

기능성 신경영상화를 위한 방사성추적자

인하대학교 이과대학 화학과

이병철, 지대윤

Radiotracers for Functional Neuroimaging

Byung Chul Lee, Dae Yoon Chi, Ph.D.

Department of Chemistry, Inha University,

253 Yonghyundong Namgu, Incheon 402-751, Korea

Abstract

After the development of two major techniques - SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) and PET (Positron Emission Tomography) to image the human subjects in a three-dimensional direction in the 1980s, many radiotracers have been used for functional neuroimaging. Still it would be very important study to develop selective radiotracers for functional neuroimaging. New radiotracers will help to expand the knowledge of neurotransmitter systems and of the genetic contribution to receptor or transporter availability. Neurotransmitter depletion-restoration studies, the distribution of brain functions and their modulation by neurotransmitter system aid in better understanding and limiting the side effects of drugs used as well as newly developed. In addition, these radiotracers will be thus very useful to gain a better understanding in biochemical and pharmacological interactions in living human. This review mentions the introduction of radioligands for the functional neuroimaging. Although significant progress has been achieved in the development of new PET and SPECT ligands for *in vivo* imaging of those receptors and transporters, there are continuous needs of new diagnostic radioligands. (**Korean J Nucl Med 2003;37:53-62**)

Key Words : Functional neuroimaging, Receptor, Transporter, Radioligands, Radiopharmaceuticals, Radiotracers

서 론

기능성 신경영상화의 주목적은 기억, 주의, 지각, 운동과 같은 기능성 작용과 관련된 신경학적 활성을 연구함이다. 뇌 상태를 기초로 생리학적 작용의

근본적인 단계는 신경세포막에서의 이온농도 유지와 변경의 분화를 의미한다. 이때의 이온의 체적과 전기적 변화가 교차됨은 에너지가 요구되는데 이는 뇌에서 혈액을 통한 글루코스와 산소운반에 의해서 얻게 된다.

뇌 영역이 활성화하려면 에너지가 필요하며 이는 국부적 혈액 흐름의 증가 그리고 글루코스의 농도의 증가에 의해서 일어난다. 이와 같은 원리로 혈액 흐름과 글루코스 대사를 측정함으로써 특정 뇌 상태에서 어떤 뇌 부분이 활성화되는가를 측정할 수 있게 되는 것이다. 이런 기본적인 신경혈관 연관성 (neurovascular coupling) 은 기능성 뇌 영상 방법의

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

Corresponding author: Dae Yoon Chi, Ph. D.

Department of Chemistry, Inha University,

253 Yonghyundong Namgu, Incheon 402-751, Korea

Tel: 82-32-860-7686, Fax: 82-32-867-5604

E-mail: dychi@inha.ac.kr

* 이 연구는 한국과학기술기획평가원에서 지원하는 국가 지정연구실사업의 보조로 이루어졌음.

기초를 이루게 된다.

다양한 기능성 신경영상 방법은 크게 두 가지 양식으로 나눌 수 있다. 첫째로 single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET), functional magnetic resonance imaging (fMRI)을 이용한 hemodynamic-metabolic이 있고 두번째로는 electroencephalography (뇌파전위 기록술, EEG), magnetoencephalography (뇌파자력 기록술, MEG)을 사용하는 electric-magnetic이다. 우리는 이 종설에서는 핵의학에 관련된 기능성 신경영상 방법에 관심을 갖고 SPECT과 PET을 이용한 방사성의약품에 관해서 이야기 하고자 한다.

Imaging the Cerebral Parenchyma

1. 뇌영상에서의 방사성의약품의 요건

뇌의 신경화학적(neurochemical processes) 과정을 SPECT과 PET를 이용하여 뇌세포에서 방사성의약품의 시간 경과에 따른 농도의 변화를 측정하여 영상화 할 수 있다. 이러한 영상을 얻고자 사용되는 방사성의약품은 약리학적 영향이 배제된 아주 적은 농도가 사용되고 다음과 같은 원리 하에 구상된다.

2. Crossing the blood brain barrier

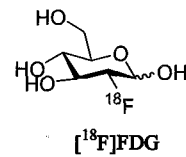
유용한 추적자는 뇌까지 현저한 양이 들어가야 하는데, 이에 반드시 blood brain barrier (BBB)를 통과해야 한다. 따라서 추적자는 BBB에 운반체(transporter)를 가지고 있는 글루코스나 아미노산의 운반체 기질이거나, 세포막을 확산될 수 있는 충분한 지방친화성을 가져야 한다. 반대 의미로 말초 주변(in the periphery)에서 형성된 대사물질은 뇌에 들어가지 말아야 한다. 그러므로 대사물질은 BBB 운반체 기질이 되지 말아야 하고, 또한 지방 이중층을 지나갈 수 없게 충분히 친수성을 가져야 함은 물론이다.

3. 특이성 (Specificity)

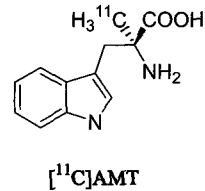
이상적인 방사성의약품은 관심 갖고자 하는 대사 경로만을 추적할 수 있어야 하며 더불어 다른 경로에 대한 독립성을 가져야 하는 특이성을 가져야 한

다. 이와 같은 이유로 관심이 가는 대사경로에 대한 자연기질의 유사체가 자주 이용되어져 왔다.

예로 글루코스 유사체로 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose는 BBB의 글루코스 transporter와 hexokinase의 기질로 1970년대 말에 친전자성반응에 의한 합성법으로 개발되어졌다.¹⁾ 위의 추적자는 글루코스 대사경로의 속도결정 단계에선 deoxyglucose-6-phosphate로 형성되고 그 다음 단계에선 기질이 되지 못한 체 포집되어 다양한 정보와 영상을 제공하게 된다.²⁾



또한 뇌의 신경전달물질중 하나인 serotonin 합성에 관여되는 tryptophan의 유사체로 alpha[C-11]methyl-L-tryptophan ([C-11]AMT)이 개발되었는데,³⁾ tryptophan과는 달리 단백질 합성에 아미노산원으로 쓰이지 않고 alpha-methylserotonin 합성에서 tryptophan hydroxylase와 방향족 아미노산 decarboxylase의 기질로 작용한다.⁴⁾



방사성 동위원소로 표지된 리간드를 이용하여 수용체 결합여부를 판단하는데 있어서 특이성의 측정은 매우 중요하다. In vitro 실험에선 특이성을 증가시키기 위해 방사성 동위원소로 표지된 리간드를 치환물질과 같이 쓸 수도 있다. 그러나 표지 안된 리간드가 표적이 아닌 수용체집단에서 포화되는 약리학적 영향 때문에 위 실험은 in vivo 실험에서는 유용하지 않다. 그러므로 in vivo 실험에선 관심 있는 수용체에 대한 높은 특이성을 갖는 리간드가 요구되어진다.

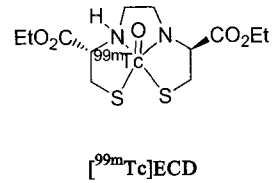
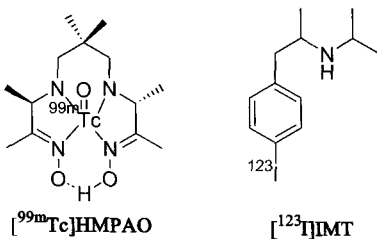
4. High signal to noise ratio

특이성과 관련되어, 관심이 있는 부분이 주변 다른 신호에 비해 얼마만큼의 방사성 표지화합물의 방사능을 갖는 문제 또한 중요시 된다. SPECT 및 PET 스캐너는 세포의 모든 방사능을 양을 측정하게 때문에, 대사과정을 측정하고자 할 때 주입된 방사성추적자와 방사성추적자의 대사물질을 서로 구별을 할 수가 없다. 수용체와 결합한 방사성 표지화합물만을 측정하고자 하는데 스캐너는 세포 내에서 수용체 단백질과 결합한 방사성 동위원소로 표지된 리간드뿐만이 아니라 다른 관계없는 단백질과 특이성을 갖지 않는 결합을 한 표지 리간드도 같이 찾아낸다. 그러므로 방사성의약품은 주변 다른 신호와 비교하여 추적하고자 하는 지역에서 높은 농도로 섭취되어야 한다.

Radiopharmaceuticals for Imaging Brain Parenchyma

1. 뇌 혈액흐름 영상화

뇌 혈액흐름의 SPECT를 이용한 영상화는 fMRI가 사용되기 10여년 전 즉 1980년경에 ¹³³Xe 또는 ¹²⁷Xe 가스를 흡입시켜 전두엽 대뇌피질의 혈류를 측정하는데 사용되었다.^{5,6)} 방사성추적자로는 ^{99m}technetium-hexamethylpropyleneamine oxide (^{99m}Tc]HMPAO, Ceretec), N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine(¹²³I]IMP, Spectamine), ^{99m}technetium-ethylene dicysteine diethyl ester (^{99m}Tc]ECD, Neurolite)등이 뇌 혈액흐름을 측정하는데 쓰이고 있다.⁷⁻⁹⁾



PET을 이용한 대뇌 관류 측정은 H₂¹⁵O, ¹¹C- 또는 ¹⁵O-butanol, ¹⁸F-fluoromethane 등이 뇌세포에 빠르게 흡수되어 혈액흐름을 측정하고 대뇌 혈액 부피는 C¹⁵O를 이용해서 독성없이 가스상태로 흡입하여 측정할 수 있다.¹⁰⁾

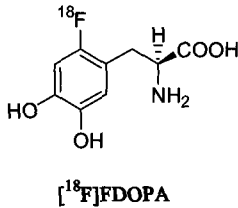
2. 글루코스 대사 영상

2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG)는 정상 또는 질병을 갖는 뇌 영상에 광범위하게 이용되어지고 있다. 뇌의 글루코스 대사는 어른 보다 어린이에서 2배정도 증가됨을 보게 되는데 청년기를 거치면서 빠르게 쇠퇴되고 장년기에서 쇠퇴정도가 느려지게 된다.^{11,12)} 뇌에서 국부적으로 비정상적 사례가 신경학적, 정신학적 질병과 관련 있음이 많이 발표되었고, 그 중 팔목한 만한 것은 PET을 이용한 FDG 임상적 응용은 난치간질환자의 간질의 원인이 되는 부위 위치를 찾을 수 있게 된 점이다.¹³⁾

3. 신경전달물질 전구체

도파민은 대표적인 신경전달물질로 그 자체로는 너무 극성이 커서 BBB를 통과하지 못한다. 그래서 도파민의 수소대신에 플루오린-18을 표지한 화합물 ([¹⁸F]Fluorodopamine, [¹⁸F]FDA)은 적절한 방사성의약품이 될 수가 없다. L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA)는 아미노산의 유도체로 BBB를 잘 통과하는데 이러한 성질을 이용하여 디자인 한 방사성의약품이 6-[¹⁸F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine ([¹⁸F]FDOPA)이다. [¹⁸F]FDOPA는 도파민 신경말단에 저장된다. 즉 [¹⁸F]FDOPA이 BBB를 통과한 후 L-aromatic amino acid decarboxylase (AAAD)에 의해 [¹⁸F]FDA로 대사가 되기 때문에 실제로 보는 basal ganglia의 영상은 [¹⁸F]FDOPA과 [¹⁸F]FDA의 시간에 따른 변화를 보게 된다. [¹⁸F]FDA는 monoamine oxidase (MAO)에 의해 알데하이드로 되

며 aldehyde dehydrogenase에 의해 carboxylic acid로 산화되며 배출되는 대사과정을 거치게 된다.



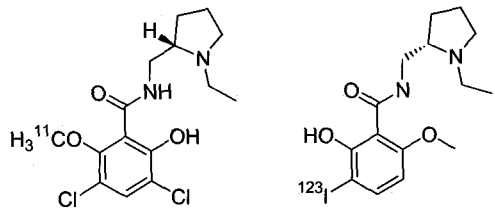
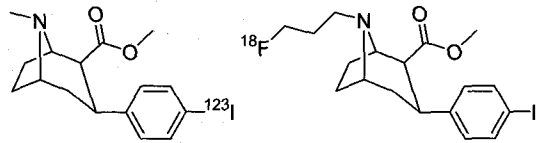
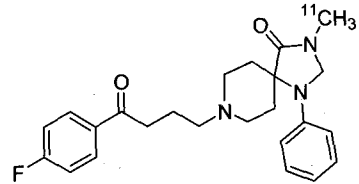
[¹⁸F]FDOPA는 파킨스병 징후를 나타내는 환자에서는 기초 신경절에서의 섭취가 떨어짐을 보여준다.^{14,15)} Langstrom 등에 의해 초기에 [beta-¹¹C]-L-DOPA도 합성이 되었다. 이루어졌다.¹⁶⁾ [¹¹C]AMT는 최근에 in vivo 실험에서 인간 뇌에서의 세라토닌 합성을 측정하는 추적자로 연구되어 졌고,^{17,19)} 자폐 어린이한테서 dentothalamo-cortical 경로의 비정상적 부위를 찾을 수 있었다.²⁰⁾ 또한 [¹¹C]AMT는 난치간질환자의 간질원인부위에서 세라토닌이 증가된다는 연구보고와 일관되게 섭취 증가를 가져옴을 발견되고 있다.²¹⁾

4. 신경전달물질 수용체와 운반체의 리간드

신경전달물질 합성, 신경전달물질 운반체 위치, 그리고 신경세포전합부 전후의 수용체 위치 등에 관여할 수 있는 표지된 추적자는 뇌 질병의 대한 접근과 이해를 가능케 만들고 있다.

수많은 리간드가 신경전달물질 수용체와 운반체에 대한 연구 목적 하에 표지 되고 있다. 도파민 활성 리간드로는 [¹²³I]β-CIT,^{22,25)} [¹²³I]IPT, [¹²³I]FPCIT, [¹⁸F]FPCIT, [¹¹C- or ¹⁸F]N-methylspiperone,²⁶⁾ [¹¹C]raclopride²⁷⁾ [¹²³I]IBZM,²⁸⁾ 등이 표지 되었다. D₂ 수용체에 작용하는 효능제로는 quimpirole이 대표물질이며, 길항제로는 phenothiazine과 butyrophenone (spiperone, haloperidol)이 알려져 있다. 가장 많이 연구된 리간드는 [¹¹C]raclopride와 [¹¹C]N-methyl spiperone (NMSP)이다. 두 화합물 모두 사람의 D₂ 수용체에 대한 PET 영상이 연구되어졌으며, ¹⁸F로 표지된 화합물로 [¹⁸F]spiperone와 [¹⁸F]NMSP 그리고 [¹⁸F]N-fluoroalkylspiperone²⁹⁾ 등이 연구되었다. 도파민 운반체의 영상을 위한 것으로 현재 국내에서 많이 수행 되고 있는 것은 [¹²³I]

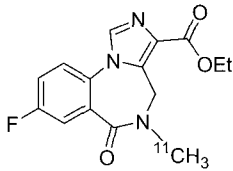
β-CIT와 [¹²³I]IPT이며 유럽에선 SPECT용으로 [¹²³I]FPCIT가 상업화되어 사용되고 있다. 또한 PET 용으로 [¹⁸F]FPCIT가 개발되고 있다.



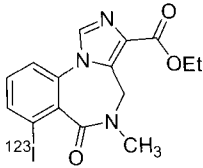
도파민과 세로토닌 운반체 및 수용체 영상을 위한 방사성리간드에 대한 자세한 내용은 최근에 본 학회지 종설로 발표되었기에 이 종설에서는 도파민과 세로토닌 운반체 방사성리간드에 대한 자세한 내용은 생략하기로 한다.³⁰⁾ 도파민과 도노아민 수용체 추적자는 간질, 정신분열증, 파킨스병, 유년기에 발병하는 유전이 원인인 신경정신학적 질병 등에 연구되어지고 있다.

[¹¹C]Flumazenil은 benzodiazepine수용체의 길항제로 간질에 대한 연구에서 난치 간질환자의 뇌측두엽부분에 있는 간질원인 부분에서의 [¹¹C]flumazenil 섭취가 적음이 발표되었다.^{31,32)} 그 다음으로 SPECT 용으로 개발된 것이 [¹²³I]iomazenil이다. 최근 Goethals 등에 의해 [¹¹C]flumazenil과 [¹²³I]iomazenil

에 대해 epileptogenic foci의 확인에 대한 central benzodiazepine receptor imaging의 유용성에 대해 잘 리뷰가 되어 있으며,³³⁾ Borbely은 간질에 대한 PET and SPECT의 functional imaging에 대해서도 리뷰를 발표하였다.³⁴⁾

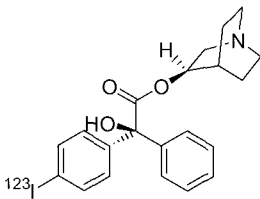


[¹¹C]Flumazenil

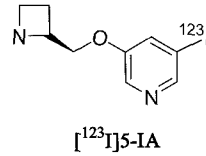


[¹²³I]Iomazenil

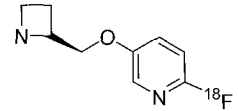
Mucarinic acetylcholine 수용체 리간드로는 (*R,S*)-3-quinuclidinyl-4-[¹²³I]iodobenzilate ((*R,S*)-[¹²³I]IQNB)이 개발되었고 입체구조에 대한 활성관계를 밝혀 내었다.^{35,41)} Nicotinic acetylcholine 수용체 리간드인 5-[¹²³I]iodo-3(2(*S*)-azetidylmethoxy)pyridine ([¹²³I]5-IA)과 I-123 대신에 피리딘에 F-18를 도입한 6-[¹⁸F]fluoro-3(2(*S*)-azetidylmethoxy)pyridine (6-[¹⁸F]fluoro-A-85380) 등이 개발되어 알צה하이머와 정신분열 같은 각종 신경정신 질병에 대한 임상실험을 연구하고 있다.^{42,43)}



(*R,S*)-[¹²³I]IQNB



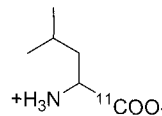
[¹²³I]5-IA



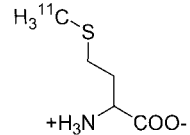
6-[¹⁸F]fluoro-A-85380

5. 단백질 합성

FDG 같이 종양 에너지 이용으로 인한 측정 방법이 아닌 표지 된 아미노산으로 PET을 이용하여 단백질 합성을 측정하기 위해 [¹¹C]leucine, [¹¹C]methionine이 합성되어졌고, 이 추적자들은 뇌에서의 단백질 합성 영상에 유용하게 쓰이고 있다.^{44,45)} 아미노산들은 아미노산 운반에 근거를 둔 종양 영상이 우위를 차지하기 때문에 단백질 중 적은 양의 L-아미노산이 단백질합성에 쓰임에도 불구하고, 위의 추적자는 BBB에서 높은 운반 비율, 적은 대사 경로를 가지고 있어서 PET을 이용한 뇌 영상 추적자로 각광 받고 있다.

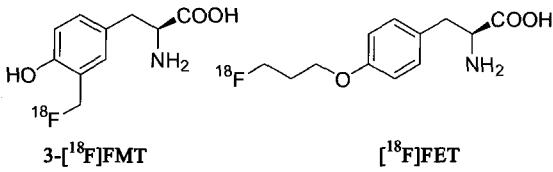


[C-11]Leucine



[C-11]Methionine

다음과 같은 추적자를 이용하면 일반적으로 성인의 뇌에서의 단백질 합성 비율이 낮고, 정상조직에는 섭취가 낮기 때문에 특별히 뇌 종양 영상 진단 시 유용하다. 그리고 다른 아미노산중 뇌 섭취가 특히 높고 F-18를 페닐고리의 C2 혹은 C3에 도입한 (2- 혹은 (3-[¹⁸F]fluoromethyl)-L-tyrosine ([¹⁸F]FMT)과 알킬 ether 형인 O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([¹⁸F]FET)이 개발되었다.^{46,47)} 다음 두 가지 추적자 중 [¹⁸F]FET가 보다 높은 수율과 빠른 종양섭취를 보이고 게다가 주변 조직의 섭취율이 적어 뇌종양 영상에 좋은 방사성의약품이 되리라 기대되어진다.



6. 뉴클레오사이드

뇌 종양의 세포증식을 영상화 하기 위해 [¹¹C]thymidine 또는 5-methyl-1-(2'-deoxy-2- fluoro-beta-D-ribofuranosyl)uracil ([¹¹C]FMAU)같은 thymidine 유도체들이 표지 되었다.^{48,50} 위 추적자는 체내 이화작용에 대한 제한을 받아서 뇌 종양 연구에 한계를 가졌고 다른 thymidine 유도체중 3'-deoxy-3'- [¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT)이 개발되었다. [¹⁸F]FLT는 체내에서 thymidine kinase-1에 의해 인산화 후에 FDG 같이 세포 내에 포집되는데, DNA 합성이 증가되는 뇌 종양부위에서 섭취가 크고 체내 분해도 적어서 좋은 추적자로 각광 받고 있고 현재 국내 몇 곳에서 [¹⁸F]FLT를 이용한 연구가 활발히 진행되고 있다.^{51,55)}

다음과 같은 추적자는 빠르게 세포증식에 관여하는 특성으로 인해 뇌종양을 추적, 진행과정에 대한 정보를 얻는데 유용하다.

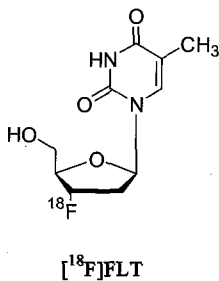
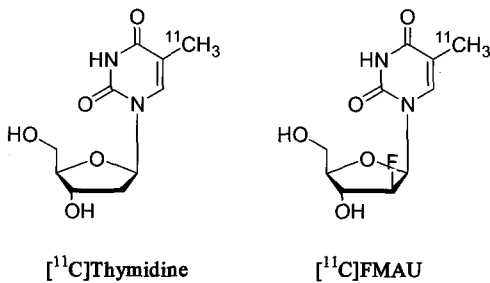


Table 1. Radioligands for Neuropsychiatric Disorders.

Radioligand	Disorder
[^{99m} Tc]HMPAO, [¹²³ I]IMP, [^{99m} Tc]ECD, H ₂ ¹⁵ O, ¹¹ C-or ¹⁵ O-butanol, [¹⁸ F]FCH ₃	Brain blood flow
[¹⁸ F]FDG	Brain glucose metabolism
Dopamine D ₂ receptors (striatum): [¹²³ I]IBZM, [¹²³ I]iodobenzamide	Schizophrenia, Tourette syndrome, Parkinson's disease, substance abuse
Monoamine transporters (dopamine: striatum; serotonin: midbrain, thalamus): [¹²³ I]β-CIT, [¹²³ I]IPT, [¹²³ I]FPCIT, [¹⁸ F]FPCIT,	Parkinson's disease, depression, ADHD, substance abuse, Tourette syndrome
Muscarinic acetylcholine receptors (cortex, striatum, thalamus, pons); [¹²³ I]QNB	Alzheimer's disease, Pick's disease, other dementias, Schizophrenia
Benzodiazepine receptor (epileptogenic foci); [¹¹ C]flumazenil, [¹²³ I]iomazenil	Epilepsy
Nicotinic acetylcholine receptors (thalamus, cortex, striatum); [¹²³ I]5-IA, 6-[¹⁸ F]A-85380	substance abuse, Schizophrenia
Amino acid: [¹¹ C]leucine, [¹¹ C]methionine, [¹⁸ F]FMT, [¹⁸ F]FET	brain tumor
Nucleoside: [¹¹ C]thymidine, [¹¹ C]FMAU, [¹⁸ F]FLT	brain tumor

요약 및 앞으로의 전망

뇌영상 및 신경정신학적 질병에 관련되어 사용되는 방사성추적자는 Table 1에 정리를 하였다. 도파민의 수용체 및 운반체의 영상에 대한 지속적인 연구 덕분에 도파민에 대한 이해에 많은 진전이 있었으며 그 뒤로 한 동안 세로토닌에 대한 연구가 활

발히 진행되었다. 그러나 최근에서는 뇌영상의 모든 분야에서 새로운 방사성추적자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 그에 따라서 새로운 방사성추적자들이 개발되고 있다.

현 단계에서는 새로운 진단용 방사성추적자 개발도 벽찬 현실이지만, 이들의 출현은 정확한 진단을 제공함은 물론이고 이로 인하여 치료제 개발을 유도하여 줄 것이다. 더불어 초기상태의 진단가능성은 초기상태에서 병의 진행을 억제하여 병의 발병을 저해시키거나 혹은 치료할 수 있다는 큰 장점이 있다. 각 신경전달물질의 수용체 및 운반체의 농도를 아는 것이 매우 중요한 연구중의 하나이다. 각각의 수용체들도 아형들이 있어 선택성을 갖는 방사성추적자들의 개발은 끊임없이 요구되고 있다. 이에 따라 선택성 결합을 요구하는 리간드가 필요로 하는데 농도가 낮을수록 더 높은 결합력과 선택성을 가져야 한다. 핵의학분야에서 핵의학 영상기술이나 다른 물리화학적 발전에 비하여 화학적인 리간드의 개발은 매우 늦다. 사이클로트론의 발전으로 인한 양성자를 방출하는 원자의 대량 조달 및 새로운 표지화학의 방법들의 개발에 따라 점점 많은 리간드들이 합성될 것으로 예상된다. 새로운 리간드들은 신경전달시스템에 새로운 지식을 줄 것이며, 수용체 및 운반체에 대한 유전적인 영향에 대한 정보도 줄 것이다. 선택적인 단백질의 농도를 측정할 수 있는 리간드들 뿐만이 아니라 뇌양세포와 정상세포를 구별할 수 있는 우수한 방사성추적자들이 쏟아져 나오길 기대하여 본다.

참 고 문 헌

1. Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, et al. Labeled 2-deoxy-2-glucose analogs. ¹⁸F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ¹⁴C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Labelled Cpd Radiopharma* 1978;14:178-183.
2. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al. The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anaesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28:897-916.
3. Diksic M, Nagahiro S, Sourkes TL, Yamamoto YL. A new method to measure brain serotonin synthesis in vivo. I. Theory and basic data for a biological model. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1990;9:1-12.
4. Madras BK, Sourkes TL. Metabolism of α-methyltryptophan. *Biochem Pharmacol* 1965;14:1499-1506.
5. Celsis P, Goldman T, Henriksen L, Lassen NA. A method of calculation regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. *J Comput Assist Tomogr* 1981;5:641-645.
6. Marengo S, Coppola R, Daniel DG, Zigun JR, Weinberger DR. Regional cerebral blood flow during the Wisconsin Card Sorting Test in normal subjects studied by xenon-133 dynamic SPECT: Comparison of absolute values, percent distribution values, and covariance analysis. *Psychiatry Res* 1993;50:177-192.
7. Thomas P, Vaiva G, Maron M, Baux P, Notardonato L, Dutoit D, Steinling M, Goudemand M. Major depression and SPECT brain imaging with HMPAO-^{99m}Tc: pre and during treatment assessments, *European Neuropsychopharmacology* 1994;4:309.
8. Susskind H, Weber DA, Ivanovic M, Wong CT, DeHaan CE, Gavin PR. Quantitative ¹²³I IMP and ^{99m}Tc HMPAO imaging in the dog following cocaine administration. *Nucl Med Biol* 1996;23:343-352.
9. Vanbilloen HP, Cleynhens BJ, Verbruggen AM. Importance of the two ester functions for the brain retention of ^{99m}Tc-labelled ethylene dicysteine diethyl ester (^{99m}Tc-ECD) *Nucl Med Biol* 1998;25:569-575.
10. Baron JC, Frackowiak R, Herholz K, Jones T, Lammertsma AA, Mazoyer B, Weinhard K. Use of PET methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease *J Cereb Blood Flow Metabol* 1989;9:723-741.
11. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987;22:487-497.

12. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Hawkins RA. The effect of normal aging on patterns of local cerebral glucose utilization. *Ann Neurol* 1984;15:S133-137.
13. Henry TR, Chugani HT, Abou-Khalil BW, et al. Positron emission tomography, in: Engel Jr. J. (Ed.) Surgical treatment of the epilepsies. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993a. pp. 211-243.
14. Huang SC, Yu DC, Barrio JR, Grafton S, Melega WP, Hoffman JM, et al. Kinetics and modeling of L-6-[¹⁸F]fluoro-DOPA in human positron emission tomographic studies. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1991;11:898-913.
15. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Ruth TJ, Holden JE, Snow BJ. Reproducibility and discrimination ability of fluorine-18-6-fluoro-L-dopa PET in parkinson's disease. *J Nucl Med* 1996;37:421-426.
16. Tedroff J, Aquilonius SM, Hartvig P, Bredberg E, Bjurling P, Langstrom B. Cerebral uptake and utilization of therapeutic [β -¹¹C]-L-DOPA in parkinson's disease measured by positron emission tomography. relations to motor response. *Acta Neurol Scand* 1992;85:95-102.
17. Muzik O, Chugani DC, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. Analysis of [C-11]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1997;17: 659-669.
18. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997;94:5308-5313.
19. Chugani DC, Muzik O, Chakraborty PK, Mangner TJ, Chugani HT. Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan. *Synapse* 1998;28:33-43.
20. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentothalamo-cortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997;14:666-669.
21. Chugani DC, da Silva EA, Muzik O, Chakraborty PK, Mangner TJ, Chugani HT. Abnormal serotonin synthesis in epileptic foci of children: an in vivo study with alpha[C-11]methyl-tryptophan and positron emission tomography. *Epilepsia* 1997;38:45.
22. Jones DW, Gorey JG, Sajicek K, Das S, Urbina RA, Lee KS, Heins A, Knable MB, Higley JD, Weinberger DR, Linnoila M. Depletion-restoration studies reveal the impact of endogenous dopamine and serotonin on [I-123] β -CIT SPECT imaging in primate brain. *J Nucl Med* 1998;39:42.
23. Innis R, Baldwin R, Sybiraska E, Zea Y, Laruelle M, Al-Tikriti M, et al. Single photon emission computed tomography imaging of monoamine reuptake sites in primate brain with [¹²³I]CIT. *Eur J Pharmacol* 1991;200:369-370.
24. Shaya EK, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA, Carroll FI, Wagner Jr. HN, et al. In vivo imaging of dopamine reuptake sites in the primate brain using single photon emission computed tomography (SPECT) and iodine-123 labeled RTI-55. *Synapse* 1992;10:169-172.
25. Neumeyer JL, Wang S, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, et al. [¹²³I]-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane: high-affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *J Med Chem* 1991;34: 3144-3146.
26. Wong DF, Wagner HN, Dannals RF, et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptor measured by positron emission tomography in the living human brain. *Science* 1984;226:1393-1396.
27. Farde L, Ehrin E, Eriksson L, et al. Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:3863-3867.
28. Knable MB, Jones DW, Coppola R, Hyde TM, Lee KS, Gorey J, Weinberger DR. Lateralized differences in iodine-123-IBZM uptake in the basal ganglia in asymamertic Parkinson's disease. *J Nul Med* 1995;36:1216-1225.
29. Welch MJ, Katzenellenbogen JA, Mathias CJ, Brodack JW, Carlson KE, Chi DY, et al. N-(3-[¹⁸F]Fluoroalkyl)-spiperone: the preferred 18F-labeled spiperone analog for positron emission

- tomographic studies of the dopamine receptor. *Nucl Med Biol* 1988;15:83-97.
30. Chi DY. Radioligands for imaging dopamine and serotonin receptors and transporters. *Korean J Nucl Med* 2000;34:159-168.
 31. Henry TR, Frey KA, Sackellares JC, Gilman S, Koeppe RA, Brunberg JA, et al. In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:1998-2006.
 32. Savic I, Persson A, Roland P, Pauli S, Sedvall G, Widen L. In vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* 1988;2:863-866.
 33. Goethals I, Van De Wiele C, Boon P, Dierckx R. Is central benzodiazepine receptor imaging useful for the identification of epileptogenic foci in localization-related epilepsies? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:325-328.
 34. Borbely K. Functional imaging (PET and SPECT) in epilepsy. *Orv Hetil* 2001;142:2405-2414.
 35. Zeeberg BR, Boulay SF, Gitler MS, Sood VK, Reba RC. Correction of the stereochemical assignment of the benzylic acid center in (R)-(-)-3-quinuclidinyl (S)-(+)-4-iodobenzilate [(R,S)-4-IQNB] *Appl Radiat Isot* 1997;48:463-467.
 36. Weinberger DR, Mann U, Gibson RE, Coppola R, Jones DW, Braun AR, Berman KF, Sunderland T, Reba RC, Chase TN. Cerebral muscarinic receptors in primary degenerative dementia as evaluated by SPECT with iodine-123-labeled QNB. *Adv Neurol* 1990;51:147-150.
 37. Weinberger DR, Jones D, Reba RC, Mann U, Coppola R, Gibson R, Gorey J, Braun A, Chase TN. A comparison of FDG PET and IQNB SPECT in normal subjects and in patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:239-248.
 38. Lee KS, He XS, Jones DW, Coppola R, Gorey JG, Knable MB, deCosta BR, Rice KC, Weinberger DR. An improved method for rapid and efficient radioiodination of iodine-123-IQNB. *J Nucl Med* 1996;37:2021-2024.
 39. Lee J, Paik CH, Kiesewetter DO, Park SG, Eckelman WC. Evaluation of stereoisomers of 4-fluoroalkyl analogues of 3-quinuclidinyl benzilate in in vivo competition studies for the M1, M2, and M3 muscarinic receptor subtypes in brain. *Nucl Med Biol* 1995;22:773-781.
 40. Eckelman WC, Reba RC, Rzeszotarski WJ, Gibson RE, Hill T, Holman BL, Budinger T, Conklin JJ, Eng R, Grissom MP. External imaging of cerebral muscarinic acetylcholine receptors. *Science* 1984;223:291-293.
 41. Eckelman WC, Eng R, Rzeszotarski WJ, Gibson RE, Francis B, Reba RC. Use of 3-quinuclidinyl 4-iodobenzilate as a receptor binding radiotracer. *J Nucl Med* 1985;26:637-642.
 42. Musachio JL, Scheffel U, Finley PA., Zhan Y, Mochizuki T, Wagner HN Jr, Dannals RF. 5-[I-123/125]iodo-3-(2(S)-azetidylmethoxy)pyridine, a radioiodinated analog of A-85380 for in vivo studies of central nicotinic acetylcholine receptors. *Life Sciences* 1998;62:PL351-357.
 43. Ding YS, Liu N, Wang T, Marecek J, Garza V, Ojima I, Fowler JS. Synthesis and evaluation of 6-[¹⁸F]fluoro-3-(2(S)-azetidylmethoxy)pyridine as a PET tracer for nicotinic acetylcholine receptors *Nucl Med Biol* 2000;27:381-389.
 44. Smith QR, Momma S, Aoyagi M, Rapoport SI. Kinetics of neutral amino acid transport across the blood-brain barrier. *J Neurochem* 1987;49:1651-1658.
 45. Hawkins RA, Huang SC, Barrio JR, Keen RE, Feng D, Mazziotta JC, Phelps ME. Estimation of local cerebral protein synthesis rates with L-[1-¹¹C]leucine and PET: methods, model, and results in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1989;9:446-460.
 46. Tomiyoshi K, Amed K, Muhammad S, Higuchi T, Inoue T, Endo K, Yang D. Synthesis of isomers of ¹⁸F-labelled amino acid radiopharmaceutical: position 2- and 3-L-[¹⁸F]-alpha-methyltyrosine using a separation and purification system. *Nucl Med Commun* 1997;18:169-175.
 47. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P,

- Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999;40:205-212.
48. Shields AF, Grierson JR, Kozawa SM, Zheng M. Development of labeled thymidine analogs for imaging tumor proliferation. *Nucl Med Biol* 1996;23:17-22.
49. Shields AF, Mankoff DA, Link JM, Graham MM, Eary JF, Kozawa SM, et al. Carbon-11-thymidine and FDG to measure therapy response. *J Nucl Med* 1998;39:1757-1762.
50. Shields AF, Mankoff D, Graham MM, Zheng M, Kozawa SM, Link JM, Krohn KA. Analysis of 2-carbon-11-thymidine blood metabolites in PET imaging. *J Nucl Med* 1996;37:290-296.
51. Yun M, Oh SJ, Ha H-J, Ryu JS, Moon DH. High radiochemical yield synthesis of 3-deoxy-3-[¹⁸F]fluorothymidine using (5-O-dimethoxytrityl-2-deoxy-3-O-nosyl-β-D-threo-pentofuranosyl)thymine and its 3-N-BOC-protected analogue as a labeling precursor. *Nucl Med Biol* 2003;30:in print.
52. Rasey JS, Grierson JR, Wiens LW, Kolb PD, Schwartz JL. Validation of FLT uptake as a measure of thymidine kinase-1 activity in A549 carcinoma cells. *J Nucl Med* 2002;43:1210-1217.
53. Grierson JR, Shields AF. Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine: [¹⁸F]FLT for imaging of cellular proliferation in vivo. *Nucl Med Biol* 2000;27:143-156.
54. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography *Nat Med* 1998;4:1334-1336.
55. Grierson JR, Shields AF, Eary JF. Development of radiosynthesis for 3'-deoxy-3'-[F-18]fluoronucleosides. *J Labelled Cpd Radiopharma* 1997;40:60-62.
-