

정신분열병 환자에서 Olanzapine 사용 전후의 [¹²³I]-β-CIT SPECT를 이용한 Dopamine Transporter 변화: 준비조사

인하대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 핵의학과,² 화학과³
김철웅¹ · 문혜원¹ · 최원식² · 김창호² · 지대윤³

Evaluation of Striatal Dopamine Transporter Density using [¹²³I]-β-CIT SPECT in Schizophrenic Patients Treated with Olanzapine: Pilot study

Chul Eung Kim, M.D., Ph.D.¹, Hey Won Moon, M.D.¹, Wonsick Choe, M.D., M.P.H.²,
Chang Ho Kim, M.P.H.² and Dae Yoon Chi, Ph.D.³

Departments of Psychiatry,¹ Nuclear Medicine² and Chemistry,³
Inha University, Incheon, Korea

Abstract

Purpose: This pilot study was performed to understand the pharmacological effect of olanzapine, an atypical antipsychotic agent, on dopamine transporter in schizophrenic patients. **Materials and Methods:** Six patients (3 male, 3 female) with schizophrenia, who had not taken any psychotropic drugs for at least four weeks, were studied. Nuclear imaging using [¹²³I]-β-CIT SPECT was obtained before and after 4-week treatment with olanzapine. Analysis of ROI on the striatum, caudate nucleus, and putamen was performed. **Results:** Post-treatment uptake was significantly increased in all the ROIs compared with pre-treatment uptake. **Conclusion:** This preliminary study with the small number of schizophrenic patients suggested an increase in uptake of dopamine transporter in the striatum, caudate nucleus, and putamen after 4-week treatment with olanzapine, which warrants a large-scaled controlled study to confirm the current findings. (Korean J Nucl Med 2002;36:224-31)

Key Words: [¹²³I]-β-CIT SPECT, dopamine transporter, schizophrenia, olanzapine

서론

정신분열병의 병태생리에 관한 가설 중 도파민 가설은 논란이 되고 있기는 하지만 항정신병약물의 도파민 수용체에 대한 효과, 암페타민과 같은 도파민 활성을 증가시키는 약물의 정신증유발(psychotogenic) 효과 등에 의해 지지되고 있다.^{1,2)}

근자에는 뇌영상술의 발달로 인해 생체 뇌 내의 도파민 활성을 직접 측정하게 되었는데 항정신병약

Received June 22, 2002; accepted Aug 14, 2002
Corresponding author: Wonsick Choe, M.D., Nuclear Medicine, Inha University Hospital, Incheon 400-711, Korea
Tel: 82-32-890-3160, Fax: 82-32-890-3164
E-mail: wchoe@inha.ac.kr

* 본 연구는 2002년도 인하대학교 교내연구비지원을 받았음.

물을 사용하지 않은 정신분열병 환자에서 암페타민에 의해 도파민의 분비가 증가된다는 연구,^{3,5)} 그리고 정신분열병 환자의 피각(putamen)에서 [18 F]-FDOPA 섭취(uptake)가 증가된다는 양전자방출단층촬영(positron emission tomography: PET) 연구 등이 있었다.^{6,7)} 이와 같은 소견들은 정신분열병 환자의 선조체(striatum) 내에서 측정될 수 있는 전시냅스(pre-synaptic) 도파민 신경전달에 이상이 있음을 시사한다고 볼 수 있으며, 선조체 내에서 [18 F]FDOPA 섭취가 증가된다는 PET 연구와 암페타민과 같은 약물에 의해 유발된 도파민 유리의 증가 등은 도파민 신경말단의 농도(density) 다시 말하면 선조체 내의 도파민 운반체의 농도가 높다는 것으로 설명될 수 있다.

도파민운반체(dopamine transporter, 이하 DAT)는 전시냅스말단(pre-synaptic terminal)에 위치하면서 도파민 신경말단 농도(dopamine terminal density)의 표식자(marker)라고 생각되고 있고,⁸⁾ 연결틈새(synaptic cleft)에서 도파민을 재흡수하는 과정에서 중요한 역할을 하고 있으며, 세포 외(extracellular space) 도파민 농도를 재조정함으로써 도파민성 신경전달의 강도와 기간을 조절하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 정신분열병환자의 선조체 내 DAT 농도에 관한 사후연구(postmortem study) 결과는 정신분열병 환자와 정상인 간 의미 있는 차이를 발견하지는 못했다.¹⁰⁻¹³⁾ 그러나 DAT 농도는 연령에 따라 감소되는 것으로 알려져 있고^{14,15)} 사후 뇌 연구는 연령이 많은 환자를 대상으로 했기 때문에 정신분열병의 초기 또는 급성기에서의 소견을 정확히 반영했다고 볼 수는 없겠다. 그리고 정신분열병 환자에서 지속적인 도파민 뉴런의 과활성은 질병의 경과에 따라 산화성 스트레스(oxidative stress)와 도파민 뉴런의 신경독성 상실(neurotoxic loss)과 연관이 있다는 주장¹⁶⁾이 있기 때문에 정신분열병 환자의 경과별 관찰이 필요하다고 생각된다. 그리고 파킨슨병 환자의 도파민성 뉴런의 전시냅스 퇴행(degeneration)을 알아내기 위해 사용되고 있는 [123 I]FP CIT SPECT는 살아있는 인간 뇌 내 DAT 밀도를 측정하는데 유용한 기술임이 밝혀졌다.¹⁷⁾

Laruelle 등은 β -CIT를 이용한 뇌 영상 연구에서

정신분열병 환자와 정상인 간 선조체 내 DAT의 의미 있는 차이를 발견할 수는 없었지만, 일부의 환자군의 병태생리에서 도파민 신경 말단의 상대적인 결핍이 관여하리라는 시사를 했다.¹⁸⁾

정형항정신병약물 사용 후 도파민 수용체의 점유율에 대한 연구는 많이 있어 왔지만^{19,20)} 항정신병약물의 투여에 의한 도파민 수용체 자체에 대한 효과에 대해서는 연구가 적었다.²¹⁾ Lavalaye 등²²⁾은 비교적 젊은 정신분열병 환자를 대상으로 약물을 복용하지 않았던 군과 약물 복용군 및 대조군과의 비교에서 DAT 밀도의 차이를 발견할 수 없었다는 보고를 한 바 있지만 동일인에 대해 약물 사용 전·후의 종적관찰을 시도한 연구는 없었다. 그러나 동물 연구에서는 정형항정신병약물 투여 후 도파민 수용체의 밀도가 20-25% 증가된다는 보고가 있었다.^{23,24)} 본 연구는 비정형항정신병 약물인 올란자핀(Olanzapine) 사용 전·후의 DAT 결합력(binding capacity)의 종적 변화를 통하여 올란자핀의 작용기전 및 정신분열병의 병태생리 상 도파민계의 역할을 규명하기 위해 고안되었다.

대상 및 방법

1. 연구대상

최소 4주 이상 항정신병약물을 복용하지 않았고 DSM-IV 진단기준에 의해 정신분열병으로 진단된 25-45세 사이의 환자 중 신경학적 및 기타 신체질환이 없으며 본 연구에 서면 동의한 6명(남자 3, 여자 3)을 대상으로 했다(Table 1).

대상환자에게는 올란자핀 사용 전, 그리고 환자의 증상에 따라 신축적으로 올란자핀을 사용한 후 4주째(평균 용량 16.7 ± 2.6 mg/일)에 [123 I]- β -CIT SPECT를 사용하여 총 2회 뇌 영상을 얻었다.

정상인 대조군을 따로 둘 수 없어 저자 중 한명(김철응)이 실험 대상이 되어 본 검사의 안전성과 유용성에 대한 참고 자료로 삼았다.

2. 방 법

[123 I]- β -CIT SPECT는 Jeon 등^{25,26)}의 방법을 다소 수정하여 다음과 같은 과정으로 실시했다.

1) 전처치

모든 약물을 최소 48시간 동안 중지하고, 실험 하루 전에 Lugol 용액(450 mg)을 복용하게 했다. β-CIT는 Future Chem(Incheon, Korea)에서 구입했고 [¹²³I]-NaI은 한국원자력연구소(Korea Atomic Energy Research Institute, Seoul, Korea)에서 구입했다.

2) 촬영

[¹²³I]-β-CIT 185 MBq 을 촬영 전일 오후 5시에 주사하였다. SPECT는 중에너지 조준기가 장착된 이중헤드 감마카메라를 사용하여 환자가 누운 자세 (supine position)를 취하고, 머리는 orbitomeatal line 에 평행한 평면에서 상(image)을 얻을 수 있도록 위치시켜, 주사 후 다음날 18시간째 영상을 얻었다.

자료는 159 KeV, 128×128 matrix (pixel size 4.67×4.67 mm, slice thickness 4.67 mm)의 20% symmetric window로 얻고 Butterworth filter (cut off 0.4 cycle/cm, order 7)로 재구성하였다. 감쇄보정은 Chang's method를 사용하였다 (μ =0.1/cm). 선조체 (striatum) 및 후두엽(occipital lobe) 관심영역(regions of interest; ROIs)은 전체 절편에서 가장 활성이 높은 3개의 인접한 영상 절편을 합산하여 그 영상내의 활성이 가장 높은 부위에 설정하였다. 이때 평균값을 이용하였다. 선조체 ROI는 좌·우 같은 크기 (pixel)로 하고, 후두엽 ROI는 비특이적인 결합을 하는 곳으로 참고치(reference)로 삼기 위해 설정하였다. 선조체 및 후두엽 ROIs(counts/pixel/min)의 방사선 활성도(radioactivity)는 3개의 slice 모두를 합산한 평균값으로 하였다(mean counts/pixel/min)(Fig. 1).

Damasio atlas의 4, 5번 째 단면을 참조하여²⁷⁾ 선조체 내에서 미상(caudate)과 피각(putamen)을 구분하였고 각각의 방사선 활성도를 위와 동일한 방법에 의하여 구하였다. 선조체 및 미상, 피각의 방사선 활성도는 좌·우측을 따로 분리해서 산출하였고 후두엽 방사선 활성도는 분리하지 않고 같이 합산하여 산출하였다.

특이적 선조체 결합능은 선조체 결합능(striatal counts/pixel/min)에서 후두엽 결합능(occipital counts/pixel/min)을 감해서 구했다. 좌·우측의 특이적 선

조체/후두엽 결합율(S/O ratios)은 후두엽 결합능을 좌측과 우측 각각의 특이적 선조체 섭취값으로 나누었다.

$$\text{Specific S/O ratio} = \frac{\text{Striatal cts/pixel/min} - \text{Occipital cts/pixel/min}}{\text{Occipital cts/pixel/min}}$$

특이적 미상/후두엽, 피각/후두엽 결합율 역시 같

Table 1. Characteristics of the Subjects

Case	Age	AO	DI	Dose	Sx Type
1. male	28	23	5	15	positive
2. female	27	24	3	15	negative
3. female	43	42	1	15	positive
4. female	26	22	4	20	positive
5. male	28	27	1	15	positive
6. male	38	37	1	20	positive\

Age ; years

AO ; age of onset(years)

DI ; duration of illness(years)

Dose ; olanzapine dose(mg/day)

Sx ; prominent symptoms

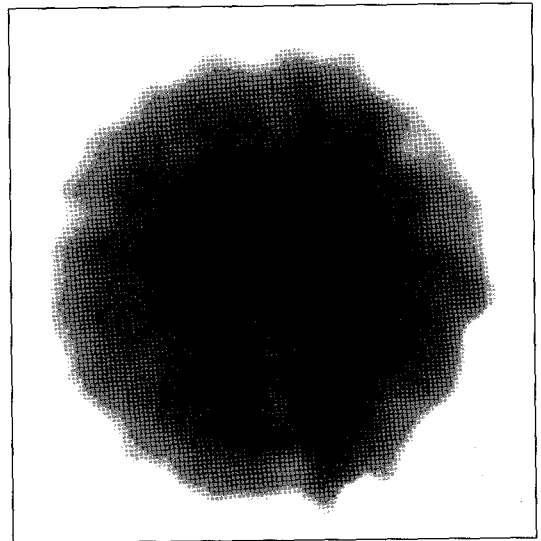


Fig. 1. Regions of interest in the striatum and occipital lobe (for reference) in a schizophrenic patient are shown in [¹²³I]-β-CIT SPECT.

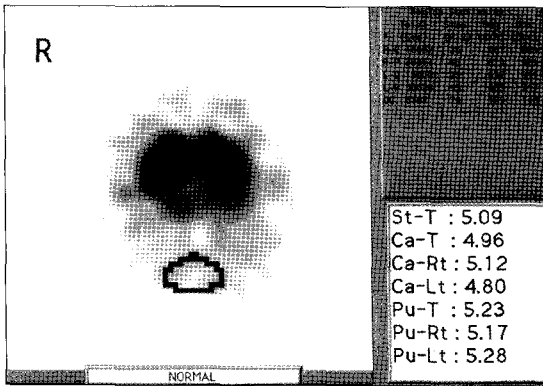


Fig. 2. SPECT image of a normal subject with the ROI in the caudate nuclei and putamens is shown.

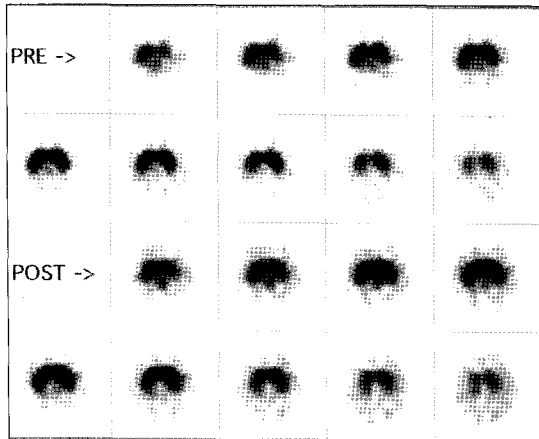


Fig. 3. SPECT images of a schizophrenic patient before and after the treatment are shown. There is no visually appreciable difference.

은 방법에 의하여 구하였다. 선조체의 비대칭 지수 (asymmetry index)는 (right-left)/(right+left)로 계산하여 지수가 양수로 나오면 결합율이 좌측보다는 우측이 높다는 것을 의미하게 된다.

3. 자료분석

모든 통계분석은 SPSS 10.0 for window를 사용하여 시행하였다. 분석 대상군의 수가 적어 매번 비모수적 방법과 모수적 방법을 함께 시행하여 비교하였고 두 분석방법의 결과는 유의한 차이를 보이지 않아 모수적 방법의 결과만 제시하였다.

선조체 각 부위별 결합능의 남녀 성별비교는

Mann-Whitney test와 Student's t-test를 사용하였고 올란자핀 사용 전·후의 선조체 각 부위별 결합능의 비교는 Wilcoxon signed ranks test와 paired t-test를 사용하였다. 임상 변인과 결합능의 관련성은 Pearson 상관분석과 Spearman 상관분석을 각각 시행하여 비교하였다.

모든 통계분석의 유의수준은 p<0.05로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

대상환자는 총 6명(남 3, 여 3)으로 평균연령 31.6±7.0세, 평균이병기간 25.3±8.7개월, 평균발병연령 28.3±7.7세이었고 모두 항정신병약물 사용력이 없었다. 특징적 증상으로 구분해보면 한 환자(case 2)만 제외하고 모두 양성 증상을 주로 보였다(Table 1).

Pearson 상관분석 결과 선조체 각 부위별 결합능과 나이, 발병연령, 이병기간 사이에 의미있는 연관성은 보이지 않았다.

2. 올란자핀 사용 전 부위별 성별 [¹²³I]-β-CIT SPECT 결합률 비교

올란자핀 사용 전 선조체에 전체, 좌우측 미상, 피각 부위별로 남녀 성별 비교에서는 어느 부위도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

3. 올란자핀 사용 전, 4주 사용 후 부위별 [¹²³I]-β-CIT SPECT 결합률 비교

전체 환자 6명의 올란자핀 사용 전 전체 선조체의 결합율은 3.85±0.59, 올란자핀 4주후의 결합율은 4.47±0.95로 유의한 증가를 보이고 있었다(p=0.03). 선조체를 미상/피각으로 세분하여 결합율을 약물 사용 전·후 비교하여 본바 사용 전 각각 4.72±0.65, 3.72±0.51에서 약물 사용 후 각각 5.25±1.07, 4.37±0.95로 의미있는 증가를 보였다. 미상/피각의 좌·우측 비교에서도 역시 의미있는 증가를 보이고 있었다(Table 3).

4. 미상/피각의 대칭성

미상/피각의 좌·우 비대칭성은 미상의 경우 0.02

Table 2. Comparison of Striatal mean [¹²³I]-β-CIT SPECT Binding Ratios between Men and Women in Patients with Schizophrenia before Olanzapine Treatment

Region	Male (n=3)	Female (n=3)	t	Significance
St-T	4.03 (0.67)	3.67 (0.57)	0.73	0.51
Ca-T	4.93 (0.72)	4.50 (0.62)	0.79	0.48
Ca-Rt	5.07 (0.71)	4.57 (0.67)	0.89	0.42
Ca-Lt	4.90 (0.79)	4.33 (0.59)	0.10	0.38
Pu-T	3.86 (0.67)	3.57 (0.38)	0.68	0.54
Pu-Rt	3.77 (0.65)	3.43 (0.23)	0.84	0.45
Pu-Lt	3.97 (0.72)	3.67 (0.55)	0.57	0.60

St-T; striatal total, Ca-T; caudate total, Ca-Rt; right caudate, Ca-Lt; left caudate, Pu-T; total putamen, Pu-Rt; right putamen, Pu-Lt; left putamen [¹²³I]-β-CIT SPECT binding ratios.

Independent t-test.

Striatal mean [¹²³I]-β-CIT SPECT binding ratio is determined as (region of interest-occipital binding)/occipital binding.

Table 3. Striatal mean [¹²³I]-β-CIT SPECT Binding Ratios in Patients with Schizophrenia before and after Olanzapine Treatment

Region	Before (n=6)	After (n=6)	t	Significance
St-T	3.85 (0.59)	4.47 (0.95)	-3.71	0.03
Ca-T	4.72 (0.65)	5.25 (1.07)	-2.82	0.03
Ca-Rt	4.82 (0.67)	5.30 (1.03)	-2.49	0.05
Ca-Lt	4.62 (0.07)	5.17 (1.16)	-2.76	0.04
Pu-T	3.72 (0.51)	4.37 (0.95)	-3.06	0.03
Pu-Rt	3.60 (0.47)	4.28 (0.91)	-3.41	0.03
Pu-Lt	3.82(0.60)	4.45(1.05)	-2.48	0.03

St-T; striatal total, Ca-T; caudate total, Ca-Rt; right caudate, Ca-Lt; left caudate, Pu-T; total putamen, Pu-Rt; right putamen, Pu-Lt; left putamen [¹²³I]-β-CIT SPECT binding ratios.

Paired t-test.

Striatal mean [¹²³I]-β-CIT SPECT binding ratio is determined as (region of interest-occipital binding)/occipital binding.

±0.02 (-0.02~0.04), 피각의 경우 0.02±0.03 (-0.05~0.02)로 현저한 비대칭성은 발견할 수 없었다.

고 찰

정신분열병 환자의 선조체 내 도파민운반체 (DAT)의 농도는 정상인과 차이가 없다는 SPECT를 이용한 이전의 연구보고들^{3,4,22)}과 사후 뇌연구 결과들^{11-13,28,29)}이 있었지만, 정신분열병 환자의 선조체

내 DAT 농도가 감소 되었다는 연구도 있었다.³⁰⁾ 이러한 불일치는 연구대상군의 차이, 기술적인 차이에서 비롯될 수도 있고 서로 다른 종류의 약물을 사용한 결과일 가능성도 있다. 본 연구에서는 정신분열병 환자와 정상인 간 비교는 하지 않고 정신분열병 환자의 약물 사용 전·후 변화를 보기 위해 새로운 항정신병약물 중 하나인 올란자핀 사용 전·후 [¹²³I]-β-CIT SPECT 결합율을 비교한 결과 선조체 및 미상/피각 모든 부위에서 올란자핀 사용 4주 후

사용 전에 비해 증가를 보였지만 제한된 대상환자 수 및 임상적인 변인들의 통제가 부족하여 임상적인 의미를 부여하기 어려웠다.

Lavalaye 등은 비교적 젊은 정신분열병 환자(평균 연령 21.0 ± 2.5)를 대상으로 하여 항정신병약물을 사용하지 않은 환자군과 올란자핀을 사용한 환자군과의 [123 I]FP-CIT SPECT 결합율을 비교한 연구에서 양군 간 차이가 없고 정신병리와의 연관성도 없지만 남녀 성별 차이가 있어 여자에서 더 높은 결합율을 보인다고 보고 하였다.²²⁾ 그러나 이들의 연구는 본 연구와 같이 같은 환자에게서 올란자핀 사용 전·후를 종적으로 조사한 것이 아니라는 점, 그리고 DAT 농도는 나이가 증가함에 따라 감소된다^{14,15)}고 알려져 있기 때문에 대상환자가 본 연구 대상군과 10여년의 차이가 있고, 대상환자의 남녀 성별비의 상이점, 대상환자군의 정신병리상의 차이점, 그리고 사용한 리간드가 같지 않아 직접 비교하기에는 어려움이 있다고 본다. 본 연구와 같은 리간드([123 I]- β -CIT)를 사용하여 정신분열병 환자의 DAT 농도를 연구한 Laruelle 등은 선조체 내 DAT 농도가 음성증상과는 음의(negative) 상관관계를 보이는 경향성이 있다고 보고 하였다.¹⁸⁾

정신분열병 환자, 항정신병약물의 효과에 대한 이제까지의 연구는 주로 도파민수용체에 관한 것이 많았고³¹⁾ DAT에 대한 연구는 많지 않았다. 도파민 운반체 영상을 위한 리간드로 개발된 [123 I]-CIT는 1994년 국내에선 처음으로 삼성서울병원에서 사용하여 SPECT영상을 얻었고 파킨슨병 환자의 진행정도를 평가하는 새로운 지표로 사용되고 있지만^{32,33)} 정신분열병 환자를 대상으로 한 연구는 없었다. 국내에선 처음으로 [123 I]- β -CIT SPECT를 이용해 정신분열병 환자의 올란자핀 사용 전·후 종적관찰을 시도한 본 연구는 높은 경비로 인해 대상환자가 적었다는 점, 정신분열병 환자의 정신병리에 대한 계량적인 측정이 부족했다는 점, 병의 경과에 따른 통제가 없었다는 점 등과 같은 제한점을 갖고 있기는 하나 예비적 연구로서의 의미는 갖는다고 사료된다. 향후 정상 대조군과 더 많은 환자를 대상으로 하여 잘 통제된 연구가 수행되길 기대한다.

요 약

목적: 정신분열병의 병태생리와 이미 임상적인 효과와 안전성이 확인된 비정형항정신병약물의 하나인 올란자핀의 작용기전 중 도파민전달체에 대한 효과를 구명하고자 본 연구를 고안했다. **대상 및 방법:** 최소 4주 이상 항정신병약물을 사용하지 않았고 DSM-IV진단기준을 만족시키는 정신분열병 환자 6명(남 3, 여 3)에게 본 연구의 목적을 설명한 후 동의를 얻고 올란자핀 사용 전, 사용 4주 후 2회 [123 I]- β -CIT SPECT영상을 얻었다. 얻은 영상에서 선조체/후두엽 비율을 측정했고 미상/피각으로 나누어 약물 사용 전·후를 비교분석 했다. **결과:** 선조체 및 미상/피각 전부위의 [123 I]- β -CIT 결합율은 올란자핀 사용 4주후 사용 전에 비해 의미있는 증가를 보였다($p < 0.05$). **결론:** 본 연구결과는 올란자핀이 도파민전달체 중 도파민 운반체에 변화를 보임을 시사하고 있으나 확증을 위해서는 더 많은 환자와 정상인을 대상으로 한 비교 연구가 필요하다고 생각된다.

감사의 글

본 연구를 위해 재정적인 지원을 해주신 한국 Eli Lilly, 그리고 참여해주신 모든 환자분들과 백하영 씨께 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
- 2) Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1987;91:415-33.
- 3) Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Erdos J, D'Souza CD, Zoghbi SS, et al. SPECT measurements of dopamine transporters in schizo-

- phrenia(abstr). *J Nucl Med* 1996; (Suppl 37): 33P.
- 4) Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, De Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996b;93:9235-40.
 - 5) Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999;46:56-72.
 - 6) Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Andermann F, et al. Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:11651-4.
 - 7) Hietala J, Syvalahti E, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, Haaparanta M, et al. Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic naive schizophrenic patients. *Lancet* 1995;346: 1130-1.
 - 8) Hantraye P, Brownell AL, Elmaleh D, Speelman RD, Wullner U, Brownell GL, et al. Dopamine fiber detection by [11C]-CFT and PET in a primate model of parkinsonism. *Neuroreport* 1992;3:265-8.
 - 9) Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG. The dopamine transporter: A crucial component regulating dopamine transmission. *Movement Dis* 1997;12:629-33.
 - 10) Chinaglia G, Alvarez FJ, Probst A, Palacios JM. Mesostriatal and mesolimbic dopamine uptake binding sites are reduced in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: A quantitative autoradiographic study using [³H]mazindol. *Neuroscience* 1992;49:317-27.
 - 11) Czudek C, Reynolds GP. [³H]GBR 12935 binding to the dopamine uptake site in post-mortem brain tissue in schizophrenia. *J Neural Transm* 1989;77:227-30.
 - 12) Knable MB, Hyde TM, Herman MM, Carter JM, Bigelow L, Kleinman JE. Quantitative autoradiography of dopamine D1 receptors, D2 receptors, and dopamine uptake sites in postmortem striatal specimens from schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994;36: 827-35.
 - 13) Pearce RK, Seeman P, Jellinger K, Tourtellotte WW. Dopamine uptake sites and dopamine receptors in Parkinson's disease and schizophrenia. *Eur Neurol* 1990;30(Suppl 1): 9-14.
 - 14) Van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Wallace E, Zoghbi SS, et al. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-beta-CIT SPECT. *J Nucl Med* 1995;36:1175-81.
 - 15) Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Schlyer D, McGregor R, et al. Decreased dopamine transporters with age in health human subjects. *Ann Neurol* 1994;36:237-9.
 - 16) Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:205-29.
 - 17) Booij J, Hemelaar JM, Speelman JD, de Bruin K, Janssen AM, van Royen EA. One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [¹²³I]FP CIT SPECT. *J Nucl Med* 1999;40:753-61.
 - 18) Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J, et al. Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: An imaging study with [¹²³I]-CIT. *Biol Psychiatry* 2000;47:371-9.
 - 19) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen*

- Psychiatry* 1992;49:538-44.
- 20) Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, et al. Central D2 dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: A double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993;33:227-35.
- 21) Schroder J, Silvestri S, Bubeck B, Karr M, Demisch S, Scherrer S, et al. D₂ dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: A follow-up study with ¹²³I-Iodobenzamide single photon emission computed tomography in the drug-naive state and after neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1998;43:660-5.
- 22) Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PMAJ, Reneman L, Habraken JBA, et al. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [¹²³I]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* 2001;47: 59-67.
- 23) Burt DR, Creese I, Snyder SH. Antischizophrenic drugs: Chronic treatment levates dopamine receptor binding in brain. *Science* 1976;196:326-7.
- 24) Clow A, Theodorou A, Jenner P, Marsden CD. Changes in rat striatal dopamine turnover and receptor activity during on years neuroleptic administration. *Eur J Pharmacology* 1980;63: 135-44.
- 25) Jeon BS, Kim JM, Jeong JM, Kim KM, Chang YS, Lee DS, et al. Dopamine transporter imaging with [¹²³I]-β-CIT demonstrates presynaptic nigrostriatal dopaminergic damage in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:60-4.
- 26) Jeon BS, Jeong JM, Park SS, Kim JM, Chang YS, Song HC, et al. Dopamine transporter density measured by [¹²³I]-β-CIT single photon emission computed tomography is normal in dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1998;43: 792-800.
- 27) Damasio H, Damasio AR. *Lesion analysis in neuropsychology*. New York: Oxford University Press; 1989. Appendix A.4.
- 28) Joyce JN, Lexow N, Bird E, Winokur A. Organization of dopamine D1 and D2 receptors in human striatum: receptor autoradiographic studies in Huntington's disease and schizophrenia. *Synapse* 1998;2:546-57.
- 29) Bannan MJ, Granneman JG, Kapatos G. The dopamine transporter: potential involvement in neuropsychiatric disorders, In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 179-88.
- 30) Tatsch KR, Scherer J, Linke R, Kerner M, Hahn K. Decrease of dopamine transporter binding in neuroleptic free schizophrenic patients assessed with IPT-SPECT(abstr). *J Nucl Med* 1999; 40Suppl:31P.
- 31) Wong DF. In vivo imaging of D2 dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:31-4.
- 32) Kim SE, Lee WY, Chi DY, Choe YS, Lee KH, Choi Y, et al. SPECT imaging of dopamine transporter with [¹²³I]-CIT : A potential clinical tool in Parkinson's disease. *Korean J Nucl Med* 1996;30:19-34.
- 33) Kim SE, Lee WY, Choe YS, Kim KM, Chi DY, Kim BT. Assessment of Parkinson's disease severity with [¹²³I]-CIT and single photon emission computed tomography. *J Korean Neurological Ass* 1997;15:109-20.