

## 이상운동질환에서의 도파민 신경계 영상

서울대학교 의과대학 핵의학교실  
김유경 · 김상은

### Imaging of Dopaminergic System in Movement Disorders

Yu Kyeong Kim, M.D., Ph.D. and Sang Eun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder that is mainly caused by dopaminergic neuron loss in the substantia nigra. Several radiopharmaceuticals have been developed to evaluate the integrity of dopaminergic neuronal system. In vivo PET and SPECT imaging of presynaptic dopamine imaging are already applied to Parkinson's disease and other parkinsonism, and can demonstrate the dopaminergic dysfunction. This review summarized the use of the presynaptic dopaminergic imaging in PD as biomarkers in evaluation of disease progression as well as in diagnosis of PD. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(2):132-140)

**Key Words** : Parkinson's disease, dopaminergic system, biomarker

## 서 론

신경퇴행성 질환에서 최근에는 바이오마커(biomarker)라는 용어를 종종 사용한다. 바이오마커란 정상 또는 병리적인 생물학적 과정, 그리고 치료에 대한 약물학적 반응을 나타내어 질병의 진단과 진행정도를 객관적으로 평가할 수 있는 도구를 말한다.<sup>1)</sup> 파킨슨병은 복측중뇌의 흑질(substantia nigra)에 있는 도파민 뉴우런의 소실과 선조체에 존재하는 도파민 뉴우런의 신경말단의 소실을 병리특징으로 하는 중추신경계의 퇴행성 운동질환으로 흑질내 뉴우런의 소실이 많으면 많을수록 선조체내 도파민 농도가 낮고, 파킨슨 증상은 심하게 나타난다.<sup>2)</sup> 따라서 파킨슨병에서 도파민 신경계의 병리를 영상화 할 수 있는 PET 또는 SPECT영상은 파킨슨병의 바이오마커로 이용될 수 있는데, 도파민 신경계 영상은 방사성 의약품에 따라서 도파민 또는 모노아민 뉴우런의 말단에서 도파민 뉴우런의 서로 다른 기능을 평가하며 이들의 섭취정도는 파킨슨병에서 흑질-선조체 도파민 신경계의

퇴행을 반영한다. 본 논문에서는 파킨슨병 및 파킨슨증에서 진단과 질병진행의 바이오마커로 생각되는 도파민신경계 영상에 사용되는 방사성 추적자에 대하여 간략히 설명하고, 이들의 임상적 이용을 소개하고자 한다.

## 도파민 신경계 영상을 위한 방사성 추적자

지금까지 도파민 신경계 영상을 위한 많은 PET/SPECT용 방사성 의약품이 개발되었다. 이러한 방사성 의약품은 시냅스전 도파민 뉴우런의 서로 다른 측면을 타겟으로 하여 기능을 평가하거나, 도파민수용체 영상을 통하여 시냅스후 뉴우런으로의 도파민 신경전달을 평가할 수 있는데, 이 중 도파민 합성 및 저장 기능을 타겟으로 하는 [<sup>18</sup>F]-DOPA, 시냅스전 뉴우런 말단의 시냅스 소포(synaptic vesicle)에서 소포막운반체(vesicular transporter)에 결합하는 [<sup>11</sup>C]-DTBZ와 도파민운반체(dopamine transporter; DAT)영상을 위한 [<sup>123</sup>I]-beta-CIT, [<sup>123</sup>I]-FP-CIT 등이 파킨슨병 및 기타 퇴행성 운동장애의 진단에 주로 사용되는 시냅스전 도파민 뉴우런의 기능평가를 하는 방사성 의약품을 중심으로 알아보기로 하겠다.

### 1. L-6-<sup>18</sup>F-Fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanine ([<sup>18</sup>F]-DOPA, FDOPA)

FDOPA는 도파민 뉴우런 말단에서 도파의 섭취와 도파민으로의 전환을 반영하는 방사성 추적자이다. 체내로 들어

• Received: 2007. 4. 14. • Accepted: 2007. 4. 19.

• Address for reprints: Sang Eun Kim, M.D., Ph.D. Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, #300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea  
Tel: 82-31-787-7671, Fax: 82-31-787-4018  
E-mail: kse@snu.ac.kr

\* 이 논문은 2006년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(M1062000002-06N2000-00210, M1064400006-06N4400-00610).

간 FDOPA는 중성펩티드운반체(large neutral amino acid transporter)에 의하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier; BBB)을 통과하여 뇌조직으로 들어가며 이 과정은 능동수송에 의존한다. 도파민 뉴우런에서 FDOPA는 방향족아미노산 탈탄산효소(aromatic amino acid decarboxylase; AADC)에 의하여 [<sup>18</sup>F]-도파민([<sup>18</sup>F]-DA)으로 전환되는데 이 과정은 도파민 뉴우런 및 노어에피네프린 뉴우런에서 도파민을 생산하는 속도제한단계(rate-limiting step)으로 생각된다. [<sup>18</sup>F]-DA으로 전환된 후 내인성 도파민과 마찬가지로 카테콜-O-메틸트랜스퍼레이스(catechol-O-methyltransferase, COMT) 또는 모노아민산화효소(monoamine oxidase; MAO)에 의하여 대사되나 이들 대사산물은 아주 느리게 뇌조직에서 제거된다. 따라서, FDOPA는 정맥주사 후 AADC가 높은 뇌조직에 지속적으로 축적되는 소견을 보인다.

MPTP 처치한 원숭이 실험에서 FDOPA의 섭취상수(influx constant:Ki)는 선조체내 도파민농도와 흑질내의 도파민 뉴우런의 수, 도파민 합성효소의 양과 좋은 상관을 나타내었다.<sup>3)</sup> 파킨슨병 외에 다른 퇴행성 운동질환에서도 비슷한 상관관계를 보였는데 파킨슨병, 진행성핵상마비, 근위축성측삭경화증 등에서 FDOPA의 섭취는 흑질내 도파민 뉴우런의 농도가 일치하였다.<sup>4)</sup> 그러나, FDOPA의 섭취는 완전히 파킨슨병의 질병 진행과 직선적인 것은 아니다. FDOPA의 선조체내 섭취는 AADC의 활성도와 AADC에 의해 전환된 [<sup>18</sup>F]-DA의 저장에 의하여 결정되는데, AADC는 도파민 뉴우런에만 국한된 효소가 아니라 카테콜아민과 세로토닌의 합성에도 관여하는 비특이적 효소이다. 미상핵과 피각에서의 모노아민의 분포는 약 10~12%가 도파민 이외의 세로토닌이나 노어아드레날린으로 생각되며, 이들 모노아민 뉴우런에 의하여 섭취된 FDOPA가 영상에 영향을 줄 수 있다. 또한, 파킨슨병 초기의 도파민 뉴우런의 기능성 보상 작용에 의한 도파민 뉴우런내의 AADC활성도의 증가가 FDOPA섭취와 도파민 뉴우런의 감소와의 비직선성에 기여한다.<sup>5,6)</sup>

## 2. [<sup>11</sup>C]-dihydropyridazine ([<sup>11</sup>C]-DTBZ, DTBZ)

소포 모노아민운반체(vesicular monoamine transporter type2, VMAT2)는 도파민 뉴우런 말단의 시냅스 소포(synaptic vesicle)의 소포막에 존재하며 새로 합성되거나 시냅스에서 재흡수된 도파민과 다른 모노아민을 소포내로 이동시킨다. DTBZ는 VMAT2에 대한 강력한 길항제로 [<sup>11</sup>C]표지된 DTBZ를 이용하여 선조체내의 모노아민 뉴우런 말단의 VMAT2의 농도를 측정할 수 있다. VMAT2는 모든 종류의 모노아민 뉴우런 말단에 존재하며 모노아민의 이동

에 관여하지만 실제적으로 선조체내의 모노아민 뉴우런의 세포말단은 95% 이상이 도파민 뉴우런으로 DTBZ의 선조체 결합은 도파민 뉴우런의 기능을 반영한다고 할 수 있겠다. 선조체내 VMAT2의 농도는 흑질에서 기능적 도파민 뉴우런의 수와 직선적인 관계를 보인다. 도파민 뉴우런 말단의 AADC나<sup>7,8)</sup> DAT가 약물치료에 의해 조절되는 반면에 VMAT2는 도파민 또는 콜린성 약물치료에 의한 보상조절은 없다.<sup>9-11)</sup> 따라서, DTBZ를 이용하여 VMAT2를 정량화하는 것이 도파민 뉴우런의 기능을 평가하는데 가장 이상적이라 할 수 있겠다. 그러나 [<sup>11</sup>C] 표지가 필요하다는 데서 임상 사용의 제한점이 되고 있어 아직까지 사용에 한계가 있다.

## 3. 도파민운반체(dopamine transporter, DAT) 영상용 방사성 의약품

도파민운반체(DAT)는 시냅스절에서 도파민을 시냅스전 뉴우런으로 다시 재흡수를 매개한다. 초기의 도파민운반체 영상은 코카인(cocaine)이나 메틸페니디트(methylphenidate) 등 기존의 알려진 도파민운반체 길항제에 [<sup>11</sup>C]또는 [<sup>18</sup>F]를 표지하여 영상을 획득하였다. 그러나 이들은 잘 알려진 중독성이 있는 신경자극제로 약물에 의한 도파민농도의 증가와 뇌조직에서의 동력학이 너무 빠르고 신호대잡음비가 크지 못해 임상에서 이용되지는 못하였다. 이후 코카인이나 메틸페니디트와 같은 트로판(tropane)계열의 화합물에 [<sup>11</sup>C]/[<sup>18</sup>F] 표지 도파민운반체 방사성의약품들이 개발되었다.<sup>12-14)</sup> 이 중 [<sup>123</sup>I]-beta-CITCT가 많은 임상 연구에서 사용되었고,<sup>13-16)</sup> [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT<sup>17-19)</sup>와 [<sup>11</sup>C]-CFT PET<sup>20,21)</sup>의 이용이 가장 빈번하다. 그러나 PET용 방사성의약품이나 [<sup>123</sup>I]이 사이클로트론에서 생산을 필요로 하여 임상에서의 접근성의 한계가 되고 있다. 최근에는 체너레이터에서 생산되는 [<sup>99m</sup>Tc]로 표지된 TRODAT-1이 개발되었으며 일부국가에서는 Kit화되어 쉽게 사용할 수 있게 되었다.<sup>22,23)</sup>

이러한 대부분의 DAT 영상용 방사성 의약품들은 DAT뿐만 아니라 세로토닌 운반체에 대하여도 결합력을 가지고 있으며 노어에피네프린 운반체에도 일부의 결합력을 가지며, 방사성 의약품에 따라서 DAT에 서로 다른 결합 친화도를 보인다.(Table 1)

## 도파민 신경계 영상을 이용한 파킨슨병/파킨슨증의 진단

도파민 신경계 영상은 조기 파킨슨병 진단율을 크게 향상

Table 1. Characteristics of several radiopharmaceuticals for dopamine transporter imaging.<sup>62-69)</sup>

Tracer	affinity to DAT (nM)	affinity to SERT (nM)	DAT/SERT	time to peak striatal uptake	specific binding
<sup>11</sup> C (-)-cocaine	315 (Ki)	580 (Ki)		4-7 min	1.4 ~1.7
<sup>11</sup> C D-threo-methylphenidate	12 (Ki)			7-15 min	2~3
<sup>11</sup> C/ <sup>18</sup> F CFT (WIN35,428)	14.7 (Ki)	184 (Ki)	12	225 min	4.2~4.9
<sup>123</sup> I beta-CIT (RTI-55)	1.4 (Ki)	2.4 (Ki)	1.7	3-4 hr	~9
<sup>123</sup> I FP-CIT	3.5 (Ki)	9.7 (Ki)	2.8	30 min	4-6
<sup>123</sup> I FE-CIT	4.0 (Ki)	14.4(Ki)	3.6	30 min	4-6
<sup>11</sup> C/ <sup>123</sup> I Alitriptane (IACFT)	6.8 (Ki)		25	10-15 min	~6
<sup>123</sup> I IPT	0.2 (Kd)		7	<10 min	7~17
<sup>11</sup> C/ <sup>123</sup> I PE2I (RTI-32)	17 (Ki)		highly selective to DAT	~70 min	8-10
<sup>99m</sup> Tc TRODAT-1	14.1(Ki)		26.1	180-240 min	~2

DAT; dopamine transporter  
 SERT; serotonin transporter  
 CFT; (-)-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-fluorophenyl)tropane  
 beta-CIT; 2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4'-iodophenyl)tropane  
 FP-CIT; N-(3-fluoropropyl)-2ss-carbomethoxy-3ss-(4-iodophenyl)nortropane  
 FE-CIT; ioflupane  
 Alitriptane; 2beta-carbomethoxy-3beta-(4-fluorophenyl)-N-(1-iodoprop-1-en-3-yl)nortropane  
 IPT; N-(3'-iodopropen-2'-yl)-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-chlorophenyl) tropane  
 PE2I; N-(3-iodoprop-2 E-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-methylphenyl)nortropane  
 TRODAT-1; 2-((2-((3-(4-chloro-phenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)methyl)(2-mercaptoethyl)amino)ethyl)amino)ethanethiolato(3))-oxo-(1R-(exo-exo))

시켰다. 뿐만 아니라 영상을 통하여 질병진행의 기초적인 병태생리를 이해하는 데에도 많은 도움을 주고 있다. 질병의 초기에 진단하기 위해서는 예민한 검사가 필요하다. 파킨슨 병에서 도파민 신경계 영상의 이상 정도는 방사성 의약품의 종류에 따라서 차이를 보이는데, 이는 검사 방법 및 분석 방법의 차이와 대상 환자의 차이 등 다양한 원인이 있겠으나 무엇보다도 방사성 의약품이 타겟하는 도파민 뉴우런의 기능이 파킨슨병에서 부분적으로 남아있는 도파민 뉴우런에서 서로 다르게 조절되는 것이 원인이 될 수 있겠다. MTPT 병변 실험 동물이나 파킨슨병 환자에서 FDOPA의 섭취 감소보다 DAT 감소가 더 심하게 관찰되며, VMAT2의 감소는 FDOPA보다는 심하게, 그러나 DAT 감소보다는 덜한 것으로 보인다.<sup>5,24)</sup>

파킨슨병 질병초기에 시냅스내 도파민의 농도를 증가시키기 위하여 신경말단에서의 도파민의 합성과 분비는 증가하고(AADC의 상향조절), 시냅스질 내로 분비된 도파민의 비활성화는 감소시키는(DAT의 하향조절) 도파민 뉴우런의 기능적 보상작용이 있다.<sup>24,25)</sup> 따라서, 질병초기 선조체내의 FDOPA의 섭취를 오히려 증가시킬 수 있으며,<sup>6)</sup> 많은 경우에서 FDOPA의 섭취가 정상범위가 겹쳐질 수도 있다. 반면에 DAT의 하향조절의 보상성변화로 DAT 영상에서의 선조체 섭취가 질병의 진행보다 오히려 더 큰 범위로 감소할 수 있다.<sup>5,25)</sup> 이러한 관점에서 볼 때 FDOPA는 덜 예민한 검사가 되며, DAT영상 또는 DTBZ영상이 파킨슨병의 조기 진단에 있어 보다 우수한 방법이라고 할 수 있겠다.

지금까지 파킨슨병의 진단에 있어 DAT영상이 가장 많이 사용되고 있으며, 이 중 beta-CIT로 진단적 성능평가를 연구한 대부분의 논문에서 95%이상의 진단예민도와 83~100%의 진단특이도의 우수한 진단성능을 보고하였다. beta-CIT SPECT를 이용한 다기관연구에서 파킨슨병을 본태성진전 및 진행성핵상마비와 구분해 내는 데 있어 진단예민도 98%, 특이도 83%의 우수한 성적이 보고되었다.<sup>14)</sup> 또한, 파킨슨병이 의심되는 35명의 환자를 대상으로 6개월 임상추적 검사를 통해 확진한 결과를 바탕으로 [<sup>123</sup>I] b-CIT의 진단능은 예민도 92%, 특이도 100%로 처음 진단 당시 임상진단에 의한 것보다(예민도 92%, 특이도 30%)로 파킨슨병을 진단하는데 보다 우수하였다.<sup>15)</sup> 또한, DAT의 선조체내 섭취는 파킨슨병의 진단뿐만 아니라 임상증상의 경중과 좋은 상관 관계를 보인다. 13명의 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구<sup>16)</sup>에서 파킨슨 증상(Unified Parkinsons Disease Rating Scale, UPDRS)과 beta-CIT 섭취정도가 잘 일치하는 것을 보여주었고, 진단당시 선조체내 DAT의 감소가 35~75%로 Hoehn-Yahr (H&Y) stage와도 잘 일치하였다. 또한, 이 연구에서는 29명의 반파킨슨증환자에서 임상증상이 나타나지 않은 반대편 선조체에서도 이미 30%정도의 DAT의 감소가 있어 전임상적 진단이 가능성을 제시하였다. Seibyl 등<sup>13)</sup>의 연구에서도 파킨슨병의 UDPRS 점수가 증상의 반대편 및 동측의 선조체내 beta-CIT 섭취감소와 모두 상관관계를 나타내었다. beta-CIT 뿐만아니라 약물동력학면에서 유리하다도 판단되는 FP-CIT 역시 비슷한 진단성능을 나타

Table 2. Annual reduction of presynaptic dopaminergic function in normal aging and Parkinson's disease

references	subjects/ study interval	radiotracer (parameters)	annual reduction rat	
Vigerhoerts, et al <sup>37)</sup>	16 PD, 10 HC (7 yr)	FDOPA (St-Occ/Occ ratio)	1.7%/yr	0.3%/yr
Morrish, et al <sup>33)</sup>	10 PD, 10 HC (5.9 yr)	FDOPA (KI)	12.5%/yr	no change
Nurmi, et al <sup>22)</sup>	8 PD/ 7 HC (2 yr)	<sup>18</sup> F)-CFT (Region-cbl/cbl ratio)	13.1%/yr(pu) 12.5%/yr (ca)	2.1%/yr (pu) 2.9%/yr (cau)
Nurmi, et al <sup>40)</sup>	21 PD, 8 HC (5 yr)	FDOPA (KI)	8.3%/yr (ant.pu) 10.3%/yr (post.pu) 5.9%/yr (cau)	no change
Van Dyck, et al <sup>41)</sup>	126 HC (18~88 yr old)*	<sup>123</sup> I)beta-CIT (V3')	not evaluated	0.65%/yr (pu) 0.68%/yr (cau)
Marek, et al <sup>42)</sup>	32 PD, 24 HC (1-4 yr)	<sup>123</sup> I)beta-CIT (St-Occ/Occ ratio)	11.2%/yr (st)	0.8%/yr (st)
Pirker, et al <sup>43)</sup>	21 PD (1-5 yr)	<sup>123</sup> I)beta-CIT (Region-cbl/cbl ratio)	5.6~7.5%/yr (st)	not evaluated
Bohnen, et al <sup>70)</sup>	31 PD, 75 HC (20-79 yrs)*	<sup>11</sup> C)DTBZ	not evaluated	0.5%/yr

\*as a cross-sectional study

낸다. 파킨슨병과 본태성진전을 감별하는데 95% 예민도와 93%의 특이도를 나타내었다.<sup>17)</sup> 또한, 선조체내 FP-CIT의 섭취와 발병기간 및 파킨슨병에서의 서동증과 좋은 상관관계를 보였다.<sup>18-19)</sup>

[<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1은 다른 DAT영상에 비하여 신호대 잡음비가 낮으나 [<sup>99m</sup>Tc]으로 표지가능하다는 장점이 있다. 최근, TRODAT을 이용한 조기파킨슨병의 진단과 질병에 대한 평가가 보고되고 있다. 38명의 환자를 대상으로 첫 임상연구에서 진단예민도 79%, 특이도 92%로 정상과 파킨슨병을 감별하였고, 증상 반대측 피각내 TRODAT의 특이 결합이 H&Ystage에 따른 질병의 경중과 비례하여 감소하였고(H&Y: 1.02, H&Y2: 0.73, p<0.01), 정상과 비교하여 증상의 동측의 피각에서도 TRODAT의 섭취가 감소하였으며(1.49 vs 1.81, p<0.01) 피각의 뒤쪽으로 갈 수록 그 차이가 현저하였다.<sup>26)</sup> 같은 그룹에서 188명의 대규모 연구에서 TRODAT의 진단성능은 더 높게 나타났으며(예민도 98%, 특이도 86%), 판독자간의 일치도(kappa=0.85)도 우수하였다.<sup>27)</sup> 또한, 96명의 조기 파킨슨병환자를 대상으로 FP-CIT 영상과 비교한 단면조사연구에서는 FP-CIT와 TRODAT의 진단 예민도/특이도가 각각 95%/86%, 92%/72%로 FP-CIT와 비슷한 수준의 진단능을 보였으며,<sup>28)</sup> FDOPA와 비교한 연구에서도 비슷한 결과를 얻었다.<sup>29)</sup>

그 외에 다른 DAT영상용 방사성 의약품의 성능평가는

아직 제한적이다. [<sup>18</sup>F]-beta-CFT가 파킨슨증에서 도파민 뉴우런 장애를 평가하는 예민한 도구로 질병의 평가와 환자의 추적검사에 사용되었으며,<sup>21)</sup> [<sup>123</sup>I]IPT를 이용하여 전임상단계의 파킨슨병에서 선조체내 DAT의 감소를 평가하였다.<sup>30)</sup>

지금까지의 데이터들은 선조체내 DAT감소가 정상 또는 본태성진전 환자들로부터 파킨슨병을 진단하는데 있어서는 비록 민감한 검사이지만 DAT감소 자체만으로 파킨슨병과 다른 퇴행성운동장애를 감별해 내는 데에 있어서는 제한이 있었다. 임상에서는 도파치료에 반응이 좋은 파킨슨병과 그렇지 못한 다른 파킨슨증을 감별하는 것이 중요한데, 임상에서 경험있는 신경과 의사라고 하더라도 조기에 파킨슨병을 다른 파킨슨증과 감별하여 진단하는 것은 쉽지 않다. 파킨슨병의 임상진단의 정확성은 약 25%가 추적검사 및 사후검사에 의하여 달라질 수 있다.<sup>31,32)</sup> 그러나, 시냅스전 도파민 신경계영상에서는 파킨슨병은 소위 "rostricaudal gradient"라고 불리는 선조체내 섭취양상의 특이적 패턴을 보인다.<sup>33-35)</sup> 이는 후측피각의 섭취감소가 가장 먼저 일어나고, 미상핵이 가장 나중에 변화를 보여 선조체내 피각/미상핵의 섭취비가 감소되는 것으로, 이러한 양상은 파킨슨병의 특징적인 흑질 치밀부 도파민 뉴우런의 퇴화순서를 반영한다. 파킨슨병에서는 흑질치밀부의 뒤쪽외측(caudal and midlateral part of substantia nigra)에 존재하는 도파민 뉴우런이 가장

먼저 퇴화되는데 이들 뉴우런의 신경말단은 대부분 피각의 뒤쪽으로 연결된다.<sup>36)</sup> 따라서 FDOPA, DTBZ영상 또는 DAT영상에서 가장 먼저 영향을 받은 후측 피각의 섭취감소가 먼저 나타나 피각/미상핵의 섭취비가 감소된다. 이러한 특징적 양상은 파킨슨병을 다른 파킨슨증과 감별하는데 도움이 된다.

또한, 파킨슨증 환자에서 감별진단은 시냅스전 도파민 신경계 영상 이외에 도파민 수용체 PET/SPECT 영상 또는 FDG PET 등을 이용하여 시냅스후 뉴우런의 기능을 평가하거나 뇌MRI에서 동반된 소견들이 감별 진단하는데 도움이 된다.

### 파킨슨병 진행에서의 도파민신경계 영상

퇴행성 뇌질환에서 이용되는 바이오마커는 질병의 병리 진행에 특이적이며 임상적인 환자 증상의 변화와 특이적인 상관관이 있어야 하고, 파킨슨병 또는 파킨슨증에서 질병의 진행을 평가하기 위해서는 작은 변화를 감지할 수 있는 정량화할 수 있는 검사로 객관적이고 반복 재현 가능한 검사가 필요하다. 또한, 질병진행의 바이오마커로 사용하기 위해서는 여러 번의 추적검사가 필수적이므로 검사의 비용이 저렴한 것이 필요하다.<sup>37)</sup> 따라서 질병진행을 평가하기 위하여 어떠한 방사성의약품이 바이오 마커로 적절할 것인가에 대하여 최근 리뷰논문을 통하여 정리되었다.<sup>37,38)</sup> 지금까지의 질병진행에 관한 종적연구는 대부분 FDOPA영상 또는 DAT영상 (<sup>123</sup>I-beta-CIT, <sup>18</sup>F-CFT)을 이용하여 진행되었는데,<sup>22,33,39-41)</sup> FDOPA, DTBZ, 및 DAT 영상 모두 우수한 검사 재현성(2-5% for FDOPA, 3-5% for DTBZ, 5-7% for beta-CIT)을 가지고 있으며, FDOPA나 DAT는 DTBZ에 비하여 임상에서의 접근이 용이하다. 그러나 FDOPA는 도파민 뉴우런 뿐만 아니라 다른 모노아민 신경계 내의 AADC의 활성도를 측정하는 것으로 DAT 또는 DTBZ 영상에 비하여 특이성이 떨어지며, 레보도파가 FDOPA의 섭취에 영향을 줄 가능성이 있다. 반면에 DAT영상의 경우 도파민 뉴우런에 존재하는 도파민운반체에 특이 결합하는 것으로 특이성 면에서 우수하며, <sup>123</sup>I로 표지된 beta-CIT나 FP-CIT의 경우 SPECT 영상이 가능하므로 반복검사의 경제적 부담이 적은 장점이 있어 추적검사에서 가장 많이 쓰이는 것으로 생각된다.

도파민신경계는 파킨슨병에서도 역시 질병 진행과 독립적으로 정상 노화에 의하여도 신경계의 퇴화가 일어나게 되므로 이에 대한 개념이 필요하다. 따라서, 지금까지의 종적 연구에서 정상과 파킨슨병 환자에서 FDOPA 또는 도파민운

반체 영상을 이용하여 도파민신경계의 연간변화율의 차이를 보고하였다.(Table 2)<sup>22,33,39-43)</sup> 정상인에서의 선조체내 도파민 기능의 저하는 [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT에서 관찰되었는데 연간 0.4%에서 3% 정도의 시냅스 전 도파민 뉴우런의 기능 감소를 나타낸다. 그러나, 선조체에서 FDOPA PET에서는 연령증가에 따른 선조체내 감소는 거의 없는 듯하다. 도파민 신경계 영상을 통하여 본 파킨슨병에서의 질병의 진행 정도는 방법에 따라 약간의 차이가 있으나 기존의 병리연구의 결과와 잘 일치하였고,<sup>44,45)</sup> 정상에서 연령증가에 따른 변화보다 약 8~10배 정도 빨리 도파민신경계의 퇴화가 진행된다. Morrish 등<sup>33)</sup>은 정상 및 파킨슨병환자를 대상으로 32개월 간격으로 촬영한 FDOPA PET에서 정상인에서의 FDOPA의 섭취감소는 없었던 반면, 조기 파킨슨병 환자의 선조체내 FDOPA의 섭취는 연간 12.5%의 감소율로 줄어들었다. 특히, 피각에서의 FDOPA 섭취 감소율이 미상핵보다 컸으며 (13%/년 vs. 6%/년) 피각의 FDOPA의 섭취가 파킨슨병 진행의 가장 예민한 파라미터로 고려되었다.<sup>33)</sup> Nurmi 등에 의한 최근연구<sup>40)</sup>에서도 비슷한 결과를 보였는데 21 명의 조기 파킨슨병 환자들을 대상으로 5년 간격을 두고 촬영한 FDOPA 영상에서 FDOPA 섭취감소율이 후측피각, 전측피각, 미상핵에서 각각 10.3%/년, 8.3%/년, 5.9%/년으로 파킨슨병의 질병진행이 선조체내에서 각각 다른 속도로 진행되며 후측피각에서의 진행이 가장 빠르게 나타나 병적진행이 후측 피각에서부터 먼저 진행됨을 시사한다.

또한, 이러한 파킨슨병 환자에서 연간 도파민신경계 퇴화율을 이용하여 파킨슨병의 임상증상 발현전의 무증상시기를 추적하여 볼 수 있다. Morrish 등<sup>33,46)</sup>에 의한 연구에서는 질병 진행을 직선적으로 가정하고 도파민 뉴우런의 기능이 정상으로 생각되는 시점을 역추산하여 이를 질병의 시작으로 가정하였을 때 약 70%정도의 피각내 도파민 뉴우런의 기능 감소를 보이는 질병발병 후 약 3.1년의 무증상시기가 있을 것으로 추측 하였다. Nurmi 등<sup>40)</sup>연구에서 추정된 무증상시기는 후측피각의 FDOPA 섭취감소 시점으로부터 6.5년, 전측피각 감소시작에서 4.6년으로 추정되었고, 증상발현 당시의 미상핵은 정상의 FDOPA 섭취를 보일 것으로 추정되었다. 그러나 실제적으로 파킨슨병의 질병진행은 직선적이지는 않다. 24명의 조기파킨슨병환자의 5년간의 추적검사 연구에서<sup>43)</sup> 질병초기의 측정된 선조체내 beta-CIT의 감소율이 질병 후기의 감소율보다 크게 측정되었고(7.5%/년 vs. 5.6%/년), 기존의 종적연구에서도 비슷한 소견을 찾을 수 있다.<sup>33,46,47)</sup> 따라서 조기파킨슨병에서는 좀 더 빠르게, 진행된 경우에 있어서는 좀 더 더디게 질병이 진행되는 것으로 생각되며 따라서 질병 발생 후 증상 발현까지는 좀 더 짧은

시간이 소요하는 것으로 추측할 수 있다. 이는 임상적으로 파킨슨병의 운동장애가 질병초기에 더 현저하게 감소하는 것과 일치하는 소견이라 할 수 있겠다. 이러한, 도파민 신경계 신경계 영상에서 관찰되는 비선형적 질병의 진행양상은 앞서 이야기한대로 질병초기에 남아있는 도파민 뉴우런에서의 보상기전(AADC의 상향조절 및 도파민운반체의 하향조절)<sup>25)</sup> 진행된 파킨슨병에서의 바닥효과가 반영된 것이라고 보인다.

### 도파민 신경계 영상을 이용한 약물/비약물 치료의 파킨슨병 질병 진행에 미치는 효과 평가

도파민신경계 영상을 이용하여 약물 또는 비약물 치료가 파킨슨병 진행에 영향을 미치는지를 알아볼 수 있다. 선조체 내 FDOPA, DTBZ 또는 도파민운반체 방사성 의약품의 섭취는 파킨슨병 치료제인 레보도파(levodopa)나 도파민수용체 자극제(dopamine receptor agonist) 등에 의하여 영향을 받지 않는 것으로 여겨진다.<sup>9,22,48-52)</sup> 따라서, 도파민 신경계 영상은 약물치료의 유무에 관계없이 파킨슨병의 진행정도를 측정하는데 있어 유용하다. 최근에는 도파민신경계 영상을 이용하여 파킨슨병에서 약물치료 방법에 따라 파킨슨병의 진행경과가 달라질 수 밝히는 연구들이 진행되었다. 특히, 레보도파가 파킨슨증상 호전에 가장 우수한 치료임에도 불구하고 장기 사용 시에 나타나는 운동이상증(dyskinesia)이나 임상증상의 기복을 보이는 약물불응증(wearing-off, on-off phenomenon) 등의 운동부작용은 레보도파의 도파민 뉴우런에 대한 독성이 제기되었고, 도파민수용체 자극제의 신경보호작용효과와 더불어 파킨슨병의 약물치료에 의하여 질병의 진행이 가속화 또는 지연될 수 있다는 몇몇의 실험적 증거들이 나오에 따라서 이들 약물치료를 받는 파킨슨병 환자들에게서 도파민신경계 영상은 도파민 신경계 퇴화의 진행을 평가하는 도구로 이용되고 있다.<sup>52-56)</sup> CALM-PD (Comparison of the agonist pramipexole with levodopa on motor complication of Parkinson's disease)<sup>52,56)</sup> 또는 REAL-PET<sup>54)</sup>은 전향적 다기관 무작위 임상시험으로 도파민수용체 자극제와 레보도파 치료가 파킨슨병의 질병진행에 미치는 영향을 연구하였다. CALM-PD연구는 beta-CIT영상을 이용하여 레보도파와 프라미펙솔(pramipexole) 치료군에서 파킨슨병 환자의 질병진행 정도를 평가하였다. 46개월의 추적 검사 기간동안 선조체내 평균 beta-CIT섭취는 기저치의 약 26%정도로 감소하여 연간 감소율이 5.2%/년로 기존의 연구와 비슷하였고, beta-CIT의 감소는 UPDRS 점수의 변화와 좋은 상관관계를 나타냈다. 그러나 beta-CIT섭취 감소율이

추적검사 초기에는 차이가 없었으나 46개월 후 프라미펙솔 치료군에서 레보도파 치료군 보다 beta-CIT섭취 감소가 더 적어 약물치료에 따라 질병의 경과를 지연시키거나 가속화시킬 수 있음을 시사되었다. 또한, FDOPA PET을 이용한 REAL-PET연구<sup>54)</sup>에서도 비슷한 결과를 나타내었는데, 로피니롤(ropinirole)과 레보도파 치료군에서 치료전후의 피각내 FDOPA 섭취의 변화를 관찰하였고 2년 치료후 로피니롤 치료군에서 레보도파치료군보다 낮은 FDOA 섭취감소를 보고하여(로피니롤 치료군: 13.4%/24개월, 레보도파치료군:20.3%/24개월) 로피니롤의 신경보호작용기능이 파킨슨병의 진행을 지연시킴과 관련있음을 시사하였다. ELLDOPA 연구<sup>53,55)</sup>는 361 명의 조기 파킨슨병 환자를 대상으로 한 무작위 임상시험으로 40주 동안 카비도파/레보도파(carbidopa-levodopa) 또는 위약 치료를 받은 환자에서 40주 후에 UPDRS 를 이용하여 파킨슨병의 임상적 진행정도와 B-CIT 영상에서 이용한 도파민신경계 퇴화 정도를 평가하였다. 이 연구에서도 카비도파/레보도파 투여에 의하여 임상적 증상 호전은 위약 투여군에 비하여 현저함에도 불구하고, 오히려 카비도파/레보도파 치료군에서 40 주 후 선조체 내 B-CIT 섭취 감소율이 크게 나타나 레보도파 치료가 파킨슨병에서 도파민 신경계의 퇴화를 더 빠르게 진행시킴을 시사하였다 (-4~7.4% vs. -1.4%).

그러나 Ravina 등<sup>57)</sup>은 도파민 신경계 영상을 이용하여 약물/비약물치료가 파킨슨병의 진행 경과에 미치는 영향을 본 이러한 연구들에서 치료에 의한 임상적 증상 호전과 도파민 신경계 영상에서 보이는 질병진행 정도의 불일치성을 지적하면서 비록 많은 연구가 파킨슨 치료제가 도파민 신경계 영상에 사용되는 방사성 의약품의 투여에 영향을 주지 않는다고 밝혔지만 이러한 불일치성이 치료약물과 도파민신경계에 방사성의약품과의 상호작용에 의한 교란의 가능성이 있음을 언급하였고, 도파민신경계 영상이 치료효과 및 질병 경과를 평가하는 바이오마커로 사용되기 위한 적절성의 재평가가 필요함을 시사하였다.

그럼에도 불구하고 도파민 신경계 영상은 지속적으로 파킨슨병의 치료법의 개발 및 평가에 이용되고 있는 것으로 보인다. 최근에는 비약물적 치료의 파킨슨병 진행 경과에 대한 효과를 평가하기 위해서 도파민 신경계 영상이 이용되었다. Lokkegaard 등<sup>58)</sup>은 시상저핵(subthalamic nucleus)에 심부뇌자극(deep brain stimulation: DBS)을 시행한 파킨슨병환자에서 [<sup>123</sup>I]-FP-CIT 영상을 이용하여 질병의 진행을 평가하였는데 선조체내 [<sup>123</sup>I]-FP-CIT 섭취감소율은 DBS환자에서 7.7%/년, DBS를 시행하지 않은 경우 6.7%/년으로 DBS가 파킨슨병의 증상을 호전시킴에도 불구하고 질병의 경과

에는 영향을 미치지 않음을 보고하였다. 또한, 태아 도파민 세포를 이용한 파킨슨병의 세포치료의 평가에서도 FDOPA 도파민 신경계 영상을 이용하여 이식된 도파민 세포의 기능을 평가하였다. 이중맹검에 의하여 태아 도파민 세포가 이식된 파킨슨 환자에서 수술 후 추적검사에서 선조체내 FDOPA의 섭취가 증가되었으며,<sup>59,60)</sup> 사후 검사에서 선조체내 도파민뉴우런의 생존이 증가되어 있었다.<sup>60)</sup>

### 맺는말

지금까지 도파민 신경계 영상은 파킨슨병 및 파킨슨증 환자의 진단과 평가에 질병의 병태생리를 기반으로 하는 바이오마커로서 분명한 역할을 가지고 적용되고 있다. 파킨슨병을 비롯한 퇴행성운동질환의 빈도는 점차 증가하고 앞으로 도파민 신경계에 대한 욕구는 증가될 것이다. 이들 바이오마커의 특성을 파악하여 적절한 선택과 바이오마커가 반영하는 도파민 뉴우런의 기능적 관계를 명확히 한다면 퇴행성 운동질환에서의 임상적 적용과 연구에서 그 사용이 확대될 것으로 기대한다.

### References

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end-points; preferred definitions and conceptual framework. *Clini Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
2. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20:415-55.
3. Pate BD, Kawamata T, Yamada T, McGeer EG, Hewitt KA, Snow BJ, et al. Correlation of striatal fluorodopa uptake in the MPTP monkey with dopaminergic indices. *Ann Neurol* 1993;34:331-8.
4. Snow BJ, Tooyama I, McGeer EG, Yamada T, Calne DB, Takahashi H, et al. Human positron emission tomographic [<sup>18</sup>F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 1993;34:324-30.
5. Barrio JR, Huang SC, Phelps ME. Biological imaging and the molecular basis of dopaminergic diseases. *Biochem Pharmacol* 1997;54:341-8.
6. Tedroff J, Ekesbo A, Rydin E, Langstrom B, Hagberg G. Regulation of dopaminergic activity in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999;46:359-65.
7. Zhu MY, Juorio AV, Paterson IA, Boulton AA. Regulation of aromatic L-amino acid decarboxylase in rat striatal synaptosomes: effects of dopamine receptor agonists and antagonists. *Br J Pharmacol* 1994;112:23-30.
8. Gjedde A, Leger GC, Cumming P, Yasuhara Y, Evans AC, Guttman M, et al. Striatal L-dopa decarboxylase activity in Parkinson's disease in vivo: implications for the regulation of dopamine synthesis. *J Neurochem* 1993;61: 1538-41.
9. Vander Borgh T, Kilbourn M, Desmond T, Kuhl D, Frey K. The vesicular monoamine transporter is not regulated by dopaminergic drug treatments. *Eur J Pharmacol* 1995;294:577-83.
10. Naudon L, Leroux-Nicollet I, Costentin J. Short-term treatments with haloperidol or bromocriptine do not alter the density of the monoamine vesicular transporter in the substantia nigra. *Neurosci Lett* 1994;173:1-4.
11. Wilson JM, Kish SJ. The vesicular monoamine transporter, in contrast to the dopamine transporter, is not altered by chronic cocaine self-administration in the rat. *J Neurosci* 1996;16:3507-10.
12. Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999;26:171-82.
13. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Smith EO, Charney DS, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [<sup>123</sup>I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589-98.
14. Parkinson Study Group. A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. *Neurology* 2000;55:1540-7.
15. Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, Eberly S, Murphy J, Marek K. [<sup>123</sup>I] beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol* 2004;61:1224-9.
16. Brucke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wober C, et al. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [<sup>123</sup>I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1997; 50:9-24.
17. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT imaging: the [<sup>123</sup>I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15: 503-10.
18. Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphée GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000;15:692-8.
19. Seibyl JP, Marek K, Sheff K, Zoghbi S, Baldwin RM, Charney DS, et al. Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. *J Nucl Med* 1998;39:1500-8.
20. Rinne JO, Ruottinen H, Bergman J, Haaparanta M, Sonninen P, Solin O. Usefulness of a dopamine transporter PET ligand [(18F)beta-CFT] in assessing disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:737-41.
21. Nurmi E, Ruottinen HM, Kaasinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, et al. Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [<sup>18</sup>F]CFT. *Ann Neurol* 2000;47:804-8.
22. Kung HF, Kim HJ, Kung MP, Meegalla SK, Plossl K, Lee HK. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1527-30.
23. Choi SR, Kung MP, Plossl K, Meegalla S, Kung HF. An improved kit formulation of a dopamine transporter imaging agent: [Te-99m]TRODAT-1. *Nucl Med Biol* 1999;26:461-6.
24. Zigmond MJ, Abercrombie ED, Berger TW, Grace AA, Stricker EM. Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. *Trends Neurosci* 1990; 13: 290-6.

25. Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000;47:493-503.
26. Huang WS, Lin SZ, Lin JC, Wey SP, Ting G, Liu RS. Evaluation of early-stage Parkinson's disease with <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 imaging. *J Nucl Med* 2001;42:1303-8.
27. Huang WS, Lee MS, Lin JC, Chen CY, Yang YW, Lin SZ, Wey SP. Usefulness of brain <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPET for the evaluation of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:155-61.
28. Van Laere K, De Ceuninck L, Dom R, Van den Eynden J, Vanbilloen H, Cleynhens J, Dupont P, Bormans G, Verbruggen A, Mortelmans L. Dopamine transporter SPECT using fast kinetic ligands: <sup>123</sup>I-FP-beta-CIT versus <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1119-27.
29. Huang WS, Chiang YH, Lin JC, Chou YH, Cheng CY, Liu RS. Crossover study of <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT and <sup>18</sup>F-FDOPA PET in Parkinson's disease patients. *J Nucl Med* 2003;44:999-1005.
30. Schwarz J, Linke R, Kerner M, Mozley PD, Trenkwalder C, Gasser T, Tatsch K. Striatal dopamine transporter binding assessed by [<sup>123</sup>I]IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson's disease: implications for a preclinical diagnosis. *Arch Neurol* 2000;57:205-8.
31. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
32. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999;28:99-102.
33. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [<sup>18</sup>F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996; 119: 585-91.
34. Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:S2-9.
35. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988;318:876-80.
36. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999;122:1437-48.
37. Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, Oakes D, Paty D, Prentice R, et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003;184 Suppl 1:S68-79.
38. Morrish PK. How valid is dopamine transporter imaging as a surrogate marker in research trials in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2003;18 Suppl 7:S63-70.
39. Vingerhoets FJ, 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.
40. Nurmi E, Ruottinen HM, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Sonninen P, Rinne JO. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord* 2001;16:608-15.
41. van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Zoghbi SS, Baldwin RM, Innis RB. Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:36-43.
42. Marek K, Innis R, van Dyck C, Fussell B, Early M, Eberly S, et al. [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001;57:2089-94.
43. Pirker W, Holler I, Gerschlager W, Asenbaum S, Zettinig G, Brucke T. Measuring the rate of progression of Parkinson's disease over a 5-year period with beta-CIT SPECT. *Mov Disord* 2003; 18:1266-72.
44. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-301.
45. McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, McGeer EG. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann Neurol* 1988;24:574-6.
46. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [<sup>18</sup>F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:314-9.
47. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, Gerschlager W, Tribl G, Hoffmann M, Brucke T. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord* 2002;17:45-53.
48. Moody CA, Granneman JG, Bannon MJ. Dopamine transporter binding in rat striatum and nucleus accumbens is unaltered following chronic changes in dopamine levels. *Neurosci Lett* 1996; 217:55-7.
49. Gordon I, Weizman R, Rehavi M. Modulatory effect of agents active in the presynaptic dopaminergic system on the striatal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol* 1996;298:27-30.
50. Kilbourn MR, Frey KA, Vander Borght T, Sherman PS. Effects of dopaminergic drug treatments on in vivo radioligand binding to brain vesicular monoamine transporters. *Nucl Med Biol* 1996;23: 467-71.
51. Innis RB, Marek KL, Sheff K, Zoghbi S, Castronuovo J, Feigin A, Seibyl JP. Effect of treatment with L-dopa/carbidopa or L-selegiline on striatal dopamine transporter SPECT imaging with [<sup>123</sup>I]beta-CIT. *Mov Disord* 1999;14:436-42.
52. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clin Neuropharmacol* 2000;23: 34-44.
53. Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch Neurol* 1999;56: 529-35.
54. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54: 93-101.
55. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.
56. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *Jama* 2002;287:1653-61.
57. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, Albin RL, Brooks DJ, Carbon M, et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:208-15.
58. Lokkegaard A, Werdelin LM, Regeur L, Karlsborg M, Jensen SR, Brodsgaard E, et al. Dopamine transporter imaging and the effects of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:508-16.
59. Nakamura T, Dhawan V, Chaly T, Fukuda M, Ma Y, Breeze R, Greene P, Fahn S, Freed C, Eidelberg D. Blinded positron emission tomography study of dopamine cell implantation for Parkinson's



- disease. *Ann Neurol* 2001;50:181-7.
60. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-14.
  61. Neumeier JL, Tamagnan G, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, et al. N-substituted analogs of 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4'-iodophenyl)tropane (beta-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem* 1996;39:543-8.
  62. Okada T, Fujita M, Shimada S, Sato K, Schloss P, Watanabe Y, et al. Assessment of affinities of beta-CIT, beta-CIT-FE, and beta-CIT-FP for monoamine transporters permanently expressed in cell lines. *Nucl Med Biol* 1998;25:53-8.
  63. Ritz MC, Cone EJ, Kuhar MJ. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. *Life Sci* 1990;46:635-45.
  64. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10(5):740-7.
  65. Telang FW, Volkow ND, Levy A, Logan J, Fowler JS, Felder C et al. Distribution of tracer levels of cocaine in the human brain as assessed with averaged [<sup>11</sup>C] cocaine images. *Synapse* 1999;31(4): 290-6.
  66. Gatley SJ, Ding YS, Volkow ND, Chen R, Sugano Y, Fowler JS. Binding of d-threo-[<sup>11</sup>C]methylphenidate to the dopamine transporter in vivo: insensitivity to synaptic dopamine. *Eur J Pharmacol* 1995;281:141-9.
  67. Neumeier JL, Tamagnan G, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, et al. N-substituted analogs of 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4'-iodophenyl)tropane (beta-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem* 1996;39:543-8.
  68. Madras BK, Meltzer PC, Liang AY, Elmaleh DR, Babich J, Fischman AJ. Altopane, a SPECT or PET imaging probe for dopamine neurons: I. Dopamine transporter binding in primate brain. *Synapse* 1998; 29: 93-104.
  69. Halldin C, Erixon-Lindroth N, Pauli S, Chou YH, Okubo Y, Karlsson P, et al. [<sup>11</sup>C]PE2I: a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1220-30.
  70. Bohnen NI, Albin RL, Koeppe RA, Wernette KA, Kilbourn MR, Minoshima S, Frey KA. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:1198-212.