

도파민성 신경전달의 체내측정

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과

김 상 은

In Vivo Measurement of Dopaminergic Neurotransmission

Sang Eun Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Sung Kyun Kwan University
College of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

서 론

도파민은 처음에는 노르에피네프린 생합성의 중간 생성물 짚으로 여겨져 왔다. 그러나 1950년대 후반 몇 개의 연구 그룹에 의해 포유류 뇌에서 도파민의 분포가 밝혀지면서¹⁻³⁾ 중추신경계 신경전달물질로서의 잠재적 역할이 강력하게 제기되었으며(참고문헌 4참조), 1960년대 중반에는 도파민에 대한 특이적 수용체의 존재가 암시되었다^{5, 6)}. 곧 이어 도파민이 아데닐레이트 사이클라아제 활성을 자극한다는 사실이 발견되었으며⁷⁻¹⁰⁾ 이 효소 활성의 측정이 도파민수용체의 간접적인 평가에 이용되었다. 이후 도파민수용체의 생리학적, 약리학적 성질에 대하여 맹렬한 연구가 진행되어 왔으며, 1970년대 중반에는 항정신병약물이 도파민 활성화 아데닐레이트 사이클라아제에 길항적으로 작용한다는 사실을 밝힘으로써¹¹⁾ 도파민수용체 차단이 정신병의 치료에 효과가 있을 것이라는 10년 전의 제안을⁶⁾ 입증하였다.

1974-1975년 수용체결합측정법의 개발은 도파민수용체 연구에 혁명적인 변화를 가지고 왔다¹²⁻¹⁵⁾. [³H]dopamine, [³H]haloperidol과 같은 높은 비방사능의 도파민수용체 방사성리간드의 합성이 가능해지고¹³⁻¹⁵⁾ 입체적 특이성을 지니고 있는 에난티오머(enantiomer) [예를 들어 도파민수용체에 활성을 가지고 있는 (+)-butaclamol, 비활성의 (-)-butaclamol

¹⁶⁾]가 특이결합과 비특이결합의 분리에 이용되면서 수용체결합을 신뢰성있게 측정할 수 있게 되었다¹⁷⁾. 수용체결합측정법이 소개된 뒤로 서로 다른 도파민수용체 아형에 대한 여러가지 방사성리간드가 개발되었다.

1983년 살아있는 사람의 뇌에서 방사능표지된 신경전달물질과 방사성리간드-수용체 결합부위의 분포가 최초로 영상화되었으며, 이는 신경과학의 획기적인 진보 중의 하나이었다. ¹¹C-표지 N-methylspiperone을 이용한 도파민 D₂ 수용체 영상과¹⁸⁾ ¹⁸F-표지 L-3,4-dihydroxyphenylalanine(L-dopa)를 이용한 도파민합성 영상이¹⁹⁾ 그것이다. 이후 여러 가지 신경전달물질 수용체 부위의 체내 영상화를 위한 방사성리간드의 개발에 박차를 가하게 되었다. 또한 PET/SPECT 영상획득 방법이 진보되어 왔으며, 추적자역학모델과 같은 영상분석방법이 개발되어 수용체 밀도와 리간드 친화도를 체내에서 정량화할 수 있게 되었다. 최근에 이르러서는 도파민운반체 방사성추적자를 이용하여 파킨슨병에서, 또 신경독소에 의해 일어나는 도파민신경 소실을 영상화할 수 있게 되었다.

한편 분자생물학의 발달과 함께 1980년대 말부터 1990년대 초에 걸쳐 2개의 도파민 D₁ 수용체 아형과 4개의 D₂ 수용체 아형이 클론되었으며 이는 또 하나의 커다란 진보이다.

이 종설에서는 도파민, 도파민수용체, 도파민운반체의 체내 측정과 이를 여러 가지 생리학적, 병리학적

이 연구는 '97년도 보건과학기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임.
책임저자: 김상은 (우)135-710 서울시 강남구 일원동 50 삼성서울병원 핵의학과
Tel : 3410-2622 Fax : 3410-2639 e-mail : sekim@smc.samsung.co.kr

상태에 적용하여 얻은 결과와 그 의의를 PET/SPECT 연구를 중심으로 기술한다.

도파민성 신경전달

뇌에서 정보의 전달은 시냅스를 통하여 이루어진다. 각각의 뉴우론은 평균 1000개의 시냅스 연결망을 형성하고 있다. 시냅스전 신경말단으로부터 유리된 신경전달물질이 시냅스후 또는 시냅스전 수용체에 결합함으로써 신경정보의 전달이 이루어진다. 유리된 신경전달물질의 작용은 신경전달물질이 효소작용에 의해 불활성화되거나 또는 시냅스전 신경말단에 있는 재섭취

부위(또는 운반체)를 통하여 시냅스전 뉴우론에 섭취됨으로써 종료된다. 도파민 시냅스의 구성을 Fig. 1에 모식화하여 나타내었다. 흑질(substantia nigra) 도파민 세포와 복측피개부위(ventral tegmental area) 도파민 세포의 말단은 각각 선조체 [흑질선조체계(nigrostriatal system)]와 내측 전전두엽 피질(prefrontal cortex), 대상회(cingulate gyrus), 내비회(entorhinal gyrus) 등의 변연피질(limbic cortex) [중뇌피질계(mesocortical system)] 및 중격(septum), 후결절(olfactory tubercle), 측핵(nucleus accumbens), 편도양 복합체(amygdaloid complex), 이상피질(piriform cortex) 등의 기타 변연 구조물 [중뇌변

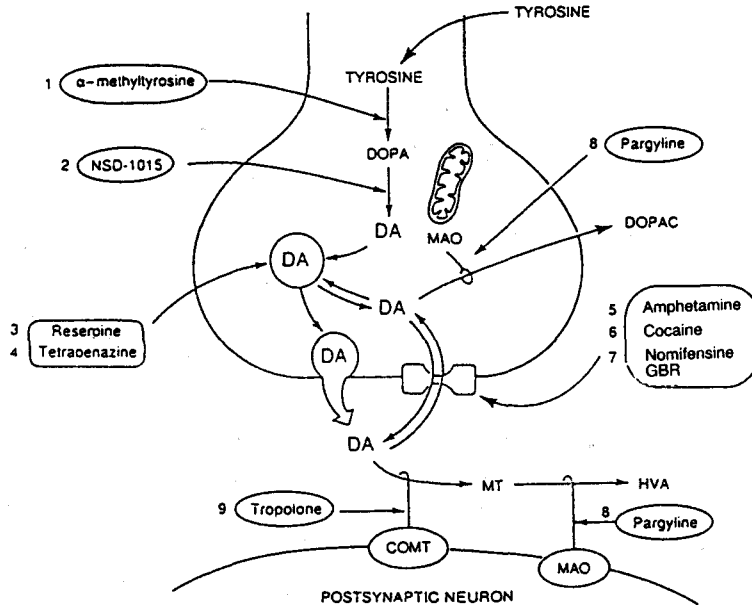


Fig. 1. Schematic model of striatal dopaminergic nerve terminal. Drugs which alter dopamine (DA) life cycle include (1) α -methyltyrosine: competitive inhibitor of tyrosine hydroxylase; (2) NSD-1015: inhibitor of DOPA decarboxylase; (3) reserpine: irreversibly damages DA uptake-storage mechanisms and produces long-lasting depletion of DA; (4) tetraenazine: also interferes with DA uptake-storage, but the effects are of shorter duration than reserpine and do not appear to be irreversible; (5) amphetamine: increases synaptic DA through a number of mechanisms, including induction of release of DA and blockade of DA reuptake; (6) cocaine: also blocks DA reuptake and induces DA release; (7) nomifensine and GBR: also block DA reuptake but lack DA-releasing ability; (8) pargyline: inhibitor of monoamine oxidase (MAO); (9) tropolone: inhibitor of catechol-O-methyltransferase (COMT). HVA, homovanillic acid; 3-MT, 3-methoxytyramine. From ref. 129.

연계(mesolimbic system)]에 분포한다. 도파민 수용체와 운반체 밀도는 선조체에서 가장 높다. 할로페리돌, 클로르프로마진 등을 비롯한 대부분의 항정신병약물의 효과는 그것들의 도파민수용체 결합과 관련되어 있다. 한편 암페타민, 코카인 등의 정신흥분제는 도파민 신경말단에 있는 도파민 운반체에 결합함으로써 그 효과를 나타낸다. 중뇌 도파민 뉴우론과 흑질선조체계는 생화학적, 생리학적인, 약리학적으로 매우 다르다. PET/SPECT를 이용한 도파민계의 체내 영상은 주로 흑질선조체계에서 이루어져 왔으나 최근 친화도가 매우 높은 도파민수용체 방사성리간드의 개발과 영상처리 및 분석 방법의 발달에 힘입어 선조체의 도파민계의 체내 영상화가 시도되고 있다²⁰.

PET/SPECT를 이용한 도파민수용체의 측정

PET/SPECT 신경수용체 영상의 목표는 수용체 밀도(B_{max})와 리간드의 수용체 친화도(K_d)에 대한 정량화된 정보를 얻는 것이다. 신경수용체 밀도를 추정하는 가장 간편화된 방법은 특정 시간에서 특이결합(표적영역 선조체 방사능 — 도파민수용체의 존재를 무시할 수 있는 소뇌 방사능)/비특이결합(소뇌 방사능) 비를 구하는 것이다. 조직비 분석의 주요한 가정은 선조체 특이결합이 추적가능한 시간 내에 평형에 도달한다는 것과 소뇌 방사능 및 소뇌에서의 추적자역학이 선조체 비특이결합을 대표한다는 것이다. 조직비 분석은 수용체에 가역적으로 결합하여 PET/SPECT 스캐닝 시간 안에 수용체 결합이 평형에 도달하는 방사성추적자(예를 들어 가역성이 매우 높아 일시적 평형을 형성하는 [^{11}C]raclopride, 가역성이 비교적 높아 지속적인 평형을 형성하는 [^{123}I] β -CIT)에 적합하다. 그러나 3-N-[^{11}C -methyl]spiperone([^{11}C]NMSP)과 같이 도파민 (D_2) 수용체에 대한 친화도가 매우 높아 비가역적으로 결합하는 방사성추적자에 대해서는 조직비가 추적자의 수용체 결합 속도 뿐만 아니라 혈류에 의해서도 영향을 받으며, 특히 젊은 나이의 정상인이나 일부 정신분열병 환자에서와 같이 추적자의 수용체 결합 속도가 매우 높을 것으로 추정되는 경우에는 [$k_3 \geq k_2$, k_3 는 추적자역학의 구획모델(compartment model)에서 추적자의 수용체결합 속도상수, k_2 는 자유리간드 구획으로부터 혈장 구획으로 제거되는 속도

상수] 조직비가 k_3 보다 혈류에 더 의존하게 된다²¹. 따라서 비가역성 방사성추적자의 조직 방사능비는 높은 수용체 밀도 범위에서 수용체 밀도를 실제보다 낮게 평가하는 경향이 있다. 조직비 방법은 혈장 입력함수(input function)를 구할 필요가 없는 장점이 있으나, 그 적용에 제약이 있으며 방사성추적자의 역학에 따라 주어진 가정이 성립하지 않는 경우가 있기 때문에 수용체 밀도를 항상 정확하게 반영하는 것은 아니다.

좀 더 완전하게 수용체 결합을 측정하는 방법이 그라프 분석이다²²⁻²⁴. 추적자역학의 구획모델을 기초로 하여, 또는 모델에 독립적으로 방사성추적자의 조직 및 혈장 농도와 시간으로 구성되는 플롯의 직선부분의 기울기 또는 절편 [분배용적(distribution volume)]을 가지고 수용체 결합능(binding potential) [k_3 또는 $k_3/k_4(B_{max}/K_d)$, k_4 는 수용체해리 속도상수]을 구할 수 있다. 비가역성 및 가역성 방사성추적자 각각에 대한 알고리즘이 소개되어 있다. 한 번의 동적 스캔으로 수용체 결합을 측정할 수 있는 장점이 있으나, 혈장 입력함수가 필요하며 B_{max} 를 분리하여 측정할 수 없는 단점을 안고 있다. 최근에는 가역성 방사성추적자에 대하여 혈장 입력함수 없이도 수용체 결합능을 구할 수 있는 변형된 방법이 소개되었다²⁵.

B_{max} 와 K_d 의 절대값을 구하기 위해서는 적어도 두 번의 동적 스캔이 필요하다. 우선 높은 비방사능과 낮은 비방사능의 방사성추적자(예를 들어 [^{11}C]raclopride)를 투여한 후 얻은 조직 시간방사능곡선으로부터 구한 평형상태에서의 특이결합한 방사능농도와 결합하지 않은 자유 방사능농도를 가지고 스캐차드 분석을 하여 B_{max} 와 K_d 를 구할 수 있다. 또는 조직 및 혈장 시간방사능곡선을 구획모델에 합치시키는 수학적 과정을 통하여 B_{max} 와 K_d 를 구한다²⁶. 다른 방법으로 비차단스캔(예를 들어 [^{11}C]NMSP)과, 방사성리간드와 다른 비방사성 억제약물을 이용한 차단스캔([^{11}C]NMSP과 표지되지 않은 할로페리돌), 각각의 스캔 중 얻은 혈장 입력함수로부터 그라프 분석을 시행함으로써 B_{max} 와 K_i 를 구할 수 있다²⁷.

일반적으로 체내 영상을 이용하여 방사성추적자의 수용체 결합을 측정하는데에는 수용체에 가역적으로 결합하는 방사성추적자가 비가역성 방사성추적자보다 더 유리하다. 가역성 방사성추적자는 PET/SPECT 스캔 시간 안에 수용체 결합의 평형에 도달하며 평형

상태에서의 수용체 결합 측정이 비평형 상태에서 보다 더 단순하고 용이하기 때문이다. 최근에는 비가역성 방사성추적자를 볼루스+연속 주입하여 체내에서 방사성추적자 수용체 결합의 평형을 유도함으로써 수용체 결합의 평형 분석을 시도하고 있다²⁸⁾.

체내 미세투석(microdialysis)을 이용한 세포외액 신경전달물질의 측정

미세투석법은 자유롭게 활동하고 있는 동물의 뇌에서 세포외액 신경전달물질의 농도를 직접적으로 측정할 수 있는 가장 유력한 방법이다. 실험동물을 정위장치(stereotaxic device)에 위치시키고 뇌좌표도에 따라 표적영역에 미세투석 프로우브를 위한 유도관을 심는다. 회복기를 거친 후 미세투석 프로우브를 통해 인공뇌척수액을 일정 속도로 주입하면서 일정 시간 간격

으로 샘플을 채취한다. 미세투석 샘플의 신경전달물질 농도는 고압액상크로마토그래피(high pressure liquid chromatography)를 이용하여 측정한다.

미세투석법을 이용하여 뇌의 미세구조물에서 신경전달물질의 농도를 측정할 수 있다. 또한 미세투석 프로우브를 통하여 뇌조직에 직접 국소적으로 약물을 투여함으로써 약물의 국소적인 효과를 평가할 수 있다. 미세투석법은 자유롭게 활동하고 있는 동물에서 생리학, 병리학적 상태에서 일어나는 신경전달물질의 변화를 평가하고 약물의 신경화학적 작용기전을 밝히는 데 유용하다.

도파민수용체

1. 도파민수용체

도파민수용체는 기능적, 약리학적 기준에 기초하여

Table 1. Comparison of Dopamine Receptor Subtypes

Receptor Isoforms	D ₁	D _{2(short)}	D _{2(long)}	D ₃	D ₄	D ₅
Chromosome	5q 35.1	11q 22-23		3q 13.3	11p 15.5	4p 15-16
Brain regions enriched	C/P	C/P	C/P	OT	FCX	TH
	OT	OT	OT	NA	Midbrain	Hi
	NA	NA	NA	IC	AMG	HYP
Posterior pituitary	Absent	Present	Present	Absent	?	Absent
Nigral dopamine cells	No	Yes	Yes	Yes	No	No
GTP regulation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Adenylyl cyclase	Stim.	Inhib.	Inhib.	Inhib.	Inhib.	Stim.
Affinity for dopamine	Micromolar	Micromolar	Micromolar	Nanomolar	Submicromolar	Submicromolar
Characteristic agonist	SKF-38393	Bromocriptine	Bromocriptine	7-OH-DPAT	?	SKF-38393
Characteristic antagonist	SCH-23390	Sulpiride	Sulpiride	UH 232	Clozapine	SCH-23390
Amino acids						
Rat	446	415	444	446	385	475
Human	446	414	443	400	387	477
Amino acid sequence homology in transmembrane	44%	100%	100%	75%	53%	47%
Versus D _{2(long)}						

C/P, caudate/putamen; OT, olfactory tubercle; NA, nucleus accumbens; IC, islands of Calleja; FCX, frontal cortex; AMG, amygdala; TH, thalamus; Hi, hippocampus; HYP, hypothalamus.

D₁ 수용체와 D₂ 수용체, 두가지 클래스로 분류되고 있으며, 최근 cDNA와 유전자 클로닝에 의해 4개의 D₂ 수용체 아형(D₂-like 수용체: D_{2L}, D_{2S}, D₃, D₄ 수용체)과 2개의 D₁ 수용체 아형(D₁-like 수용체: D₁,

D₅ 수용체)이 규명되었다(참고문헌 29, 30 참고)(Table 1).

도파민 D₁ 수용체와 D₅ 수용체는 약리학적으로 유사하며 D₁ 수용체와 D₅ 수용체를 분별할 수 있는 선택적인 리간드는 아직 알려져 있지 않다. 다만 약리학적으로 D₁ 수용체와 D₅ 수용체를 분별할 수 있는 유일한 특성은 D₅ 수용체의 도파민에 대한 친화도가 D₁ 수용체에 비하여 10배 정도 높다는 것이다. 대부분의 항정신병약물은 도파민 D₂ 수용체에 높은 친화도를 지니고 있다. Table 2에 도파민수용체 길항물질 일부의 도파민수용체 아형에 대한 친화도를 나타내었다. 도파민 D₄ 수용체에서 주목할 만한 것은 이것이 비정형 항정신병약물인 클로자핀(clozapine)에 대하여 높은 친화도를 지니고 있으며, 영장류 뇌에서 D₂ 및 D₃ 수용체 mRNA와 뚜렷하게 다른 독특한 분포를 보인다는 사실이다(전두엽 피질 > 중뇌 = 편도 > 선조체). 클로자핀의 강력한 항정신병 효과에 도파민 D₄ 수용체가 관여할 것이라는 생각은 항정신병약물 개발의 새롭고 유력한 표적을 제공하였으며, 정신분열병에서 D₄ 수용체 밀도의 증가를 시사하는 최근의 보고들은^{31, 32)}

Table 2. Antagonist Dissociation Constants for Dopamine Receptors

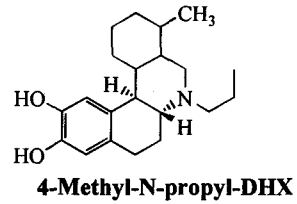
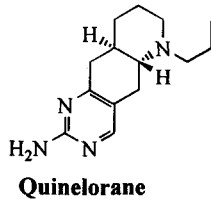
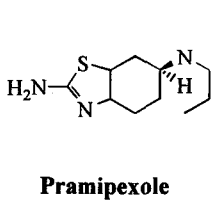
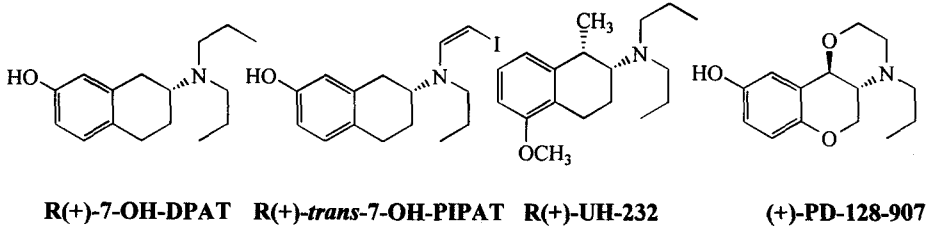
Antagonist	K _i (nM)				
	D ₁ -like		D ₂ -like		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Chlorpromazine	90	130	3	4	35
Clozapine	170	330	230	170	21
Haloperidol	80	100	1.2	7	2.3
Nemonapride			0.06	0.3	0.15
Raclopride	18,000		1.8	3.5	2,400
Remoxipride			300	1,600	2,800
Risperidone			5	6.7	7
SCH 23390	0.2	0.3	1,100	800	3,000
Spiperone	350	3,500	0.06	0.6	0.08
S-Sulpiride	45,000	77,000	15	13	1,000

Derived from ref. 130.

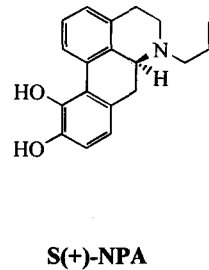
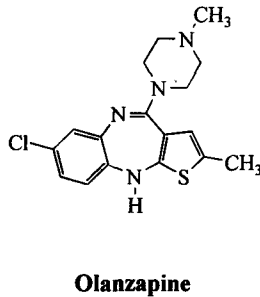
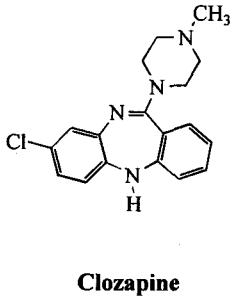
Table 3. Dopamine Receptor Radioligands for PET and SPECT Imaging

Receptor radioligands	PET	SPECT
D ₁ -like receptors		
Phenylbenzazepines	[¹¹ C]SCH 23390 [⁷⁶ Br]SKF 83566 [¹⁸ F]N-Fluoroethyl-SCH 23390 [¹¹ C]SCH 39166	[¹²³ I]SCH 23390 (TISCH) [¹²³ I]SCH 38840
D ₂ -like receptors		
Spiperones	[¹⁸ F]Spiperone [¹¹ C]N-Methylspiperone [¹⁸ F]N-Methylspiperone [¹⁸ F]N-Fluoroethylspiperone [¹¹ C]Methylbenperidol	[¹²³ I]Spiperone
Benzamides	[¹¹ C]Raclopride [¹¹ C]Eticlopride [¹⁸ F]FIDA-2 [¹¹ C]IMB	[¹²³ I]Iodobenzamide (IBZM) [¹²³ I]Epidopride [¹²³ I]FIDA-2 [¹²³ I]IMB [¹²³ I]IMBZ [¹²³ I]IBF
Ergolines	[⁷⁶ Br]Bromolisuride	[¹²³ I]Iodolisuride

For review, see refs. 131, 132.



D₃-Selective Compounds



D₄-Selective Compounds

Fig. 2. Chemical structures of lead compounds with some selectivity for dopamine D₃ or D₄ receptors.

유망한 항정신병약물로서 선택적인 D₄ 수용체 길항물질의 개발에 박차를 가하였다.

2. 도파민수용체 영상 방사성추적자

도파민수용체 길항물질들을 방사능 표지하여 PET 또는 SPECT를 이용한 D₁ 및 D₂ 수용체 영상에 이용하고 있다(참고문헌 33-35 참고)(Table 3). 대부분의 D₂ 수용체 리간드는 스피페론(spiperone) 및 그 유도체와 같은 부티로페논(butyrophenone)과 라클로프라이드(raclopride)와 같은 벤자마이드(benzamide), 두개의 클래스에 속한다. D₁ 수용체 및 D₂ 수용체 클래스에 선택적인 방사성추적자는 많이 소개되어 있으

나 각 수용체 클래스의 아형에 선택적으로 결합하는 방사성추적자는 아직 여의치 않으며 수용체 아형을 분리하여 추구한 연구도 드물다. 따라서 이 논문에서 도파민수용체 방사성추적자를 이용한 연구와 관련된 서술에서는 통털어서 "D₁-like", 또는 "D₂-like"와 같은 표현을 사용하였다. 그러나 대부분의 연구에서 D₂ 수용체가 가장 풍부하게 존재하는 선조체를 관심부위로 삼았으며, 선조체에서 D₁-like, 또는 D₂-like 결합의 변화는 대부분 D₁ 또는 D₂ 결합의 변화때문이라고 할 수 있다. 각 수용체 아형에 선택적인 리간드가 검토되고 있으며 Fig. 2에 D₃ 및 D₄ 수용체에 선택성을 가지고 있는 리간드를 소개하였다.

3. 도파민수용체의 변화

PET/SPECT를 이용한 도파민수용체 영상은 정신분열병, 조울병, 파킨슨병, 헌팅톤병과 같은 신경정신질환에서 이루어져 왔다. 정신분열병의 도파민가설은 항정신병약물이 체내(in vivo)³⁶⁾ 및 체외(in vitro)에서^{14, 37-39)} 도파민수용체를 차단하며, 약물의 임상적 항정신병 효력이 도파민 D₂ 수용체에 대한 효력(친화도)과 직접적으로 연관되어 있다는 사실에^{14, 38, 39)} 기초하고 있다. 또한 암페타민과 같은 도파민 유리물질이나 도파민수용체 작용물질은 환청, 망상 등 정신분열병과 유사한 증상을 일으킨다^{40, 41)}. 사후 연구는 정신분열병 환자의 선조체와 측핵에서 도파민 D₂-like 수용체 밀도가 다양한 정도로 증가되어 있음(대체로 >50%)을 보고하였다⁴²⁻⁵²⁾. 그러나 사후 연구에서는 만성적인 항정신병약물에 의한 도파민수용체의 상향조절을 배제할 수 없으므로⁵³⁾ 약물에 노출되지 않은 환자에서 조사가 필요하다. PET/SPECT를 이용하여 정신분열병 환자의 선조체에서 도파민 D₁-like, D₂-like 수용체 결합이 검토되어 왔으며 이 중의 많은 부분을 Table 4에 요약하였다⁵⁴⁻⁶⁸⁾. 1980년대 후반부터 몇개의 연구 그룹은 [¹¹C]NMSP를 비롯한 방사능 표지 스피페론 유도체들과 PET을 이용하여 약물치료를 받은 적이 없거나 일정기간 이상 투약을 중단한 정신분열병 환자에서 D₂-like 수용체 결합 또는 밀도가 다양한 정도로 증가되어 있음을 보고하였다^{54-56, 63, 64, 69)}. 그러나 벤자마이드 방사성리간드(라클로프라이드, IBZM)를 이용한 PET/SPECT 연구에서는 정신분열병에서 D₂-like 수용체 밀도의 변화를 발견하지 못하였다^{60, 62, 65, 67, 68, 70, 71)}. 심지어 이전의 연구에서 이용하였던 것과 유사한 스피페론 유도체를 이용한 PET 연구에서도 D₂-like 결합의 증가를 발견할 수 없었으며^{58, 59)}, 어콜린(ergoline) D₂ 부분성 작용물질인 브로모리수라이드(bromolisuride)를 이용한 PET 연구에서도 D₂-like 결합의 변화가 관찰되지 않았다⁶¹⁾. 이와 같이 서로 다른 결과는 병태생리학적으로 이질적인 환자군, 사용한 방사성리간드의 약리학적 특성의 차이, 자료분석에 이용된 수학적 모델의 차이 등에 기인할 것으로 추측되고 있다^{58, 72-75)}. 예를 들어 라클로프라이드는 D₂, D₃ 수용체에 높은 친화도를 가지고 있으나 D₄ 수용체에는 결합하지 않는 반면, 스피페론과 그 유도체들은

D₂-like 수용체 모두에 대해 높은 친화도를 보인다. 따라서 이전의 연구들에서 보였던 스피페론과 라클로프라이드 D₂-like 결합의 차이는 정신분열병에서 선택적으로 상향조절된다고 제안된 바 있는^{31, 76)} D₄ 수용체에 기인한다는 의견이 설득력있게 제시되고 있다. 또한 수용체 부위에서 방사성리간드와 내인성 도파민의 결합이 고려되어야 한다^{58, 73-75, 77-81)}. 대부분의 벤자마이드는 D₂ 수용체에 대한 친화도가(스피페론에 비하여) 낮기 때문에 시냅스내 도파민에 의해 그 수용체 결합이 결합적으로 억제된다. 따라서 특히 내인성 도파민 농도가 증가되어 있는 정신분열병 환자에서는 라클로프라이드의 D₂ 결합이 실제보다 낮게 평가될 가능성이 높다. 정신분열병에서 [¹¹C]NMSP와 [¹¹C]raclopride PET 연구의 서로 다른 결과에 대해서는 참고문헌 72에서 집중적으로 논의되었다. 정신분열병에서 도파민 D₁ 수용체와 도파민운반체의 유의한 변화는 없는 것으로 알려져 있다. 그러나 D₁ 수용체와 D₂ 수용체 사이의 기능적 연결(linkage)이 저하되어 있음을 시사하는 증거가 있다⁴⁸⁾.

강력한 항정신병약물인 클로자핀이 도파민 D₂ 수용체 보다 D₄ 수용체에 10배 이상 높은 친화도를 보인다는 사실이 알려지면서⁸²⁾ 정신분열병에서 D₄ 수용체의 역할이 활발하게 검토되고 있다. 정신분열병 환자의 사후 뇌조직 연구는 D₄ 수용체 밀도의 증가를 보고한 바 있다^{31, 32)}. 사후 연구의 결과는 정신분열병에서 D₄ 수용체의 관련을 규명하는데 고무적인 것이지만, 이것이 D₄ 수용체 밀도를 직접적으로 측정된 것이 아니라 도파민수용체에 대한 약리학적 성질이 서로 다른 방사성 추적자들로부터 얻어진 간접적인 자료이며, 만성적인 항정신병약물 투여에 의한 D₄ 수용체의 조절성 변화를 배제할 수 없다는 것 등의 문제점을 내포하고 있다. 선택적이고 강력한 D₄ 수용체 방사성추적자의 개발이 성공적으로 이루어진다면 이를 이용한 체내 영상 연구가 정신분열병에서 D₄ 수용체의 역할에 관한 좀더 명확한 자료를 제공할 것으로 기대된다.

D₂-like 결합의 증가는 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome)을^{56, 83)} 포함한 다른 신경정신질환에서도 보고되었다. 장기간의 항정신병약물 치료에 의한 지발성 운동장애(tardive dyskinesia)에서 [⁷⁶Br]Bromospiperone의 D₂-like 결합과 운동장애 정도의 상관관계가 제시된 바 있으나⁵⁷⁾ 지발성 운동장애에서 일어나

Table 4. In Vivo Imaging Studies of Brain Dopamine Receptor Levels in Schizophrenia

Radioligand/method	Cases	Findings	Refs.
[⁷⁶ Br]Bromospiperone/PET	12	D ₂ -like tended to be increased 36% (NS) as striatum/cerebellum ratio vs 13 normals	54
[¹¹ C]N-Methylspiperone/PET	15	D ₂ -like increased 2.5-fold, including 10 untreated cases	55
[¹¹ C]N-Methylspiperone/PET	18	D ₂ -like increased in 72%, but also in 53% of 15 BP and 100% of 3 with Tourette's; little gain of risk if exposed to neuroleptics or not	56
[⁷⁶ Br]Bromospiperone/PET	8	D ₂ -like not different in TD cases vs n = 8 neuroleptic controls	57
[¹¹ C]Raclopride/PET	2	D ₂ -like not different from n = 4 controls, all untreated	58
[¹¹ C]N-Methylspiperone			
[⁷⁶ Br]Bromospiperone/PET	12	D ₂ -like not changed; recently off neuroleptics	59
[¹²³ I]IMBZ/SPECT	27	D ₂ -like unchanged if drug-free (n = 8) vs 13 normals; less D ₂ with more neuroleptic; slight right > left density	60
[⁷⁶ Br]Bromolisuride/PET	19	D ₂ -like not changed, drug-free ≥ 6 mo; fall with age only in controls	61
[¹¹ C]Raclopride/PET	18	D ₂ -like not changed; untreated; binding fell with age as in controls	62
[¹¹ C]N-Methylspiperone/PET	13	D ₂ -like 55% increased in elderly schizophrenics vs 17 younger controls	63
[¹¹ C]N-Methylspiperone/PET	25	D ₂ -like increased 129%; all drug-free; inc. Wong et al. subjects (67% less in newer cases)	64
[¹¹ C]Raclopride/PET	13	D ₂ -like unchanged in n = 9, slightly increased in n = 4; untreated; left=right	65
[⁷⁶ Br]Bromospiperone/PET	10	D ₂ -like correlated inversely with blunted affect (r = -0.80); neuroleptic free	66
[¹²³ I]IBZM/SPECT	20	D ₂ -like unchanged; left > right; fall with age greater in controls	67
[¹²³ I]IBZM/SPECT	7	D ₂ -like only 9% > 8 normals; no laterality; slightly lower with more psychotic severity	68

BP, bipolar manic-depressive disorder; TD, tardive dyskinesia; IBZM, iodobenzamides (a generic term); IMBZ, iodopyrrolidinemethylbenzamide; NS, statistically nonsignificant.

는 도파민수용체의 변화에 대해서는 아직 결론적이지 못하다. 진행성핵상마비 (progressive supranuclear palsy)에서는 전뇌 (forebrain)에서 D₂-like 결합의 감소가 보고된 바 있다⁸⁴). 약물 치료를 받지 않은 파킨슨병 환자의 피각 (putamen)과 미상핵 (caudate nucleus)에서는 D₁- 및 D₂-like 수용체 결합이 증가되어 있으며^{85, 86}) 이는 D₁ 및 D₂ 수용체의 상호조절에 의한 것으로 믿고 있다⁸⁷). 한편 L-dopa 등 도파민 작용물질 장기간 치료 뒤에는 D₁ 및 D₂ 수용체 밀도가 정상으로 되돌아 온다⁵¹). 헌팅톤병 환자의 선조체에서 D₁ 및 D₂ 수용체가 감소되어 있으며, D₁ 수용체와 D₂ 수용체 사이의 기능적 연결이 저하 또는 소실되어 있음이 제시된 바 있다^{47, 48}).

4. 도파민수용체 점유율 측정

신경수용체 영상의 강력한 응용 가운데 하나는 신경수용체에 작용하는 약물의 신경약리학을 평가하는 것이다. 예를 들어 특정 수용체에 작용하는 약물이 방사성추적자의 수용체 결합을 억제하는 정도를 PET/

SPECT를 이용하여 측정하고 약물 투여량 (또는 혈청 농도)-수용체 점유율 사이의 관계를 조사함으로써, 수용체 점유율과 약물의 치료효과 또는 부작용의 상관관계를 파악하고 적절한 투여량을 결정하는데 귀중한 정보를 얻을 수 있다⁸⁸). 이러한 신경수용체 영상의 응용은 항정신병약물의 도파민 D₂-like 수용체 점유율을 측정하는데 가장 많이 이루어져 왔다^{60, 89-96}). 항정신병약물의 투여량 또는 혈청 농도가 증가함에 따라 약물 용량과 도파민 D₂-like 수용체 점유율은 일반적으로 쌍곡함수 (hyperbolic function)의 관계를 형성한다. 항정신병약물의 전형적인 투여량과 혈청 농도는 이와 같은 함수의 "어깨" 근처에 있으며 이 때 D₂ 수용체 점유율은 대체로 50%-90%이다. 수용체 점유율을 더 높이기 위해서는 임상적으로 환자가 견디기 어려운 정도로 많은 투여량이 필요하며 그나마 수용체 점유율이 높은 상태에서는 투여량을 높더라도 수용체 점유율의 증가는 적은 폭에 그치고 만다(Fig. 3). 더욱이 수용체 점유율이 80%-90%를 넘으면 항정신병 효과를 증가시키기 보다는 항정신병 효과와 추체의

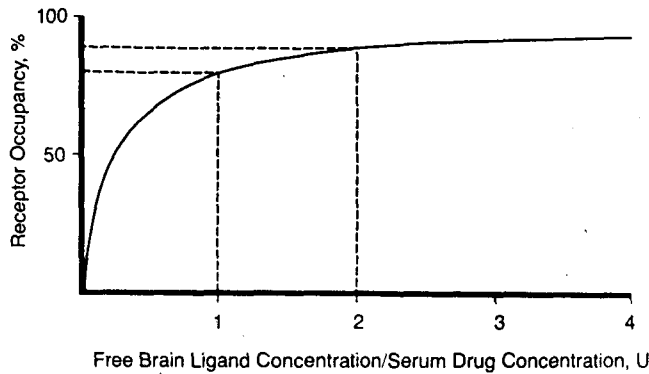


Fig. 3. Theoretical binding hyperbola showing curvilinear relationship between free ligand concentration in brain (or serum) and degree of receptor occupancy. At high degree of receptor occupancy, as during antipsychotic drug treatment, twofold increase in free ligand concentration, as indicated by broken lines, will only give small increase in receptor occupancy. From ref. 90.

로 부작용 사이의 균형이 깨지기가 쉽다. 이와 같이 신경수용체 영상을 이용하여 항정신병 약물의 수용체 점유율을 측정함으로써 약물 투여량 또는 약물의 혈청 농도, D₂ 수용체 점유율, 약물 효과 사이의 관계를 파악할 수 있다. 수용체 점유율 측정을 통하여 새로운 항정신병약물의 임상적으로 적절한 투여량을 추정할 수 있으며 이를 기초로 효율적인 임상시험을 계획할 수 있다. 이는 수용체 점유율 측정의 강력한 잠재적 응용 중의 하나이다. 또한 새로운 약물과 기존의 약물의 효력을 비교할 수 있으며, 약물의 작용기전을 밝히는데 도움을 준다. 수용체 점유율 연구를 통하여 비정형 항정신병약물인 클로자핀의 D₂- 및 D₁-like 수용체 점유율은 임상적 투여량에서 평균 약 50%에 지나지 않는데 비해^{90, 95)} 세로토닌 5-HT₂ 수용체 점유율은 80%-90%에 도달한다는 것을 알았다⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾. 이와 마찬가지로 D₂/5-HT₂ 길항물질인 리스페리돈(risperidone)의 높은 5-HT₂ 수용체 점유율을 살아있는 사람의 뇌에서 확인할 수 있었다¹⁰¹⁾.

도파민운반체

1. 도파민운반체

도파민운반체 [dopamine transporter; 또는 도파민 재섭취부위(reuptake site)]는 도파민신경말단의 원형질막에 걸쳐 있으며, 이를 통하여 시냅스로 유리

Table 5. Dopamine Transporter Radioligands for PET and SPECT Imaging

PET Radioligands	SPECT Radioligands
[N-[¹¹ C]methyl]-(-)-cocaine	[¹²³ I]β-CIT (RTI-55)
[¹¹ C]nomifensin	[¹²³ I]β-CIT-FP
[¹⁸ F]GBR 13119	[¹²³ I]β-CIT-FE
[¹¹ C]WIN 35,428 (CFT)	[¹²³ I]IPT
[¹⁸ F]β-CIT-FP	

CFT, 2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)tropane; β-CIT, 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane; β-CIT-FP, fluoropropyl analog of β-CIT; β-CIT-FE, fluoroethyl analog of β-CIT; IPT, N-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-chlorophenyl)tropane.

된 도파민이 다시 시냅스전 신경말단으로 재섭취된다. 도파민운반체는 유리된 도파민의 작용을 종료시키고 도파민 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌, 각각의 모노아민에 특이적인 운반체가 클론되었다(참고문헌 102 참고).

도파민운반체에 특이결합하는 방사성리간드와 PET/SPECT를 이용하여 도파민운반체를 영상화-정량화할 수 있으며, 도파민운반체의 수가 도파민신경말단의 밀도와 비례한다는 전제 아래 도파민신경말단의 밀도를 측정할 수 있다.

도파민운반체는 코카인의 주요 결합부위 중의 하나이다. 코카인은 도파민운반체를 차단함으로써 시냅스

내 도파민 농도를 증가시키며, 이것이 코카인의 강화 효과(reinforcement)와 관련이 있다고 믿고 있다¹⁰³⁾.

2. 도파민운반체 영상 방사성추적자

Table 5에 도파민운반체 영상에 이용되고 있는 방사성추적자를 열거하였다. [¹⁸F]GBR 13119와 [¹¹C]nomifensin은 상대적으로 높은 비특이결합을 보이며, [N-[¹¹C]methyl]-(-)-cocaine은 코카인의 약역학을 평가하는데 특히 유용하기는 하나 비특이결합이 높고 뇌 섭취와 배설이 지나치게 빨리 일어난다는 제약이 있다. 코카인 유도체인 WIN 35,428과 β -CIT는 코카인에 비해 도파민운반체에 대한 높은 친화도(각각 10배, 150배)와 낮은 비특이결합을 보이며, 따라서 특히, [¹²³I] β -CIT를 이용한 도파민운반체 SPECT 영상의 임상적 응용이 활발하게 이루어져 왔으나, 이것들의 느린 뇌 역학은 임상응용을 불편하게 한다. 또한 β -CIT는 도파민운반체에만 선택적으로 결합하지 않고 세로토닌운반체에도 유의하게 결합한다. 최근에는 도파민운반체에 대해 적절하게 낮은 친화도와 높은 선택성을 지니고 있는 IPT^{104, 105)}, β -CIT의 플루오로프로필(fluoropropyl) 또는 플루오로에틸(fluoroethyl) 유도체의¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ 임상응용이 시도되고 있다.

3. 파킨슨병에서 도파민운반체 영상

파킨슨병은 흑질의 도파민 뉴우론의 변성과 이에 따른 기저핵의 도파민신경말단의 소실에 의해 발생하

는 대표적인 퇴행성 신경질환의 하나이다. 흑질선조체로의 변성은 도파민, 도파탈탄산효소(dopa decarboxylase), 타이로신수산화효소(tyrosine hydroxylase), 도파민 대사물질 및 도파민운반체와 같은 생화학적 지표의 감소를 동반한다.

살아있는 파킨슨병 환자에서 도파민 뉴우론의 변성에 따라 일어나는 신경생화학적 변화의 비침습적인 측정은 6-L-[¹⁸F]fluorodopa ([¹⁸F]F-dopa)와 PET을 이용하여 도파탈탄산효소 활성을 측정하면서부터 이루어졌다(참고문헌 109 참고). [¹⁸F]F-dopa PET을 이용하여 파킨슨병 환자에서 도파민 합성의 감소, 도파민 합성의 감소와 질병 진행 정도의 상관관계가 규명되었으며, 파킨슨병과 다른 운동성 질환을 감별하고자 하는 노력이 진행되어 왔다. 그러나 [¹⁸F]F-dopa는 비특이결합이 높아서 영상의 신호/잡음 비가 낮으며, 뇌와 말초에서 현저한 대사가 일어나기 때문에 추적자역학모형을 통한 영상의 정량화가 어렵다는 제약을 안고 있다.

도파민운반체의 수가 도파민신경말단의 밀도와 비례한다는 가정 아래, 도파민운반체에 특이결합하는 방사성리간드와 PET/SPECT를 이용하여 도파민운반체를 영상화-정량화함으로써 도파민신경말단의 밀도를 측정할 수 있다. 파킨슨병 환자에서 도파민운반체 영상을 통하여 도파민운반체 밀도의 감소를 발견하고 정량화할 수 있으며, 또 도파민운반체의 감소 정도가 파킨슨병 증상의 심한 정도와 상관관계를 가지므로 이를 질병진행 추적의 객관적 지표로 이용할 수 있다(Fig.

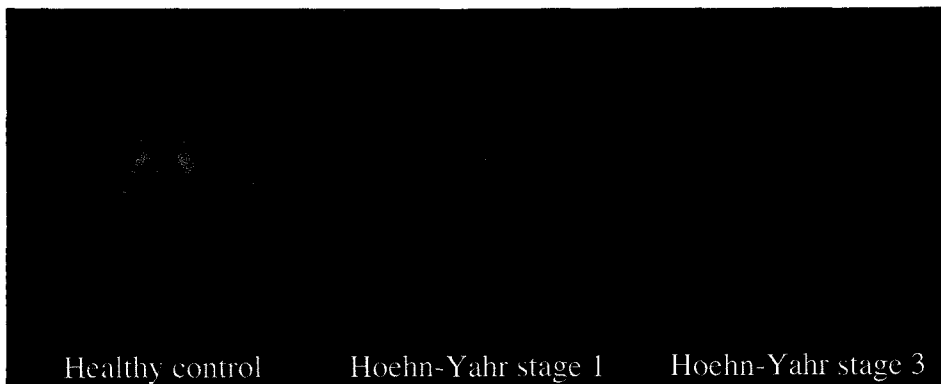


Fig. 4. Transaxial SPECT images at the level of striatum in a healthy subject and PD patients, Hoehn-Yahr stage 1 and stage 3, obtained 24 hr after injection of [¹²³I] β -CIT. In PD patients, [¹²³I] β -CIT binding in the striatum is markedly reduced, with a greater reduction in the putamen than in the caudate.

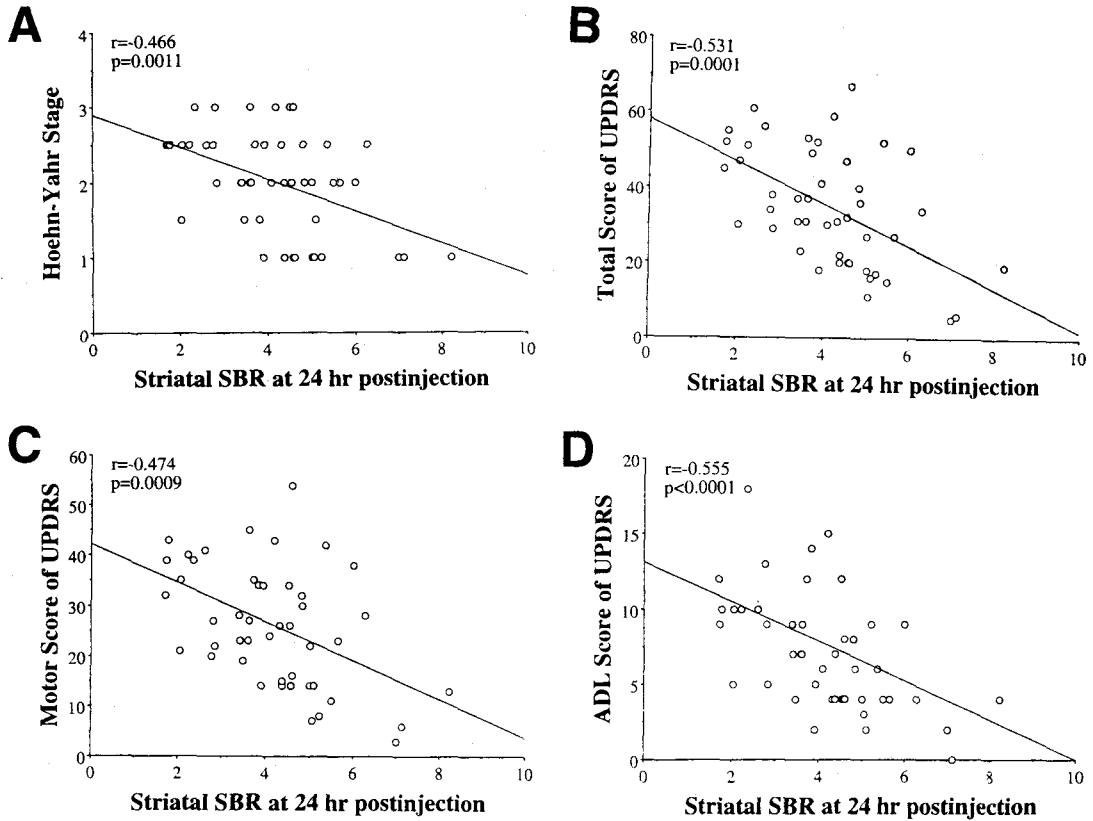


Fig. 5. Correlation of SPECT striatal [123 I] β -CIT specific binding ratio (SBR) [(striatal-cerebellar)/cerebellar radioactivity] at 24 hr postinjection with Hoehn-Yahr stage (A) and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores (B, C, D). ADL=activities of daily living.

4, 5). 도파민운반체 영상을 통하여 편측파킨슨병 (hemi-Parkinson's disease) 환자에서 증상 반대쪽 선조체 뿐만 아니라 같은 쪽 선조체에서도 도파민운반체가 감소되어 있음이 밝혀졌다(Fig. 6). 이러한 사실은 도파민운반체 영상을 통하여 파킨슨병을 증상발현 전에 진단할 수 있음을 나타낸다. 한편 미상핵과 피각 도파민운반체의 상대적인 소실 정도를 비교함으로써, 파킨슨병과 다중계위축(multisystem atrophy), 진행성핵상마비 등 파킨슨증(parkinsonism)을 일으키는 다른 질환을 감별할 수 있다고 제안된 바 있다. 파킨슨병에서 도파민운반체 영상에 관한 더 자세한 내용은 참고문헌 110-122를 참고하기 바란다.

살아있는 사람에서 파킨슨병의 진단은 거의 전적으로 임상적인 소견에 의존하여 왔으며, 이에 따른 조기 진단의 어려움, 진단의 오류, 질병 진행 정도의 평가와

추적을 위한 객관적, 정량적 지표의 미흡함 등이 파킨슨병의 진단과 추적에 문제점으로 지적되어 왔다. SPECT/PET을 이용하여 도파민운반체 밀도를 측정함으로써 파킨슨병을 조기에 정확하게 진단할 수 있으며, 질병의 진행 정도를 나타내는 객관적, 정량적인 지표를 얻을 수 있다. 따라서 도파민운반체 영상은 파킨슨병의 진단과 평가 뿐만 아니라, 특히 파킨슨병의 조기진단을 가능하게 한다는 점에서 질병의 진행을 억제하는 약물을 개발하고 그 효과를 판정하는 데에 가치 있게 이용될 수 있다.

4. 다른 신경정신질환에서 도파민운반체의 변화

정신분열병에서 도파민운반체의 유의한 변화는 발견되지 않았다⁵¹⁾. 뚜렛증후군의 발병기전으로 도파민 증가 또는 도파민수용체 과민이 제안되었으며 실제로

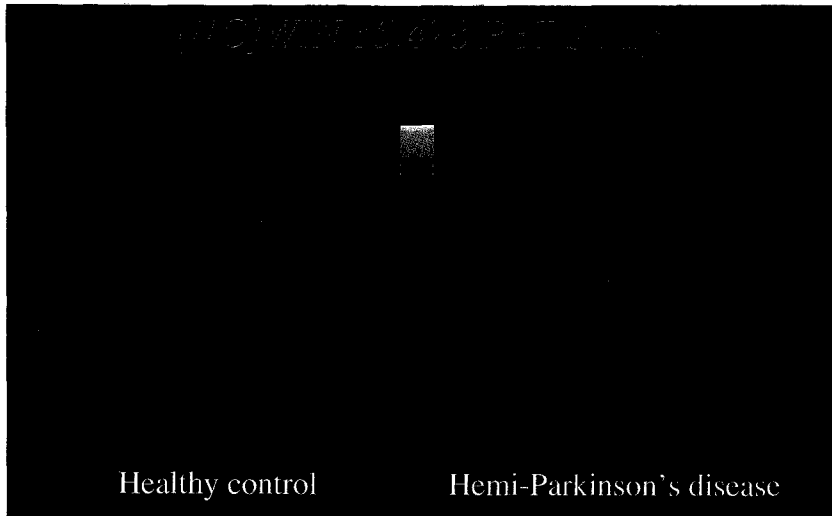


Fig. 6. Transaxial PET images at the level of striatum in a healthy subject and a patient with right hemi-Parkinson's disease obtained 60-90 min after injection of [¹¹C]WIN 35,428. In the patient, [¹¹C]WIN 35,428 binding is reduced not only in the striatum contralateral to the clinical symptoms but also in the ipsilateral striatum. Note that left is on the right in the figure.

도파민수용체 차단물질이 증상을 완화시킨다. 뚜렛증후군 환자의 선조체에서 도파민운반체 추적자인 [³H]mazindol의 결합이 증가하였다고 보고된 바 있는데¹²³⁾ 이는 도파민성 신경지배의 항진 및 이에 따른 도파민운반체의 증가를 시사한다. 한편 같은 보고에서 도파민 D₁ 또는 D₂ 수용체의 증가는 발견되지 않았다. 레슈-나이한 증후군(Lesch-Nyhan syndrome) 환자의 사후연구에서 기저핵의 도파민 합성 효소가 감소되어 있음이 밝혀졌으며¹²⁴⁾ 이러한 사실은 시냅스전 뉴우론의 기능 이상을 의미한다. 최근의 PET 연구는 레슈-나이한 증후군 환자의 선조체에서 [¹¹C]WIN 35,428의 도파민운반체 결합이 50%-75% 감소하였다고 보고하였다¹²⁵⁾.

5. 도파민운반체와 코카인 중독

도파민 뉴우론은 코카인, 암페타민과 같은 중독성 약물의 강화효과와 관련되어 있다. 코카인과 그 유도체들은 도파민운반체에 결합하여 도파민 재섭취를 억제하며, 약물의 도파민운반체 친화도, 도파민 재섭취 억제, 강화 및 정신운동흥분 효과 사이에는 상관관계가 있다. 따라서 도파민운반체는 뇌에서 가장 주요한

“코카인 수용체”라고 할 수 있다¹⁰³⁾. 정상적인 도파민 재섭취는 그대로 유지하면서 코카인과 같은 정신운동 흥분제의 결합을 억제하는 코카인 길항물질이 코카인 중독의 치료에 이용될 수 있을 것으로 기대하고 있다.

시냅스내 도파민 농도의 측정

자유롭게 활동하고 있는 동물의 뇌에서 세포외액 신경전달물질의 농도를 직접적으로 측정할 수 있는 가장 유력한 방법은 미세투석법이다. 저자의 연구 그룹은 중독성 약물에 의한 신경화학적 변화를 밝히고자 하는 노력의 일환으로 중독성 약물이 세포외액 도파민 농도에 미치는 효과를 미세투석법을 이용하여 측정하고 있으며 한가지 예로 니코틴의 용량 의존성 효과를 Fig. 7에 예시하였다. 미세투석법은 매우 침습적이기 때문에 사람에게 적용하기는 현실적으로 어렵다.

PET/SPECT를 이용하여 살아있는 사람의 뇌에서 시냅스내 도파민 농도의 변화를 측정할 수 있다. 예를 들어 [¹¹C]raclopride는 도파민 D₂ 수용체에 대한 친화도가 비교적 낮기 때문에(K_d = 1.9 nM) 내인성 도파민에 의해 그 수용체 결합이 경쟁적으로 억제된다.

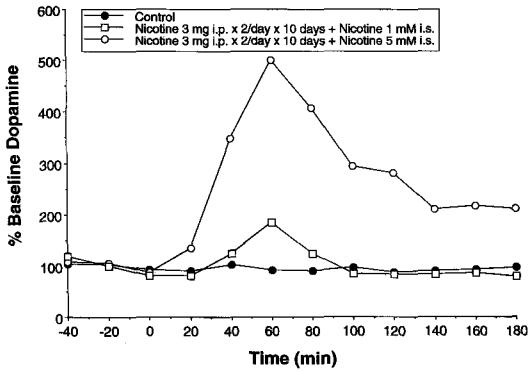


Fig. 7. Dose-dependent effect of nicotine on dopamine release in the rat striatum. Twenty-four hours following repeated nicotine treatment (3 mg i.p. twice daily for 10 days), either 1 mM or 5 mM nicotine was injected into the striatum of rats and dopamine concentrations in dialysates collected from the striatum were measured by HPLC-electrochemical detection system. Results are the means of four independent experiments (n = 4), expressed as a percentage of control values obtained from four separate animals (n = 4).

따라서 [¹¹C]raclopride의 D₂ 수용체 결합은 시냅스내 도파민 농도의 변화에 예민하게 반응한다^{75, 77-81}. 이러한 사실을 이용하여 [¹¹C]raclopride D₂ 수용체 결합의 변화를 PET을 이용하여 측정함으로써, 세포외액 도파민 농도의 변화를 측정할 수 있다¹²⁶⁻¹²⁸.

결론

PET과 SPECT는 살아있는 사람의 뇌에서 비침습적으로 신경전달물질과 그 수용체를 측정할 수 있는 유일한 방법이다. 신경수용체 영상은 건강한 상태 또 병적 상태에서 수용체 부위의 생리학, 생화학, 약리학에 대한 새로운 통찰력을 제공하여 왔다. 사실 신경전달물질/수용체 영상은 뇌 전반의 신경화학적 변화를 체내에서 관찰할 수 있는 가장 직접적이고 효과적인 방법 중의 하나이며, 분자 수준의 변화 및 발현을 가장 가까운 거리에서 영상화, 정량화할 수 있는 방법이다. 따라서 이 영상방법은 신경정신질환의 신경화학적 기전을 밝히는 강력한 수단이라고 믿는다. 한편 실험 동물로부터 얻은 체내 미세투석실험의 결과는 PET/SPECT 연구를 디자인하고 그 영상자료를 해석하는데 중요한 역할을 할 수 있다. 또한 미세투석 자료의

도움을 받아, 또는 직접적으로 연계하여 보다 완벽한 영상분석 모델을 고안할 수 있을 것으로 기대된다.

PET/SPECT 신경전달물질/수용체 영상은 신경정신질환의 조기진단, 진행 평가 및 추적, 치료에 대한 반응의 평가 등 임상적 응용의 높은 잠재력을 가지고 있다. 파킨슨병에서 도파민운반체 영상은 이미 그 임상적 가치가 인정되었으며, 정신분열병에서 도파민수용체 영상의 임상적 응용이 모색되고 있다. 신경전달물질/수용체 영상의 임상적 응용이 활성화되기 위해서는 신경정신질환과 신경전달물질 시스템의 관련에 관한 지식이 축적되어야 할 뿐만 아니라, SPECT 방사성추적자의 실용화 및 다양화, SPECT 기기 및 정량성의 개선 등이 함께 이루어져야 한다.

지난 20년 동안 강력하고 선택적인 수용체 영상 방사성추적자가 개발되어 왔다. 신경전달물질/수용체 영상이 더욱 성공적으로 발전하기 위해서는 새로운 결합 부위, 새로운 수용체 아형에 대한 보다 선택적이고 강력한 방사성리간드가 필요하며, 따라서 방사화학의 발달이 필수적이다. 또한 보다 진보된 영상분석 및 정량화 방법 — 예를 들어, 보다 비침습적인 추적자역학 모델링 또는 덜 복잡한 새로운 영상 정량화 방법, 정확하고 효율적인 영상병합, 부분용적효과 교정 등 — 의 개발과 PET/SPECT 하드웨어의 발달이 뒷받침되어야 하는 것은 물론이다.

PET/SPECT 뇌영상은 질병 상태와 신경전달물질/수용체 변화의 관련을 파악함으로써 질병의 병태생리 및 신경화학적 발생기전을 밝히고자 하는 임상 연구, 리간드-수용체 및 수용체-수용체 상호작용을 추구하고는 기초연구에 주도적인 역할을 할 잠재력을 지니고 있으며, 살아있는 사람의 뇌에서 약물 작용의 모니터링을 가능하게 함으로써 새로운 약물의 개발에 기여할 것이다. 최근 10여년 동안 그래왔던 것처럼 앞으로도 PET/SPECT는 신경 과학의 진보에 강력한 수단으로 부각될 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Montagu KA: Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature* 1957; 180:244-245
- 2) Weil-Malherbe H, Bone AD: Intracellular distribution of catecholamines in the brain. *Nature*

- 1957;180:1050-1051
- 3) Carlsson A, Falck B, Hillarp N-A: *Acta Physiol Scand (suppl) 1958;196:1*
 - 4) Hornykiewicz O: *Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol Rev 1966;18: 925-964*
 - 5) Ernst AM: *Relation between the action of dopamine and apomorphine and their O-methylated derivatives upon the CNS. Psychopharmacologia 1965;7:391-399*
 - 6) van Rossum JM: *The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Arch Int Pharmacodyn Ther 1966;160:492*
 - 7) Keabian JW, Greengard P: *Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: possible role in synaptic transmission. Science 1971;174:1346-1349*
 - 8) McAfee DA, Schorderet M, Greengard P: *Adenosine 3',5'-monophosphate in nervous tissue: increase associated with synaptic transmission. Science 1971;171:1156-1158*
 - 9) Brown JH, Makman MH: *Stimulation by dopamine of adenylyl cyclase in retinal homogenates and of adenosine-3':5'-cyclic monophosphate formation in intact retina. Proc Natl Acad Sci USA 1972;69:539-543*
 - 10) Keabian JW, Petzold GL, Greengard P: *Dopamine-sensitive adenylyl cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor". Proc Natl Acad Sci USA 1972;69:2145-2149*
 - 11) Karobath M, Leitich H: *Antipsychotic drugs and dopamine-stimulated adenylyl cyclase prepared from corpus striatum of rat brain. Proc Natl Acad Sci USA 1974;71:2915-2918*
 - 12) Burt DR, Enna SJ, Creese I, Snyder SH: *Dopamine receptor binding in the corpus striatum of mammalian brain. Proc Natl Acad Sci USA 1975;72:4655-4659*
 - 13) Creese I, Burt DR, Snyder SH: *The dopamine receptor: differential binding of d-LSD and related agents to agonist and antagonist states. Life Science 1975;17:1715-1719*
 - 14) Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K: *Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. Proc Natl Acad Sci USA 1975;72:4376-4380*
 - 15) Burt DR, Creese I, Snyder SH: *Properties of [³H]haloperidol and [³H]dopamine binding associated with dopamine receptors in calf brain membranes. Mol Pharmacol 1976;12:800-812*
 - 16) Bruderlein FT, Humber LG: *Neuroleptic agents of the benzocycloheptapyridoisoquinoline series. I. Syntheses and stereochemical and structural requirements for activity of butaclamol and related compounds. J Med Chem 1975;18:185-188*
 - 17) Seeman P: *Brain dopamine receptors. Pharmacol Rev 1980;32:229-313*
 - 18) Wagner HN Jr, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Duelfer T, Frost JJ, Ravert HT, Links JM, Rosenbloom SB, Lukas SE, Kramer AV, Kuhar MJ: *Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. Science 1983;221:1264-1266*
 - 19) Garnett ES, Firmau G, Nahmias C: *Dopamine visualized on the basal ganglia of living man. Nature 1983;305:137-138*
 - 20) Halldin C, Farde L, Högberg T, Mohell N, Hall H, Suhara T, Karlsson P, Nakashima Y, Swahn C-G: *Carbon-11-FLB 457: A radioligand for extrastriatal D₂ dopamine receptors. J Nucl Med 1995;36:1275-1281*
 - 21) Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA, Toung JK, Malat J, Williams JA, O'Tauma LA, Snyder SH, Kuhar MJ, Gjedde A: *Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. Science 1986;234:1558-1563*
 - 22) Gjedde A: *Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo: a re-examination. Brain Res 1982;257: 237-274*
 - 23) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab 1983;3:1-7*
 - 24) Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, MacGregor RR, Hitzemann R, Bendriem B, Gatley SJ, Christman DR: *Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [¹¹C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. J Cereb Blood Flow Metab 1990;10:740-747*
 - 25) Ichise M, Ballinger JR, Golan H, Vines D, Luong A, Tsai S, Kung HF: *Noninvasive quantification of dopamine D₂ receptors with iodine-123-IBF SPECT. J Nucl Med 1996;37:513-520*
 - 26) Farde L, Eriksson L, Blomquist G, Halldin C:

- Kinetic analysis of central [¹¹C]raclopride binding to D₂-dopamine receptors studied by PET —A comparison to the equilibrium analysis. J Cereb Blood Flow Metab 1989;9:696-708*
- 27) Wong DF, Gjedde A, Wagner HN Jr, Dannals RF, Douglass KH, Links JM, Kuhar MJ: *Quantification of neuroreceptors in the living human brain. II. Inhibition studies of receptor density and affinity. J Cereb Blood Flow Metab 1986;6:147-155*
- 28) Carson RE, Channing MA, Blasberg RG, Dunn BB, Cohen RM, Rice KC, Herscovitch R: *Comparison of bolus and infusion methods for receptor quantitation: Application to [¹⁸F] cycloxy and positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 1993;13:24-42*
- 29) Seeman P: *Dopamine receptor sequences: Therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₄. Neuro-psychopharmacol 1992;7:261-284*
- 30) Gingrich JA, Caron MG: *Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. Ann Rev Neurosci 1993;16:299-321*
- 31) Seeman P, Guan HC, Van Tol HHM: *Dopamine D₄ receptors elevated in schizophrenia. Nature 1993;365:441-445*
- 32) Murray AM, Hyde TM, Knable MB, Herman MM, Bigelow LB, Carter JM, Weinberger DR, Kleinman JE: *Distribution of putative D₄ dopamine receptors in postmortem striatum from patients with schizophrenia. J Neurosci 1995;15:2186-2191*
- 33) Maziere B, Maziere M: *Where have we got to with neuroreceptor mapping of the human brain? Eur J Nucl Med 1990;16:817-835*
- 34) Verhoeff NP: *Pharmacological implications for neuroreceptor imaging. Eur J Nucl Med 1991;18:482-502*
- 35) Kung HF: *Radiopharmaceuticals for CNS receptor imaging with SPECT. Int J Radiat Appl Instrum Part B. Nucl Med Biol 1990;17:85-92*
- 36) Andén N-E, Butcher SG, Corrodi H, Fuxe K, Ungerstedt U: *Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. Eur J Pharmacol 1970;11:303-314*
- 37) Seeman P, Wong M, Lee T: *Dopamine receptor-block and nigral fiber-impulse blockade by major tranquilizers. Fed Proc 1974;33:246*
- 38) Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K: *Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 1976;261:717-719*
- 39) Creese I, Burt DR, Snyder SH: *Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 1976;192:481-483*
- 40) Conell PH: *Amphetamine Psychosis. Maudsley Monograph No. 5. London, England, Chapman & Hall, 1958*
- 41) Randrup A, Munkvad I: *Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. Psychopharmacologia 1967;11:300-310*
- 42) Seeman P: *Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. Synapse 1987;1:133-152*
- 43) Owen F, Crow TJ, Poulter M, Cross AJ, Longden A, Riley GJ: *Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia. Lancet 1978;2:223-225*
- 44) Lee T, Seeman P: *Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. Am J Psychiatry 1980;137:191-197*
- 45) Lee T, Seeman P, Tourtelotte WW, Farley UJ, Hornykiewicz O: *Binding of ³H-neuroleptics and ³H-apomorphine in schizophrenic brains. Nature 1978;274:897-900*
- 46) Owen F, Cross AJ, Crow TJ: *Ligand-binding studies in brains of schizophrenics. In: Strange PG, ed. Cell Surface Receptors. pp163-183, New York, Wiley, 1983*
- 47) Seeman P, Bzowek NH, Guan HC, Bergeron C, Reynolds GP, Bird EP, Riederer P, Jellinger J, Tourtelotte WW: *Human brain D₁ and D₂ dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's disease. Neuropsychopharmacology 1987;1:5-15*
- 48) Seeman P, Niznik HB, Guan H-C, Booth G, Ulpian C: *Link between D₁ and D₂ dopamine receptors is reduced in schizophrenia and Huntington's diseased brain. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:10,156-10,160*
- 49) Crow TJ, Cross AJ, Johnstone EC, Owen F, Owens DG, Waddington JL: *Abnormal involuntary movements in schizophrenia: are they associated with changes in dopamine receptors? J Clin Psychopharmacol 1982;2:336-340*
- 50) Crow TJ, Owen F, Cross AJ, Ferrier N, Johnstone EC, McCreadie RM, Owens DG, Poulter M: *Neurotransmitter enzymes and receptors in postmortem brain in schizophrenia: evidence that an increase in D₂ dopamine receptors is associated with the type I syndrome. In: Riederer*

- P, Usdin E, eds. *Transmitter Biochemistry of Human Brain Tissue*. pp85-96, London, MacMillan, 1981
- 51) Seeman P, Niznik HB: *Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia*. *FASEB J* 1990;4:2737-2744
- 52) Seeman P, Ulpian C, Bergeron C, Riederer P, Jellinger K, Gabriel E, Reynolds GP, Tourtelotte WW: *Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brains of schizophrenics*. *Science* 1984;225:728-731
- 53) aldessarini RJ, Tarsy D: *Relationship of the actions of neuroleptic drugs to the pathophysiology of tardive dyskinesia*. *Intl Rev Neurobiol* 1979;21:1-45
- 54) Crawley CW, Crow TJ, Johnstone EC, Oldland SR, Owen F, Owens DG, Smith T, Veall N, Zanelli GD: *Uptake of ⁷⁶Br-spiperone in the striata of schizophrenic patients and controls*. *Nucl Med Commun* 1986;7:599-607
- 55) Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA, Toung JK, Malat J, Williams JA, O'Tauma LA, Snyder SH, Kuhar MJ, Gjedde A: *Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics*. *Science* 1986;234:1558-1563
- 56) Wong DF, Singer H, Pearlson G, Tune L, Ross C, Villemagne V, Dannals RF, Links JM, Wilson A, Ravert H, Wagner HN Jr, Gjedde A: *D₂ dopamine receptors in Tourette's syndrome and manic-depressive illness*. *J Nucl Med* 1988;29:820,821
- 57) Blin J, Baron JC, Cambon H, Bonnet AM, DuBois D, Loc'h C, Mazière B, Agid Y: *Striatal dopamine D₂ receptors in tardive dyskinesia: PET study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1248-1252
- 58) Farde LO, Nordström A-L, Eriksson L, Halldin C, Sedvall G: *Comparison of methods used with [¹¹C]raclopride and [¹¹C]N-methylspiperone for the PET-determination of central D₂ dopamine receptors*. *Clin Neuropharmacol* 1990;13(suppl 2):87,88
- 59) Martinot J-L, Person-Magna P, Huret J-D, Mazoyer B, Baron J-C, Boulenger J-P, Loc'h C, Mazière B, Caillard V, Loo H, Syrota A: *Striatal D₂ dopaminergic receptors assessed with positron emission tomography and [⁷⁶Br] bromospiperone in untreated schizophrenic patients*. *Am J Psychiatry* 1990;147:44-50
- 60) Konig P, Benzer MK, Fritsche H: *SPECT technique for visualization of cerebral dopamine D₂ receptors*. *Am J Psychiatry* 1991;148:1607, 1608
- 61) Martinot J-L, Paillère-Martinot ML, Loc'h C, Hardy P, Poirier MF, Mazoyer B, Beaufile B, Mazière B, Allilaire JF, Syrota A: *The estimated density of D₂ striatal receptors in schizophrenia: a study with positron emission tomography and [⁷⁶Br]bromolisuride*. *Br J Psychiatry* 1991;158:346-350
- 62) Nordström A-L, Farde LO, Pauli S, Litton J-E, Halldin C: *PET analysis of central [¹¹C]raclopride binding in healthy young adults and schizophrenic patients: reliability and age effects*. *Hum Psychopharmacology* 1992;7:157-165
- 63) Pearlson GD, Tune LE, Wong DF, Aylward EH, Barta PE, Powers RE, Tien AY, Chase GA, Harris GJ, Rabins PV: *Quantitative D₂ dopamine receptor PET and structural MRI changes in late-onset schizophrenia*. *Schizophrenia Bull* 1993;19:783-195
- 64) Tune LE, Wong DF, Pearlson G, Strauss M, Young T, Shaya EK, Dannals RF, Wilson AA, Ravert HT, Sapp J, Cooper T, Chase GA, Wagner HN Jr: *Dopamine D₂ receptor density estimates in schizophrenia: a positron emission tomography study with ¹¹C-N-methylspiperone*. *Psychiatry Res* 1993;49:219-237
- 65) Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Någren K, Lehtinen V, Ruotsalainen U, Rökkäpläinen V, Lehtinen V, Wegelius U: *Striatal D₂ dopamine receptor characteristics in neuroleptic-naive schizophrenic patients studied with positron emission tomography*. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:116-123
- 66) Martinot J-L, Paillère-Martinot ML, Loc'h C, Lecrubier Y, Dao-Castellana MH, Aubin F, Allilaire JF, Mazoyer B, Mazière B, Syrota A: *Central D₂ receptors and negative symptoms of schizophrenia*. *Br J Psychiatry* 1994;164:27-34
- 67) Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW: *D₂ dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients: an ¹²³I-IBZM single photon emission computerized tomographic study*. *Br J Psychiatry* 1994;164:16-26
- 68) Knable MB, Gonzalez J, Coppola R, Jones DW, Nawroz S, Gorey J, Weinberger DR: *¹²³I-IBZM SPECT in neuroleptic-free schizophrenic patients*. *Schizophrenia Res* 1995;15(1-2):88

- 69) Tune LE, Wong DF, Pearlson GD: *Elevated dopamine D₂ receptor density in 23 schizophrenic patients: a positron emission tomography study with [¹¹C]N-methylspiperone*. *Schizophrenia Res* 1992;6:147
- 70) Farde LO, Wiesel F-A, Hall H, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G: *No D₂ receptor increase in PET study of schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:671-675
- 71) Farde LO, Wiesel F-A, Stone-Elander S, Halldin C, Nordström A-L, Hall H, Sedvall G: *D₂ dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients*. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:213-219
- 72) Andreasen NC, Carson R, Diksic M, Evans A, Farde LO, Gjedde A, Hakin A, Lai S, Nair N, Sedvall G, Tune L, Wong DF: *Workshop on schizophrenia, PET and dopamine D₂ receptors in the human neostriatum*. *Schizophrenia Bull* 1988;14:471-484
- 73) Hall H, Wedel I, Halldin C, Kopp J, Farde L: *Comparison of the in vitro receptor binding properties of [³H]-N-methylspiperone and [³H]raclopride to rat and human brain membranes*. *J Neurochem* 1990;55:2048-2057
- 74) Logan J, Dewey SL, Wolf AP, Fowler JS, Brodie JD, Angrist B, Wolkow ND, Gatley SJ: *Effects of endogenous dopamine on measures of [¹⁸F]N-methylspiroperidol binding in the basal ganglia: comparison of simulations and experimental results from PET studies in baboons*. *Synapse* 1991;9:195-207
- 75) Young LT, Wong DF, Goldman S, Minkin E, Chen C, Matsumura K, Scheffel U, Wagner HN Jr: *Effects of endogenous dopamine on kinetics of [³H]N-methylspiperone and [³H]raclopride binding in the rat brain*. *Synapse* 1991;9:188-194
- 76) TenBrink RE, Huff RM: *Recent advances in dopamine D₃ and D₄ receptor ligands and pharmacology*. *Ann Rep Med Chem* 1994;2:43-52
- 77) Seeman P, Grigoriadis DE, Niznik HB: *Selectivity of agonists and antagonists at D₂ dopamine receptors compared to D₁ and S₂ receptors*. *Drug Dev Res* 1986;9:63-69
- 78) Seeman P, Guan HC, Niznik HB: *Endogenous dopamine lowers the dopamine D₂ receptor density as measured by [³H]raclopride: Implications for positron emission tomography of the human brain*. *Synapse* 1989;3:96-97
- 79) Inoue O, Kobayashi K, Tsukada H, Itoh T, Langstrom B: *Difference in in vivo receptor binding between [³H]N-methylspiperone and [³H]raclopride in reserpine-treated mouse brain*. *J Neural Transm* 1991;85:1-10
- 80) Ross SB, Jackson DM: *Kinetic properties of the accumulation of ³H-raclopride in the mouse brain in vivo*. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 1989;340:6-12
- 81) Hume SP, Myers R, Bloomfield PM, Opacka-Juffry J, Cremer JE, Ahier RG, Luthra SK, Brooks DJ, Lammertsma AA: *Quantitation of carbon-11-labeled raclopride in rat striatum using positron emission tomography*. *Synapse* 1992;12:47-54
- 82) Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O: *Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine*. *Nature* 1991;350:610-614
- 83) Wong DF, Pearlson GD, Young LT, Singer H, Villemagne V, Tune L, Ross C, Dannals RF, Links JM, Chan B, Wilson AA, Ravert HT, Wagner HN Jr, Gjedde A: *D₂ dopamine receptors are elevated in neuropsychiatric disorders other than schizophrenia*. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1989;9(suppl 1):593S
- 84) Chabriet H, Levasseur M, Vidailhet M, Loc'h C, Mazière B, Bourguignon MH, Bonnet AM, Zilbovicius M, Raynaud C, Agid Y, Syrota A, Samson Y: *In vivo SPECT imaging of D₂ receptor with ¹²³I-iodolisuride: results in supranuclear palsy*. *J Nucl Med* 1992;33:1481-1485
- 85) Rutgers AW, Lakke JP, Paans AM, Vaalburg W, Korff J: *Tracing of dopamine receptors in hemiparkinsonism with positron emission tomography (PET)*. *J Neurol Sci* 1987;80:237-248
- 86) Sawle GV, Playford ED, Brooks DJ, Quin N, Fackowiack RS: *Asymmetrical presynaptic and postsynaptic changes in the striatal dopamine projection in DOPA-naïve parkinsonism*. *Brain* 1993;116:853-867
- 87) Baldessarini RJ, Tarsy D: *Relationship of the actions of neuroleptic drugs to the pathophysiology of tardive dyskinesia*. *Intl Rev Neurobiol* 1979;21:1-45
- 88) Ring HA: *The value of positron emission tomography in psychopharmacology*. *Hum Psychopharmacology* 1995;10:79-87
- 89) Farde LO, Nordström A-L, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G: *Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ receptor occupancy in patients treated with classical*

- neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-544
- 90) Farde LO, Wiesel F-A, Halldin C, Sedvall G: Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:71-76
- 91) Smith M, Wolf AP, Brodie JD, Arnett CD, Barouche F, Shiue C-Y, Fowler JS, Russell JA, MacGregor RR, Wolkin A, Angrist B, Rotrosen J, Peselow E: Serial [¹⁸F]N-methylspiroperidol PET studies to measure changes in schizophrenic drug D₂ receptor occupancy in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1988;23:653-663
- 92) Cambon H, Baron JC, Boulenger JP, Loc'h C, Zarifian E, Mazière B: In vivo assay for neuroleptic receptor binding in the striatum. *Br J Psychiatry* 1987;151:824-830
- 93) Wolkin A, Brodie JD, Barouche F, Rotrosen J, Wolf AP, Smith M, Fowler JS, Cooper TB: Dopamine receptor occupancy and plasma haloperidol levels. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:482-484
- 94) Brücke T, Roth J, Podreka I, Strobi R, Wegner S, Asenbaum S: Striatal dopamine D₂-receptor blockade by typical and atypical neuroleptics. *Lancet* 1992;339:497
- 95) Nordström A-L, Farde LO, Wiesel F-A, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G: Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1993;33:227-235
- 96) Kim SE, Wong DF, Conley RR, Yokoi F, Marengo S, Chan B, Tamminga CA: Assessment of receptor occupancy using positron emission tomography: Comparison of ratio/slope analysis and kinetic modeling. *J Nucl Med* 1994;35:197P
- 97) Nordström A-L, Farde LO, Halldin C: High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. *Psychopharmacology* 1993;110:365-367
- 98) Pickar D, Su T-P, Coppola R, Lee CS, Hsiao JK, Breier A, Weinberger DR: D₂ occupancy and dopamine release determined by ¹²³I-IBZM SPECT following clozapine dose reduction. *Schizophrenia Res* 1995;15(1-2):96
- 99) Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW: Clozapine, single photon emission tomography, and the D₂ dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 1992;340:199-202
- 100) Kim SE, Conley RR, Tamminga CA, Chan B, Ravert HT, Dannals RF, Wong DF: Serotonin-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with clozapine as measured by positron emission tomography using C-11 NMSP. *J Nucl Med* 1994;35:74P
- 101) Farde LO, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B: Positron emission tomography studies on D₂ and 5-HT₂ receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(suppl 1):19-23
- 102) Uhl GR: Neurotransmitter transporters (plus): a promising new gene family. *Trends Neurosci* 1992;15:265-268
- 103) Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ: Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987;237:1219-1223
- 104) Mozley PD, Stubbs JB, Kim HJ, McElgin W, Kung M-P, Meegalla S, Kung HF: Dosimetry of an iodine-123-labeled tropane to image dopamine transporters. *J Nucl Med* 1996;37:151-159
- 105) 김희중, 임주혁, 양승오, 류진숙, 최윤영, 이명중, 이희경: [¹²³I]IPT SPECT를 이용한 도파민 재섭취부위의 영상화: 반정성적 분석방법을 이용한 정상인과 파킨슨병 환자의 차이. 대한핵의학회지 1996;30:35-46
- 106) Abi-Dargham A, Gandelman MS, DeErasquin GA, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, Laruelle M, Charney DS, Hoffer PB, Neumeyer JL, Innis RB: SPECT imaging of dopamine transporters in human brain with iodine-123-fluoroalkyl analogs of β-CIT. *J Nucl Med* 1996;37:1129-1133
- 107) Chaly T, Dhawan V, Kazumata K, Antonini A, Margouleff C, Dahl R, Belakhlef A, Margouleff D, Yee A, Wang S, Tamagnan G, Neumeyer JL, Eidelberg D: Radiosynthesis of [¹⁸F]N-3-fluoropropyl-2-β-carbomethoxy-3-β-(4-iodophenyl)nortropane and the first human study with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 1996;23:999-1004
- 108) Kim SE, Choe YS, Oh SJ, Choi JY, Chi DY, Kim G-M, Choi Y, Kim B-T: PET imaging of dopamine transporters in the human brain in health and Parkinson's disease with [¹⁸F]β-CIT-FP. *J Nucl Med* 1997;38:138P

- 109) Brooks DJ: *Functional imaging in relation to parkinsonism syndromes. J Neurol Sci* 1993; 115:1-17
- 110) Neumeier JL, Wang S, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, Sybirska E, Al-Tairiti M, Charney DS, Malison RT, Larnelle M, Innis RB: [123 I]2 β -Carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-tropane: high affinity SPECT radiotracer for monoamine reuptake sites in brain. *J Med Chem* 1991;34:3144-3146
- 111) Carroll FI, Gao Y, Rahman MA, Abraham P, Parham K, Lewin AH, Boja JW, Kuhar MJ: *Synthesis, ligand binding, QSAR, and CoMFA study of 3 β -(p-substituted phenyl)tropane-2 β -carboxylic acid methyl esters. J Med Chem* 1991;34:2719-2725
- 112) Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, Smith JS, Ehlers MD, Snyder SH, Ravert HT, Dannals RF: *Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with 11 C-WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. Ann Neurol* 1993;34:423-431
- 113) Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, Laruelle M, Abi-Dargham A, Wallace E, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi S, Wang S, Gao Y, Neumeier JL, Charney DS, Hoffer PB, Marek KL: *Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11965-11969
- 114) Kuikka JT, Bergström KA, Vanninen E, Laulumaa V, Hartikainen P, Länsimies E: *Initial experience with single-photon emission tomography using iodine-123-labelled 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane in human brain. Eur J Nucl Med* 1993;20:783-786
- 115) Brücke T, Kornhuber J, Angelberger P, Asenbaum S, Frassine H, Podreka I: *SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [123 I] β -CIT. Binding kinetics in the human brain. J Neural Transm* 1993;94:137-146
- 116) Innis RB: *Single-photon emission tomography imaging of dopamine terminal innervation: a potential clinical tool in Parkinson's disease. Eur J Nucl Med* 1994;21:1-5
- 117) Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Smith O, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB: *Decreased single-photon emission computed tomographic [123 I] β -CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. Ann Neurol* 1995;38:589-598
- 118) 김상은, 이원용, 지대운, 최연성, 이경한, 최 용, 오 승준, 김병태: 파킨슨병에서 [123 I] β -CIT SPECT를 이용한 도파민 운반체 영상. 대한핵의학회지 1996;30:19-34
- 119) Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Charney DS, van Dyck C, Hoffer PB, Innis RB: [123 I] β -CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:231-237
- 120) 김상은, 이원용, 최연성, 김경문, 지대운, 김병태: [123 I] β -CIT SPECT를 이용한 파킨슨병 진행정도의 평가. 대한신경과학회지 1997;15:109-120
- 121) Lee WY, Kim G-M, Kim SE: *Preclinical impairment of striatal dopamine transporter system in sporadic olivopontocerebellar atrophy: Studied with [123 I] β -CIT SPECT. Neurology* 1997;48(suppl):A248
- 122) Brooks DJ, Salmon EP, Mathias CJ, Quinn N, Leenders KL, Bannister R, Marsden CD, Frackowiak RS: *The relationship between locomotor disability, autonomic dysfunction, and the integrity of the striatal dopaminergic system in patients with multiple system atrophy, pure autonomic failure, and Parkinson's disease, studied with PET. Brain* 1990;113:1539-1552
- 123) Singer HS, Hahn IH, Moran TH: *Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. Ann Neurol* 1991;30:558-562
- 124) Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, Shannak K, Farley I, Goldstein M, Shibuya M, Kelley WN, Fox IH: *Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. N Engl J Med* 1981;305:1106-1111
- 125) Wong DF, Harris JC, Naidu S, Yokoi F, Marengo S, Dannals RF, Ravert HT, Yaster M, Evans A, Rousset O, Bryan RN, Gjedde A, Kuhar MJ, Breese GR: *Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5539-5543
- 126) Dewey SL, Logan J, Wolf AP, Brodie JD, Angrist B, Fowler JS, Volkow ND: *Amphetamine induced decreases in [18 F]N-methylspiroperidol binding in the baboon brain using positron emission tomography (PET). Synapse* 1991;7:324-327
- 127) Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie JD,

- Simkowitz P, MacGregor RR, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP: *Effects of central cholinergic blockade on striatal dopamine release measured with positron emission tomography in normal human subjects. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:11,816-11,820*
- 128) Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Schlyer D, Hitzemann R, Lieberman J, Angrist B, Pappas N, MacGregor R, Burr G, Cooper T, Wolf AP: *Imaging endogenous dopamine competition with [¹¹C]raclopride in the human brain. Synapse 1994;16:255-262*
- 129) Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: *The biochemical basis of neuropharmacology. New York, Oxford University Press, 1996*
- 130) Seeman P, Van Tol HHM: *Dopamine receptor pharmacology. TIPS 1994;15:264-270*
- 131) Kung HF: *SPECT and PET ligands for imaging. RBI Neurotransmissions 1993;9(4):1-6*
- 132) Stöcklin G: *Tracers for metabolic imaging of brain and heart. Eur J Nucl Med 1992;19:527-551*