、ラットが十分に覚醒した後に、尾

静脈より ^{131}I -IMP 200 μCi を静注し、1分後に断頭し、前述と同様な方法でオートラジオグラムを作成した。リビオドール0.2ml 投与ラットにおいては、投与直後に SOFTEX (CMBW-2) にて頭部の軟X線撮影を行った。

III. 結 果

1. マウスによる ^{125}I -IMP の体内臓器分布測定

マウスを用いた脳内 IMP 分布の経時的变化を Fig. 1 に示す。静注直後から急速な activity の増加がみられ、10分後に peak 値 (8% Dose/g) に達した。その後2時間まではほぼ一定値を示し、6時間後に約1/3に減少した。肺、肝における IMP 分布の経時的变化を Fig. 2 に示す。肺においては静注直後に高値を示し、その後急速に低下、30分から120分まではほぼ一定であった。また、肝における静注後の activity 増加は比較的ゆるやかで、60分にて peak (10.8% Dose/g) に達し、その後

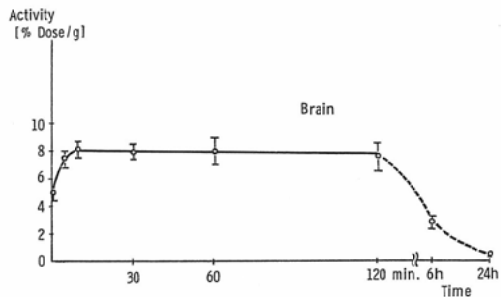


Fig. 1 Time-activity curve of I-125 IMP in the brain (n=5). Values are percent dose per gram (Mean \pm s.d.).

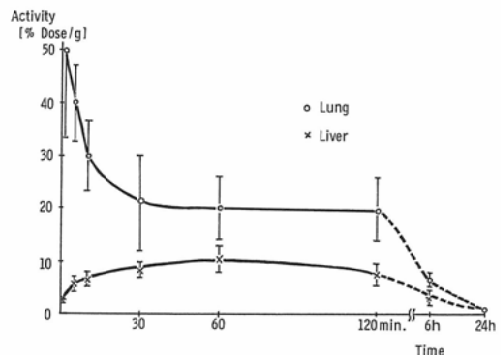


Fig. 2 Time-activity curves of I-125 IMP in the lung and liver (n=5). Values are percent dose per gram (Mean \pm s.d.).

はゆるやかに低下した。腎、心、脾の activity の経時的变化を Fig. 3に示す。腎では、5～10分に peak (18.4% Dose/g) がみられ、その後やや低下し、30分～60分の間はほぼ一定の分布を示した。心では肺と同様に静注直後に高値を示し、その後30分までに急速な低下を示した。脾における activity の変化は、肝に類似し、30分～60分後に

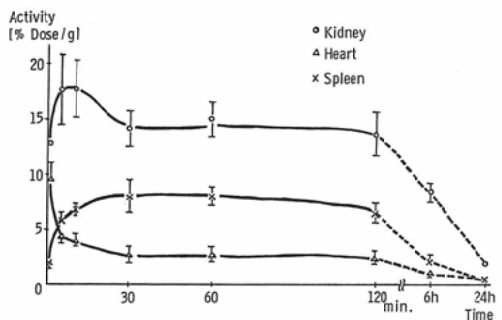
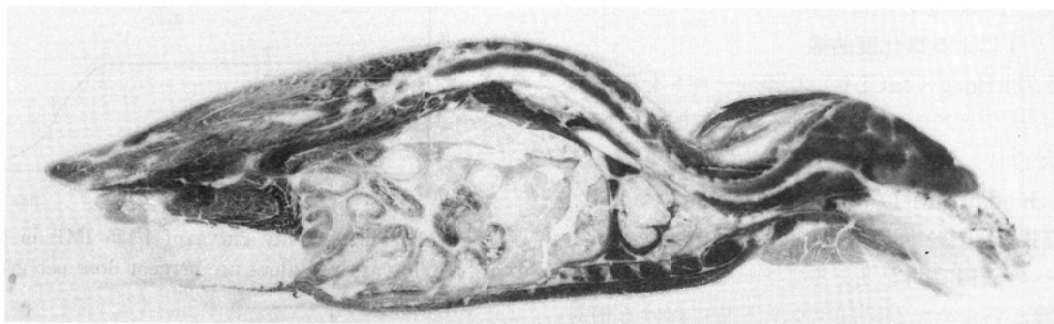


Fig. 3 Time-activity curves of I-125 IMP in the kidneys, heart and spleen ($n=5$). Values are percent dose per gram (Mean \pm s.d.).

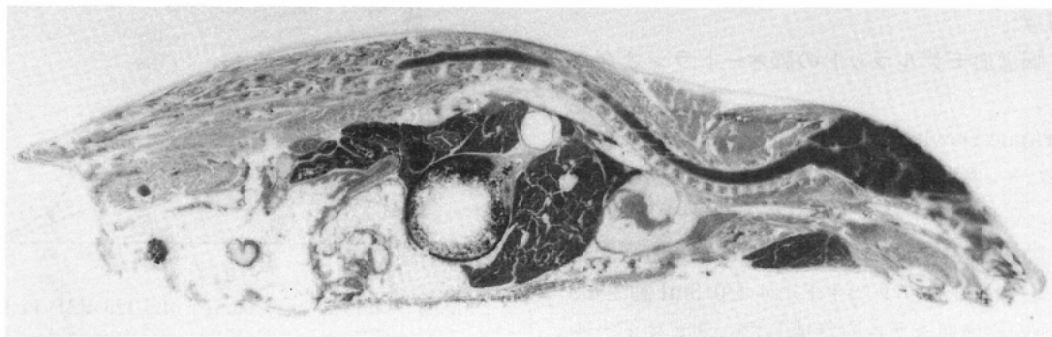
peak (8.1% Dose/g) を示し、その後ゆるやかに低下した。

2. マウスによる全身オートラジオグラフィ

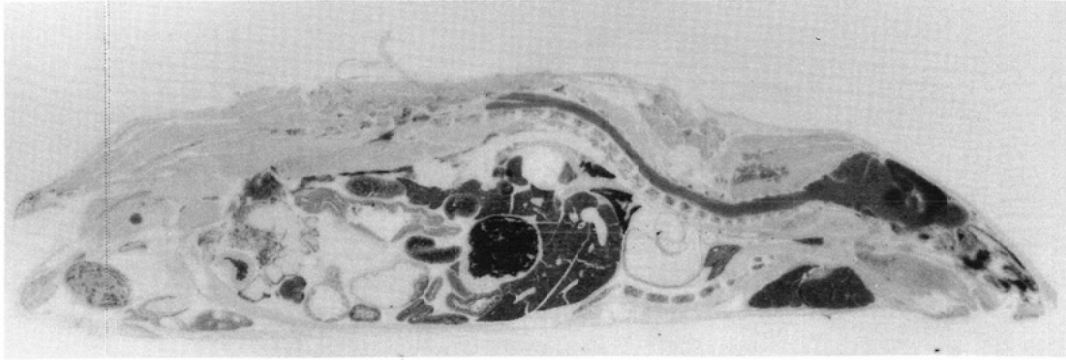
^{131}I -IMP 静注 1分, 10分, 60分, 6時間後のオートラジオグラフィ矢状断像を Fig. 4 (a)~(d) に冠状断像を Fig. 5 (a)~(d) に示す。体内臓器分布測定の結果と同様に、IMP 静注 1分後には、大脳に強い分布がみられ、脊髄にも同程度の集積がみられる。この時点では肺や心および筋肉にも高い分布がみられる。また、腎への分布も著明であるが、肝への分布は低い。IMP 静注10分後では大脳、脊髄への集積は静注1分後の像とほとんど変化なく、筋肉、心の集積がやや低下し、肝や唾液腺への分布が亢進している。腎への分布も増加し、胃や小腸などの消化管壁にも分布がみられ、一部は胃内腔へ排泄されている像も認められる。IMP 静注1時間後においては、筋肉への分布はさらに低下し、脳、肺、肝、唾液腺への集積が比較的強い。腎への集積も強く、腎盂内へ排泄されている



4a



4b



4c



4d

Fig. 4a~d Autoradiograms in the sagittal section of mice body showing the distribution of I-131 IMP at 1min. (a), 10min. (b), 60min. (c), 6hrs (d) after injection.

像も観察される。胃壁の分布は低下し、胃内容物への RI 移行もみられる。IMP 静注 6 時間後には、全体的に activity は低下したが、甲状腺には強い集積が認められた。

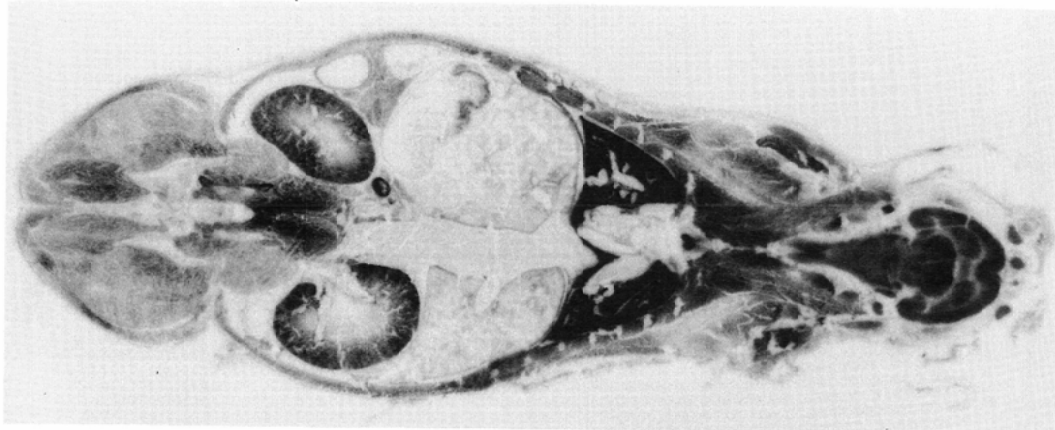
3. 尿中、便中排泄率

IMP 静注後 24 時間における尿中、便中排泄率は、それぞれ、63.5%、1.3%で、48 時間後における尿中、便中排泄率は、それぞれ、66.4%、3.4%であった。

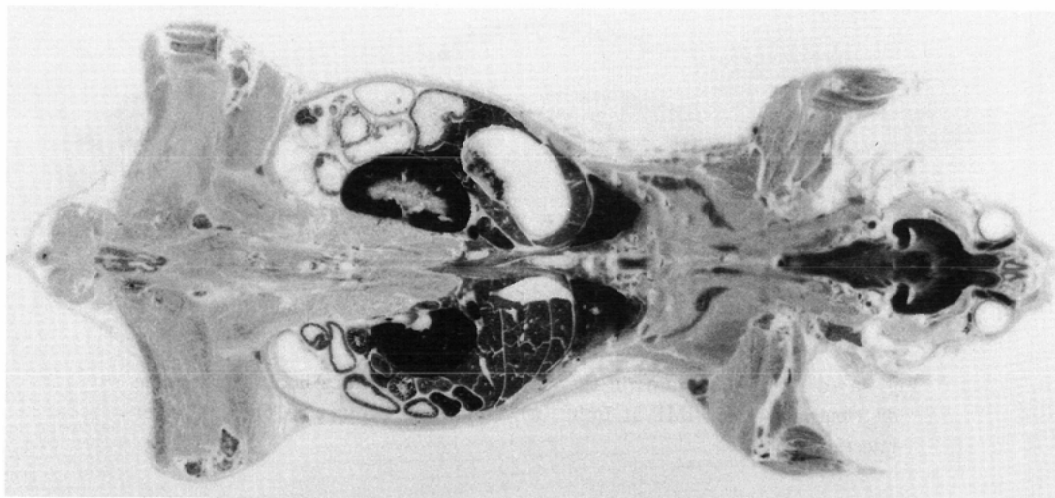
4. ラットにおける¹³¹I-IMP の脳内分布

¹³¹I の肝ペーストを 1~16 日間露出し、kBq/cm²を相対的な一日当りの activity に換算して、得られた黒化度と対比した曲線を Fig. 6 に示す。さらに、オートラジオグラムの黒化度より activity 値(%Dose/g) に換算した大脳皮質、白質領域

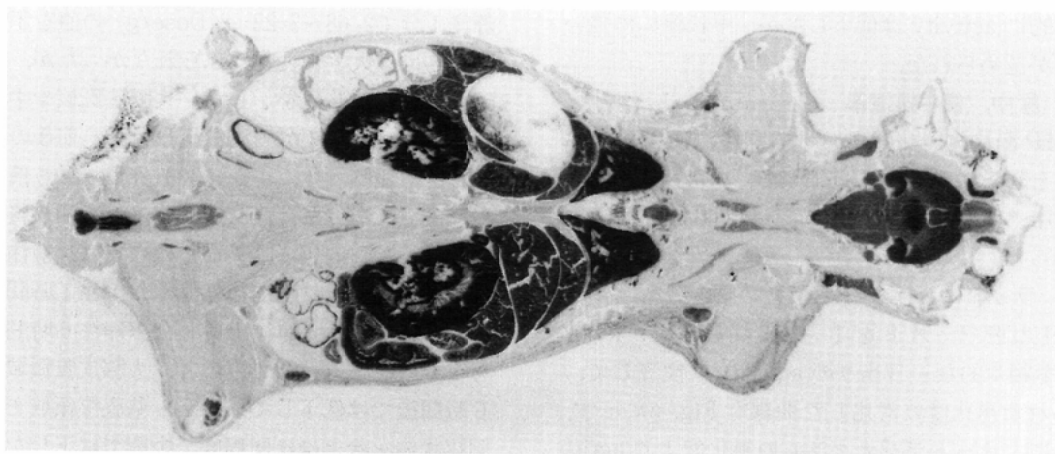
や基底核、中脳、橋の主な神経核における、IMP 分布の一覧表を Table 1 に示す。大脳皮質領域は、静注 1 分で 2.68~3.22 (%Dose/g) の値を示し、経時的には大きな変化はみられなかったが、静注 60 分にてやや高値を示した。大脳基底核や中脳、橋の核では静注 1 分で 2.0 (%Dose/g) 前後の値を示し、内側膝状体、下丘は 3.0 (%Dose/g) 前後とやや高値であった。経時変化は、大脳皮質と同様であった。内包や脳梁などの白質は、静注 1 分では 0.6 (%Dose/g) 前後と低く、静注 1 時間以後に約 2.0 (%Dose/g) に上昇した。静注 6 時間の値を 1 分の値と比較してみると、大脳皮質領域では 6 時間後では低下しているが、基底核領域では内側膝状体を除きほぼ同程度、中脳では下丘を除きすべて 6 時間後の方が上昇していた。



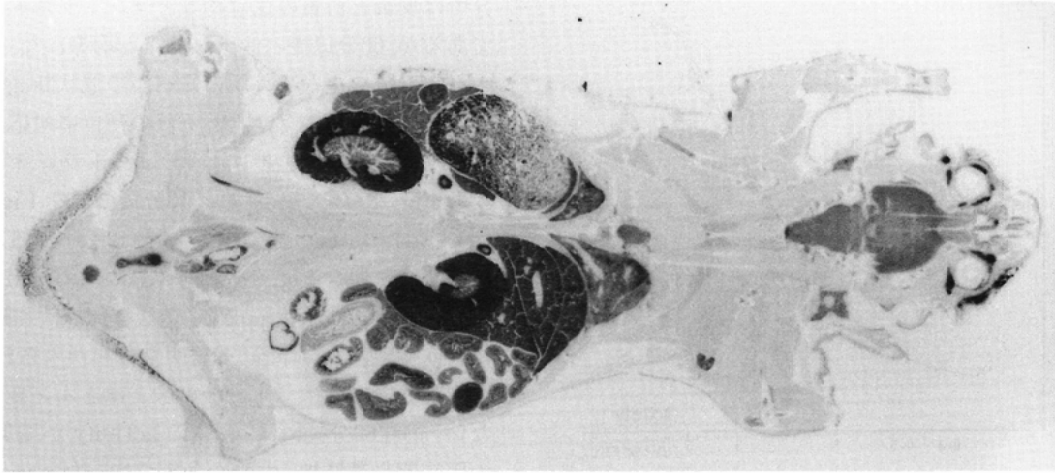
5a



5b



5c



5d

Fig. 5a~d Autoradiograms in the coronal section of mice body showing the distribution of I-131 IMP at 1min. (a), 10min. (b), 60min. (c), 6hrs (d). after injection.

Table 1 Activity of cerebral structures in normal rat brain (n=3). Values are percent dose per gram(mean±s.d.).

Structures	Time after injection			
	1 min.	10 min.	1 hr.	6 hrs.
(Superficial cerebral structures)				
Gray matter				
Frontal cortex	2.69±0.64	2.59±0.38	3.37±0.54	2.42±0.26
Parietal cortex	3.22±1.03	2.85±0.35	3.54±0.58	2.50±0.21
Occipital cortex	2.68±0.96	2.96±0.78	3.49±0.54	2.30±0.19
Cingulate gyrus	3.20±0.96	3.02±0.46	3.20±0.79	2.50±0.14
White matter				
Corpus callosum	0.66±0.27	0.60±0.05	2.06±0.46	2.02±0.14
(Deep cerebral structures)				
Caudate-putamen	2.16±0.87	1.91±0.38	2.76±0.76	2.12±0.15
Amygdala	1.24±0.48	1.68±0.36	2.61±0.60	1.96±0.25
Anterior thalamus	2.46±1.02	2.16±0.55	3.73±0.66	2.59±0.16
Dorso-medial thalamus	2.34±0.87	2.07±0.49	3.19±0.62	2.38±0.20
Medial geniculate body	2.79±0.74	2.41±0.51	3.41±0.36	2.45±0.15
Hippocampus	1.66±0.48	1.84±0.47	3.22±0.55	2.47±0.26
Hypothalamus	1.64±0.81	1.70±0.37	2.61±0.53	1.83±0.27
Internal capsule	0.59±0.25	0.64±0.13	1.83±0.38	1.74±0.12
(Midbrain and Pons)				
Inferior colliculus	3.08±1.20	2.37±0.49	2.62±0.47	1.93±0.18
Pontine gray	1.76±0.66	1.64±0.34	2.63±0.49	1.91±0.21
Reticular formation	1.53±0.65	1.46±0.41	2.61±0.55	1.91±0.21

大脳皮質領域と白質領域における分布の経時的変化を Fig. 7に示す。大脳皮質では60分でやや高く、白質では10分までに比べ60分以後が上昇して

いる。

大脳皮質と白質の activity の平均値の比を経時的に示したものが Fig. 8である。静注1分、10

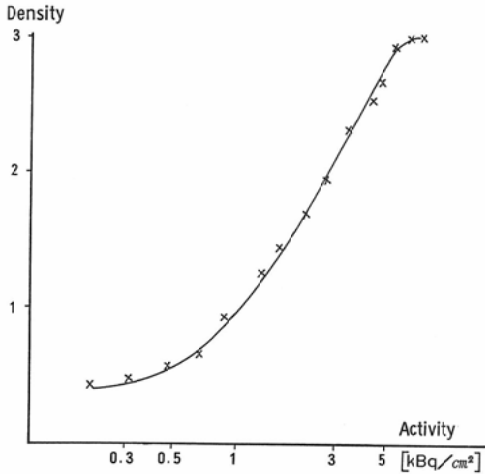


Fig. 6 Density-activity curve obtained by I-131

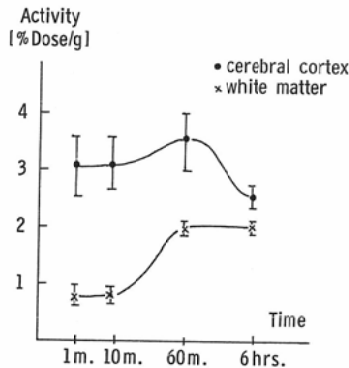


Fig. 7 The time activity curves in the gray and white matter.

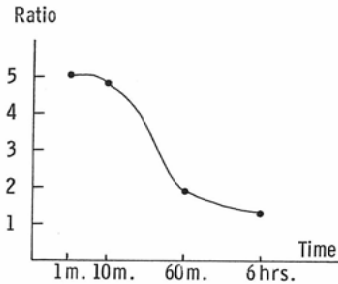


Fig. 8 The gray matter to white matter activity ratio with time course.

分では皮質と白質の比は約5とコントラスト良好であるが、60分以後は低下し約1と均等になった。

ラット脳の主な4カ所のレベルの冠状断面像を Fig. 9に示す⁶¹⁾。また、それぞれの部位に対応したラット脳のIMP静注1分後のオートラジオグラムを Fig. 10(a)~(d)に、10分後の像を Fig. 11(a)~(d)に、60分後の像を Fig. 12(a)~(d)に、6時間後の像を Fig. 13(a)~(d)に示す。IMP静注1分後に早くも大脳皮質、基底核領域、中脳(特に、内側膝状体、下丘)へ著明な分布がみられる。静注10分後の像は、1分後の像とほとんど変わらない。静注60分後には、白質の activityが増加し、大脳皮質や基底核、中脳を含めて均一な imageとなっている。静注6時間後には、さらに均一な imageとなり、大脳皮質と白質の activityはほぼ

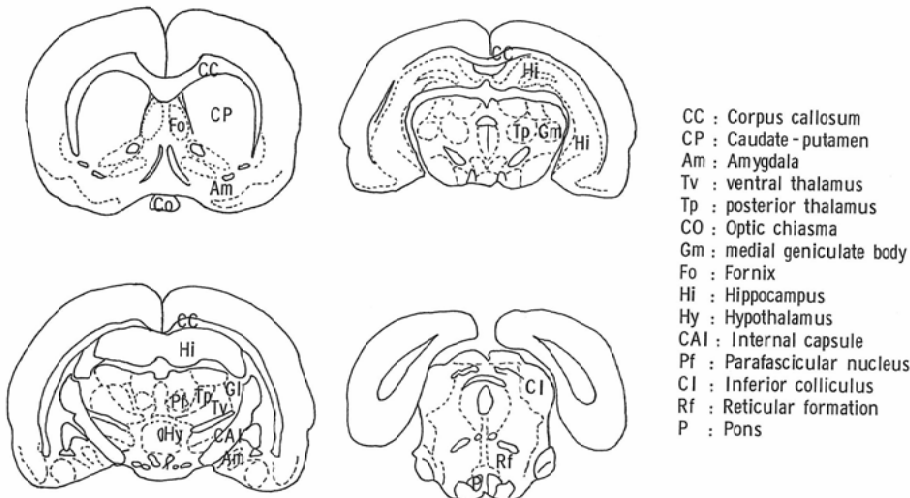


Fig. 9 Atlas of rat brain in the 4 different frontal section.

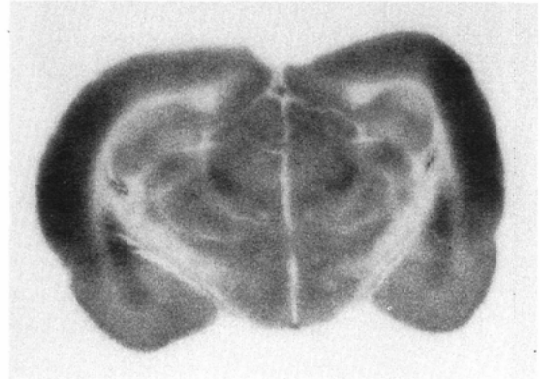
同程度となっている。

5. 脳虚血モデルラットによる IMP 脳内分布
 リピオドール0.1ml 投与のラット, 0.2ml 投与

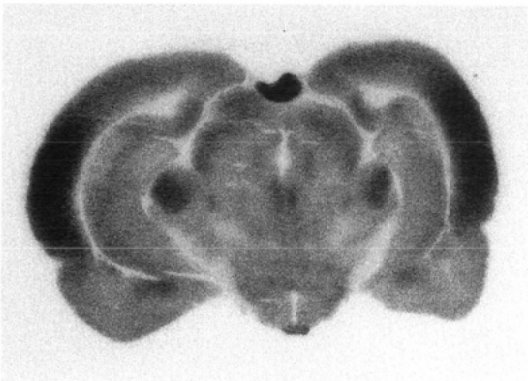
のラット, 0.3ml 投与のラットの脳オートラジオ
 グラムをそれぞれ Fig. 14 (a)~(c) に示す。0.1
 ml 投与のラットでは後頭葉を中心とした皮質下



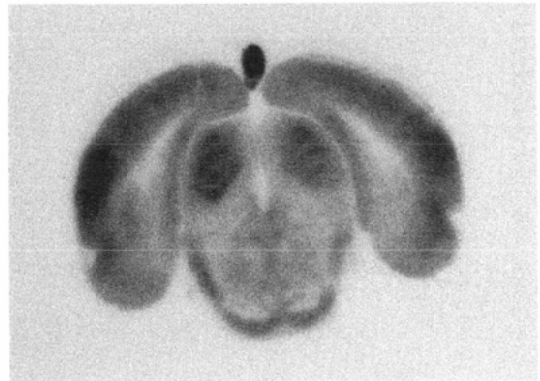
10a



10b



10c

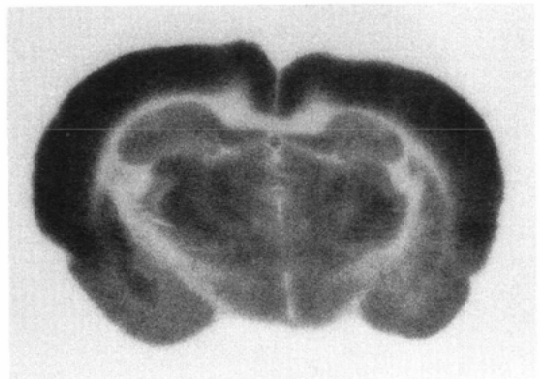


10d

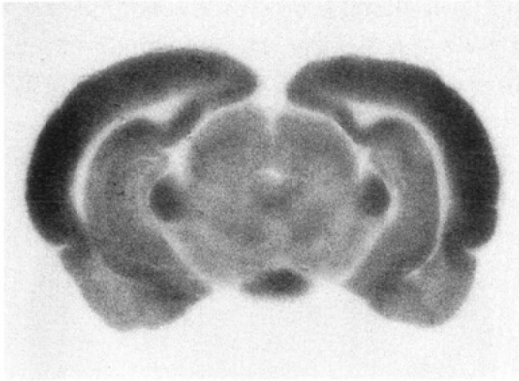
Fig. 10a~d Autoradiograms in the frontal section of rat brain showing the distribution of I-131 IMP at 1min. after injection.



11a



11b

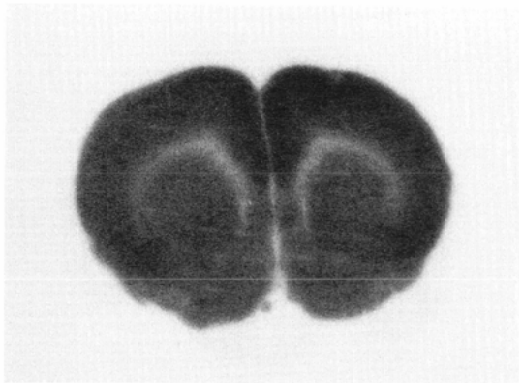


11c

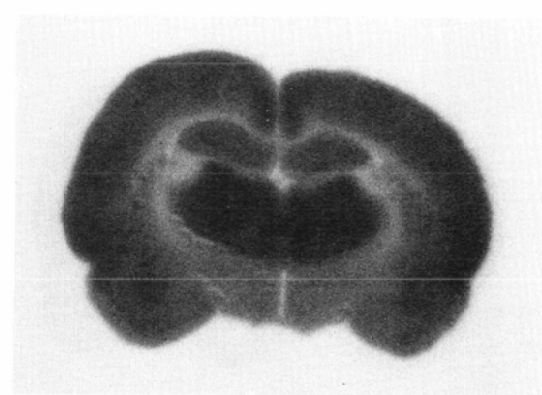


11d

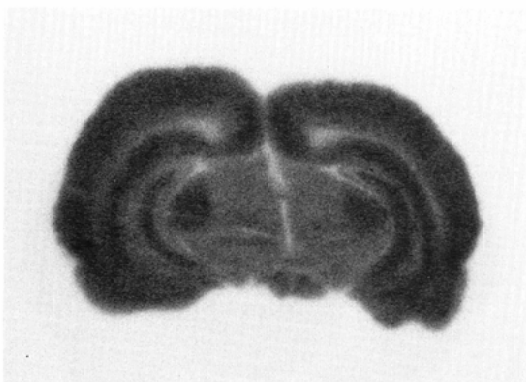
Fig. 11a~d Autoradiograms in the frontal section of rat brain showing the distribution of I-131 IMP at 10min. after injection.



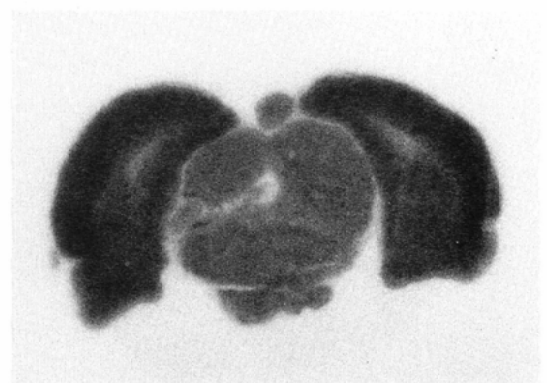
12a



12b

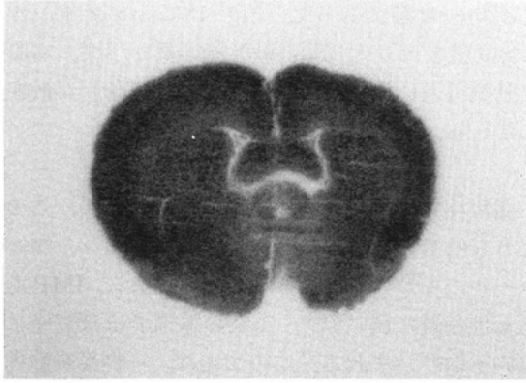


12c

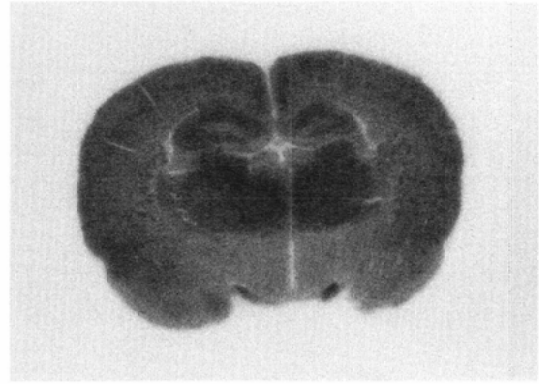


12d

Fig. 12a~d Autoradiograms in the frontal section of rat brain showing the distribution of I-131 IMP at 60min. after injection.



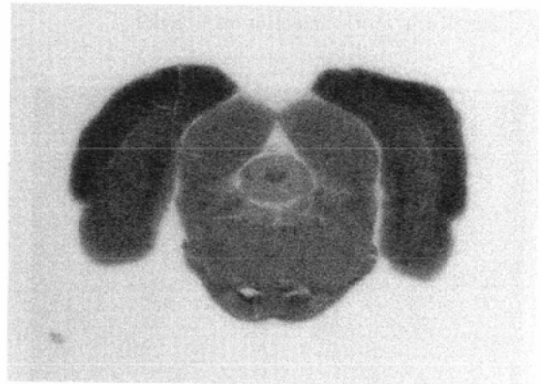
13a



13b

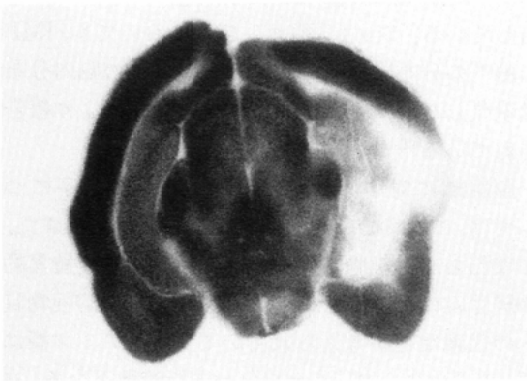


13c



13d

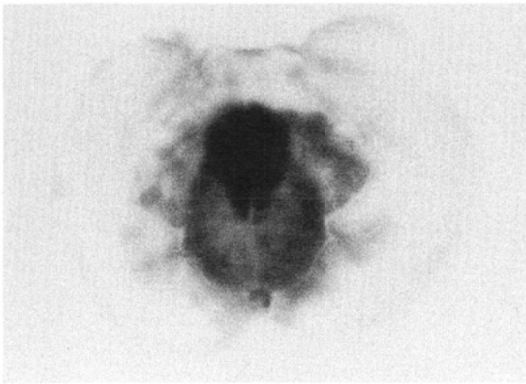
Fig. 13a~d Autoradiograms in the frontal section of rat brain showing the distribution of I-131 IMP at 6hrs after injection.



(a) : 0.1ml of lipiodol into right carotid artery.



(b) : 0.2ml of lipiodol into right carotid artery.



(c) : 0.3ml of lipiodol into right carotid artery with ligation of left carotid artery.
Fig. 14a~c Autoradiograms of rat brain at 1hrs after intracarotid injection of lipiodol.

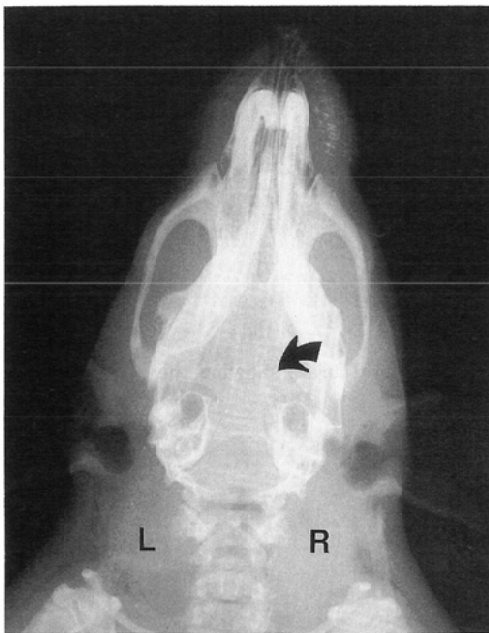


Fig. 15 Rentgenogram of the head of the rat in Fig. 14 (b) showing the lipiodol in the basal lesion (arrow).

で IMP 分布が低下し、0.2ml 投与ラットでは右大脳半球全体の IMP 分布が低下していた。0.3ml 投与ラットでは、左頸動脈結紮のためリビオドールが両側へ流入し、大脳皮質全体の IMP 分布が低下していた。0.2ml と 0.3ml 投与ラットでは、反対側の海馬や間脳、中脳領域の IMP 分布は、全体

に不均一な像であった。Fig. 15 にリビオドール 0.2ml 投与ラットの頭部軟 X 線写真を示す。右脳底動脈付近に点状のリビオドール (矢印) が散在している。

IV. 考 察

脂溶性物質は容易に BBB を通過するが、このような物質には、不活性ガスやカフェイン、アルコール、ステロイド等各種の薬剤がある。IMP も脂溶性物質に属し⁴⁷⁾⁴⁸⁾、1 回の循環ではほぼ完全に脳内へ取り込まれる。このことは、一側頸動脈内へ IMP を動注した場合、反対側大脳半球の IMP 分布が全くみられないことから裏付けられている³⁰⁾。従って IMP 静注後早期の脳内分布は、LCBF に一致していると考えられる。

血中の放射能は、マウスのオートラジオグラム上では IMP 静注 1 分にてすでにほぼ消失している。Rapin ら⁵⁹⁾も実験において、血中 activity の消失曲線は 3 相に分けられ、静注 1 分以内では急速な activity 低下があり、4 分後ではわずかに存在する activity (8,000cpm/ml) はほぼ定常状態となり、その半減期は約 10 時間であったと報告している。すなわち、静注された IMP は急速に血中から消失し、肺に分布すると同時に、脳、脊髄に分布する。我々のマウスによる実験でも、静注された IMP の脳への分布は急速で、1 分にて 60%、5 分にて 90% 以上の集積を示し、10 分後には peak に達した。その後、120 分まではほぼ一定の分布を示した。Knust ら⁵⁰⁾のマウスを用いた実験結果でも、IMP 静注 30 分後には peak を示し、240 分まではほぼ一定の activity (11% Dose/g) を示したと報告している。ラット、猿および人においても、IMP の脳への分布は急速であり、数時間その脳内分布は変化しないことは既に多くの研究者により報告されている⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁷⁾⁴⁹⁾。

脳組織に対する¹²⁵I-IMP の取り込み機序については、これまでいくつかの報告がなされてきた。すなわち、1. 細胞内外液の pH 勾配、2. 非特異的神経受容体への接合、3. 細胞内での非脂溶性物質への代謝などが考えられている⁴⁷⁾⁵⁶⁾。アミン類は pH の変化により、イオン化し非脂溶性となる。血中 pH より細胞内 pH が十分に低いとき、一担

trapされたIMPはイオン化し、細胞内へ取り込まれた状態となる。しかし、これだけではなぜIMPが脳内へ高率に取り込まれるかを説明できない。この点について、Winchellら⁵¹⁾は、主に非特異的神経受容体への結合により脳細胞へ取り込まれるのではないかと述べている。すなわち、ラット脳を用いた *in vitro* の実験にて、神経受容体へ接合する serotonin や norepinephrine の取り込みが、IMP の存在により抑制されることを示し、IMP の神経受容体への親和性を示唆している。

オートラジオグラフィでは、大脳、小脳、のみならず、脊髄への集積も同程度に認められたが、このことに関する報告は未だみられない。しかし、IMP が BBB を容易に通過することを考えると、脊髄内の神経受容体に分布することは容易に考えられることで、今後脊髄疾患診断への臨床応用も可能になるのではないかと考えられる。

肺へのIMP分布は、他臓器と大きく異なっている。静注直後に高集積を示し、その後速やかに低下して、30分後より120分までにゆるやかな低下を示し、比較的安定した値を保っている。このことは、静注されたIMPの全量が直ちに肺全体に運ばれ、なんらかの機序により大量のIMPが肺に一担 trap され、その後再び血中へ放出される過程が存在することを示し、脳において静注後10分頃に peak がみられるのも、このことに関係していると思われる。Holmanら⁴²⁾は猿の実験において、脳のIMP分布は静注後15分から60の間はほぼ一定であるが、わずかに上昇傾向がみられるのは肺からのIMP放出のためであると説明している。

ところで、肺へのIMP集積機序について Rahimianら⁵²⁾、Touyaら⁵³⁾は、IMPが肺のアミン類のレセプターに接合する可能性を挙げている。特に、肺へのIMP取り込みは ketamine により抑制されることからレセプターへの接合によって取り込まれる機序を強く考えている。

肝におけるIMP分布の特徴は、投与後の早期は比較的ゆるやかな上昇を示し、約60分後には peak に達し、その後120分から6時間まではゆるやかに低下することにある。このことについて

Holmanら⁴²⁾は、投与早期の肝への uptake に加え、その後にはIMPの代謝産物が肝へ集積しているためではないかと考えている。

IMPはamphetamineそのものの代謝とは異なり、paraの位置にヨードが存在するため、p-hydroxylationは阻害され、N-dealkylation, β -hydroxylationによって分解されると考えられている^{15)54)~56)}。そしてN-dealkylationされれば、主に肝のミトコンドリアで、酸化的脱アミノ化が行われ、p-iodophenylacetoneとなり、さらにp-iodobenzoic acid, p-iodohippuric acid, p-iodobenzoyl glucuronic acidに代謝される。また、 β -hydroxylationが起これば、p-iodonorephedrineやN-isopropyl-p-iodoephedrineとなると想定されている。Wuら⁵⁴⁾はラットの実験で尿中に排泄された代謝産物を調べ、p-iodoamphetamine, IMP自身、p-iodohippuric acid, p-iodobenzoic acid等が排泄されたと報告している。

投与したIMPの脳内分布を画像化するためにはIMPが一定時間、同一部位に留まることが必要であるが、IMPの代謝産物であるp-iodonorephedrineは、BBBを通過することなく神経受容体内に留まる物質の一つと考えられている¹⁵⁾⁵⁵⁾。

腎には、オートラジオグラフィでみると静注10分後に腎皮質へ強い集積がみられ、60分以後では腎盂への排泄像も認められた。IMPの尿中排泄率は高く、Wuら⁵⁴⁾は、24時間後における排泄率は投与量の38% (ラット)であったとし、われわれの結果では63.5%であった。また糞便中への排泄は24時間で1.3%であったが、われわれの行ったIMP投与10分後のオートラジオグラフィの像をみると、10分後に胃粘膜への集積と胃内容物に混在したRIの存在が示された。また、唾液腺、腸管にも分布がみられ、これらが糞便中へ排泄されたものと思われる。

6時間後のオートラジオグラフィで甲状腺への強い集積がみられたが、これはIMP投与後標識がはずれて無機ヨード化した¹³¹Iが、甲状腺へ取り込まれたものと考えられ、臨床例では前処置としての甲状腺ブロックが必要であることを示している。

Sakuradaら⁷⁾は、 ^{14}C -IAPを用いてラット脳のLCBFを算出しているが、大脳皮質では1.39~2.05 (ml/g/min.)であり、基底核領域では、0.50~1.73 (ml/g/min.)とやや低く、内側膝状体、下丘が2.02~2.46 (ml/g/min.)と高値を示していたと報告している。また白質領域では0.40~0.49 (ml/g/min.)と低値を示していた。Goldmanら⁵⁷⁾は、1-butyl-3-phenylthioureaを用いて、同様にラット脳のLCBFを算出しているが、彼によれば大脳皮質で1.63~1.96 (ml/g/min.)、基底核領域でもほぼ同程度で前視床や内側膝状体、下丘が高かったと報告している。われわれの結果でも、静注1分後のオートラジオグラムでは、Sakuradaら⁷⁾の結果と類似しており、静注10分後までは白質が相対的に低い分布を示すことを除きIMPの分布は ^{14}C -IAPと同様にLCBFを示すものであると考えられる。この点については、Learら⁵⁸⁾も、 ^{14}C -IAPと ^{125}I -IMPを同時に投与してオートラジオグラフィを行い、両者が類似した像であったと報告している。

大脳皮質—白質比は静注早期では約5であったが、 ^{14}C -IAPおよび1-butyl-3-phenylthioureaによる脳血流測定値では約3~4であり^{7,57)}、IMPの比の方がやや高い値を示すようである。Rapinら⁴⁹⁾もラット脳オートラジオグラフィよりみたIMPの分布は、白質の実際の血流分布よりも低くなると報告し、この原因として2つの可能性を挙げている。すなわち、1. 脳への血流分布は、多くは灰白質から灌流された後に白質へ流入するため灰白質へのIMP取り込みが相対的に多くなること、2. IMPの血液—脳の分配係数が灰白質と白質で異なり後者においては前者より低いこと、などの可能性を挙げている。しかし、上記以外にもIMPが接合すると思われる非特異的神経受容体が白質領域では少ないためという可能性もあるとわれわれは考えている。

IMP静注60分以後についてみると、大脳皮質へのIMP分布は、静注1分での平均3.1 (%Dose/g)に比べ3.5 (%Dose/g)とやや上昇した。大脳基底核領域、中脳でも下丘を除き同様の傾向であり、これはIMPの再循環によるtrapではな

いかと思われる。Rapinら⁵⁹⁾もわれわれと同様の結果であり、3分と60分を比較して後者がやや高値を示したと報告している。IMP静注後6時間では、静注1分に比べ大脳皮質ではやや低下、基底核領域ではほとんど変化がなく、中脳では上昇した。ただし、血流の高い内側膝状体、下丘では低下した。これらのことはオートラジオグラムでも観察されるようにIMP静注早期に低い分布を示した領域は経時的に上昇し、静注早期に高かった領域は徐々に低下し、全体的にコントラストの低下した像となったことを示している。Rapinら⁵⁹⁾は、ラット脳オートラジオグラフィで静注1時間以後には分布像が変化することを示し、肺からのIMP再循環による影響と、一担trapされた脳内のIMPが拡散するためと述べている。静注早期で高い分布を示した領域が経時的に低下するのは、血流が多いため取り込まれたIMPまたはその代謝産物が、再び血中へ放出される量も血流に比例するためではないかと思われる。Holmanら⁴⁷⁾は灰白質—白質の分布比がIMP静注24時間後には逆転することを示しており、このような考え方を支持する実験結果であると思われる。

以上のごとく、脳内のIMPの分布は全体としては一定時間定常状態に保たれるが、白質領域のactivityは経時的に増加する傾向があり、脳血流分布像として評価できるのは比較的早期に限られているといえる。

脳虚血モデルラットを用いた実験では、虚血部位と思われる領域にIMP分布の欠損がみられたほか、虚血範囲の広いラットでは反対側の海馬や間脳、中脳領域にもIMPの不均一な分布がみられた。これは広範囲な脳虚血では特定血管の支配領域のみならず脳全体への影響があり得ることを示していると考えられる。すなわち、臨床例でもcrossed cerebellar diaschisisなどのremote effectが検出されている⁴³⁾に対応する所見である。

IMPによる脳血流シンチグラフィは、広く普及している回転型カメラでもSPECT像が得られ、リング型カメラを必要とする ^{133}Xe ガス法に比べて臨床的有用性が高い。また、ポジトロンCTで

も血流量測定は可能であるが⁶⁰⁾、この場合は特別の装置、医薬品を必要とし、日常的に行い得る検査とはならない。この点 IMP は通常用いられている核医学イメージング装置にて施行可能であり、臨床的にも虚血性脳疾患のみならず他の多くの脳血管障害、脳腫瘍、てんかんなどの脳疾患における脳血流評価の有力な手段となり得るものである。

V. 結 語

IMP の体内および脳内分布について実験的に検討し、以下の結果を得た。

マウスによる実験では、

1. IMP 静注後脳への分布は、10分にて peak (8%Dose/g) に達し120分まではほぼ一定値を示した。

2. 肺、心へは、投与直後に強い集積を示し、その後急速に低下した。肝、脾への分布は、ゆるやかに増加したが、いずれも30~120分まではほぼ一定であった。

3. 腎への分布は、5~10分で peak を示し、その後低下して30~120分まで一定であった。

4. オートラジオグラフィの結果も前記の臓器分布変化と同様であり、更に脊髄への集積もみられた。

ラットにおいては、

1. 大脳皮質では、IMP 静注 1 分後で、2.68~3.22 (%Dose/g) の分布を示し、60分でやや高値を示した。

2. 大脳基底膜、中脳では、1分で2 (%Dose/g) 前後を示し、内側膝状体、下丘がやや高かった。

3. 白質領域では、1~10分で約0.6 (%Dose/g) を示し、60分以後は約2 (%Dose/g) に増加した。

4. 大脳皮質-白質の分布比は、10分までは約5であったが、60分以後は低下し約1となった。

5. 大脳半球の脳虚血モデルラットにおいては、虚血部位の IMP の取り込みは低下し、虚血範囲の広いものでは、反対側の海馬や間脳、中脳領域の血流分布も不均一であった。

以上、IMP による脳血流検査法の確立および検査所見の解釈に必要な基礎的事項を得るべく、IMP 静注後の経時的体内分布および脳内分布を

明らかにした。

稿を終えるにあたり、終始本実験に多大な御援助をいただきました RI 実験センターの田原義弘氏に深謝致します。また、御協力いただきました教職員各位、山田直子さん、御手洗麗子さん、藤久美子さん、丸田英子さんに心よりお礼申し上げます。

本論文の内容の一部は、第21回日本核医学会九州地方会、第45回日本医学放射線学会総会、第112回日本医学放射線学会九州地方会、において発表した。

文 献

- 1) Kety, S.S.: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev.*, 3: 1-41, 1951
- 2) Landau, W.M., Freygang, W.H., Roland, L.P., Sokoloff, L. and Kety, S.S.: The local circulation of the living brain: Values in the unanesthetized and anesthetized cat. *Trans Am. Neurol. Assoc.*, 80: 125-129, 1955
- 3) Reivich, M., Jehle, J., Sokoloff, L. and Kety, S.S.: Measurement of regional cerebral blood flow with antipyrine-¹⁴C in awake cats. *J. Appl. Physiol.*, 27: 296-300, 1969
- 4) Eklöf, B., Lassen, N.A., Nilsson, L., Norberg, K., Siesjö, B.K. and Torlöf, P.: Regional cerebral blood flow in the rat measured by the tissue sampling technique: A critical evaluation using four indicators C¹⁴-antipyrine, C¹⁴-ethanol H³-Water and xenon¹³³. *Acta Physiol. Scand.*, 91: 1-10, 1974
- 5) Eckman, W.W., Phair, R.D., Fenstermacher, J. D., Patlak, C.S., Kennedy, C. and Sokoloff, L.: Permeability limitation in estimation of local brain blood flow with [¹⁴C] antipyrine. *Am. J. Physiol.*, 229: 215-221, 1975
- 6) Uszler, J.M., Bennett, L.R., Mena, I. and Oldendorf, W.H.: Human CNS perfusion scanning with ¹²³I-iodoantipyrine. *Radiology*, 115: 197-200, 1975
- 7) Sakurada, O., Kennedy, C., Jehle, J., Brown, J. D., Carbin, G.L. and Sokoloff, L.: Measurement of local cerebral blood flow with iodo [¹⁴C] antipyrine. *Am. J. Physiol.*, 234: H59-H66, 1978
- 8) Lassen, N.A., Henriksen, L. and Paulson, O.: Regional cerebral blood flow in stroke by ¹³³Xenon inhalation and emission tomography. *Stroke*, 12: 284-288, 1981
- 9) Uemura, K., Kanno, I., Miura, Y., Miura, S. and Tominaga, S.: Tomographic study of regional cerebral blood flow in ischemic cere-

- brovascular disease by ^{81m}Kr intrarterial infusion and HEADTOME. *J. Comput. Assist. Tomography*, 6: 677—682, 1982
- 10) Hedde, J.P., Reischies, F.M., Fiegler, W., Felix, R., Helmchen, H. and Kanowski, S.: Tomographische nicht-invasive Messung der regionalen Hirndurchblutung. *Fortschr Röntgenstr.*, 140: 128—135, 1984
 - 11) Ingvar, D.H., Cronqvist, S., Ekberg, R., Risberg, J. and Høedt-Rasmussen, K.: Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimates of gray and white matter. *Acta Neurol Scand., Suppl.* 14: 72—78, 1965
 - 12) 松田博史: ^{133}Xe 吸入法による局所脳血流測定に関する研究. *日本医放会誌*, 43: 328—348, 1983
 - 13) Kanno, I. and Lassen, N.A.: Two methods for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 3: 71—76, 1979
 - 14) Lassen, N.A., Henriksen, L., Holm, S., Barry, D.I., Paulson, O.B., Vorstrup, S., Rapin, J., Poncin-Lafitte, M., Moretti, J.L., Askienazy, S. and Raynaud, C.: Cerebral blood-flow tomography: Xenon-133 compared with isopropylamphetamine-iodine-123: Concise communication. *J. Nucl. Med.*, 24: 17—21, 1983
 - 15) Winchell, H.S., Baldwin, R.M. and Lin, T.H.: Development of I-123-labeled amines for brain studies: Localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J. Nucl. Med.*, 21: 940—946, 1980
 - 16) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 久田欣一, 古林秀則, 林 実, 山本信二郎: N-isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine による局所脳血流測定. *核医学*, 21: 445—448, 1984
 - 17) 星 博昭, 陣之内正史, 渡辺克司, 長町茂樹, 溝口直樹, 小沢美幸, 小野誠治, 木下和夫, 上田 孝: 脳血管障害例に対する ^{123}I -IMP 脳血流イメージングの臨床的評価— ^{133}Xe および CT との比較—. *核医学*, 22: 1485—1493, 1985
 - 18) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 久田欣一: 指運動および音続時における局所脳血流変化の検討—N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine 静注法と ^{133}Xe 吸入法の比較—. *核医学*, 21: 859—865, 1984
 - 19) 塩崎 宏, 岸川 高, 池田 純, 馬場博巳, 藤井清孝, 柴崎 浩: N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine による脳血流イメージの臨床的意義—脳血管障害を中心に—. *核医学*, 22: 449—458, 1985
 - 20) 松村 要, 中川 毅, 北野外紀雄, 平野忠則, 寺田尚弘, 田代敬彦, 山口信夫, 松本常男, 西村 誠: N-イソプロピル-p- ^{123}I ヨードアンフェタミンによる脳血管障害例の脳血流シンチグラフィ. *Radioisotopes*, 34: 364—370, 1985.
 - 21) 瀬戸 光, 二谷立介, 亀井哲也, 瀧 邦康, 柿下正雄, 本 敦文, 遠藤俊郎: N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine (IMP) の SPECT 像による脳血管障害の局所脳血流の評価—IMP の脳半球摂取計数と ^{133}Xe 動注法による脳血流量の比較—. *日本医放会誌*, 45: 1135—1141, 1985
 - 22) 陣之内正史, 星 博昭, 渡辺克司, 原田邦子, 尾上耕治, 上田 孝, 木下和夫, 山岡信行: 脳腫瘍患者における ^{123}I -IMP SPECT- ^{133}Xe および X 線 CT との比較—. *核医学*, 23: 869—876, 1986
 - 23) Kuhl, D.E., Barrio, J.R. and Huang, S.C.: Tomographic mapping of local cerebral blood flow using N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine (IMP). In: *Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology*, Nucl Med & Biol, edited by C. Raynaud, 1731—1734, Pergamon Press, Oxford England, 1982
 - 24) Magistretti, P., Uren, R., Shomer, D., Blume, H., Holman, B. and Hill, T.: Emission tomographic scans of cerebral blood flow using I 123 Iodoamphetamine in epilepsy. In: *Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology*, Nucl Med & Biol, edited by C. Raynaud, 139—143, Pergamon Press, Oxford England, 1982
 - 25) Magistretti, P.L., Uren, R.F., Parker, J.A., Royal, H.D., Front, D. and Kolodny, G.M.: Monitoring of regional cerebral blood flow by single photon emission tomography of I 123 -N-Isopropyl-Iodoamphetamine in epileptics. *Ann. Radiol.*, 26: 68—71, 1983
 - 26) Magistretti, P., Uren, R., Blume, H., Schomer, D. and Royal, H.: Delineation of epileptic focus by single photon emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.*, 7: 484—485, 1982
 - 27) Hill, T.C., Magistretti, P.L., Holman, B.L., Lee, R.G.L., O'Leary, D.H., Uren, R.F., Royal, H.D., Mayman, C.I., Kolodny, G.M. and Clouse, M.E.: Assessment of regional cerebral blood flow (rCBF) in stroke using SPECT and N-Isopropyl-(I-123)-p-Iodoamphetamine (IMP). *Stroke*, 15: 40—45, 1984
 - 28) Moretti, J.L., Askienazy, S., Raynaud, C., Mathieu, E., Sanbria, E., Cianci, G., Bardy, A. and Leponcin-Lafitte, M.: Brain single photon emission tomography with isopropylam-

- phetamine I-123: Preliminary results. In: Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Nucl Med & Biol, edited by C. Raynaud, 135—138, Pergamon Press, Oxford, England, 1982
- 29) Lassen, N.A., Henrikson, L., Holm, S., Paulson, O.B., Vorstrup, S., Rapin, J., Poncin-Lafitte, M. and Moretti, J.L.: Xenon-133 and isopropyl-amine iodine-123 studies of brain blood flow in man by single photon tomography. In: Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Nucl Med & Biol, edited by C. Raynaud, 1739—1743, Pergamon Press, Oxford England, 1982
- 30) Hill, T.C., Holman, B.L. and Magistretti, P.L.: SPECT and N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (IMP): Quantitative assessment of changes in regional brain perfusion related to medical and surgical therapy. In: Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Nucl Med & Biol, edited by C. Raynaud, 1735—1738, Pergamon Press, Oxford England, 1982
- 31) Ell, P.J., Lui, D., Cullum, K., Jarritt, P.H., Donaghy, M. and Harrison, M.J.B.: Cerebral blood flow studies with ¹²³Iodine-labelled amines. *Lancet*, 6: 1348—1352, 1983
- 32) Uren, R.F., Magistretti, P.L., Royal, H.D., Parker, J.A., Front, D., Hill, T.C., Holman, B.L., Jones, A.G. and Kolodny, G.M.: Single photon emission computed tomography. A method of measuring cerebral blood flow in three dimensions (Preliminary results of studies in patients with epilepsy and stroke). *Med. J. Aust.*, 1: 411—413, 1983
- 33) Buell, U., Olteanu-Nerbe, V., Kirsch, C.M. and Schmiedek, P.: ¹²³I-amine single photon emission computed (SPECT) tomography versus ¹³³Xe dynamic SPECT: Preliminary results. *Nuclear Medicine Communications*, 5: 439—449, 1984
- 34) Kuhl, D.E., Wu, J.L., Lin, T.H., Selin, C. and Phelps, M.: Mapping local cerebral blood flow by means of emission computed tomography of N-Isopropyl-p-[¹²³I] Iodoamphetamine (IMP). *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1: 25—26, 1981
- 35) Lee, R.G.L., Hill, T.C., Holman, B.L. and Clouse, M.E.: N-Isopropyl(I-123)p-Iodoamphetamine brain scans with single photon emission tomography: Discordance with transmission computed tomography. *Radiology*, 145: 795—799, 1982
- 36) Lee, R.G.L., Hill, T.C., Holman, B.L., Royal, H.D., O'Leary, D.H. and Clouse, M.E.: Predictive value of perfusion defect size using N-Isopropyl-(I-123)-p-Iodoamphetamine emission tomography in acute stroke. *J. Neurosurg.*, 61: 449—452, 1984
- 37) Holman, B.L., Lee, R.G.L., Hill, T.C., Lovett, R. D. and Lister-James, J.: A comparison of two cerebral perfusion tracers, N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine and I-123 HIPDM, in the human. *J. Nucl. Med.*, 25: 25—30, 1984
- 38) Lee, R.G.L., Hill, T.C., Holman, B.L., Uren, R. and Clouse, M.E.: Comparison of N-Isopropyl(I-123)p-Iodoamphetamine brain scans using anger camera scintigraphy and single-photon emission tomography. *Radiology*, 145: 789—793, 1982
- 39) Hill, T.C., Holman, B.L., Lovett, R., O'Leary, D. H., Front, D., Magistretti, P., Zimmerman, R.E., Moor, S., Clouse, M.E., Wu, J.L., Lin, T.H. and Baldwin, R.M.: Initial experience with SPECT (single-photon computerized tomography) of the brain using N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine: Concise Communication. *J. Nucl. Med.*, 23: 191—195, 1982
- 40) O'Leary, D.H., Hill, T.C., Lee, R.G.L., Clouse, M.E. and Holman, B.L.: The use of ¹²³I-Iodoamphetamine and single-photon emission computed tomography to assess local cerebral blood flow. *A.J.N.R.*, 4: 547—549, 1983
- 41) LaFrance, N.D., Wagner, H.N. Jr., Whitehouse, P., Corley, E. and Duelfer, T.: Decreased accumulation of isopropyl-iodo-amphetamine (I-123) in brain tumors. *J. Nucl. Med.*, 22: 1081—1083, 1981
- 42) Holman, B.L., Zimmerman, R.E., Schapiro, J. R., Kaplan, M.L., Jones, A.G. and Hill, T.C.: Biodistribution and dosimetry of N-Isopropyl-p-[¹²³I] Iodoamphetamine in the primate. *J. Nucl. Med.*, 24: 922—931, 1983
- 43) 百瀬敏光, 小坂 昇, 西川潤一, 町田喜久雄, 大嶽 達, 土屋一洋, 町田 徹, 渡辺英寿, 飯尾正宏: 脳血管障害例における N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (I-123 IMP) SPECT—主として crossed cerebellar diaschisis について—, *核医学*, 23: 25—34, 1986
- 44) Moretti, J.L., Askienazy, S., Raynaud, C., Lassen, N., Sanabria, E., Soussaline, F., Bardy, A., Poncin-Lafitte, M., Caron, J.P. and Chodkiewicz, J.P.: N-Isopropyl-¹²³I-p-Iodoamphetamine: An agent for brain imaging with single-

- photon emission computed tomography. Freeman L, Wissmann HS (eds): Nuclear Medicine Annual, New York, Raven Press, pp. 231—246, 1983
- 45) Kuhl, D.E., Barrio, J.R., Huang, S.C., Selin, C., Ackermann, R.F., Lear, J.L., Wu, J.L., Lin, T.H. and Phelps, M.E.: Quantifying local cerebral blood flow by N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine (IMP) tomography. *J. Nucl. Med.*, 23: 196—203, 1982
- 46) Carlsen, L. and Anderson, K.: ^{131}I -labelled N-Isopropyl-p-Iodoamphetamine. *Eur. J. Nucl. Med.*, 7: 280—281, 1982
- 47) Holman, B.L., Hill, T.C., Lee, R.G.L., Zimmerman, R.E., Moore, S.C. and Royal, H.D.: Brain imaging with radiolabeled amines. Freeman L, Wissmann HS(eds): Nuclear Medicine Annual, New York, Raven Press, pp. 131—165, 1983
- 48) Winchell, H.S.: Radiopharmaceuticals for study of the brain. Freeman L, Wissmann HS (eds): Nuclear Medicine Annual, New York, Raven Press, pp. 225—260, 1983
- 49) Rapin, J.R., Poncin-Lafitte, M., Duterte, D., Rips, R., Morier, E. and Lassen, N.A.: Iodoamphetamine as a new tracer for local cerebral blood flow in the rat: Comparison with isopropylidoamphetamine. *J. Cereb Blood Flow Metabol.*, 4: 270—274, 1984
- 50) Knust, E.J., Machulla, H.J., Baldwin, R.M., Chen, T. and Feinendegen, L.E.: Synthesis of, and animal experiments with, N-Isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine (IMP) and ^{18}F -3-deoxy-3-fluoro-D-glucose (3-FDG) as tracers in brain and heart diagnostic studies. *Nuklearmedizin*, 23: 31—34, 1984
- 51) Winchell, H.S., Horst, W.D., Braun, L., Oldendorf, W.H., Hattner, R. and Parker, H.: N-Isopropyl- ^{123}I p-Iodoamphetamine: Single-pass brain uptake and washout; Binding to brain synaptosomes; and localization in dog and monkey brain. *J. Nucl. Med.*, 21: 947—952, 1980
- 52) Rahimian, J., Glass, E.C., Touya, J., Akber, S. F., Graham, L.S. and Bennett, L.R.: Measurement of metabolic extraction of tracers in the lung using a multiple indicator dilution technique. *J. Nucl. Med.*, 25: 31—37, 1984
- 53) Touya, J., Akber, S.F., Rahimian, J. and Bennett, L.R.: Metabolic lung scanning with N-Isopropyl-I-123-p-Iodoamphetamine. In: Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Nucl Med & Biol, edited by C. Raynaud, 2554—2557, Pergamon Press, Oxford England, 1982
- 54) Wu, J.L., Bruggman, T.C., True, D.D., David, W.A., Clemson, V.J. and Lin, T.H.: Tissue distribution and metabolism of N-Isopropyl-p-Iodoamphetamine in rat. Second international symposium on radiopharmacology (abstr.): 97, 1981
- 55) Holman, B.L., Hill, T.C. and Magistretti, P.L.: Brain imaging with emission computed tomography and radiolabeled amines. *Invest Radiol.*, 17: 206—215, 1982
- 56) Holman, B.L., Magistretti, P.L., Hill, T.C. and Uren, R.F.: Regional cerebral blood flow measured with N-Isopropyl- ^{123}I -p-Iodoamphetamine. Freeman L, Wissmann HS (eds): Nuclear Medicine Annual, New York, Raven Press, pp. 217—224, 1983
- 57) Goldman, S.S., Hass, W.K. and Ranschoff, J.: Unsymmetrical alkyl aryl thiourea compounds for use as cerebral blood flow tracers. *Am. J. Physiol.*, 238: H776—H787, 1980
- 58) Lear, J.L., Ackermann, R.F., Kaneyama, M. and Kuhl, D.E.: Evaluation of [^{123}I]Isopropyl-iodoamphetamine as a tracer for local cerebral blood flow using direct autoradiographic comparison. *J. Cereb Blood Flow Metabol.*, 2: 179—185, 1982
- 59) Rapin, J.R., Poncin-Laffite, M., Duterte, D., Askienazy, S., Lassen, N., Moretti, J.L., Raynaud, C., Coornaert, S., Bardy, A. and Desplanches, G.: Radiopharmacologic studies of isopropyl-iodoamphetamine. Freeman L, Wissmann HS(eds): Nuclear Medicine Annual, New York, Raven Press, pp. 209—216, 1983
- 60) Barson, J.C.: Positron tomography in cerebral ischemia. A review. *Neuroradiology*, 27: 509—516, 1985
- 61) König, J.F.R. and Klippel, R.A.: The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1963