

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2021.7.2.93>

Preclinical evaluation using functional SPECT imaging of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (mIBG) for adrenal medulla in normal mice

Yiseul Choi¹, Hye Kyung Chung¹, Sang Keun Woo², Kyo Chul Lee², Seowon Kang², Aejin Lee², Joo Hyun Kang², Iljung Lee^{1*}

¹Korea Radioisotope Center for Pharmaceuticals, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), Seoul 01812, Korea

²Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), Seoul 01812, Korea

ABSTRACT

meta-iodobenzylguanidine is one of the norepinephrine analogs and reuptakes together with norepinephrine with norepinephrine transporter. The radioiodinated ligand, ^{123}I -*meta*-iodobenzylguanidine, is the most widely used for single photon emission computed tomography imaging to diagnose functional abnormalities and tumors of the sympathetic nervous system. In this study, we performed cellular uptake studies of ^{123}I -*meta*-iodobenzylguanidine in positive- and negative-norepinephrine transporter cells *in vitro* to verify the uptake activity for norepinephrine transporter. After ^{123}I -*meta*-iodobenzylguanidine was injected *via* a tail vein into normal mice, single photon emission computed tomography/computed tomography images were acquired at 1 h, 4 h, and 24 h post-injection, and quantified the distribution in each organ including the adrenal medulla as a norepinephrine transporter expressing organ. *in vitro* cell study showed that ^{123}I -*meta*-iodobenzylguanidine specifically uptaked *via* norepinephrine transporter, and significant uptake of ^{123}I -*meta*-iodobenzylguanidine in the adrenal medulla *in vivo* single photon emission computed tomography images. These results demonstrated that single photon emission computed tomography imaging with ^{123}I -*meta*-iodobenzylguanidine was able to quantify the biodistribution *in vivo* in the adrenal medulla in normal mice.

Key Word: ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine (mIBG), Norepinephrine transporter (NET), Preclinical SPECT Imaging, Adrenal medulla

Introduction

노르에피네프린(norepinephrine, NE)은 말초신경과 중추신경에서 작용하는 신경전달물질로 아미노산 티로신(tyrosine)으로부터 티로신 수산화효소(tyrosine hydroxylase)에 의해 생합성이 시작되어(1) L-도파(L-3,4-dihydroxyphenylalanine, L-DOPA)와 도파민(Do-

pamine)을 거쳐 생성되며 시냅스 전 교감신경(presynaptic sympathetic nerve) 말단의 신경분비성 과립(neurosecretory granule)에 고농도로 저장된다. 신경자극을 받으면 NE는 시냅스 틈(synaptic cleft)으로 방출되고, 방출된 NE의 대부분은 uptake-1(norepinephrine transporter, NET)으로 알려진 기전을 통해 시냅스 전 교감신경 말단으로 능동적으로 재섭취 되는데, 이 기전은 매우 특이적이며 제한되어 있는 반응이다(2). 또한

Received: December 03, 2021 / Revised: December 27, 2021 / Accepted: December 28, 2021

Corresponding Author : Iljung Lee, PhD, Korea Radioisotope Center for Pharmaceuticals, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), 75 Nowon-ro, Nowon-Gu, Seoul 01812, Republic of Korea.

Tel: + 82-2-970-8916. Fax: +82-2-970-1989. E-mail: iljung@kirams.re.kr

Copyright©2021 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

uptake-2로 알려진 덜 특이적이지만 매우 효율적인 시냅스 후 재섭취 기전이 있다. 분비된 NE는 monoamine oxidase(MAO)나 catechol-O-methyltransferase(COMT) 효소에 의해 분해된다(3).

NET는 시냅스 틈에서 노르아드레날린성 신호전달을 종결시키는 주요 기전으로 작용하며, NET을 표적으로 하는 방사성추적자 개발이 진행되고 있다(4). NET 표적 방사성의약품은 신경내분비종양을 진단하고 치료하는데 활용되며, 그 이외에도 CNS관련 질환, 울혈성심부전(CHF)과 같은 심장 질환뿐만 아니라 알츠하이머병, 파킨슨병을 포함한 신경퇴행성 질환을 진단하는데 사용가능하다(3,5-10).

Meta-iodobenzylguanidine(mIBG)은 NE의 구조적 유사체로(Figure 1) NE와 유사한 경로(NET)로 이동하나 mIBG는 위의 두 종류 효소에 의해 분해되지 않고 남아있어 교감신경의 기능적 이상 등을 ¹²³I으로 표지된 ¹²³I-mIBG를 이용하여 비침습적인 영상으로 평가가 가능하다(4). 그러므로, ¹²³I-mIBG는 교감신경계 세포를 기원으로 하는 종양을 진단하기 위한 SPECT영상제로 현재 널리 쓰이고 있다. ¹²³I-mIBG는 특히 악성갈색세포종(pheochromocytoma) 및 신경모세포종(neuroblastoma)에서 질병의 병기 결정뿐만 아니라 질병 재발을 조기에 진단 모니터링하는 데 유용성이 있음이 알려져 있다(11). 또한 치료용방사동위원소인 ¹³¹I이 표지된 ¹³¹I-mIBG는 주로 악성 갈색세포종 및 신경모세포종을 비롯한 NET발현 신경내분비종양(neuroendocrine tumor) 치료에 활용되고 있다(12). 그럼에도 불구하고 방사성 요오드가 표지된 mIBG는 영상제로 활용하기에 몇 가지 단점들이 있다. 작은 크기의 전이암을 찾아내기 힘들고, 높은 background와 낮은 공간분해능으로 질환부위 진단에 어려움이 있다. 따라서 최근에 양전자방출 방사성동위원소로 표지된 ¹¹C-hydroxyephedrine, ¹¹C-epinephrine, ¹⁸F-meta-fluoro-benzyl-guanidine, ¹²⁴I-mIBG 및 ⁷⁶Br-mBBG와 같은 방사성의약품의 개발도 진행되고 있다(13-16).

부신수질(adrenal medulla)은 교감 신경계를 구성하는 가장 큰 장기로서, 두개골 기저부에서 골반 기저부까지

몸 전체에 광범위하고 다양하게 분포되어 있는 신경절을 포함한다(17). 에피네프린, 노르에피네프린 및 도파민은 가장 많이 생성되는 카테콜아민류로 알려져있다. 종양은 부신수질과 교감신경절(sympathetic nervous ganglia) 모두에서 발생할 수 있으며, 가장 흔한 유형의 종양은 갈색 세포종으로 일반적으로 부신수질에서 발생하며 대부분의 경우 양성이다. 그러나 약 10%의 경우 신경절에서 발생한 부신경절종(paraganglioma)이며, 이는 갈색 세포종보다 악성일 가능성이 더 높다. 이와 같은 신경 내분비 종양에서 NET의 과발현/발현 증가 등이 보고되고 있으며 따라서 임상적으로 사용된 ¹²³/¹³¹I-mIBG를 포함한 NET 리간드를 방사성동위원소로 표지된 화합물이 이들 질환을 영상진단하고 항암요법으로 사용할 수 있다. 부신수질에 의한 ¹²³I-mIBG 섭취 정도는 절대적 정량화 또는 상대적 정량화를 이용하여 계산할 수 있다.

본 연구에서는 ¹²³I-mIBG의 소동물 single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT)영상을 획득하여 시간 별 부신수질을 포함한 각 장기에서 분포와 정량화를 확인하였다. 본 연구 결과를 기초로 하여 부신수질에서 발현되는 NET 기능에 영향을 미치는 약제를 비롯한 요소들의 평가에 활용 가능할 것으로 기대한다.

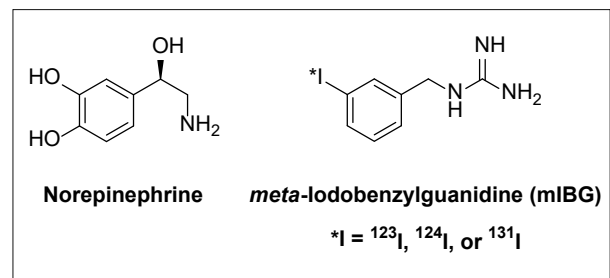


Figure 1. Chemical structure of norepinephrine and meta-iodobenzylguanidine

Materials

Human neuroblastoma cell line인 BE(2)-C은 ATCC에서, mouse mammary carcinoma cell line 인 4T1과 human lung adenocarcinoma cell line인 NCI-H460은 PerkinElmer (Waltham, MA, USA)에서 구매하였다. 24 well plate는

Costar® 24-well Clear TC-treated Multiple Well Plates를 사용했으며, Corning(New York, NY, USA)에서 구매하였다. 방사선량 측정을 위해서 PerkinElmer(Waltham, MA, USA)의 2480 WIZARD2 Automatic Gamma Counters를 이용하였다. 마우스는 Specific pathogen free(SPF) 조건의 5주령의 수컷 Balb/c 마우스를 DBL(대한바이오링크, 대한민국)에서 공급받아 일주일의 순화기간을 거친 후 실험을 진행하였고, 한국원자력의학원 실험동물 윤리위원회의 승인(Kirams2021-0090) 및 611호 표준작업 지침서에 따라 수행되었다. 동물 마취제는 아이프란액(isoflurane, (주)하나제약)을 사용하였다. 영상 촬영은 Mediso(Budapest, Hungary)의 nanoScan®SPECT/CT를 이용하였다.

Methods

1. ¹²³I-mIBG의 합성

¹²³I 생산은 Cyclone30(IBA, Belgium)을 이용하여 ¹²⁴Xe 기체 표적시스템에서 생산하였다. ¹²³I-mIBG는 한국원자력의학원 방사선의학연구소 방사성의약품생산팀에서 생산된 제품을 연구에 활용하였다.

2. Cell cultures

NET positive cell line인 BE(2)-C은 EMEM(Gibco), NET negative cell line인 4T1과 NCI-H460은 RPMI1640(Gibco)를 사용하여 배양하였다. 모든 세포주는 10% 우태아 혈청(Fetal Bovine Serum, FBS, Corning) 및 1% 항생제 - 항진균제(페니실린) 10,000 units/mL, 스트렙토마이신 10,000 µg/mL 및 암포테신 B 25 µg/mL 포함, Gibco)가 첨가된 배지에서 37 °C 및 5% CO₂ 조건으로 배양기에서 배양하였다.

3. Cellular uptake assay cultures

실험 시행 전날 24 well plate에 well당 800,000개의 세포를 부착시켜 배양하였다(n=3). 다음날 시험물질(¹²³I-mIBG)을 배지에 희석하여 37 kBq/1 mL/well로 처리한

후, 각각의 시간(0.18 시간, 0.5 시간, 1 시간, 2 시간, 4 시간) 동안 37 °C 및 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 각 시간 별로 배지를 제거하고 well 당 Phosphate buffer saline(PBS) 1 mL로 2번 세척한 후, 0.5% sodium dodecyl sulfate(SDS) 500 µL를 첨가하여 세포를 파쇄하여 세포 및 부유액을 5 mL tube에 모았다. 준비된 시료와 시험물질에 처리한 방사능양의 1, 1/10, 1/100을 표준물질로 준비하여 동시에 gamma counter로 시료당 1분간 CPM 값을 측정하여 분석하였다.

4. SPECT/CT 영상 촬영

영상촬영 전 2.5~3.0%의 isoflurane이 함유된 induction chamber에서 ICR 마우스를 마취 시키고 꼬리 정맥을 통해 ¹²³I-mIBG를 37 ± 1.85 MBq/200 µL 주입한 후 1, 4, 24 시간에 SPECT/CT 촬영을 진행하였다(n=3). 촬영하는 동안 SPECT/CT imaging chamber의 온도조절 장치를 이용하여 동물모델의 적정 체온을 유지하였으며, 동물의 호흡을 관찰하고 호흡이 불안정하면 촬영중단 또는 마취농도를 조절하면서 진행하였다.

Multi pinhole whole body high resolution & high sensitivity mouse aperture set를 이용하여 SPECT 영상을 획득하였고, 촬영조건은 256 x 256의 frame size, 20개의 projections, projection 마다 45초의 acquisition time, 1개의 에너지 peak (159 keV ± 20%), energy correction, linearity correction, uniformity correction으로 진행하였다. CT 영상 촬영 조건은 helical 방식, 50 kVp의 X-ray 전압, 980 µA의 전류, 300ms의 exposure time, 250x250x250 µm의 voxel size였다. 촬영된 SPECT 영상은 CT 영상을 이용하여 attenuation correction을 하였으며, scatter correction도 함께 적용하였고, Monte Carlo modeling과 결합한 OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization)와 MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization)을 이용하여 영상을 재구성하였다. 촬영된 CT 영상은 cosine type의 filter를 이용하여 재구성하였고, SPECT 영상 촬영 후 획득하였으며 감쇠보정과 해부학적 정보를 얻는데 이용하였다.

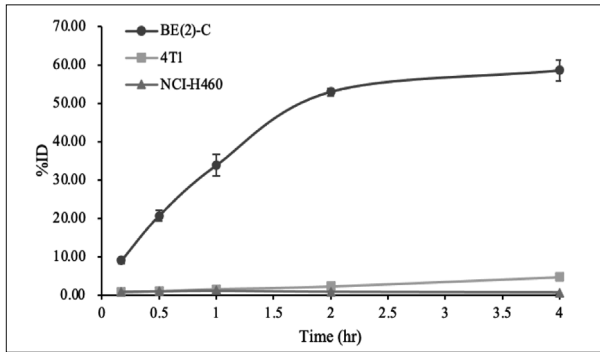


Figure 2. Cellular uptake assay of ¹²³I-mIBG into NET positive (BE(2)-C) and negative (4T1 and NCI-H460) cell lines

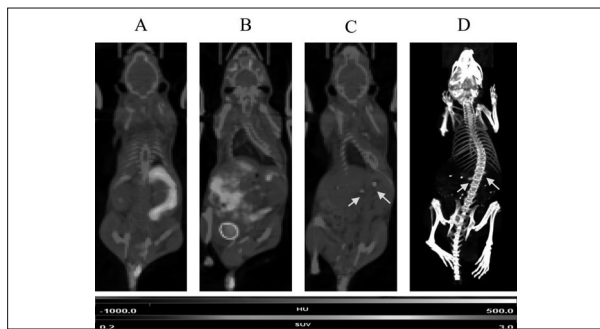


Figure 3. Representative small animal SPECT/CT images at 1 h (A), 4 h (B), 24 h (C), and small animal SPECT/CT MIP image at 24 h (D) post-injection with ¹²³I-mIBG

5. 영상 분석 방법

SPECT 영상 복셀(voxel)값은 검출기로 획득된 계수(counts)를 나타내며 생체내 존재하는 ¹²³I-mIBG 방사성의약품의 정량적 정보는 아니다. SPECT 스캐너를 이용하여 획득된 ¹²³I-mIBG 계수의 절대적 정량화는 보정계수(kBq/cc/image units)를 이용하여 방사능 농도(activity concentration)로 변환하여 평가하였다. 관심영역내 정량적 값은 같이 획득된 CT 영상을 이용하여 SPECT 영상을 정합하고 갑상선, 근육, 부신수질에 대하여 volume of interest(VOI)를 설정하여 평균값을 이용하여 평가하였다. 상대적 정량화는 근육과 왼쪽/오른쪽 부신수질의 비를 이용하여 평가하였다.

Results

NET(norepinephrine transporter, NET) positive(BE(2)-C) 및 negative(4T1, NCI-H460) 세포주들을 이용하여 ¹²³I-

mIBG 약물의 섭취 정도를 확인하기 위하여 반응 시간을 달리하여 평가하였다. NET positive 세포주인 BE(2)-C에서는 시간이 지남에 따라 ¹²³I-mIBG의 섭취 정도가 증가하였으며, 2시간 이후 50% 이상으로 saturation 되는 것을 확인하였다. NET negative 세포주인 4T1과 NCI-H460에서는 처리한 ¹²³I-mIBG의 5% 이하만 섭취되는 것을 확인하여 ¹²³I-mIBG가 NET 발현 세포주에 특이적으로 섭취함을 확인하였다(Figure 2).

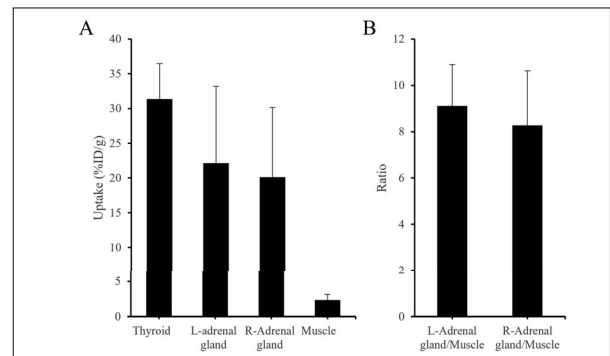


Figure 4. Quantitative measurements of radioactivity of major organs (A) and left or right adrenal gland to muscle ratio (B) at 24 h post-injection with ¹²³I-mIBG

¹²³I-mIBG투여 후 1, 4, 24시간후의 SPECT-CT영상을 획득하였으며, 주사 후 1시간에서 마우스 전신에 흡수된 후 4시간에 방광을 통해 배출됨을 알 수 있었다. 24시간 후 영상에서는 비특이적 섭취 기관인 장에서의 섭취가 거의 사라졌으며, 유리된 방사성요오드가 섭취되어 집적된 갑상선과 요로 방출되는 방광에 섭취가 관찰되었다. 또한 NET가 발현하는 부신수질에 뚜렷한 섭취(노란색 화살표로 표시됨)를 보였다(Figure 3). 주사 후 24시간의 SPECT/CT 영상을 기반으로 한 ¹²³I-mIBG의 정량은 갑상선에 31.37 ± 5.09 % ID/g의 높은 섭취를 보였으며, 양쪽 부신수질에 각각 22.15 ± 11.07 % ID/g (왼쪽), 20.12 ± 10.04 % ID/g (오른쪽)의 높은 섭취를 보였으며, 양쪽의 부신수질의 섭취 정도가 일부 차이가 있음을 관찰하였다. 그리고 그 정량 값을 각각 갑상선과 근육을 대비하여 계산한 결과 배경 조직인 근육에서는 32.33 ± 0.81 % ID/g의 섭취를 보였을 뿐만 아니라, 근육을 대 좌우 부신수질의 비율은 약 9.11배(왼쪽), 8.28배(오른쪽)로 배경 대비 높은 섭취 비를 보였다(Figure 4).

Discussion

mIBG는 1970년대 후반에 개발된 NE의 구조 유사체이며 (Figure 1), 부신수질 및 갈색 세포종과 같은 관련 종양의 영상을 획득하기 위해 사용할 수 있는 물질로서 개발되었다(18). 종양에서 방사성동위원소로 표지된 mIBG의 섭취 일부는 수동 확산되기도 하지만 주된 섭취 기전은 uptake-1 시스템에 의한 능동 수송을 통한다. Uptake-1 시스템은 교감 신경 시냅스에서 발견되며 NE과 도파민의 나트륨 촉진 섭취(sodium facilitated uptake)를 담당하는 NET에 의존하며, NE의 유사체인 mIBG는 NET에 의해 섭취되어 축적된다(2). ^{123}I -mIBG가 부신과형성(adrenal hyperplasia)과 갈색 세포종에서 영상진단제로서 효능이 입증되었고(19), 신경모세포종의 대부분은 NET를 발현하고 있음이 알려져 있으며 ^{131}I -mIBG가 축적되고 이를 이용하여 소아신경모세포종을 치료할 수 있다(20). 악성 갈색 세포종 및 신경모세포종에서 ^{123}I -mIBG는 질병의 병기 결정뿐만 아니라 재발의 조기 진단을 가능하게 하고, 치료 반응의 모니터링 뿐만 아니라 ^{131}I -mIBG로 치료할 후보 환자를 선정하는데 활용 가능하다(21).

본 연구에서는 정상마우스에서 NET 발현을 ^{123}I -mIBG를 사용하여 *in vitro* 세포섭취와 *in vivo* SPECT영상을 평가하였다. 일반적으로 ^{123}I -mIBG SPECT영상은 NET가 발현되는 종양을 이식한 실험동물 마우스를 이용하나 본 실험에서는 실험동물 마우스에 종양 이식없이 NET가 정상적으로 발현되는 부신수질을 이용하여 평가하고자 하였다. 종양 동물 모델을 사용하여 평가하는 경우 일정한 크기의 종양 형성과 종양의 괴사 등의 문제점 때문에 영상을 이용한 정확한 평가가 어려워 이를 극복하기 위해서는 더 많은 동물모델들을 확보해야 함으로써 시간과 비용 등의 문제가 있다. 그에 반하여 정상 마우스를 활용하여 평가할 수 있는 방법이 고안된다면 앞서 서술한 문제점들을 회피할 수 있을 것으로 기대한다. ^{123}I -mIBG는 SPECT 영상을 이용하여 임상에서 사용되는 NET 표적 방사성의약품이지만, SPECT 영상체제의 단점인 낮은 공간분해능을 극복하기 위해 다양한 양성자방출촬영

용 방사성의약품의 연구가 진행되고 있다. NET를 표적으로 하는 첫 번째 PET 방사성의약품 중 하나로 ^{11}C -hydroxyephedrine은 교감신경계를 비롯한 많은 연구가 이루어졌으며(22), ^{18}F 표지 화합물로 ^{18}F -DOPA의 대사체인 ^{18}F -6-F-dopamine(23), ^{123}I -mIBG의 ^{123}I 을 *meta* 위치에 불소로 치환한 ^{18}F -MFBG, ^{123}I 을 *meta* 위치 대신 *para* 위치에 ^{18}F 를 도입한 ^{18}F -PFBG(24), ^{123}I -mIBG에 *para* 위치에 ^{18}F 를 추가로 도입한 ^{18}F -FIBG (25 - 27)를 비롯하여 NE의 화학적 구조를 기반으로 한 PET 방사성리간드가 개발되었다. 또한 NET를 타겟으로 하는 ^{131}I , 알파핵종인 ^{211}At 표지된 치료용 방사성의약품(28, 29) 개발 연구가 활발히 진행 중이다. 본 연구 결과를 통한 정량평가 기법은 현재 개발되고 있는 다양한 NET 표적 방사성의약품에도 쉽게 적용 가능할 것으로 예상되며, 이를 이용한 NET 기능 평가에 유용할 것이다.

Conclusion

본 연구에서는 ^{123}I -mIBG주입 후 1시간, 4시간과 24시간후의 시간에 따른 소동물 SPECT/CT 영상을 획득하고 NET 발현 주장기인 부신수질을 포함한 각 장기에서 분포를 정량화하였다. 본 연구 결과를 기초로 하여 NET기능에 영향을 미치는 의약품을 포함한 물질들의 유효성 평가를 부신수질에서 ^{123}I -mIBG 섭취율의 정량화로 가능할 것으로 기대한다.

Acknowledgments

이 연구는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 방사성동위원소 산업육성 및 고도화기술 지원사업(NRF2021M2E7A1079168)과 과학기술정보통신부 한국원자력의학원 연구운영비 지원사업(No. 50461-2021, 50539-2021)의 지원을 받아 수행하였으며 다른 상업적 이해관계는 없음.

References

1. Nagatsu T, Levitt M, Udenfriend S. Tyrosine Hydroxylase. The Initial Step in Norepinephrine Biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 1964;239(9):2910-7.
2. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2011. Elsevier: 324-33.
3. Mandela P, Ordway GA. The norepinephrine transporter and its regulation. *J. Neurochem.* 2006;97(2):310-33.
4. Chen X, Kudo T, Lapa C, Buck A, Higuchi T. Recent advances in radiotracers targeting norepinephrine transporter: structural development and radiolabeling improvements. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2020;127(6):851-73.
5. Bönisch H, Brüss M. The norepinephrine transporter in physiology and disease. *Neurotransmitter transporters*. 2006:485-524.
6. Schroeder C, Jordan J. Norepinephrine transporter function and human cardiovascular disease. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2012;303(11):H1273-82.
7. Delaville C, Deurwaerdere PD, Benazzouz A. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front. Syst. Neurosci.* 2011;5:31.
8. Böhm M, Castellano M, Flesch M, Maack C, Moll M, Paul M. Chamber-specific alterations of norepinephrine uptake sites in cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 1998;32(5):831-7.
9. Tejani-Butt SM, Yang J, Zaffar H. Norepinephrine transporter sites are decreased in the locus coeruleus in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1993;631(1):147-50.
10. Ungerer M, Chlistalla A, Richardt G. Upregulation of cardiac uptake carrier in ischemic and nonischemic rat heart. *Circ. Res.* 1996;78(6):1037-43.
11. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2006;24(12):2331-9.
12. Grünwald F, Ezziddin S. ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2010. Elsevier: 153-63.
13. Ding YS, Lin KS, Logan J. PET imaging of norepinephrine transporters. *Curr. Pharm. Des.* 2006;12(30):3831-45.
14. Shapiro B, Gross MD, Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol. Metab.* 2001;12(10):469-75.
15. Zhang H, Huang R, Cheung N-KV, Guo H, Zanzonico PB, Thaler HT. Imaging the norepinephrine transporter in neuroblastoma: a comparison of [¹⁸F]-MFBG and ¹²³I-MIBG. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20(8):2182-91.
16. Watanabe S, Hanaoka H, Liang JX, Iida Y, Endo K, Ishioka NS. PET Imaging of Norepinephrine Transporter-Expressing Tumors Using ⁷⁶Br-meta-Bromobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* 2010;51(9):1472-9.
17. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr. Rev.* 1994;15(3):356-68.
18. Wieland DM, Wu J-I, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I] iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* 1980;21(4):349-53.
19. Sisson JC, Frager MS, Valk TW, Gross MD, Swanson DP, Wieland DM. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 1981;305(1):12-7.
20. Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, Gelfand MJ. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics*. 2016;36(1):258-78.
21. Pandit-Taskar N, Modak S. Norepinephrine transporter as a target for imaging and therapy. *J. Nucl. Med.* 2017;58(Supplement 2):39S-53S.
22. Fujita W, Matsunari I, Aoki H, Nekolla SG, Kajinami K. Prediction of all-cause death using ¹¹C-hydroxyephedrine positron emission tomography in Japanese patients with left ventricular dysfunction. *Ann. Nucl. Med.* 2016;30(7):461-7.
23. Goldstein D, Holmes C, Stuhlmüller JE, Lenders JW, Kopin IJ. 6-[¹⁸F] Fluorodopamine positron emission tomographic scanning in the assessment of cardiac sympathetic function studies in normal humans. *Clin. Auton. Res.* 1997;7(1):17-29.
24. Garg PK, Garg S, Zalutsky MR. Synthesis and preliminary evaluation of para- and meta-[¹⁸F] fluorobenzylguanidine. *Nucl. Med. Biol.* 1994;21(1):97-103.
25. Vaidyanathan G, Affleck DJ, Zalutsky MR. (4-[¹⁸F] Fluoro-3-iodobenzyl) guanidine, a Potential MIBG Analog for Positron Emission Tomography. *J. Med. Chem.* 1994;37(21):3655-62.
26. Vaidyanathan G, Affleck DJ, Zalutsky MR. Validation of 4-[fluorine-18] fluoro-3-iodobenzylguanidine as a positron-emitting analog of MIBG. *J. Nucl. Med.* 1995;36(4):644-50.
27. Vaidyanathan G, McDougald D, Koumariou E, Choi J, Hens M, Zalutsky MR. Synthesis and evaluation of 4-[¹⁸F] fluoropropoxy-3-iodobenzylguanidine ([¹⁸F] FPOIBG): a novel 18F-labeled analogue of MIBG. *Nucl. Med. Biol.* 2015;42(8):673-84.
28. Vaidyanathan G, Shao X-G, Strickland DK, Zalutsky MR. No-carrier-added iodine-131-FIBG: evaluation of an MIBG analog. *J. Nucl. Med.* 1997;38(2):330.
29. Vaidyanathan G, Zhao X, Larsen R, Zalutsky M. 3-[²¹¹At] astatato-4-fluorobenzylguanidine: a potential therapeutic agent with prolonged retention by neuroblastoma cells. *Br. J. Cancer*. 1997;76(2):226-33.