

## ŞİZOFRENİ VE DEPRESYON'DA «SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY» (SPECT) VE «POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY» (PET)

Binnur Karayağın\*

Mental hastalıkların tanı ve prognozunu değerlendirmede kullanılan bilgilerin kuantitatif olmaktan çok subjektif natürde olması nedeniyle, verileri kuantifiye eden yeni teknolojiler psikiyatrinin daima çok ilgisini çekmiştir. Bunlar içerisinde özellikle beynin görüntülenmesine yönelik çalışmalar önemli yer tutmaktadır. Beyin görüntüleme çalışmaları başlıca morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme teknikleri olarak iki grupta incelenebilir. İlk grupta yer alan komputere tomografi (CT), magnetik rezonans (MRI) ve ultrasound (US) daha çok beyindeki yapısal değişiklikleri göstermede kullanılan değerli tanı araçlarıdır. Bununla beraber yapısal değişiklik olmaksızın beyin fonksiyonunda değişiklik ile sonuçlanan patolojilerin CT veya MRI ile saptanabilmesi çok güç ya da imkansız olmaktadır (31,27). İşte bu durumda ikinci grupta yer alan fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları önem kazanmaktadır. Bu ise nükleer tıp teknikleri olan SPECT ve PET sistemleri ile mümkün olabilmektedir.

Psikiyatrik hastalıklarda PET ve SPECT kullanımından önce SPECT ve PET sistemleri ile kullanılan radyofarmasötikler hakkında bilgi verilecektir.

### SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT) :

Mental hastalıkların SPECT ile incelenebilmesi iki alandaki ilerlemeye paralel olarak olmuştur. Bunlar :

1. SPECT instrumentasyonundaki (hardware) gelişmeler
2. Radyofarmasötikler

\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

## 1. «HARDWARE»

En popüler SPECT sistemleri başlıca üç kategoride incelenebilir :

a. Rotasyonel gama kameralar : «Single head» rotasyonel gama kameralar düşük temporal rezolüsyon ve sensitivitelere rağmen her türlü nükleer tıp görüntülemesine uygun olmaları nedeniyle laboratuvarlar için en uygun kamera sistemleridir. Diğer kameralara göre daha ucuzdurlar ve «software»leri oldukça zengindir. Sensitivitedeki düşüklük dedektör sayısını ikiye yada üçe çıkarmakla çözümlenebilir. Bununla beraber dedektör sayısındaki artış maliyetin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca da temporal rezolüsyon istenilen ölçüde yükseltilememektedir.

b. Halka (ring) dedektörler : Bu sistemlerde temporal ve spatial rezolüsyon yeterli derecede olup beyin çalışmaları için idealdir. Buna rağmen fiyatın çok pahalı olması ve genel kullanım için uygun olmamaları nedeniyle laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmamaktadır.

c. Tomomatik : Özel amaçlı bir sistem olup dörtlü dedektör içermektedir. Temporal rezolüsyonu «single-head» rotasyon dedektörlere göre daha iyi olup dinamik çalışmalar için uygundur. Yeni modellerinde spatial rezolüsyon daha yükseltilmiştir. Fakat ring dedektörlerde olduğu gibi yüksek fiyatları ve genel nükleer tıp görüntülemelerine uygun olmamaları nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Bu şekilde, multi-dedektör ve ring-dedektör sistemlerindeki gelişmeler ile fonksiyonel beyin görüntülerinde hem spatial rezolüsyon geliştirilmiş, hem de total çekim süresinde belirgin bir azalma sağlanmıştır (8).

## 2. SPECT RADYOFARMASÖTİKLERİ

Mental hastalıkların tanısında kullanılan SPECT radyofarmasötikleri daha çok sinaptik amin metabolizması, bölgesel kan akımı (rCBF) ve reseptör görüntülenmesi üzerine odaklanmıştır (Tablo 1). PET sisteminde fluorine 18 (F-18) ile işaretli fluorodeoxyglucose (FDG) kullanarak beyin dokusunun glukoz metabolizma haritasını çıkarmak mümkün olurken, SPECT ile bu görüntüleme, henüz uygun analog ajanın bulunamaması nedeni ile yapılamamaktadır. Bunun yanında sinaptik amin metabolizması Iode (I)—123 ile işaretli N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) ile mümkün olmaktadır. «Extractable» lipofilik bir ajan olan IMP kolaylıkla sağlam kan-beyin bariyerini geçebilir.

Tablo 1 : SPECT Radyofarmasötikleri

Radyofarmasötik	Fonksiyon
I-123 IMP	rCBF ,sinaptik amin metabolizması
I-123 HIPDM	IMP'ye benzer fonksiyon
Tl-201 DDC	IMP'ye benzer fonksiyon
Tc-99m HMPAO	rCBF
Tc-99m ECD	rCBF
Xenon-133	rCBF

mektedir. Yapılan araştırmalarda IMP'nin erken fazdaki dağılımının Xenon (Xe)—133 ve mikrosferlerle yapılan rCBF çalışmaları ile iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (17,22). Geç safhada ise dağılımın daha çok sinaptik amin reseptörlerine bağlanma ile ilgili olduğu düşünülmektedir (35). Ayrıca I—123 ile bağlanmış N.N.N'-tri methyl-N-(2-hydroxy-3-methyl-5-iodo-benzyl)-1, 3-propane diamine (HIPDM) ve thallium (Tl)—201 ile işaretli diethyldithiocarbamate (DDC) gibi ajanlar da halen araştırma safhasındadır (11).

Psikiyatrik hastalıklarda kullanılabilecek bir diğer yöntem rCBF çalışmalarıdır. Bunun için PET sisteminde oxygen-15 ile işaretli su kullanılırken, SPECT'de Xe-133 kullanılarak Kety-Schmidt metodu ile bu analiz yapılabilir. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında her ne kadar Xe-133'ün tarihi önemi varsa da, bu ajanın fiziksel özellikleri ile ilgili önemli kısıtlamalar nedeniyle (10), son zamanlarda Tc-99 m ile işaretli yeni ajanların geliştirilmesi hızlanmıştır. Bunlar içerisinde en yaygın kullanım alanı bulan Tc-99 m hexamethyl-propyleneamine oxime (HMPAO) olmuştur (21). Lipofilik bir ajan olan HMPAO intakt kan-beyin bariyerini yüksek bir ekstraksiyon oranı ile geçip, hücrelerde hidrofilik forma dönüşerek tutulur. Beyin uptake'i ilk bir dakikada maksimuma ulaşır. 2 dakika içerisinde aktivitenin % 15 kadarı beyin dokusundan uzaklaşır, daha sonra yaklaşık 24 saat boyunca aktivite stabil olarak kalır (Tc-99m'in fiziksel yarılanma süresi dışında) (16). Hücre içerisinde lipofilik formun hızlı bir şekilde, membran diffüzyon özelliği olmayan hidrofilik forma dönüşmesinin, bu retansiyona neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, HMPAO'nun uptake'inin rCBF ile uyumlu olduğunu göstermiştir (24). İnsanlarda PET'le karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda ise yüksek rCBF olan bölgelerde kan akımını olduğundan daha düşük gösterdiği, rCBF'nin normal ve düşük olduğu bölgelerde ise iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (38). Her ne kadar Tc99m-HMPAO rCBF'nin

kesin olarak göstermiyorsa da, sonuçlar, ilgili alandaki sayımlar seçilen bir referans bölgesine (tüm beyin veya serebellum gibi) oranlanarak semikuantitatif olarak belirtilebilir.

Serebral SPECT radyofarmasötikleri ile ilgili yapılan en son çalışmalar santral sinir sistemi reseptörlerinin görüntülenmesine yöneliktir. Bu konuda son 10 yılda, özellikle radyoaktif iyotla işaretli çeşitli reseptör ajanları bildirilmiştir (13,14,15). Üzerinde çalışılan reseptörler şunlardır :

- a) Dopamin reseptörleri (D1 ve D2)
- b) Muskarinik asetilkolin reseptörleri
- c) Serotoninerjik reseptörler
- d) Benzodiazepin reseptörleri

Tablo 2'de reseptör görüntülenmesinde kullanılan radyofarmasötiklere örnekler verilmiştir. Gelecekte bu ajanlar birçok nöro-psikiyatrik hastalığın değerlendirilmesinde önemli rol oynayacaktır.

Tablo 2 : SPECT SSS Reseptör Radyofarmasötikleri

Radyofarmasötik	Fonksiyon
Benzazepin	D1 Dopamin Reseptör
* I-123 IBZP	
* I-123 FISCH	
Spiperone	D2 Dopamin Reseptör
* I-123 ISP	
Benzamide	D2 Dopamin Reseptör
* I-123 EBZM	
* I-123 IBF	
* I-123 Raclopride	
Quinuclidinely benzilate	Muskarinik Asetilkolin Reseptör
* I-123 IQNB	
Iodo-dexitimide	Muskarinik Asetilkolin Reseptör
8-OH-PAT, IPAPP	S-1A Seratonin Reseptör
Iodocyanopindolol	S-1B Seratonin Reseptör
Iodo-flunitrazepam	Benzodiazepine Reseptör
RO 16-0154	Benzodiazepine Reseptör
(Flumazenil analogu)	

## POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)

Bilindiği gibi PET sisteminde pozitron emisyonu olan izleyiciler kullanılır ve pozitron annihilasyonu sonucu oluşan zıt yöndeki annihilasyon fotonlarının birlikte deteksiyonu esasına dayanır. SPECT'e göre bazı avantajları vardır :

- Kolimatör olmaması nedeniyle rezolüsyonu daha iyidir. Dedektördeki kristal sayısını arttırarak rezolüsyon daha da arttırılabilir.
- Kullanılan radyoizotopların yarı ömürlerinin çok kısa olması nedeniyle çalışmayı defalarca tekrar etmek mümkündür.
- Organizmada doğal olarak bulunan karbon, oksijen, flor gibi elementlerin radyoizotoplarını kullanarak metabolik fonksiyonları kolaylıkla izleme olanığı mevcuttur.
- Bunlara ilave olarak SPECT'de olduğu gibi kantitatif analiz yapmak mümkündür.

Bütün bu avantajlarına rağmen PET'in yaygın kullanımını engelleyen önemli dezavantajları vardır :

— Kullanılan radyoizotopların büyük kısmı «cyclotron» denilen hızlandırıcılarda elde edilmekte ve fiziksel yarı ömürleri saniye ve dakikalar gibi çok kısa zaman dilimleri olmaktadır. Bu nedenle PET ile birlikte «cyclotron» sistemi de kurulmak zorundadır.

— Bir diğer önemli dezavantajı maliyetinin çok yüksek olmasıdır (SPECT sisteminin yaklaşık 10 katı).

PET sisteminde kullanılan bazı radyofarmasötikler ve özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3 : PET Radyofarmasötikleri

Radyofarmasötik	Fonksiyon
0-15 (H <sub>2</sub> O)	Serebral kan akımı (rCBF)
C-15 (CO <sub>2</sub> )	Serebral kan akımı (rCBF)
N-13 (NH <sub>3</sub> )	Serebral kan akımı (rCBF)
C-15 (CO)	Serebral kan akımı (rCBF)
C-11 (Methylglucose)	Serebral kan akımı (rCBF)
F-18 (FDG)	Serebral glukoz metabolizması
C-11 (Methylspiperone)	D <sub>2</sub> Dopamin reseptör
Br-77 (Spiperone)	D <sub>2</sub> Dopamin reseptör
C-11 (L-DOPA)	D <sub>2</sub> Dopamin reseptör

## PSİKİYATRİDE PET ve SPECT UYGULAMALARI

Psikiyatrik hastalarda yapılan PET ve SPECT uygulamaları daha çok şizofrenik ve «affective» hasta grubuna yönelik olmuştur. «Affective» grup içinde de depresyon en çok araştırılan hastalık grubudur. Bu nedenle daha çok bu iki grupta yapılan çalışmalardan bahsedilecektir.

### ŞİZOFRENİ

PET ve SPECT tekniklerinin her ikisinde de, beyinde «tracer» dağılımı ile ilgili birçok pattern bildirilmiştir. Kabul edilen en yaygın görüş, şizofreniklerde frontal loblarda aktivite tutulumunun normal olmayışıdır. Bu konuda FDG ve carbon-11 glucose kullanılarak yapılan PET çalışmaları, şizofreniklerde frontal lob fonksiyonunda azalma (hipofrontalite) olduğunu gösteren öncü çalışmalar olmuştur (12,33). Tedaviden sonra ise FDG «uptake»nin hem frontal, hem de posterior bölgelerde arttığı; bununla beraber metabolik aktivitenin anterior-posterior dağılımının normal olgulara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (36). Yapılan çalışmalarda «hypofrontality»nin daha çok negatif semptomlu (davranışları künt, apatik, asosyal) şizofreniklerde olduğu gösterilmiştir (1). Frontal lob disfonksiyonu ile ilgili olarak yapılan, spesifik frontal lob aktivasyon testleri sonrasında da frontal loblarda aktivasyon cevabının azalmış olduğu saptanmıştır. Bununla beraber bazı araştırmacılar şizofreniklerde, FDG PET çalışmalarında, aynı yaş grubundaki normallere göre aktivite tutulumunda anlamlı bir fark olmadığını gözlemişlerdir (15). Şizofreniklerde, sinaptik amin metabolizması ise SPECT ile daha çok I-123 IMP gibi lipofilik ajanlar kullanılarak araştırılmıştır. IMP ile yapılan bu çalışmalar da paranoid şizofrenlerde düşük frontal «uptake»i doğrulamıştır (32).

SPECT ile yapılan diğer çalışmalar bölgesel kan akımının (rCBF) araştırılmasına yönelik olmuştur. Bu amaçla şizofreniklerde ilk olarak yapılan Xe-133 inhalasyon çalışmalarında, değişik paternler bildirilmiştir. Bir grup araştırmacı şizofrenlerde «ortalama» serebral kan akımının azaldığını bildirirken (3), diğerleri buna karşı olarak, sadece her iki frontal bölgede rCBF'de azalma olduğunu göstermişlerdir. Ingvar ve Franzen çalışmalarında şizofrenlerin uniform bir grup olmadıklarını göstererek, kısmen de olsa bu paradoksu açıklamaya çalışmışlardır (13). Özellikle de aşık psikotik semptomlu olan şizofrenlerde «ortalama» serebral kan akımının daha yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir. Kurachi ve arkadaşları ise işitme halusinasyonlu şizofrenlerde

zofreniklerde, halusinasyon sırasında sol temporalde kan akımında artış olduğunu göstermişlerdir (20). Aynı bulguyu daha sonra Matsuda ve arkadaşları, I-123 IMP ile SPECT kullanarak ,sol superior temporal bölgedeki primer ve sekonder kortikal duyu merkezlerinde belirgin olarak aktivitede artış olduğunu göstererek doğrulamışlardır (26). Xe-133 inhalasyon yönteminin önemli dezavantajları nedeniyle, Lassen Xe-133 dinamik SPECT tekniği geliştirilmiştir (23). Şizofrenlerde bu yöntem kullanılarak yapılan birçok çalışmada, frontal loblarda, eşleştirilmiş kontrol grubuna göre rCBF'de belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (9).

Son zamanlarda, Tc-99m HMPAO kullanılarak yapılan rCBF çalışmaları Xe-133'ün yerini almıştır. Hawton ve arkadaşları, ilk kez Tc-99m HMPAO kullanarak şizofrenik bir bayan hastada «hipofrontalite» paternini göstermişlerdir (16). Tc-99m HMPAO ile yapılan bir başka çalışmada ise, negatif semptomlu şizofreniklerde diffüz heterojenöz «uptake» olurken, pozitif semptomlu şizofrenlerde, çoğunlukla, daha homojen bir perfüzyon paterni olduğu bildirilmiştir (4). Wilhelm ve arkadaşları da Tc-99m HMPAO kullanarak şizofreniklerde sol frontal lob kanlanması, «schizoafektif» ve depressiflere göre, belirgin olarak azalmış olduğunu göstermişlerdir (34).

Şizofrenlerde reseptör görüntüleme çalışmaları daha çok dopamin reseptörlerine yönelik olmuştur. Bu konuda C-11 ile işaretli methylspiperone kullanılarak PET görüntülerinde, tedavi altında olan ve olmayan şizofreniklerin hepsinde, D2 dopamine reseptör aktivitesinin artmış olduğu bildirilmiştir (37). Sedvall ve arkadaşları da, C-11 raclopride kullanarak altı şizofrenik hastada putamende D2 reseptör sayısında artış olduğunu göstermişlerdir (30). Bu artmış dopamine reseptör sayısı daha çok pozitif semptomlu (delüzyonlu, halusinasyonlu) şizofreniklerde saptanmıştır (2). Br-77 ile işaretli spiperone kullanılarak yapılan SPECT çalışmasında ise, nöroleptik tedavisi kesilmiş bir olguda, basal gangliyalarda D2 dopamine reseptörlerine bağlanmanın artmış olduğu gösterilmiştir (7).

## DEPRESYON

Depresyonda PET ve SPECT kullanılarak yapılmış çalışmalar mevcuttur. İlk defa 1984'de Phelps ve arkadaşları, FDG PET çalışmaları ile kortikal glukoz metabolizma oranlarına bakarak, «affective» hastalıkların alt gruplarına ayrılabilceğini bildirmişlerdir (29). Baxter ve arkadaşları, bipolar ve mikst hasta gruplarında beyin glukoz me-

tabolizmasının, bipolar manik, unipolar depressif ve normal kontrollerine göre, bütünüyle azalmış olduğunu göstermişlerdir (5). Bipolar depressif hastalar «euthymic» veya manik faza geçtiklerinde ise beyin glukoz metabolizmasında artış olduğu gösterilmiştir.

Bütün bu çalışmalar, PET ile FDG kullanılarak yapılan glukoz metabolizma çalışmalarının «affective» hastalıkların alt gruplarının (özellikle unipolar ve bipolar depressiflerin) ayrılmasında çok yararlı olduğunu göstermektedir. Yine bu grup hastalarda yapılan çalışmalar, frontal lobdaki anterolateral prefrontal korteksin primer veya sekonder değişiklikleri sonucunda, depressif semptomların ortaya çıktığını düşündürmektedir (6). «Affective» hastalıkların incelenmesinde yapılmış olan IMP ve HMPAO SPECT çalışmaları henüz çok azdır. Van Heertum ve O'Connell grubunun IMP SPECT çalışmalarına göre, unipolar ve bipolar depressifler; şizofreniklerden, bipolar maniklerden ve demans hastalarından sintigrafi paterni ile ayırdedilebilirler (28). Unipolar depressif hastalar frontal loblarda daha belirgin olmak üzere, basal gangliaları da içeren, yaygın kortikal «uptake» azalması göstermektedir. Xe-133 ile yapılan bölgesel kan akımı çalışmaları da, PET'de olduğu gibi, «affective» hastalıkta alt klinik gruplarda kan akımı değişikliklerinin farklı olduğunu göstermektedir. Mathew ve arkadaşları, Xe-133 ile yaptıkları çalışmalarında depresyonun varlığına ve derinliğine paralel olarak, gri cevherdeki kan akımının azaldığını göstermişlerdir (25). Bir diğer çalışmada ise, bipolar bir hastada manik fazda rCBF'nin frontal bölgede, «euthymic» faza göre artmış olduğu bildirilmiştir (5).

## ÖZET

Psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesinde, PET ile yapılan önemli katkılardan sonra, serebral SPECT çalışmaları da çok umut verici görünmektedir. Özellikle son yıllarda, SPECT teknolojisindeki gelişmelere ve yeni radyo-farmasötiklerin bulunmasına paralel olarak bu konuda yapılan çalışmalar hızla artmaktadır. Hernekadar elde edilen sonuçlar henüz mental hastalıkların tanısında ve sınıflandırılmasında patognomonik olmasada, özellikle şizofreninin bazı formları ile depresyonun değerlendirilmesine önemli katkıları olmuştur. Bir diğer önemli husus, hastaya uygun tedavinin seçiminde ve tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde, halen kabul edilmiş olan klinik pa-

rametreler yanında önemli objektif kriter olacaktır. Ayrıca kullanılan radyofarmasötiklerin geliştirilmesi, özellikle reseptör görüntülenmesine yönelik çalışmalar, bazı psikiyatrik hastalıkların etiopatogenezini aydınlatmada yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler : Şizofreni, Depresyon, SPECT, PET.

## SUMMARY

### PET ve SPECT Studies in Mental Disorders

After major contribution of PET studies to the assessment of schizophrenia and affective disorders, SPECT imaging also seems to be promising. Especially recent developments in SPECT technology and new radiopharmaceuticals have contributed significant advances in the evaluation of mental disorders. Although the results are not yet pathognomonic for diagnosing and subtyping mental disorders, some improvements were obtained in some forms of schizophrenia and depression. In addition, SPECT receptor site imaging will be quite useful to elucidate the underlying mechanisms responsible for some psychiatric disease.

Key Words : Schizophrenia, Depression, SPECT, PET.

## KAYNAKLAR

1. Andreasen NC Olsen S : Negative versus positive schizophrenia : Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 39 : 789-794, 1982.
2. Andreasen NC : Positive versus negative schizophrenia : A critical review. Schizophrenia Bull 11 : 380-389, 1985.
3. Ariel RN Golder JC et al : Regional cerebral blood flow schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 40 : 258-263, 1983.
4. Bajc M Medved V et al : Cerebral perfusion inhomogeneities in schizophrenia demonstrated with single photon emission computed tomography and Tc-99m HMPAO. Acta Psychiatr Scand 80 : 427-433, 1989.
5. Baxter LR Jr Phelps ME et al : Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F-18. Arch Gen Psychiatry 42 : 441-447, 1985.

6. Baxter LR Jr Schwartz JM Phelps ME et al : Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 243-250, 1989.
7. Crawley JCW, Smith T et al : Dopamine receptors displayed in living human brain with Br-77-p-bromospiperone, *Lancet* 2 : 975, 1983.
8. Devous MD Bonte FJ : Initial evaluation of cerebral blood imaging with high-resolution, high-sensitivity three-headed SPECT system (PRISM). *J Nucl Med* 29 : 912, 1988.
9. Devous MD Sr Paulman RG et al : SPECT regional cerebral blood flow measurements correlate with neuropsychological dysfunction in schizophrenic patients. *J Nucl Med* 28 : 698-699, 1987.
10. Eichling JO Ter-Pogossian MM : Methodological shortcomings of the Xe-133 inhalation technique of measuring rCBF. *Acta Neurol Scand* 56 : 464-465, (suppl 64) 1977.
11. English RJ Holman BL : Current status of cerebral perfusion radiopharmaceuticals. *J Nucl Med Tech* 15 : 30, 1987.
12. Farkas T Wolf AP Jaeger J et al : Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia : emission computed tomography measurements with 11-C-glucose. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 293-300, 1984.
13. Franzen G Ingvar DH : Abnormal distribution of cerebral activity in chronic schizophrenics. *J Psychiatr Res* 12 : 199-214, 1975.
14. Gibson RE Schneidau TA Cohen VI et al : In vitro and in vivo characteristics of (iodine-125) 3-(R)-quinuclidinyl S (4)-iodo benzilate. *J Nucl Med* 30 : 1079-1087, 1989.
15. Gur RE Resnick SM et al : Regional brain function in schizophrenia. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 44 : 119-125, 1987.
16. Hawton K Shepstone B Soper N et al : Single photon emission computerised tomography (SPECT) in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 156 : 425-27, 1990.
17. Kuhl DE Barrio JR Huang SC et al : Quantifying local cerebral blood flow by N-Isopropyl p-(123)-iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 23 : 196-203, 1988.
18. Kung HV Alavi A Billings J et al : (I-123) IBZP : a potential CNS D-1 dopamine receptor imaging agent : In vivo biodistribution in monkey. *J Nucl Med* 29 : 758, 1988.

19. Kung MP Murphy RA Billings J et al : (I-123) IBZP : a potential CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *J Nucl Med* 30 : 762, 1989.
20. Kurachi M Kobayashi K et al : Regional cerebral blood flow in schizophrenic disorders. *Eur Neurol* 24 : 176-181, 1985.
21. Lassen NA Blasberg RG : Technetium-99m-d, 1-HM-PAO, the development of a new class of TC-99m labeled tracers. An overview. *J Cereb Blood Flow Metab* 8 : 1-3, (suppl 1) 1988.
22. Lassen NA Henriksen L Holm S et al : Cerebral blood flow tomography : Xe-133 compared with Isopropyl-amphetamine-iodine 123 : A concise communication. *J Nucl Med* 24 : 17-21, 1983.
23. Lassen NA Sveinsdottir E et al : A fast moving single photon emission tomography for regional cerebral blood flow studies in man. *J Comput Assist Tomogr* 2 : 661-662, 1978.
24. Lear J : Quantitative local cerebral blood flow measurements with Tc-99m HMPAO : evaluation using multiple radionuclide digital quantitative autoradiography. *J Nucl Med* 29 : 1387-1392, 1988.
25. Mathew RJ Meyer JS et al : Cerebral blood flow in depression. *Am J Psychiatry* 137 : 1449-1450, 1980.
26. Matsuda H Gyobu T et al : Increased accumulation of N-Isopropyl (I-123) p-iodoamphetamine in the left auditory area in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Clin Nucl Med* 13 : 53-55, 1988.
27. Maurer AH : Nuclear Medicine : SPECT comparisons to PET. *Radiol Clin North Am* 26 : 1059-1074, 1988.
28. O'Connell RA Van Heertum RL et al : Single photon emission computed tomography (SPECT) with (I-123) IMP in the differential diagnosis of psychiatric disorders. *J Neuropsychiatry* 1 : 145-153, 1989.
29. Phelps ME Mazziotta JC et al : Positron emission tomographic study of affective disorders : Problems and strategies. *Ann Neurol* 15 : S 149-S 156, 1984.
30. Sedvall GC Farde L et al : Imaging of neurotransmitter receptors in the living brain. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 995-1005, 1986.
31. Shepstone BJ Cerebral scintigraphy - the phoenix rises again. *Postgrad Med J* 64 : 4-17, 1988.
32. Simon TR Devous MO et al : Regional cerebral function and blood flow : complementary single photon emission computed tomography of the brain using Xe-133 and (I-123) iodoamphetamine. *Int J Rad Appl Instrum (B)* 6 : 295-300, 1989.

33. Widen L Bergstrom M Blomqvist G et al : Glucose metabolism in patients with schizophrenia : emission computed tomography measurements with 11-C-glucose. *J Cereb Blood Flow Metab (suppl 1)* : S 455-S 456, 1981.
34. Wilhelm KR Schroder J et al : Preliminary results of Tc-99m HMPAO-SPECT studies in endogenous psychoses. *Nuklearmedizin* 28 : 88-91, 1989.
35. Winchell HS Host WD Braun L et al : N-Isopropyl (I-123) p-iodoamphetamine : Single pass brain uptake and washout; Binding for brain synaptosomes and isolation in dog and monkey brain. *J Nucl Med* 21 : 947-952, 1980.
36. Wolkin A Jaegar J Brodie JD et al : Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 142 : 564-571, 1985.
37. Wong OF Wagner HN et al : Positron emission tomography reveals D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science* 234 : 1558-1563, 1986.
38. Yonekura Y Nishizawa S Mukai T et al : SPECT with Tc-99m HMPAO compared with regional cerebral blood flow measured by PET : effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metab* 8 : 82-89, (suppl 1) 1988.