

정신분열병 환자에서 Haloperidol이 99m-Tc-ECD SPECT로 측정된 국소뇌혈류량에 미치는 영향*

천근아*** · 이종두*** · 민성길** · 김세주** · 안석균**

The Effect of Haloperidol on Regional Cerebral Blood Flow
Assessed with 99m-Tc-ECD SPECT in Schizophrenic Patients*

Keun-Ah Cheon, M.D.,**† Jong-Doo Lee, M.D.,*** Sung-Kil Min, M.D.,**
Se-Joo Kim, M.D.,** Suk-Kyoon Ahn, M.D.**

국문초록

연구목적 :

정신분열병 환자에서의 뇌혈류량은 약리학적 상태를 포함한 다양한 요소들에 의하여 영향을 받는다. 항정신병약물이 국소뇌혈류량에 미치는 영향에 관한 많은 연구가 행해져 왔으나 항정신병약물의 종류와 노출기간, 약물용량의 차이로 인해 다양하고도 상반된 결과를 보여왔다. 따라서 본 연구에서는 정신분열병 환자에서 항정신병약물의 종류와 노출기간을 통제된 상태에서 약물 투여시 국소뇌혈류량의 변화를 관찰하고자 하였다.

방 법 :

항정신병약물 비노출(antipsychotic drug-naive) 정신분열병 환자 18명과 haloperidol을 투여받은 환자 19명을 대상으로 안정 상태(resting state)에서 SPECT를 촬영하여 국소뇌혈류량을 측정한 후 두 군 사이의 상대적 뇌혈류량을 비교하였다.

Haloperidol은 D2 수용체에 비교적 선택적으로 작용하고 활성대사산물이 적기 때문에 실험약물로 선택되었고 약물노출기간은 1~3주동안으로 제한하였다.

결 과 :

우측 저측두엽, 좌측 저전두엽, 좌·우측 기저신경절, 좌측 시상에서의 상대적 평균 혈류지표는 haloperidol 투여군에서 비노출군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 또한 좌·우측 두정-후두엽과 우측 두정엽에서의 상대적 평균 혈류지표도 haloperidol 투여군에서 비노출군에 비해 유의하게 증가되어 있었

접수일자 : 1999년 3월 2일

심사완료 : 1999년 6월 2일

*본 논문의 요지는 1998년 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

**연세대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul

***연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실

Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul

†Corresponding author

다. 반면 좌측 저측두엽의 상대적 평균 혈류지표는 haloperidol 투여군에서 항정신병약물 비노출군에 비해 유의하게 감소되어 있었다. 그러나 우측 전두엽, 우측 시상, 좌·우측 고측두엽, 좌·우측 고전두엽, 좌측 두정엽에서 두 군 사이의 상대적 평균 혈류지표는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론 :

정신분열병 환자에서 항정신병약물이 국소뇌혈류량에 영향을 미치며, 항정신병약물 투여상태가 뇌혈류량 측정시 고려되어야할 중요한 변수임을 시사한다.

중심 단어 : 정신분열병 · Haloperidol · 항정신병약물 비노출 · 국소뇌혈류량 · 뇌단일광자방출전산화 단층촬영.

서 론

정신분열병의 생물학적 원인을 밝히기 위한 많은 연구들은 사후신경병리학적(postmortem neuropathological) 연구와 함께 CT(computerized tomography), MRI(magnetic resonance imaging)와 같은 구조적 뇌영상 연구(structural neuroimaging studies)에서 비롯되었다. 이를 통해 정신분열병의 형태학적(morphological) 이상 소견을 제시하고자 했으나 어느 하나 일관된 소견은 없다.¹⁻⁶⁾ 현재까지 정신분열병에서 특정한(specific) 형태학적(morphological) 이상 소견은 없는 것으로 생각되고 있지만,⁷⁻⁹⁾ 정신분열병이 피질(cortical)과 피질하 구조(subcortical structure)의 이상과 어떤 연관이 있음을 암시하는 결과는 꾸준히 보고되어 왔다.¹⁰⁾

최근 도입된 새로운 뇌영상 기술인 뇌 단일광자방출 전산화단층촬영(single photon emission computed tomography ; 이하 SPECT)와 양전자방출단층촬영(positron emission tomography ; 이하 PET)을 통해 정신분열병 환자의 뇌기능(brain function)을 관찰할 수 있게 되었다. 1974년 Ingvar와 Franzen⁷⁾의 연구 이후 활발해진 대부분의 뇌기능 연구들은 정신분열병 환자들에서 전두엽과 좌반구에서의 혈류량 또는 대사량이 감소되어있음을 시사하였다.⁹⁾¹¹⁻¹⁵⁾ Buchsbaum 등¹⁶⁾이 전두엽의 기능저하(hypofrontality)를 보고한 반면 전두엽 과잉 기능(hyperfrontality)을 보고한 연구도 있다.¹⁷⁾¹⁸⁾ 또한 기저절 혈류량의 증가^{19) 21)}를 비롯하여 측두엽,¹⁸⁾²²⁾ 해마주변(parahippocamp) 및 다양한 피질하영역(subcortical area)들에서 혈류량과 대사의 비정상 소견¹²⁾¹⁶⁾도 제시된 바 있다.

이와같이 정신분열병에서의 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)이나 대사율(metabolic rate)을 조사하는 기능적 뇌영상연구(functional neuroimaging studies)결과가 일치하지 않는 양상은 여러 요인에 기인한 것일 수 있다. 이에선 대상군의 나이, 성별, 이환기간(duration of illness), 신경심리학적 손상의 다양한 정도, 현 정신병리의 상태, 니코틴(nicotine)과 카페인(caffeine)섭취 등이 포함될 수 있다.¹⁰⁾ 많은 연구에서 이러한 혼란요인들이 국소뇌혈류량 또는 대사에 미칠 영향에 대하여 충분히 고려하지 않고 있다.

그 밖에 대상환자들의 항정신병(antipsychotic)약물 투여에 따른 국소뇌혈류량 및 대사의 변화¹⁰⁾¹²⁾²³⁾가 입증됨으로 인해 약물치료 여부가 뇌영상연구의 상호 모순된 결과에 기여하고 있음이 알려지게 되었다. Warkentin 등은 10명의 정신분열병 환자를 대상으로 약물비투여 상태(medication-free state)에서 SPECT촬영을 실시한 후, 다양한 항정신병약물치료 후 다시 SPECT촬영을 한 결과 치료 후에 좌측 전후두엽비(left fronto-occipital ratio)가 감소됨을 보고하였다. Jibiki 등²⁴⁾은 2명의 정신분열병 환자와 2명의 정상대조군을 대상으로 약물비투여 상태(medication-free state)에서 SPECT 촬영한 다음, haloperidol을 근육주사한 후 다시 촬영한 결과 1명의 정신분열병 환자와 1명의 정상인에서 양측대뇌반구의 국소뇌혈류량 감소를 보고한 바 있다. PET을 사용한 대부분의 연구에서도 항정신병약물이 대뇌 포도당 대사에 영향을 미친다는 결과를 보인 반면, 일부는 변화가 없다고 보고하였다.²⁷⁾ 마찬가지로 항정신병약물이 전전두엽(prefrontal) 대사를 증가시킨다는 결과¹²⁾도 있고 항정신병약물이 전전두엽 대사에는 아무런 변화도 일으키지 않는다고 보고도 있다.¹²⁾²³⁾²⁶⁾

피질하 영역(subcortical region)에 미치는 항정신병약물의 영향도 다양한데, 정신분열병 환자에서 항정신병약물 투여후 기저신경절(basal ganglia)의 대사율이 증가한다고 보고되기도 하였다.¹⁾²⁾³⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾ Bartlett 등은 PET 연구를 통해 haloperidol 투여시 기저신경절의 대사율이 증가되고 전전두엽(prefrontal lobe) 대사율은 감소되거나 thiothixene 투여시에는 아무런 변화가 없다는 결과를 보고하기도 하였다. 또한 항정신병약물에 의하여 기능적으로 변화하는 뇌영역을 규정하기 위해, haloperidol 투여 및 비투여 상태에서 PET을 시행한 연구도 있었다. 이때 haloperidol 투여상태에서 미상핵(caudate nucleus), 피각(putamen)의 대사율이 증가된 반면 전두엽과 전대상피질(anterior cingulate cortex)에서의 대사율은 감소되는 양상을 보였다.²⁹⁾ 반면 Miller등은 동일한 정신분열병 환자에서 항정신병약물로서 haloperidol 및 thiothixene 선택하여 각각 비투여와 투여상태에서 SPECT촬영을 한 결과 haloperidol과 thiothixene 모두 약물 투여시, 좌측 기저신경절(left basal ganglia)의 국소뇌혈류량이 증가했음을 보여주었다.¹⁰⁾

이와 같이 항정신병약물이 국소뇌혈류량이나 대사에 미치는 영향이 다양하고도 상반된 결과로 나타나는 것은 항정신병 약물의 종류, 노출기간, 용량, 약물세척기간(wash out period), 적은 표본크기 등에 기인한 것 이라고 볼 수 있다.¹⁰⁾

본 연구는, 기존연구에서 보고된 결과들을 토대로 하여 항정신병약물이 국소뇌혈류량에 영향을 줄 것이며 특히 피질하 영역의 혈류량을 변화시킬 것이라는 가정하에 동일한 항정신병 약물을 일정 기간동안 투여했을 때, 항정신병약물이 투여되지 않았던 경우에 비해 국소 뇌혈류량에 어떤 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 1인의 정신과 전공의와 1인의 정신과 전문의의 합의에 의해 DSM-IV에 따라 정신분열병으로 진단받은 남·여 환자이다. SPECT촬영 시까지 전혀 항정신병약물을 투여 받은 적이 없는 항정신병약물 비노출 환자 24명, 촬영전 3주 이상 항정신병약물을 복용한 적이 없거나(항정신병약물 비노출상태도 포함) 촬영

전 2개월 이후에 장기작용 데포제제를 투여 받은 적이 없는 상태에서 haloperidol을 1~3주동안 경구 투여받은 환자 25명, 합계 49명이 연구에 포함되었다. 모든 대상 환자중 강연욱³⁰⁾의 손잡이 평가상 오른손 잡이로 판명된 경우만 연구에 포함되었다.

제외기준으로 중추신경계 질환의 병력이 있는 경우, 의식소실을 동반한 두부손상의 병력이 있는 경우, 지난 1년간 알콜사용장애의 경력이 있는 경우, 정신지체(mental retardation)가 의심되는 경우, 뇌전산화 단층촬영 혹은 뇌핵자기공명영상상 전반적인 구조적 이상소견이 있는 경우 및 전기충격요법(ECT)을 받은 적이 있는 환자등을 연구 대상에서 제외하였다. 이런 기준에 의해 12명이 제외되어 최종적으로 항정신병약물 비노출 정신분열병 환자 18명과 haloperidol 투여 정신분열병 환자 19명이 연구대상이 되었다.

2. 방 법

1) 임상증상의 평가

모든 대상 환자의 임상증상은 양성 및 음성증상척도(PANSS)로 평가하였다. PANSS평가는 양성증상척도 7개 항목, 음성증상척도 7개 항목, 일반정신병리척도 16개 항목으로 되어 있으며, 각 항목은 1점에서 7점까지 평가하도록 되어 있다.³¹⁾

모든 대상환자는 PANSS 평가지침서³²⁾에 따라 다음과 같은 방법으로 평가하였다. SPECT촬영지전 검증이 완료된 두명의 평가자(1인의 정신과 전공의 및 1인의 정신과 전문의)에 의해 약 30분간 반구조화된 정신과적 면담을 통해 평가가 수행되었다. 두명의 확립된 평가자간 신뢰도는 Spearman correlation으로 보았을 때 양성증상척도의 경우 0.73($p < 0.05$)이었으며, 음성증상척도의 경우 0.74($p < 0.05$)이었으며 일반정신병리척도의 경우는 0.56($p < 0.05$)이었다. 두 명의 평가자는 동시에 그러나 독립적으로 PANSS평가를 수행한 후, 개별평가에 대한 토론을 하고 따로 합의하여 일치된 점수를 얻었으며, 합의가 안되는 경우 산술적 평균을 PANSS평가점수로 삼았다.

2) SPECT촬영

대상환자 중 항정신병약물 비노출 환자는 SPECT촬영 전까지 입원 후 어떠한 종류의 약물도 투여 받지 않았다. 수면조절이 꼭 필요했을 경우에 예외적으로 단기

작용 벤조디아제핀계 약물(예, triazolam)을 투여 받았다. 단, SPECT촬영 12시간이전에는 어떠한 종류의 항정신성 약물(psychotropic drug)도 투여하지 않았으며 입원 후 단시간 내에 SPECT를 촬영하도록 하였다.

Haloperidol 투여 환자군의 경우에는 haloperidol을 정구투여받은 지 1~3주체에 SPECT를 촬영하도록 하였다. Haloperidol 이외에 다른 항정신병약물을 함께 투여받은 환자는 대상군에서 제외시켰으며 수면조절이 꼭 필요했을 경우에 예외적으로 단기작용 벤조디아제핀계 약물이나 비벤조디아제핀계 수면제(예, zopiclone)를 투여받았다. 또한 haloperidol 투여 도중 추체의로계 증상(extrapyramidal symptom)이 심한 환자들의 경우 benzotropine이나 propranolol을 투여받았다.

SPECT촬영은 뇌혈류영상 방사성의약품(perfusion imaging agent)인 Technetium 99m ethyl cysteinate dimer(이하 99m-Tc-ECD)를 정맥 주사한 후 고해상, 저 에너지 평행 구멍 조준기를 갖춘 뇌전용 감마카메라(DSI, CERASPECT)를 이용하여 시행하였다. 본 연구에서 사용한 SPECT시스템은 axial 단층상(slice) full width half maximum이 7~8mm인 공간해상력(spatial resolution)을 갖추고 있다.

SPECT촬영은 다음과 같은 과정으로 시행하였다. 피검자를 검사용 테이블에 눕힌 후 머리가 검출기 시야(field of view)의 중심부에 위치하도록 하고, 안와외이광선(orbitomeatal line)이 감마카메라 회전축에 수직이 되도록 머리를 고정된 상태에서 SPECT를 촬영하였다. SPECT촬영은 99m-Tc-ECD 20mCi를 정주한 후 약 1시간이 경과한 후에 시작하였다. 128 frame을 30분간의 acquisition time으로 전체 계수(count)가 얻어졌다. 절편(pixel)의 두께는 1.67mm이었으며, 360도에 걸쳐 매 3도마다 총 128개의 투사상(projection view)을 취했으며 이때 자료는 128×128×64 행렬(matrix)로 감마카메라에 연결된 컴퓨터에 수록하였다. 검사실 환경은 일상업무수행에 필요한 정도로 그대로 유지하였다. 피검자의 눈을 감게 하고 귀는 막지 않은 상태에서 검사용 테이블에 눕히고 안정된 상태를 취한 후 방사성의약품 99m-Tc-ECD를 정주 하였으며, 정주 후 약 5분간 동일 상태를 유지하도록 하였다. 이후에는 검사실내에서 안정상태(resting state)를 유지하도록 하였다.

얻어진 자료를 절편의 두께가 3.34mm가 되도록 합성하였으며 32개의 axial 단층상을 다음의 방법으로 재

구성(reconstruction)하여 얻었다. 2d Butterworth 여파기(filter)(Nyquist frequency 1.1 cycle/cm at an order No. 10)를 이용하여 컴퓨터에 수록된 자료를 여파한 후, 역투사(filtered back projection)하여 횡단면(axial image)을 얻었다. 재구성된 각각의 횡단층상에 대해 Chang의 방법에 따라 감쇠계수(attenuation coefficient)를 0.150에 지정한 후 감쇠보정(attenuation correction)을 하였다.

3) SPECT영상 자료의 분석

안와외이공선에 평행한 32개의 axial 단층상중 3개의 단층상을 분석하였다. 본 연구의 목적상 ① 저측두엽을 포함하는 단층상(아래 단층상), ② 저전두엽, 기저신경절, 시상, 고측두엽 및 두정-후두엽을 포함하는 중간뇌실 단층상(midventricular slice) (중간 단층상) 및 ③ 약 2cm 상방의 고전두엽 및 두정엽을 포함하는 단층상(위 단층상)을 선택하여 분석하였다(그림 1).

국소 뇌혈류에 대한 정량적 분석(quantitative analysis)을 위해 관심영역으로 좌·우측 저전두엽 및 고전두엽, 기저신경절, 시상, 저측두엽 및 고측두엽, 두정-후두엽, 두정엽을 선택한 후 각 관심영역에서의 99m-Tc-ECD 섭취량을 계수화하였다. 각각의 영상을 각 개인의 뇌해자기공명영상의 소견을 기준으로 개개의 관심영역을 수기로(manually) 그렸다. 개개의 관심영역에서의 상대적 혈류지표를 다음의 방법으로 구하였다. 먼저 컴퓨터(CERASPECT software)를 이용하여 각 관심영역에서의 평균계수를 구하였다. 전체 관심영역에서의 평균계수의 평균값을 기준치(reference value)로 하여 각 관심영역에서의 평균계수와 비율(ratio)을 계산하여 각 관심영역에서의 상대적 혈류지표로 삼았다.¹⁷⁾

4) 통계처리

항정신병약물 비노출 정신분열병 환자군과 haloperidol 투여 환자군 사이의 임상적, 인구사회학적 변인 등을 비교하기 위해 Chi-square test와 Student's t-test를 사용하였다. 또한 뇌혈류량에 영향을 미칠 것으로 생각되는 나이, 이환기간, PANSS로 측정된 양성증상 및 음성증상 정도 등의 변수를 공변량으로 하고, 항정신병약물 노출여부를 독립변수로, 각 관심영역에서의 상대적 혈류지표를 종속변수로 하여 일요인분산분석(ANCOVA)을 시행하였다. 모든 통계처리는 SPSS

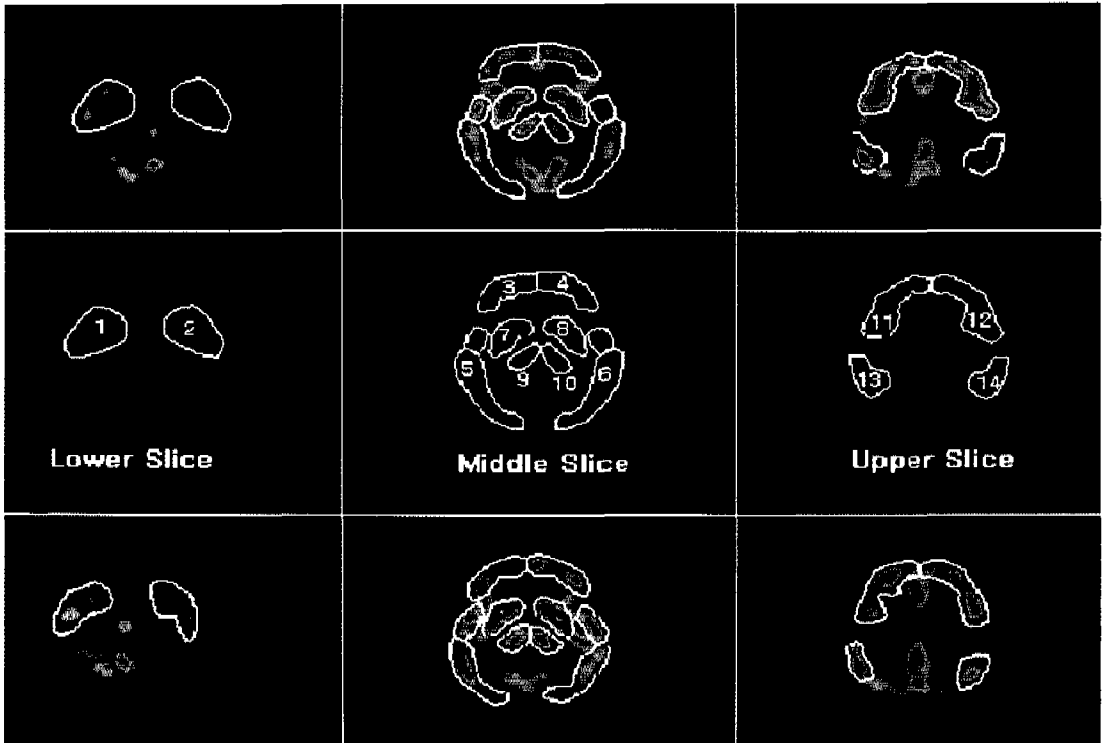


Fig. 1. Region of interest.

상단 : Drug-naive patient, 하단 : Haloperidol-medicated patient, lower slice - 1 · 2 : left · right temporal lobe, middle slice - 3 · 4 : left · right lower frontal lobe, 5 · 6 : left · right parieto-occipital lobe, 7 · 8 : left · right basal ganglia, 9 · 10 : left · right thalamus, upper slice - 11 · 12 : left · right frontal lobe, 13 · 14 : left · right parietal lobe.

for Win(version 6.0)을 이용하여 처리하였다.

결 과

1. 연구 대상의 사회인구학적 특성

최종적으로 항정신병약물 비노출 정신분열병 환자 18명과 haloperidol 투여 정신분열병 환자 19명의 자료를 분석하였다.

성별분포는 항정신병약물 비노출 정신분열병 환자는 남자 8명(44.4%), 여자 10명(55.6%), haloperidol 투여 정신분열병 환자는 남자 8명(42.1%), 여자 11명(57.9%)이었고 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 두 군의 평균 연령은 비노출 환자군 27.8±6.07세, haloperidol 투여 환자군 30.4±7.37세였고, 초발 연령은 각각 25.9±5.54세, haloperidol 투여 환자군 25.4±6.91세로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 두 군의 평균 교육기간은 비노출 환자군 13.3±2.66년, haloperidol 투여 환자군 13.1±2.66년으로 유의한 차이가 없었다.

또한 평균 이환기간은 비노출 환자군 23.0±31.91개월, haloperidol 투여 환자군 52.9±65.83개월로 유의한 차이가 없었다($t = -1.74, p < 0.05$).

SPECT 촬영시 PANSS 총점은 비노출 환자군 96.4±13.82, haloperidol 투여 환자군 68.7±15.8($t = 5.68, p < 0.05$)으로 haloperidol 투여군이 유의하게 낮았다. 양성증상 총점은 비노출 환자군 27.1±6.55, haloperidol 투여 환자군 17.4±5.42($t = 4.91, p < 0.05$), 음성증상 총점은 비노출 환자군 22.5±5.61, haloperidol 투여 환자군 16.3±6.89($t = 2.98, p < 0.05$)로 모두 haloperidol 투여군에서 유의하게 낮았다. 일반증상 총점 역시 비노출 환자군 46.8±10.01, haloperidol 투여 환자군 34.9±7.57로 haloperidol 투여군에서 유의하게 점수가 낮았다($t = 4.09, p < 0.05$)(표 1).

2. 각 관심영역에서 항정신병약물 비노출군과 haloperidol 투여군의 뇌혈류량 차이

상대적 뇌혈류량에 영향을 미칠 가능성이 있는 성별,

Table 1. Demographic characteristics & clinical findings between drug-naive and haloperidol-medicated schizophrenic patients

	Drug-naive patients	Haloperidol-medicated patients	t-value/chi-square value
	n=18	n=19	
Sex(male/female)*	8/10	8/11	0.20
Age(years)†	27.8± 6.07	30.4± 7.37	1.14
Age of onset(years)	25.9± 5.55	25.4± 6.91	0.28
Duration of education(years)†	13.3± 2.66	13.1± 2.66	0.26
Duration of illness(months)†	23.0± 31.91	52.9± 65.83	-1.74
PANSS† total scores	96.4± 13.82	68.7± 15.8	5.68
Positive symptoms scores	27.1± 6.55	17.4± 5.42	4.91
Negative symptoms scores	22.5± 5.62	16.3± 6.89	2.98
General symptoms scores	46.8± 10.01	34.9± 7.57	4.09

† : Student's t-test, df=35 * : Chi-square test, df=1 ** : p<0.05

Table 2. Comparison of relative regional cerebral blood flow in the each regions of interest between drug-naive and haloperidol-medicated schizophrenic patients under the control of the effects of age, duration of illness, positive symptoms scores, and negative symptoms scores

	Drug-naive patients	Haloperidol-medicated patients	F-value
	n=18	n=19	
Lower temporal lobe			
Left	0.818± 0.050	0.788± 0.050	3.959*
Right	0.797± 0.046	0.823± 0.063	3.495*
Lower frontal lobe			
Left	0.957± 0.046	0.972± 0.037	4.820*
Right	0.966± 0.049	0.966± 0.041	1.130
Basal ganglia			
Left	1.128± 0.042	1.204± 0.049	9.907*
Right	1.138± 0.051	1.204± 0.050	5.024*
Thalamus			
Left	0.949± 0.061	1.033± 0.072	5.594*
Right	1.002± 0.076	1.060± 0.060	0.985
Upper temporal lobe			
Left	1.026± 0.040	0.965± 0.212	0.883
Right	1.072± 0.065	1.038± 0.050	1.177
Parieto-occipital lobe			
Left	0.933± 0.031	0.956± 0.043	4.626*
Right	0.961± 0.044	0.991± 0.040	4.270*
Upper frontal lobe			
Left	1.006± 0.045	0.993± 0.047	0.406
Right	1.024± 0.041	0.989± 0.044	1.354
Parietal lobe			
Left	0.973± 0.042	0.931± 0.044	2.214
Right	0.995± 0.041	0.997± 0.047	4.976*

* : p<0.05, df=1 in ANCOVA

교육수준, 연령, 이환기간은 두 군사이에 차이가 없었다. 그러나 PANSS로 측정된 임상양상의 정도는 haloperidol 투여 환자군이 일정기간의 약물치료를 인하여 증상의 호전이 있는 상태에서 측정되었기 때문에 항정신병약물 비노출 환자군에 비해 의미있게 낮았다.

따라서, PANSS로 측정된 양성증상 및 음성증상 정도와 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 뇌혈류량에 영향을 줄 가능성이 높은 이환기간과, 두 군간에 연령을 통계적으로 통제된 상태에서 두 군의 각 관심영역에서의 상대적 평균 혈류지표를 비교하였다.

그 결과는 표 2와 같다. 우측 저전두엽, 우측 시상, 좌·우측 고측두엽, 좌·우측 고전두엽, 좌측 두정엽에서 두 군 사이의 상대적 평균 혈류지표는 유의한 차이를 보이지 않았다.

그러나 우측 저측두엽($F=3.50, p<0.05$)과 좌측 저전두엽($F=4.82, p<0.05$), 좌·우측 기저신경절($F=9.91, 5.02; p<0.05$), 좌측 시상($F=5.59, p<0.05$)에서의 상대적 평균 혈류지표는 haloperidol 투여군에서 비노출군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 또한 좌·우측 두정-후두엽($F=4.63, 4.27; p<0.05$)과 우측 두정엽($F=4.98, p<0.05$)에서의 상대적 평균 혈류지표도 haloperidol 투여군에서 비노출군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 반면 좌측 저측두엽($F=3.96, p<0.05$)의 상대적 평균 혈류지표는 haloperidol 투여군에서 항정신병약물 비노출군에 비해 유의하게 감소되어 있었다(표 2).

고 찰

본 연구 결과 haloperidol 투여군이 항정신병약물 비노출군에 비해서 좌·우측 기저신경절과 좌측 저전두엽의 상대적 평균 혈류지표가 유의하게 증가되어 있었다. 또한, haloperidol 투여군에서 약물 비노출군에 비해 좌·우측 두정-후두엽과 우측 저측두엽, 우측 두정엽, 좌측 시상에서의 상대적 평균 혈류지표가 유의하게 증가되어 있었다. 반면, 좌측 저측두엽의 상대적 혈류지표는 유의하게 감소되어 있었다. 이와같은 결과를 통해 정신분열병 환자에서 haloperidol을 투여했을 때 뇌기능에 변화가 일어난다는 것을 알 수 있고 이것은 또한, haloperidol이 정신분열병 환자의 대뇌에 작용하는 부위(functional site)를 간접적으로 유추해볼 수 있게

한다.

첫째, 본 연구의 결과는 항정신병약물을 투여한 경우 기저신경절의 대사 또는 혈류량이 증가된다는 기존의 연구결과⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾⁽²³⁾⁽²⁶⁾⁽²⁸⁾와 일치되는 소견을 나타냈다. 특히 정신분열병 환자에서 haloperidol을 일정기간 투여했을 경우 기저신경절의 혈류량이 증가한 양상은 여러 가지의 의미를 지니고 있다고 할 수 있다. Haloperidol 투여시 양측 기저신경절의 혈류량이 유의하게 증가한 결과는 항정신병약물 비노출(drug-naive) 정신분열병 환자에 있어 전두엽과 기저신경절의 대사량이 감소되어 있다가 항정신병약물치료 후 정상화(normalization)된다는 Buchsbaum 등⁽²⁵⁾의 보고와도 일치되는 소견으로 볼 수 있는 바 이는 정신분열병의 기저의 병태생리를 파악하는데 간접적인 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 약물 투여시 기저신경절을 비롯한 시상에서의 뚜렷한 뇌혈류량 증가는 haloperidol을 비롯한 도파민 차단 항정신병약물들의 추정되는 작용기전인 선조-시상-피질 회로의 개념을 어느정도 뒷받침해 주는 결과로 볼 수 있다. 즉, 이러한 결과는 기저신경절에 dopamine D2 수용체(receptor)가 고농도로 분포해 있다는 사실과 연관이 있으며 강력한 D2 수용체 차단제인 haloperidol이 이들 수용체를 차단함으로써 생기는 이차적인 효과로 볼 수 있다. Haloperidol은 후신경연접(postsynaptic) D2 수용체에 결합하여 우선 후신경연접 신경원(postsynaptic neuron)에 작용을 나타낸다.⁽²⁹⁾

국소뇌혈류량의 측정이 의미하는 바는 세포의 대사와 구조에 미세한 기능 이상이 비정상적인 산소 또는 포도당 이용율을 초래하고 뇌혈류량의 증가 또는 감소로 반영될 것이라는 데서 찾을 수 있다.⁽¹¹⁾⁽³⁰⁾ 예컨대, 본 연구 결과에서 나타난 haloperidol 투여 후 기저신경절 혈류량의 증가가 의미하는 것은, 약물이 후신경연접(postsynaptic) D2 수용체에 결합한 후 신경연접 활성화(synaptic activity)가 증가됨에 기인한 것이며 이것이 포도당 대사율의 증가를 초래하고 결국 혈류량의 증가를 가져온 것이라고 볼 수 있다.⁽²⁹⁾ 그 후 후신경연접 신경원(postsynaptic neuron)에서의 작용은 그 곳에서 투사하는 신경원에까지 영향을 주어 결국에는 전체 신경회로(neuronal circuit) 또는 전체 뇌영역에 파급된다.⁽²⁹⁾

둘째, 본 연구에서는 기저신경절이외의 다른 뇌영역의 뇌혈류량이 변화된 바 이러한 연구 결과는 선조-시

상-피질회로(striato-thalamo-cortical circuit)의 개념¹³⁾³⁴⁾으로 설명할 수 있을 것이다.

선조체(striatum)의 신경연접 활성화(synaptic activity)의 증가는 GABA 함유 신경원과 GABA성 측지(GABA-ergic collaterals)의 말단부위(terminals)에서, haloperidol에 의해 유도된 신경원 비억제(neuronal disinhibition)에 대한 이차적 반응으로 발생한다고 보고된 바 있다.²⁹⁾³⁵⁾ 즉, haloperidol 투여군에서 시상(thalamus)의 뇌혈류량이 의미있게 증가한 사실은 담창구(globus pallidus)와 흑질핵(substantia nigra)으로부터 시상으로의 GABA성 신호(signal)가 증가됨으로써 신경연접 활성도가 증가되고 따라서 대사율과 뇌혈류량이 증가하는 양상으로 나타나는 것이라고 볼 수 있다.²⁹⁾³⁵⁾

이러한 작용기전에 근거한다면 전두엽 피질과 대상 피질로 가는 시상 글루타민성 원심성 신경원(thalamic glutaminergic efferent neuron)이 과도하게 억제되어 결국 감소된 흥분성 신호(excitatory signal)를 받는 피질영역의 신경연접의 활성도가 감소되는 결과를 보이게 되며 따라서 전두엽과 대상엽에서의 대사율과 뇌혈류량이 감소될 것이라고 추정해 볼 수 있다.¹⁵⁾²⁹⁾³⁶⁾ 그러나 본 연구 결과는 haloperidol 투여군에서 좌측 저전두엽의 뇌혈류량이 유의하게 증가되어 있는 양상이었으며 이는 기존의 연구결과에 상반되는 것이다.

이러한 차이의 이유를 생각해본다면, 아마 항정신병 약물의 사용기간과 용량의 차이를 비롯하여 약물투여 여부에 따른 뇌혈류량을 비교시, 대상내의(within group) 비교나, 대상간의(between group) 비교나와도 연관이 있을 수 있다. 또한 기존연구에서는 haloperidol을 단기간동안 투여한 경우의 국소뇌혈류량이나 대사율을 관찰하고자 할 때 비교 대상으로서 항정신병약물 비노출군(drug-naive)과 비투여군(drug-free)의 상대적 뇌혈류량을 같나라는 가정하에 약물을 복용하지 않은(unmedicated) 군에 모두 포함시켜 실험해왔다.¹⁷⁾³⁷⁻³⁹⁾ 그러나 최근 연구된 바에 의하면 이 두 군을 동일하게 취급하는 가정에 의문을 제기하고 있으며 이전에 항정신병약물의 노출여부를 고려해주어야 한다고 주장하고 있다.¹⁵⁾⁴⁰⁾ 이에 따라 본 연구에서는 대조군으로서 항정신병약물 비노출군(drug-naive)만을 선택하였다.

또한, 기존 연구에서는 약물 투여기간을 통제하지 않

고 항정신병 약물을 만성적으로 투여받은 상태와 몇일 또는 몇주간 약물을 투여하지 않은 상태를 비교한 결과를 통해 간접적으로 항정신병 약물의 영향을 알아보았다.¹⁵⁾¹⁸⁾²⁰⁾³⁶⁾ 특히, 본 연구에서와 같이 실험 약물로서 haloperidol을 선택한 Holcomb등의 연구에서는 최소 1달 이상 haloperidol을 투여한 군에서 30일동안 약물 세척을 한후 약물 세척 전후 PET을 촬영하여 포도당 대사를 비교하였다.²⁹⁾ 그 결과, 전두엽의 포도당 대사가 감소한 것으로 나타났다. 본 연구에서는 haloperidol을 투여한 기간을 비교적 일정하게 제한하여 약물 투여기간에 따른 다양성을 배제하려 하였는데, 전두엽의 혈류량의 결과가 약물 투여기간 통제에 따른 것이 아닌가 추측해 볼 수 있다.

마지막으로 양측 기저신경절과 좌측 저전두엽외에도 haloperidol 투여군에서 우측 두정엽과 양측 두정후부엽, 우측 저측두엽 뇌혈류량의 증가와 좌측 저측두엽의 뇌혈류량의 감소를 보였다. 사실 이러한 결과를 뒷받침해 주는 일치된 연구결과는 없으나 초기 SPECT를 이용한 뇌혈류량 연구에서 정신분열병 환자에게 항정신병 약물을 급성으로 투여했을 때, 전두엽의 활동도 감소와 측두엽, 두정엽, 후두엽의 활동도 증가를 개선시킨다고 보고한 바 있다.⁴¹⁾ 즉, 변화양상은 일치하지 않는다고 하더라도 기존분헌들에서 보고한 항정신병약물이 작용하는 뇌영역은 일치하는 것을 알 수 있다. 이러한 변화양상의 차이는 뇌혈류량을 비교함에 있어 나이, 임상증상의 영향에 대한 통제 여부, 관심영역을 설정하는 방법의 차이와 연관이 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점이 있다.

첫째, SPECT촬영상의 문제로 대상 환자의 감성 상태 및 촬영에 따르는 정신적 부담등 뇌혈류량에 통제할 수 없는 혼란 변수가 개입될 수 있었을 가능성을 완전히 배제할 수 없다는 점이다.⁴²⁾ 또한 SPECT 방법의 해상력에 제한이 있기 때문에 정확하게 활성 뇌영역을 측정하지 못하였을 가능성이 있다.¹⁰⁾

둘째, SPECT촬영 후 국소뇌혈류량을 측정하기 위해 관심영역에서의 평균계수와 전체 관심영역에서의 평균계수사이의 비율을 계산하여 각 관심영역에서의 상대적 혈류지표를 구하였는데, 이것이 국소뇌혈류량을 정확하게 반영하지 않고 인위적으로 정상화 시킬 가능성이 있다. 한편 전체단층상(whole slice)을 기준으로 하는 경우에는 뇌실의 크기에 영향을 많이 받는 것

으로 알려져 있고,¹⁷⁾ 소녀를 기준으로 할 경우는 최근 정신분열병에서 소녀의 기능이상에 대한 몇몇의 연구가 보고되었으므로²⁷⁾ 본 연구에서와 같이 전체 관심영역을 기준으로 하는 것이 적절하다고 생각된다.

셋째, haloperidol 투여 효과에 대한 국소뇌혈류량의 분석이 서로 다른 두 개의 환자군에서 시행되었는데, 좀 더 정확한 연구를 위해서는 동일한 대상에서 약물을 복용하기 전과 일정기간 약물을 복용한 후 두 번 촬영하는 것이 필요하다. 그러나 이 경우에는 첫 촬영에 따르는 불안한 감정으로 인해 평균 뇌혈류량이 증가되고 두 번째 촬영시는 비교적 안정되므로, 촬영 순서에 따르는 영향(order effect)이 고려되어야 할 것이다.

넷째, haloperidol 투여군에서 약물의 사용기간과 용량을 완벽하게 조정하지 못하였다. 보통 haloperidol이 임상작용을 나타내기 위해서는 적어도 3주의 기간이 필요하나 본 연구의 경우 haloperidol 투여군 대부분에서 약물을 투여받은 기간은 1주에서 3주사이로 약물을 복용한지 평균 3주가 채 안된 상태에서 SPECT 촬영을 하였다. 그러나 haloperidol은 투여시에 임상효과가 지연되어 나타나는 반면 도파민 수용체를 통한 전체 뇌영역으로의 신경전달 억제는 즉각적으로 나타난다.⁴³⁾ 따라서 약물의 임상효과는 초기의 분자상호작용에 따른 후기의 만성적 적응상태로서 얻어진다는 점⁴⁴⁾에서 볼 때, 본 연구에서의 haloperidol 투여기간이 결코 짧지 않다고 생각된다. 또한 약물 용량을 동일하게 유지할 수 없었던 것은 대상환자들의 증상과 약물에 대한 부작용의 정도가 각기 달랐으므로 일괄적으로 동일한 용량으로 유지하는데에는 윤리적인 어려움이 따랐다. 본 연구의 결과는 약물 용량을 고려하지 않았으나 통계적으로 용량의 영향을 고려한 결과와 큰 차이는 없었다.

다섯째, haloperidol 투여군에서 haloperidol 이외에 추체외로계 증상 조절을 위해 benztropine이나 propranolol을 투여한 것이 본 연구 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 특히 haloperidol 투여군에서 기저신경질의 뇌혈류량이 증가한 사실은 benztropine이 선조체의 콜린성(cholinergic) 수용체에 작용한 것과 연관이 있을 수 있다. 그러나 예방적 목적으로는 투여하지 않고 haloperidol 투여 도중 추체외로계 증상이 나타날 경우에만 소량, 단기간동안 투여함으로써 최대한 이러한 효과를 배제하려 하였다. 또한, 기저신경질의 D2 수용체 점유율(receptor occupancy)은 임상증

상의 호전뿐만이 아니라 추체외로계 증상의 정도와도 연관성이 있는 바,⁴⁴⁾ 본 연구결과에서 양측 기저신경질의 혈류량이 증가한 것과 추체외로계 증상의 정도가 관련있을 가능성을 배제하지 못한다.

앞으로 이러한 제한점들을 통제, 고려한 상태에서 항정신병약물 투여에 따른 뇌기능의 변화에 대한 연구가 행해져야 할 것이다. 또한 haloperidol 투여에 따른 D2 수용체가 풍부한 영역에서의 혈류량 증가와 관련지어 볼 때, 다른 약물 특히 비선형적 항정신병약물 투여시의 뇌기능의 변화를 관찰함으로써 그 약물의 작용 수용체 또는 기전을 간접적으로 확인해 볼 수 있으리라 생각된다.

본 연구 결과는 정신분열병 환자의 기능적 뇌영상연구를 함에 있어서 항정신병약물 복용 여부뿐만이 아니라 약물의 종류까지 통제해 주어야 한다는 기존연구⁴⁰⁾를 지지한다. 따라서 정확한 정신분열병의 병태생리를 파악하기 위해서는 항정신병약물의 영향을 충분히 고려하여 연구해야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Rosenthal R, Bigelow LB(1972) : Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 121 : 259-264
- 2) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L(1976) : Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet 2 : 924-926
- 3) Okasha A, Madkour O(1982) : Cortical and central atrophy in chronic schizophrenia : A controlled study. Acta Psychiatr Scand 65 : 29-34
- 4) Dennert JW, Andreasen NC(1983) : CT scanning and schizophrenia : A review. Psychiatr Dev 1 : 105-122
- 5) Weinberger DR(1984) : Computed tomography(CT) findings in schizophrenia : Speculation on the meaning of it all. J Psychiatr Res 18 : 477-490
- 6) Ghanem MH(1986) : CT scan in psychiatry : A review of the literature. Encephale 12 : 3-12
- 7) Ingvar DH, Franzen G(1974) : Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 50 : 425-462
- 8) Mathew RJ, Meyr JS, FrancisDJ, Schoolar JC,

- Weinman M, Mortel KF(1981) : Regional cerebral blood flow in schizophrenia : A preliminary report. *Am J Psychiatry* 138 : 112-113
- 9) Berman DF, Daniel DG, Weinberger DR(1995) : Schizophrenia -brain structure and function. In Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp910-927
 - 10) Miller DD, Rezai K, Alliger R, Andreasen NC(1997) : The effect of antipsychotic medication on relative cerebral blood perfusion in schizophrenia : Assessment with Tc-99m-HMPAO SPECT. *Biol Psychiatry* 41 : 550-559
 - 11) Ariel RN, Golden DJ, Berg RA, Quaipe MA, Dirksen JW, Forsell T, Wilson J, Graber B(1983) : Regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 40 : 258-263
 - 12) Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J, Gomez-Mont F, Cancro R(1985) : Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 142 : 564-571
 - 13) Weinberger DR, Berman KF, Zee RF(1986) : Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 114-135
 - 14) Geraud G, Arne-Bes MC, Güell A, Bes A(1987) : Reversibility of hemodynamic hypofrontality in schizophrenia. *J Cereb Blood Flow Metab* 7 : 9-12
 - 15) Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS(1992) : Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 943-958
 - 16) Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, Waters RN, Cappelletti J, van Kammen DP, King AC, Johnson JL, Manning RG, Flynn RW, Mann LS, Bunney WE Jr, Sokoloff L(1982) : Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subject and in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39 : 251-259
 - 17) Ebmeier KP, Blackwood C, Murray V, Souza V, Walker M, Dougall N, Moffoot APR, O'Carroll RE, Goodwin GM(1993) : Single photon emission computed tomography with 99m-Tc-Exametazine in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 22 : 487-495
 - 18) Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, Setoain J, Gonzalez-Monclus E (1994) : Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia. *J Nucl Med* 35 : 935-941
 - 19) Abdel-dayem HM, El-hilu S, Sehweil A, Higazi E, Jahan S, Salhat M, Al-Mohammadi S(1990) : Cerebral perfusion changes in schizophrenic patients using Tc-99m-HMPAO. *Clin Nucl Med* 15 : 468-472
 - 20) Kawasaki Y, Suzuki M, Maeda Y, Urata K, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K, Suzuki M, Takashima T(1991) : Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241 : 195-200
 - 21) Lewis SW, Ford RA, Syed GM, Reveley AM, Toone BU(1992) : A controlled study of Tc-99m-HMPAO single-photon emission imaging in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 22 : 27-35
 - 22) Mathew RJ, Wilson WH, Tant SR, Robinson L, Prakash R(1988) : Abnormal resting regional cerebral blood flow patterns and their correlates in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 542-549
 - 23) Buchsbaum MS, Wu JC, DeLisi LE, Holcomb III, Hazlett E, Cooper-Langston K, Kessler R(1987) : Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects : Differences between normal controls and schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 22 : 479-494
 - 24) Jibiki I, Matsuda H, Yamaguchi N, Kurokawa K, Hisada K(1990-1991) : Acutely administered haloperidol-induced widespread reduction of regional cerebral blood flow observed from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using Tc-99m-HMPAO. *Neuropsychobiology* 24 : 125-128
 - 25) Buchsbaum MS, Porkin SG, Siegel BV Jr, Lohr J, Karz M, Gottsalk LA, Gulasekaram B, Marshall JF, Lottenberg S, Teng CY(1992) : Striatal metabolic rate and clinical response to neuroleptics in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 966-974
 - 26) DeLisi LE, Holcomb HH, Cohen RM, Pickar D, Carpenter W, Morihisa JM, King AC, Kessler R, Buchsbaum MS(1985) : Positron emission tomography in schizophrenic patients with and without neuroleptic medication. *J Cereb Blood Flow Metab* 5 : 201-206

- 27) Volkow ND, Levy A, Brodie JD, Wolf AP, Cancro R, Gelder PV, Henn F(1992) : Low cerebellar metabolism in medicated patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149 : 686-688
- 28) Wik G, Wiesel F, Sjogren I, Blomqvist G, Greitz T, Stone-Elander S(1989) : Effects of sulphiride and chlorpromazine on regional glucose metabolism in schizophrenic patients as determined by positron emission tomography. *Psychopharmacology* 97 : 309-318
- 29) Holcomb III, Casella NG, Thaker GK, Medoff DR, Dannals RF, Tamminga CA(1996) : Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain : PET/FDG studies with and without Haloperidol. *Am J Psychiatry* 153 : 41-49
- 30) 강연욱(1994) : 누가 왼손잡이인가? : 한국사람들의 손잡이 평가. *한국심리학회지* 13 : 97-113
- 31) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA(1987) : The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 : 261-272
- 32) Kay SR, Opler LA, Fiszbein A(1986) : Positive and Negative Syndrome Scale : Rating Manual. *Soc Behav Sci Docum* 17 : 28-29
- 33) Hass WK, Hawkins RA, Ransohoff J(1977) : Cerebral blood flow, glucose utilizations and oxidative metabolism after reticular information lesions. *Acta Neurol Scand* 56(Suppl) : 240-241
- 34) Alexander GE, DeLong MR, Strieter PL(1986) : Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9 : 357-381
- 35) Osborne PG, O'Connor WT, Beck O, Ungerstedt U (1994) : Acute versus chronic haloperidol : Relationship between tolerance to catalepsy and striatal and accumbens dopamine, GABA and acetylcholine release. *Brain Res* 634 : 20-30
- 36) Berman KF, Zec RF, Weinberger DR(1986) : Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, II : Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 126-135
- 37) Guenther W, Moser E, Mueller-Spahn F, von Oefele K, Buell U, Hippus H(1986) : Pathological cerebral blood flow during motor function in schizophrenic and endogenous depressed patients. *Biol Psychiatry* 21 : 889-899
- 38) Gunther W, Petsch R, Steinberg R, Mose E, Streek P, Heller H, Kurtz G, Hippus F(1991) : Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alteration in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 15 : 535-555
- 39) Rubin P, Holm S, Friberg L, Videbeck P, Andersen IIS, Bendtsen BB, Stromso N, Larsen JK, Lassen NA, Hemmingsen R(1991) : Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder : A regional cerebral blood flow study. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 987-995
- 40) Vita A, Bressi S, Perani D, Invernizzi G, Giobbio GM, Dicci M, Garbarini M, Sole AD, Fazio F(1995) : High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152 : 876-882
- 41) Matsuda H, Jibiki I, Kinuya K, Kinuya S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K(1990) : Tc-99m HMPAO SPECT analysis of neuroleptic effects on regional brain function. *Clin Nucl Med* 16 : 660-664
- 42) Kotrla KJ, Weinberger DR(1995) : Brain imaging in schizophrenia. *Annu Rev Med* 46 : 113-122
- 43) Hyman SE, Nestler EJ(1993) : The molecular foundations of psychiatry - drug induced neural plasticity. 1st ed. Washington DC, American Psychiatric Press, Inc., pp142-144
- 44) Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A(1996) : High level of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment : A PET study. *Am J Psychiatry* 153 : 948-954

**The Effect of Haloperidol on Regional Cerebral Blood Flow
Assessed with ^{99m}Tc-ECD SPECT In Schizophrenic Patients**

**Keun-Ah Cheon, M.D., Jong-Doo Lee, M.D., Sung-Kil Min, M.D.,
Se-Joo Kim, M.D., Suk-Kyoon Ahn, M.D.**

Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul

Objectives : Regional cerebral blood flow(rCBF) in schizophrenics is confounded by various factors including medication status. Previously, there have been numerous studies regarding the effects of antipsychotics on rCBF. However, these works have shown contradictory and inconsistent findings due to the different of type, dose and exposed duration of antipsychotics. The aim of this study was to observe the effect of antipsychotic medication on rCBF and exposed duration of antipsychotics under control.

Methods : Eighteen drug-naive schizophrenics and 19 schizophrenics medicated with haloperidol were included in the study. Regional cerebral blood flow was assessed with the single-photon emission computed tomography(SPECT) under a resting state. Relative rCBF was compared between two groups.

Haloperidol was selected as the antipsychotic drug as it has relatively selective action at the D₂ receptor and less active metabolites. Exposed duration was limited from one to three weeks.

Results : Haloperidol-medicated schizophrenic patients had a significantly greater increase of relative cerebral perfusion in the right inferior temporal lobe, left inferior frontal lobe, both basal ganglia, left thalamus, both parieto-occipital lobes, and right parietal lobe than drug-naive schizophrenic patients. Haloperidol-medicated schizophrenic patients had a significant decrease of relative cerebral perfusion in left inferior temporal lobe. However, no significant differences in relative rCBF were found between drug-naive and haloperidol-medicated schizophrenic patients in right inferior frontal lobe, right thalamus, both superior temporal lobes, both superior frontal lobes, and left parietal lobe.

Conclusion : These findings suggest that antipsychotics affect regional cerebral blood flow, and antipsychotic medication status must be considered in the relative rCBF studies of schizophrenic patients.

KEY WORDS : Schizophrenia · Haloperidol · Drug-naive Schizophrenic patients · Regional cerebral blood flow · Single-photon emission computed tomography.