

정상인에서 메칠페니데이트가 학습에 미치는 영향

나 경 세 · 이 소 영

순천향대학교 의과대학 부천병원 정신건강의학과교실

Effect of Methylphenidate on Learning in Normal Population

Kyoung-Sae Na, M.D. and Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Methylphenidate is a widely used stimulant for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). In addition to core symptoms of attention and behavioral symptoms, methylphenidate is even effective for executive functions. However, abuse and misuse of stimulants, including methylphenidate, for the purpose of cognitive enhancement is an issue of concern worldwide. Some prejudices and misunderstandings against methylphenidate are popular; however, little attention has been given to the neuropsychiatric evidence of methylphenidate for enhancement of cognitive function among healthy populations. In this article, our aim was to conduct a review of previous studies investigating the effect of methylphenidate in healthy populations. Findings from several recent studies have demonstrated the effectiveness of methylphenidate for enhancement of cognitive function in healthy populations. The mechanisms of cognitive enhancement are thought to be associated with motivation and the reward circuit in the brain. However, when considering the risk to benefit, an official discussion of the use of methylphenidate among healthy members of the population would be premature. Instead, investigation of epidemiological studies of the prevalence of misuse of stimulants among healthy members of the population, particularly adolescents and college students, is needed. In addition, based on achievements reported in previous studies, investigation of the effect of an approach using non-pharmacological enhancing motivation, which will in turn result in increased cognitive function would be helpful.

KEY WORDS : Methylphenidate · Stimulant · Learning · Cognitive Function.

서 론

메칠페니데이트(methylphenidate)는 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 치료에서 대표적으로 널리 처방되고 있는 약물로서 학령기 아동뿐 아니라 청소년, 그리고 성인에 이르기까지 그 효능과 안정성이 입증되어 있다.¹⁻³⁾ 최근 한 언론에서는 ADHD 환자뿐 아니라 일반인에서도 메칠페니데이트가 주의력을 향상시켜 궁극적으로 학업이나 업무 성과를 향상시킨다는 인식이 퍼져 있고, 일부에서는 '집중력을 높여주는 약'이나 '공부 잘 하는

약'으로 오남용되는 사례가 늘어나고 있다고 보도하였다.⁴⁾ 대개 이러한 언론 보도는 메칠페니데이트를 복용한 후에 나타날 수 있는 식욕 및 체중 감소, 불면, 두통 등의 부작용을 우려하는 내용으로 구성되어 있고, 실제로 정상인이 메칠페니데이트를 복용하였을 때 인지기능에 도움이 되는지 그 효과에 대해서는 다루고 있지 않다. 아마도 그 이유는 약물로 인한 인지기능의 개선 효과를 상세히 설명하는 것이 오히려 이들 약제의 오남용을 부추길 수 있다는 우려 때문일 것이다.

그렇다면 정신과 전문의나 관련 분야 전문가들은 정상인이 메칠페니데이트를 복용하였을 때 인지기능에 어떠한 변화가 나타나는지에 대해 충분히 알고 있는지 의문을 갖게 된다. 다시 말해, ADHD와 같은 기저질환이 없는 일반인이 메칠페니데이트와 같은 정신자극제를 복용했을 때 주의력과 기억력, 계산능력 등의 인지기능에 향상이 나타나는지 아니면 그렇지 않은지 알아볼 필요가 있다. 그래서 만약 인지기능에 향상이 있다면, 이 약을 처방해도 되는 것인지 아니면 그래도 처

접수완료 : 2012년 4월 5일 / 심사완료 : 2012년 6월 2일

Address for correspondence: Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea

Tel : +82.32-621-5017, Fax : +82.32-621-6950

E-mail : irenelee@schmc.ac.kr

본 연구는 순천향대학교 학술연구비의 일부 지원으로 수행하였음.

방하지 말아야 하는지, 또 처방하거나 처방하지 말아야 하는 이유가 무엇인지 궁금해진다. 정상인이 메칠페니데이트를 복용했을 때 실제로 효과가 있지만 예상되는 잠재적인 부작용이 커서 처방을 하지 말아야 할 수도 있고, 아니면 인지기능이 개선되는 효과가 없거나 미약하기 때문일 수도 있을 것이다.

저자들은 본 종설을 통해서 위의 질문들에 대해 답을 구해 보고자 한다. 이는 의료 전문가로서의 정신건강의학 전문가들, 특히 정신자극제를 가장 많이 처방하고 있는 소아청소년정신과 전문의들이 정상인에서 메칠페니데이트의 직접적인 이득과 잠재적인 위험성을 충분히 인지하여 적합한 진료를 할 뿐 아니라, 대중이나 언론이 이와 관련하여 올바른 인식이나 태도를 가질 수 있도록 적극적인 의견을 개진할 수 있기 위함이다.

본 론

1. 주의력결핍 과잉행동장애와 인지기능

ADHD는 주의집중력, 그리고 충동조절 장애를 핵심 증상으로 나타내지만, 인지기능의 손상 역시 주된 병인론적 기전 및 증상으로 알려져 있다. ADHD에서 가장 주요하게 다뤄지고 있는 인지기능은 실행기능(executive function)으로, 이는 다양한 방식으로 기술될 수 있으나 간략히 요약하면 목표를 설정하고 이루기 위한 고차원적인 수준의 신경인지기능으로 정의된다.⁵⁾ 실행기능은 대부분 뇌의 전전두엽 영역에서 다루어지며, 대표적인 세부기능으로는 선택적 주의력(selective attention), 반응억제(response inhibition), 과제관리(task management), 계획(planning), 감시(monitoring), 작업기억(working memory) 등이 포함되는데,⁶⁾ 이러한 실행기능의 장애는 ADHD의 핵심적인 병인론 중의 하나로 제시되고 있다.^{7,8)} Willcutt 등⁹⁾은 다양한 실행기능 영역들 중 어떤 영역이 ADHD와 관련이 있는지 메타분석을 통해 알아보았다. 총 83개의 연구들을 대상으로 3734명의 ADHD군과 2969명의 대조군의 실행기능을 평가하여 비교한 결과 반응억제, 각성(vigilance), 공간작업기억(spatial working memory), 그리고 계획이 효과크기(effect size)가 가장 큰 것으로 나타났다. 그러나 전반적으로 ADHD군과 대조군에서 실행기능의 차이(Cohen's d=0.4-0.6)는 주의력, 과다행동, 충동성 등 ADHD의 핵심 증상들의 차이(Cohen's d=2.5-4.0)에 비해서 미약한 정도였다. 아울러, 메타분석에 포함된 전체 연구들 중 절반 이상에서 ADHD군의 실행기능이 대조군과 유의한 차이를 보이지 않은 것으로 나타났다. 이러한 연구 결과들은 비록 실행기능이 ADHD에서 주요한 병인론으로 부각되고 있지만 결정적으로 유일한 원인은 아닐 가능성을 시사하는 것으로, 다른 정신기능의 중요성도 고려해야 할 필요가 있다는 것을 의미한다.

최근 실행기능 이외에 많이 연구되고 있는 영역으로 동기(motivation) 및 보상(reward)이 있다. 즉, ADHD의 핵심적인 증상들이 보상기전의 손상과 깊이 연관되어 있다는 가설로, 중뇌의 ventral tegmental area에서 nucleus accumbens로 이어지는 dopamine 회로에 손상이 발생하여 동기와 보상기전에 장애가 발생하고, 그것이 ADHD 환자들에게 주의력결핍 및 과다행동과 같은 핵심 증상을 유발한다는 것이다.^{10,11)} 이러한 동기 및 보상 가설은 아직까지 실행기능만큼 광범위하게 연구되지는 않고 있으나, ADHD의 인지기능 손상에서 실행기능 자체만으로 설명할 수 있는 부분에 어느 정도 제한이 있다는 것이 드러나면서 점차 그 중요성이 부각되고 있다. 또한 본 종설에서 뒤이어 전개될 정상인에서의 메칠페니데이트의 작용과 관련하여 중요한 이론적 근거를 구성하고 있다.

2. 메칠페니데이트가 주의력결핍 과잉행동장애 환자의 실행기능에 미치는 영향

ADHD에서 실행기능의 장애가 미약하지만 비교적 일관된 양상으로 나타나는 것을 고려할 때, ADHD의 주요 치료제인 메칠페니데이트를 복용하였을 때 이러한 실행기능이 호전되는 것으로 추측해볼 수 있다. 일부 연구들에서는 메칠페니데이트가 ADHD 환자의 실행기능을 호전시키지 못 한다는 결과들을 보고하였다.¹²⁻¹⁴⁾ 반면 일부에서는 메칠페니데이트가 고용량에서는 행동 증상들을 호전시키고 저용량에서 인지기능을 호전시킨다는 연구 결과들을 바탕으로,^{15,16)} 메칠페니데이트의 용량에 따라 각기 다른 dopamine 수용체 및 회로가 활성화될 수 있다는 견해를 제시하고 있기도 하다. 그러나 현재까지의 연구들을 총체적으로 검토하였을 때 메칠페니데이트가 ADHD 환자들에서 다양한 실행기능들을 호전시키는데 효과적임을 알 수 있다. Pietrzak 등¹⁷⁾은 ADHD 환자들의 인지기능에 대한 메칠페니데이트의 작용을 보고한 96개의 문헌들에 대해 메타분석을 시행하였다. 그 결과, 계획과 인지적 유연성(cognitive flexibility)에 대한 전체 연구들 7개 중 5개(71.4%), 억제성 조절(inhibitory control) 및 반응억제에 대한 전체 연구들 33개 중 23개(69.7%), 작업기억 및 주의 분할(divided attention)에 대한 전체 연구 8개 중 4개(50%)에서 메칠페니데이트가 각각의 실행기능을 호전시키는데 효과적이었다고 제시하였다. 세부적인 실행기능의 영역들에서 차이가 있을 수는 있으나, 위의 메타분석은 ADHD 환자들에서 메칠페니데이트가 실행기능들의 일부 영역들을 호전시키는데 확연한 효과를 나타낸다는 것을 보여주고 있다.

3. 메칠페니데이트가 정상인의 인지기능에 미치는 영향

앞서 살펴본 대로, 메칠페니데이트는 ADHD 환자들에서 각

중 실행기능을 호전시키는데 효능이 있는 것으로 여겨진다. 그렇다면 별다른 정신의학적 이상이 없는 건강한 성인에서 메칠페니데이트를 복용하면 과연 어떤 효과가 나타날까? 현재까지 정상인을 대상으로 메칠페니데이트의 인지기능에 대한 효과를 탐색한 연구는 ADHD 환자들을 대상으로 한 연구들에 비하여 매우 드물기 때문에, 그 효과를 확정적으로 언급하기 어려운 부분이 있다. 더욱이 1990년대 이전에 이루어진 초기 연구들은 인지기능검사의 난이도를 조절하는데 실패했거나, 주로 주의집중력 및 각성을 평가하는데 주안점을 두어 결과 해석에 많은 제한점이 있었다. 반면 1990년대 이후의 연구들은 보다 정교한 연구 설계와 다양한 영역과 종류의 인지기능검사를 통하여 메칠페니데이트의 효과를 더욱 변별력 있게 파악하고자 하였다. 뇌영상 및 도파민 농도 등을 측정하여 인지기능이 호전되는 기전을 동시에 규명하고자 한 것도 주목할 만한 부분이다. 이러한 상황을 고려하여 본 중설에서는 일단 1970-1980년대에 시행된 연구들에 대해서는 포괄적으로 주요 결과 및 제한점을 다루고, 1990년대부터 이루어진 연구들에 대해서는 개별적인 연구들이 지니는 임상적 의미에 대해 고찰해보기로 하였다(Table 1).

1993년 Koelega¹⁸⁾가 보고한 중설에 따르면, 1970-1980년대 시행된 정상인에서 메칠페니데이트가 인지기능에 끼치는 영향을 연구한 논문들은 총 4개가 있었다. 가장 먼저 Hink 등¹⁹⁾의 연구에서는 정상인에서 메칠페니데이트를 복용하고 선택적 주의력이 호전되었는지를 알아보는 검사를 하였는데, 위약과 아무런 차이를 보이지 않았다. 두 번째로 보고된 Coons 등²⁰⁾의 연구에서는 처음에 연속수행검사(continuous performance test)를 시행하였으며, 역시 메칠페니데이트는 위약에 비하여 아무런 효능을 보이지 않았다. 그러자 저자들은 난이도를 어렵게 하여 CPT-double이라는, 당시 사용되는 연속수행검사 중 가장 어려운 유형을 적용하였으며, 이 때에는 메칠페니데이트를 복용하였을 때 위약에 비하여 더 낮은 누락오류를 보였다. 세 번째로 보고된 Aman 등²¹⁾의 연구 역시 연속수행검사를 시행하였으며, 메칠페니데이트는 위약에 비하여 누락오류 빈도의 차이는 없었으나 오반응 비율이 유의하게 낮았다. 이 연구에서는 메칠페니데이트 및 위약 모두 전체적으로 누락오류가 매우 낮게 나타났다. Strauss 등²²⁾이 보고한 네 번째 연구에서는 메칠페니데이트가 위약에 비해서 누락오류 및 반응시간을 모두 유의하게 개선시키는 것으로 보고되었다. 이 연구에서 역시 Coons 등²⁰⁾의 두 번째 연구와 마찬가지로 CPT-double을 선택하여 시행하였다고 되어 있다. 이렇게 총 4개의 초기 연구들에서 메칠페니데이트가 정상인의 인지기능에 끼치는 영향은 일관되지 못한 결과를 보였으며, 그 주된 원인은 천장효과(ceiling effect), 즉, 검사가 너무 쉬워 변별력

Table 1. Summary of cognitive task results of methylphenidate on healthy adults

	Number (M/F)	Age* (years)	Body weight (kg)	MPH (mg)	Comparisons	Tests	Results
Before 1990s							
Hink et al ¹⁹⁾	12/0	19-28	66-77	10	MPH, placebo secobarbital	Target detection task	No drug effects on cognitive performance
Coons et al ²⁰⁾	1st	23.8 (2.85)	59.4-87.1	20, 0.28mg/kg	MPH, placebo	CPT-X	No drug effects on cognitive performance
	2nd	19.68 (2.72)	51.2-74.2	20, 0.3mg/kg	MPH, placebo	CPT-X CPT-Double	No drug effects on cognitive performance Reduction of omission errors in MPH
Aman et al ²⁰⁾	5/7	22-43	NA	0.3mg/kg	MPH, placebo	CPT	Reduction of omission errors in MPH
Strauss et al ²¹⁾	22/0	19.23 (0.87)	69.22 (6.03)	20, 0.29mg/kg	MPH, placebo	CPT-Double	Reduction of omission errors and response time in MPH
	After 1990s						
Elliott et al ²²⁾	28/0	21.25 (1.84)	NA	20, 40	MPH 20mg MPH 40mg Placebo	CANTAB battery	When MPH was taken on the first session : Improvement of spatial memory and planning in MPH When MPH was taken on the second session : Performance accuracy was impaired, response latencies were decreased
Mehta et al ²³⁾	10/0	34.8 (3.40)	NA	40	MPH, placebo	CANTAB battery, spatial working memory task	Improvement of spatial memory in MPH
Volkow et al ²⁴⁾	12/11	32 (7)	NA	20	MPH, placebo	Numerical calculation	No drug effects on cognitive performance
Tomasi et al ²⁵⁾	16/0	33 (3)	NA	20	MPH	Working memory, visual attention task	Reduction of reaction time during working memory task in MPH

* : Age (years) was presented as range or mean (SD). MPH : methylphenidate, CANTAB : the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CPT : continuous performance test, NA : not assessable

이 상실되었기 때문에 메칠페니데이트와 위약을 각기 복용한 후 나타날 수 있었던 인지기능의 차이를 확인하지 못했을 가능성이 있다는 것이다. Coons 등²⁰⁾의 연구에서 첫 번째 시도에서 아무런 차이가 나타나지 않다가, 문제를 어렵게 해서 시행한 두 번째 시도에서 메칠페니데이트군에서 누락오류가 유의하게 호전된 것이 그 근거가 될 수 있다. 또한 전체적으로 누락오류가 매우 높았던 Aman 등²¹⁾의 연구에서는 메칠페니데이트와 위약을 복용하였을 때의 인지기능검사 결과에 차이가 없었지만, 난이도가 높은 인지기능검사를 사용한 Strauss 등²²⁾의 연구에서는 두 군 사이의 누락오류의 차이가 유의하게 나타난 것 역시 이러한 천장효과에 의한 것으로 볼 수 있다. 따라서 초기의 연구들만을 가지고 정상인에서는 메칠페니데이트를 복용하여도 인지기능 개선효과를 얻을 수 없다고 성급히 결론내릴 수 없었으며, 그 이후 더욱 정교하고 복합적으로 설계된 연구들이 이루어지게 된다.

1990년대부터 시행된 일련의 연구들은 이전 연구들에서 공통적으로 제기되었던 천장효과 등의 제한점에서 벗어나 상당히 일관된 결과들을 제시하였다. 먼저 Elliott 등²³⁾은 정상인에서 메칠페니데이트가 주의집중력, 공간작업기억, 계획, 언어유창성 등에 끼치는 영향을 알아보았다. 총 28명의 정상 성인 남성을 대상으로 하였고, 평균 연령은 21.5세였다. 위약과 메칠페니데이트를 복용하였을 때의 인지기능을 각각 별도로 측정하였으며, 메칠페니데이트를 복용할 때에는 각각 20mg와 40mg 복용군으로 분리하였다. 메칠페니데이트를 복용하였을 때 위약을 복용하였을 때보다 공간 작업기억 및 계획성이 유의하게 향상된 반면, 주의집중력과 언어유창성에는 차이가 없었다. 메칠페니데이트의 용량에 따른 인지기능의 차이는 나타나지 않았다. 이 연구에서 흥미로운 점은, 메칠페니데이트를 복용한 후 과제를 첫 번째로 수행할 때에는 인지기능 개선 효과가 두드러졌지만, 이미 완수했던 과제를 다시 두 번째로 수행할 때에는 반응 속도는 단축된 반면 정확도는 더 떨어졌다는 것이다. 이 결과에 대해 Elliott 등²³⁾은 메칠페니데이트가 새로운 과제를 수행할 때에는 실질적인 인지기능 개선 효과를 보이지만, 익숙한 과제를 수행해야 하는 상황에서는 오히려 충동성이 더 높아질 수 있음을 시사하는 것으로 해석하였다. 이렇듯 피험자가 과제를 수행하는 상황에 따라 메칠페니데이트의 효과가 다르게 나타나는 것은 이 후의 연구들에서도 주된 논거가 되기 시작하였다.

Mehta 등²⁴⁾은 평균 연령 34.8세의 정상 성인 남성 10명을 대상으로 메칠페니데이트가 공간작업기억 및 뇌혈류에 미치는 영향을 보고하였다. 참가자들은 2주 간격을 두고 각각 메칠페니데이트 40mg와 위약을 복용한 뒤 주어진 과제를 수행하였다. 그 결과 메칠페니데이트는 공간작업기억을 유의하

게 향상시키는 것으로 나타났다. 한가지 흥미로운 부분은, 메칠페니데이트에 의한 공간작업기억의 호전이 배외측 전전두엽피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 및 후두정엽피질(posterior parietal cortex, PPC) 부위의 뇌혈류량 감소와 관련이 있었다는 것이다. 메칠페니데이트를 복용하기 전에 비하여 메칠페니데이트를 복용한 이후 특정 과제를 수행할 때 뇌혈류가 감소하는 것은 인지기능을 효율적으로 발휘하는 것과 관련되는 것으로 해석될 수 있는데, 이 연구는 정상인에서 메칠페니데이트로 인한 실행기능 호전의 신경해부학적 근거를 제시했다는 점에서 그 의의가 있다.

Volkow 등²⁵⁾은 평균 연령 35세의 건강한 성인 16명을 대상으로 메칠페니데이트 20mg을 복용한 전후의 뇌에서 분비되는 도파민을 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET)으로 측정하였다. 인지기능은 계산능력(mathematical ability)으로 평가하였고, 인지기능과 상관없는 중립적인 자극을 중간에 넣어서, 메칠페니데이트 복용 및 도파민의 분비량 변화가 계산능력과 같은 인지적 노력이 필요한 과제에만 관련이 있는지 여부도 함께 평가하였다. 그 결과 중립적인 자극이 주어졌을 때에는 메칠페니데이트를 복용하여도 도파민 분비량이 변하지 않았으나, 계산 과제가 주어진 상황에서는 메칠페니데이트를 복용하였을 때 위약에 비하여 유의하게 세포외(extracellular) 도파민 분비량이 증가하였다. 또한 참가자들은 메칠페니데이트를 복용하고 계산과제를 풀어야 하는 상황에서 자신들이 수행하는 과제를 더욱 신나고(exciting), 재미있고(interesting), 의욕적이고(motivating), 덜 지루하다고(less tiresome) 보고하였다. 그러나, 앞에서 언급된 도파민 분비량 변화와 마찬가지로, 중립적인 자극이 제시되었을 때에는 메칠페니데이트가 투여되어도 위약에 비하여 자신들이 수행하는 과제에 대한 태도에 유의한 차이가 없었다. 이 연구는 결국 메칠페니데이트가 인지능력을 동기 및 보상 등과 관련되어 특정 자극이나 과제를 수행해야 하는 상황에서 도파민 작용을 활성화시킴으로써 인지기능을 개선시킨다는 것을 보여주는 것이라 할 수 있겠다. 이는 앞서 Elliott 등²³⁾과 Mehta 등²⁴⁾이 보고한 연구 결과 및 논지와 비슷한 맥락으로 파악될 수 있다.

마지막으로 Tomasi 등²⁶⁾은 총 32명의 정상 성인 남성들을 대상으로 연구를 시행하였다. 이 중 16명은 메칠페니데이트 20mg을 복용하고 다른 16명은 위약을 복용하게 한 뒤 뇌 기능성 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)을 촬영하여 시각 주의력 및 작업기억과제를 수행하는 동안 활성화되는 뇌의 부위를 평가하였다. 그 결과 메칠페니데이트를 복용하고 시각주의력 혹은 언어작업기억과제를 수행하고 있는 동안에는 dorsal attention network(DAN) 영

역이 활성화되고, 동시에 default mode network(DMN) 영역이 비활성화되는 것을 보고하였다. 인지기능검사에서 메칠페니데이트를 복용한 군은 위약을 복용한 군에 비하여 작업기억과제를 수행하는 동안 더 빠른 반응시간을 보였으며, 정확도에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다. DAN과 DMN은 기존의 좌뇌와 우뇌의 구분과 달리, 뇌를 등측(dorsal)과 배측(ventral)으로 구분한 것이다. DAN 영역에는 뇌의 외측 구조들이 속해 있는데, 대표적으로 전두안구영역(frontal eye fields), 상두정엽(superior parietal lobe) 등이 있으며 주로 외부에서 주어지는 자극에 주의를 기울이고 반응하는 역할을 한다.²⁷⁾ DMN 영역에 속하는 구조물로는 후측 대상회(posterior cingulate), 배측 전전두엽 피질(ventral prefrontal cortex), 각회(angular gyrus) 등이 있으며, 주로 명상이나 휴식 상태에 활성화되면서 내면적인 의식 상태를 관리한다.²⁸⁾ 따라서 메칠페니데이트가 작업기억과제를 수행하고 있는 동안 DAN이 활성화되고 DMN이 비활성화된다는 것은 그만큼 외부적인 자극에 더욱 쉽게 주의를 기울이고 집중할 수 있도록 해준다고 해석할 수 있다. 이 연구에서 역시 앞의 연구들과 마찬가지로 메칠페니데이트를 복용하였더라도 시각 및 언어작업기억과제를 수행하고 있는 동안에만 DAN 활성화 및 DMN 비활성화가 나타나, 메칠페니데이트는 어디까지나 외부 자극이 주어지고 인지기능의 활용이 요구되는 상황에서만 인지기능 개선 효과를 나타낸다는 것이 입증되었다.

지금까지 살펴본 바와 같이, 1970-1980년대 연구 결과들과 달리 1990년대부터 이루어진 연구 결과들은 비교적 일관되게 정상 성인 남성에서 메칠페니데이트가 위약에 비해 공간작업기억, 계획성, 계산능력 등 여러 인지영역들에서 유의한 개선 효과가 있다는 것을 보여주고 있다. 이렇게 1990년대부터 시행된 연구들에서 메칠페니데이트의 효능이 일관되게 나타난 이유로 다음과 같은 부분들을 고려할 수 있다. 첫째, 인지기능평가 도구를 비롯한 연구 설계 자체가 정교화되었다. 앞서 언급한 것처럼 1970-1980년대 연구들에서는 인지기능을 평가하는 검사가 지나치게 쉬워 천장효과가 나타나 메칠페니데이트가 기여하는 효과가 검사 결과에 반영되지 못한 경우가 있었다. 또한 대부분의 인지기능검사가 각성 활동의 변화를 측정하는데 초점이 맞춰져 실행기능에 대한 정교한 연구는 어려웠다. 둘째, 메칠페니데이트를 복용하고 인지기능검사를 수행하는 상황이 달랐다. Elliott 등²³⁾은 인지기능검사를 처음 수행할 때와 두 번째로 다시 수행할 때로 나누어 분석함으로써, methylphenidate가 작용하는 기전을 검사 자체뿐만 아니라 대상자가 검사를 수행하는 상황 및 맥락과도 함께 연관지었다. Volkow 등²⁵⁾ 역시 참가자들에게 주어지는 자극의 유형에 따라 메칠페니데이트의 효과가 다르게 나타났다고 보

고하였다. 이렇게 1990년대 이후의 연구들은 설계 과정에서부터 혼란변수를 최소화하고 메칠페니데이트가 인지기능을 개선시킬 수 있는 여러 상황들을 염두에 두고 시행되어, 정상인에서 메칠페니데이트가 비교적 일관되게 인지기능을 개선시킬 수 있다는 결과를 제시할 수 있었다.

4. 정상인에서 메칠페니데이트의 사용에 대한 임상적 고려

지금까지 논의한 연구 결과들을 고려해보면, 메칠페니데이트는 정상인에서 인지적 노력이 필요한 상황에 국한하여 위약에 비해 건강한 성인 남성들의 여러 인지기능들을 유의하게 향상시킨다는 것을 알 수 있다. 그렇다고 해서 메칠페니데이트를 복용하기만 하면, 혹은 많이 복용하면 복용할수록 인지기능이 더 개선된다는 것은 아니다. 우선 우리는 이 연구들에서 사용된 메칠페니데이트의 용량에 대해서 고려해야 한다. 정상인을 대상으로 한 연구들을 모두 20-40mg 범위 내의 메칠페니데이트를 투여하였다. 건강한 성인이 그 이상의 메칠페니데이트를 복용한 연구는 없었다. 인지기능과 도파민의 관계가 선형방정식이 아니라 거꾸로 된 U 모형(∩)에 따른다는 사실을 고려한다면,²⁹⁾ 정상인이 적정 수준 이상으로 메칠페니데이트를 복용한다면 오히려 인지적 효율성이 더욱 떨어지는 경험을 하게 될 수도 있다. 인지기능을 증진시키기 위해 과도한 용량을 복용하였다가 오히려 복용하지 않는 것보다 더 못 한 결과를 얻을 수도 있는 것이다. 또한, 정상인의 경우, 윤리적인 제한점으로 인하여 ADHD 환자에서처럼 장기간 메칠페니데이트를 투여한 후 그 효과에 대해 안정성이 확보된 것이 아니라는 점도 중요하게 고려해야 할 부분이다. 메칠페니데이트는 여러 정신계통의 부작용들을 유발할 수 있으며, 이는 ADHD 환자들에서도 흔히 보고되고 있다. 미국 식품의약안전청(U.S. Food and Drug Administration, FDA)은 2000년 1월 1일부터 2005년 6월 30일까지 접수된 정신자극제들의 시판 후 이상반응 조사결과를 요약하여 보고서로 발표한 바 있다.³⁰⁾ 이 보고서에 따르면 모든 정신자극제를 복용하였을 때 정신적인 이상반응이 나타날 수 있으며, 메칠페니데이트도 예외는 아니었다. ADHD 환자들에서 Metadate[®]와 Concerta[®] 상품명으로 시판된 메칠페니데이트를 복용한 뒤 보고된 정신계통의 주요 부작용들의 빈도는 조증 및 정신병 199건, 공격성 261건, 자살징후는 130건 등이었다. 이러한 정신계통의 이상반응 사례들의 총 48%가 메칠페니데이트를 중단한 뒤 곧바로 호전되었는데, 이는 그만큼 이러한 이상반응들이 메칠페니데이트와 관련성이 높음을 의미하는 것이다. 메칠페니데이트는 cocaine 등의 다른 정신자극제들에 비하여 오남용의 위험성이 상대적으로 적다는 연구 결과들이 제시되고 있으나,³¹⁾ FDA의 시판후 이상반응 조사결과만 봐도

여전히 그 위험성에 대해 간과할 수는 없다.

최근 여러 약물연구들을 통해 ADHD 환자들이 메칠페니데이트를 치료 목적으로 지속적으로 복용한다고 해서 사춘기 및 성인기에 물질남용 등의 부작용이 유의하게 증가하지는 않으며,^{32,33)} 오히려 증상이 심한 환자들에서는 고용량의 메칠페니데이트가 위약 대비 부작용 빈도에서 유의한 차이 없이 효과적으로 증상을 조절할 수 있다는 결과들이 입증되고 있다.³⁴⁾ 반면에 정상인에서의 정신자극제의 부작용 및 오남용에 대한 추적 관찰 연구들은 매우 부족한 실정이며, ADHD 환자들에서의 정신자극제들의 부작용 및 오남용 사례를 고려했을 때 처방과 복용에 있어서 매우 신중하게 접근해야 한다는 것을 알 수 있다.

5. 인지기능 개선제 사용과 관련된 의료윤리 논쟁

지금까지 살펴본 바와 같이 메칠페니데이트는 ADHD 환자들이 복용하였을 때에도 상당한 부작용이 나타날 수 있으며, 정상인에서의 장기적이고 반복적인 복용에 따른 효과 및 안정성에 대한 평가는 거의 진행된 바가 없다. 따라서 정신건강전문가의 입장에서 볼 때 메칠페니데이트를 인지기능 개선이나 학습증진 목적으로 처방하는 것은 매우 시기상조인 것으로 여겨진다. 그러나 우리나라뿐만 아니라 전세계적인 현실은 그렇지 않다. 미국의 경우 우리나라의 고등학교 3학년 나이에 해당하는 12학년 학생들에서 메칠페니데이트를 의학적 처방에 따르지 않고 임의로 복용하고 있는 비율은 2001-2005년 사이에 4-5%를 꾸준히 유지하고 있었다.³⁵⁾ 2004년 미국 대학생들 10904명을 대상으로 자가 보고를 시행한 연구 결과에서는, 메칠페니데이트와 같이 의학적 상태에 따라 의사의 처방을 받아 복용해야 하는 정신자극제 약물들을 학습증진 등의 개인적인 목적으로 사용하는 비율이 평균 6.9%에 달하는 것으로 보고되었다.³⁶⁾ 이 연구에서 조사된 일부 대학교에서는 무려 25%의 대학생들이 지난 1년 동안 이러한 약물들을 임의로 구입하여 복용한 적이 있는 것으로 나타났다.

외국에서는 이렇듯 광범위하게 정신자극제들이 오남용되면서 과연 이들 약물들을 어느 범위로 제한할 것인지, 혹은 제한하는 것 자체가 옳은 것인지에 대한 논의가 본격적으로 진행되고 있다. 인지기능 개선은 구체적으로 학습 및 업무효율성 증진이라는 성과로 나타날 수 있는데, 이런 경우 “과연 ADHD와 같은 뚜렷한 정신질환이 없는 상태에서 굳이 정신자극제를 복용하면서까지 인지기능을 개선시켜야 하는지, 그리고 이 과정에 정신과 전문의와 같은 의료전문가가 치료적으로 개입하는 것이 타당한 것인지?”에 대한 물음이 뒤따른다. 언뜻 보면 메칠페니데이트와 같이 정신계통에 작용하면서 의존성 문제로 흔히 생길 수 있는 정신자극제를 엄격히 규제하는 것이

당연하다고 여겨질 수 있다. 그러나 관점을 조금 달리해서 이런 물음을 던져볼 수도 있다. “과연 뚜렷한 신체기관 및 기능의 장애가 없는 상태에서, 단지 더 나은 외모를 위해서 잠재적 사망의 위험성을 고려해야 하는 침습적인 성형외과적 시술을 받아도 되는 것인가?” 하는 것이다. 대부분의 사람들은 두 번째 질문에 그렇다고 대답을 할 것이다. 이미 세계적으로 의료 전문가들이 ‘단지 더 나은 외모를 위해서’ 이러한 침습적이고 위험부담이 높은 의료행위를 시행하고 있기 때문이다. 그렇다면 과연 메칠페니데이트를 복용함으로써 예상되는 잠재적 부작용과, 성형수술을 하게 될 때 예상되는 잠재적 부작용 사이에는 얼마나 큰 차이가 있는 것일까? 과연 더 나은 외모를 위한 수술은 윤리적으로 허용될 수 있고, 더 나은 인지기능을 위한 약물은 허용될 수 없는 것인가? 드물기는 하지만 피부 및 성형외과적 수술을 받는 과정에서 회복할 수 없는 비가역적인 외형상의 문제가 야기되기도 하고 실제 사망에 이르는 경우도 있음을 고려한다면, 과연 메칠페니데이트 자체가 정상적인 범위의 인지기능을 지니고 있는 사람들에서 복용이 무조건 금지되어야 할 정도로 ‘상대적으로’ 심한 부작용을 지니고 있다고 확실하기에는 어려울 것이다. ADHD라는 특정 정신질환으로 진단받을 정도는 아니지만 주의력과 행동억제능력 등이 많이 부족해서 항상 학업성적이 낮은 학생이 있다면, 그 학생은 자신의 학업부진을 어떻게든 비약물학적인 방법에 의해서만 극복해야만 하는 것일까? 이 학생의 경우 메칠페니데이트와 같은 정신자극제들을 ‘허가 초과 약물 처방(off-label use)’로 처방받아 복용하면 안되는 것인가? Farah 등³⁷⁾은 이 문제를 본격적으로 거론하며 교육, 의학, 정치 각계의 의견을 수렴할 수 있는 사회적 합의를 통하여 현실에 맞는 정신자극제 윤리지침을 만들어야 할 필요성을 역설한 바 있다. 또한 최근에 Greely 등³⁸⁾은 여기서 한 발 더 나아가, ADHD와 같은 특정 정신질환이 없는 사람들에게도 메칠페니데이트와 같은 정신자극제들을 처방할 수 있는 구체적인 기준을 마련해야 한다고 주장하였다. 이들은 정신자극제 중에서도 heroine과 같은 마약들은 확실히 위험한 물질인데 반해 caffeine 등과 같이 일상생활에서 식품으로 쉽게 접할 수 있는 물질도 있음을 상기시키며, 메칠페니데이트와 같이 의학적 용도로 사용되고 있는 정신자극제들을 더 나은 인지기능을 위한 용도로 사용될 수 있도록 실천적인 움직임에 들어가야 함을 역설하였다.

현재까지 보고된 정상인에서의 메칠페니데이트 연구 결과들의 임상적 의미를 헤아려 볼 때, 메칠페니데이트의 정상인에서의 인지기능 향상 효과에 대한 일부 연구들이 존재하나, 현재로서는 이 약제를 정상인에서 인지기능 개선의 목적으로 사용하도록 허용할 정도로 충분한 근거가 있다고 보기는 어렵다. 즉, 정상인에서의 효과와 안전성에 대한 충분한 근거가

확립되어 있지 않고, 위험-이득 비율 측면에서 그 효과가 안전성을 초과한다는 근거가 불명확한 것이다. 메칠페니데이트가 의학적인 효과가 있지만 오남용의 위험성이 큰 schedule II 계열의 약물로 분류된 것도 바로 이 때문이라고 할 수 있다. 미국 마약단속반(Drug Enforcement Agency, DEA)에서는 메칠페니데이트의 오남용 위험성이 같은 schedule II로 분류되어 있는 amphetamine이나 cocaine 등과 비슷하다고 언급하며, 메칠페니데이트를 신중하게 사용해야 한다는 입장을 지지하고 있다.³⁹⁾ 따라서 아직까지는 정상인에서 인지기능 개선을 위한 목적으로 메칠페니데이트를 사용하지 않는 보수적인 자세를 유지하는 것이 바람직하며, 이는 결코 대안이 될 수 없다. 그러나 서구에서 메칠페니데이트가 정상인에 끼치는 효능 및 그 사용에 대한 활발한 논의가 이루어지고 있는 것과는 달리, 우리나라에서는 아직까지 이 부분에 대한 고민이나 체계적인 연구가 없다. 기본적으로 초, 중, 고등학교, 그리고 대학교에서 학생들이 정신자극제를 학습증진 목적으로 사용하는 비율이 어느 정도인지에 대한 역학조사조차 이루어지지 않은 상태이다. 학습증진에 대한 관심과 교육열이 높은 우리나라 소아청소년들에서의 음성적인 메칠페니데이트 오남용 비율에 대한 역학조사는, 실제 현실을 있는 그대로 반영할 수 있다는 측면에서 매우 시급하면서도 의미 있는 일이 될 수 있을 것이다.

결론

정상인에서 인지기능 개선 목적으로 메칠페니데이트를 복용하는 문제는 우리나라를 포함한 많은 나라들에서 교육, 사회, 의료전문가들의 관심과 논의를 필요로 하는 사안이다. 이는 그만큼 인지기능을 개선시키고자 하는 개인적 욕구와 사회적 요구가 크다는 것을 의미하는 것이기도 하다. 당장 효과-위험성 측면에서 메칠페니데이트를 이러한 목적으로 사용하는 것이 제한되는 상황에서, 어려움을 겪고 있는 개인에게 도움을 주고 비용 대비 더 많은 효율성을 추구하고자 하는 사회적 요구 모두를 충족시킬 수 있는 대안이 필요하다.

그렇다면 현실적에서는 과연 어떤 대안이 가능할 수 있을까? 1990년대 이후부터 이루어진 메칠페니데이트와 정상인의 인지기능 개선 연구들은 특히 소아청소년들의 학습증진과 관련하여 중요한 함의를 지니고 있다. 1997년 Elliott 등²³⁾의 연구에서부터 2011년 Tomasi 등²⁶⁾의 연구에 이르기까지 일련의 결과들이 일관되게 제시하고 있는 부분은 메칠페니데이트가 인지기능을 개선시키는 효과가 존재하지만, 중립적인 상황에서 그 자체로 나타나는 것이 아니라 인지적 과제를 수행하는 특정한 상황과 맥락에 따라 나타난다는 것이다. 이는 곧 메칠

페니데이트로 인한 인지기능 증진 효과가 뇌 내의 보상기전의 조절을 통해서 이루어지고 있을 가능성이 높다는 것을 의미하는 것이기도 하다. 이를 바탕으로 한걸음 더 나아가 생각해 보면, 결국 본인이 인지적 과제를 수행하고자 하는 적극적인 자세와 동기부여, 그리고 그에 대한 충분한 흥미와 관심을 가지고 있으면 실제 인지적 과제를 더 훌륭하게 수행할 수 있다는 것을 유추해볼 수 있다. 그렇다면 이는 메칠페니데이트와 같은 약물에 의해서만 가능한 것이 아니며, 또한 그럴 필요도 없을 것이다. 그보다는 학습 당사자의 내적인 동기부여와 흥미유발로도 얼마든지 학습증진 및 업무효율성을 직접적으로 증진시킬 수 있을 것이며, 바로 이 부분을 진로사 부모들에게 적극적으로 알리고 도움을 주는 것이 바람직하며, 또한 대중적으로도 이러한 사실을 널리 알려져서 메칠페니데이트 오남용 문제를 사전에 예방하는 한가지 방법이 될 수 있다는 점을 강조하고자 한다. 아울러 실제 비약물학적 방법으로 보상 및 동기를 강화시켰을 때 어느 정도로 유의하게 인지기능 수행능력이 개선되는지에 대한 체계적인 연구를 진행한다면, 실제 교육 현장에서 그 결과를 받아들이고 적용하는데 상당한 기여를 할 수 있을 것이다.

마지막으로 한 가지 빼놓지 말아야 하는 점은 우리나라에서 일반인의 메칠페니데이트의 오남용에 대한 충분한 근거가 없는 상태에서 단편적인 언론 보도나 추측으로 대중에게 혼란을 야기하거나 불안을 초래하는 것을 자제해야 한다는 것이다. 이는 특히 약물치료를 받아야 하는 수많은 ADHD 소아나 청소년, 그리고 그 부모들에게 불필요한 불안과 혼란을 야기시킨다는 점에서 각별히 조심해야 하겠다.

중심 단어: 메칠페니데이트 · 정신자극제 · 학습 · 인지기능.

References

- 1) Ramos-Quiroga JA, Corominas M, Castells X, Bosch R, Casas M. OROS methylphenidate for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1121-1131.
- 2) Godfrey J. Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. *J Psychopharmacol* 2009;23:194-205.
- 3) McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:351-356.
- 4) Choi EM. 'Smart drug?' Caution on abuse and misuse of ADHD medication. *Money Today* 2011 Nov 1. Available from <http://news.mt.co.kr/mtview.php?no=2011110110544791407&type=1>
- 5) Welsh MC, Pennington BF. Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Dev Neuropsychol* 1988;4:199-230.
- 6) Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999;283:1657-1661.
- 7) Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and exec-

- utive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
- 8) **Castellanos FX, Tannock R.** Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:617-628.
 - 9) **Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF.** Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005;57:1336-1346.
 - 10) **Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al.** Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA* 2009;302:1084-1091.
 - 11) **Johansen EB, Killeen PR, Russell VA, Tripp G, Wickens JR, Tannock R, et al.** Origins of altered reinforcement effects in ADHD. *Behav Brain Funct* 2009;5:7.
 - 12) **Kobel M, Bechtel N, Weber P, Specht K, Klarhöfer M, Scheffler K, et al.** Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:516-523.
 - 13) **Kemner C, Jonkman LM, Kenemans JL, Böcker KB, Verbaten MN, Van Engeland H.** Sources of auditory selective attention and the effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:776-778.
 - 14) **Lufi D, Parish-Plass J, Gai E.** The effect of methylphenidate on the cognitive and personality functioning of ADHD children. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1997;34:200-209.
 - 15) **Konrad K, Gunther T, Hanisch C, Herpertz-Dahlmann B.** Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:191-198.
 - 16) **Kühle HJ, Kinkelbur J, Andes K, Heidorn FM, Zeyer S, Rautzenberg P, et al.** Self-regulation of visual attention and facial expression of emotions in ADHD children. *J Atten Disord* 2007;10:350-358.
 - 17) **Pietrzak RH, Mollica CM, Maruff P, Snyder PJ.** Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1225-1245.
 - 18) **Koelega HS.** Stimulant drugs and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111:1-16.
 - 19) **Hink RF, Fenton WH Jr, Tinklenberg JR, Pfefferbaum A, Kopell BS.** Vigilance and human attention under conditions of methylphenidate and secobarbital intoxication: an assessment using brain potentials. *Psychophysiology* 1978;15:116-125.
 - 20) **Coons HW, Peloquin LJ, Klorman R, Bauer LO, Ryan RM, Perlmutter RA, et al.** Effect of methylphenidate on young adult's vigilance and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;51:373-387.
 - 21) **Aman MG, Vamos M, Werry JS.** Effects of methylphenidate in normal adults with reference to drug action in hyperactivity. *Aust N Z J Psychiatry* 1984;18:86-88.
 - 22) **Strauss J, Lewis JL, Klorman R, Peloquin LJ, Perlmutter RA, Salzmann LF.** Effects of methylphenidate on young adults' performance and event-related potentials in a vigilance and a paired-associates learning test. *Psychophysiology* 1984;21:609-621.
 - 23) **Elliott R, Sahakian BJ, Matthews K, Bannerjea A, Rimmer J, Robbins TW.** Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;131:196-206.
 - 24) **Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW.** Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci* 2000;20:RC65.
 - 25) **Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, et al.** Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry* 2004;161:1173-1180.
 - 26) **Tomasi D, Volkow ND, Wang GJ, Wang R, Telang F, Caparelli EC, et al.** Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls. *Neuroimage* 2011;54:3101-3110.
 - 27) **Ozaki TJ.** Frontal-to-parietal top-down causal streams along the dorsal attention network exclusively mediate voluntary orienting of attention. *PLoS One* 2011;6:e20079.
 - 28) **Tomasi D, Volkow ND.** Aging and functional brain networks. *Mol Psychiatry* 2012;17:471, 549-558.
 - 29) **Arnsten AF.** Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:410-422.
 - 30) **U.S. Food and Drug Administration.** Psychiatric Adverse Events Associated with Drug Treatment of ADHD: Review of Postmarketing Safety Data. Maryland: U.S. Food and Drug Administration;2006.
 - 31) **Kollins SH.** Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 11:14-18.
 - 32) **Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton JL 3rd, Roizen ER, Howell KH, et al.** Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008;165:604-609.
 - 33) **Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Macpherson HA, Faraone SV.** Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2008;165:597-603.
 - 34) **Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, et al.** Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:82-90.
 - 35) **Friedman RA.** The changing face of teenage drug abuse--the trend toward prescription drugs. *N Engl J Med* 2006;354:1448-1450.
 - 36) **McCabe SE, Knight JR, Teter CJ, Wechsler H.** Non-medical use of prescription stimulants among US college students: prevalence and correlates from a national survey. *Addiction* 2005;100:96-106.
 - 37) **Farah MJ, Illes J, Cook-Deegan R, Gardner H, Kandel E, King P, et al.** Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nat Rev Neurosci* 2004;5:421-425.
 - 38) **Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, Gazzaniga M, Campbell P, et al.** Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature* 2008;456:702-705.
 - 39) **Sannerud C, Feussner G.** Is Ritalin an abused drug? Does it meet the criteria of a Schedule II substance? In: Greenhill LL, Osman BB, editors. *Ritalin, theory and practice*. 2nd ed. New Rochelle, NY: Mary Ann Liebert;2000. p.27-44.