



퇴행성 뇌질환에서의 분자영상

Molecular Imaging in Neurodegenerative Diseases

김 재 승 · 오 승 준 · 문 대 혁 | 울산의대 핵의학과 | Jae Seung Kim, MD · Seung Jun Oh, Ph.D · Dae Hyuk Moon, MD

Department of Nuclear Medicine, University of Ulsan College of Medicine

E-mail : jaeskim@amc.seoul.kr · sjoh@amc.seoul.kr · dhmoon@amc.seoul.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(2): 151 - 167

Abstract

Neurodegenerative diseases are highly morbid and widespread in the nation with aged population. Since these are progressive and irreversible diseases, early detection and differentiation of the disease are important for possible therapeutic intervention. Alzheimer's disease and Parkinson's disease are the most frequent and costly devastating neurodegenerative diseases. Recent advances of molecular imaging, especially positron emission tomography (PET) technique, allows non-invasive evaluation of not only regional cerebral metabolism or perfusion, but also the change of neurotransmission and presence of abnormal protein such as beta amyloid. In Parkinsonism, dopamine transporter and vesicular monoamine transporter imaging are useful in the diagnosis and evaluation of the disease progression since these provide information about the integrity of presynaptic striatal dopaminergic neurons. In Alzheimer's disease, beta-amyloid imaging can assess the amyloid deposition. It improves early diagnosis and possibility of a presymptomatic diagnostic biomarker; improves understanding of the natural history of amyloid deposition; and has the capability to directly measure the effects of newly developed anti-amyloid therapies. Cholinergic and microglial imaging can be also useful in the early diagnosis of dementia and improves understanding of insights into pathophysiology of neurodegenerative diseases. Therefore, the ability of molecular imaging to identify and quantify cerebral pathology has significant implications for early detection, differential diagnosis, and therapeutic monitoring in neurodegenerative diseases.

Keywords: Molecular imaging; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Neurodegenerative disease; Radiopharmaceuticals; PET

핵심용어: 분자영상; 알츠하이머병; 파킨슨병; 퇴행성 뇌질환; 방사성의약품; 양전자방출단층영상

최 근 우리나라는 노령인구가 7%를 상회함으로써 고령화 사회로 접어들었고, 2022년에는 노인인구가 전체 인구의 14%를 넘어서는 고령사회로 진입될 것으로 예상된다. 노령인구가 증가할수록 치매나 파킨슨병(Parkinson's disease)과 같은 퇴행성 뇌질환 환자의 유병률이 급격히 증

가하므로 앞으로 노령화 사회에서 퇴행성 뇌질환은 보건의료학적인 문제를 넘어서 심각한 사회, 경제적인 부담을 야기할 것이다.

알츠하이머병(Alzheimer's disease)이나 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌질환은 많은 보상기전에 의해 처음 증상발현이

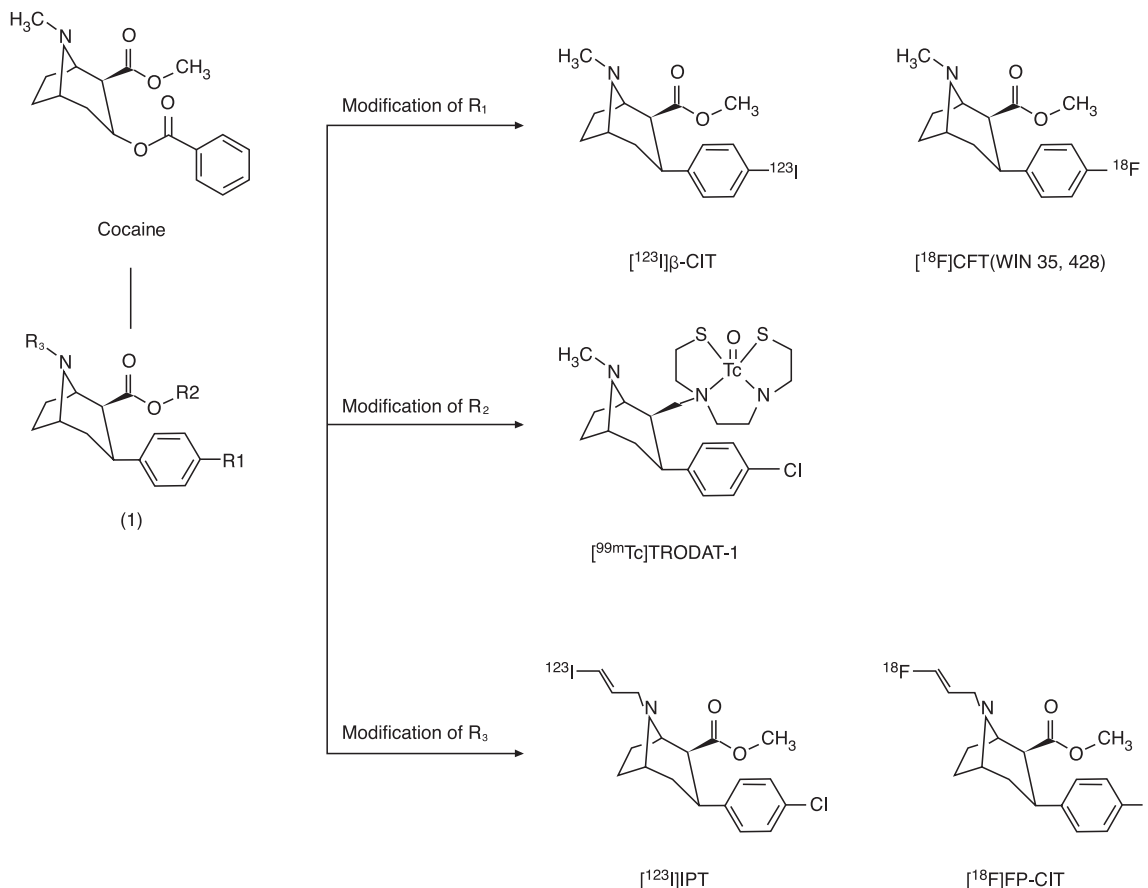


Figure 1. Modification of cocaine chemical structure.

숨겨지므로 대개 질병이 많이 진행된 후 진단되고 비가역적으로 서서히 진행되는 경과를 보이므로 조기에 발견하여 완치가 가능한 유사질환과 감별하는 것이 매우 중요하고 질병의 진행을 방지하거나 연장시키는 치료제의 개발이 절실하다.

퇴행성 뇌질환의 조기진단과 치료를 위해서는 분자생물학적 지식의 발전과 퇴행성 뇌질환의 병태생리기전 규명이 선행되어야 한다. 최근 분자생물학적 지식의 축적과 함께 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 단일광자방출단층영상(single photon emission computerized tomography, SPECT) 및 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)과 같은 영상기기의 발전으로 알츠하이머병과 파킨슨병 환자들의 뇌 형태학적 이

상과 기능변화 뿐만 아니라 신경세포내 존재하는 정상 혹은 비정상 단백질 등의 생화학적 지표들을 in vivo로 측정할 수 있는 분자영상학적 방법이 활발하게 개발되어 퇴행성 뇌질환의 병태생리 연구에 이용되고 있다.

도파민 운반체 영상 (Dopamine Transporter)

1. 원 리

파킨슨병은 중뇌 흑질(substantia nigra)에 존재하는 도파민(dopamine) 신경세포의 퇴행성 변화와 이에 따른 선조체(striatum)의 도파민 신경말단부(neuron terminal) 소실

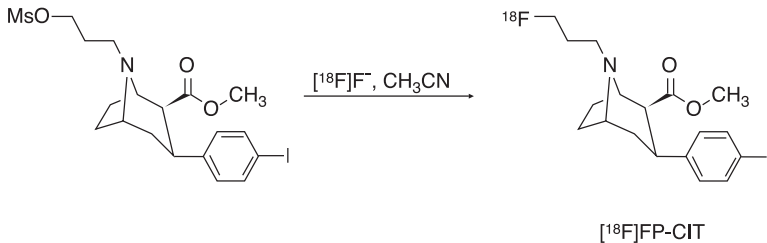


Figure 2. $[^{18}\text{F}]$ Fluoride labeling procedure for $[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$.

에 의해 발생하는 대표적인 퇴행성 신경질환 중의 하나이다. 살아 있는 사람에서 파킨슨병의 진단은 거의 전적으로 임상적 소견에 의존하여 왔고 이에 따른 조기 진단의 어려움, 진단의 오류, 질병 진행 정도의 평가와 추적을 위한 객관적, 정량적 지표의 미흡함 등이 파킨슨병의 진단과 추적에 문제점으로 지적되어 왔다. 파킨슨병 환자는 임상증상 발현 후 진단이 되었을 때 이미 흑질의 도파민신경은 50% 이상 감소되어 있고 흑질선조체 도파민신경로(nigrostriatal dopaminergic pathway)의 변성(degeneration)은 타이로신산화효소(tyrosine hydroxylase), 방향족아미노산탈탄산효소(aromatic amino acid decarboxylase, AADC), 도파민, 도파민 대사물질, 도파민운반체(dopamine transporter) 및 소포성도노아민운반체(vesicular monoamine transporter) 같은 생화학적 지표의 감소를 동반한다(1, 2). 따라서 도파민운반체와 같은 신경세포내 특이 단백질을 영상으로 측정하면 흑질선조체 도파민 신경로의 변화 여부를 발견할 수 있으므로 파킨슨병을 조기에 진단하고, 질병의 진행 정도를 나타내는 객관적, 정량적인 지표를 얻으며 질병의 진행을 억제하는 약물 개발과 그 효과를 판정하는 데 이용할 수 있다. PET와 SPECT를 이용하여 살아 있는 파킨슨병 환자에서 도파민 신경의 변성에 따라 일어나는 신경화학적 변화의 비침습적인 측정은 지난 1980년대부터 $[^{18}\text{F}]\text{FP-dopa}$ PET를 이용하여 도파탈탄산 효소 활성을 측정하면서 이루어졌다(3). 그러나 $[^{18}\text{F}]\text{FP-dopa}$ 는 임상적으로 널리 쓰이기에는 여러 가지 제약을 갖고 있어 이후 시냅스전(presynaptic) 도파민 신경세포막에 위치한 도파민운반체에 높은 친화도(affinity)를 갖는 많은 방사성의약품이 개발

되어 파킨슨병 연구에 널리 이용되고 있으며 이중 $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$ 는 2000년부터 유럽에서, $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{TRODAT}$ 는 2005년부터 대만에서, $[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$ 는 2008년부터 국내에서 파킨슨병 진단을 위한 임상 검사로도 사용되고 있다.

2. 도파민운반체 영상용 방사성의약품

현재 개발된 대부분의 도파민운반체 영상용 방사성의약품은 주로 코카인(cocaine)의 화학적 구조를 바탕으로 하고 있다. 코카인은 다른 물질에 비해 도파민운반체에 강한 친화도(affinity)를 가지고 있으나 체내에서 빠른 대사를 보이므로 대사과정을 늦추고 친화도를 향상시킨 다양한 종류의 코카인 유도체가 개발되었다(Figure 1). 코카인은 체내 투여 후 대사과정을 통하여 코카인 화학구조에서 페닐(phenyl) 고리(ring)가 이탈된다. 따라서 체내에서 대사과정을 늦추고 투여된 방사성의약품이 좀 더 많이 도파민운반체에 결합되기 위해서는 화학적 구조의 변경이 필요하다(4). 가장 먼저 시행된 구조변경은 Figure 1에서 1번 화합물의 R1 위치와 같이 코카인의 에스테르(ester) 작용기를 제거하고 페닐 고리를 트로판(tropane) 고리에 직접 결합하는 것으로 체내 투여 후 빠른 에스테르 그룹의 가수분해를 방지할 수 있으며 도파민운반체에 대한 친화도가 증가되므로 R1 위치의 페닐 고리에 다양한 할로젠(halogen) 원자를 표지(labeling)하여 $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ 와 $[^{18}\text{F}]\text{CFT}$ 가 개발되었다(5, 6). R1 위치를 수정한 방사성의약품이 인체에 투여될 경우 혈액 내에서 가장 먼저 대사가 이루어지는 부분이 R2 위치이다. 즉, R2 위치의 에스테르 작용기가 대사되어 카르복실산(carboxylic acid) 작용기로 변경되며, 이러한 카르복실산 대사체는 최초 투여된 도파민운반체에 비하여 높은 극성을 가지므로 뇌에 재흡수되는 비율은 적으나 원하지 않는 이차 대사체를 생성할 수 있다. 따라서 대사가 되는 화합물의 비율을 낮추면서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -테크네튬을 표지한 N2S2 리간드를 트로판 고리에 직접 결합시킨 것이 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{TRODAT-1}$ 이다(7). 한편 R1과 R2 위치의 구조를 변경한 방사성의약품은 체내에서 너무 느린 약동학을 보이는

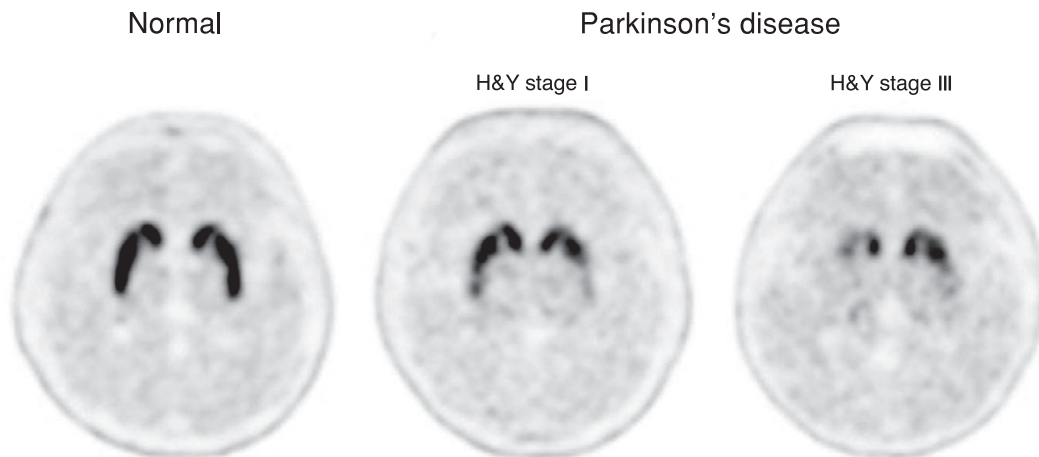


Figure 3. [^{18}F]FP-CIT PET images of normal healthy person and patients with early stage (H&Y stage I) and advanced stage (H&Y stage III) of Parkinson's disease. In early Parkinson's disease, bilateral putamina show asymmetrically decreased uptake. Advanced Parkinson's disease show significantly decreased uptake not only in bilateral putamina but also caudate nuclei.

단점이 발견되어 R3 위치에 다양한 알킬 치환체를 도입하고자 하는 시도가 이루어졌으며, 이렇게 개발된 방사성의약품이 [^{123}I]IPT 또는 [^{18}F]FP-CIT이다(8, 9).

도파민운반체 영상용 방사성의약품의 합성을 위한 방사성동위원소의 표지는 [^{123}I]요오드, [^{11}C]탄소 및 [^{18}F]불소 등 세 가지 방사성동위원소가 사용되고 있다. β -CIT, IPT, FP-CIT 등과 같이 화합물 내 요오드를 함유하는 후보물질에 [^{123}I]요오드를 표지하는 방법은 Figure 1의 R1 위치 페닐 고리의 [^{123}I]요오드가 표지될 위치에 트리부틸틴(tributyltin) 작용기를 도입한 전구체를 합성한 후 산화반응에 의하여 [^{123}I]요오드를 치환하여 목적하는 [^{123}I]요오드 표지 방사성의약품을 얻는다. [^{11}C]탄소의 표지는 Figure 1의 R2 위치 에스테르 작용기에 카르복실산 전구체로부터 [^{11}C]CH $_3$ I 또는 [^{11}C]CH $_3$ OTf를 이용하여 알킬화 반응으로 [^{11}C]탄소를 표지한다. [^{18}F]불소의 표지는 [^{123}I]요오드 또는 [^{11}C]탄소보다 복잡한 친핵성 치환반응을 이용하여 이탈기가 결합된 전구체에 [^{18}F]불소가 친핵체로 작용하여 [^{18}F]불소의 표지가 이루어진다. [^{18}F]FP-CIT의 [^{18}F]불소의 표지는 Figure 2의 왼쪽 화합물인 전구체에 [^{18}F]불소를 무수상태에서 표지시킨다. 이전 합성과정에서는 아세토니트릴과 같은 비양성자성 용매를 사용하여 방사화학적 수율(radiopharmaceutical yield)이 1% 이하로 매우 낮았으나 최근엔 비양성자성

용매 대신에 t-아밀알콜 등의 양성자성 용매를 사용하여 합성하며 40~50% 정도의 방사화학적 수율을 얻을 수 있고 자동화 장비를 사용한 자동합성 역시 40% 이상의 방사화학적 수율을 얻을 수 있다(10).

3. 임상 적용 및 연구

[^{123}I] β -CIT SPECT나 [^{18}F]FP-CIT PET과 같은 도파민운반체 영상에서 파킨슨병은 특징적인 선조체내 방사성의약품의 섭취감소 패턴을 보인다. 즉 초기 파킨슨병 환자(H&Y stage I)라도 선조체의 섭취는 반대측이 정상보다 60~80% 이상 감소되어 있고 편측 선조체에서도 도파민운반체의 섭취가 감소되어 보인다. 또한 후측 피각(putamen)의 섭취감소가 가장 먼저 일어나며 미상핵(caudate nucleus)이 가장 나중에 변화를 보인다(Figure 3)(7, 8, 11~14). 이러한 양상은 파킨슨병에서 특징적으로 관찰되는 흑질 치밀부(pars compacta) 도파민 신경의 변성순서를 반영한다(15). 정상인도 도파민운반체 영상에서 선조체의 섭취가 연령이 증가함에 따라 10년당 5~8%정도 감소되나(11, 15~18) 정상인에서 노화에 의한 선조체의 섭취감소는 파킨슨병과는 달리 선조체 전반에 걸쳐 균등하게 감소하므로 구분이 가능하다. 따라서 도파민운반체 영상을 이용한 파킨슨병 진단능은 대부분의 연구에서 95%이상의 예민도와 90~100%의 특이도

를 보고하고 있고 도파민운반체의 선조체내 섭취는 파킨슨병의 진단뿐만 아니라 Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn-Yahr (H&Y) stage, 발병기간 및 파킨슨병에서의 서동증(bradykinesia)과 같은 임상적 중증도(severity)와 상관관계를 보이는 것으로 보고되고 있다(7, 8, 11, 16~18). 도파민운반체 영상을 시행한 초기 파킨슨병 환자의 5.7~14.7%는 정상소견을 보이는 것으로 알려져 있다(19~21). 이러한 환자(subjects with scans without evidence of dopaminergic deficit, SWEDD)가 발견되는 이유는 도파민운반체 영상이 도파민신경의 변성을 발견하는데 민감하지 못하거나 임상진단이 잘못된 것일 수 있다. 파킨슨병 환자가 증상이 발현되는 시기에 중뇌 흑질의 도파민신경이 50% 이상 감소되고 도파민운반체 영상에서는 60~80%이상이 감소된다는 연구결과나 편측성 증상이 발현된 초기 환자에서 증상이 없는 사지의 반대측 선조체에서도 섭취감소가 보인다는 연구결과 및 이러한 환자를 추적 관찰시 증상의 변화가 없거나 좋아진다는 보고(19, 22) 등을 고려하면 SWEDD의 대부분은 도파민신경의 결손이 원인이 아니라 약물유발성 파킨슨증후군 등 다른 질병에 의한 것으로 생각된다.

진전(tremor)은 파킨슨병 환자에서 흔히 나타나는 증상이나 본태성진전(essential tremor) 등 다른 원인에 의해서도 나타난다. 파킨슨병에서 나타나는 안정시 진전(resting tremor)과 달리 본태성진전은 체위성진전(postural tremor)을 보이고 그 빈도와 대칭성 등 임상적 특징이 서로 달라 구분할 수 있으나 일부 환자들에서는 파킨슨병과 유사한 증상이 같이 존재하며 파킨슨병으로 오인되어 항파킨슨병 치료를 잘못 받기도 한다(23, 24). 전형적인 본태성진전 환자는 도파민운반체 영상에서 정상소견을 보이지만(25) 오랜 기간 비대칭적인 체위성(postural) 진전을 보이는 본태성진전 환자의 38%는 파킨슨병으로 진행되고 이러한 환자는 도파민운반체 영상에서 비정상적인 섭취감소를 보이는 것으로 알려져 있어 도파민운반체 영상은 본태성진전 환자에 내재된 파킨슨병을 발견하는데 도움을 준다(26).

다중계 위축(multiple system atrophy)이나 진행성핵상마비(pregressive supranuclear palsy) 등의 비특이적 퇴

행성 파킨슨증후군(atypical parkinsonism)은 levodopa 치료에 대한 반응이 적고 파킨슨병보다 빠른 임상악화 소견을 보이며 시냅스 전과 시냅스 후 도파민신경의 변성을 동반한다. 이러한 환자의 도파민운반체 영상은 파킨슨병보다 선조체 섭취감소의 비대칭성이 상대적으로 적으나 도파민운반체 영상만으로 파킨슨병과 비특이적인 퇴행성 파킨슨증후군을 감별하기는 어렵고(27, 28) 시냅스후 도파민 신경의 소실여부를 평가할 수 있는 도파민 수용체 SPECT 혹은 PET이나 포도당대사를 평가할 수 있는 ^{18}F FDG PET이 도움이 된다(29). 최근 복셀기반 통계적 영상분석법(statistical parametric mapping, SPM)을 이용한 연구에서는 도파민운반체뿐만 아니라 세로토닌(serotonin) 운반체에도 친화도를 보이는 ^{123}I β -CIT SPECT 영상에서 중뇌의 섭취감소가 다중계 위축(30)이나 진행성핵상마비 환자(31)에서 관찰되어 이들 질환과 파킨슨병을 감별할 수 있다고 보고하고 있지만 질병 초기에 임상 증상이 다 발현되지 않은 환자에서도 ^{123}I β -CIT SPECT가 파킨슨병과 비특이적 파킨슨증후군을 감별하는 데 유용한지는 향후 연구가 더 필요하다.

혈관성 파킨슨증후군(Vascular Parkinsonism, VP)은 1926년 Critchley(32)이 처음 기술한 이후 지금까지 많은 증례보고들이 뇌 기저핵(basal ganglia)과 시상(thalamus)의 경색 후 발생한 파킨슨 증상들을 보고하고 있지만 이와 동반된 병리학적 소견에 대한 연구결과가 아직 부족하다. 최근 Zijlmans 등이 임상소견 및 부검병리소견을 바탕으로 진단기준(33)을 발표하였지만 파킨슨병의 발생이 높은 고연령군에서는 기저핵이나 백질(white matter)에 허혈(ischemia)성 병변이 흔하므로 두 질환간의 정확한 감별이 어려울 수 있다. 혈관성 파킨슨증후군은 transneuronal 변성에 의해 흑질 세포가 일부 소실될 수 있으나 기저핵의 시냅스 전 도파민신경계는 일반적으로 유지되어 있어(33) 도파민운반체 영상에선 선조체 섭취가 유지되거나 정상인 보다 약간의 감소를 보이고 기저핵의 허혈성 병변이 있는 경우가 부위에 국소적 섭취감소가 보인다(34, 35). 그러나 파킨슨병과 같은 특징적인 양측의 비대칭적인 섭취감소 양상을 보이지 않으므로 도파민운반체 영상은 혈관성 파킨슨증후



군이 의심되는 환자에서 전임상(preclinical) 파킨슨병이 동반되어 있는지 아니면 허혈성 병변에 의한 증상발현인지를 감별하는데 도움을 준다.

항정신병 약과 같은 항도파민제(antidopaminergic drugs)나 항구토제(antiemetics) 등은 가역적인 아급성 파킨슨 증상을 유발하며 도파민수용체 영상을 시행하면 D2수용체가 약물물에 의해 차단되어 있다. 이러한 약물유발성 파킨슨증후군은 약물복용과 임상증상 발현의 시간적 관계나 양측성 증상 등의 임상소견으로 진단이 가능하지만 약물유발성 파킨슨증후군 환자의 약 30%는 편측성 임상증상이 나타나고 전임상(preclinical or presymptomatic) 파킨슨병이 내재되어 있을 수 있기 때문에 임상소견만으로 파킨슨병과 정확히 구별하기 어렵다(36). 약물에 의해 발생하는 파킨슨 증상은 시냅스전 도파민 신경의 소실을 동반하지 않기 때문에 도파민운반체 영상에선 정상소견을 보이거나 보상기전으로 도파민운반체가 상향조절(up-regulation)되어 선조체의 섭취가 오히려 증가한다(37). 따라서 도파민운반체 영상은 약물유발성 파킨슨증후군 환자 중 증상이 심하거나 지속되는 경우 파킨슨병의 동반 유무를 판단하여 치료방침을 결정하는데 유용하다.

루이체치매(dementia or Lewy body)는 파킨슨 증상과 인지기능장애를 보이는 환자 중 가장 흔하며 치매환자 중 알츠하이머병과 혈관성치매 다음으로 흔하다. 루이체치매는 파킨슨 증상과 인지기능의 저하 및 환시(visual hallucination)와 같은 정신과적 증상을 흔히 동반하고 acetylcholine esterase (AChE) 억제제와 같은 치료제에 잘 반응하므로 정확한 진단을 통한 치료방침 결정이 중요하다. 그러나 치매증상은 있지만 파킨슨 증상이 없거나 미약한 경우는 임상증상만으로 이를 알츠하이머병 등과 정확히 구별하기는 어려울 수 있다(38, 39). 루이체치매는 파킨슨병과 마찬가지로 시냅스전 도파민 신경의 소실을 동반하므로 도파민운반체 영상에서 선조체의 섭취감소를 보이고(27) 파킨슨병이나 파킨슨병치매보다 선조체의 섭취가 더 미약성으로 감소되는 것으로 보고되고 있다(40). 반면에 알츠하이머병은 선조체의 심한 섭취감소가 보이지 않으므로 도파민운반체 영상은 루이체치매와 알츠하이머병을 감별하는데 매우 유

용하다(41).

파킨슨병에서 흑질의 도파민신경 변성이 발생한 후 증상이 발현되기까지의 기간은 아직 잘 밝혀져 있지 않지만 부검소견 등을 이용한 연구에서 약 6년 정도의 전임상 기간을 제시하고 있다(15). 따라서 아직 증상은 없으나 파킨슨병 발생 위험이 높은 환자를 전임상시기(preclinical period)에 도파민운반체 영상을 이용하여 선별(screening) 할 수 있다. 파킨슨병 환자의 가족 중 후각감퇴증(hyposmia)이 있는 사람의 10%에서 도파민운반체 영상이 비정상적 감소가 보이고 이 환자들이 2년 내 파킨슨 증상이 발현되었다는 보고(42)처럼 유전적 소인이 있는 파킨슨병 환자의 가족이나 특발성 후각감퇴증 환자, 경두개 초음파에서 중뇌흑질에 고에코병변이 보이거나 특발성 REM 수면장애(RBD) 등 파킨슨병의 증상발현 전에 나타날 수 있는 위험소견이 있는 환자에서 도파민운반체 영상은 전임상 파킨슨병을 발견하는데 유용하리라 기대된다(43, 44). 그러나 비용-효과에 대한 연구가 아직 없고 고위험군에서 도파민운반체 영상을 언제, 얼마나 자주 검사를 시행해야 할지, 도파민운반체 영상에서 이상소견이 발견되는 환자 중 얼마나 증상이 발현될지 등에 대한 자료가 부족하며 도파민운반체 영상에 이상소견이 발견된 고위험군에서 증상발현을 방지하거나 현저히 지연시킬 수 있는 치료방법이 현재 없다는 점 등 때문에 파킨슨병의 고위험군에서 파킨슨병을 조기 진단하기 위한 스크린 검사로서의 도파민운반체 영상의 유용성은 아직 판단하기 어려우리라 생각된다.

베타 아밀로이드 영상

1. 원 리

치매는 다발성 인지장애와 이 인지장애가 일상 생활에 영향을 미치는 경우로 정의되는 질환군이며, 알츠하이머병과 혈관성 치매가 가장 많은 원인 질환을 차지하고 있으나, 갑상선 기능 저하나 우울증에 의한 인지장애 증상도 치매로 오인될 수 있으며, 완치가 가능한 정상뇌압수두증(normal pressure hydrocephalus), 뇌수막염(meningoencephalitis), 뇌종양 등도 치매 증상을 일으킬 수 있어 이들 질환에

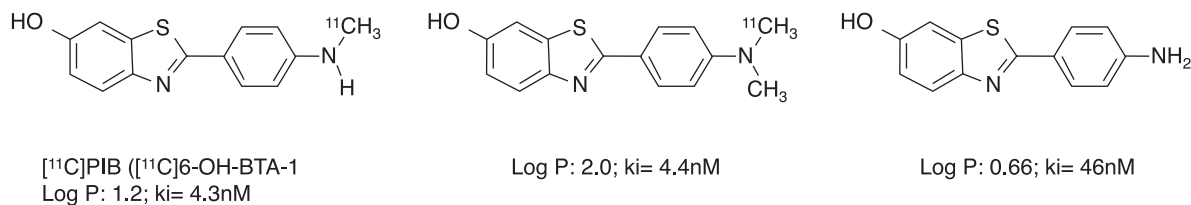


Figure 4. Chemical structure of $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ and its derivatives.

대한 감별진단이 필요하다. 치매의 원인 중 가장 흔한 알츠하이머병은 현재 정확한 생물학적 표지자(biomarker) 역할을 할 수 있는 임상검사가 없기 때문에 진단을 확신할 필요가 있을 경우에는 생검이나 부검으로 얻은 조직의 병리검사에 의존할 수밖에 없다. 알츠하이머병 환자의 병리검사에선 특징적으로 신경섬유덩어리(neurofibrillary tangles, NFT)와 베타아밀로이드반(beta-amyloid plaques)이 관찰된다(45). NFT는 세포내 쌍을 이룬 나선형의 섬유다발(bundles of paired helical filaments)로 정상세포에 존재하는 세관(microtubules)의 phosphorylated 형태인 타우(tau) 단백질이 주성분이며 해마(hippocampus)에서 많이 관찰되나 알츠하이머병 외에도 전두측두엽치매(frontotemporal dementia)나 아급성 경화성 전뇌염(subacute sclerosing panencephalitis) 등 다른 퇴행성 뇌질환에서도 관찰되고(46) 세포골격의 퇴행과 신경세포의 사멸을 유도한다(47). 베타아밀로이드 펩티드(peptide)는 4-kDa의 아미노산 금속단백질(metalloprotein) 산물로 베타(beta)와 감마(gamma) secretase에 의해 아밀로이드 전구단백질(amyloid precursor protein)로부터 단백질분해에 의해 만들어지며 서로 다른 길이의 펩티드가 존재하는데 가장 흔한 것이 40개 아미노산 A-beta 1~40이고 응집 성향이 더 강한 42개 아미노산 A-beta 1~42도 존재한다(48). 베타아밀로이드는 핵형성 반응에 의해 아밀로이드 소섬유(amyloid fibrils)로 변형되어 응집되는 것으로 알려져 있으며(49) 전자현미경 소견에서 아밀로이드 소섬유는 수많은 protofibrils이 서로 감싸안아 crossed beta-pleated sheet 형태를 보인다. 아밀로이드 소섬유가 주된 구성 성분인 아밀로이드반은 축색돌기와 수지상, 반응성 성상세포(astrocyte)

및 활성화된 소교세포(microglia) 등으로 둘러싸여 있으며 베타아밀로이드는 아밀로이드반 뿐만 아니라 피질 소동맥에도 관찰되고 뇌척수액과 혈장 및 신경배양에서도 검출된다(50). 아밀로이드반은 밀도와 형태 및 구성에 따라 소섬유 성분의 함유가 낮은 미만성반(diffuse plaques)과 높은 신경반(neuritic plaques)로 구분할 수 있고(51) 미만성반은 인지기능이 정상인 사람에게서도 존재할 수 있으므로 신경반이 더 알츠하이머병에 유의한 지표로 알려져 있다(52).

베타아밀로이드의 생리학적 역할은 아직 정확히 밝혀져 있지는 않으나 정상상태에서는 시냅스 활동의 조절과 신경세포의 생존에 중요하다는 증거들이 보고되고 있다(53). 알츠하이머병 환자에서는 베타아밀로이드 생성과 제거 사이의 불균형이 베타아밀로이드의 축적과 시냅스 기능이상, 신경세포의 소실 및 임상증상을 초래한다는 베타아밀로이드 가설이 잘 알려져 있으나 알츠하이머병 환자에서 아밀로이드반이 질병의 원인기전인지 부수현상인지 아직 정확히 밝혀져 있지 않다(45). 그러나 알츠하이머병의 기전에 대한 논란에도 불구하고 베타아밀로이드는 알츠하이머병 병태생리의 중심에 있으므로 베타아밀로이드에 결합하여 PET으로 영상화 할 수 있는 많은 방사성의약품이 최근 개발되고 있다.

2. 베타아밀로이드 영상용 방사성의약품

베타아밀로이드 영상용 방사성의약품은 기존에 병리조직 검사에서 베타아밀로이드를 염색하는데 사용하는 congo red, Chrysamine G, thioflavin-T 등 염색물질(dye)의 화학구조를 근간으로 개발되었다. 베타아밀로이드 영상용 방사성의약품 가운데 thioflavin-T의 화학적 구조에 근간을

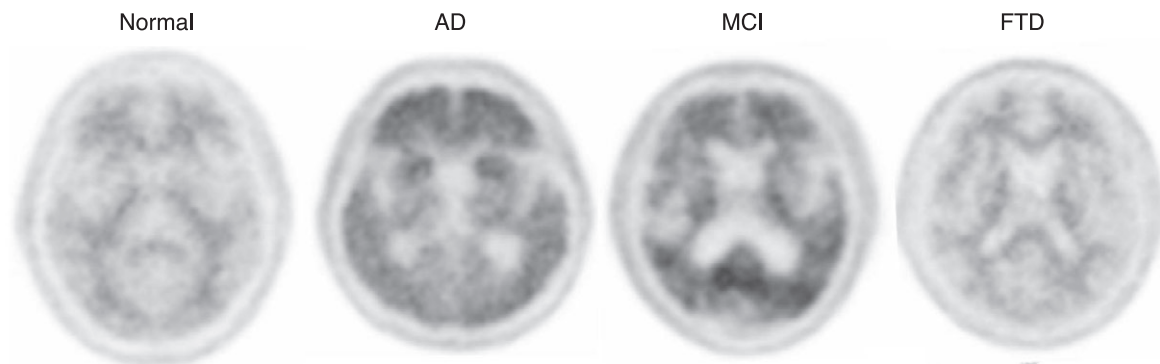


Figure 5. [^{11}C]PIB PET images of normal healthy person and patients with Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, and frontotemporal dementia. In [^{11}C]PIB PET images of normal person and patient with frontotemporal dementia, cerebral cortical uptake is lower than white matter. [^{11}C]PIB PET image of Alzheimer's disease shows increased uptake in bilateral frontal and temporal cortex, and anterior striata. [^{11}C]PIB PET image of mild cognitive impairment also shows increased uptake in bilateral posterior cingulate gyri, suggesting increased beta-amyloid burden.

두고 개발된 것이 [^{11}C]PIB ([^{11}C]6-OH-BTA-1)이다 (Figure 4). 기존의 염색물질인 thioflavin-T는 양전하가 가지는 이온성 때문에 뇌의 혈액뇌장벽(blood brain barrier)을 통과할 수 없으므로 이온화 특성을 없애고 친지방성 성질을 높여 개발되었다. [^{11}C]PIB는 1.2의 이상적인 LogP 값과 4.3 nM의 Ki 값을 가지며 이러한 LogP 값과 Ki 값은 한 개의 메틸 작용기만 더해도 큰 폭으로 변한다(54). [^{11}C]PIB의 단점은 [^{11}C]탄소의 사용에 따른 20분의 짧은 반감기이다. 따라서 [^{11}C]탄소보다 더 긴 반감기를 가져 임상 적용이 용이한 [^{18}F]불소로 표지한 화합물의 개발이 진행되고 있으며, 현재 가장 많은 임상연구가 진행된 화합물로 [^{18}F]BAY-94-9172와 [^{18}F]FDDNP가 있다. [^{18}F]BAY94-9172는 기존의 Congo Red나 Chrysamine G의 구조를 변형한 것으로 [^{18}F]불소의 표지 및 친지방성 성질의 조정을 위하여 폴리에틸렌글리콜 작용기를 도입한 것이 특징이다. [^{18}F]BAY94-9172의 경우 베타아밀로이드를 이용한 억제실험에서 PIB와 유사한 결과를 보이고 높은 친화도를 가지면서도 [^{18}F]불소를 이용하여 표지할 수 있는 장점을 가지고 있다(55). [^{18}F]FDDNP는 나프탈렌을 기본 구조로 하여 개발된 방사성의약품으로서 [^{11}C]PIB와 같이 많은 임상연구가 진행되었다. 그러나 [^{18}F]FDDNP는 체내에서 방사성동위원소가 표지된 친지방성 대사체를 발생시켜 뇌에 재흡수가 되는 문제점이 있다(56).

3. 임상 적용 및 연구

베타아밀로이드 영상을 위해 개발된 PET용 방사성의약품 중 [^{11}C]PIB를 이용한 임상연구가 가장 많이 시행되고 있으나 [^{18}F]FDDNP나 [^{11}C]SB13 등을 이용한 임상연구도 다수 발표되고 있고 최근엔 [^{18}F]BAY94-9172 등의 상용화를 위한 임상시험이 진행되고 있다(57~60). [^{11}C]PIB나 [^{11}C]SB13은 주로 베타아밀로이드에 결합을 하는 것으로 알려져 있고 알츠하이머병 환자의 PET영상에서 베타아밀로이드가 주로 침착되는 대뇌피질 측, 전전두엽(prefrontal), 내측두정엽(medial parietal), 외측측두엽(lateral temporal), 대상회(cingulate gyrus) 등의 회백질(gray matter) 및 선조체에 정상인보다 1.5~2배 이상 유의한 방사성의약품의 섭취 증가를 보인다(Figure 5)(57~59). 반면 [^{18}F]FDDNP는 베타아밀로이드와 함께 알츠하이머병 초기에 내측 측두엽에서 증가되는 NFT에도 결합을 하여 알츠하이머병 환자의 [^{11}C]PIB PET영상에서 섭취가 증가되는 부위 외에 내측 측두엽에도 섭취가 증가되어 보이고 임상증상과의 상관성도 좋으나 정상부위와 비정상적 섭취증가부위의 대조도가 상대적으로 떨어진다(60).

아밀로이드 PET영상에서 대뇌피질의 베타아밀로이드에 결합하여 보이는 비정상적인 섭취증가는 알츠하이머병 외에도 루이체치매 환자와 경도인지기능장애(mild cognitive impairment) 환자에서도 다양한 정도로 보고되고 있

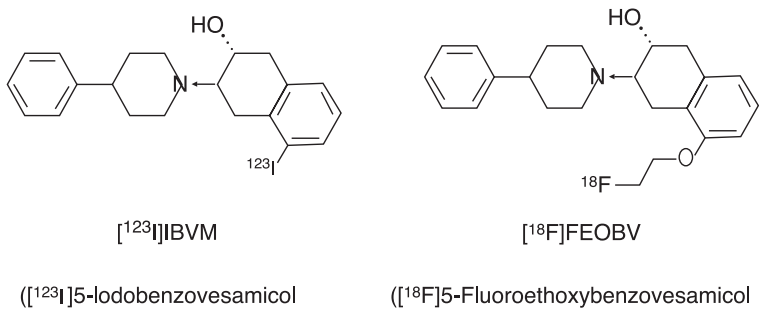


Figure 6. Chemical structure of $[^{123}\text{I}]\text{IBVM}$ and $[^{18}\text{F}]\text{FEOBV}$.

으며 특히 경도인지기능장애 환자를 2년간 추적한 연구에서는 알츠하이머병으로 전환된 환자가 증상이 변하지 않았던 환자에 비해 섭취증가가 높았다는 보고를 한 바 있어 베타아밀로이드 PET이 알츠하이머병의 조기진단에 유용함을 시사해 준다. 한편 전두측두엽 치매나 치매증상이 없는 파킨슨병 환자에서는 대뇌피질에 섭취 증가가 보이지 않는데 이러한 PET소견은 부검 후 병리조직을 이용한 기존의 연구와 일치된 결과를 보여주고 있다(Figure 6)(61, 62). 또한 정상인의 약 10~30%에서는 전전두엽 피질 등에 알츠하이머병 환자보다는 낮으나 정상인보다는 유의하게 증가된 섭취가 보고(63, 64) 되고 있는데 이는 베타아밀로이드가 치매증상 발현 전에 주로 전전두엽에 많이 침착된다는 in vitro 연구결과와 상응한다(65). 베타아밀로이드 PET영상은 전두측두엽 치매와 알츠하이머병을 감별하는데 매우 유용한 결과를 보이지만 베타아밀로이드 PET이 앞으로 임상적으로 더욱 유용하게 사용될 분야는 전임상 단계나 초기의 알츠하이머병을 정확하게 진단하고 병의 진행경과나 치료효과를 모니터링하는 것이다. 최근 베타아밀로이드의 침착(deposition)을 방지하거나 제거를 촉진하여 치매증상의 발현을 지연시키는 새로운 치료법들이 개발되고 있고 이중 일부는 임상시험 중에 있기 때문에 베타아밀로이드 PET을 이용하여 in vivo로 베타아밀로이드 침착정도를 평가하는 것은 매우 중요하다(66, 67). 지금까지 아밀로이드 PET 영상을 이용한 연구들에서 고령의 정상인이나 알츠하이머병의 고위험 무증상군 그리고 경도인지기능장애 환자 중에서 비정상적인 베타아밀로이드 침착을 보이는 환자들을 보고

하고 있어 베타아밀로이드 PET영상이 전임상 알츠하이머병이나 초기 알츠하이머병을 발견하는데 유용하리라 기대하고 있지만 베타아밀로이드 PET영상이 무증상 환자의 선별(screening)검사로써 유용한지를 평가하기 위해서는 이러한 환자들 얼마나, 어느 기간 안에 알츠하이머병으로 진행되는 가에 대한 장기 추적연구가 더 필요하다.

콜린신경계 영상

1. 원 리

아세틸콜린(acetylcholine, Ach)은 인지, 기억, 의식 및 주의력 등의 중요한 중추신경계 기능과 연관된 필수적인 신경전달물질이다(68). 뇌의 아세틸콜린 신경계는 nucleus basalis Meynert (nbM)에서 대뇌피질과 후구(olfactory bulb), 편도(amygdala), 시상, 기저핵으로 연결되는 콜린 신경과 뇌간(brainstem)에서 중뇌 흑질과 시상 및 기저핵으로 연결되는 콜린 신경이 주를 이룬다(69, 70). 이중 nbM에서 대뇌피질의 콜린신경은 주의력과 감각입력의 처리 및 연관 생각 등을 조절하며 알츠하이머병에서 그 기능이 장애를 입는다. 뇌간에서 시상 등으로 연결되는 콜린신경은 의식과 일반적인 주의력을 조절하는데 역할을 담당하고 있으며 루이체치매에서는 전뇌기저핵과 뇌간에서 기원하는 콜린신경 기능의 이상이 동반된다(71).

퇴행성 뇌질환에 동반된 아세틸콜린 신경계의 이상여부를 영상으로 평가하기 위해 시냅스전 신경에 존재하는 Choline acetyltransferase (ChAT), 소포성아세틸콜린 운반체(vesicular acetylcholine transporter)와 시냅스 및 시냅스후 신경세포막에 위치한 AChE 및 muscarinic (mAChR)과 nicotinic (nAChR) 아세틸콜린수용체(acetylcholine receptors) 등에 높은 친화도와 선택성을 갖는 방사성의약품이 개발되어 왔고 이를 이용한 PET영상이 현재 임상연구에 일부 이용되고 있다.

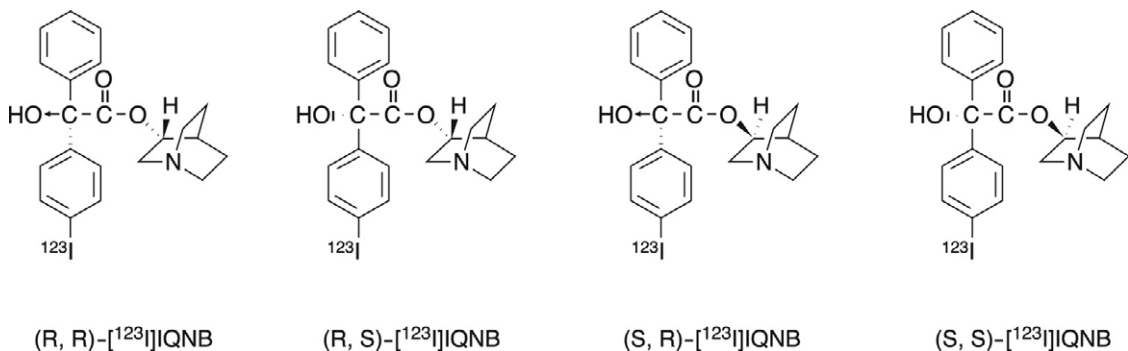


Figure 7. Four stereochemical structure of [¹²³I]IQNB derivatives.

2. 콜린성 신경계 영상용 방사성의약품

알츠하이머병이나 파킨슨병과 연관되어 개발된 콜린계 영상용 방사성의약품은 크게 소포성아세틸콜린운반체, AChE의 활성 그리고 콜린수용체 영상용 방사성의약품으로 구분할 수 있다.

소포성아세틸콜린운반체 영상을 위해 개발된 방사성의약품에는 vesamicol 유도체인 [¹²³I]IBVM과 [¹⁸F]FEOBV이 있다(Figure 6). (+)품과 (-)품의 두 가지 입체화학적 성질을 가지는 vesamicol 중 (-)품의 vesamicol 또는 vesamicol 유도체만이 소포성아세틸콜린운반체에 대해 친화도를 가진다. 그러나 (-)품의 vesamicol 또는 vesamicol유도체는 α-아드레노수용체(α-adrenoreceptor)와 시그마수용체(σ-receptor)에도 친화도를 가지므로 소포성아세틸콜린운반체에 대해서만 선택적으로 결합하는 방사성의약품의 개발이 필요하다(72).

아세틸콜린에스트라제의 활성을 평가하기 위한 방사성의약품으로 [¹¹C]MP4A (N-[¹¹C]methyl-4-piperidylacetate)와 [¹¹C]PMP(1-[¹¹C]methylpiperidine-4-propionate) 등이 개발되어 있다(73, 74).

콜린수용체 영상용 방사성의약품으로는 [¹²³I]IQNB([¹²³I]-3-quinuclidinyl-4-iodobenzilate) 등이 있다. [¹²³I]IQNB는 화합물의 입체화학적 특성에 따라 네 종류의 구분이 가능하며(Figure 7), 이들 가운데 (R, S) [¹²³I]I-QNB이 주로 임상연구에 이용되어 왔으나 (R, S) [¹²³I]I-QNB는 주사 후 느린 체내 평형으로 인하여 주사 후 21시간이 경과하여야

영상을 얻을 수 있는 단점이 있다(75). (R, R) [¹²³I]I-QNB의 경우 주사 후 5~6시간 경과 후 영상을 얻을 수 있어 입체화학적 합성의 어려움에도 불구하고 알츠하이머병과 파킨슨병 환자를 대상으로 한 임상연구에 유용하다(76).

3. 임상 적용 및 연구

콜린신경계 영상을 이용한 임상연구는 지금까지 주로 AChE의 활성을 영상으로 측정하거나 콜린수용체영상을 이용하여 주로 수행되어 왔다. AChE 활성도를 측정하기 위해 개발된 PET용 방사성의약품 중 [¹¹C]MP4A와 [¹¹C]PMP가 가장 널리 사용되어 왔는데 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 PET영상에서 전반적인 대뇌피질의 AChE 활성 감소와 함께 일부 인지기능의 장애와의 연관성도 보고되고 있다(78~80). 파킨슨병치매 환자의 AChE PET영상을 이용한 연구에서는 대뇌피질의 AChE 활성도 감소가 알츠하이머병보다 심하다는 보고(81)가 있으며 이는 부검소견을 바탕으로 한 연구에서 콜린신경계의 소실이 파킨슨병치매에서 더 심하다는 기존의 연구결과와도 일치한다. 경도인지기능장애 환자를 대상으로 한 연구에서는 심한 AChE 감소를 보이는 환자의 75%가 알츠하이머병으로 전환되어 AChE의 변화가 알츠하이머병의 발현을 예측할 수 있는 지표가 될 수 있음을 제시하기도 하였다(82).

콜린신경계는 수용체의 아형에 따라 muscarinic과 nicotinic 신경으로 구분된다. Nicotinic 수용체를 영상화하는 [¹¹C]nicotine PET은 높은 비특이적 섭취를 보이고 빠른 대

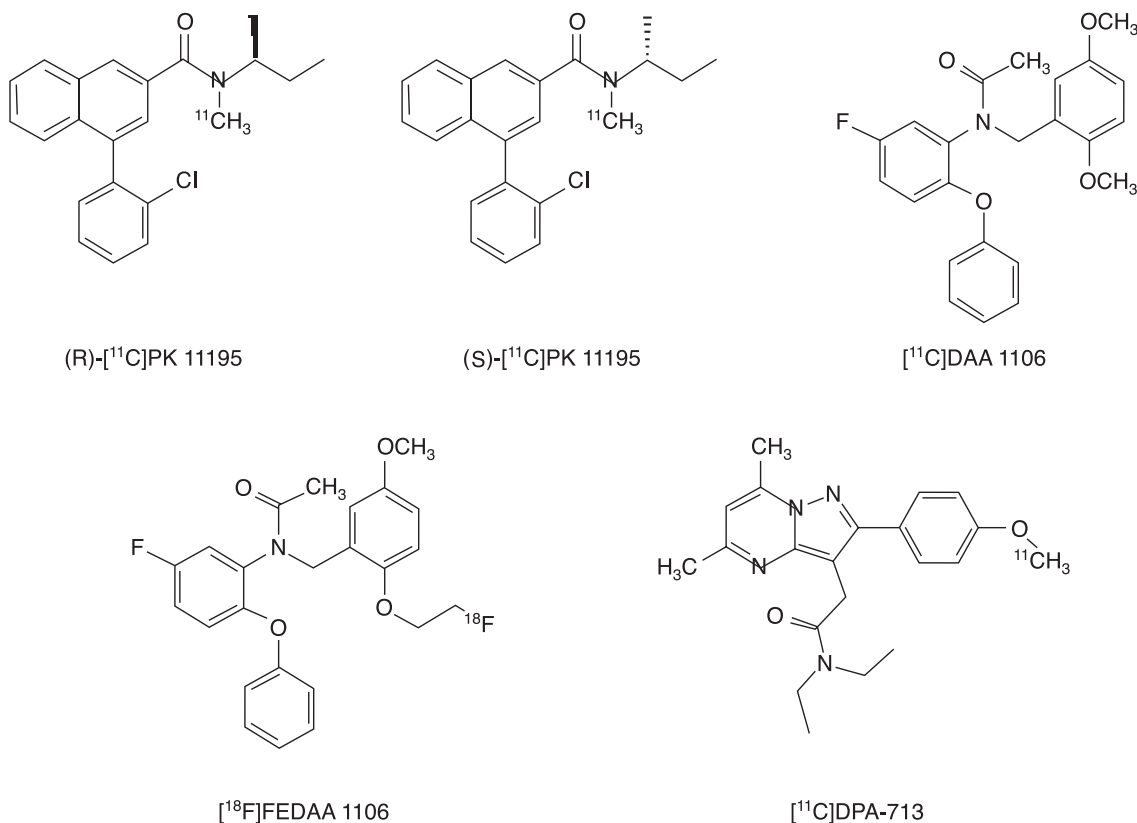


Figure 8. Radiopharmaceuticals for microglia activation imaging.

사와 혈류에 의한 영향을 많이 받는 단점이 있지만 알츠하이머병을 대상으로 한 연구에서 정상인보다 전두엽과 측두엽에서의 섭취가 감소되고 측두엽의 섭취감소는 인지기능 장애 정도와 상관관계가 있음이 보고된 바 있다(83).

알츠하이머병의 치료제 중 AChE 억제제로 사용하는 약들은 콜린신경을 영상화하는 PET영상시 방사성의약품의 섭취에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. [^{11}C]MP4A와 [^{11}C]PMP를 이용한 PET 검사 시행 전 AChE 억제제를 복용한 경우는 복용전보다 약의 용량과 기간에 따라 그 정도가 다르나 대뇌섭취가 유의하게 감소되고(84~86) [^{11}C]nicotine PET에선 섭취증가를 유발하나 muscarinic 수용체 영상인 [^{11}C]benztropine PET에서는 섭취가 감소되는 것으로 보고(87)된 바 있어 AChE나 콜린수용체 영상을 평가할 때는 약물복용에 의한 변화를 신중히 고려해야 하며

AChE 억제제를 복용하는 환자에서 콜린신경계 기능을 평가하기 위해서는 시냅스전 콜린신경에 위치하여 상대적으로 AChE 억제제에 대한 영향이 적을 것으로 예상되는 소포성아세틸콜린 영상용 PET이 유용하리라 기대되고 있다.

신경염증(Neuroinflammation) 영상

1. 원 리

뇌세포의 약 10%를 차지하는 소교세포(microglia)는 뇌 바깥에 존재하는 대식세포(macrophage)처럼 세포부스러기나 외부항원 등을 식작용(phagocytosis)으로 제거하며 또한 뇌의 다른 중요한 기능을 하는 것으로 알려져 있다(88). 소교세포는 태생기에 단핵구(monocyte)에서 유래하여 골수에서 뇌로 이동해 들어와 뇌에 자극이 일어날 경우



반응하여 기저상태에서 활성화 상태로 변한다(89). 소교세포의 대식기능은 수용체 의존성으로 작동하며(90) 중추신경계에서 전반적인 면역기능에 중요한 역할을 한다(89, 91). 소교세포의 활성화는 다양한 퇴행성 뇌질환에서 관찰되는데 알츠하이머병의 주요 병리인 아밀로이드반 주위에 소교세포가 모여 있고(92) 파킨슨병에서도 활성화된 소교세포가 보고되고 있다(93). 소교세포는 신경세포의 파괴나 병리소견을 악화시킬 수 있는 자유라디칼(free radicals), nitric oxide, 신경독성물질, cytokines, interleukin-1 및 MCP-1 등의 물질들을 분비시켜 신경기능과 생존능에 영향을 주므로 퇴행성 뇌질환을 악화시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며(94~96) 최근 연구에선 활성화된 소교세포가 알츠하이머병의 면역치료에서 항체를 제거한다는 보고도 있다(97).

지금까지 퇴행성 뇌질환에서 소교세포의 역할에 대한 연구는 주로 병리조직을 통해 이루어져 왔으나 분자영상법의 발전으로 말초 벤조디아제핀수용체(peripheral benzodiazepine receptor, PBR)에 결합하는 방사성의약품을 이용하여 활성화된 소교세포를 PET영상으로 측정할 수 있게 되었다. PBR은 diazepam이 쥐의 신장에 강한 친화성으로 결합하는 하는 성질을 발견한 후(98) 중추신경계의 가바수용체(GABA receptor)에 위치한 diazepam 결합부(central benzodiazepine receptor)와 구분하여 명명되었는데 중추신경계에선 소교세포와 성상교세포(astrocyte)의 미토콘드리아 외막(outer membrane of mitochondria)에 위치하여 mitochondrial permeability transition pore의 한 부분으로 생각되고 있다. 최근 Translocator protein (18 kDa)로 불려지기도 하는데 중추신경계에서 PBR의 기능은 아직 구체적으로 잘 알려져 있지 않으나 neurosteroid의 합성, 미토콘드리아 기능조절 및 소교세포에서 신경염증을 조절하는 것으로 제시되고 있다(99, 100).

2. 말초 벤조디아제핀수용체 영상용 방사성의약품

활성화된 소교세포내 말초 벤조디아제핀수용체를 영상화하기 위한 분자영상용 추적자로 대표적인 것은 [^{11}C]PK 11195로서 이 화합물은 입체화학적 특성에 따라 두 가지 중

류로 구분이 되며 이들 중에서 (S)폼 대신에 (R)-[^{11}C]PK 11195가 후구에 높은 친화도를 갖는다(101). PK 11195 시리즈 외에도 [^{11}C]DAA 1106와 DAA 1106의 [^{18}F]불소 표지 유도체인 [^{18}F]FEDAA 1106와 [^{11}C]DPA-713 등의 후보물질들이 개발이 되었으나(Figure 8), 현재 말초벤조디아제핀 수용체에 친화도를 가지는 방사성의약품 중에서 가장 높은 친화도(K_i 28.8 nM)를 가지고 있는 (R)-[^{11}C]PK 11195 유도 화합물들이 임상에서 가장 많이 사용되고 있다(102).

3. 임상 적용 및 연구

다양한 신경계 질환에서 [^{11}C]PK 11195 PET을 이용한 동물모델 및 임상연구가 보고되고 있는데 특히 퇴행성 뇌질환의 특징적인 병리소견 중의 하나가 PBR의 증가이므로 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌질환에서 [^{11}C]PK 11195 PET을 이용한 소교세포의 활성화 여부와 그 기전에 대한 연구결과가 많이 발표되고 있다. [^{11}C]PK 11195 PET 연구에서 정상인은 시상을 제외한 대뇌에 유의한 섭취 증가가 없고 또한 연령에 따른 섭취변화가 없으나 알츠하이머병 환자에서는 초기라도 내측 측두엽과 두정측두엽 및 대상회에서 증가된 섭취를 보여 알츠하이머병의 병태생리학적 기전에 활성화된 소교세포가 역할을 하고 있음을 보여준다(103, 104). 파킨슨병에서도 뇌교(pons), 기저핵, 전두엽과 측두엽 피질에서 정상인보다 [^{11}C]PK 11195의 섭취증가가 보이나 임상증상과는 높은 상관관계를 보이지 않고 2년간의 추적검사시 유의한 변화가 없어 활성화된 소교세포는 주로 파킨슨병 초기단계의 병태생리기전과 관계가 있을 것으로 제시되고 있다(105). 그 외 다중계 위축과 진행성 핵상마비 등 비특이적 파킨슨증후군에서도 기존의 부검연구에서 병리소견이 발견되는 특징적인 뇌부위에 [^{11}C]PK 11195의 섭취가 증가되는 것으로 보고되고 있다(106, 107). 그러나 일부 연구에서는 기존 부검연구에서 특이적인 병리소견이 발견되지 않는 뇌 부위에서도 일부 섭취 증가가 발견되어 [^{11}C]PK 11195 PET영상을 해석하는데 어려움이 따르며 활성화된 소교세포 발견에 대한 PBR영상용 분자영상법의 진단적 예민도와 특이도에 대한 자료도 아직 충분치 않아 향후 PBR영상용 분자영상법이 퇴행성 뇌질환의 병태생기

기전 연구에 유용하게 사용되기 위해서는 더 높은 병변대 배후조직비를 갖는 PET영상법의 개발과 진단적 정확도에 대한 연구가 필요하다.

결론

고령화 사회에서 유병율이 증가하고 있는 치매나 파킨슨 병 등의 퇴행성 뇌질환은 보건의료학적인 문제를 넘어서 심각한 사회적, 경제적인 부담을 야기한다. 퇴행성 뇌질환은 비가역적으로 진행되는 경과를 보이고 심한 뇌기능의 장애가 일어난 후 증상이 나타나므로 조기진단을 통한 치료방침의 결정과 새로운 치료제 개발의 필요성이 증가하고 있다. 뇌신경계 분자영상법은 뇌기능과 신경세포내 정상 및 비정상 단백질을 측정할 수 있는 많은 SPECT와 PET영상법의 개발로 퇴행성 뇌질환의 병태생리 연구에 중요한 역할을 수행하고 있으며 퇴행성 뇌질환의 새로운 치료제 개발에 맞추어 질병의 조기진단과 치료 효과 판정을 위한 임상검사로써의 역할이 기대되고 있다.

참고문헌

- Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. *Synapse* 1991; 9: 43-49.
- 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: 415-455.
- Brooks DJ. Functional imaging in relation to parkinsonism syndromes. *J Neurol Sci* 1993; 115: 1-17.
- Neumeier JL, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, Baldessarini RJ, Zea-Ponce Y, Baldwin Innis RB. RM,N- α Fluoroalkyl analogs of (1R)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-tropane (β -CIT): Radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporter. *J Med Chem* 1994; 37: 1558-1561.
- Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, al-Tikriti MS. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [123 I]beta-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse* 1993; 13: 295-309.
- Haaparanta M, Bergman J, Laakso A, Hietala J, Solin O. [18 F]CFT ([18 F]WIN 35,428), a radioligand to study the dopamine transporter with PET: biodistribution in rats. *Synapse* 1996; 23: 321-327.
- Huang WS, Lee MS, Lin JC, Chen CY, Yang YW, Lin SZ, Wey SP. Usefulness of brain 99m Tc-TRODAT-1 SPET for the evaluation of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 155-161.
- Kim HJ, Im JH, Yang SO, Moon DH, Ryu JS, Bong JK, Nam KP, Cheon JH, Lee MC, Lee HK. Imaging and quantitation of dopamine transporters with iodine-123-IPT in normal and Parkinson's disease subjects. *J Nucl Med* 1997; 38: 1703-1711.
- Lundkvist C, Halldin C, Ginovart N, Swahn CG, Farde L. [18 F] beta-CIT-FP is superior to [11 C] beta-CIT-FP for quantitation of the dopamine transporter. *Nucl Med Biol* 1997; 24: 621-627.
- Lee SJ, Oh SJ, Chi DY, Kang SH, Kil HS, Kim JS, Moon DH. One-step high-radiochemical-yield synthesis of [18 F]FP-CIT using a protic solvent system. *Nucl Med Biol* 2007; 34: 345-351.
- Kazumata K, Dhawan V, Chaly T, Antonini A, Margouleff C, Belakhlef A, Neumeier J, Eidelberg D. Dopamine transporter imaging with fluorine-18-FPCIT and PET. *J Nucl Med* 1998; 39: 1521-1530.
- Ma Y, Mentis DM, Chaly T, Spetsieris PG, Eidelberg D. Parametric mapping of [18 F]FPCIT binding in early stage Parkinson's disease: a PET study. *Synapse* 2002; 45: 125-133.
- Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG, Wolters EC, van Royen EA. [123 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: 133-140.
- Rinne JO, Ruottinen H, Bergman J, Haaparanta M, Sonninen P, Solin O. Usefulness of a dopamine transporter PET ligand [18 F]beta-CFT in assessing disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 737-41.
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301.
- Pircker W, Asenbaum S, Hauk M, Kandlhofer S, Tauscher J, Willeit M, Neumeier A, Praschak-Rieder N, Angelberger O, Brcke T. Imaging serotonin and dopamine transporters with [123 I]-B-CIT SPECT: Binding kinetics and effects of normal aging. *J Nucl Med* 2000; 41: 36-44.
- Mozley PD, Acton PD, Barraclough ED, Plssl K, Gur RC, Alavi A, Mathur A, Saffwe J, Kung HK. Effects of age on dopamine transporters in healthy humans. *J Nucl Med* 1999; 40: 1812-1817.
- Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JBA, van Royen EA. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [123 I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J*



- Nucl Med 2000; 27: 867-869.
19. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, Lang AE, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REALPET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
 20. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-1661.
 21. The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-2508.
 22. Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62: 932-936.
 23. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PH, Findley LJ, Marsden CD. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an ^{18}F -dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554-1560.
 24. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999; 28: 99-102.
 25. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [^{123}I]FP-CIT SPECT imaging: the [^{123}I]FP-CIT SPECT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503-510.
 26. Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V, Peng R, Meilak C, Brooks DJ. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 115-117.
 27. Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [^{123}I]FP-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001; 16: 1023-1032.
 28. Antonini A, Benti R, De Notaris R, Tesei S, Zecchinelli A, Sacilotto G, Meucci N, Canesi M, Mariani C, Pezzoli G, Gerundini P. [^{123}I]loflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci* 2003; 24: 149-150.
 29. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Khn A, Ldemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S. Combined [^{123}I]FP-CIT and [^{123}I]IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2005; 112: 677-692.
 30. Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E, Goebel G, Brenneis C, Virgolini I, Wenning GK, Poewe W. Voxel-wise analysis of [^{123}I]FP-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 1605-1612.
 31. Seppi K, Scherfler C, Donnemiller E, Virgolini I, Schocke MF, Goebel G, Mair KJ, Boesch S, Brenneis C, Wenning GK, Poewe W. Topography of dopamine transporter availability in progressive supranuclear palsy: a voxel wise [^{123}I]FP-CIT SPECT analysis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1154-1160.
 32. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929; 52: 23-83.
 33. Zijlmans JCM, Daniel SE, Hughes AJ, Re' ve' sz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004; 19: 630-640.
 34. Gerschlagel W, Bencsits G, Pirker W, Bloem BR, Asenbaum S, Prayer D, Zijlmans JC, Hoffmann M, Brcke T. [^{123}I]FP-CIT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 518-523.
 35. Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. [^{123}I]FP-CIT SPECT Imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med* 2004; 45: 1688-1693.
 36. Caligiuri MP, Bracha HS, Lohr JB. Asymmetry of neuroleptic induced rigidity: development of quantitative methods and clinical correlates. *Psychiatry Res* 1989; 30: 275-284.
 37. Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken JB, Gersons BP, van Royen EA. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [^{123}I]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* 2001; 47: 59-67.
 38. McKhann G, Drachman D, Folstein MF, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
 39. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, Thal LJ, Corey-Bloom J. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003; 60: 1586-1590.
 40. Eerola J, Tienari PJ, Kaakkola S, Nikkinen P, Launes J. How useful is [^{123}I]FP-CIT SPECT in clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1211-1216.
 41. Costa DC, Walker Z, Walker RW, Fontes FR. Dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease: role of dopamine transporter imaging. *Mov Disord* 2003; 18 (S7): 34-38.
 42. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECH, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-181.
 43. Zommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004; 19: 1196-1202.
 44. Iranzo A, Santamara J, Rye DB, Valdeoriola F, Mart MJ, Muoz E, Vilaseca I, Tolosa E. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005; 65: 247-252.

45. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001; 81: 741-766.
46. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease and related disorders. *Neurol Clin* 2000; 18: 847-864.
47. Lovestone S, Reynolds CH. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. *Neuroscience* 1997; 78: 309-324.
48. Cappai R, White AR. Amyloid beta. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 885-889.
49. Harper JD, Lansbury PT Jr. Models of amyloid seeding in Alzheimer's disease and scrapie: mechanistic truths and physiological consequences of the time-dependent solubility of amyloid proteins. *Annu Rev Biochem* 1997; 66: 385-407.
50. Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, Lee M, dovey H, Davis D, Sinha S, Schlossmacher M, Whaley J, Swindlehurst C. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature* 1992; 359: 325-327.
51. Dickson TC, Vickers JC. The morphological phenotype of betaamyloid plaques and associated neuritic changes in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2001; 105: 99-107.
52. Knopman DS, Parisi JE, Salvati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Dickson DW, Johnson KA, Petersen LE, McDonald WC, Braak H, Petersen RC. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 1087-1095.
53. Pearson HA, Peers C. Physiological roles for amyloid beta peptides. *J Physiol* 2006; 575: 5-10.
54. Mathis CA, Wang Y, Holt DP, Huang GF, Debnath ML, Klunk WE. Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 2003; 46: 2740-2754.
55. Zhang W, Oya S, Kung MP, Hou C, Maier DL, Kung HF. F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting Abeta aggregates in the brain. *Nucl Med Biol* 2005; 32: 799-809.
56. Luurtsema G, Schuit RC, Takkenkamp K, Lubberink M, Hendrikse NH, Windhorst AD, Molthoff CF, Tolboom N, van Berckel BN, Lammertsma AA. Peripheral metabolism of [¹⁸F]FDDNP and cerebral uptake of its labelled metabolites. *Nucl Med Biol* 2008; 35: 869-874.
57. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrm M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausn B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Lngstrm B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-319.
58. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hoge JA, Ziolk SK, Holt DP, Meltzer CC, Dekosky ST, Mathis CA. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 1528-1547.
59. Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, Trop L, Hussey D, Singh K, Kung HF, Kung MP, Houle S. In-vivo imaging of Alzheimer disease betaamyloid with [¹¹C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 584-595.
60. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ, Lavretsky H, Burggren AC, Cole GM, Vinters HV, Thompson PM, Huang SC, Satyamurthy N, Phelps ME, Barrio JR. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2652-2663.
61. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, Mormino EC, Baker SL, Chetty S, Patel P, Pagliaro TA, Klunk WE, Mathis CA, Rosen HJ, Miller BL, Jagust WJ. ¹¹C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2007; 68: 1205-1212.
62. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomqvist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Lngstrm B, Nordberg A. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1456-1465.
63. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolk SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, Dekosky ST, halligan EM, Klunk WE. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008; 65: 1509-1517.
64. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC. [¹¹C] PIB in a nondemented population. Potential antecedent marker of Alzheimer's disease. *Neurology* 2006; 67: 446-452.
65. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 358-368.
66. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, mastwyk M, Macgregor L, Kiers L, Cherny R, Li QX, Tammer A, Carrington D, Mavros C, Volitakis I, Xilinas m, Ames D, Davis S, Beyreuther K, Tanzi RE, Masters CL. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 2003; 60: 1685-1691.
67. Schenk D, Hagen M, Seubert P. Current progress in betaamyloid immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 599-606.
68. Blokland A. Acetylcholine: A Neurotransmitter for Learning and Memory? *Brain Res Rev* 1996; 21: 285-300.
69. Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH, Levy AI. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (CH1-CH-6). *Neurosci* 1983; 10: 1185-1201.
70. De Lacalle S, Lim C, Sobreviela T, Mufson E, Hersch L, Saper C. Cholinergic innervation in the human hippocampal formation including the entorhinal cortex. *J Comp Neurol* 1994; 345: 321-344.



71. Lippa CF, Smith TW, Perry E. Dementia with Lewy bodies: choline acetyltransferase parallels nucleus basalis pathology. *J Neural Transm* 1999; 106(5-6): 525-535.
72. Zea-Ponce Y, Mavel S, Assaad T, Kruse SE, Parsons SM, Emond P, Chalon S, Giboureau N, Kassiou M, Guilloteau D. Synthesis and in vitro evaluation of new benzovesamicol analogues as potential imaging probes for the vesicular acetylcholine transporter. *Bioorg MedChem* 2005; 13: 745-753.
73. Carpinelli A, Magni F, Cattaneo A, Matarrese M, Turolla E, Todde S, Bosso N, Kienle MG, Fazio F. Improved synthesis and radiolabeling of [^{11}C]MPP4A, a suitable ligand for the investigation of the cholinergic system using PET. *Appl Radiat Isot* 2006; 2: 182-186.
74. Snyder SE, Tluczek L, Jewett DM, Nguyen TB, Kuhl DE, Kilbourn MR. Synthesis of 1-[^{11}C]methylpiperidin-4-yl propionate ([^{11}C]PMP) for in vivo measurements of acetylcholinesterase activity. *Nucl Med Biol* 1998; 25: 751-754.
75. Norbury R, Travis MJ, Erlandsson K, Waddington W, Owens J, Ell PJ, Murphy DG. SPET imaging of central muscarinic receptors with (R,R)[^{123}I]-I-QNB: methodological considerations. *Nucl Med Biol* 2004; 31: 583-590.
76. Lee KS, He X, 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.
77. Iyo M, Namba H, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Suhara T, Sudo Y, Suzuki K, Irie T. Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 349: 1805-1809.
78. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, Snyder SE, Ficarò EP, Foster NL, Frey KA, Kilbourn MR. In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease [see comments]. *Neurology* 1999; 52: 691-699.
79. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A, Tanada S, Irie T. Brain acetylcholinesterase activity in Alzheimer disease measured by positron emission tomography. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: S114-S118.
80. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti B, Davis JG, Constantine G, Mathis CA, Moore RY, Dekosky ST. Cognitive correlates of alterations in acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005; 380: 127-132.
81. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, Dekosky ST. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-1748.
82. Herholz K, Weisenbach S, Kalbe E, Diederich NJ, Heiss WD. Cerebral acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2005; 16: 1431-1434.
83. Nordberg A, Lundqvist H, Hartvig P, Lilja A, Langstrom B. Kinetic analysis of regional (S)-[^{11}C]-nicotine binding in normal and Alzheimer brains-in vivo assessment using positron emission tomography. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9: 21-27.
84. Kuhl DE, Minoshima S, Frey KA, Foster NL, Kilbourn MR, Koeppe RA. Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Ann Neurol* 2000; 48: 391-395.
85. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Koeppe RA, Meltzer CC, Constantine G, Davis JG, Mathis CA, Dekosky ST, Moore RY. Degree of inhibition of cortical acetylcholinesterase activity and cognitive effects by donepezil treatment in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 315-319.
86. Kaasinen V, Nägren K, Jävenpää T, Roivainen A, Yu M, Oikonen V, Kurki T, Rinne JO. Regional effects of donepezil and rivastigmine on cortical acetylcholinesterase activity in Alzheimer's disease. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 615-620.
87. Nordberg A, Lundqvist H, Hartvig P, Andersson J, Johansson M, Hellström-Lindahl E, Långström B. Imaging of nicotinic and muscarinic receptors in Alzheimer's disease: effect of tacrine treatment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 78-84.
88. Minghetti L, Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanooids and nitric oxide. *Prog Neurobiol* 1998; 54: 99-125.
89. Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW. Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 269-287.
90. Chan A, Seguin R, Magnus T, Papadimitriou C, Toyka KV, Antel JP, Gold R. Phagocytosis of apoptotic inflammatory cells by microglia and its therapeutic implications: termination of CNS autoimmune inflammation and modulation by interferon-beta. *Glia* 2003; 43: 231-242.
91. Gonzalez-Scarano F, Baltuch G. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 219-240.
92. McGeer PL, Itagaki S, Tago H, McGeer EG. Occurrence of HLADR reactive microglia in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 540: 319-323.
93. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988; 38: 1285-1291.
94. Chao CC, Hu S, Peterson PK. Modulation of human microglial cell superoxide production by cytokines. *J Leukoc Biol* 1995; 58: 65-70.
95. Colton CA, Keri JE, Chen WT, Monsky WL. Protease production by cultured microglia: substrate gel analysis and immobilized matrix degradation. *J Neurosci Res* 1993; 35: 297-304.

96. Giulian D, Vaca K, Noonan CA. Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science* 1990; 250: 1593-1596.
97. Masliah E, Hansen L, Adame A, Crews L, Bard F, Lee C, Seubert P, Games D, Kirby L, Schenk D. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 64: 129-131.
98. Braestrup C, Albrechtsen R, Squires RF. High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature* 1977; 269: 702-704.
99. Casellas P, Galiegue S, Basile AS. Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. *Neurochem Int* 2002; 40: 475-486.
100. McEnery MW, Snowman AM, Trifiletti RR, Snyder SH. Isolation of the mitochondrial benzodiazepine receptor: association with the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide carrier. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3170-3174.
101. Shah F, Hume SP, Pike VW, Ashworth S, McDermott J. Synthesis of the enantiomers of [N-methyl-¹¹C]PK 11195 and comparison of their behaviours as radioligands for PK binding sites in rats. *Nucl Med Biol* 1994; 21: 573-581.
102. Yu W, Wang E, Voll RJ, Millerb AH, Goodman MM. Synthesis, fluorine-18 radiolabeling, and in vitro characterization of 1-iodophenyl-N-methyl-N-fluoroalkyl-3-isoquinoline carboxamide derivatives as potential PET radioligands for imaging peripheral benzodiazepine receptor. *Bioor Med Chem* 2008; 16: 6145-6155.
103. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001; 358: 461-467.
104. Groom GN, Junck L, Foster NL, Frey KA, Kuhl DE. PET of Peripheral benzodiazepine binding sites in the microgliosis of Alzheimer's Disease. *J Nuci Med* 1995; 36: 2207-2210.
105. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, Eggert K, Oertel W, Banati RB, Brooks DJ. In vivo imaging of microglial activation with [¹¹C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2006; 21: 404-412.
106. Ishizawa K, Dickson DW. Microglial activation parallels system degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 647-657.
107. Gerhard A, Banati RB, Goerres GB, Cagnin A, Myers R, Gunn RN, Turkheimer F, good CD, Mathias CJ, Quinn N, Schwarz J, Brooks DJ. [¹¹C](R)-PK11195 PET imaging of microglial activation in multiple system atrophy. *Neurology* 2003; 61: 686-689.



Peer Reviewers' Commentary

최근 노인 인구의 증가에 따라 알츠하이머병이나 파킨슨병 같은 퇴행성 뇌질환이 급격히 증가하고 있다. 뇌졸중과는 달리 이러한 질환에서는 뇌의 구조적 변화를 파악하는 MRI 같은 영상 검사는 큰 도움이 되지 않는다. 최근 분자영상의 발달에 따라, 이러한 뇌질환의 분자 생물학적 변화에 기반한 병태 생리적 현상을 비침습적으로 규명할 수 있는 길이 열리게 되었다. 본 논문은 여러 가지 퇴행성 뇌질환, 특히 알츠하이머병과 파킨슨병의 조기 진단에 응용되는 분자영상에 관한 원리, 임상적용 그리고 방사성의약품 제조 방법에 대해 상세히 기술하고 있다. 이러한 분자생물학적 영상술의 발전으로 인해 이들 질환들의 발병 기전들이 새롭게 밝혀지고 있으며, 임상 증상과 이학적 검사에 주로 의존하였던 질병의 경과 파악 및 여러 유사 질환의 감별 진단이 보다 정확하고 객관적으로 이루어지게 되었다. 또한 최근 많은 치료약제들이 개발되고 있는 시점에서 이들 약물의 치료 효과 판정을 위한 목적으로도 유용하게 사용되고 있다. 본 논문은 분자영상에 대한 최신 지견들을 포괄적으로 다루고 있어 기초의학자들 뿐만 아니라 임상 의사들에게도 분자영상 및 이의 응용에 대한 흥미로운 정보를 전해주고 있다.

[정리: 편집위원회]