

## 신경계 퇴행성 질환에서의 도파민 운반체 영상

동아대학교 의과대학 신경과학교실

김재우

### Dopamine Transporter Imaging in Neurodegenerative Disorders

Jae Woo Kim, M.D. & Ph.D.

Department of Neurology,

Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

#### Abstract

The dopamine transporter (DAT) is responsible for the re-uptake of dopamine from the synaptic cleft and is located on dopaminergic nerve terminals only. DAT single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) imaging, therefore, offer the unique opportunity to study via striatal uptake the integrity of presynaptic dopaminergic nerve terminals in vivo. In recent years SPECT and PET using specific ligands binding to DAT have evolved as a useful tool for diagnosing and monitoring progression of neurodegenerative disorders affecting dopaminergic systems. This article briefly reviews the literature dealing with DAT SPECT and PET imaging in parkinsonism and other neurodegenerative disorders. (Korean J Nucl Med 2003;37:34-42)

**Key Words:** dopamine transporter, SPECT, PET, parkinsonism

도파민은 신경세포에서 유리되어 연결간격(synaptic cleft)을 지나 도파민 수용체를 자극한 후 도파민 운반체(dopamine transporter; DAT)를 통하여 시냅스전에 재흡수되어 신경전달물질로서 재활용된다.<sup>1)</sup> 이처럼 DAT는 시냅스에서의 도파민의 양을 조절하는 역할을 한다. DAT는 도파민 신경말단의 밀도를 비교적 정확히 반영하므로<sup>2)</sup> DAT에 특이하게 결합하는 방사성리간드(radioligand)와 positron emission tomography (PET)/single photon emission

computed tomography (SPECT)를 이용하면 DAT를 정량화하여 도파민 신경말단의 밀도를 측정할 수 있고(Fig. 1) 나아가 흑질에 존재하는 도파민 신경세포의 상태를 간접적으로 파악할 수 있다.<sup>3,4)</sup>

방사성리간드를 이용하여 뇌의 도파민과 관련된 기능을 파악하는 데는 몇 가지 방법이 있는데 도파민 합성과 관련된 [<sup>18</sup>F]DOPA PET을 이용할 수도 있고, 도파민을 시냅스로 유리시키는 기능과 관련된 소포운반체(vesicular transporter)에 결합하는 <sup>11</sup>C-VMAT2가 이용되기도 하며, 원형질막에 존재하며 도파민의 재흡수를 담당하는 DAT에 특이하게 결합하는 여러 물질들도 이용되는데 이들은 시냅스 전 도파민의 기능을 파악하는데 중요한 역할을 한다. 이외에도 시냅스 후 도파민 수용체에 결합하는 여러 물질들도 도파민 신경계의 기능을 파악하는데 이용되고 있다.<sup>5)</sup> PET은 해상력이 뛰어나다는 장점

Received Feb. 9, 2003; accepted Feb. 9, 2003

Corresponding author: Jae Woo Kim, M.D. & Ph.D.,  
Department of Neurology, Dong-A University College of  
Medicine, 1, 3Ga, Dongdaisin-Dong, Seo-Gu, Busan  
602-715, Korea

Tel: 82-51-240-2988

Fax: 82-51-244-8338

E-mail: jwkim@mail.donga.ac.kr

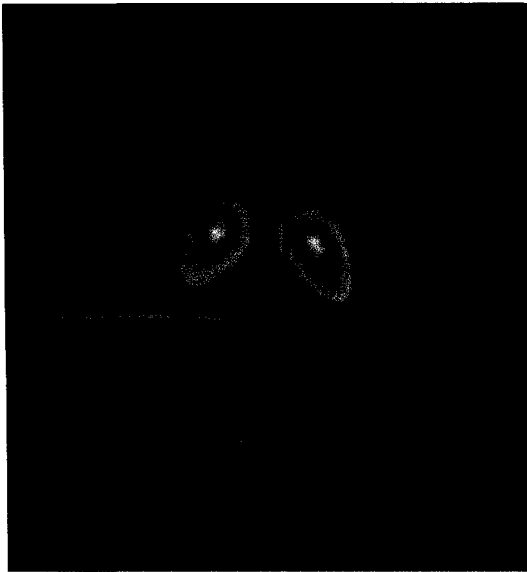


Fig. 1. <sup>123</sup>I-IPT SPECT shows normal uptake in the bilateral striatum.

이 있으나 가격이 비싸고 사용목적에 부합하는 방사성리간드를 적절하게 합성하는 것이 현실적으로 어려워 임상에서 이용하는 데는 많은 제한이 있다. 예를 들어 파킨슨병의 연구에 필수적인 [<sup>18</sup>F]DOPA를 국내에서는 아직 얻지 못하고 있는 실정이다. 이에 비하여 SPECT는 값이 싸고 간편하여 쉽게 임상에서 적용할 수 있다는 장점이 있다. 도파민운반체 영상에 이용되고 있는 방사성추적자는 다음과 같다.

**SPECT 방사성추적자**

- <sup>123</sup>I-β-CIT (2-carbomethoxy-3-(4-iodophenyl) tropane)
- <sup>123</sup>I-FP (fluoropropyl)-CIT
- <sup>123</sup>I-FE (fluoroethyl)-CIT
- <sup>123</sup>I-IPT (N-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-chlorophenyl) tropane)
- 99mTc-TRODAT-1

**PET 방사성추적자**

- [N-<sup>11</sup>C]methyl]-(-)-cocaine
- [<sup>11</sup>C]nomifensin
- [<sup>11</sup>C]WIN 35,428 (CFT)
- [<sup>18</sup>F]-CIT-FP

코카인은 DAT에 결합하는 대표적인 물질로 알려져 있는데 코카인 유도체인 CIT는 코카인에 비해 도파민 운반체에 대한 높은 친화도를 보이는 동시에 낮은 비특이결합을 보여 <sup>123</sup>I-β-CIT를 이용한 DAT SPECT 영상에 많이 사용되고 있으나 뇌 역학이 느려 주사 후 다음 날 영상을 얻어야 하는 불편이 있다.<sup>6)</sup> 또한 CIT는 도파민 운반체의외에도 세로토닌 운반체에도 결합하는 능력이 있어<sup>7)</sup> 최근에는 도파민 운반체에 대하여 높은 선택성을 지니고 있는 IPT와 CIT의 fluoropropyl 또는 fluoroethyl 유도체가 임상에서 시도되고 있다.<sup>8)</sup>

DAT는 도파민 신경섬유의 말단에만 존재하기 때문에 DAT 영상은 도파민 신경계의 변화를 초래하는 질환들에서 임상적으로 흔히 이용되고 있다.<sup>3,4,6)</sup> 여기에는 도파민 신경계의 소실을 보이는 대표적인 질환인 파킨슨병과 파킨슨 증상을 보이지만 원인이나 병태생리가 파킨슨병과는 다른 비전형적 파킨슨 증 그리고 파킨슨 증상과 함께 치매를 보이는 퇴행성 질환들이 포함되는데 이들 질환을 중심으로 살펴보고자 한다.

**1. 파킨슨병**

파킨슨병은 임상적으로 진전(tremor), 근육의 경직(rigidity), 운동완서(bradykinesia) 및 자세불안정(postural instability)등을 주 증상으로 하는 신경과영역의 대표적인 퇴행성 질환으로 흑질의 도파민 신경세포의 원인모르는 소실로 선조체의 도파민이 감소하는 것이 특징이다. 파킨슨병의 경우 임상증상이 처음 나타나면 흑질의 도파민 신경세포는 이미 50% 이상의 소실을 보이기 때문에 흑질-선조체 경로의 유지정도를 관찰하는 PET이나 SPECT에서 뚜렷한 변화가 나타난다.<sup>9,10)</sup> 생체에서 도파민신경계의 기능을 판단하는 데는 PET이나 SPECT를 통하여 영상을 얻는 것이 가장 좋은 방법이다. 파킨슨병에서 PET과 SPECT를 이용하는 데에는 각각의 장단점이 있다. PET의 경우 해부학적 해상도가 SPECT에 비하여 나은 반면 파킨슨병에서 도파민 신경세포가 소실되면 도파민을 많이 생성하기 위하여 보상작용이 일어나므로 실제보다 [<sup>18</sup>F]DOPA의 섭취율이 과장되어 나타날 염려가 있다.<sup>11)</sup> SPECT의 경

우에는 도파민 신경세포가 줄어들면 반대로 시냅스의 도파민의 양을 일정하게 유지하기 위하여 DAT의 양을 줄이는 방향으로 보상작용이 일어나 실제보다 섭취율이 줄어드는 것으로 나타날 수 있다.<sup>11)</sup> 파킨슨병에서 DAT의 밀도는 흑질-선조체의 도파민 신경섬유말단의 밀도를 반영하며 나아가 흑질에 남아있는 도파민 신경세포의 상태를 간접적으로 반영한다고 할 수 있다.<sup>2)</sup> 파킨슨병에서는 선조체내에서도 미상핵(caudate)보다는 피각(putamen)에서의 흡수율이 상대적으로 더욱 감소되어 나타난다.<sup>12,13)</sup> 파킨슨병에서의 DAT 영상은 다음과 같은 측면에서 유용할 수 있다.

우선, 다른 질환과의 감별에 이용된다.

앞서 언급한 파킨슨병의 주요 증상들이 모두 나타나기 전의 초기 단계에서는 임상양상만으로는 다른 질환과의 감별이 용이하지 않을 수 있다. 특히 본태성 진전의 경우 손에서 나타나는 진전을 초기 증상으로 하는 파킨슨병과의 감별이 어려울 경우가 있는데 이 경우에는 흑질-선조체의 도파민경로는

유지되므로 DAT 영상에서 정상을 보여 감별에 중요한 역할을 할 수가 있다.<sup>14)</sup> 그리고 파킨슨 증상을 보이는 여러 다른 비전형적인(atypical) 파킨슨증 들과의 감별에도 도움을 줄 수가 있다. 다기관위축(multiple system atrophy)이나 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy)에서는 미상핵과 피각에서의 섭취율이 비슷하게 감소되는 것과 달리 파킨슨 병에서는 피각에서의 섭취율이 더 현저한 감소를 보이기 때문이다.<sup>13,15)</sup> 그러나 SPECT에서는 해상도가 떨어지기 때문에 미상핵과 피각의 구분이 쉽지 않아 SPECT를 이용하여 양자를 구별하는 것이 힘들다는 보고도 만만치 않다.<sup>16,17)</sup> 이 경우에는 도파민 수용체에 특이하게 반응하는 물질을 이용하여 영상을 얻어 보면 치료를 하지 않은 파킨슨병의 경우 다기관위축이나 진행성핵상마비 보다 섭취율의 증가를 보이기 때문에 구별에 큰 도움을 줄 수 있다.<sup>17)</sup> 파킨슨병은 임상적으로 운동증상의 좌우 비대칭이 다기관위축이나 진행성핵상마비에 비해서 두드러지기 때문에 선조체에서의 DAT 섭취율도 비대

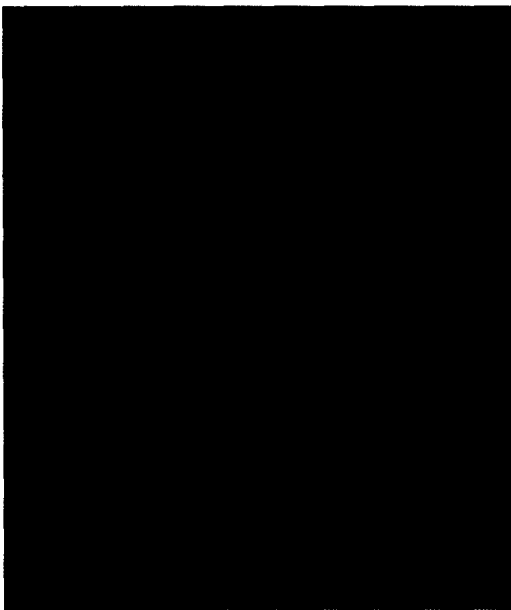


Fig. 2. Parkinson's disease. <sup>123</sup>I-IPT SPECT shows asymmetrically decreased uptake in the bilateral striatum, more prominent in the right side.

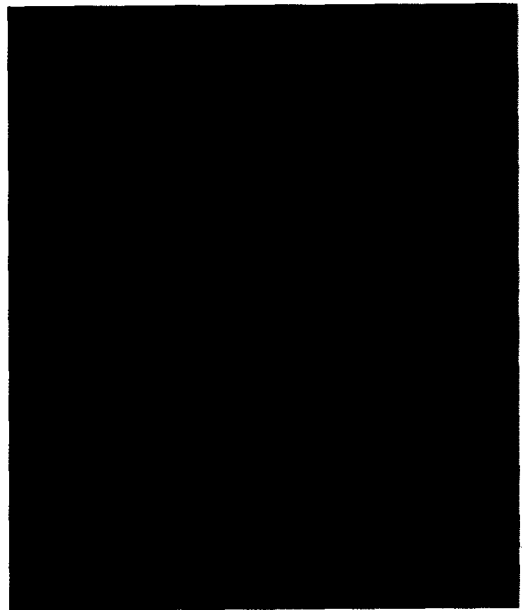


Fig. 3. Hemi-Parkinson's disease. <sup>123</sup>I-IPT SPECT shows marked decreased uptake in the left striatum contralateral to the clinically symptomatic side, but there is also decreased uptake in the right striatum.

청을 보인다는 점이 두 질환과의 중요한 구별점이라 주장하기도 한다(Fig. 2).<sup>18,19)</sup>

둘째, 임상증상이 나타나기 이전에 파킨슨병의 병리를 확인할 수 있다.

유전정보가 동일한 일란성 쌍생아에서 한 명이 파킨슨병일 경우 다른 한명이 파킨슨병의 증상이 나타날 가능성에 대하여 DAT 영상을 미리 얻어 봄으로써 유전적인 요인의 중요성을 확인할 수 있다. 이와 같이 유전적인 파킨슨병이나 가족성 파킨슨병을 가지고 있는 가계에서 다른 가족들에서 파킨슨병이 발병할 가능성을 예측하는데 이용될 수 있

다.<sup>17)</sup> 또한 신체의 한쪽에서만 파킨슨병의 증상이 있는 편측성 파킨슨병의 경우 증상이 없는 쪽의 도파민 신경세포의 소실이 어느 정도 진행되어 있는지를 파악하는데도 많은 도움을 줄 수 있다(Fig. 3).<sup>19)</sup>

셋째, 파킨슨병의 심한 정도를 나타내준다.

파킨슨병의 진행정도를 표시하는 Hoehn-Yahr나 개별증상의 심한 정도를 표시하는 척도인 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)의 점수와 DAT 영상의 선조체에서의 섭취율 간에는 상관관계를 관찰할 수 있다(Fig. 4).<sup>4)</sup> 파킨슨병의 주요

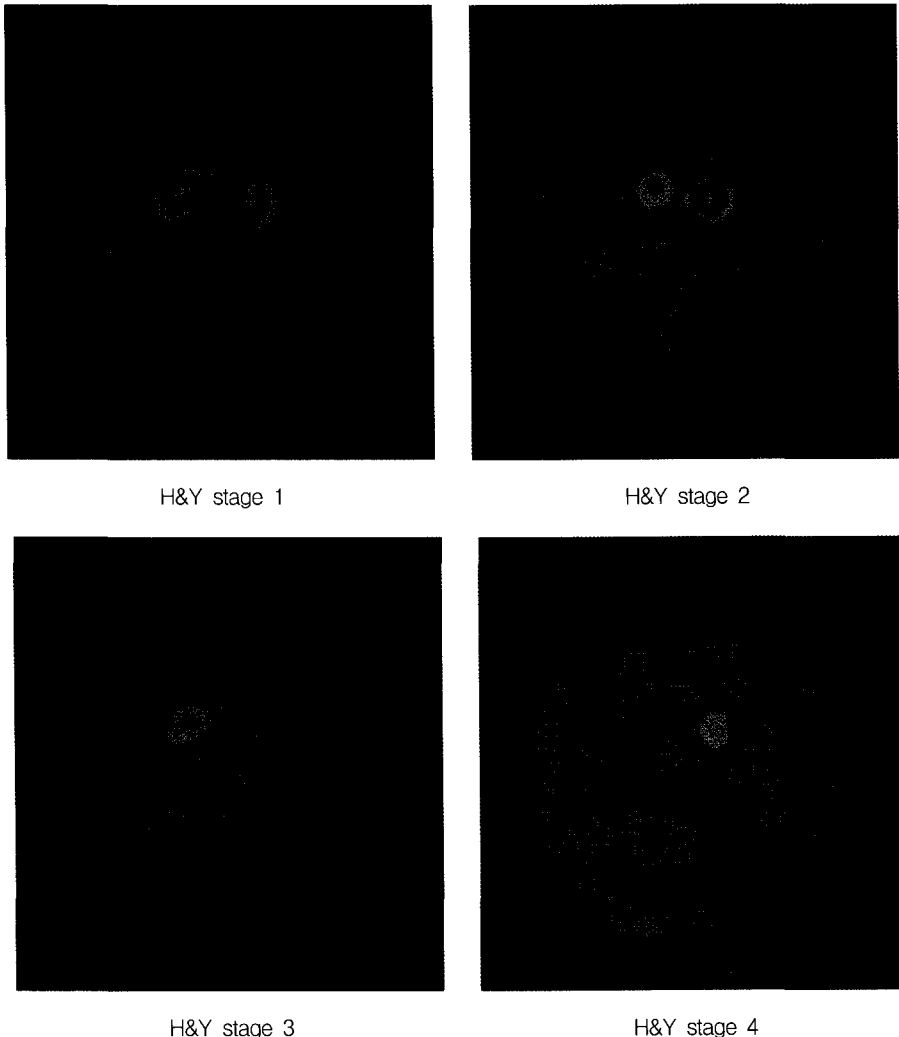


Fig. 4. The degree of striatal uptake of <sup>123</sup>I-IPT is correlated with clinical severity.

증상 중에서 진전보다는 근육의 경직과 운동완서의 UPDRS 점수가 선조체에서의 섭취율과 더욱 밀접한 관계를 보인다.<sup>4)</sup> 이러한 결과는 도파민성 약제보다도 항콜린성 약제에 더욱 좋은 반응을 보인다는 사실과 함께 진전이 도파민계 보다는 콜린계와 더욱 관련이 있을 것이라는 생각을 뒷받침하고 있다.

넷째, 시간에 따른 파킨슨병의 진행정도를 짐작할 수 있다.

동일한 파킨슨병 환자를 대상으로 일정한 시간간격을 두고 영상을 얻어 섭취율을 비교하여 보면 선조체에서의 도파민 신경섬유말단의 밀도의 변화를 관찰할 수 있고 이것으로 흑질에 남아있는 도파민 신경세포의 상태를 유추함으로써 파킨슨병의 진행속도를 짐작할 수 있다.<sup>20,21)</sup> 정상인과 비교한 연구에서 정상인의 경우 선조체에서의 섭취율이 매년 0.8%정도 감소하는데 비하여 파킨슨병환자의 경우에는 5-11%의 감소율을 보이는 것으로 보고하고 있다. 이것은 [<sup>18</sup>F]CFT를 이용한 PET 연구와 유사한 결과이다.<sup>22)</sup> DAT 영상의 이러한 측면은 도파민 신경세포를 보호하는 작용이 있을 것으로 기대되는 약물에 대한 평가를 하는데 많은 도움을 주고 있다. 최근에는 <sup>123</sup>I-β-CIT를 이용한 SPECT 영상을 얻어 도파민 효현제(agonist)의 하나인 pramipexole을 장기간 투여한 후 레보도파를 투여한 환자들과 파킨슨병의 진행정도를 비교한 결과를 보고한 바 있다.<sup>23)</sup> 또한 <sup>123</sup>I-β-CIT를 이용하여 파킨슨병과 비전형적인 파킨슨증의 진행속도를 비교한 결과 파킨슨병보다 비전형적인 파킨슨증의 진행속도가 더 빠른 것을 보고하였다.<sup>14)</sup>

## 2. 비전형적 파킨슨증

이것은 임상적으로는 파킨슨병과 유사한 증상을 보이지만 그 원인이나 병태생리가 파킨슨병과는 다른 여러 질환들을 일컫는다. 여기에는 파킨슨병과 같이 흑질-선조체의 도파민신경계의 소실을 보이는 질환들로 다기관위축과 진행성핵상마비가 있고 주된 병변이 흑질이나 선조체가 아닌 담창구에 있는 망간에 의한 파킨슨증과 파킨슨 증상을 보이지만 구조적인 변화 없이 도파민을 만드는 효소의 부족으로 파킨슨 증상을 보이는 도파반응성근긴장이상

증(dopa-responsive dystonia) 등이 있다. 다기관위축과 진행성핵상마비는 흑질-선조체의 도파민신경계의 소실을 보인다는 점에서는 파킨슨병과 같지만 도파민 수용체가 있는 선조체에도 병변이 같이 존재한다는 점 때문에 파킨슨병과는 달리 도파민 수용체에 특이하게 결합하는 raclopride를 이용한 PET이나 <sup>123</sup>I-iodobenzamide를 이용한 SPECT의 영상을 얻으면 감별에 더 큰 도움을 줄 수 있다.<sup>24,25)</sup> 망간에 의한 파킨슨증이나 도파반응성근긴장이상증의 경우에는 파킨슨병과 달리 흑질-선조체의 도파민신경계의 구조적인 소실이 없기 때문에 DAT 영상에서 정상적으로 나타날 것으로 기대한다.<sup>26,27)</sup>

### 1) 진행성핵상마비

파킨슨 증상과 더불어 초기에 자세불안정 때문에 잘 넘어지고 안구의 수직운동이 제한되는 점이 임상적으로 파킨슨병과의 가장 큰 차이점이다. 파킨슨병과 같이 흑질-선조체의 도파민신경계의 소실로 인하여 선조체에서의 전체적인 섭취율은 파킨슨병에서 만큼 감소되나 임상적으로 파킨슨병에 비해서 좌우 양측의 비대칭성이 심하지 않다는 점 때문에 양측 선조체에서의 섭취율의 차이가 파킨슨병만큼 크지 않다는 점이 감별점일 수가 있다.<sup>15)</sup> 또한 파킨슨병이 미상핵보다 피각으로 가는 도파민 신경섬유의 소실이 심한 반면 진행성핵상마비에서는 선조체로 가는 도파민성 신경섬유가 고르게 소실된다는 점 때문에 피각/미상핵의 섭취비율이 파킨슨병보다 크다는 점이 차이일 수 있다고 주장하기도 한다.<sup>28)</sup> 그러나 이러한 주장들이 실제로 SPECT를 이용한 연구에서는 파킨슨병과의 감별에 크게 도움이 되지 못한다는 주장도 만만치 않다.<sup>16,17)</sup>

### 2) 다기관위축

파킨슨병의 증상을 보이면서 자율신경계 증상을 동반하는 것이 특징이다. 여기에는 파킨슨 증상이 우세한 선조체흑질변성(striatonigral degeneration)과 소뇌 증상이 우세한 올리브교소뇌위축(olivopontocerebellar atrophy)이 있다. 다기관위축도 파킨슨병과 같이 흑질-선조체의 도파민신경계의 소실을 보이므로 DAT 영상을 얻어 보면 선조체에서의 전체 섭취율이 파킨슨병에 상응할 만큼 감소되어 있어 파킨슨병과의

감별이 용이하지 않다.<sup>16)</sup> 그러나 진행성핵상마비에 서와 같이 양측 선조체에서의 섭취율의 차이가 크 지 않다는 점과 피각/미상핵의 섭취비율이 파킨슨병 에서 보다 크다는 점을 감별점으로 주장하기도 한 다.<sup>18)</sup>

**3) 망간에 의한 파킨슨증**

임상적으로 파킨슨병과는 달리 근긴장이상증이 흔하고 자세불안정이 두드러지는데 특히 뒤로 걷는 것이 매우 힘들어 잘 넘어진다. 레보도파에 대한 반응도 현저하지 않다. 망간이 뇌에 축적되면 파킨슨 병과는 달리 담창구(pallidum)에 주된 병변을 만들 기 때문에 흑질-선조체의 도파민경로는 잘 유지되 어 있어 [<sup>18</sup>F]DOPA를 이용하여 PET 영상을 얻어 보면 선조체에서의 섭취율이 정상을 보인다.<sup>29)</sup> DAT 영상에서도 선조체에서의 섭취율이 정상을 보일 것 으로 기대되나<sup>26)</sup> 더 많은 연구가 필요할 것으로 생 각된다.

**4) 도파반응성근긴장이상증**

도파반응성근긴장이상증은 도파민을 비롯한 단가 아민(monoamine)을 만드는데 중요한 효소인 tyrosine hydroxylase의 co-factor로 작용하는 tetrahydrobio- pterine의 생성에 관여하는 GTP cyclohydrolase 1유 전자의 돌연변이로 도파민이 부족해서 발생하는 질 환으로 엄밀한 의미에서 퇴행성 질환이라기보다 신 경화학물질의 결핍에 의한 질환으로 이해하여야 한 다.<sup>30)</sup> 근긴장이상증과 함께 여러 파킨슨 증상을 동 반하는 질환으로 임상적으로 파킨슨병, 특히 20세 미 만에 발생하는 파킨슨병(juvenile parkinsonism)과 감 별이 쉽지 않다. 그러나 DAT 영상에서 파킨슨병이 흑질-선조체 도파민 경로의 소실로 선조체에서의 섭취율이 감소되어 있는 것과는 달리 도파반응성근 긴장이상증에서는 흑질-선조체 도파민 경로의 구조 적인 변화가 없기 때문에 DAT 영상에서는 정상을 보인다(Fig. 5).<sup>27)</sup>

**3. 그 외의 퇴행성 질환**

**1) 루이체치매(Dementia with Lewy bodies)**

루이체치매는 퇴행성 질환으로서는 알츠하이머 병 다음으로 흔한 치매의 원인 질환으로 진행되는

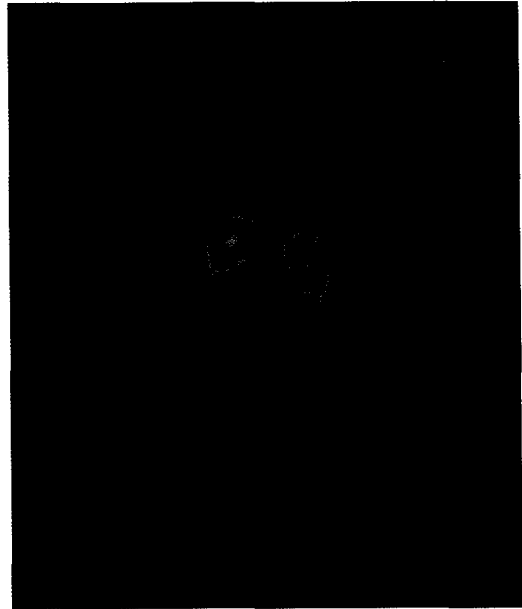


Fig. 5. Dopa-responsive dystonia. <sup>123</sup>I-IPT SPECT shows normal uptake in the bilateral striatum.

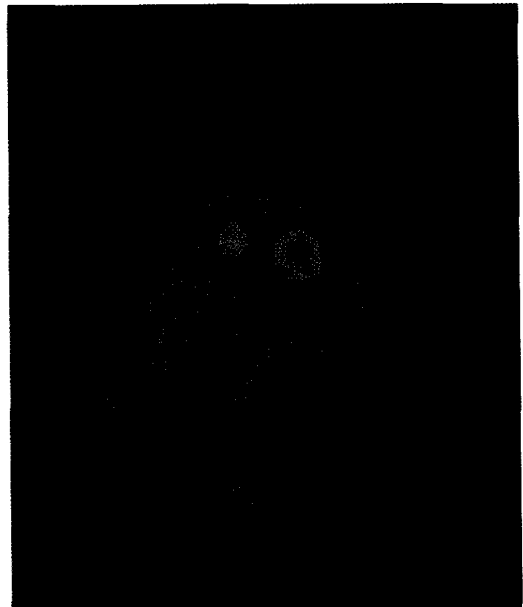


Fig. 6. Dementia with Lewy bodies. <sup>123</sup>I-IPT SPECT shows decreased uptake in the bilateral striatum.

인지기능의 장애 외에도 인지기능의 변동, 반복적인 환시 그리고 파킨슨 증상이 특징이다. 파킨슨 증상은 전체 환자의 60-70% 정도에서 관찰되는데 파킨

슨병과는 달리 안정시 진전이 상대적으로 드물다. 루이체치매도 파킨슨병과 같이 흑질의 도파민 신경 세포가 감소되어 있고 선조체의 도파민이 감소되어 있다.<sup>31)</sup> 따라서 DAT 영상에서 파킨슨병에 필적할 만큼 선조체에서의 섭취율이 감소되어 있는데(Fig. 6),<sup>32,33)</sup> 이것이 알츠하이머병과의 중요한 감별점이 될 수 있다.<sup>33)</sup> DAT 영상소견만으로는 파킨슨병과의 감별이 쉽지 않으나<sup>34)</sup> 파킨슨병에 비해서 양측 선조체에서의 섭취율의 차이가 크지 않다는 점과 진행이 더 빠르다는 점이 감별이 될 수 있다는 주장도 있다.<sup>33)</sup>

2) 알츠하이머병

알츠하이머병은 가장 흔한 치매의 원인 질환으로 알츠하이머병 환자의 약 30%에서는 파킨슨 증상이 관찰된다.<sup>35)</sup> 그러나 파킨슨 증상은 대개 말기에 관찰되고 그 정도가 심하지 않기 때문에 DAT 영상에서는 파킨슨병이나 루이체치매와는 달리 선조체에서의 섭취율이 거의 정상에 가깝다(Fig. 7).<sup>34)</sup> <sup>123</sup>I-FP-CIT나 <sup>123</sup>I-β-CIT를 이용한 SPECT 연구에서는 정상인의 경우 선조체에서의 섭취율이 10년에 평균 4-8% 정도의 감소를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>36,37)</sup>



Fig. 7. Alzheimer's disease. <sup>123</sup>I-IPT SPECT shows almost normal uptake in the bilateral striatum.

감사의 글

본 원고를 위하여 도움을 주신 동아대학교병원 핵의학과 강도영교수와 신영만 씨께 감사드립니다.

REFERENCES

1. Kuhar MJ, Sanchez-Roa PM. Dopamine Transporter: Biochemistry, Pharmacology and Imaging. *Eur Neurol* 1990;30(suppl 1):15-20.
2. Kim JW, Kim Y, Baek SY. Densities of dopamine transporter in MPTP-treated mice model for Parkinson's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2002;21(suppl 2):175.
3. Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, Smith JS, Ehlers MD, Snyder SH, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with 11C-WIN 35,428 reveals marked declines in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:423-31.
4. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, et al. Decreased single photon emission computed tomographic [<sup>123</sup>I]β-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589-98.
5. Marek KL, Seibyl JP. A molecular map for neurodegeneration. *Science* 2000;289(5478) :409-11.
6. Kugaya A, Fujita M, Innis RB. Application of SPECT imaging of dopaminergic neurotransmission in neuropsychiatric disorders. *Ann Nucl Med* 2000;14:1-9.
7. Neumeyer JL, Wang S, Milius RA. [<sup>123</sup>I]-2-β-Carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)- tropane: high affinity SPECT radiotracer of monoamine uptake sites in brain. *J Med Chem* 1991;34:3144-6.
8. Abi-Dargham A, Gandelman MS, DeErasquin GA, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, et al. SPECT imaging of dopamine transporters in human brain with iodine-123-fluoroalkyl analogs of β-CIT. *J Nucl Med* 1996;37:1129-33.
9. Rinne JO, Kuikka JT, Bergstrom KA, Rinne UK. Striatal dopamine transporter in different disability stages of Parkinson's disease studied with [<sup>123</sup>I]β

- CIT SPECT. *Parkinsonism and Related Disorders* 1995;1:47-51.
10. Vingerhoets FJG, Snow BJ, Lee CS, Schulzer M, Mak E, Calne DB. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol* 1994;36:759-64.
  11. Donnan GA, Woodhouse DG, Kaczmarczyk SJ. Evidence for plasticity of the dopaminergic system in parkinsonism. *Mol Neurobiol* 1991;5:421-33.
  12. Ilgin N, Zubieta J, Reich SG, Dannals RF, Ravert HT, Frost JJ. PET imaging of the dopamine transporter in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52:1221-6.
  13. Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE. single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11965-69.
  14. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, Gerschlagler W, Tribl G, Hoffmann M, et al. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord* 2002;17:45-53.
  15. Seibyl J, Marek KL, Sheff K, InnisRB. [123I]beta-CIT brain SPECT imaging of dopamine transporters in Parkinson's disease and Parkinson syndrome. *J Nucl Med* 1996;37:134p.
  16. Brucke T, Asenbaum S, Pirker W. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I]beta-CIT and SPECT. *J Neural Transm Suppl* 1997; 50:9-24.
  17. Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Communicatio* 2001;22:819-27.
  18. Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [123I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001;16:1023-32.
  19. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B. [123I] beta-CIT SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporter in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:231-7.
  20. Marek KL, Seibyl JP, Fussell B, Cellar J, Smith E, Innis R, et al. [123I]beta-CIT: assessment of progression in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48(suppl):A207-8.
  21. Booij J, Winogrodzka A, Bergmans P, Wolters EC, Stoof JC, Royen EA, et al. [123I]beta -CIT and [123I]FP-CIT SPECT are useful methods to monitor progression of dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1999;40: 28p.
  22. Nurmi E, Ruottinen HM, Kaasinen V. Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [18F]CFT. *Ann Neurol* 2000;47:804-8.
  23. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression. *JAMA* 2002;287: 1653-61.
  24. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31:184-92.
  25. von Royen EA, Verhoeff NPLG, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AGM, et al. Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993;50:513-6.
  26. Kim Y, Kim JM, Kim JW, Yoo CI, Lee CR, Lee JH, et al. Dopamine transporter density is decreased in parkinsonian patients with a history of manganese exposure: what dose it mean? *Mov Disord* 2002;17:568-75.
  27. 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.
  28. Messa C, Volonte M, Fazio F. Differential distribution of striatal [123I]β-CIT in Parkinson's



- disease and progressive supranuclear palsy evaluated with single photon emission computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1270-6.
29. Kim JW, Kim Y, Cheong HK, Kengo Ito. Manganese induced parkinsonism. *J Korean Med Sci* 1998;13:437-9.
30. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutation in the GTP cyclohydrolase 1 gene. *Nat Genet* 1994;8:236-42.
31. McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. *British J Psychiatry* 2002;180:144-7.
32. Park MJ, Kang DY, Park KW, Kim JW. Parkinsonism in dementia with Lewy bodies: comparison with Parkinson's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2002;21(supl.2): 214.
33. Ransmayr G, Seppi K, Donnemiller E, Luginger E, Marksteiner J, Riccabona G, et al. Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1523-8.
34. Walker Z, Costa DC, Walker RWH, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:134-40.
35. Molsa PK, Marttila RJ, Rinne UK. Extrapyramidal signs in Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34: 1114-6.
36. Lavalaye J, Booij J, Reneman L. Effect of age gender on dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPECT in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 2000;27:867-9.
37. van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Lauelle M, Wallace E, Zoghbi SS, et al. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-β-CIT SPECT. *J Nucl Med* 1995;36:1175-81.
-