SPECIAL ARTICLE
ISSN 1225-8709 / eISSN 2005-7571
Korean J Biol Psychiatry 2011;18:61-71

중독 정신 병리의 이해 : 뇌영상 연구를 중심으로

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신과학교실
민 정 아 · 김 대 진

Neurobiology of Addiction Based on Neuroimaging Evidence

Jung-Ah Min, MD, Dai-Jin Kim MD
Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Substance addiction is a chronically relapsing disorder that has been characterized by a vicious cycle composed of intoxication, craving/anticipation, withdrawal, and response inhibition/bingeing. Here we summarize the findings from neuroimaging studies in addiction according to these behavioral components and suggest the integrated neurobiological model of drug addiction and related brain correlates. The roles of various prefrontal regions, thalamus, memory circuit, anterior cingulated, and insula were also suggested in addition to those of classical mesolimbic dopaminergic system and its responsivity. Limited studies of behavioral addiction demonstrated a similarity with substance addiction on the neurobiological basis. Based on the current understanding of neurobiology of addiction, further researches on interactions of behavioral components and their brain correlates, behavioral addiction, and therapeutic applications will be desired.

Key Words Substance addiction · Neurobiology · Neuroimaging.

Received: April 7, 2011 / **Revised:** April 22, 2011 / **Accepted:** April 27, 2011
Address for correspondence: Dai-Jin Kim, MD
Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea
Tel: +82-2-2258-5443, **Fax:** +82-2-594-3870, **E-mail:** kdj922@catholic.ac.kr

서 론

물질중독(substance addiction) 혹은 물질의존(substance dependence)은 만성적으로 재발하는 질병으로 1) 물질을 구하고 취하는 것에 대한 강박적 충동(compulsion), 2) 제한된 사용에 대한 통제 상실, 3) 물질에 대한 접근이 금지되었을 때 나타나는 불안, 우울, 짜증 등의 부정적인 감정상태의 특징을 갖는다.[1] 물질중독은 상당한 공중보건의 문제를 야기하지만, 아직까지 치료의 효과는 제한적이다. 이는 부분적으로 물질중독과 관련된 신경생물학적, 생화학적인 뇌의 변화 및 이와 관련된 행동적 특성에 대한 이해가 부족한 데에서 기인하므로, 물질중독의 생물학적 근거에 대한 현재까지의 연구들을 이해하고 향후 더욱 발전시켜나가야 할 필요가 있다. 물질중독에 대한 신경생물학적 연구들은 초기에는 물질 남용의 급성기 효과와 그 영향에 초점을 맞추어 진행되어왔으나, 최근에는 물질의 사용이 만성적, 강박적 사용으로 이행하는 과정에 관련되는 다양한 뇌 회로, 신경전달물질 및 장, 단기간에 걸친 뇌의 신경적응적 변화(neuroadaptive change)를 중심으로 이루어지고 있다.[2]

동물실험을 통해 물질중독의 신경생물학적 기전에 대한 많은 근거를 얻을 수 있었지만, 사람을 대상으로 한 연구들에서는 다양한 기법의 뇌영상 연구가 질환의 이해에 기여해왔다. 물질중독에서의 기능적 뇌영상 연구들은 신경 혹은 뇌영역 활성을 평가하는 것과 신경전달물질을 평가하는 것으로 크게 구분해볼 수 있다.[3] 전자의 경우에는 신경세포의 당 대사를 비롯한 다양한 생물학적인 변화를 측정할 수 있는 [fluorine-18 fluorodeoxyglucose-양전자방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET)과 뇌혈류량을 측정하는 단일양자방출전산화단층촬영(single positron emission computed tomography, 이하 SPECT), 혈중 산소혈

Copyright © 2011 Korean Society Biological Psychiatry

색소의 수준을 측정하는 기능적자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI) 등이 주로 사용된다. 또한, 뇌 영역의 활성을 휴식기에 측정할 수도 있지만, 단서(cue), 물질 혹은 유사 물질을 제공한 뒤에 측정을 하거나 혹은 다양한 과제를 준 상태에서의 활성을 관찰하기도 하는 등의 조작적 실험상황을 접목하기도 한다. 신경전달물질 기능에 대한 평가는 방사선 동위원소를 이용하여 도파민이나 도파민 수용체, GABA 체계의 연구 등이 포함된다. 물질중독의 신경생물학적 측면에 대한 통합적인 이해를 위해서는 유전적, 후성적, 분자적 수준에서의 논의도 필요하겠지만, 본 종설에서는 뇌영상 연구들, 특히 앞서 소개한 기능적 뇌영상 연구 결과들을 바탕으로 하여 중독에 관여하는 뇌의 영역들과 그들간의 상호적 관계를 반영하는 신경 회로들을 중심으로 중독정신병리 대해서 고찰하고자 한다.

물질중독의 주요 행동 요소와 신경생물학적 기전

물질중독과 관련된 신경생물학적 변화는 아직 충분히 이해되지는 못했으나, 고전적으로 변연계 회로(limbic circuit)를 통한 보상(reward)과정이 주로 관여한다고 여겨져 왔다.[4] 하지만 최근 뇌영상 연구결과들은 전두엽의 중요성을 지지한다.[5)6)] 또한, 신경전달물질의 측면에서는 보상회로와 관련된 도파민의 관련성이 주로 시사되었고 이와 관련된 연구들이 진행되어 왔으나, 이 외에도 세로토닌, 글루탐산염(glutamate), 감마아미노부티르산(gamma aminobutyric acid, 이하 GABA), 아편유사제(opioid), 부신겉질자극호르몬방출인자(corticotrophin-releasing factor, 이하 CRF) 등의 연관성이 시사되며 물질중독의 치료에도 응용되고 있다.[7)8)] 또한, 물질중독자들이 상당 시간의 중단(abstinence)이후에도 재발에 취약하다는 사실은 장기간 지속되는 뇌의 변화를 시사한다. 이에, 유전적, 분자적, 환경적 요인들의 차이 외에도, 만성적인 뇌의 적응적 변화과정이 물질중독의 중요한 기전으로 여겨진다.[1)]

물질중독은 현상학적으로 다양성을 가지고 있어, 신경생물학적 연구를 위해서는 물질중독의 진행에 있어서 단계를 구분하거나 혹은 물질중독을 여러 행위 요소를 나누어 접근해야 할 필요성이 제시된다.[2)5)] 물질의 중독은 대부분 물질의 남용으로부터 시작되는데 반복되는 물질의 사용은 주로 이를 통해 얻어지는 긍정적 강화효과(reinforcement effect)에 의한다.[2)] 그러나, 물질의 투여 후 급성기의 긍정적 강화 효과는 물질중독 환자 이외에 건강한 사람들에서도 나타나며 오히려 물질중독자들에게서 감소된 소견을 보이기도 하여,[9)] 강화효과만으로 물질중독을 구별할 수는 없겠다. 물질중독에 이르는 과정은 이후 이러한 강화효과가 반복되어 학습되고, 반복적인 물질사용으로 인한 신경의 적응과정을 거쳐 갈망, 물질의 사용 및 금단을 경험하면서 통제기능을 더욱 상실하게 되는 것으로, 결국 중독의 악순환에 진입하게 되는 것이다.[5)] 따라서, 기존의 연구들을 바탕으로,[2)5)] 1) 중독(intoxication)/급성 효과, 2) 갈망(craving)/예기(anticipation), 3) 금단(withdrawal)/부정 정서(negative affect), 4) 반응억제(response inhibition)/과량 사용(bingeing)의 네 가지 요소를 구별하여 관련된 신경 회로들을 고찰하겠다.

중독/급성 효과

중독 상태에서 경험하는 "쇄도(rush)"나 "고양감(high)"와 같은 강력한 긍정적 강화 효과나 혹은 아편유사제제 등에서와 같은 고통의 감소와 같은 치료적 효과가 약물의 남용 및 지속적 사용을 야기한다.[2)] 현재까지 중독 상태를 연구한 뇌영상 연구들은 실제로 중독 상태에서 시행한 연구보다는 대부분 일회성 물질 투여 후 뇌 영역의 활동 변화를 조사한 것이었다. 단기간의 물질 투여는 고전적으로 후방 선조체(striatum)와 측중격핵(nucleus accumbens)을 포함한 중변연계(mesolimbic system)에서의 도파민 분비 증가를 통해 강화(reinforcement) 효과를 보인다고 알려져 있다.[10)] 코카인의 긍정적 강화가 도파민 수송체(dopamine transporter, 이하 DAT)의 억제에 의한다는 것이 DAT에 결합하는 방사성 추적자(radiotracer)를 사용한 PET연구에서 관찰되었으며 주관적 보상감은 물질에 의해 증가된 선조체(striatum)에서의 도파민의 양과 연관되었다.[11)] 단, 보상감을 느끼기 위해서는 DAT 차단율이 50~80% 이상의 충분한 정도가 되어야 하며, DAT 빠른 차단 속도가 중요하다는 것이 알려졌다.[12)] 그러나, 건강인들을 대상으로 한 methylphenidate 투여 연구에서 1회의 methylphenidate 투여 후 DAT의 80%가 이미 억제된 상태에서도 2번째 methylphenidate가 긍정적 강화를 야기한다는 것이 관찰되어 DAT의 억제가 유일한 긍정적 강화의 기전이 아니라는 것이 시사되었다.[11)]

물질 투여 후 뇌의 각 영역들의 활성화 정도를 평가한 PET 연구에서는 물질중독자들에게 이중맹검상태에서 코카인[13)] 및 모르핀[14)]을 투여한 경우 뇌의 전반적인 영역에서 당 대사의 저하가 관찰되었다. 반면, 코카인 중독자들에서 methylphenidate를 투여한 PET 연구에서는 갈망(craving)이 증가한 환자들에서 우측 안와전두엽(orbitofrontal cortex) 및 선조체의 대사 증가가 있었고, 전전두엽(prefrontal cortex)은 기분의 고양과 관련되어 증가하였다.[15)] 마리화나 중독자들에서도 마리화나의 주요 정신활성물질인 delta-9-tetra-

hydrocannabinol을 투여하였을 때 대조군에서는 소뇌의 대사가 증가하는 데 반해, 중독자들에서는 전전두엽, 안와전두엽, 선조체의 당 대사가 증가되었다.[16] 뇌 혈류량을 측정한 SPECT연구에서는 니코틴,[17] 마리화나,[18] 알코올[19][20]을 이전에 이들 물질에 노출된 적이 있으나 의존이 생기지 않은 건강한 참가자들에게 투여하였을 때 전전두엽의 뇌혈류량이 증가되었다. 알코올 투여 연구에서 좌측 전전두엽의 활성화는 다행감과 관련되었다.[20] 반면, 코카인 중독자들에서 코카인 혹은 식염수를 투여한 fMRI연구에서 급성 보상 효과와 관련하여 전전두엽 및 전대상피질(anterior cingulated cortex)의 활성화의 증가가 관찰되었다.[21] 또한, 흡연자에서의 니코틴의 주입은 측중격핵, 대상피질 및 전두엽의 활동을 증가시켰는데, 이는 니코틴에 의한 각성 및 행동-강화 특성과 일치하는 결과였다.[22]

요약해보면, 변연계에서의 도파민 증가 이외에도 전전두엽과 전대상피질의 활성화가 많은 연구들에서 관찰되었다. 특히, 전전두엽의 활성은 중독의 주관적인 지각, 물질의 강화효과 및 기분의 고양과 연관되었으며, 안와전두엽 부위는 선조체부위와 함께 갈망과의 관련성이 시사되었다. 물질 투여 후 변연계의 도파민 증가가 건강인에서도 모두 야기되는 보편적인 변화인 점과 비교하여, 마리화나나 코카인 중독자에게 methylphenidate 투여 시 관찰되는 전전두엽의 활성화는 대조군에서는 관찰되지 않고 물질중독자에게서만 관찰된 물질중독자들의 특징이며, 따라서 이전의 물질 사용 경험과 관련되는 소견일 가능성이 있겠다.

한편, 중독 상태와 관련된 뇌영상 연구결과들이 같은 뇌 부위의 당 대사가 증가 혹은 감소를 보이는 등 서로 모순되는 측면에 대해서는 다음의 몇 가지 고찰이 필요하겠다. 먼저, 각 물질의 특징적인 약역학적 및 약동학적 작용의 차이를 고려해야 하겠다. 약역학적 특징으로는 작용 시간의 시작과 지속기간이 물질마다 다른데, 이러한 특성이 선택한 뇌영상 연구방법의 시간 해상도로 잘 반영될 수 있는가 하는 것에 대한 고찰이 필요하다. 예를 들어, 뇌의 대사를 측정하는 PET같은 경우에는 뇌의 급격한 변화를 반영하기에는 어려움이 있으며 fMRI가 빠른 시간 해상도를 필요로 하는 물질의 영향을 평가하는 측면에서는 우월할 수 있다. 약동학적 특징으로는 중추신경계 억제제 혹은 각성제라는 각 물질의 서로 다른 특성이 뇌영상 결과에 기여할 수 있다는 것과, 코카인 같은 경우의 혈관 수축 작용 등을 가진다는 점이다.[23] 따라서, 이러한 물질의 특성을 고려한 연구의 설계와 해석이 필요하겠다. 다음으로, 전전두엽의 변화가 물질을 이전에 사용한 경험과 관련한다는 점에서 물질효과에 대한 기대감의 영향을 고려해야 한다. 물질의 보상 효과의 행동적 결과 및 뇌의 활성화 모두가 기대감이 높을수록 더 강하게 나타난다고 보고된 바 있다.[24] 기대감의 배제를 위해서는 이중맹검 연구 설계가 도움이 될 것이다. 마지막으로, 물질의존 환자들에게서도 뇌의 적응적인 변화가 일어나는 것으로 알려져 있어, 개인의 물질의존의 심각도와 유병 기간 등의 임상적 변인에 따라 물질의 급성 중독효과에 따른 활성화의 부위와 정도가 다를 가능성에 대한 고려와 연구가 필요하겠다.

갈망/예기

물질중독은 환경적 자극이 반복적으로 물질의 사용과 연관되어 발생하는 연합학습(associative learning)의 과정으로 볼 수 있으며, 여기에는 물질을 얻을 수 있다는 기대와 과거 물질의 긍정적 작용에 대한 기억이 포함된다.[25] 이러한 학습의 결과로 물질중독자에게 물질과 연관된 자극들이 주어지면 잠재되어 있던 물질에 대한 갈망이 야기된다. PET, SPECT, fMRI 등 다양한 기능적 뇌영상 연구에서 코카인 중독자[26-28] 및 아편유사제 중독자들[29]을 대상으로 물질 투여는 없이 물질 관련 자극을 통해 갈망을 야기한 것 으로도 전두엽-변연계 회로가 활성화되었는데 특히, 전전두엽과 전대상피질에서 높은 활성도가 관찰되었다.

변연계 중에서 측중격핵은 물질의 반복된 사용과 조건화된 반응에 고전적으로 중요하다고 알려진 부위로 기능적으로 구분되는 중심(core)과 껍질(shell)의 하부영역으로 구성된다. 중심은 전대상피질 및 안와전두엽과 해부학적으로 연관되며, 조건화를 획득하는 데에 필요하며 동기화된 사건을 예측하는 자극에 반응하는 데에 관여한다.[30][31] 반면, 껍질은 시상하부와 복측피개영역과 상호 연관되어 있어 섭식 행동을 조절하는 데에 중요하며 정신운동자극제의 효과 자체와 관련되었다.[31][32] 전전두엽, 특히 전대상피질과 안와전두엽 부위는 동기화된 사건과 그러한 사건을 예측할 수 있는 자극에 의해서 활성화되며, 행동 반응을 실행할지, 그렇다면 그 강도는 어느 정도인지를 결정하는 데 관여하는 부위로 여겨진다.[21][33]

갈망에는 연합학습의 측면을 고려하였을 때 몇 가지 기제가 관여한다고 볼 수 있다. 먼저, 감정이 담긴 이전 경험에 대한 회상이 필요하다. 실제로, 코카인 남용의 과거력을 가진 지원자들에서 갈망은 편도체의 활성과 연관이 된다는 보고가 있었으며,[26] 기억의 저장과 강화와 관련된 해마(hippocampus)와 후방선조체도 물질중독에 관여하는 것으로 알려져 있다.[34] 코카인 중독자들의 PET연구에서는 코카인 사용 방법에 대한 인터뷰를 할 때에만 안와전두엽이 활성화되고 가계도에 대한 이야기를 할 때에는 활성화되지 않았다.[35] 또한, 안와전두엽은 다른 연구에서 선조체와 함께 당 대사의

정도가 코카인 중독자에서 주관적인 갈망의 강도와 정적 상관관계를 나타내는 부위였다.[36] 다음으로, 갈망은 미래의 물질의 보상효과에 대한 예기(anticipation)를 포함한다. 코카인 남용자들의 PET 연구에서 즉각적인 물질 투여의 기대는 후외방 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex)와 관련되었다.[26] 건강인에서 fMRI와 PET을 사용하여 온도[37] 및 전기 충격[38]의 자극으로 유발되는 통증에 대한 예기가 내측 및 안와전두엽, 뇌섬엽, 전대상피질, 소뇌 후방부 등의 증가된 활성과 관련된다고 보고된 바 있다는 결과를 참고하였을 때, 물질과 관련된 기대 및 예기와 관련한 더 많은 연구가 필요하겠다.

종합해보면, 물질중독은 약물사용 관련되어 조건화된 다양한 자극에 대한 민감성이 증가된 상태로 갈망과 관련된 뇌의 영역에는 전두엽-변연계 회로, 감정이 동반된 기억의 회상과 관련한 편도체, 해마 및 안와전두엽 부위, 그리고, 보상에 대한 예기와 관련된 후외방 전전두엽 등이 포함된다. 갈망은 오랜 약물 중단 이후에도 유발될 수 있어 만성적인 재발의 높은 위험과 관련된 요인이다. 오래 지속되는 잠재적 갈망은 점진적인 보상과 기억 회로의 신경적응적 재조직화의 결과이며,[39] 여기에는 측중격핵에서의 글루탐산이 중요한 역할을 한다고 보고되었다.[40] 한편, 스트레스가 갈망을 야기하는 강력한 요인이라는 점을 바탕으로,[41] 증가된 스트레스 민감성과 관련하여 CRF와 글루코코르티코이드 수용체의 변화도 갈망에 기여할 것으로 여겨진다.[2]

향후, 갈망을 연구하는 데 있어서 고려되어야 할 점으로, 우선 갈망 자체는 물질을 강박적으로 사용하게 되는 것과는 구별되는 상태라는 점이 있겠다. 따라서, 갈망이라는 연합학습 후에 강박적인 물질의 획득과 사용이라는 행동이 수반되는가에 대한 평가가 필요하겠다.[32][42] 또한, 안와전두엽은 강박적 행동과도 연관된 부위로, 갈망과 강박적 행동에의 관여를 구분하기 위해서 물질사용이 가능한 환경에서의 갈망과 관련된 강박적 물질사용 및 보상 효과가 없는 강박행동에 대한 패러다임에서의 비교 연구가 도움이 될 수 있겠다.[5] 다음으로, 알코올중독자들에 대한 연구에서 긍정적 보상효과와 관련된 갈망과 부정적이고 고통스러운 상황에서의 조건화된 금단증상과 관련된 갈망이 서로 다른 기전을 가지고 있을 가능성이 시사되었다.[43] 특히, 이 연구에서는 부정적인 갈망이 음주에 대한 강박적 사고와 관련되었다. 따라서, 갈망의 특성을 구분한 뇌영상 연구가 필요하겠다.

금단(Withdrawal)/부정 정서(Negative affect)

물질의 사용 및 중독 이후 금단 시기에 어떠한 반응이 야기되는지는 약의 종류에 따라 다르며, 또한 물질 사용 기간과 그 남용의 빈도의 영향을 받는다. 아편유사제, 알코올, 진정수면제 계통의 물질은 만성적으로 사용하던 이들이 갑자기 중단하게 되면 강한 급성 신체적 금단 증후군이 발생하며, 모든 남용 물질들의 경우에서 오랜 중단 이후에도 지속되는 불쾌감(dysphoria), 짜증, 감정적 고통, 수면장애 등의 특징을 가진 동기 금단증후군(motivational withdrawal syndrome)이 관찰된다.[2] 급성 금단증후군과 만성적 동기 금단증후군은 서로 다른 신경생물학적 기전을 가지며, 둘 다 재발에 기여하므로 금단과 관련된 신경생리적 변화들을 이해하고 해결하는 것은 물질중독에서 중요한 부분이다.[44]

먼저, 급성 금단 증상은 중독을 야기하는 물질의 분자적 표적의 적응 상태를 반영하는 것으로 생각된다. 예를 들어, 코카인 중단 후 첫 며칠 동안 시행한 PET연구에서 코카인 중독자들은 gamma-aminobutyric acid(이하 GABA)를 증가시키는 약제에 증가된 감수성을 보였는데, 이는 만성적인 코카인 사용으로 인해 GABA가 하향조절(down regulation)된 상태를 반영한다.[45] μ-아편유사제 수용체의 결합을 측정한 PET연구에서도 코카인 중독자들에서의 수용체의 결합능력이 코카인 중단 후 전대상피질과 전두엽에서12주까지 증가되어 있었다.[46] 코카인 사용 중단 후 1주 이내에 시행한 PET연구에서는 대조군에 비해 코카인 중독자에서 전반적으로 뇌의 당 대사가 증가되어 있었으며, 특히 안와전두엽과 기저핵에서 현저하였다.[36] 또한, 안와전두엽의 대사 정도는 코카인에 대한 갈망과 정적 상관관계를 보였다.

반면, 만성적 금단증상, 즉 동기 금단증후군에 대한 연구에서, 코카인 금단 후 1주 이상 지난 후에 PET을 통해 뇌의 당 대사를 연구한 결과 급성 중단시기와는 달리 대조군과 비교하여 코카인 중독자들의 전두엽 부위의 대사가 감소되어 있었다.[47] 전두엽의 대사 감소는 코카인의 총 사용량 및 사용기간과 비례하였으며, 제독치료 후 약 3~4개월 시점의 추적관찰에서도 여전히 지속되었다. 코카인과 알코올 중독 환자들을 대상으로 한 PET연구에서는 만성적 금단 상태에서의 도파민 경로 기능 저하, 도파민 D2 수용체의 발현 감소 및 도파민 분비 감소가 보고되었다.[9][48-50] 예를 들어, 알코올 중독자들에서 methylphenidate를 투여하였을 때 복측선조체의 도파민 증가 및 이와 관련된 주관적 보상 효과가 상당히 감소되어 있었다.[48] 이렇게 감소한 도파민 보상회로의 활동성은 동기 금단 증후군의 주요 증상들인 무쾌감증(anhedonia) 및 무동기증(amotivation)에 기여할 것으로 여겨진다. 또한 이 연구에서는 대조군에서 관찰된 도파민의 증가와 안와전두엽의 부적 상관관계가 알코올 중독자들에게는 소실되어있어, 안와전두엽의 복측선조체 도파민 증가에 대한 조절작용의 교란이 보상에 대한 감소된 감수성에 기여할

수 있음이 시사되었다. 만성 금단 중인 코카인 중독자들에게도 methlyphenidate에 의한 선조체의 도파민 증가는 둔화되었지만, 오히려 시상(thalamus)의 반응성은 증가되었고 이것이 코카인 갈망과 관련됨이 보고되었다.[9] 이 결과는 동기 금단증후군 상태가 일반적인 도파민 관련 보상체계의 감소된 감소성과 관련되어 있으나, 이러한 시기에도 중독된 물질과 관련된 단서에 대해서는 강한 갈망이 야기될 수 있고 여기에는 시상 도파민 회로가 관련됨을 암시한다.

물질에 따른 차이는 있지만 급성 금단증후군 상태에서는 물질사용에 의한 도파민 및 GABA의 하향조절 등의 기전과 관련하여 물질의 효과에 대한 감수성 및 전대상피질, 전두엽, 안와전두엽 및 기저핵에서의 당 대사가 증가된 소견이 주로 관찰되었다. 반면, 만성적인 동기 금단증후군에서는 도파민 경로의 반응성과 관련하여 무쾌감증 및 무동기증의 상태가 지속되는 것임을 알 수 있었다. 특히, 장기간 지속되는 물질 관련 뇌의 기능적 변화는 선조체-시상-안와전두피질 회로와 전대상피질 및 전두엽을 포함한 부위에서 주로 관찰되었다.

반응 억제/과량 사용

반응 억제의 어려움은 물질중독의 재발과 과량사용을 야기하는 중요한 기전이다. 이러한 측면을 강조하여, Goldstein 등[5]은 물질중독을 반응억제와 중요도 귀인(impaired response inhibition and salience attribution, 이하 I-RISA)의 장애에서 비롯된 증후군으로 개념화하기도 하였다. 고전적으로 중독 정신병리의 중심이었던 도파민 보상 회로의 보상적 효과 이외에, 앞서 고찰하였듯이 만성적 금단 시기에도 물질중독환자들이 전두엽의 낮은 활성을 보인다는 연구결과들을 바탕으로 강박과 충동 억제의 어려움 및 감정조절, 의사결정 등 실행기능(executive function)의 장애 등 전두엽 기능 이상이 물질중독의 유지와 만성화, 재발에 중요한 역할을 한다고 여겨진다.[8] 실제로, 전두엽-선조체 신경회로에서 전두엽의 통제기능 저하는 충동성과 강박행위에 기여하여 강박장애 및 충동조절장애에 관여한다고 알려져 있다.[51] 충동성과 강박행위는 물질중독에서의 반응억제와 과량사용의 병리에서 중요한 요인으로, 충동성은 전대상피질과 복내측 전두엽에서 복측선조체인 측중격핵으로 향하는 경로와 관련되며, 강박행동은 안와전두엽에서 내측선조체인 미상핵으로 향하는 경로와 연관된다. 여기에는 반응 억제와 관련된 복내측 전두엽과 안와전두엽의 세로토닌과 보상에 관여하는 복측전대상피질과 측중격핵을 연결하는 회로의 도파민의 수준간의 상호작용이 관여한다고 알려져 있다.

행동의 조절, 즉 반응 억제 능력은 go/no go 과제와 스투룹(stroop) 검사 등의 패러다임을 이용하여 연구되었다. 건강한 소아 및 성인을 대상으로 한 fMRI연구에서 반응 억제와 관련된 영역은 안와전두엽, 전대상피질과 선조체였으며,[52-54] 이 중 안와전두엽은 반응을 억제하려는 노력과, 전대상피질은 실수가 발생할 수 있는 상황을 평가하고 감지하는 것과 관련되었다.[55][56] 물질중독 환자를 대상으로 한 연구로는 코카인 중독자, 알코올 중독자들과 대조군에서 스트룹 검사를 하면서 시행한 PET연구가 있다.[57] 이 연구에서 대조군은 갈등이 큰 자극이 제시될 때 안와전두엽의 활성이 증가되는 데 반하여, 물질중독자들은 갈등이 적은 자극이 제시될 때 안와전두엽이 높은 활성을 보여 물질중독자들에서 반응 억제에 관여하는 안와전두엽의 기능 변화가 시사되었다.

안와전두엽은 반응 억제 이외에도 물질중독 환자들에서 관찰되는 다양한 인지기능의 저하[58][59]와의 관련성이 시사되며, 특히 불확실한 결과와 관련한 선택 상황에서 기능 이상이 두드러졌다.[60-62] 코카인 중독자들에서 아이오와 도박 과제(Iowa gambling task, 이하 IGT)를 수행하면서 시행한 PET연구에서 코카인 중독자들은 대조군에 비해서 우측 안와전두엽의 당 대사는 증가되고, 후외방 전전두엽의 당 대사는 감소한 결과를 보였다.[60] 두 군 모두에서 안와전두엽의 당 대사 정도는 과제 수행능력과 정적 상관관계를 가졌다. 이 결과는 코카인 중독자들은 부족한 안와전두엽의 능력과 의사결정 등과 관련된 후외방 전전두엽의 감소된 기능을 보상하기 위한 노력을 반영한다고 여겨진다. 한편, fMRI를 이용한 연구들에서는 두 가지 선택 예측 과제(two-choice prediction task)를 메타암페타민 중독자와 대조군에서 시행한 결과, 메타암페타민 중독자들에서 과제 수행 중에 안와전두엽을 포함한 전전두엽과 전대상피질 등의 활성이 감소되어 있었다.[61][62] 물질중독 환자들에게 반응 억제를 포함한 인지기능은 질병의 예후에도 중요한 요인으로, 치료에도 인지기능 개선에 대한 필요성이 제안되고 있다.[63][64]

요 약

중독 정신병리와 관련된 연구들 결과들을 종합해보면, 물질중독을 위에서 고찰한 4가지 요소들 간의 순환적인 상호작용으로 이해해볼 수 있다(Fig. 1). 먼저 약물 사용으로 야기된 급성 강화작용에는 선조체 및 측중격핵이 포함된 중변연계 회로 외에도 전전두엽과 전대상피질의 활성화가 관여하였으며, 모두 주관적인 보상감와 관련되었다. 이후, 반복적인 물질 사용을 통해 관련 자극이 강력한 강화제로 기억되고 조건화되는 연합학습이 이루어지며 이를 통해 갈망이 야기된다. 갈망에는 전두엽-변연계 회로가 주로 관여하며, 기억 및

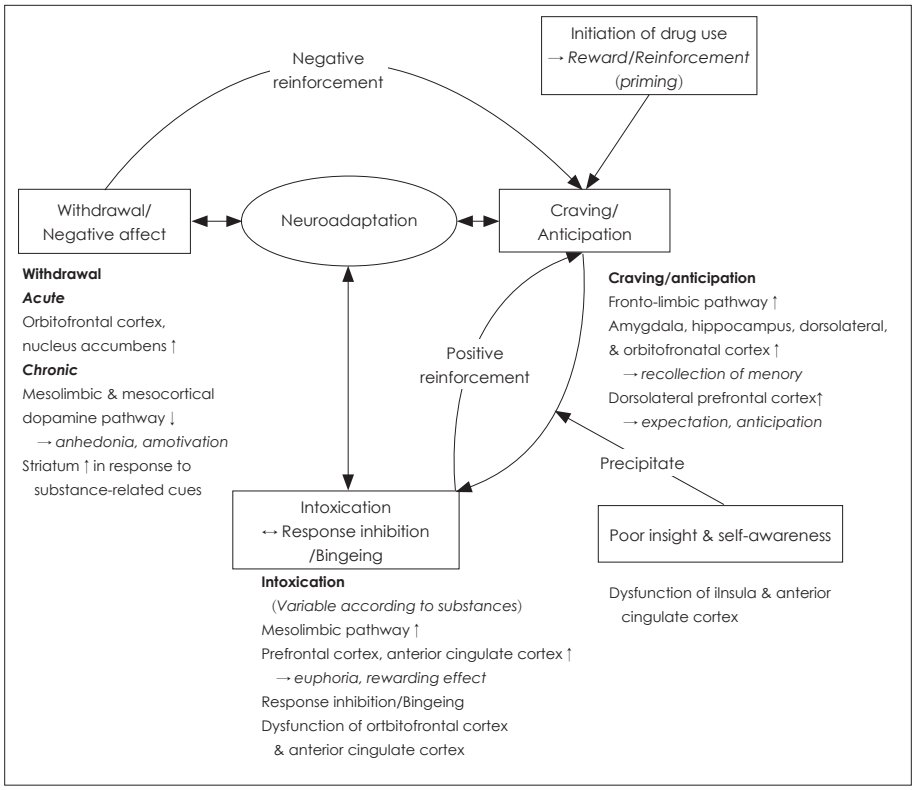

Fig. 1. Integrated neurobiological model of drug addiction and related brain correlates.

학습에 관련된 해마, 편도체, 안와전두엽과 보상반응에 대한 예기와 관련한 후외방 전전두엽의 활성 증가도 갈망과 관련하여 관찰되었다. 또한, 안와전두엽과 전대상피질은 정보를 분석하고 중요도(salience)를 부여하는 데에 관여하는데, 다른 자극에 비해 물질과 관련된 자극의 중요도를 높게 평가하게 된다. 즉, 점차 물질과 관련된 중변연계 회로의 도파민 자극의 비중은 높아지고, 동시에 중피질계 회로에 관련된 안와전두엽 및 전대상피질의 중요도 부여는 물질로 편중된다. 한편, 물질사용이 중단되는 경우에는 급성기의 증가된 반응성 및 금단증상의 불편 감이 초래되고, 만성기에도 무쾌감증 등 다른 보상에 대한 보상 회로의 반응성 저하로 인한 어려움이 지속된다. 이러한 금단 시기의 불편 감은 물질중독자들의 안와전두엽 기능과 관련된 반응억제 능력의 저하와 함께 약물의 강박적인 사용의 위험을 증가시키는 데 기여한다. 이와 더불어, 전전두엽으로부터 측중격핵에 이르는 글루탐산 경로 등 약물의 추구행동에 관여하는 경로의 신경적응적인 변화가 일어나며 이것이 물질중독의 최종 공통 경로로 보는 견해가 있다.[39] 이와 관련된 신경세포 수준에서의 기전에 대한 연구가 진행 중이며, 뇌영상 연구에서도 이러한 관점을 반영하여야 할 필요가 제안된다.

중독 정신 병리의 기타 주제들

부족한 병식

물질중독의 진단 기준에는 물질 사용으로 인한 부정적인 결과를 인지함에도 불구하고 물질을 계속 사용하는 것이 포함되어 있다. 실제로 물질중독 환자 중 과반수 이상이 치료를 받으러 오지 않는다고 알려져 있는데, 이는 질환에 대한 사회적인 인식이나 편견의 문제와도 관련이 되지만 물질중독 환자들의 내수용(interoception), 자기 인식(self-awareness), 적절한 사회적, 감정적, 인지적 반응의 어려움과 관련된 신경 회로의 이상을 반영하는 결과이기도 하다.[65]

중독환자들의 병식 부족에 대한 연구로 세 가지 금전적인 조건 중에서 선택하는 과제를 하면서, 과제와 관련된 몰두, 동기 등에 대한 자가보고를 시행하여 객관적 수행 결과와 주관적 보고를 비교한 fMRI연구가 있었다.[71] 이 연구에서, 대조군에서는 보상에 따른 수행의 향상이 스스로 보고한 몰두와 연관되었으며, 보상에 따라 외측 전전두엽이 안와전두엽과 함께 활성화되었다. 반면, 코카인 중독자들에서는 동기나 몰두 등에 대한 자가 보고와 수행의 향상이 서로 연관되지 않았으며, 보상의 종류에 따른 뇌의 반응성이 저하되어 있었다. 코카인 중독자들에게는 스스로 보고한 동기와 목표지향

적 행동 간의 불일치는 보상, 행동 감시 및 감정 조절 등에 있어서 뇌와 행동간의 부조화를 반영하는 결과로 여겨진다.[72)73)] 한편, 물질중독 환자들의 이러한 내적 불일치는 신경심리검사 수행에서의 어려움과 상관관계를 보여, 신경인지 장애가 흔히 물질중독 환자들의 질병에 대한 "부정(denial)"으로만 치부되던 손상된 자기 인식 및 부족한 병식에 기여할 수 있음이 시사되었다.[74)]

자기 인식이나 내수용 등의 병식과 관련된 신경 회로에는 뇌섬엽(insula), 전대상피질과 안와전두엽을 포함한 내측 전전두엽, 선조체 등의 피질하 구조 등이 관련될 것으로 여겨지는데, 이중 뇌섬엽과 전대상피질이 중요한 구조로 보고되었다.[65)] 뇌섬엽의 크기는 직접적으로 내수용 및 감정의 인식, 공감적 느낌이나 협조적인 사회적 행동과 관련이 있었으며,[66-68)] 특히 앞쪽 뇌섬엽 부위는 전전두엽의 다양한 부위에서 오는 감각들을 통합하는 기능을 하여, 지각하는 자기 표상(perceptive self-representation)으로 개념화되기도 하였다.[69)] 전대상피질도 음식이나 통증 등의 다양한 주관적인 경험에 관여한 부분이다.[70)]

물질중독자들에서 병식과 관련된 뇌 부위, 즉 뇌섬엽과 전대상피질의 역할을 알아보기 위해 시행된 연구 결과들은 다음과 같다. 뇌섬엽의 손상이 있는 흡연자들과 그렇지 않은 흡연자들의 흡연 중단과 재발을 비교한 연구에서, 뇌섬엽의 손상을 가진 흡연자들은 쉽게 금연을 시작하고, 이후에 재발이 적었다.[75)] 따라서, 뇌섬엽의 이상은 병식 및 질병 심각도에 대한 인식의 부족 외에도 물질에 대한 강한 갈망에 기여할 것으로 사료되나, 추가 연구가 필요하겠다. 한편, 전대상피질은 다양한 물질중독 환자들의 연구를 고찰한 결과 선택적 주의와 억제적 통제과제를 수행할 때 대조군에 비해 활성이 낮았다.[76)] 대마 중독자들을 대상으로 'go/no-go' 과제를 시행한 fMRI연구에서 전대상피질 및 우측 뇌섬엽의 둔마된 반응은 수행 오류에 대한 감시능력의 감소와 관련되었다.[77)] 또한, 전대상피질의 활성도는 알코올[78)] 및 메타암페타민[79)] 중독자들의 성공적인 치료 결과와 관련되어 치료 및 예후 측면에서의 중요성을 알 수 있었다.

행위 중독(Behavioral addiction)

DSM-IV-TR에서 달리 분류되지 않은 충동 조절 장애에 속했던 많은 질환들이 소위 "행위중독"으로 일컬어지고 있다. 여기에는 병적 도박, 강박적인 컴퓨터 사용(인터넷 중독), 강박적인 성적 행동, 및 강박적 소비 등이 포함된다. 이들 질병에 대한 명확한 분류에 대해서는 다소 논란이 있지만, 행위중독과 물질중독 사이에 현상학적, 유전적, 신경생물학적 연관성에 대한 근거들이 축적되고 있다.[80)] 현상학적인 측면에서는 부정적인 결과에도 불구하고 반복적이고 강박적으로 행동에 몰두하는 것, 문제 행동에 대한 조절능력의 감소, 문제 행동을 하기 전에 추구적 충동과 갈망 및 쾌락적인 특성과 함께, 내성, 금단, 중단하려는 노력의 반복적 실패, 주요 생활 기능 영역에서의 장애가 두 질환 모두에서 관찰된다. 유전 및 생물학적인 연관성은 우선 병적 도박의 물질중독과의 높은 공존율에서 그 근거를 찾을 수 있다. 병적 도박환자에서 니코틴의존의 경우 약 60~70%, 알코올의존의 경우 70%, 그 외 물질중독이 약 40% 정도에서 동반되었다.[81)82)]

행위 중독에서의 뇌영상 연구는 물질의 신경독성 작용을 배제한 상태에서 중독 관련 행동과 뇌의 기능 간의 관계를 탐색할 수 있어 매우 좋은 모델을 제공할 수 있다.[80)83)] 하지만 아직 뇌영상 연구는 충분하지 않으며, 병적 도박 환자들을 대상으로 시행된 연구가 대부분이다. 먼저, IGT를 수행하면서 도파민 수용체의 가용성을 측정한 PET연구에서도 도박중독자들은 대조군에 비해 현저히 높은 선조체에서의 도파민 분비를 보였다.[84)] 병적 도박환자들에게 블랙잭을 하면서 PET을 시행한 연구에서는, 점수만 주는 경우에 비해서 금전적 보상이 주어지는 경우에 병적 도박환자들의 일차시각피질, 전전두엽, 대상피질, 피각(putamen) 등의 당 대사가 대조군에 비해 현저히 증가하였다.[85)] 한편, 알아맞히기 게임을 하면서 fMRI를 시행한 연구에서는 병적 도박 환자들의 보상과 관련된 복측선조체의 활성도가 대조군에 비해 감소되어 있었는데 이는 물질중독 환자들과 일치하는 소견이었으며, 복측선조체의 활성도는 질병의 심각도와 반비례하였다.[86)87)] 결과를 종합해보면, 병적도박 환자들에서 도박과 관련된 금전적 보상에 대해 선택적으로 증가된 선조체의 반응성을 알 수 있었으며, 다른 보상에 대해서는 반응성이 감소된 상태가 물질중독 환자들에서와 마찬가지로 관찰되었다.

물질중독에서 고찰한 결과 의사 결정 및 행동의 조절능력과 관련된 전두엽의 기능 이상도 행위중독의 정신병리에 중요한 소견이었다. 이 중 복내측 전전두엽(ventromedial prefrontal cortex)는 중독에서 위험과 보상의 정도를 평가하여 의사 결정을 하는 데 관여하는데,[87)] 스투룹 검사를 수행하면서 fMRI를 시행한 연구에서 병적 도박환자들은 대조군에 비해 드물고 부조화를 이룬 자극에 대해 복내측 전전두엽의 낮은 활성을 보였다.[88)] 도박과 관련된 자극을 제시하면서 시행한 fMRI 연구에서도 병적도박 환자들에게서 복내측 전전두엽을 포함한 안와전두엽 등 전두엽의 전반적인 활성화의 저하가 관찰되었으며,[89)] 이는 병적도박의 심각도와 상관관계를 보였다.[86)] 한편, 자극과 관련된 갈망과 관련하여서는 도박과 관련된 시각적 단서를 제공하였을 때 상당한 갈망과 함께 후외방 전전두엽 및 해마곁이랑(parahippocampal gy-

rus) 등의 활성화가 대조군에 비해 증가되어,[90] 후외방 전전두엽이 갈망, 특히 보상에 대한 예기와 관련하여 활동이 증가되었다는 코카인 중독자의 연구결과와 일치하는 소견이다.[26]

행위중독에서의 뇌영상 연구 및 신경생물학적 이해에 대한 연구는 아직 불충분한 실정이지만, 현재까지의 연구들을 바탕으로 병적 도박의 경우에서는 선택적으로 도박과 관련된 자극에 관련된 선조체 도파민 증가의 민감성과 복내측 전전두엽을 포함한 전두엽 조절기능의 약화, 후외방 전전두엽과 관련된 갈망의 증가 시사되었으며, 이는 물질중독에서와 유사한 결과들이다.

향후 연구에 대한 제안

향후 연구에서는 물질중독을 야기하는 다양한 물질들이 고유의 기전으로 신경독성을 나타내어 야기되는 기질적 뇌의 변화와 기능적 뇌의 변화에 대한 구별이 더욱 필요하겠다. 행위 중독 환자들에 대한 연구는 이러한 구분에 도움이 될 수 있을 것이며, 중독 질환의 시기별 뇌의 기질적 및 기능적 부분에 대한 장기간 전향적 연구도 중요한 과제이다. 뇌영상 연구의 방법적 제한점인 시간 해상도의 문제에 대해서는 신경생리적 기법을 활용한 연구들을 통한 보완이 도움이 될 수 있겠다. 또한, 현재까지의 연구들을 통해 중독 질환의 다양한 측면과 관련된 뇌 부위들이 알려졌지만, 이들 간의 관련성, 즉 회로 수준에서의 더 많은 연구가 필요하겠다.[91] 이와 관련된 시도로 최근 휴식 상태의 fMRI를 통해 휴지기 연결망(default mode network, 이하 DMN)에 대한 분석을 시행한 뇌영상 연구가 발전하면서 약물중독자들의 뇌에서 휴지기 연결망의 변화가 보고되었다. 지속적으로 코카인을 사용중인 만성 코카인 사용자들에게서 대조군에 비해 복측 피개영역과 시상 및 측중격핵, 편도와 내측 전전두엽, 해마와 후방내측 전전두엽 간의 기능적 연결성 저하가 관찰되었다.[92] 또한, 현재는 사용을 중단한 코카인중독자들에서도 백질에서의 이상이 관찰되지 않음에도, 대뇌 반구간 기능적 연결성이 다양한 영역에서 감소되어 있음이 보고되었다.[93] 휴지기의 연결망의 변화는 물질과 관련된 자극이 없는 상태에서도 지속되는 신경적응적 변화를 반영할 수 있어, 향후 더 많은 연구가 기대된다. 다음으로, 중독 정신병리의 다양한 측면을 통합적으로 평가할 수 있는 뇌영상을 비롯하여 유전 및 환경요인 등을 함께 고려한 연구들이 필요하다.[94] 마지막으로, 중독 정신병리의 이해는 물질중독 및 행위중독 등 질환의 치료에 기여한다는 목적을 가지는데, 현재까지 알려진 중독 질환과 관련된 회로 및 관련 뇌 부위의 활성화 정도를 조절하는 등의 치료적 시도가 필요하다. 이러한 뇌의 활성화 변화를 통한 행동적 변화는 관련 뇌 부위와 관련된 가설을 확인하는 데에도 도움이 될 것이다. 최근 반복경두개자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation 및 경두개직류자극(transcranial direct current stimulation) 등의 비침습적 뇌자극술을 통한 후외방 전전두엽의 활성화 증가 시도가 다양한 물질중독환자들에서 의사 결정 능력의 증가와 갈망의 감소에 효과적이었다는 결과들은 고무적이다.[95-97]

결 론

물질중독은 다양한 행위 요소들의 순환적인 연관성으로 이루어진 복잡한 증후군으로 이해해 볼 수 있다. 약물 복용 후 초기 효과, 중독 상태에서의 보상적 경험, 이것이 반복되면서 학습의 과정을 통해 형성되는 갈망/예기, 물질의 사용이 중단되는 경우에 되는 급, 만성 금단 증후군, 이러한 요인들과 함께 약물의 사용을 반복되도록 하는 데에 관여하는 반응 억제 및 과량사용 등이 여기에 속하는 요인들이다. 이들 요인과 관련된 뇌영상 연구들을 고찰한 결과, 고전적인 도파민 보상 회로와 관련된 중변연계 구조물들 이외에도 감정, 기억, 판단에 있어서 중요도의 부여와 의사결정 및 행동의 조절과 관련하여 전전두엽의 상당한 관련성에 대한 근거들이 있다. 또한, 부족한 병식도 물질중독의 중요한 증상으로 여겨지며, 뇌섬엽과 전대상피질이 관련된 영역으로 예후와도 관련성이 시사되었다. 마지막으로 행위중독에 대한 연구들을 고찰한 결과, 아직 근거가 충분하지 않은 실정이지만 뇌영상 연구 결과들에서 물질중독과의 유사한 변화들이 관찰되었다. 향후, 물질중독의 다양한 요소들간의 상호작용 및 행위중독의 고려, 치료적 응용 등에 대한 연구들이 필요할 것이다.

중심 단어: 물질중독·신경생리·뇌영상.

Acknowledgments

이 논문은 일부 교육과학기술부 한국연구재단(2010-001 6708) 및 보건복지부 보건의료연구개발사업(A090058)의 지원을 받아 수행되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) **Koob GF, Le Moal M.** Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science 1997;278:52-58.
2) **Koob GF, Volkow ND.** Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology 2010;35:217-238.
3) **Daglish MR, Nutt DJ.** Brain imaging studies in human addicts. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:453-458.
4) **Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, et al.** Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the di-

agnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. J Psychoactive Drugs 2000;32 Suppl:i-iv, 1-112.
5) **Goldstein RZ, Volkow ND.** Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. Am J Psychiatry 2002;159:1642-1652.
6) **Dom G, Sabbe B, Hulstijn W, van den Brink W.** Substance use disorders and the orbitofrontal cortex: systematic review of behavioural decision-making and neuroimaging studies. Br J Psychiatry 2005; 187:209-220.
7) **Nutt DJ.** Addiction: brain mechanisms and their treatment implications. Lancet 1996;347:31-36.
8) **Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F.** Quantification of Behavior Sackler Colloquium: Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. Proc Natl Acad Sci U S A 2011.
9) **Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al.** Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature 1997;386:830-833.
10) **Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, et al.** Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. Neuropharmacology 2004;47 Suppl 1:227-241.
11) **Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Ding YS, Logan J, et al.** Relationship between psychostimulant-induced "high" and dopamine transporter occupancy. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93: 10388-10392.
12) **Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ.** Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. J Psychopharmacol 1999;13:337-345.
13) **London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, et al.** Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18] -fluorodeoxyglucose. Arch Gen Psychiatry 1990;47:567-574.
14) **London ED, Broussolle EP, Links JM, Wong DF, Cascella NG, Dannals RF, et al.** Morphine-induced metabolic changes in human brain. Studies with positron emission tomography and [fluorine 18]fluorodeoxyglucose. Arch Gen Psychiatry 1990;47:73-81.
15) **Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B, Gatley SJ, et al.** Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. Am J Psychiatry 1999;156:19-26.
16) **Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al.** Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. Psychiatry Res 1996;67: 29-38.
17) **Nakamura H, Tanaka A, Nomoto Y, Ueno Y, Nakayama Y.** Activation of fronto-limbic system in the human brain by cigarette smoking: evaluated by a CBF measurement. Keio J Med 2000;49 Suppl 1: A122-A124.
18) **Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE.** Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. J Cereb Blood Flow Metab 1992;12:750-758.
19) **Volkow ND, Mullani N, Gould L, Adler SS, Guynn RW, Overall JE, et al.** Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. Psychiatry Res 1988;24:201-209.
20) **Tiihonen J, Kuikka J, Hakola P, Paanila J, Airaksinen J, Eronen M, et al.** Acute ethanol-induced changes in cerebral blood flow. Am J Psychiatry 1994;151:1505-1508.
21) **Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al.** Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. Neuron 1997;19:591-611.
22) **Stein EA, Pankiewicz J, Harsch HH, Cho JK, Fuller SA, Hoffmann RG, et al.** Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. Am J Psychiatry 1998;155:1009-1015.
23) **Wallace EA, Wisniewski G, Zubal G, vanDyck CH, Pfau SE, Smith EO, et al.** Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. Psychopharmacology (Berl) 1996;128:17-20.
24) **Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, et al.** Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. J Neurosci 2003;23:11461-11468.
25) **Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ.** Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Annu Rev Neurosci 2006;29:565-598.
26) **Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, et al.** Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:12040-12045.
27) **Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP.** Limbic activation during cue-induced cocaine craving. Am J Psychiatry 1999;156:11-18.
28) **Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, et al.** Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. Am J Psychiatry 2000;157:1789-1798.
29) **Daglish MR, Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Britten S, et al.** Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. Am J Psychiatry 2001;158:1680-1686.
30) **Di Ciano P, Everitt BJ.** Dissociable effects of antagonism of NMDA and AMPA/KA receptors in the nucleus accumbens core and shell on cocaine-seeking behavior. Neuropsychopharmacology 2001;25: 341-360.
31) **Kelley AE.** Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. Neurosci Biobehav Rev 2004;27:765-776.
32) **Robinson TE, Berridge KC.** The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res Brain Res Rev 1993;18:247-291.
33) **Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, et al.** Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:523-528.
34) **Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW.** The neuropsychological basis of addictive behaviour. Brain Res Brain Res Rev 2001;36:129-138.
35) **Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P, Hitzemann RJ, Pappas NR, et al.** Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. Life Sci 1999;64:775-784.
36) **Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, et al.** Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. Am J Psychiatry 1991;148:621-626.
37) **Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, et al.** Dissociating pain from its anticipation in the human brain. Science 1999;284:1979-1981.
38) **Chua P, Krams M, Toni I, Passingham R, Dolan R.** A functional anatomy of anticipatory anxiety. Neuroimage 1999;9:563-571.
39) **Kalivas PW, Volkow ND.** The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. Am J Psychiatry 2005;162:1403-1413.
40) **Cornish JL, Duffy P, Kalivas PW.** A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. Neuroscience 1999;93:1359-1367.
41) **Sinha R.** The role of stress in addiction relapse. Curr Psychiatry Rep 2007;9:388-395.
42) **Littleton J.** Can craving be modeled in animals? The relapse prevention perspective. Addiction 2000;95 Suppl 2:S83-S90.
43) **Heinz A, Löber S, Georgi A, Wrase J, Hermann D, Rey ER, et al.** Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. Alcohol Alcohol 2003;38: 35-39.
44) **Hutcheson DM, Everitt BJ, Robbins TW, Dickinson A.** The role of withdrawal in heroin addiction: enhances reward or promotes avoidance? Nat Neurosci 2001;4:943-947.
45) **Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Hitzemann R, Gatley SJ, Dewey**

SS, et al. Enhanced sensitivity to benzodiazepines in active cocaine-abusing subjects: a PET study. Am J Psychiatry 1998;155:200-206.
46) **Gorelick DA, Kim YK, Bencherif B, Boyd SJ, Nelson R, Copersino M, et al.** Imaging brain mu-opioid receptors in abstinent cocaine users: time course and relation to cocaine craving. Biol Psychiatry 2005; 57:1573-1582.
47) **Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, et al.** Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. Synapse 1992;11:184-190.
48) **Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, et al.** Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. J Neurosci 2007;27: 12700-12706.
49) **Martinez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, et al.** Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. Biol Psychiatry 2005;58:779-786.
50) **Martinez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, et al.** Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. Neuropsychopharmacology 2004;29:1190-1202.
51) **Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al.** Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. Neuropsychopharmacology 2010;35:591-604.
52) **Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, et al.** Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:14494-14499.
53) **Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ.** Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. Neuroreport 2000;11:1739-1744.
54) **Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, et al.** A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. J Cogn Neurosci 1997; 9:835.
55) **Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD.** Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. Science 1998;280:747-749.
56) **Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noll D, et al.** Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97:1944-1948.
57) **Goldstein RZ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Rajaram S.** Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. Neuroreport 2001;12:2595-2599.
58) **Lundqvist T.** Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. Pharmacol Biochem Behav 2005;81:319-330.
59) **Homer BD, Solomon TM, Moeller RW, Mascia A, DeRaleau L, Halkitis PN.** Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: a review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. Psychol Bull 2008;134:301-310.
60) **Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, et al.** Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. Neuroimage 2003;19:1085-1094.
61) **Paulus MP, Hozack N, Frank L, Brown GG, Schuckit MA.** Decision making by methamphetamine-dependent subjects is associated with error-rate-independent decrease in prefrontal and parietal activation. Biol Psychiatry 2003;53:65-74.
62) **Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, Braff DL, et al.** Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. Neuropsychopharmacology 2002;26:53-63.
63) **Sofuoglu M.** Cognitive enhancement as a pharmacotherapy target for stimulant addiction. Addiction 2010;105:38-48.
64) **Sofuoglu M, Sugarman DE, Carroll KM.** Cognitive function as an emerging treatment target for marijuana addiction. Exp Clin Psychopharmacol 2010;18:109-119.
65) **Goldstein RZ, Craig AD, Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP, et al.** The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. Trends Cogn Sci 2009;13:372-380.
66) **Silani G, Bird G, Brindley R, Singer T, Frith C, Frith U.** Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study. Soc Neurosci 2008;3:97-112.
67) **King-Casas B, Sharp C, Lomax-Bream L, Lohrenz T, Fonagy P, Montague PR.** The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. Science 2008;321:806-810.
68) **Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ.** Neural systems supporting interoceptive awareness. Nat Neurosci 2004; 7:189-195.
69) **Craig AD.** How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosci 2009;10:59-70.
70) **Laureys S.** The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. Trends Cogn Sci 2005;9:556-559.
71) **Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Zhang L, Cottone LA, Maloney T, et al.** Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? Am J Psychiatry 2007;164:43-51.
72) **Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Carrillo JH, Maloney T, Woicik PA, et al.** Anterior cingulate cortex hypoactivations to an emotionally salient task in cocaine addiction. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:9453-9458.
73) **Goldstein RZ, Parvaz MA, Maloney T, Alia-Klein N, Woicik PA, Telang F, et al.** Compromised sensitivity to monetary reward in current cocaine users: an ERP study. Psychophysiology 2008;45:705-713.
74) **Rinn W, Desai N, Rosenblatt H, Gastfriend DR.** Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14:52-57.
75) **Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A.** Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. Science 2007;315:531-534.
76) **Garavan H, Stout JC.** Neurocognitive insights into substance abuse. Trends Cogn Sci 2005;9:195-201.
77) **Hester R, Nestor L, Garavan H.** Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. Neuropsychopharmacology 2009;34:2450-2458.
78) **Grüsser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, et al.** Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. Psychopharmacology (Berl) 2004;175:296-302.
79) **Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA.** Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. Arch Gen Psychiatry 2005;62:761-768.
80) **Grant JE, Brewer JA, Potenza MN.** The neurobiology of substance and behavioral addictions. CNS Spectr 2006;11:924-930.
81) **Crockford DN, el-Guebaly N.** Psychiatric comorbidity in pathological gambling: a critical review. Can J Psychiatry 1998;43:43-50.
82) **Petry NM, Stinson FS, Grant BF.** Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry 2005;66:564-574.
83) **van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE.** Brain imaging studies in pathological gambling. Curr Psychiatry Rep 2010;12:418-425.
84) **Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D.** Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance

is associated with increased excitement levels in pathological gambling. Addiction 2011;106:383-390.
85) **Hollander E, Pallanti S, Baldini Rossi N, Sood E, Baker BR, Buchsbaum MS.** Imaging monetary reward in pathological gamblers. World J Biol Psychiatry 2005;6:113-120.
86) **Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Gläscher J, Büchel C.** Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. Nat Neurosci 2005;8:147-148.
87) **Potenza MN.** Should addictive disorders include non-substance-related conditions? Addiction 2006;101 Suppl 1:142-151.
88) **Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, et al.** An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. Am J Psychiatry 2003;160:1990-1994.
89) **Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, et al.** Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 2003;60:828-836.
90) **Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N.** Cue-induced brain activity in pathological gamblers. Biol Psychiatry 2005;58:787-795.
91) **Daglish M, Lingford-Hughes A, Nutt D.** Human functional neuroimaging connectivity research in dependence. Rev Neurosci 2005;16: 151-157.
92) **Gu H, Salmeron BJ, Ross TJ, Geng X, Zhan W, Stein EA, et al.** Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. Neuroimage 2010; 53:593-601.
93) **Kelly C, Zuo XN, Gotimer K, Cox CL, Lynch L, Brock D, et al.** Reduced interhemispheric resting state functional connectivity in cocaine addiction. Biol Psychiatry 2011;69:684-692.
94) **Ho MK, Goldman D, Heinz A, Kaprio J, Kreek MJ, Li MD, et al.** Breaking barriers in the genomics and pharmacogenetics of drug addiction. Clin Pharmacol Ther 2010;88:779-791.
95) **Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS.** Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. J Clin Psychiatry 2008; 69:32-40.
96) **Fecteau S, Fregni F, Boggio PS, Camprodon JA, Pascual-Leone A.** Neuromodulation of decision-making in the addictive brain. Subst Use Misuse 2010;45:1766-1786.
97) **Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, et al.** High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. J Clin Psychiatry 2003;64:951-953.