

## 도파민 운반체 영상의 임상이용을 위한 실제적 접근

울산의대 서울아산병원 핵의학과  
김재승

### Practical Approach for the Clinical Use of Dopamine Transporter Imaging

Jae Seung Kim, M.D., Ph.D

Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Dopamine transporter imaging is useful in the diagnosis of Parkinson's disease and the most successful technique in the clinical use of neuroreceptor imaging. Recently, several radiopharmaceuticals including I-123 FP-CIT, Tc-99m TRODAT, and F-18 FP-CIT for dopamine transporter imaging have been approved for the routine clinical use in several European countries, Taiwan and Korea, respectively. This review summarized the practical issue for the routine clinical examination of dopamine transporter imaging. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(6):425-434)

**Key Words:** Dopamine transporter, Parkinson's disease, positron emission tomography, single photon emission computed tomography, drug, analysis

## 서론

파킨슨병(Parkinson's disease)은 중뇌(midbrain) 흑질(substantia nigra)의 도파민 신경의 변성(dgeneration)으로 이에 따른 흑질-선조체(striatum) 도파민 신경로(pathway)의 이상과 도파민 신경말단의 생화학적 변화나 도파민운반체(dopamine transporter)의 소실이 발생하는 대표적인 퇴행성 신경질환 중의 하나이다<sup>1-3)</sup> 살아있는 사람에서 파킨슨병의 진단은 거의 전적으로 임상적 소견에 의존하여 왔고 이에 따른 조기 진단의 어려움, 진단의 오류, 질병 진행정도의 평가와 추적에 관한 객관적, 정량적 지표의 미흡함 등이 파킨슨병의 진단과 추적에 문제점으로 지적되어 왔다.<sup>4,5)</sup>

이러한 문제점을 해결하고자 SPECT나 PET으로 선조체의 도파민운반체 밀도를 영상화하여 측정함으로써 파킨슨병을 조기에 정확하게 진단할 수 있고, 중뇌 흑질의 도파민신경의 변성이 일어나는 전형적 혹은 비전형적 파킨슨병과 본태성진전 등과 같이 시냅스전 도파민신경의 퇴행성 소실이 없는 파킨슨증후군의 감별할 수 있으며, 질병의 진행정도를 나

타내는 객관적, 정량적인 지표 획득 및 질병의 진행을 억제하는 약물을 개발하고 그 효과를 판정하는 데에 이용될 수 있는 도파민운반체 영상용 방사성의약품들이 1980년대 이후 꾸준히 개발되어 왔다.<sup>6-19)</sup>

도파민운반체 영상용 방사성의약품은 지금까지 개발된 수용체(receptor) 영상용 방사성의약품 중 연구목적뿐만 아니라 실제 임상진료에도 이용될 수 있는 가장 성공적인 방사성의약품으로 평가받고 있다. 그러나 지금까지 개발된 많은 도파민운반체 영상용 방사성의약품 중 임상진료에 정식으로 사용될 수 있는 것은 많지 않다. I-123 FP-CIT는 2000년도에 유럽국가들에서 처음으로 특발성 파킨슨병, 다중계위축(multiple system atrophy), 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy)와 같이 시냅스전 도파민신경(presynaptic dopaminergic neuron)의 퇴행성 소실이 동반되는 파킨슨증후군과 본태성진전 등과 같이 시냅스전 도파민신경의 퇴행성 소실이 없는 파킨슨 증후군의 감별하는데 그 유효성을 인정받아 임상진료 이용에 허가가 된 이후 유럽에서 그 이용이 매우 증가되어오고 있고<sup>20,21)</sup> 최근 그 적응증에 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 치매와 시냅스전 도파민신경의 퇴행성 소실이 동반되는 루이체 치매(Dementia of Lewy body)의 감별이 추가되어 임상진료에 이용되고 있다.<sup>22)</sup> 또 다른 SPECT용 방사성의약품으로는 Tc-99m TRODAT가 2005년부터 대만에서 임상진료에 이용이 허가된 바 있다.<sup>15,23)</sup> 그러나 두 의약품 모두 유럽과 대만 이외의 지역에선 아직 임상진료 이용을 위한 허가를 얻지 않은 상태이어서 다른 국가들에선 주로 연구목적으로 이용되고 있

• Received: 2008. 12. 16. • Revised: 2008. 12. 26.

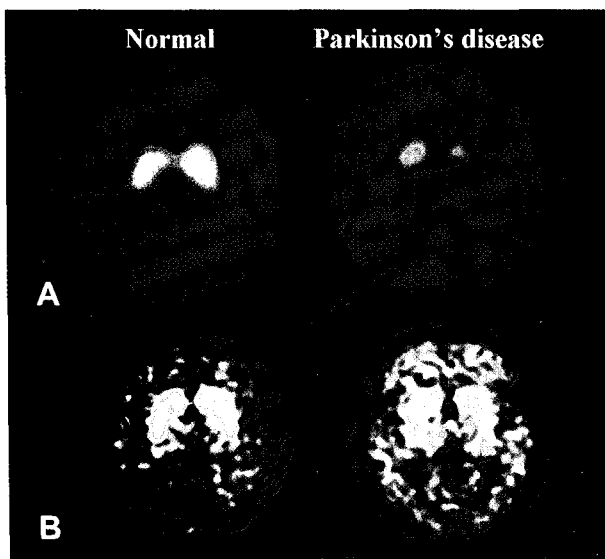
• Accepted: 2008. 12. 29.

• Address for reprints: Jae Seung Kim, M.D., Ph.D. Department of Nuclear Medicine, University of Ulsan College of Medicine 388-1 Poongnap2-dong, Songpa-Gu, Seoul 138-736, Korea  
Tel: 82-2-3010-4594, Fax: 82-2-3010-4588  
E-mail: jaeskim@amc.seoul.kr

**Table 1.** Radiopharmaceuticals for Dopamine Transporter Imaging<sup>24-32)</sup>

Radiopharmaceuticals	Affinity for DAT (Ki, nM)*	Affinity for SERT (Ki, nM)*	Bmax/Kd	Peak striatal specific activity	Clinical usability
I-123/C-11 beta-CIT	1.4, 1.2	2.4, 4.2	-9	>20hr	
I-123 IPT	0.2		3	>60min	
I-123 FP-CIT / F-18 FP-CIT	3.5 or 1.67	9.7 or 16.3	>3	>90min	Europe / Korea
I-123/C-11 altropane	6.8	>25	-6	10-15min	
Tc-99m TRODAT	12		2.5	3-4hr	Taiwan
F-18/C-11 CFT	12.6		5-10	225min	
F-18 FECNT	1.53	39.1	7-9	90min	
C-11 methylphenidate	12		2-3	15min	
I-123/C-11 PE2I	17		8	-70min	
C-11 Nomifensine	45		0.9	20-30min	
C-11 cocaine		580	0.6	5-7min	

\*Ki value can be variable according to the reference drug



**Figure 1.** Representative images of (A) I-123 IPT SPECT and (B) F-18 FP-CIT PET for dopamine transporter imaging.

다. 국내에선 1990년대에 I-123 IPT나 I-123 beta-CIT가 관용적으로 임상진료에 이용되어오다 2000년부터 식품의약품안전청의 규정강화에 의해 임상진료에 이용을 할 수 없게 되었다. 그러나 2008년 5월에 PET영상용 방사성의약품인 F-18 FP-CIT가 PET용 방사성의약품으로 세계에서 처음으로 국내에서 안전성, 유효성을 위한 임상시험 후 식품의약품안전청으로부터 파킨슨병이 의심되는 환자의 진료에 사용하는 것이 허가되어 앞으로 PET이 파킨슨병의 임상진단 및 연구에 널리 사용될 수 있는 계기가 마련되었다. (Fig. 1)

본 논문에서는 도파민운반체 영상이 국내에서 임상진료에 다시 정식으로 이용될 수 있게 됨에 따라 도파민운반체 영상

법 중 현재 임상진료 및 연구에 전 세계적으로 가장 널리 이용되고 있는 SPECT 및 PET용 방사성의약품을 위주로 실제 임상진료를 위한 검사시행과 결과 분석시 중요한 사항을 살펴보고자 한다.

### 도파민운반체 영상용 방사성의약품

현재 전 세계적으로 개발된 도파민운반체 영상용 방사성의약품(Table 1)은 대부분 도파민운반체에 친화력을 보이는 코케인(cocaine) 유도체로서 코케인보다 도파민운반체에 대한 친화력(affinity)이 높고 그 대사물(metabolite)이 영상에 미치는 영향을 최소화한 것이다. beta-CIT는 코케인 유도체 중 첫 번째로 개발된 방사성의약품으로 도파민운반체에 대한 높은 친화력과 특이/비특이 섭취비를 보이며 도파민운반체의 세로토닌운반체(serotonin transporter)에 대해서도 상대적으로 높은 친화력을 보여 중뇌 라페핵(raphe nuclei)에 섭취를 보인다. 따라서 beta-CIT영상은 파킨슨병 진단을 위한 검사 뿐만 아니라 세로토닌 신경계 이상과 밀접한 관계가 있는 우울증(depression) 등의 정동장애(mood disorder) 환자의 병태생리 연구에도 이용되고 있으며 최근엔 중뇌 라페핵의 세로토닌운반체에 대한 섭취정도를 이용하여 파킨슨병과 다중계 위축이나 진행성 핵상마비와 같은 비전형적 파킨슨병의 감별에도 beta-CIT영상이 유용하다는 연구가 보고되고 있다.<sup>12,24,34,35)</sup>

SPECT용 방사성의약품 중 처음으로 유럽에서 상용화된 I-123 FP-CIT는 beta-CIT의 트로판(tropane) 고리의 질소원자에 fluoroalkyl기를 도입한 것으로 체외에서 친화도를 측정하였을 때 Ki값이 3.50±0.39 nM로 질소원자에 methyl기가 도

입된 beta-CIT의  $K_i$ 값( $1.40 \pm 1.40$  nM)과 유사하였으며 체내에서는 도파민 운반체에 대한 높은 선택성과 상대적으로 빠른 약물동력학을 보이고 정상인과 파킨슨병 환자의 선조체 도파민운반체 결합능의 차이가 beta-CIT와 비슷한 성능을 보여 임상이용에 유용하다.<sup>24,36)</sup>

Tc-99m TRODAT는 현재 가장 널리 이용되는 SPECT용 동위원소이인 T-99m에 표지하여 사용하므로 이용성이 좋으나 도파민운반체에 대한 선조체의 특이/비특이 섭취비가 상대적으로 낮은 단점이 있다.<sup>15)</sup>

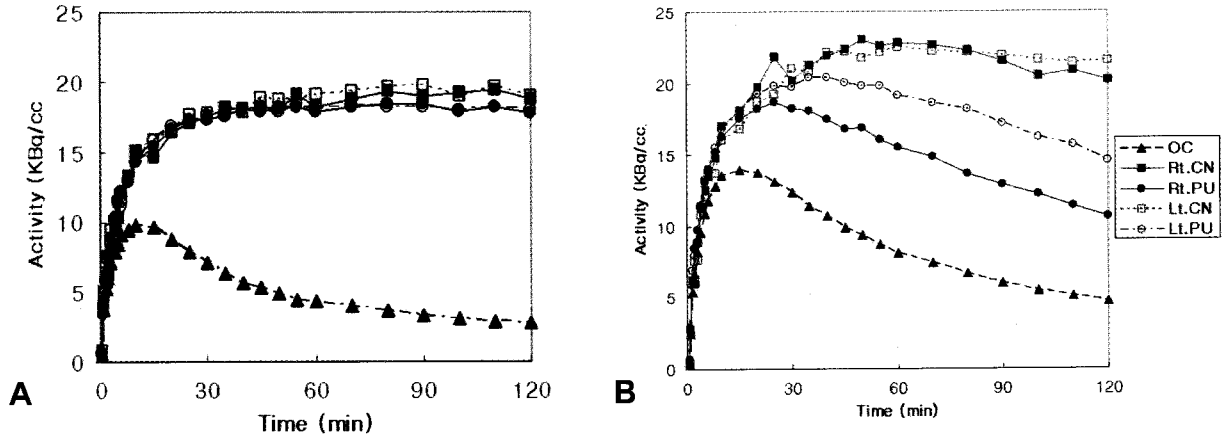
도파민운반체 영상을 위한 PET용 방사성의약품 중 대표적인 방사성의약품인 WIN 35,428 (CFT)와  $\beta$ -CIT는 도파민 운반체에 대한 높은 친화도와 낮은 비특이 결합을 보이느냐 느린 뇌역학을 보여 C-11처럼 반감기가 짧은 동위원소를 표지하여 사용할 경우 임상이용에 제약을 받는다.<sup>37)</sup> 즉, 사이클로트론(cyclotron)에서 생산된 C-11표지 방사성의약품은 1회 생산으로 1-2명의 환자만 검사가 가능하고 사이클로트론이 없는 병원에서는 이용할 수 없어 주로 연구용으로 이용되고 있다. 그러나 F-18 표지 방사성의약품은 상대적으로 긴 반감기 때문에 주사 후 2시간 이후에도 상대적으로 잡음이 적은 영상을 얻을 수 있고 새로운 F-18 표지기술<sup>38)</sup> 등을 사용하여 고수율로 F-18 방사성의약품을 합성하면 여러 명의 환자에게 검사를 시행할 수 있으며 동위원소 생산시설이 없는 병원에서도 지정학적으로 가까운 병원에서 생산된 F-18 표지 방사성의약품을 구매하여 이용할 수 있으므로 임상적 이용에 유리하다. 또한 I-123를 표지하여 사용되는 대부분의 SEPCT용 방사성의약품과 달리 검사전후 방사성 요오드의 갑상선 섭취를 방지하기 위한 루골용액의 섭취 등 전처치가 필요없고, I-123의 공급이 제한적으로 이루어지고 있는 국내사정상 병원내 사이클로트론에서 F-18을 자체 생산하여 필요할 때 합성하여 사용할 수 있는 잇점이 있다. F-18표지 도파민운반체용 방사성의약품 중 최근 국내에서 사용할 수 있게 된 F-18 FP-CIT는 I-123 FP-CIT와 분자구조가 같으나 방사성동위원소의 종류와 분자내 위치만 다르므로 도파민운반체에 대한 친화력과 세로토닌운반체에 대한 친화력이 같다. 따라서 높은 특이/비특이 섭취비를 보여 파킨슨병을 진단하기 위한 임상진료에 유용하다. I-123 FP-CIT는 체내에서 두 종류의 대사물이 생성되는 것으로 알려져 있는데 주사 후 2시간에 60% 이상이 ester기의 가수분해(hydrolysis)로 혈액뇌장벽(brain blood barrier)를 통과하지 못하는 수용성 FP-CIT산으로 대사되나 약 4% 미만에서 I-123가 표지된 nor-beta-CIT로 대사되어 뇌에 다시 섭취될 수 있다. 반면에 F-18 FP-CIT는 대사물인 nor-beta-CIT가 F-18에 표지되어 있지 않으므로 정량적 측정에 더 유리하다.<sup>15,39)</sup>

## 영상획득 및 정량적 분석

### 1. 영상획득 및 분석법

도파민운반체 영상은 방사성의약품의 종류에 따라 SPECT 혹은 PET으로 영상을 얻는다. SPECT영상용 방사성의약품은 대부분 I-123나 Tc-99m을 동위원소로 표지하여 사용하기 때문에 반감기가 상대적으로 길어 24시간까지도 지연영상을 얻을 수 있으나 SPECT영상 획득시 일반적으로 사용하는 step and shoot 방식으로 방사성의약품 주사 직후 초기에 1-2분 이내 짧은 간격의 동적(dynamic) 영상을 얻기는 어렵다. 반면에 PET영상은 사용하는 동위원소가 주로 C-11이나 F-18이므로 4시간 이상의 지연영상을 얻기는 어려우나 짧은 간격의 동적영상이나 지연 정적(static)영상을 모두 얻을 수 있는 장점이 있다.

도파민운반체 영상 검사시 주사 직후부터 얼마동안 동적영상을 얻을 것인가, 주사 후 어느 시간에 지연 정적영상을 얻을 것인가는 주로 방사성의약품의 약물역동학(pharmacokinetics)과 표지된 동위원소의 반감기에 따라 정해지지만 영상분석방법, 검사목적, 환자상태 및 검사에 대한 순응도 등도 고려해야 한다. 동적영상은 검사시간동안 뇌 각 부위의 방사능 분포변화에 대한 정보를 제공하므로 입력함수(input function) 정보획득을 위한 동맥혈 채취를 검사 중 같이 시행하면 구획모델(compartment model)분석과 같은 추적자 역동학적 분석(tracer kinetic analysis)을 통해 도파민운반체 결합능(binding potential,  $BP = B_{max}/K_d$ )을 정량적으로 정확하게 측정할 수 있어 많은 PET용 방사성의약품을 이용한 연구에서 사용된다.<sup>20,21)</sup> 그러나 추적자 역동학적 분석을 이용한 도파민운반체 영상의 정량적 분석법은 혈장 입력함수를 얻기 위한 동맥혈 채취와 혈장내 유리단백질 분획(free plasma fraction) 분석 및 부가인력과 측정장비, 복잡한 수학적 계산 과정이 필요하여 실제 임상적 진료를 위한 분석법으로는 제한이 따른다.<sup>40,41)</sup> 최근 혈장 입력함수 없이도 방사성의약품에 특이적으로 결합하는 구획이 없는 기준부위(reference region)를 이용하여 도파민운반체 결합능을 측정할 수 있는 비선형적인(non-linear) 추정법이나 선형적(linear) 도표분석법(graphical analysis)들이 소개되고 있는데<sup>42-45)</sup> 이러한 방법들은 비침습적이고 빠른 결과 계산이 가능하다는 장점이 있으나 영상잡음에 따른 결과의 치우침(bias) 발생이 높고 선조체의 특이방사능 섭취가 최고에 이르는 시간(peak specific activity time)보다 20-30분 이상 동안, 즉 주사 후 1-2시간 동안 동적영상을 얻어야 하는 점이 임상진료를 위한 검사에선 제한을 준다. 따라서 도파민운반체 결합능을 추정하는 가장 간편한 방법으로서 주사 후 특정시간에서 획득한 지연 정적



**Figure 2.** Typical time activity curves of (A) normal healthy person and (B) Parkinson's disease patient in F-18 FP-CIT PET. Compared to normal healthy person, Parkinson's disease patient shows early peak striatal specific activity time.

영상에서 특이/비특이 섭취비(Specific binding to non-specific uptake ratio)를 측정하는 방법이 파킨슨병 환자처럼 불수의 운동장애를 갖고 있는 고연령의 환자군에서도 쉽게 도파민 운반체의 결합능을 추정할 수 있어 임상진료를 위한 검사방법으로는 가장 적합하다. 그러나 이 방법은 필연적으로 시간에 따른 방사성의약품의 체내변화 정보를 모두 갖고 있지 못하여 도파민 운반체의 결합능에 관련되지 않은 요소들의 영향을 받을 수 있다.<sup>46)</sup> 따라서 기준부위를 이용한 특이/비특이 섭취비로 선조체의 도파민 운반체 결합능을 정확히 추정하기 위해서는 선조체내 방사성의약품의 섭취가 최고평형(peak equilibrium), 가평형(pseudoequilibrium), 혹은 지속평형(sustained equilibrium)상태에 있을 때 정적영상을 얻는 것이 좋고 따라서 사용하는 방사성의약품의 약물역동학적 정보를 바탕으로 평형에 이르는 시간에 지연 정적영상을 얻어야 한다.<sup>39-41)</sup>

평형상태에서 도파민 운반체 결합능을 측정하는 방법 중 최고평형(peak equilibrium)상태에서 특이/비특이 섭취비를 측정하는 방법은 선조체의 도파민 운반체 특이섭취(선조체 방사능-기준부위 방사능)가 최고조(peak)에 이르러 순간적으로 시간에 따른 농도변동량(dC/dt)이 0인 시간에 섭취비를 구하는 방법이다. 이 방법을 사용하기 위해서는 환자마다 도파민 운반체의 밀도(density)와 체내 방사성의약품의 제거율(washout rate) 등이 서로 달라 최고평형(peak equilibrium)상태에 이르는 시간이 서로 다르므로 정확한 시간을 측정하기 위해서는 동적영상을 얻어 그 시간을 결정해야 되나 임상진료를 위한 검사시 불편함이 따른다. 따라서 검사의 편이성을 위해 결합능 추정치의 정확성은 떨어지지만 정상군에서 최고평형(peak equilibrium)상태에 이르는 평균시간에 1회의 지연영상을 얻어 특이/비특이 섭취비를 측정하는 방법을 파

킨슨병 진단 목적의 임상검사에선 사용할 수도 있다.

지속평형 상태에서 영상을 획득하는 대표적인 방법은 I-123 beta-CIT SPECT이다. beta-CIT의 체내 약동학이 매우 느려 주사 후 20시간이후에 선조체와 기준부위인 대뇌피질 혹은 소뇌의 방사능이 일정하게 유지되는 지속평형 상태에 이르므로 일회 영상으로 도파민 운반체 결합능을 비교적 정확하게 추정할 수 있으나 주사 후 같은 날 영상을 얻지 못하고 다음날 영상을 획득해야하므로 환자, 특히 거동이 불편한 외래환자들이 이틀에 걸쳐 병원에 내원해야하는 불편이 있다.<sup>40)</sup>

가평형 상태에서 영상을 획득하는 대표적인 방법은 I-123 FP-CIT SPECT이다. I-123 FP-CIT SPECT 검사에서는 선조체의 특이/비특이 결합비가 주사 후 3시간까지 점진적으로 증가한 후 비교적 항정상태(steady state)에 이르므로 주사 후 3시간 이후에 얻은 영상에서 선조체의 도파민 운반체를 측정해야한다고 Booij 등이<sup>47)</sup> 제안하였고 현재 대부분의 I-123 FP-CIT SPECT를 이용한 검사는 주사 후 3-6시간에 정적영상을 얻고 있다.

PET영상법인 F-18 FP-CIT는 분자구조가 I-123 FP-CIT와 같기 때문에 도파민 운반체에 대한 친화력이 같고 약물역동학도 유사하다. F-18 FP-CIT PET을 주사 후 2시간까지 동적영상을 시행하여 분석한 연구에선 선조체의 특이적 섭취가 정상인에서 90-120분에 최고조에 이루는 것으로 보고하고 있는데(Fig. 2) 90분 혹은 120분 지연영상에서 분석한 선조체의 특이/비특이 섭취비가 역동학적 분석으로 얻은 결합능 못지않게 정상인과 파킨슨병을 정확히 구분한다고 발표되고 있다.<sup>36,48)</sup> 그러나 전술한 바와 같이 90분 혹은 120분에 검사환자마다 모두 최고평형상태에 이르지 않고 F-18 FP-CIT PET사 I-123 FP-CIT처럼 가평형상태가 2시간 이후에 이르

는 것으로 추정되므로 I-123 FP-CIT SPECT와 같은 검사시간을 사용하는 것이 좋으리라 생각되나 이에 대한 연구가 더 필요하다.

## 2. 관심영역(Region of Interest) 설정

도파민운반체 영상을 정량적 혹은 반정량적으로 분석하기 위해선 관심영역, 즉 선조체와 기준부위로 사용되는 대뇌피질이나 소뇌피질에 정확한 관심영역을 설정하는 것이 선행되어야 한다. 선조체와 대뇌 및 소뇌 피질에 관심영역을 설정하는 방법은 크게 3가지 방법이 있다. 첫 번째는 MR영상을 이용하는 방법으로 PET이나 SPECT영상은 해부학적 위치와 경계에 대한 정보가 있어서 제한이 있으므로 MR영상과 같은 고해상도의 해부학적 정보를 제공하는 영상을 보조적으로 이용하여 관심영역을 설정하는 것이 가장 정확하다. PET영상을 얻은 환자에서 대뇌 회백질의 구분이 용이한 T-1강조 혹은 유사 MR영상을 획득하여 선형적 변형(linear transformation, rigid body transformation)을 통한 영상정합(image coregistration)을 한 후 MR영상을 기초로 관심영역을 설정한다. 이때 MR영상을 단층영상면 사이에 간격이 없는 연속적 단층영상으로 얻었다면 시상면에서 전-후교련선(AC-PC line) 혹은 안와이공선(Orbitomeatal line)을 기준으로 MR영상을 재정향(reorientation)시켜 선조체 중간부위의 1개 혹은 2-3개 횡단면의 합산영상(sum image)에서 미상핵(caudate nucleus)과 피각(putamen)에 관심영역을 설정한다. 선조체 전체부피를 관심영역으로 설정할 수도 있으나 시간이 많이 걸리므로 일상적인 임상 검사를 위한 PET영상 분석시에는 1-3개 횡단면에서의 관심영역 설정만으로도 충분하다. MR영상을 이용한 방법은 정확한 관심영역 설정에 유리하나 PET 검사를 시행한 환자의 MR영상이 필요하다. 따라서 실제 임상 환경에서는 파킨슨병이 의심되는 환자가 모두 MR영상을 시행하지는 않기 때문에 MR영상이 없는 경우에는 이 방법을 이용하기 어렵다.

두 번째 방법은 정상인의 PET과 MR영상을 이용하여 평균 관심영역 혹은 관심부피영역들(template)를 제작하거나 표준화된 공간좌표에 정규화(spatial normalization)시킨 정상인의 도파민운반체 영상들(template image)를 제작하고 환자의 SPECT나 PET영상을 이 틀에 공간정규화하여 관심영역을 자동적으로 설정하는 방법이다. 이 방법들은 분석자내 혹은 분석자간에 의한 관심영역 설정 변이도(intra- or inter-observer variability)가 낮고 비교적 간단하게 자동적으로 수행할 수 있어 임상진료 뿐만 아니라 연구목적의 검사에도 매우 유용하나 뇌의 구조적 변형이 심하거나 선조체의 섭취가 심하게 감소된 환자의 SPECT나 PET영상에서는 관심영역

틀이나 도파민운반체 영상들에 공간정규화가 어려워 예러가 발생할 수 있는 단점이 있다.<sup>49-51)</sup>

세 번째 방법은 SPECT나 PET영상에서 관심영역을 직접 설정하는 방법이다. 도파민운반체 영상은 뇌의 해부학적 정보를 충분히 제공하지 않으므로 선조체의 경계를 정확히 구분하기 어렵고 특히 선조체의 섭취감소가 심한 파킨슨병 환자의 후부 피각의 경우에는 더욱 어렵다. 따라서 SPECT나 PET영상만으로 관심영역을 설정하는 것은 간단하지만 분석자간의 변이가 많이 생기고 정확성 면에서도 떨어지기 때문에 임상진료 목적의 검사라 할지라도 선조체 도파민운반체 감소가 현저하지 않은 환자의 경우에는 정량적 결과에 따른 진단에 오류가 생길 수 있고 추적검사나 연구를 위한 목적의 검사에는 이용되기 어렵다. 이 경우에는 SPECT나 PET영상 획득시 국소 뇌혈류에 대한 정보를 주로 제공하는 주사 후 초기 영상(early perfusion dominant image)을 획득하고 도파민 운반체 밀도에 대한 정보를 제공하는 지연영상을 얻어 두 영상을 영상정합시킨 후 초기 혈류영상에서 관심영역을 설정하는 방법이 도움이 된다. 현재 국내에서 사용되는 PET기기의 대부분인 PET/CT나 최근 국내에도 도입이 되고 있는 SPECT/CT에서는 CT에서 선조체의 경계를 MR만큼 정확하게 구분하기는 어려우나 그 위치는 비교적 정확히 알 수 있기 때문에 두 번째 방법의 공간 정규화한 정상인 관심영역들이 없다하더라도 SPECT/CT나 PET/CT 판독 컴퓨터내 고정된 관심영역들을 만들어 저장할 수 있다면 수동으로 CT영상 위에서 미리 만들어 놓은 관심영역들을 정확히 위치시킬 수 있다.

## 영상분석에 영향을 미치는 약물 및 전처치

### 1. 도파민운반체 영상 분석에 영향을 미칠 수 있는 약물들

도파민운반체 영상은 환자가 복용하는 약물의 종류에 따라 육안적 소견 및 정량적 결과에 영향을 받을 수 있으므로 검사 전 복용약물의 종류를 파악하고 도파민운반체 영상에 영향을 줄 수 있는 약물은 검사목적에 따라 복용을 중단할 필요가 있다. 다양한 약물 중 도파민운반체 영상에 영향을 줄 수 있는 약물들은 작용기전에 따라 크게 3가지 약물들로 구분할 수 있다. 첫째, 도파민운반체에 결합하여 작용을 나타내거나 방사성의약품의 도파민운반체 결합에 영향을 주는 약물들, 둘째, 도파민운반체나 세로토닌운반체의 발현에 영향을 주는 약물들, 셋째, 방사성의약품의 대사나 뇌혈류에 영향을 주는 약물들이다.<sup>52)</sup> 이러한 약물들이 도파민운반체 영상분석 결과에 주는 영향은 지금까지의 연구결과들을 살펴보면 다양하므로 이 중 파킨슨병 환자들이 치료목적으로 주로 복용하는 약물들이

**Table 2.** Potent Drugs to Influence the Analysis of Dopamine Transporter Imaging

Drugs	Possible mechanism	Human effect on analysis	Indications
L-dopa	blocking of DAT binding	not significant	Parkinsonism
Dopamine agonist	possibly decreased affinity	not significant	Parkinsonism
COMT inhibitor	possibly decreased affinity	not significant	Parkinsonism
MAO inhibitor	possibly decreased affinity	not significant	Parkinsonism
NMDA antagonist (amantidine)	DAT expression	unknown	Parkinsonism
Hormone (estrogen)	modulation of dopaminergic system	variable but not significant	
Anticholinergics (donepezil, benzotropine)	DAT blocking or others	variable according to drugs	dementia
SSRI (fluvoxamine, fluoxetine), SNRI(venlafaxine, clomipramine)	blocking of SERT or NET binding	increased striatal binding ratio, decreased SERT binding in raphe nuclei	depression, anxiety
Amphetamine analogs (d-amphetamine, methamphetamine, methylphenidate)	internalization of DAT, decreased Bmax	decreased binding potential	abuse, Attention deficit hyperactivity disorder, obesity
CNS stimulants (phentermine, ephedrines, modafinil)	unknown or blocking of DAT binding	decreased binding potential	Attention deficit hyperactivity disorder, narcolepsy
Antidepressants (mazindol, bupropion, radafaxine)	unknown or blocking of DAT binding	variable according to drugs	depression
Neuroleptics (risperidone)	blocking of DAT binding	not significant	schizophrenia
Anesthetics (ketamine, isoflurane)	internalization or blocking binding of DAT	decreased binding potential	abuse, animal study
Cocaine	blocking of DAT binding	decreased binding potential	abuse

영상분석에 어떠한 영향을 미치는지를 아는 것은 임상검사를 위해 중요하다.

파킨슨병 치료제 중 가장 효과적인 약 중의 하나인 L-dopa의 도파민운반체 영상에 대한 급성 혹은 만성효과는 지금까지 많은 연구결과가 발표되었고 대부분의 결과는 유의한 영향을 주지 않는 것으로 보고되고 있다.<sup>53-56)</sup> Selegiline과 같은 monoamine oxidase type B (MAO-B) 억제제도 도파민운반체 영상에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있다. pramipexol과 pergolide와 같은 도파민 D2 작용제 (agonist)가 도파민운반체 영상에 미치는 영향은 연구결과가 일부 상이하나 대부분의 연구들은 유의한 영향이 없는 것으로 보고하고 있다.<sup>59-61)</sup> NMDA 길항제(antagonist)인 amantidine도 파킨슨병 환자에게 자주 사용되는 약으로 도파민운반체 영상에 대한 영향은 아직 보고된 바 없으나 동물을 이용한 연구에서는 amantidine에 의한 도파민운반체의 상향조절 (up-regulation)이 보고된 바 있다.<sup>62)</sup> L-dopa의 빠른 대사를 방지하기 위해 L-dopa와 함께 복용하는 Catechol-O-methyltransferase (COMT) 억제제가 도파민운반체 영상에 미치는 영향에 대한 연구는 지금까지 보고된 바 없으나 L-dopa의 연구결과와 마찬가지로 일반적인 임상진료를 위한 검사에는 큰 영향이 없을 것으로 생각된다.

파킨슨병 환자의 40-50%는 우울증이 동반되는 것으로 알려져 있다. 항우울제 복용이 도파민운반체 영상에 미치는 영

향은 약물의 항우울 작용기전에 따라 다양한 연구결과가 보고되고 있는데 이중 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)는 도파민운반체에 대한 영향보다 세로토닌운반체에 주로 결합하므로 beta-CIT나 FP-CIT의 세로토닌운반체 결합을 감소시켜 중뇌 라페핵의 섭취를 감소시킬 뿐만 아니라 대뇌피질의 세로토닌운반체 결합도 감소시켜 선조체/대뇌피질 섭취비를 증가시킬 수 있다.<sup>63)</sup>

파킨슨병 환자의 치료에 이용되지는 않으나 도파민운반체 영상에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 약물 중 대표적인 것은 암페타민 계통의 약물로 특히 주의력결핍과잉행동장애 (ADHD) 환자의 치료, 비만환자의 식욕억제, 기면증(narcolepsy) 등의 치료를 위해 사용되는 d-amphetamine이나 methylphenidate 등은 도파민운반체의 세포내이동(internalization)을 유발하거나 도파민운반체 결합을 차단함으로써 선조체의 특이/비특이 섭취비를 감소시킨다. 그 이외 다른 약제들의 도파민운반체 영상에 대한 영향과 그 기전은 표 2에 기술하였다.<sup>52)</sup>

**2. 도파민운반체 영상을 위한 전처리**

임상진료를 위한 도파민운반체 영상검사 결과에 영향을 줄 수 있는 약은 일반적으로 도파민운반체에 대한 친화력이 높아 방사성의약품의 결합에 영향을 주는 약으로 amphetamine (CNS stimulant), benzotropine (anticholinergics), bupropion

(atypical antidepressant), cocaine, mazindol (CNS stimulant), methylphenidate (CNS stimulant), phentermine (CNS stimulant), sertraline (SSRI) 등이다. 따라서 이런 약들은 검사 전 복용을 금지해야하고 복용 여부와 양, 복용기간 등을 기록해야한다. 그러나 파킨슨병 환자들이 자주 복용하는 약물 즉 L-dopa나 도파민수용체 작용제(agonist)나 길항제(antagonist), amantadine 등과 그 외 trihexyphenidyl, budipine, metoprolol, primidone, propranolol, selegiline 등은 도파민운반체 영상결과에 큰 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있으므로 임상진료를 위한 검사를 위해 복용을 중지할 필요는 없다.<sup>52)</sup>

도파민운반체 영상을 위한 전처치는 사용하는 동위원소에 따라 다르다. I-123를 표지한 방사성의약품의 경우 I-123가 갑상선에 섭취되는 것을 방지하기 위해 일반적인 방법대로 루골용액을 검사전날부터 검사 후 익일까지 섭취를 해야 되며 루골용액의 섭취가 I-123 FP-CIT와 같은 I-123 표지 방사성의약품의 영상결과에 미치는 영향은 없는 것으로 알려져 있다. Tc-99m이나 PET영상용 동위원소를 표지한 Tc-99m TRODAT나 F-18 FP-CIT 등은 이러한 전처치가 필요하지 않다.

F-18 FDG PET 등 많은 영상 검사가 검사 전 금식을 필요로 한다. 검사 전 음식물 섭취가 도파민운반체 영상에 주는 영향은 아직 잘 알려진 바 없으나 일반적으로 도파민운반체 영상을 위해 금식을 필요로 하지는 않는다.

### 결과 판독 및 해석

도파민운반체 영상은 정량적 분석과 육안적 분석을 통해 그 결과를 판단할 수 있다. 임상진료를 위해 시행한 검사의 경우 정량적 분석에서는 측정된 환자의 선조체 도파민운반체 밀도가 정상범위인지 여부뿐만 아니라 그 정도가 얼마나 심한지를 보여주어야 한다. 파킨슨병 환자가 임상증세를 보일 때 이미 정상에 비해 약 66%의 흑질 도파민 신경이 감소되어 있다고 보고한 바 있고,<sup>69)</sup> 초기 파킨슨병 환자에서 F-18 FP-CIT PET을 이용한 연구들<sup>36,51)</sup>이나 I-123 FP-CIT SPECT를 이용한 연구들<sup>18,20,21)</sup> 뿐만아니라 다른 도파민 운반체용 방사선 리간드를 이용한 연구에서도 그 측정방법과 관심영역의 크기와 위치에 따라 다르긴 하나 30%-73%의 감소를 보고한 바 있다. 따라서 선조체의 도파민운반체 결합능이나 특이/비특이 섭취비 등을 이용한 정량적 분석으로 정상인지 비정상인지를 구분하는 것은 지금까지 보고된 연구결과 모두 90% 이상의 예민도와 특이도를 보인다. 그러나 선조체의 도파민 운반체 밀도는 정상인에서 연령이 증가함에 따라 감소한다. Fearnley 등은 부검소견 상 중뇌 흑질의 도파민신경이 10년

당 4.7% 감소한다고 보고하였고<sup>69)</sup> Ma등도 흑질 치밀부(pars compacta)에 있는 신경이 10년당 7.4% 감소한다고 보고하였다.<sup>70)</sup> beta-CIT SPECT를 이용한 정상인 연구<sup>71)</sup>에서는 10년당 6.7% 선조체의 특이/비특이 섭취비가 감소하고 Tc-99m TRODAT SPECT를 이용한 연구<sup>72)</sup>에서는 6.2%, I-123 FP-CIT SPECT를 이용한 연구<sup>73)</sup>에서는 5.3%, F-18 FP-CIT PET을 이용한 연구<sup>36)</sup>에서는 미상핵과 피각이 각각 7.7%와 6.4%의 감소를 보인다고 보고하고 있다. 따라서 정량적 결과를 바탕으로 정상/비정상 여부 및 그 정도를 판단하기 위해서는 도파민운반체 영상검사를 처음 시작할 때 연령대별 정상인 기준값을 측정하여 준비하는 것이 필요하며 연령별 정상인 기준값은 선조체의 도파민운반체 정량적 측정값이 영상 검사 방법 즉 지연 정적영상의 경우 주사 후 영상획득까지의 시간, 영상재구성 방법 및 정량분석방법에 따라 달라짐은 물론이고 SPECT나 PET장비의 해상도에 따라서도 달라지므로<sup>74)</sup> 환자검사를 위해 시행하는 같은 장비와 검사법으로 얻어진 자료이어야 한다.

도파민운반체 영상의 육안적 분석법은 선조체를 비롯한 대뇌조각의 국소 방사능 섭취분포를 비교함으로써 정상여부를 평가하는 것으로 판독자의 경험이나 주관적 판단에 따라 그 진단적 정확도가 달라질 수 있고 추적검사시 질병의 진행여부를 정확히 평가하기 어려운 단점이 있으나 임상진료를 위해 시행한 도파민운반체 영상은 육안적 분석만으로도 높은 진단적 정확도를 보인다. 지금까지 많은 연구에서 육안적 분석으로 평가한 도파민운반체 영상법의 진단적 정확도는 대부분 90%이상으로 보고 되고 있다. 육안적 분석이 이처럼 높은 정확도를 보이는 이유는 파킨슨병의 특징적인 병태생리에 기인한다. 정상인의 경우 중뇌 흑질의 도파민 신경이 노화에 의해 소실되더라도 선조체의 도파민 운반체의 미만성 소실(diffuse symmetrical loss)로 이어지는데 반해 파킨슨병의 경우에는 중뇌 흑질의 도파민 신경이 초기에도 이미 60% 이상이 소실되어 있고 또한 비대칭적으로 중뇌 흑질 치밀부의 복외부(ventrolateral portion)부터 소실되므로 이 부위의 신경이 주로 시냅스를 형성하는 선조체의 후배부(posterodorsal portion)부터 도파민 운반체가 국소적이고 비대칭적으로 감소하기 시작하여(Fig. 1) 병이 진행됨에 따라 전복부(anteroventral portion)까지 감소되는 양상을 보이기 때문이다.<sup>69,70)</sup>

이와같이 도파민운반체 영상을 정량적 분석이나 육안적 분석할 경우 진단적 예민도는 모두 높은 결과를 보인다. 그러나 지금까지의 연구들은 상대적으로 낮은 진단적 특이도를 보고하고 있는데 그 이유는 크게 2가지로 추정된다. 첫째는 임상적으로 진단된 약물유발성 파킨슨병이나 혈관성 파킨슨병, 본태성 진전 환자에서 위양성을 보이는 환자에는 일부 전임

상 파킨슨병(preclinical Parkinson's disease)이 내재된 예가 포함되어 있을 가능성이 있다. 두 번째는 파킨슨병이 의심되어 도파민운반체 영상을 시행하는 환자의 다수가 60세 이상의 고령이므로 이 연령대에 흔히 발견되는 열공성 경색(lacunar infarction)이나 다른 해부학적 이상에 의한 선조체 도파민 운반체의 국소 감소양상이 위양성 결과를 초래할 수 있기 때문이다. 따라서 도파민운반체 영상결과를 해석할 때는 환자의 과거력이나 최근에 시행한 MR이나 CT영상 참조하여 대뇌의 해부학적 이상조건 동반여부를 고려해야하고 육안적 분석시 선조체의 도파민 섭취감소가 전형적인 파킨슨병 영상소견을 보이는지, 아닌지를 주의 깊게 살펴 위양성을 낮추어야 한다. 이런 면에서 도파민운반체 영상 중 SPECT보다 영상의 해상도가 좋아 국소 섭취변화에 더욱 민감하고 검사 중 CT영상을 동시에 얻을 수 있는 PET/CT를 이용한 도파민운반체 영상법이 위양성의 예를 줄이는데 유리하다.

### 맺음말

도파민운반체 영상은 파킨슨병을 조기에 정확하게 진단할 수 있고, 중뇌 흑질의 도파민신경의 변성이 일어나는 전형적 혹은 비전형적 파킨슨병과 본태성진전 등과 같이 시냅스전 도파민신경의 퇴행성 소실이 없는 파킨슨증후군의 감별할 수 있으며, 질병의 진행정도를 나타내는 객관적, 정량적인 지표 획득 및 질병의 진행을 억제하는 약물을 개발하고 그 효과를 판정하는 데에 유용한 검사법이다. 따라서 도파민운반체 영상법은 지금까지 개발된 뇌신경계 수용체(receptor) 영상법 중 연구목적 뿐만 아니라 실제 임상진료에도 이용될 수 있는 가장 성공적인 검사법으로 평가받아왔고 2000년에 I-123 FP-CIT SPECT가 유럽에서 임상진료에 사용하는 것이 허가된 이후 2005년 Tc-99m TRODAT가 대만에서, 그리고 2008년 F-18 FP-CIT가 한국에서 각각 허가되어 우리나라도 도파민운반체 영상을 이용한 임상진료 및 파킨슨증후군 연구의 대중화가 되는 새로운 계기가 마련되었다. 따라서 앞으로 도파민운반체 영상법이 임상진료를 위한 검사로 활성화되기 위해선 정확한 정량적 및 육안적 분석결과를 얻기 위한 검사법의 정립과 핵의학과 및 임상외과의 영상법에 대한 이해, 그리고 적응증 확대와 병태생리 규명을 위한 연구 노력이 필요하리라 생각된다.

### References

1. Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in

2. Niznik HB, Fogal EF, Fassos FF, Seaman P. The dopamine transporter is absent in Parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. *Neurochem* 1991;56:192-8.
3. 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.
4. 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.
5. Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003;18:1415-23.
6. Aquilonius SM, Bergstrom K, Eckernas SA, Hartvig P, Leenders KL, Lundquist H, et al. In vivo evaluation of striatal dopamine reuptake site <sup>11</sup>C-normifensine and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand* 1987;76:283-7.
7. Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, Perani D, Brooks DJ, Sager H, et al. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1990;47:1290-8.
8. Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, Laruelle M, Abi-Darqham A, Wallace E, et al. single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11965-9.
9. Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, Smith JS, Ehlers MD, Snyder SH, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with [<sup>11</sup>C]WIN35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:423-31.
10. Muller L, Halldin C, Farde L, Karlsson P, Hall H, Swahn CG, et al. [<sup>11</sup>C]β-CIT, a cocaine analog preparation autoradiography and preliminary PET investigations. *Nucl Med Biol* 1993;20:249-55.
11. Neuromeyer JL, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, et al. N-w-Fluoroalkyl analogs of 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane (β-CIT): radiotracers for PET and SPECT imaging of dopamine transporters. *J Med Chem* 1994;37:1558-61.
12. 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]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589-98.
13. Abi-Darqham 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.
14. Chaly T, Dhawan V, Kazumata K, Antonini A, Margouleff C, Dahl JR, et al. Radiosynthesis of [<sup>18</sup>F] N-3-fluoropropyl-2-β-carbomethoxy-3-β-(4-iodophenyl) nortropane and the first human study with PET. *Nucl Med Biol* 1996;23:999-1004.
15. 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.
16. Lundkvist C, Halldin C, Ginovart N, Swahn CG, Farde L. <sup>18</sup>F-CIT-FP is superior to <sup>11</sup>C-CIT-FP for quantitation of the dopamine transporter. *Nucl Med Biol* 1997;24:621-7.
17. Guttman M, Burkholder J, Kish SJ, Hussev D, Wilson A, DaSilva J, et al. [<sup>11</sup>C]RTI-32 PET studies of the dopamine



- transporter in early dopa-naive Parkinson's disease: implications for the symptomatic threshold. *Neurology* 1997;48:1578-83.
18. Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG, et al. [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:133-40.
  19. Rinne JO, Ruottinen H, Bergman J, Haaparanta M, Sonninen P, Solin O. Usefulness of a dopamine transporter PET ligand [<sup>18</sup>F]beta-CIT in assessing disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:737-41.
  20. 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.
  21. 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>126</sup>I]-FP-CIT SPECT imaging: the [<sup>126</sup>I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503-10.
  22. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004;61:919-25.
  23. Choi SR, Kung MP, Plossl K, Meegalla S, Kung HF. An improved kit formulation of a dopamine transporter imaging agent: [Tc-99m]TRODAT-1. *Nucl Med Biol* 1999;26:461-6.
  24. 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.
  25. Scheffel U, Lever JR, Abraham P, Parham KR, Mathews WB, Kopajtic T, et al. N-substituted phenyltropanes as in vivo binding ligands for rapid imaging studies of the dopamine transporter. *Synapse* 1997;25:345-9.
  26. 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.
  27. 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-<sup>11</sup>C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10(5):740-7.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Neumeyer 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.
  31. Madras BK, Meltzer PC, Liang AY, Elmaleh DR, Babich J, Fischman AJ. Altoprane, a SPECT or PET imaging probe for dopamine neurons: I. Dopamine transporter binding in primate brain. *Synapse* 1998; 29: 93-104.
  32. 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.
  33. Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wöber 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.
  34. Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E, Goebel G, Brenneis C, Virgolini I, et al. Voxel-wise analysis of [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2005;128(Pt 7):1605-12.
  35. Seppi K, Scherfler C, Donnemiller E, Virgolini I, Schocke MF, Goebel G, et al. Topography of dopamine transporter availability in progressive supranuclear palsy: a voxelwise [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT analysis. *Arch Neurol* 2006;63(8):1154-60.
  36. Kazumata K, Dhawan V, Chaly T, Antonini A, Margoueff C, Belakhlef A, et al. Dopamine transporter imaging with fluorine-18-FPCIT and PET. *J Nucl Med* 1998;39:1521-30.
  37. Rinne JO, Laihininen A, Nagren K, Ruottinen H, Ruotsalainen U, Rinne UK. PET examination of the monoamine transporter with [<sup>11</sup>C]β-CIT and [<sup>11</sup>C]β-CFT in early Parkinson's disease. *Synapse* 1995;21:97-103.
  38. Kim DW, Ahn DS, Oh YH, Lee S, Kil HS, Oh SJ, et al. A new class of S<sub>N</sub>2 reactions catalyzed by protic solvents: Facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J Am Chem Soc* 2006;128:16394-7.
  39. Bergstrom KA, Halldin C, Lundkvist C, Swahn CG, Akerman KK, Kuikka JT, et al. Characterization of C-11 or I-123 labelled β-CIT-FP and β-CIT-FE metabolism measured in monkey and human plasma. Identification of two labeled metabolites with HPLC. *Hum Psychopharmacol* 1996;11:483-90.
  40. Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y. An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models. *J Nucl Med* 2001; 42:755-63.
  41. Laruelle M, Wallace E, Seibyl JP, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, et al. Graphical, kinetic, and equilibrium analyses of in vivo [<sup>123</sup>I]β-CIT binding to dopamine transporters in healthy human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:24-42.
  42. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratio without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:834-40.
  43. Ichise M, Toyama H, Innis RB, Carson RE. strategies to improve neuroreceptor parameter estimation by linear regression analysis. *J Cereb Blood Metab* 2002;22:1271-81.
  44. Slifstein M, Laruelle M. Effects of statistical noise on graphic analysis of PET neuroreceptor studies. *J Nucl Med* 2000;41: 2083-8.
  45. Ichise M, Liow JS, Lu JQ, Takano A, Model K, Toyama H, et al. Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1096-112.
  46. Laruelle M. The role of model-based methods in the development of single scan techniques. *Nucl Med Biol* 2000;27:637-42.
  47. Booij J, Hemelaar TG, Speelman JD, de Bruin K, Janssen AG, van Royen EA. One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [<sup>123</sup>I]FPCIT

- SPECT. *J Nucl Med* 1999;40:753-61.
48. Yaqub M, Boellaard R, van Berckel BN, Ponsen MM, Lubberink M, Windhorst AD, et al. Quantification of dopamine transporter binding using [<sup>18</sup>F]FP-b-CIT and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1397-406.
  49. Koch W, Radau PE, Hamann C, Tatsch K. Clinical testing of an optimized software solution for an automated, observer-independent evaluation of dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med* 2005;46:1109-18.
  50. Kas A, Payoux P, Habert MO, Malek Z, Cointepas Y, El Fakhri G, et al. Validation of a standardized normalization template for statistical parametric mapping analysis of <sup>123</sup>I-FP-CIT images. *J Nucl Med* 2007;48:1459-67.
  51. Ma Y, Mentis DM, Chaly T, Spetsieris PG, Eidelberg D. Parametric mapping of [<sup>18</sup>F]FPCIT binding in early stage Parkinson's disease: a PET study. *Synapse* 2002;45:125-33.
  52. Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:424-38.
  53. Lees AJ. Drugs for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:607-10.
  54. Winogrodzka A, Booij J, Wolters EC. Disease-related and drug induced changes in dopamine transporter expression might undermine the reliability of imaging studies of disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:475-84.
  55. Schillaci O, Pierantozzi M, Filippi L, Manni C, Brusa L, Danielli R, et al. The effect of levodopa therapy on dopamine transporter SPECT imaging with <sup>123</sup>I-FP-CIT in patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1452-6.
  56. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.
  57. Innis RB, Marek KL, Sheff K, Zoghbi S, Castronuovo J, Feigin A, et al. Effect of treatment with L-dopa/carbidopa or L-selegiline on striatal dopamine transporter SPECT imaging with [<sup>123</sup>I]β-CIT. *Mov Disord* 1999;14:436-42.
  58. Fowler JS, Volkow ND, Logan J, Franceschi D, Wang GJ, MacGregor R, et al. Evidence that L-deprenyl treatment for one week does not inhibit MAO A or the dopamine transporter in the human brain. *Life Sci* 2001;68:2759-68.
  59. Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, van Royen EA, Stoof JC, Wolters EC. [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT is a useful method for monitoring dopaminergic degeneration in early stage Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:294-8.
  60. Ahlskog JE, Uitti RJ, O'Connor MK, Maraganore DM, Matsumoto JY, Stark KF, et al. The effect of dopamine agonist therapy on dopamine transporter imaging in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:940-6.
  61. Guttman M, Stewart D, Hussey D, Wilson A, Houle S, Kish S. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 2001;56:1559-64.
  62. 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.
  63. Booij J, de Jong J, de Bruin K, Knol R, de Win MM, van Eck-Smit BL. Quantification of striatal dopamine transporters with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT is influenced by the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: A double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy control subjects. *J Nucl Med* 2007;48:359-66.
  64. Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, al-Tikriti MS, et al. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [<sup>123</sup>I]β-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse* 1993;13:295-309.
  65. Vles JS, Feron FJ, Hendriksen JG, Jolles J, van Kroonenburgh MJ, Weber WE. Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD). *Neuropediatrics* 2003;34:77-80.
  66. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001;158:377-82.
  67. Chou YH, Huang WS, Su TP, Lu RB, Wan FJ, Fu YK. Dopamine transporters and cognitive function in methamphetamine abuser after a short abstinence: a SPECT study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:46-52.
  68. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 2006;163:387-95.
  69. Fearnley J, Lees A. Aeging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:2283-301.
  70. Ma ST, Rinne JO, Collan Y, Roytta M, Rinne UK. A quantitative morphometrical study of neuron degeneration in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1996;140:40-5.
  71. Pirker W, Asenbaum S, Hauk M, Kandlhofer S, Tauscher J, Willeit M, et al. Imaging serotonin and dopamine transporters with <sup>123</sup>I-B-CIT SPECT: Binding kinetics and effects of normal aging. *J Nucl Med* 2000;41:36-44.
  72. Mozley PD, Acton PD, Barraclough ED, Plössl K, Gur RC, Alavi A, et al. Effects of age on dopamine transporters in healthy humans. *J Nucl Med* 1999;40:1812-7.
  73. Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JBA, van Royen EA. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 2000;27:867-9.
  74. Leroy C, Comtat C, Trebossen R, Syrota A, Martinot J-L, Ribeiro M-J. Assessment of <sup>11</sup>C-PE2I Binding to the neuronal dopamine transporter in humans with the high-spatial-resolution PET scanner HRRT. *J Nucl Med* 2007;48:538-46.