

## 약물 및 비약물 자극에 의한 도파민 유리 영상

서울대학교 의과대학 핵의학교실  
조상수 · 김상은

### Imaging of Dopamine Release Induced by Pharmacologic and Nonpharmacologic Stimulations

Sang Soo Cho, Ph.D. and Sang Eun Kim, M.D., Ph.D.

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

Technological advances in molecular imaging made it possible to image synaptic neurotransmitter concentration in living human brain. The dopaminergic system has been most intensively studied because of its importance in neurological as well as psychiatric disorders. This paper provides a brief overview of recent progress in imaging studies of dopamine release induced by pharmacologic and nonpharmacologic stimulations (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(2):158-165)

**Key Words** : Dopamine, PET, SPECT, Nicotine/smoking, Caffeine, rTMS, Placebo

## 서 론

도파민은 뇌의 주요 활동성 신경전달물질로써 운동 및 감각운동연합기능뿐만이 아니라 학습, 동기화, 주의, 작업기억의 집행기능과 같은 상위인지과정에도 기여한다.<sup>1)</sup> 도파민의 유리는 뇌 보상 및 동기화 시스템 또는 전두엽의 활성화에 의하여 중뇌변연 도파민 시스템(mesolimbic dopaminergic system)의 중격의지핵(nucleus accumbens)과 흑질선조체 도파민 시스템(nigrostriatal dopaminergic system)의 선조체(striatum)에서 일어나는 것으로 알려져 있다.<sup>2-4)</sup> 도파민 시스템의 변화는 항정신성 약물은 물론, 정신신경 질환의 치료에 사용되는 약물들의 작용에 있어 중요한 기저 메커니즘이다. 지난 수십 년 동안의 PET과 생체내 리간드 결합(in vivo ligand binding) 기술의 발전에 힘입어 활동하는 뇌에서 도파민 유리(release)의 양적 정량화가 가능해졌다. 이를 통해 도파민 시스템의 변화를 규명하고 작용기전이 정확하지 않

은 정신신경 약물의 활동 메커니즘을 밝힘은 물론 정상과 도파민 이상 환자의 기능적 변화를 이해하는데 기여하고 있다. 초기 정량화 기법을 사용한 도파민 수용체 및 운반체 영상연구는 질환의 진단이나 진행 정도, 치료처치 효과의 평가, 증독의 치료와 항정신성 약물에 의한 뇌의 변화를 관측하는데 초점을 두고 있었으나 최근에는 운동기능, 인지기능은 물론이고 도파민 시스템을 활성화 시키는 약물 이외의 특정 자극 요인과 도파민 기능과의 관계를 규명하는데 관심을 가진 연구들이 다수 진행되고 있다.

이 논문은 니코틴(nicotine)과 카페인(caffeine) 같이 일상적으로 사용되는 의존성 약물 및 반복경두개자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)과 위약(placebo) 같은 비약물 자극요소가 도파민 시스템의 기능에 어떤 영향을 주는지에 초점을 두고 최근의 PET/SPECT 도파민 수용체 영상 연구의 결과들을 종합한다.

## 약물에 의한 도파민 유리 영상

### 1. 니코틴/흡연에 의한 도파민 유리

세계 보건기구의 발표에 의하면 매년 250만 명 이상이 흡연에 의한 질환으로 사망하고 있다. 2006년 발표된 한국금연운동 협회회의 보고에 따르면 우리나라 20세 이상 남자의 흡연율은 44%에 달하며, 이 중 80% 가량이 금연욕구를 가지고 있으나 성공율은 매우 낮은 것으로 조사되고 있다. 또한

• Received: 2007. 4. 16. • Accepted: 2007. 4. 20.  
• 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).

Table 1. Molecular imaging studies showing associations between dopamine system and smoking in human

Author	Subject	Ligand/Method	Smoking	Result
Salokangas et al. <sup>14)</sup>	Smoker (n=9) Nonsmoker (n=10)	[ <sup>18</sup> F]DOPA PET/ bolus		Striatum [ <sup>18</sup> F] DOPA PET uptake increase in smoker
Dagher et al. <sup>15)</sup>	Smoker (n=11) Nonsmoker (n=18)	[ <sup>11</sup> C]SCH 23390 PET/ bolus		BP decrease (ventral striatum) in smoker
Staley et al. <sup>16)</sup>	Smoker (n=21) Nonsmoker (n=21)	[ <sup>123</sup> I]beta CIT SPECT/ bolus		No significant difference between smoker and nonsmoker
Brody et al. <sup>17)</sup>	Smoker (n=20)	[ <sup>11</sup> C]RAC PET/ bolus plus constant infusion	No smoking vs. Single cigarette smoking	BP decrease (ventral caudate and putamen) in smoking group
Barrett et al. <sup>18)</sup>	Smoker (n=10)	[ <sup>11</sup> C]RAC PET/ 2 bolus scans	No smoking vs. smoking (every 12min)	Correlation between decreased BP (ventral caudate and putamen) and hedonic response to smoking
Kim et al. <sup>19)</sup>	Nonsmoker (n= 5)	[ <sup>11</sup> C]RAC PET/ bolus plus constant infusion	No smoking vs. Single cigarette smoking	Decreased BP (caudate head, anterior putamen and ventral striatum) in smoking condition

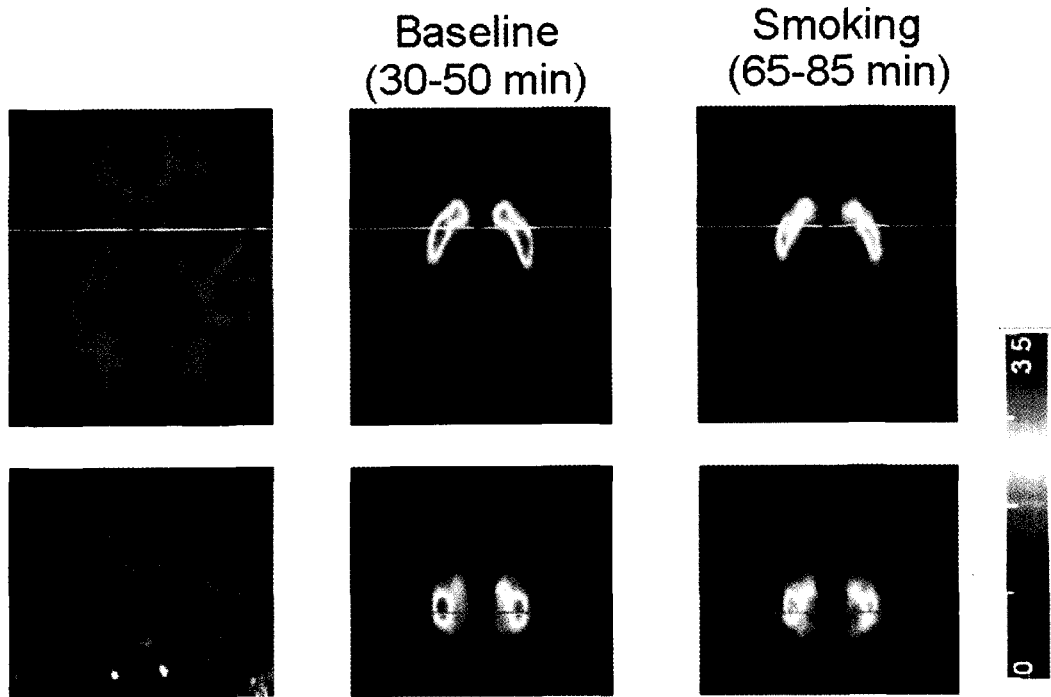
청소년이나 여성의 흡연률이 증가하고 있어 흡연은 주요한 사회문제로써 고려되고 있다.

니코틴은 흡연 욕구를 일으키는 주 요인 물질인데 이는 니코틴이 도파민 시스템에 영향을 주기 때문인 것으로 알려져 있다. 니코틴은 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nicotinic acetylcholine receptor)에 작용하여 복측 피개부(ventral tegmental area, VTA) 도파민 뉴런의 점화 수준을 상승<sup>5)</sup>시키고 중격의지핵의 도파민 유리를 증가시켜 두뇌 보상 시스템을 활성화 한다.<sup>6-11)</sup> 이는 기본적으로 중독성 약물의 작용 기전과 같으나, 니코틴과 도파민 활동과의 관련성은 상대적으로 강하지 않으며 오히려 음식과 같은 자연적인 강화물과 유사한 기능을 하는 것으로 보이므로<sup>12)</sup> 니코틴/흡연 의존성에 대한 정확한 생리학적 메커니즘 파악이 필요하다.

살아있는 뇌에서 분자영상 기법을 이용하여 니코틴/흡연에 의한 도파민의 변화를 측정하는 연구들은 실험 동물이나 인간을 대상으로 이루어지고 있으나, 인간의 신경계가 동물의 신경계에 비하여 복잡한 보상 시스템에 의하여 작동하고 있고 단순히 니코틴의 주입에 의한 효과 이외에 흡연 자체가 가지는 여러 가지 감각, 정서적 특징(담배연기, 담배를 들고 피우는 일련의 행동자세, 흡연시의 사회적 맥락)들이 관여할 가능성이 있으므로 동물 연구를 인간 대상의 연구와 일대일로 대응하여 이해하는 데는 한계가 있다. 더구나 마취한 실험동물을 이용한 영상화 연구에서 얻은 결과들은 마취에 의한 신경계 변화를 영향을 배제하기 어렵다.<sup>13)</sup>

많은 연구 그룹들이 흡연자 및 비 흡연자를 대상으로 흡

연에 관한 연구를 진행하고 있고 니코틴/흡연에 의한 뇌의 변화를 추적하고있다(Table 1). 흡연자(1일 1갑 이하)와 비 흡연자를 비교한 한 연구에서는 도파민 교체율(turnover)의 상승을 의미하는 선조체 [<sup>18</sup>F]DOPA 섭취가 흡연자에서 증가가 되어 있는 것을 관찰하였고,<sup>14)</sup> Dagher 등의 연구에서도 흡연자의 도파민 D<sub>1</sub> 수용체의 밀도가 복측 선조체(ventral striatum)에서 비흡연자에 비하여 감소했음을 발견했다.<sup>15)</sup> 그러나 [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT를 이용한 연구에서는 도파민 운반체에 있어 흡연자와 비흡연자 사이에서 차이를 발견하지 못했다.<sup>16)</sup> 니코틴 혹은 담배를 제공하고 이에 따른 도파민 유리의 변화를 측정한 활성화 연구에서는 주로 도파민 D<sub>2</sub> 수용체 방사성리간드 [<sup>11</sup>C]raclopride를 이용하여, 선조체에서의 [<sup>11</sup>C]raclopride 결합능(binding potential, BP)의 변화를 보고하고 있다. 직접 흡연에 의한 선조체 도파민 유리의 증가를 보인 예로는 Brody 등<sup>17)</sup>의 연구가 있는데, 방사성 리간드 볼루스 및 연속주입(bolus plus constant infusion) 프로토콜을 이용한 이 연구에서는 1일 15개피 이상의 담배 흡연자 20명을 두 그룹으로 나누고 한 그룹에게만 담배 1대를 피우도록 하였다. 그 결과 담배를 피운 흡연자 그룹이 담배를 피우지 않은 흡연자 그룹에 비하여 선조체에서 저하된 [<sup>11</sup>C]raclopride BP를 보였는데 그 범위는 기저상태 대비 25-36%였고 [<sup>11</sup>C]raclopride BP 변화가 클수록 흡연 전후의 흡연욕구 변화가 유의미하게 증가하였다. 역시 흡연자를 대상으로 한 Barrett 등<sup>18)</sup>의 연구에서는 10명의 피험자가 흡연과 비흡연 조건에서 두 번의 PET 영상 촬영을 하였다. 그



**Fig 1.** Effect of smoking on  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  binding. Example of BP images of one subject is overlaid on subject's own MRI images. The scale bar shows the BP value. Reprinted from Kim et al. (2005)<sup>19</sup> with permission.

결과 흡연에 의한 도파민 유리의 변화는 발견하지 못하였고 정서성의 변화와  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  BP의 상관 관계만을 관찰하였다. 이 연구에 의하면 흡연후에 관찰된 미상핵(caudate)과 후측 조가비핵(putamen)의  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  BP의 저하는 흡연에 의해 상승된 쾌락반응(hedonic response)과 상관 관계가 있었다. Kim 등<sup>19</sup>은 5명의 비흡연자에서 흡연에 의한 선조체 도파민 유리의 증가를  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  PET 볼루스 및 연속주입 프로토콜 이용하여 보여주었다(Fig. 1). 이 연구에서는 선조체의 관심영역에서 흡연 전 대비 평균 5.4%의 BP 감소를 보고하고 있는데 이는 앞의 Brody 등의 연구에 비하여 그 변화 폭은 적었으나 흡연자가 아닌 비흡연자에서 니코틴/흡연에 의한 도파민 신경계의 변화를 보여줌으로써 중독성 흡연자들에서의 도파민 신경계의 병리적 변화를 이해하기 위한 기본 정보를 제공해 주고 있다.

위에서 살펴본 바와 같이 인간을 대상으로 한 연구에서 일반적인 결과는 니코틴/흡연이 도파민 시스템의 변화를 가져오고 이는 정서 및 각성, 학습에 있어 영향을 미친다는 것이다. 그러나 실험 중 제공된 담배의 양과 흡연환경이 일치하지 않아 연구 결과들을 일률적으로 해석하는데 어려움이 있다. 또 피험자로 참여한 흡연자의 평소 흡연 정도나 흡연 패턴의 다양성은 서로 다른 연구 결과들을 직접 비교할 수 없게 하는 요인으로 작용할 가능성이 있다. 그 예로 실험동

물에서 2.4 mg/kg/일의 동일 용량을 적용할 시 연속 주입에 의해서보다 하루 2회 노출에 의하여 선조체 니코틴성 아세틸콜린 수용체 밀도의 증가가 더 두드러졌다. 더욱 흥미로운 것은 같은 용량으로 8회/일 주입에 의해서는 이 수용체 밀도의 상향 조절(up regulation)이 일어나지 않았다는 것이다.<sup>20</sup> 이는 단순히 용량의 증가만이 니코틴에 대한 탈감작화(desensitization)에 관여하는 것이 아니라는 증거가 되며 45-60분이라는 니코틴의 반감기를 고려할 때 니코틴의 주입량은 물론 주입 시기 또한 도파민의 탈감작화에 기여한다고 예상할 수 있다. 또한 Jung 등<sup>21</sup>이 수행한 연구는 니코틴 양과 만성화 여부가 도파민 운반체에도 영향을 줄 가능성에 대해서 제안하고 있다. 실험동물을 이용한 이 연구에 의하면 고용량 만성 중독 상태로 조작된 실험 동물은 대조집단에 비하여 선조체 도파민 운반체의  $[^3\text{H}]\text{dopamine}$ 의 섭취가 증가한 반면 저용량 만성 중독 상태로 조작된 실험 동물은 선조체 도파민 운반체의  $[^3\text{H}]\text{dopamine}$ 의 섭취 정도에 변화가 없었다.

아직까지 고흡연자와 저흡연자에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체 또는 도파민 운반체의 변화에 대한 충분한 연구가 이루어지지 않고 있음으로 추후 다양한 흡연 요인(흡연 기간, 흡연 정도, 흡연주기)에 의한 도파민 시스템 변화에 대한 연구가 요구된다. 이와 함께 도파민 관련 보상시스템의 변화를 주도하는 또 다른 요인이 될 수 있는 중뇌피질 도파민 시스

템(mesocortical dopaminergic system)의 활성화에 따른 니코틴/흡연 효과 연구 또한 병행되어야 할 필요성이 있다.

## 2. 카페인에 의한 도파민 유리

카페인(caffeine)은 신경 흥분성 물질로 사회적으로 심각한 중독 양상을 보이지 않으나 많은 현대인들이 각성을 위하여 상용하는 의존성 물질중의 하나이다.<sup>22)</sup> 카페인은 특히 선조체의 아데노신 수용체(adenosine receptor)에 작용하며 도파민과 아데노신 수용체는 상호작용 하는 것으로 알려져 있는데<sup>23)</sup> 이런 이유로 아데노신 수용체는 신경정신질환 치료약물개발을 위한 새로운 타겟으로 주목 받고 있다. 실제로 카페인과 같은 아데노신 길항제는 파킨슨병이나 하지불안증후군(restless legs syndrome)과 같은 도파민 신경전달 체계의 문제가 핵심 병리인 질환들에서 증상 호전을 가져온다.<sup>24,25)</sup> 분자신경 영상을 통해 카페인에 의한 도파민 시스템의 변화를 제안한 연구는 Kaasinen 등<sup>26)</sup>이 진행하였다. [<sup>11</sup>C]raclopride PET을 이용한 이 연구에서는 일상적 카페인 사용자들인 피험자들에게 200 mg의 카페인을 섭취하게 하였다. 그 결과 시상(thalamus)에서 기저상태 대비 약 12%의 [<sup>11</sup>C]raclopride BP 저하를 보인 반면 복측 선조체(ventral striatum)에서는 8.8% BP의 상승을 보였고 배측 선조체(dorsal striatum)에서는 카페인에 의한 변화가 관찰되지 않았다. 또 카페인에 의한 각성 정도가 선조체에서의 BP 증가와 상관을 보인 반면 시상에서의 BP 변화와는 상관을 보이지 않았다. 시상에서의 도파민 유리 증가는 커피 복용 후의 각성이나 주의기능의 증진과 관련된다고 볼 수 있으나 복측 선조체의 도파민 유리의 감소를 의미하는 [<sup>11</sup>C]raclopride BP의 증가는 도파민 신경계 질환 환자에서 확인된 카페인에 의한 증상호전(주로 운동 기능)과는 상충되는 결과이다. 이 연구에서는 각성 이외에 카페인에 영향을 받을 가능성이 있는 다른 인지행동적 변화, 예컨대 보상이나 카페인에 대한 욕구 등에 대한 조사가 이루어지지 않았으므로 카페인에 의한 선조체 도파민 유리 감소가 어떤 인지 행동적 변화와 연관되는지에 대한 결론을 내리기는 어렵고 앞으로 여러 인지행동 요인들을 고려한 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것이다. 제한적이지만 카페인에 관련된 최근의 분자신경영상 연구들은 여러 질환에 대한 카페인의 치료 혹은 예방물질로써 적용 가능성을 측정하고 현대인에게 빈번하게 나타나는 카페인 의존성에 대한 이해를 넓히는데 이용될 수 있을 것이다.

## 비약물에 의한 도파민 유리의 영상화

### 1. rTMS에 의한 도파민 유리

rTMS는 비침습적으로 비교적 안전하며 거의 통증 없이 뇌의 특정 영역을 자극하고 그 결과 발생하는 단기간 혹은 장기간에 걸친 뇌신경계의 변화 및 행동 인지적 변화를 관찰하는 것을 가능하게 한다.<sup>27)</sup> 최근 다른 특성을 지닌 신경 연구 방법들을 혼합하여 정보의 양을 늘리고자 하는 시도들이 꾸준히 증대되고 있는데 rTMS와 분자영상기법의 결합도 그 중 하나이다. 이는 rTMS에 의해 영향을 받는 행동적, 인지적 변화의 측정뿐만 아니라 그 작용 메커니즘을 설명할 수 있는 서로 다른 뇌 영역간의 기능적 연결이나 상호작용을 연구하는 것을 가능하게 한다. rTMS는 일시적 효과는 물론 자극시점이상 지속되는 장기효과를 가지며 특히 이 장기효과는 원거리 활성화(remote activation) 특성과 좀 더 관련성을 가진다. 이를 이용하여 우울증<sup>28-31)</sup>을 중심으로 정신분열병, 주의력결핍과잉행동장애 및 강박증을 포함한 신경정신질환에 대한 치료방법 또한 개발되고 있다. Paus 등<sup>32)</sup>은 이렇게 rTMS에 의해 나타나는 변화들이 수초에서 수분이상 지속되는 이유에 대해 두 가지 가능성을 제시하였다. 하나는 TMS에 의하여 해당 인지기능의 처리 과정과 관련된 신경회로가 활성화 되거나 억제 되었을 것이라는 가정이고 다른 하나는 중뇌 및 뇌간의 도파민, 노어아드레날린(noradrenaline), 세로토닌(serotonin)과 같은 신경전달물질의 작용에 관련된 모노아민성 뉴런(monoaminergic neuron)의 간접적 활성화에 의한 것이라는 가정이다. 인간 피험자를 대상으로 얻어진 두 번째 가능성에 대한 증거는 Strafella 등에 의해서 최초로 얻어졌는데, 이들은 [<sup>11</sup>C]raclopride PET 영상을 통하여 배외측전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)<sup>33)</sup>과 전두 운동영역<sup>34)</sup>에 대한 rTMS 자극 후 동측(ipsilateral) 선조체의 도파민 유리증가를 관찰하였다. 동물 연구를 통해 전두엽으로부터 선조체로의 해부학적 연결은 물론, 전전두엽에서 다른 피질 및 피질하영역으로 다양한 하강 및 상향 연결이 있다는 것이 알려져 있다.<sup>4,35,36)</sup> 반면 인간에서는 전두엽선조체 및 전두엽흑질 네트워크에 대하여 알려진 바가 거의 없었다. Strafella 이후 몇몇 연구들이 정상과 도파민 경로이상 환자, 그리고 영상류를 대상으로 전두엽의 rTMS에 의한 도파민 체계 변화와 그에 따른 정서 및 인지적 변화를 보고하고 있다.(Table 2) 대체로 전두엽 rTMS에 의한 도파민 시스템의 변화를 의미하는 결과들을 보고하고 있으나 그 영향이 자극 영역의 동측에 국한 되느냐 대측(contralateral) 반구에까지 확장되어 나타나는지에 있어서는 확정적으로 결론 지을 수 없다. 8마리의 수컷 Macaque 원숭이를 대상으로 한 연구에서는 우측 운동영역에 대한 5Hz rTMS가 양측 중격의지핵과 복측 선조체에서 [<sup>11</sup>C]raclopride BP감소를 가져온 반면, 우측 조가비핵에서

**Table 2.** Molecular imaging studies showing associations between dopamine system and frontal rTMS

Author	Subject	Ligand/Method	rTMS target area	Result (region)
Strafella et al. <sup>33)</sup>	NC (n=8)	<sup>11</sup> C]RAC PET/ 2 bolus scans	left mid DLPFC	BP decrease (ipsilateral caudate)
Strafella et al. <sup>34)</sup>	NC (n=6)	<sup>11</sup> C]RAC PET/ 2 bolus scans	left M1	BP decrease (ipsilateral putamen)
Ohnishi et al. <sup>37)</sup>	Monkey (n=8)	<sup>11</sup> C]RAC PET/ 2 bolus scans	right M1	BP decrease (bilateral VTA and ventral striatum) BP increase (right putamen)
Strafella et al. <sup>42)</sup>	IPD Pt (n=7)	<sup>11</sup> C]RAC PET/ 2 bolus scans	left/right M1	BP decrease (asymptomatic and symptomatic side of putamen)
Pogarell et al. <sup>38)</sup>	DEP (n=5)	<sup>123</sup> I]IBZM SPECT/ bolus plus constant infusion	left DLPFC	BP decrease (bilateral striatum)
Kuroda et al. <sup>43)</sup>	DEP (n=9)	<sup>11</sup> C]RAC PET/ 2 bolus scans	left DLPFC	No significant change
Cho et al. <sup>39)</sup>	NC (n=8)	<sup>123</sup> I]IBZM SPECT/ bolus plus constant infusion	left DLPFC	BP decrease (bilateral striatum)

NC, normal healthy control; IPD, idiopathic Parkinson's disease patients; DEP, depression patients; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; VTA, ventral tegmental area; M1, primary motor area.

는 BP증가를 가져왔고 배측 선조체에서는 rTMS에 의한 BP 변화가 일어나지 않았다.<sup>37)</sup> 우울병 환자를 대상으로 한 Pogarell 등<sup>38)</sup>의 연구에서는 비록 적은 피험자가 참여하였으나 좌측 DLPFC에 rTMS 자극 후 양측 선조체의 [<sup>123</sup>I]IBZM의 BP 감소가 기저상태 대비 약 10% 정도 일어난 것으로 보고되고 있다. [<sup>123</sup>I]IBZM SPECT를 이용하여 정상성인을 대상으로 한 Cho 등의 연구에서도 좌측 DLPFC에 대한 10Hz rTMS에 의해 [<sup>123</sup>I]IBZM의 BP가 모의 rTMS 시의 BP 대비 동측 선조체에서 10.54% ± 12.29%, 대측 선조체에서 11.04% ± 10.61% 감소함을 보고 하였다.<sup>39)</sup> 파킨슨병 환자를 대상으로 한 Strafella 등<sup>40)</sup>의 또 다른 연구는 rTMS에 의한 선조체 도파민 유리가 자극 동측 반구에만 국한된다는 가정하에서 진행되었는데 두 번의 PET 영상을 좌측 및 우측 전두엽 운동영역에 대한 rTMS 자극 후 각각 얻었다. 이때 rTMS에 의한 [<sup>11</sup>C]raclopride BP의 변화는 rTMS 자극이 주어지지 않은 반구의 선조체에서 얻은 BP를 기저상태로 하여 계산하였다. 그 결과 손상 정도가 덜 심한 반구에서 더 큰 [<sup>11</sup>C]raclopride BP의 변화를 확인하였으나 이는 rTMS에 의한 운동기능의 변화와 유의미한 상관관계를 보이지는 않았다. rTMS에 의한 자극 영역에 대한 양측 혹은 동측 선조체의 도파민 유리 변화를 보고한 위의 연구들과는 달리 Kuroda 등<sup>41)</sup>의 연구에서는 8명의 우울증 환자에게 DLPFC를 자극 영역으로 한 5일간의 rTMS 치료 후 우울증서의 향상은 유의미한 수준에서 일어났으나 선조체 도파민

유리의 변화는 발견하지 못했다. rTMS 자극 동측 선조체에서의 도파민 유리의 증가는 전두엽-선조체로의 직접적 해부학적 연결에 의하여 설명이 가능하나<sup>42)</sup> 자극 대측의 선조체에서 일어난 도파민 유리의 증가에 대해서는 확실한 설명이 아직까지 이루어지지 않고 있다. 다만 자극의 동측에 대해서는 전두-피질하영역으로의 해부학적 하강 경로들이 직접적 도파민성 신경의 활성화를 가져오는 반면, 대측에 대해서는 전두엽복측피개부 연결<sup>37)</sup> 및 뇌량 매개(callosal mediate)<sup>43)</sup>를 통한 간접적 신경원의 활성화가 이루어졌을 가능성이 있다.

rTMS를 이용한 도파민 유리의 변화를 살피는 연구들은 다른 활성화 연구와 마찬가지로 몇 가지 제한 점을 가진다. 가장 큰 제한 점은 rTMS 자극 제시 프로토콜의 다양성이다. 모든 연구자들이 각각 다른 rTMS 프로토콜을 사용하고 있는데 어떤 프로토콜이 가장 효과적인 자극을 뇌에 전달하는지에 대한 근거가 아직 없으며 경험적 최적치에 의존하고 있을 뿐이다. 또 다른 문제로는 rTMS 자극 영역에 대한 억제 또는 활성화가 다른 영역의 활성화 혹은 억제에 어떤 영향을 줄지에 대한 정보가 제한되어 있다는 것이다. 뇌 영역간의 밝혀지지 않은 연결은 연구자가 관심 있는 신경 메커니즘에 어떤 방식으로 영향을 주는지 확인하기가 쉽지 않다. 이러한 제한 점에도 불구하고 rTMS는 뇌 영역간 상호 작용에 대한 많은 양의 정보를 제공해주고 있고 특히 분자신경영상과 결합을 통하여 뇌-행동, 뇌-질환간의 이해에 대한 지식을 넓혀

줄 가능성을 가지고 있다.

## 결론

### 2. 위약(placebo)에 의한 도파민 유리

위약 효과란 고전적 조건형성이나 임상적 증상 호전에 대한 기대를 포함하는 심리생리적 상태의 변화를 말한다.<sup>44)</sup> 위약은 치료 약물뿐만이 아니라 실제 생리적 변화를 초래하는 어떠한 처리, 혹은 시술도 모두 포함할 수 있다. 정서적 기대 효과의 신경생리적 역할은 이미 70년대 말 opioid 길항제인 날록손을 이용한 통증 및 감각상실증(analgesia)의 연구에서부터 확인되어 왔다.<sup>45-47)</sup> 일반적으로 기대효과가 더 클 경우 위약 효과는 더 크게 나타난다는 보고가 있다.<sup>48)</sup> 최근 들어서는 운동장애 등의 신경계 질환 및 우울병과 같은 정서질환에서도 위약효과의 연구가 성공적으로 진행되고 있다.<sup>49-51)</sup> 도파민은 특히 보상체계와 동기화 신경회로의 활성화와 관련되므로 위약 효과와 도파민의 활동과의 관련성을 측정한 연구들을 살펴보는 것은 의미가 있다. 그 병리적 특성상 파킨슨병에 대한 연구가 가장 많이 이루어지고 있는데 한 메타분석에 의하면 파킨슨병 환자에서 운동기능에 있어 9-59%까지의 약물 위약 효과가 관찰 되었다.<sup>52)</sup> 아직은 많은 연구가 진행되지 않고 있으나 몇몇 뇌 분자영상 연구를 통하여 파킨슨병에서의 위약효과를 설명하기 위한 생리적 변화가 측정되었다. 습관적 커피 복용자에게 제공한 카페인 위약에 의해 양측 시상에서 15%의 [<sup>11</sup>C]raclopride BP의 저하가 있었고, 이 위약에 의한 각성 정도는 선조체의 BP와 양의 상관관계를 보였다.<sup>53)</sup> [<sup>11</sup>C]raclopride를 이용한 de la Fuente-Fernandez 등<sup>54)</sup>의 연구에서는 파킨슨병 환자에 대한 위약 처치 후 선조체 [<sup>11</sup>C]raclopride BP가 17% 저하되었음을 보고하였다. 이는 200% 이상의 도파민 유리를 의미하며 암페타민에 의한 도파민 유리와 비견할 만한 양이다. 위에서 소개한 rTMS 또한 잠재적 치료가치에 대해 설명이 충분히 주어진 경우 위약으로써 작용 할 수 있다. Strafella 등의 연구에 의하면 파킨슨병 환자에서 rTMS 위장 자극에 의하여 도파민 유리가 증가하였고 이는 특히 손상 정도가 더 큰 반구의 대측 반구의 선조체에서 두드러졌다.<sup>55)</sup> 종합하면 적어도 파킨슨병에 있어서 위약은 그 형태에 상관없이 선조체에서 저하된 도파민을 보충해주고 이는 실질적으로 관찰 가능한 정도의 운동기능의 향상을 가져온다고 볼 수 있다.

연구 결과들에 의하면 도파민은 위약 효과의 매개자 역할을 하는 것으로 보인다. 그러나 아직 그 작용 메커니즘을 보여 줄 수 있는 분자영상 연구는 미약하며 보상 및 동기화 신경회로 활성화 변화 이외에, 기억회로의 활성화나 경험치 등과 같은 이외 변인을 고려한 위약 효과의 연구가 이 분야에 추가되어야 할 것이다.

지금까지 최근 이루어진 도파민 영상연구를 중심으로 중독/의존성 물질인 니코틴과 카페인 그리고 비 약물자극으로써 다양한 치료방법으로서 적용 가능성이 주목되고 있는 rTMS 및 위약효과에 의한 도파민 활성의 변화를 살펴보았다. 분자신경영상법은 생화학적, 생물학적 변화와 같은 세포 내에서 일어나는 분자수준의 변화를 영상으로 평가하는 기법<sup>54)</sup>으로 지난 수 십 년 간 이 분야의 발전은 꾸준하게 이루어져 신경전달물질의 미세한 변화도 정량화 가능한 수준까지 이르고 있다. 특히 도파민 영상연구에 많은 투자가 이루어지고 있는데 이는 도파민이 주요한 신경전달물질로서 파킨슨병이나 헌팅톤병과 같은 이상운동질환, 정신분열병, 강박증, 주의력결핍장애와 같은 정신질환, 또 물질 중독/의존의 발생 메커니즘에 관여하고 있기 때문이다. 지속적인 발전에도 불구하고 자극 요소의 질과 양에 따라 우리 뇌의 도파민 체계가 어떻게 반응하는지 그리고 장기적으로 어떠한 변화에 놓이게 되는지 충분한 지식을 갖고 있지 못하다. 다행스럽게도 최근 발달한 뇌신경연구기법과 도파민 분자영상의 결합은 우리에게 제공되는 정보의 양을 늘려 줄 뿐만 아니라 도파민 신경전달의 변화를 가져오는 다양한 자극과 도파민 시스템 작동 사이의 관계에 대한 좀더 체계화된 가설 성립과 그 검증을 가능하게 하고 있다. 분자영상기법의 장기적 발전 가능성과 더불어 도파민 영상기법을 이용한 도파민의 기능 평가는 여러 관련 질환에 대한 이해의 증가와 진단 및 치료방법의 개발, 그리고 치료 효과를 평가하는데 기여할 것이다.

## References

1. Cropley VL, Fujita M, Innis RB, Nathan PJ. Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biol Psychiatry* 2006;59:898-907.
2. Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* 1989;40:191-225.
3. Kalivas PW, Nakamura M. Neural systems for behavioral activation and reward. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:223-7.
4. Taber MT, Fibiger HC. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 1995;15(5 Pt 2):3896-904.
5. Corrigall WA, Coen KM. Dopamine mechanisms play at best a small role in the nicotine discriminative stimulus. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;48:817-20.
6. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996;382:206-7.
7. Crooks PA, Dwoskin LP. Contribution of CNS nicotine metabolites to the neuropharmacological effects of nicotine and tobacco smoking. *Biochem Pharmacol* 1997;54:743-53

8. Rahman S, Zhang J, Engleman EA, Corrigall WA. Neuroadaptive changes in the mesoaccumbens dopamine system after chronic nicotine self-administration: a microdialysis study. *Neuroscience* 2004;129:415-24.
9. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:177-84.
10. Fuxe K, Andersson K, Harfstrand A, Agnati LF. Increases in dopamine utilization in certain limbic dopamine terminal populations after a short period of intermittent exposure of male rats to cigarette smoke. *J Neural Transm* 1986;67(1-2):15-29.
11. Schwartz RD, Kellar KJ. Nicotinic cholinergic receptor binding sites in the brain: regulation in vivo. *Science* 1983;220:214-6.
12. Di Chiara G. 2000. Role of dopamine in the behavioral actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000;393:295-314.
13. Dewey SL, Brodie JD, Gerasimov M, Horan B, Gardner EL, Ashby CR Jr. A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. *Synapse* 1999;31:76-86.
14. Salokangas RK, Vilkmann H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Alanen A, Syvalahti E, Hietala J. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2000;157:632-4.
15. Dagher A, Bleicher C, Aston JA, Gunn RN, Clarke PB, Cumming P. Reduced dopamine D1 receptor binding in the ventral striatum of cigarette smokers. *Synapse* 2001;42:48-53.
16. Staley JK, Krishnan-Sarin S, Zoghbi S, Tamagnan G, Fujita M, Seibyl JP, Maciejewski PK, O'Malley S, Innis RB. Sex differences in [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT measures of dopamine and serotonin transporter availability in healthy smokers and nonsmokers. *Synapse* 2001;41:275-84.
17. Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, Lee GS, Huang J, Hahn EL, Mandelkern MA. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 2004;161:1211-8.
18. Barrett SP, Boileau I, Okker J, Pihl RO, Dagher A. The hedonic response to cigarette smoking is proportional to dopamine release in the human striatum as measured by positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]raclopride. *Synapse* 2004;54:65-71.
19. Kim YK, Cho SS, Lee D, Ryu H, Lee EJ, Ryu CH, Jeong IS, Hong SK, Lee JS, Seo H, Jeong JM, Lee WW, Kim SE. Smoking-Induced dopamine release studied with [<sup>11</sup>C]raclopride PET. *Korean J Nucl Med* 2005;39:421-29.
20. Rowell PP, Li M. Dose-response relationship for nicotine-induced up-regulation of rat brain nicotinic receptors. *J Neurochem* 1997;68:1982-9.
21. Jung IS, Hong SK, Kim SE. Effect of acute and chronic nicotine administration on dopamine uptake in rat striatum. *J Nucl Med* 2007 [Abstract] in press.
22. Daly JW, Holmen J, Fredholm BB. Caffeine-an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998;51(1-2):199-206.
23. Ferre S, Fredholm BB, Morelli M, Popoli P, Fuxe K. Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1997;20:482-7.
24. Tan EK, Tan C, Fook-Chong SMC, Lum SY, Chai A, Chung H, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *J Neurological Sciences* 2003;216:163-7.
25. Ryan M, Slevin JT. Restless legs syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:1599-612.
26. Kaasinen V, Aalto S, Nagren K, Rinne JO. Dopaminergic effects of caffeine in the human striatum and thalamus. *Neuroreport* 2004;15:281-5.
27. Walsh V, Rushworth M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 1999;37:125-35.
28. Padberg F, Juckel G, Prassl A, Zwanzger P, Mavrogiorgou P, Hegerl U, Hampel H, Moller HJ. Prefrontal cortex modulation of mood and emotionally induced facial expressions: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 3:206-12.
29. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract* 2002;8:270-5.
30. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, Manganotti P. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2007;150:181-6.
31. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 2007;37:341-9.
32. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neuroscience* 2001;14:1405-11.
33. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive Transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The J Neuroscience* 2001;21:1-4.
34. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003;126:2609-15.
35. Murase S, Grenhoff J, Chouvet O, Gonon FC, Svensson, T.H., 1993. Prefrontal cortex regulates burst firing and transmitter release in rat mesolimbic dopamine neurons studied in vivo. *Neurosci Lett* 1993;157:53-6.
36. Karremans M, Moghaddam B. The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. *J Neurochem* 1996;66:589-98.
37. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, Nonaka I, Matsuda H, Iida H, Imabayashi E, Watabe H, Miyake Y, Ogawa M, Teramoto N, Ohta Y, Ejima N, Sawada T, Ugawa Y. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [<sup>11</sup>C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2004;55: 484-9.
38. Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tatsch K, Jakob F, Zwanzger P, et al. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: Preliminary results of a dynamic [<sup>123</sup>I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr. Res* 2006; 40:307-14.
39. Cho SS, Yoon EJ, Kim YK, Lee WW, Kim SE. Dopamine release in human striatum induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex. *J Nucl Med* 2006 [Abstract].
40. Strafella AP, Ko JH, Grant J, Fraraccio M, Monchi O. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[<sup>11</sup>C]raclopride PET study. *Eur J Neurosci* 2005;22:2946-52.
41. Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Nishikawa T, Suhara T. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on [<sup>11</sup>C]raclopride binding and cognitive function in patients with depression. *J Affect Disord* 2006;95(1-3):35-42.
42. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997;74:113-22.

43. Wassermann EM, Kimbrell TA, George MS. Local and distant changes in cerebral glucose metabolism during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurology* 1997 [abstract] 48.
44. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390-402.
45. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2:654-7.
46. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999;19:484-94
47. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:545-52.
48. Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, Telang F, Vaska P, Ding YS, Wong C, Swanson JM. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci* 2003;23:11461-8.
49. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23:4315-23.
50. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the FDA database. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 311-7.
51. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-7.
52. Shetty N, Friedman JH, Kieburtz K, Marshall FJ, Oakes D. The placebo response in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:207-12.
53. Kaasinen V, Aalto S, Nagren K, Rinne JO. Expectation of caffeine induces dopaminergic responses in humans. *Eur J Neurosci* 2004;19:2352-6.
54. de la Fuente-Fernandez R, Phillips AG, Zamburlini M, Sossi V, Calne DB, Ruth TJ, Stoessl AJ. Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res* 2002;136: 359-63.
55. Strafella AP, Ko JH, Monchi O. Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *Neuroimage* 2006;31:1666-72.