



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학석사 학위논문

메스암페타민 의존 환자에서 소뇌
회질의 밀도 이상: **SUIT**를 이용한
복셀기반 형태분석

2012년 8월

서울대학교 대학원

뇌과학 협동과정

원 순 영

메스암페타민 의존 환자에서 소뇌
회질의 밀도 이상: **SUIT**를 이용한
복셀기반 형태분석

지도 교수 류 인 균

이 논문을 이학석사 학위논문으로 제출함

2012년 8월

서울대학교 대학원

뇌과학 협동과정

원 순 영

원순영의 석사학위논문을 인준함

2012년 6월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

배경과 목적: 메스암페타민 남용 및 의존으로 대뇌에 심각한 구조적, 기능적 이상을 야기할 수 있다는 사실이 수많은 연구를 통해 지속적으로 보고되어 왔다. 소뇌의 중요한 역할에 대한 다양한 연구와 더불어 중독 장애와의 관련성에 대한 관심이 증대되고 있지만, 메스암페타민이 소뇌에 미치는 영향에 대한 구조적 연구는 많이 부족한 것으로 보인다. 따라서 본 연구에서는 메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군을 비교하여 소뇌 회질 밀도에 변화가 있는지 확인하고, 성별에 따른 차이가 있는지 조사하였다. 나아가 메스암페타민 의존 환자의 정서 조절 및 인지 기능 장애와 소뇌의 구조적 이상이 서로 관련될 수 있는지 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법: 31 명의 메스암페타민 의존 환자군과 31 명의 정상 대조군을 대상으로 고해상도의 뇌자기공명영상을 촬영하고 3 차원 T1 강조 영상을 획득하였다. 소뇌의 회질 밀도는 SUIT (Spatially Unbiased Infratentorial Template)를 이용한 복셀기반 형태분석법 (voxel-based morphometry)으로 측정된 뒤 두 군 간 차이를 비교 분석하였다.

결과: 소뇌 회질의 경우 메스암페타민 의존 환자군이 정상 대조군에 비해 양측 소뇌 후엽의 VIIB, VIIIA, VIIIB, CrusII 영역에서 유의하게 밀도가 낮은 것을 볼 수 있었다 (좌측: z score = 5.03, FDR-corrected p = 0.003, 우측: z score = 4.84, FDR-corrected p = 0.005). 또한

성별을 고려하였을 때 좌측 소뇌 후엽에서 남성 정상 대조군에 비교한 남성 메스암페타민 의존 환자군의 회질 밀도 감소가 여성 메스암페타민 의존 환자군과 여성 정상 대조군을 비교할 때보다 더 크게 나타남을 알 수 있었다 ($F = 60.72, p < 0.001, p \text{ for interaction} = 0.007$). 또한 메스암페타민 사용의 영향을 배제한 상태에서 시행된 추가 분석에서도 환자군의 소뇌 회질 밀도는 성별에 따라 유의한 차이가 나타났다 ($F = 6.07, p < 0.05$).

결론: 소뇌의 형태분석 결과 메스암페타민 의존 환자군에서 정상 대조군에 비해 운동 및 감정 조절뿐 아니라 인지 기능을 담당하는 소뇌 후엽에 구조적 이상이 관찰되었다. 또한 여성보다 남성의 소뇌가 메스암페타민의 영향에 더 취약함을 보여 줌으로써 성별의 차이가 메스암페타민 의존 환자군의 소뇌 회질 밀도 감소에 영향을 미칠 수 있음을 제시해 주었다. 이러한 연구 결과는 메스암페타민 의존으로 인한 소뇌의 구조적 이상을 보여 줄 뿐 아니라 메스암페타민 의존 환자에서 나타나는 여러 기능 장애에 소뇌가 관련될 가능성을 설명하는 근거로 활용될 수 있을 것이다.

주요어: 메스암페타민, 약물 의존, 소뇌, 뇌영상, 자기공명영상, 복셀기반 형태분석

학번: 2010-23158

목 차

1. 연구의 배경 및 필요성	1
1.1 메스암페타민의 의의 및 작용.....	1
1.2 메스암페타민 남용 및 의존의 기전 및 결과.....	3
1.3 메스암페타민 남용 및 의존의 실태.....	5
1.4 소녀의 중요성 및 관련 연구.....	7
1.5 메스암페타민의 소녀 관련성 연구와 본 연구의 필요성.....	10
2. 연구 목적 및 가설	16
2.1 연구 목적.....	16
2.2 연구 가설.....	16
3. 연구 내용 및 방법	17
3.1 연구 대상.....	17
3.2 구조적 자기공명영상 촬영.....	18
3.3 소녀의 구조적 연구 방법.....	18
3.3.1 영상 처리.....	18
3.3.2 SUIT 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석.....	19
3.4 통계적 분석.....	20
4. 연구 결과	22
4.1 인구학적 정보 및 임상적 정보 비교 결과.....	22
4.2 소녀 회질의 밀도 분석 결과.....	26
4.3 소녀 회질 밀도에 있어 성별에 따른 차이 분석 결과.....	26
5. 고찰	32
5.1 연구 결과.....	32
5.2 본 연구의 의의 및 장점.....	39
5.3 본 연구의 제한점 및 추가 연구의 필요성.....	40
5.4 결론.....	43
참고문헌	44
Abstract	63

표 목차

[표 1].....	15
[표 2].....	24
[표 3].....	25
[표 4].....	29

그림 목차

[그림 1].....	28
[그림 2].....	30
[그림 3].....	31

1. 연구의 배경 및 필요성

1.1 메스암페타민의 의의 및 작용

메스암페타민 (methamphetamine)은 “스피드 (speed)”, “메스 (meth)”, “크리스탈 (crystal)” 등으로 알려져 있으며 암페타민 구조에 N 메틸기 (N-methyl group)가 더해져 생긴 파생 물질이다 (Anglin et al. 2000; Ernst et al. 2000; Winslow et al. 2007). 이러한 구조로 인하여 지용성 (lipid solubility)이 추가되어 뇌혈관 장벽 (blood-brain barrier)을 더 빠르게 통과하고 중추 신경계로 보다 신속하게 흡수된다는 점에서 암페타민과 구별된다 (Vearrier et al. 2012). 따라서 암페타민과 비슷한 용량으로도 뇌 속으로 훨씬 더 많이 들어가고 중추 신경계에 장기간 악영향을 미치는 것으로 알려져 있다 (National Institute on Drug Abuse 2006).

메스암페타민은 다양한 신경전달물질 중 도파민 (dopamine, DA)에 주된 영향을 줄 뿐 아니라 세로토닌 (serotonergic), 노르아드레날린 (noradrenergic), 글루타민산 (glutamatergic) 계열의 신경전달물질 분비에도 악영향을 끼친다 (Nordahl et al. 2003; Vearrier et al. 2012). 특히 메스암페타민의 주요 작용 기전으로서 도파민 분비 증가의 대부분은 도파민 수송체 (dopamine transporter, DAT)와 제 2형 소포 단가아민 수송체 (vesicular monoamine transporter-2, VMAT-2)의 변화로 이루어진다 (Brown et al. 2000; Riddle et al. 2006). 즉

메스암페타민이 두 수송체의 기능을 손상시키고, 이로 인하여 도파민이 소포 내에서 저장되지 못하게 함으로써 세포질의 도파민 농도가 높아지게 되는 것이다 (Riddle et al. 2006; Vearrier et al. 2012). 이러한 도파민 농도 증가의 메커니즘은 코카인과 구별되는데, 코카인은 도파민의 재흡수를 차단하여 시냅스 간극에서 도파민이 수용체와 작용하는 시간을 연장시키지만, 메스암페타민은 도파민의 재흡수 억제제임에도 도파민의 방출을 증가시켜 신경세포 연결 부위에 도파민 농도를 증가시킨다 (Brown et al. 2001; National Institute on Drug Abuse 2006). 메스암페타민에 의해 도파민의 농도가 증가하면 도파민을 분비하는 신경세포 (dopaminergic neuron)에 산화 스트레스 (oxidative stress)를 주게 되어 세포의 손상이 야기된다 (Fumagalli et al. 1998; Riddle et al. 2006). 이와 관련하여 메스암페타민에 노출된 동물 실험에서 DAT와 VMAT-2의 활동 감소와 함께 도파민 신경 말단의 퇴행이 관찰되었다 (Ricaurte et al. 1982; Bowyer et al. 1994; Fumagalli et al. 1998). 이후 사람에 대한 뇌영상 연구들이 이루어졌는데, 양전자방출단층촬영 (positron emission tomography, PET)을 통해 선조체 (striatum)에서 DAT의 밀도 감소를 보고하였으며, DAT의 감소가 운동 저하 (motor slowing) 및 기억 장애 (memory impairment)와 연관된다고 보았다 (McCann et al. 1998; Volkow et al. 2001; Nordahl et al. 2003). 이러한 메스암페타민의 신경독성 (neurotoxicity)은 약물에 노출된 지 수일

내에 발생하며 이후 수개월 또는 수년간 지속될 수 있다고 한다 (Ricaurte et al. 1980).

1.2 메스암페타민 남용 및 의존의 기전 및 결과

메스암페타민을 흡연이나 정맥 주사로 사용하면 바로 효과가 나타나 강한 흥분이나 쾌감 (rush or flash)을 경험하게 하는데 반해, 흡입이나 경구 투여의 경우 행복감 (euphoria)을 느끼게 하지만 강력하지는 않다고 알려져 있다 (National Institute on Drug Abuse 2006). 이러한 기쁨 효과 (pleasurable effects)는 도파민, 노르아드레날린, 세로토닌의 증가로 나타나지만 약물의 혈중 농도가 크게 떨어지기도 전에 사라져 버리므로 더 많은 약물을 사용하여 흥분 상태를 유지하려 한다 (Schmidt et al. 1985; Winslow et al. 2007). 또한 만성적으로 남용할 경우 내성 (tolerance)이 발달하게 되므로 원하는 효과를 얻기 위해 더 많이, 더 자주 그리고 방법을 바꾸어 사용하게 된다 (Schmidt et al. 1985; National Institute on Drug Abuse 2006). 그뿐만 아니라 메스암페타민을 만성적으로 사용하다가 중단할 경우 금단 증상 (abstinence syndrome)이 발생하게 되는데, 구체적으로 우울증, 불안, 피로, 수면 장애, 죄책감, 집중력 감소 그리고 약물에 대한 강력한 갈구가 포함된다 (Newton et al. 2004). 금단 증상의 생물학적 기저에 대해 명확히 알려져 있지 않으나, 반복적으로 많은 양을 사용할 경우 도파민과 세로토닌 등의 부족

(depletion)과 신경세포의 손상을 지속적으로 야기한다고 알려져 있다 (Ricaurte et al. 1980; Newton et al. 2004).

한편 메스암페타민의 사용은 심각성의 정도에 따라 오용 (misuse), 남용 (abuse), 의존 (dependence) 그리고 중독 (addiction)으로 구분된다 (<http://www.samhsa.gov>). 남용과 의존을 판단함에는 미국정신의학회 진단 기준 DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)를 따르는데, 의존의 경우 내성과 금단 증상 등 3 개 이상의 진단 기준 증상이 1 년 이상 함께 지속되고 임상적으로 의미 있는 장애나 고통을 초래해야 한다 (National Survey on Drug Use and Health 2005). 이러한 메스암페타민 남용은 신체적, 정신적 기능뿐 아니라 사회적으로도 악영향을 미친다. 첫째, 신체적 측면에서 메스암페타민은 식욕을 억제시키고 에너지를 증가시킬 뿐 아니라 행복감과 생산성을 향상시킬 수 있으나, 그 효과는 이중적이어서 단기적으로는 혈압과 체온의 증가, 불면증, 경련 등을 야기하고, 장기간 사용 시 내부 장기에 영향을 미쳐 심근 경색, 폐 기능 저하, 간염, 뇌졸중 등을 야기한다. 그 외에도 각종 노화 효과 (aging effect)가 나타날 수 있다 (Cretzmeyer et al. 2003; Maxwell 2005; National Institute on Drug Abuse 2006; Winslow et al. 2007). 둘째, 만성적으로 사용할 경우 편집증 (paranoid), 환각 (hallucination), 불안, 우울증, 자살 관념화 (suicidal ideation) 등 정신 질환을 초래하며 (Zweben et al. 2004; Vearrier et al. 2012), 약물을

중단했을 지라도 정신 질환이 지속되는 장기적인 뇌 손상을 야기할 수 있다 (Sato 1992; Ernst et al. 2000). 특히 인지 기능의 심각한 손상을 야기하는데, 만성적인 암페타민 사용자의 경우 기억력과 추상 능력 (abstraction ability) 뿐 아니라 학업성취도 검사 (achievement test)의 수행 능력 저하 또한 보고된 바 있다 (Block et al. 2002). 임신 중 메스암페타민의 사용은 태아의 발육 지연, 심장 이상, 사망 그리고 조산을 야기할 뿐 아니라 출산 후 소아의 지능, 사고, 주의력 등에 악영향을 끼치는 것으로 보고되었다 (Cretzmeyer et al. 2003; Winslow et al. 2007). 셋째, 메스암페타민은 행동적 측면에서 공격성을 야기함으로써 폭력이나 살인 등의 범죄와 관련되고, 환경 오염이나 치료 비용 부담과 같은 사회적 문제를 일으킨다 (Cretzmeyer et al. 2003; Vearrier et al. 2012).

따라서 메스암페타민은 다른 마약류와 마찬가지로 약물로 인한 개인적 문제뿐 아니라 사회적으로도 악영향을 미친다는 점에서 매우 복합적인 문제를 야기하고 있음을 알 수 있다.

1.3 메스암페타민 남용 및 의존의 실태

미국에서 2004년 일생 동안 적어도 한번 메스암페타민을 사용해 본 적이 있는 12세 이상 미국인은 1200만명으로 추산되었으며 (National Survey on Drug Use and Health 2005), 메스암페타민 사용자들의 약물 의존율은 2002년 10.6%에서 2004년 22.3%로

증가한 것으로 보고되었다 (National Survey on Drug Use and Health 2005; Winslow et al. 2007). 그리고 2011 년 United Nations Office of Drugs and Crime 에 따르면 메스암페타민을 포함한 암페타민류 각성제 (amphetamine-type stimulants, ATS)가 대마초에 이어 세계에서 가장 널리 사용되는 불법 약물이라고 보고한 바 있다. 특히 메스암페타민이 현재 중국, 동남 아시아를 포함한 세계 여러 나라에서 가장 널리 제조되고 있다는 점에서 향후 그 남용과 의존의 문제가 지속될 것으로 보인다 (Anglin et al. 2000; Cretzmeier et al. 2003; Vearrier et al. 2012). 우리나라에서 메스암페타민은 흔히 “필로폰 (Philopon)”으로 불리며 마약류 관리에 관한 법률 제 2 조 제 4 호 나목의 “향정신성의약품”으로 관리되고 있으나 가장 많이 이용되는 마약류에 해당한다. 2009 년 최초로 마약류 중독자의 실태 조사가 이루어졌는데, 성인 남녀 총 523 명을 대상으로 한 중독 심각도 평가 (Addiction Severity Index, ASI)에서 주된 마약류 문제로 메스암페타민 (84.7%), 대마초 (9%)의 순으로 선택되어, 메스암페타민이 주된 문제임을 알 수 있다. 또한 마약류 중독자의 상당수가 담배와 알코올 그리고 우울 및 자살 문제까지 가지고 있었으며 재발을 되풀이한다는 점에서 개인을 넘어 국가 차원의 적극적 정책까지도 요구된다고 보았다 (보건복지부 2009).

국내 마약류 사범 중 특히 메스암페타민을 포함하는 향정사범은 2004 년부터 상승 추세를 보이다가 2008 년도부터 하락 추세가

나타났으나, 2010 년 전체 마약류 사범의 69.6%를 차지하여 여전히 주된 마약류로 이용되고 있다 (대검찰청 마약부 2010).

그러므로 국내외적으로 널리 퍼져 있는 메스암페타민 남용 및 의존의 상황에서 효과적인 치료법과 정책을 개발하기 위해 메스암페타민 의존의 병태생리에 대한 다양한 연구가 필요하다고 할 것이다.

1.4 소뇌의 중요성 및 관련 연구

일반적으로 소뇌는 대뇌피질 (cerebral cortex)에서 교뇌핵 (pontine nuclei)을 통해 정보의 입력을 받고 시상 (thalamus)을 통해 다시 대뇌피질로 입력된 정보를 보내는 것으로 알려져 있다 (cortico-ponto-cerebellar pathways, Brodal and Bjaalie 1997; Pollok et al. 2006). 이러한 대뇌와 소뇌의 연결 회로 (cerebrocerebellar circuit)는 대뇌의 운동 피질 및 전전두엽 피질이 소뇌 피질과 소뇌 충부 등 여러 영역과 상호 연결되어 있다는 동물 연구를 통해 뒷받침되었다 (Kelly and Strick 2003). 인간을 대상으로 한 다양한 연구들에 있어서도 대뇌와의 연결성의 관점에서 소뇌가 운동 기능뿐 아니라 감정 조절 및 인지 기능의 조절에도 관련되어 있음이 제시되어 왔다 (Middleton and Strick 1994; Schmahmann and Pandya 1997; Ramnani et al. 2006; Bellebaum and Daum 2007; Strick et al. 2009). 전통적으로 알려진 운동계에서의 역할 외에 감정 조절에 기여하는

측면을 살펴 보면, 소뇌가 변연계 (limbic system)와 뇌간 (brainstem)에 구심성 섬유와 원심성 섬유로 연결 (afferent and efferent connection)되어 있다는 점에서 그 관련성을 예상할 수 있다 (Schutter and Honk 2005). 또한 기능적 뇌영상 연구로서 시각적 자극에 의한 감정이 생성될 때 외측 소뇌 (lateral cerebellum)의 활성화도가 높아지고 (Reiman et al. 1997), 불안을 느낄 때는 우 외측 소뇌 (right lateral cerebellum), 슬픔과 불안을 동시에 느낄 때는 소뇌 충부 (vermis) 각각의 활성화가 관찰되었다 (Liotti et al. 2000). 구조적 뇌영상 연구로 우울증과 편집증을 동반한 정신분열증 환자에서 소뇌 충부의 부피 감소 (Nopoulos et al. 1999; Ichimiya et al. 2001), 주요 우울 장애 (major depressive disorder)와 조울증 (bipolar disorder) 연구에서 소뇌의 부피 감소 (Beyer and Krishnan 2002), 초발 정신분열증 (first episode schizophrenia) 환자군에서 소뇌 충부의 상부, 좌측 소엽 VI 영역 등에서 회질의 감소가 관찰되어 (Rasser et al. 2010) 소뇌가 감정 조절에 관련되었을 가능성을 뒷받침해 주고 있다.

다음으로 소뇌의 인지 기능과 관련, 뇌영상 연구와 소뇌 손상 환자들에 대한 연구를 통해 소뇌가 단순한 정신적 기여를 넘어 집행 기능 (executive control)과 같은 고차원의 인지적 통제 과정과도 관련된다는 결과가 제시되었다 (Bellebaum and Daum 2007; Timmann and Daum 2007; Strick et al. 2009). 기능적 뇌영상

연구에서는 언어 과제 (language tasks) 수행 시 소뇌의 활성화가 관찰되었는데 (Schmahmann and Caplan 2006), 특히 언어적 작업 기억 과제 (verbal working memory tasks)를 수행할 경우 Crus II 영역을 포함하는 소뇌 후엽 부위의 활성화가 보고되었다 (Chen and Desmond 2005; Ben-Yehuda 2007; Marvel and Desmond 2010).

자폐증 (autism) 환아를 대상으로 한 구조적 뇌영상 연구에서는 주의전환력 (shifting attention)의 저하가 소뇌의 기능 장애와 관련된다고 보았다 (Courchesne et al. 1994; Frank et al. 2007). 또한 중양, 뇌졸중 등으로 소뇌가 손상되었을 때 나타나는 소뇌 인지 정동 증후군 (cerebellar cognitive affective syndrome) 연구에서 감정 조절 장애 뿐 아니라 집행 기능, 공간 인지, 언어적 처리 능력과 같은 다양한 인지 기능의 손상이 관찰되어, 소뇌가 고위 인지 기능에 관여할 가능성을 지속적으로 보여 주고 있다(Schmahmann and Sherman 1998; Schmahmann 2004; Schmahmann et al. 2007).

한편, 소뇌는 외형적으로 중심부의 충부와 좌우의 반구 (hemisphere)로 이루어지며, 가로 방향으로 크게 전엽 (anterior lobe)과 후엽 (posterior lobe)의 소뇌체 (corpus cerebelli)와 타래결절엽 (flocculonodular lobe)으로 나누어 지고, 동시에 많은 소엽 (lobules)들로 구성된다 (Herrup and Kuemerle 1997; Voogd and Glickstein 1998; Manni and Petrosini 2004). 그리고 각 영역은 서로 다른 기능을 담당하는 것으로 보고되고 있다. 대뇌와의 연결성을

고려한 구조적 연구에서 우측 반구는 언어 처리에 영향을 미치지 않지만 좌측 반구는 시공간 기능과 관련되고, 특히 후외측반구 (posterolateral hemisphere)는 집행 기능과 관련된다고 보았으며, 소뇌 반구보다 발생학적으로 더 오래된 층부는 운동의 계획과 조절뿐 아니라 감정과 인지 기능에도 관련이 있는 것으로 보았다 (Levisohn et al. 2000; Schmitt et al. 2001). 또한 소뇌 전엽과 후엽은 각각 운동 조절과 인지 작용에 관여한다고 알려져 있다 (Schmahmann et al. 2009). 이러한 결과는 소뇌 각 영역이 손상된 경우 나타나는 기능 장애와 부합한다고 할 수 있다 (Levisohn et al. 2000; Schmahmann et al. 2007). 그러나 특히 인지 기능의 경우 소뇌 손상에 동반하는 운동 기능 장애와 소뇌 주위 조직의 손상 등에 의하여 기능 저하가 발생할 수 있으므로, 이러한 혼란 변수 (confounding factors)의 영향을 고려한 연구 분석이 이루어져야 할 것이다 (Frank et al. 2007).

1.5 메스암페타민의 소뇌 관련성 연구와 본 연구의 필요성

메스암페타민 의존 환자의 대뇌를 대상으로 많은 기능적, 구조적 뇌영상 연구가 진행되고 있는 바, 전두엽 (frontal lobe)과 기저핵 (basal ganglia)의 기능 저하뿐 아니라 대뇌 피질의 부피 (volume)나 밀도 (density) 감소 등에 대해 다양한 연구 결과들이 제시되고 있다

(표 1 참고). 또한 메스암페타민 의존으로 변화된 대뇌 영역과 관련하여 주의력, 학습과 기억, 집행 기능 등의 광범위한 신경인지기능의 손상을 동반하는 것으로 나타났다 (Simon et al. 2000; Block et al. 2002; Kalechstein et al. 2003; Salo et al. 2009). 하지만 앞서 살펴본 소뇌 역할의 중요성에 비해 메스암페타민 의존이 소뇌에 미치는 영향에 대한 연구는 상대적으로 매우 적다고 할 수 있다. 동물 연구에 있어 메스암페타민을 투여한 경우 소뇌에서 글루코코르티코이드 수용체 (glucocorticoid receptor)의 감소가 나타나지 않았으나 (Lowy and Novotney 1994), 소뇌 피질에서는 티로신 수산화효소 (tyrosine hydroxylase)의 약물 의존성이 증가하는 것이 관찰되었다 (Ferrucci et al. 2006). 만성적으로 메스암페타민이 주입된 경우, 쥐의 소뇌에서 디아제팜 결합 억제제 (diazepam binding inhibitor) mRNA의 발현 증가 또는 c-fos와 aldolase C mRNA의 발현 감소가 관찰되었으며 (Hamamura et al. 1999; Tamaki et al. 2008), 소뇌 피질에서 노르에피네프린 농도 (norepinephrine concentration)의 유의한 감소 (Wang et al. 2000)가 나타났다. 인간을 대상으로 한 기능적 뇌영상 연구의 경우 정상군과 비교하여 도파민 수송체에 차이가 없다고 보거나 세로토닌 수송체가 감소된 것으로 보고된 바 있다 (표 1 참고). 그리고 소뇌의 국소 포도당 대사 (regional glucose metabolism)의 증가가 관찰되었으며, 최근 소뇌 활성화가 감소된 것으로 본 연구도 있었다

(표 1 참고). 구조적 뇌영상 연구의 경우 태아기 메스암페타민에 노출된 어린이들의 소뇌는 정상군에 비해 부피의 차이가 없다고 보았고, 최근 복셀기반 형태분석을 이용한 연구에서 메스암페타민 의존군의 소뇌 하반월소엽 (*inferior semi lunar lobule*)의 밀도 증가를 보고한 바 있다 (표 1 참고).

그러나 메스암페타민 의존으로 인한 소뇌의 구조적, 기능적 이상에 대한 뇌영상 연구는 매우 적게 이루어졌을 뿐 아니라 일관되지 않은 결과를 보이고 있다. 이는 방법론적으로 볼 때 종전의 분석 방법이 전체 뇌에서 작은 비중을 차지하는 소뇌를 별도로 분획하고 정규화하는데 정확성이 떨어지고 많은 시간과 노력을 요한다는 문제점을 가지고 있었기 때문으로 생각된다 (Saeed and Puri 2002; Diedrichsen 2006; Diedrichsen et al. 2009; Kühn et al. 2011). 따라서 기존 접근 방법의 한계를 해결하기 위해 만들어진 SUIT (*Spatially Unbiased Infratentorial Template*)는 소뇌의 해부학적 구조에 대한 충분한 정보를 제공할 수 있으므로 이를 활용하여 소뇌의 구조적, 기능적 이상에 대한 규명이 가능할 것으로 보인다 (Diedrichsen et al. 2010).

더욱이 중독 장애 (*addiction disorders*)와 관련하여 소뇌의 역할에 대한 인식이 점점 증대된다고 할 수 있다 (Kühn et al. 2012). 특히 각종 중독에 대한 구조적 뇌영상 연구들을 보면, 코카인 (*cocaine*) 의존 환자군에서 소뇌 회질과 백질의 부피 감소가 보고되었고 (Sim

et al. 2007), 헤로인 (heroin) 의존 환자에서 소뇌 회질의 밀도가 유의하게 감소된 것이 확인되었다 (Yuan et al. 2009). 또한 알콜 중독 (alcoholism) 환자군에서 소뇌의 부피 감소가 관찰되었고 (Shear et al. 1996; Pfefferbaum et al. 1998; Sullivan et al. 2000), 최근 SUIT 를 이용한 복셀기반 형태분석을 통해 니코틴 (nicotine) 의존자의 소뇌 회질의 부피 감소가 보고되었다 (Kühn et al. 2012). 그러므로 보다 정확한 접근 방법을 사용함으로써 메스암페타민 의존과 관련된 소뇌의 구조적 변화 특히 회질 밀도의 이상에 대하여 살펴볼 필요가 있다.

뿐만 아니라 소뇌 회질 밀도의 이상에 있어 남성과 여성에 따라 결과가 다르게 나올 가능성을 고려해야 할 것이다. 이는 메스암페타민으로 인한 뇌 변화와 관련하여 성 차이 (gender difference)의 존재에 대한 연구 결과들이 일관적으로 제시되고 있기 때문이다 (Dluzen et al. 2004; Dluzen and Liu 2008). 특히 뇌영상 연구로서 남성 메스암페타민 사용자의 우측 후두엽 피질 (occipital cortex)과 중뇌 영역 (midline brain region)에서 국소 뇌 혈류량 (regional cerebral blood flow)이 감소되거나 (Chang et al. 2002), 여성 메스암페타민 사용자에서는 관찰되지 않았던 전두엽 부분의 국소 뇌 포도당 대사 (relative regional cerebral glucose metabolism) 저하가 남성 사용자에서 나타난 보고가 있었다 (Kim et al. 2005). 또한 구조적 뇌영상 연구를 통해 남성 메스암페타민 환자군의 경우

소뇌의 부피가 약간 더 크거나 (Chang et al. 2005), 확산 텐서 영상 (diffusion tensor imaging, DTI) 분석을 통해 전두엽과 뇌량 (corpus callosum)에서 백질의 연결강도 (integrity)을 나타내 주는 분할 비등방도 (fractional anisotropy, FA) 값이 여성보다 낮게 나타났다 (Chung et al. 2007).

따라서 메스암페타민의 신경독성 (neurotoxicity, Dluzen et al. 2004)을 고려할 때, 소뇌에 미치는 메스암페타민 의존의 영향이 성별에 따라 차이가 있는지에 대해서도 확인하여야 할 것이다.

Table 1. Structural and Functional Neuroimaging Studies in Methamphetamine-dependent Patients

Authors	Imaging modality	Location	Subjects	Results
Volkow et al. (2001)	PET	Cerebrum Cerebellum	MA Controls	↓ Dopamine transporter in striatum, but not in cerebellum
Paulus et al. (2002)	fMRI	Cerebrum	MA Controls	↓ Activation in dorsolateral prefrontal cortex No activation in ventromedial cortex
Chang et al. (2004)	MRI	Cerebrum Cerebellum	MA- exposed children Controls	No group differences in whole brain volumes and in volumes in thalamus, midbrain or cerebellum.
London et al. (2004)	MRI + PET	Cerebrum Cerebellum	MA Controls	Regional glucose metabolism: - ↑ in lateral orbitofrontal area, middle and posterior cingulate, amygdala, ventral striatum, cerebellum
London et al. (2005)	MRI + PET	Cerebrum	MA Controls	↓ Hippocampal volume
Kim et al. (2006)	MRI (VBM)	Cerebrum	MA Controls	↓ GM density in right middle frontal cortex
Sekine et al. (2006)	PET	Cerebrum Cerebellum	MA Controls	↓ Serotonin transporter density in cerebral cortex, midbrain, thalamus, caudate, putamen, cerebellum
Sung et al. (2007)	MRI	Cerebrum	MA Controls	↓ NAA concentration in frontal WM with a large cumulative dose Negative correlation between frontal GM NAA concentrations and the total cumulative MA dose
Berman et al. (2008)	PET	Cerebrum	MA Controls	Glucose metabolism: - no change in subcortical regions - ↑ in neocortex, with maximal increase (>20%) in parietal regions
Schwartz et al. (2010)	MRI (VBM)	Cerebrum Cerebellum	MA Controls	↓ Cortical GM density in bilateral insular and left middle frontal gyrus ↑ Density in left inferior semi lunar lobule of cerebellum
Kim et al. (2011)	fMRI	Cerebrum Cerebellum	MA Controls	↓ Activation in bilateral dorsolateral prefrontal cortex, insula ↓ Activation in primary motor cortex, supplementary motor area, putamen and cerebellum

Abbreviation: PET= positron emission tomography, fMRI= functional magnetic resonance imaging, MRI= magnetic resonance imaging, MA= methamphetamine, GM= gray matter, NAA= N-acetyl-aspartate, WM= white matter.

2. 연구 목적 및 가설

2.1 연구 목적

본 연구에서는 소뇌에 대해 보다 정확한 정보를 제공하는 SUIT 템플릿을 활용한 복셀기반 형태분석법 (voxel-based morphometry, VBM)을 이용하여 메스암페타민 의존 환자군의 소뇌 회질 (gray matter)의 밀도 (density)가 정상대조군에 비해 감소하였는지 분석하고, 성별에 따라 소뇌의 구조적 변화에 차이가 있는지 살펴보고자 하였다. 이로써 소뇌의 구조적 이상이 메스암페타민 의존 환자들에서 볼 수 있는 정서 조절 및 인지 기능 장애와 관련되는지를 설명할 수 있는 기초 자료가 될 것이라고 보았다.

2.2 연구 가설

본 연구의 첫 번째 가설은 메스암페타민 의존 환자군이 정상 대조군에 비해 소뇌의 회질의 밀도가 작을 것이라고 가정한다. 두 번째로 메스암페타민이 남성과 여성의 소뇌에 다르게 영향을 미쳤을 것이라고 보고 성별에 따른 회질 밀도의 차이가 있을 것이라고 예상하였다 (gender-by-drug interaction).

3. 연구 내용 및 방법

3.1 연구 대상

메스암페타민 의존 환자군은 한국마약퇴치운동본부 송천센터에 광고를 통하여 자발적으로 참여 의사를 표시한 자들을 모집하였다.

19-49세의 남녀로서 SCID- IV (The Structured Clinical Interview for DSM- IV)를 이용하여 평가하였을 때 메스암페타민 의존의 과거 병력이 있으며, 소변 검사 결과 최근 1주일간 메스암페타민을 포함하는 다른 약물 (음주와 흡연은 제외)의 사용력이 없는 경우를 선정 기준으로 하였다. 그리고 현재 또는 과거에 주요한 의학적 질병을 가지고 있는 경우, 1축 정신과 질환이 있거나 반사회적 또는 경계성 인격 장애가 있는 경우, 지능 지수가 80 미만인 경우 연구에서 배제하였으며, 폐소공포증이나 임신 등으로 자기공명영상 촬영이 부적합한 경우도 연구에서 제외하였다.

정상 대조군은 인터넷 및 병원 게시판의 광고를 통한 자발적 연구 참여자 중에서 선발되었으며, 19-49세의 남녀로서 SCID- IV (The Structured Clinical Interview for DSM- IV)로 평가하였을 때 정신 질환의 병력이 없는 자를 선정 기준으로 하였다. 그리고 현재 또는 과거에 주요한 의학적 질병이 있는 경우, 반사회적 또는 경계성 인격 장애가 있는 경우, 지능 지수가 80 미만인 경우, 자기공명영상 촬영이 부적합한 경우는 연구에서 배제하였다.

이에 따라 31 명의 메스암페타민 의존 환자군과 31 명의 정상 대조군을 연구 대상으로 하였다.

본 연구는 서울대학교병원의 의학연구윤리심의위원회 (Institutional Review Boards)의 승인을 받았다. 모든 피험자에게 연구의 목적과 진행 과정에 대한 설명이 제공되었으며, 피험자가 서면 동의를 하였을 경우 연구에 참여하게 하였다.

3.2 구조적 자기공명영상 촬영

메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군의 구조적 뇌자기공명영상 (structural magnetic resonance imaging)은 General Electric 3T scanner (General Electric Medical System, Milwaukee, WI, USA)를 사용하여 획득되었다. 각 피험자로부터 T1 강조 영상은 3-dimensional spoiled gradient echo pulse sequence 를 이용하여 얻어졌는데, 각 영상은 echo time 1.4 ms, inversion time 400 ms, repetition time 5.7 ms, matrix size 256 X 256, field of view 22 cm, number of excitations 1, flip angle 20°, slice thickness 0.7 mm 의 프로토콜에 따라 시상면 (sagittal plane)에서 248 장이 촬영되었다.

3.3 소뇌의 구조적 연구 방법

3.3.1 영상 처리

먼저, 획득된 T1 강조 영상에 대하여 MRICro 소프트웨어를 이용하여 전처리 (preprocess)하였다. 영상의 방향 (orientation)을 신경학적 관점 (neurological view)에 맞추었으며, 복셀의 사이즈를 1x1x1 mm 로 하고, 전 교련 (anterior commissure)의 x, y, z 좌표를 0, 0, 0 의 위치로 조정하였다.

다음으로 MATLAB version 7.01 (Mathworks, Inc., MA, USA)에서 사용되는 SPM5 (Wellcome Department of Cognitive neurology, Institute of Neurology, London)를 이용하여 영상 처리 및 분석 과정이 이루어졌다.

3.3.2 SUIT 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석

본 연구에서 소녀의 구조적 뇌영상 연구 수단으로서 복셀기반 접근 방법 (VBM)이 사용되었다. 이 방법은 회질의 밀도 또는 농도 (tissue concentration)뿐 아니라 부피 의 차이에 대해 두뇌 전체에 걸쳐 객관적으로 관찰할 수 있는 연구 기법이다 (Ashburner and Friston 1999; Good et al. 2001; Kang et al. 2004). 종래 소녀의 구조적 분석을 위해 널리 이용되었던 ICBM (International Consortium for Brain Mapping) 152 템플릿은 소녀의 해부학적 정보를 충분히 제공하지 못하여 소녀 구조의 정렬이 좋지 못한 한계를 가지고 있었으므로 그 템플릿을 기본으로 20 명의

정상인들의 뇌영상을 정렬한 뒤 분리 알고리즘을 이용하여 SUIT 가 만들어 지게 되었다 (Diedrichsen et al. 2006).

따라서 본 연구에서는 SUIT 템플릿을 이용하여 복셀기반 형태분석이 이루어지게 되었는데, 그 개괄적 과정은 다음과 같다. 먼저 SPM 에 내재된 SUIT toolbox 를 이용하여 주위 조직으로부터 소뇌와 뇌간을 분리하고 (isolation 단계), 다음으로 소뇌 영상들을 SUIT 템플릿에 정렬하기 위해 비선형 공간 정규화하였다 (nonlinear spatial normalization). 그리고 공간 정규화된 영상들을 회질과 백질로 분할하는 과정을 거치고 난 뒤 (reslice 단계), 생성된 영상들을 4 mm 의 반치폭 (full-width at half-maximum, FWHM)을 갖는 가우시안 커널 (Gaussian kernel)로 중첩 적분하여 신호 대 잡음비가 높아지게 함으로써 편평화하였다 (smoothing 단계).

3.4 통계적 분석

정상 대조군과 메스암페타민 의존 환자군 간 인구학적 정보와 임상적 정보의 특징에 차이가 있는지는 independent t-test 와 chi-square test 를 이용하여 검정하였다. 통계적 유의성은 $p = 0.05$ 로 하였으며 Stata/SE 11.2 for Windows (StataCorp, College Station, TX, USA)를 검정에 사용하였다.

다음 단계로 영상 편평화의 단계까지 거친 T1 영상들에 대해 SPM (Statistical Parametric Mapping) version 5 의 two-sample t-test 로

통계 처리하여 메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군 간 소뇌 회질의 밀도 차이를 분석하였다 (Sowell et al. 1999; Apkarian et al. 2004; Eckert et al. 2006; Karas et al. 2008; Ridgway et al. 2008). 다중 비교 (multiple comparison)에서 제 1 종 오류를 피하기 위한 multiple test correction 방법으로는 false discovery rate (FDR)를 적용하여 분석하였다. 그리고 의미 있다고 간주할 최소 클러스터 크기는 300 (extend threshold $k = 300$), 통계적 유의 수준은 FDR-corrected $p < 0.05$ 로 정하여 검정하였다.

통계 분석의 결과값들 중 MNI (Montreal Neurologic Institute coordinates) 좌표는 Talairach 좌표로 변환하였다 (Kim et al. 2002; Laird et al. 2010). 해당 좌표값에 대해 소뇌의 확률 지도 (probabilistic atlas, Diedrichsen et al. 2009)와 Schmahmann et al. (2000)의 분류법 (nomenclature)이 적용하여 소뇌의 해부학적 위치가 특정되었다 (Baumann and Mattingley 2010; Kühn et al. 2011).

4. 연구 결과

4.1 인구학적 정보 및 임상적 정보 비교 결과

표 2 에서 메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군의 인구학적 특징과 임상적 특징이 나타나 있다.

먼저 메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군 간 성별, 연령, 우세손, 월 음주량에 대한 인구학적 특징은 유의한 차이가 나타나지 않았다 ($p > 0.05$).

반면에, 메스암페타민 의존 경력이 있는 집단의 교육 연한은 평균 10.3 년으로서 정상 대조군의 평균 15.9 년보다 유의하게 낮은 수치를 보였다 ($t = 11.39, d.f = 59, p < 0.001$). 우울증 자가진단검사 (Beck Depression Index, BDI) 결과 ($t = -5.43, d.f = 51, p < 0.001$)와 해밀턴 우울증 평가척도 (Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D) 점수 ($t = -6.03, d.f = 48, p < 0.001$)에서 메스암페타민 의존 환자군의 수치가 더 높음을 알 수 있었다. 월 흡연량, 처음 흡연을 시작한 시기에 있어서도 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$).

메스암페타민 의존 환자군에서 처음 메스암페타민을 사용한 연령은 평균 22 세였으며, 하루 평균 사용량은 0.6 g, 총 누적 사용량의 평균은 264.7 g 이었다.

한편 메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군을 남성과 여성으로 구분하고 성별로 짝지어 비교하였다 (표 3 참조). 그 결과 남성

의존 환자군과 남성 정상 대조군 간에는 연령, 월 음주량, 처음 흡연을 시작한 시기에 유의한 차이가 없으나, 우세손, 교육 연한, BDI, HAM-D, 월 흡연량에 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$). 여성 의존 환자군과 여성 정상 대조군의 비교에서는 연령, 월 음주량을 제외하고 나머지 변수들에서 유의한 차이가 나타났다 ($p < 0.05$). 그리고 메스암페타민 의존 환자군을 성별에 따라 구분하여 비교한 결과, 처음 메스암페타민을 사용한 연령과 총 누적 사용량에는 유의한 차이가 없으나, 하루 평균 사용량의 경우 남성이 여성보다 높은 수치를 보여 주었다 ($p < 0.05$).

Table 2. Demographic and Clinical Characteristics of Study Groups

	MA group (n=31)	Comparison group (n=31)	P-value
Gender(male), number (percent)	20 (64.5)	20 (64.5)	-
Age(years), mean (SD)	32.4 (6.45)	31.5 (6.21)	0.599
Right handedness, number (percent)	27 (87.0)	27 (87.0)	-
Education(years), mean (SD)	10.3 (1.77)	15.9 (2.06)	0.000
BDI, mean (SD)	19.0 (10.05)	6.7 (5.82)	0.000
HAM-D, mean (SD)	13.1 (7.59)	3.0 (4.00)	0.000
Monthly alcohol drinking, mean (SD)	15.2 (25.22)	4.8 (5.46)	0.053
Monthly smoking, mean (SD)	15.5 (9.64)	1.9 (4.43)	0.000
Onset of smoking(years), mean (SD)	16.1 (3.07)	9.4 (10.34)	0.021
Onset of MA use(years), mean (SD)	22 (5.06)	-	-
Average daily dose(g), mean (SD)	0.6 (0.47)	-	-
Total cumulative dose(g), mean (SD)	264.7 (252.91)	-	-

Abbreviation: MA= Methamphetamine, SD= standard deviation, BDI= Beck Depression Inventory, HAM-D= Hamilton Rating Scale for Depression. -= Not applicable.

Table 3. Demographic and Clinical Characteristics of MA Group and Healthy Comparison Group Considering Gender

	MA group (n=31)		Comparison group (n=31)	
	Male (n=20)	Female (n=11)	Male (n=20)	Female (n=11)
Age(years), mean (SD)	33.9 (5.96)	29.6 (6.63)	33 (6.02)	28.8 (5.85)
Right handedness, number (percent)*	20 (100)	8 (72.2)	16 (84.2)	10 (90.9)
Education(years), mean (SD)*	10.8 (1.53)	9.4 (1.86)	15.9 (2.38)	15.9 (1.45)
BDI, mean (SD)*	17.9 (10.22)	21.8 (9.71)	4.9 (4.41)	10.2 (6.78)
HAM-D, mean (SD)*	13.5 (7.96)	12.4 (7.29)	2.4 (3.26)	3.8 (4.94)
Monthly alcohol drinking, mean (SD)	18.7 (29.57)	8.3 (11.60)	6.2 (5.45)	2.4 (4.85)
Monthly smoking, mean (SD)*	16.3 (11.05)	14.2 (7.47)	2.5 (5.40)	0.8 (2.04)
Onset of smoking(years), mean (SD)	16.6 (3.43)	15.5 (2.59)*	12.6 (10.10)	3.5 (8.57)*
Onset of MA use(years), mean (SD)	22.1 (4.23)	21.9 (6.77)	-	-
Average daily dose(g), mean (SD)*	0.7 (0.50)	0.3 (0.23)	-	-
Total cumulative dose(g), mean (SD)	323.6 (275. 01)	140.4 (141.80)	-	-

Abbreviation: MA= Methamphetamine, SD= standard deviation, BDI= Beck Depression Inventory, HAM-D= Hamilton Rating Scale for Depression, -= Not applicable.

* $p < 0.05$.

4.2 소뇌 회질의 밀도 분석 결과

소뇌 회질에서 VBM의 FDR 분석을 수행한 결과 메스암페타민 의존 환자군이 정상 대조군에 비해 양쪽 소뇌 후엽 (bilateral cerebellar posterior lobe) VIIIB, VIIIA, VIIIB, Crus II 영역의 회질 밀도에 유의한 감소가 나타났다 (나이와 성별 보정, Left: FDR-corrected p value = 0.003; Right: FDR-corrected p value = 0.005). (그림 1, 표 4 참조) 반면에 메스암페타민 의존 환자군의 소뇌 회질 밀도가 정상 대조군보다 유의하게 높은 영역은 존재하지 않았다. 그림 1의 회질 밀도 감소 부위에 대한 대표값 (eigenvariate values)을 비교하였을 때도 메스암페타민 의존 진단과 소뇌 회질 밀도의 감소 사이에 의미 있는 관련성 즉 주효과 (main effect)가 존재함을 알 수 있었다 (그림 2 참조).

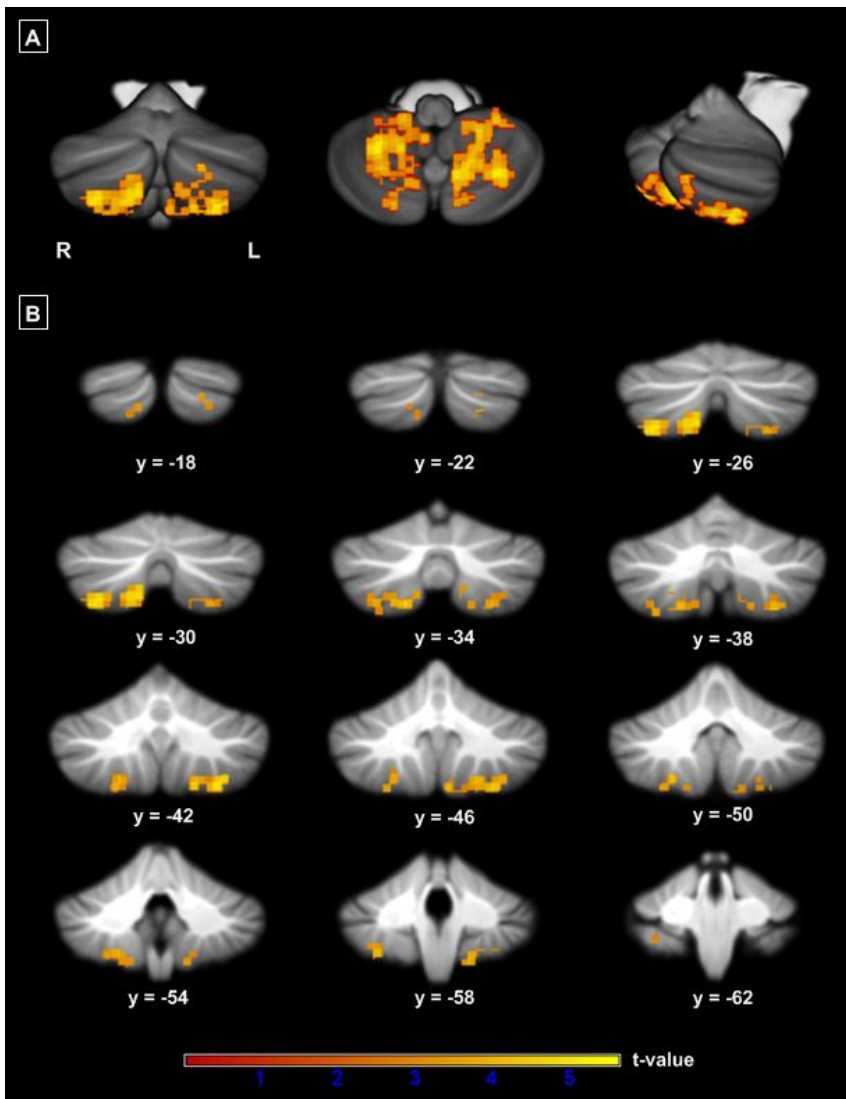
4.3 소뇌 회질 밀도에 있어 성별에 따른 차이 분석 결과

메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군의 비교 시 유의미한 차이를 보이는 양쪽 소뇌 후엽 VIIIB, VIIIA, VIIIB, Crus II 영역에서 클러스터 (cluster)의 대표값을 이용하여 진단과 성별 간의 상호 작용을 보기 위한 two-way analysis of variance (ANOVA)를 시행하였다. 그 결과 소뇌 후엽 우측 영역에서는 유의한 관련성을

볼 수 없었으나, 좌측 영역의 경우 남성 정상 대조군에 비교한 남성 메스암페타민 의존 환자군의 회질 밀도 감소가 여성 메스암페타민 의존 환자군과 여성 정상 대조군의 비교 시보다 더 크다는 것이 확인되었다. 나이를 공변량 (covariate)으로 보정한 경우에도 동일한 결과를 얻을 수 있었다. 이로써 진단과 성별 사이에 유의미한 상호작용 효과 (interaction effect)가 있음을 알 수 있다 ($F = 60.72, p < 0.001, p \text{ for interaction} = 0.007$, 그림 3 참조).

또한 정상 대조군의 경우 메스암페타민의 사용과 관계가 없으므로 약물이 소뇌 회질 밀도의 감소에 미치는 영향을 배제한 상태에서도 성별에 따른 차이가 있는지를 알아보기 위하여 추가 분석을 실시하였다. 구체적으로 남성과 여성 간 차이가 나타난 좌측 소뇌 후엽에서 정상 대조군의 소뇌 회질 밀도의 평균과 표준 편차를 이용하여 표준화된 z 점수 (z score)를 산출하였다. 다음으로 z 점수를 이용한 환자군의 소뇌 회질 밀도는 메스암페타민 사용량과 나이를 공변량으로 보정한 후에도 성별에 따라 유의한 차이가 있음을 확인할 수 있었다 (ANCOVA, $F = 6.07, p < 0.05$). 따라서 본 결과는 소뇌 회질 밀도의 감소에 성 차이가 존재할 가능성을 제시한다고 할 수 있다.

Figure 1. Significant Regions of Cerebellar GM Density Reductions in MA Group Compared with Healthy Comparison Group



Statistical parametric maps (t-statistics) showing significant GM density reductions in the cerebellum in MA group compared with healthy comparison group adjusting age and sex ($p < 0.05$ (FDR), extend threshold > 300). (A) Anterior, inferior and anterolateral views of 3D-rendering. (B) Coronal slices from $y = -18$ mm to $y = -62$ mm.

Abbreviation: MA= methamphetamine, L= left, R= right, FDR= false discovery rate.

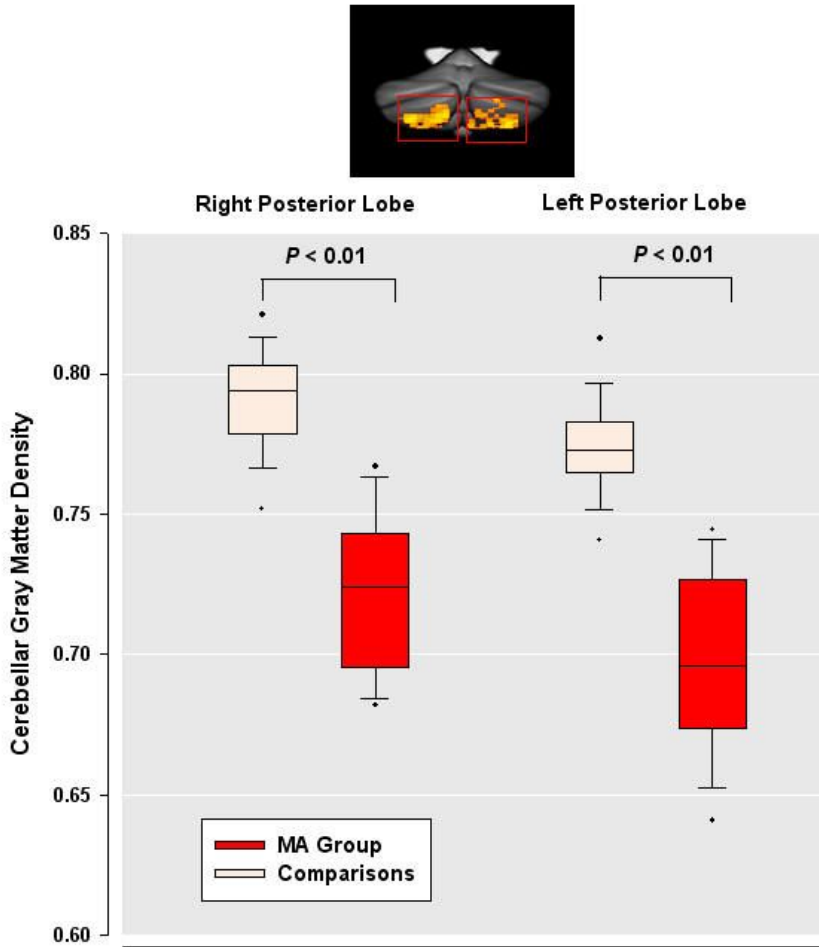
Table 4. Significant Regions of Cerebellar GM Density Reductions in Patients with MA Group Compared with Healthy Comparison Group

Region	MNI Coordinate, mm			Number of Voxels	$p_{\text{FDR-corrected}}$	z score
	x	y	z			
Left) Posterior lobe VIIB, VIIIA, VIIIB, Crus II	28	-58	-60	363	0.003	5.03
Right) Posterior lobe VIIB, VIIIA, VIIIB, Crus II	-30	-72	-54	461	0.005	4.84

Age and sex were covariated in the analysis of cerebellar GM density.

Abbreviations: GM= gray matter, MNI= Montreal Neurological Institute, FDR= false discovery rate.

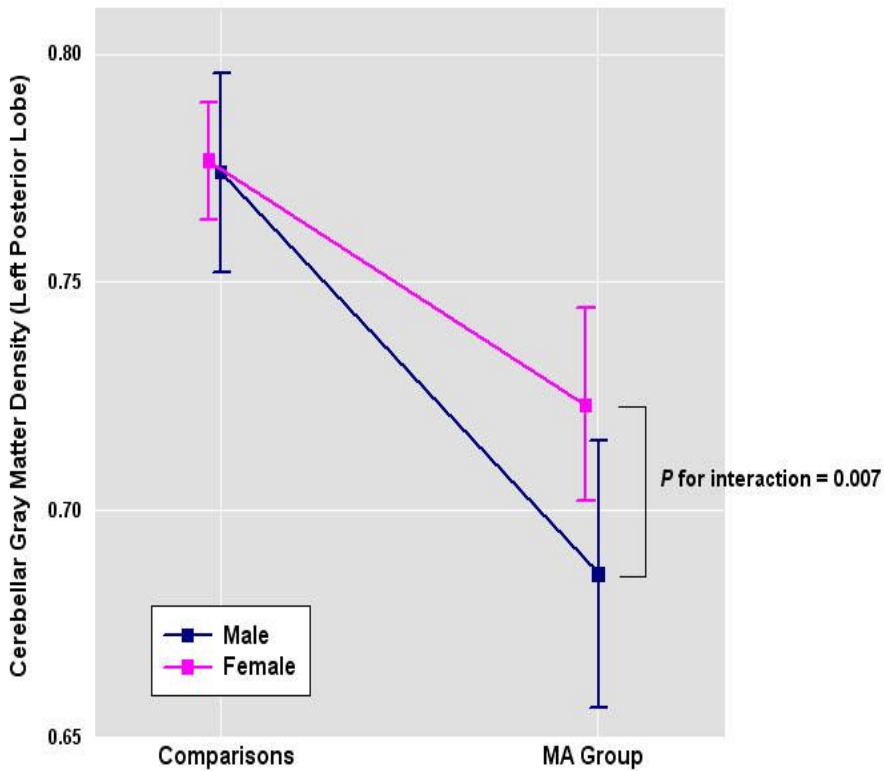
Figure 2. Box Plots Showing Differences in Cerebellar GM Density in MA Group Compared with Healthy Comparison Group



The figure shows that MA dependence is significantly correlated with reduced GM density in the cerebellum, which is derived from the regional eigenvariate.

Abbreviation: MA= methamphetamine.

Figure 3. Gender differences in Cerebellar GM Density Reductions between MA Group and Healthy Comparison Group



GM density in the left cerebellar posterior lobe was significantly different between MA group and healthy comparison group when analyzed between groups defined by gender and diagnosis. The results showed the interaction between males and females and between MA group and healthy comparison group related to GM density ($F = 60.72$, $p < 0.001$, p for interaction = 0.007).

Abbreviation: GM= gray matter, MA= methamphetamine.

5. 고찰

5.1 연구 결과

본 연구의 첫 번째 가설로서 메스암페타민 의존 환자군이 정상 대조군에 비해 소뇌 회질의 밀도가 작을 것이라고 예상하였다. 그리고 메스암페타민 의존 환자군의 소뇌에 구조적 변화가 있는지 알기 위해 SUIT toolbox 를 이용한 복셀기반 형태분석법 (VBM)을 채택하여, 나이와 성별을 보정하여 분석하였다. 그 결과 환자군의 양쪽 소뇌 후엽의 VIIB, VIIIA, VIIB, Crus II 영역에서 정상 대조군에 비교하여 유의한 회질 밀도의 차이를 확인할 수 있었다 (그림 1 과 2, 표 4 참조). 이러한 밀도의 차이는 메스암페타민의 신경독성으로 인하여 소뇌 영역의 신경세포가 손상되고 이에 따라 환자군에서 회질 밀도의 저하가 나타나게 될 가능성을 보여 준다고 할 수 있다. 서론에서 살펴본 바와 같이, 메스암페타민은 DAT 와 VMAT-2 의 기능에 악영향을 미치고 DAT 의 밀도 감소를 야기함으로써 결국 신경세포를 손상시키게 된다 (McCann et al. 1998; Volkow et al. 2001a; Riddle et al. 2006; Vearrier et al. 2012). 이러한 결과는 대뇌 영역을 대상으로 도파민과 관련된 메스암페타민의 신경독성을 보고한 것이나, 소뇌의 구조적 변화의 원인에 대하여도 적용할 수 있을 것으로 생각된다. 소뇌를 대상으로 살펴보면, 충부의 경우 동물 실험을 통하여 도파민 축삭 (dopamine axon)의 특별 표지자 (special marker)인 DAT 외에

VMAT-2 와 D₃ 도파민 수용체 (receptors) 또한 높은 밀도로 존재하고 있음이 확인되었다 (Diaz et al. 1995; Barili et al. 2000; Melchitzky and Lewis 2000; Kim et al. 2009). 기능적 뇌영상 연구에서는 소뇌 충부에 고밀도의 DAT 가 있음을 전체로, DAT antagonist 인 methylphenidate 를 사용하여 주의력 결핍 장애 (attention deficit hyperactivity disorder)와 소뇌 충부간의 관련성이 제시되었다 (Anderson et al. 2002).

그리고 동물을 대상으로 한 연구에서 중뇌 (midbrain)의 복측 피개 영역 (ventral tegmental area)에 분포된 도파민작동성 신경세포들 (dopaminergic neurons)이 소뇌 피질 (cerebellar cortex)로 투사되며 (Ikai et al. 1992; Anderson et al. 2006), 소뇌 피질은 원심성 섬유 (afferent fibres)를 통해 소뇌 충부뿐만 아니라 전엽과 후엽에까지 연결되어 있음이 보고되었다 (Vooq and Glickstein 1998; Diamond 2000). 또한 여러 연구기법을 통하여 소뇌 피질에서 DAT 의 분포가 확인된 바 있다 (Delis et al. 2008).

이러한 연구들을 살펴볼 때 소뇌 후엽의 영역에서도 DAT 또는 도파민작동성 신경세포가 존재한다고 추정할 수 있다. 이는 도파민 관련 신경세포나 수용체가 분포하고 있는 대뇌 운동 피질 및 전전두엽 피질 등과 신소뇌 (neo-cerebellar regions) 사이를 서로 연결하는 회로 (cerebro-cerebellar circuits)가 존재하며, 신소뇌에 후엽이 포함된다는 점을 고려할 경우에도 동일한 판단이

도출된다고 할 것이다 (Diamond 2000; Middleton and Strick 2000; Finlay 2001; Kelly and Strick 2003; Molina-Luna et al. 2009).

메스암페타민의 신경독성과 관련하여, 앞서 확인한 바와 같이 메스암페타민 남용자를 대상으로 한 기능적 뇌영상 연구 결과 선조체 (striatum)와는 다르게 소뇌의 경우 DAT의 감소가 관찰되지 않았다. 또한 단약 기간에 따른 DAT의 회복 정도를 비교함에 있어서도 소뇌에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다 (Volkow et al. 2001a, 2001b). 이러한 결과는 소뇌를 대상으로 한 기존 분석 방법의 한계를 반영하며, 소뇌의 도파민 및 도파민 수용체의 농도와 DAT의 밀도가 대뇌 영역보다 상대적으로 낮아 소뇌에 대한 약물 연구에 어려움이 있음을 보여준다고 할 수 있다 (Anderson et al. 2006). 그러나 중독과 관련, 코카인 의존 환자의 뇌영상 연구에서 도파민 신경세포가 있는 중뇌 영역이나 시상 (thalamus)과 같은 도파민 경로 (dopamine pathway) 외에 소뇌의 후엽에서도 활성화 저하가 나타났으며, 이는 도파민의 부족 (dopaminergic deficits)과 관련될 수 있음을 제시한 바 있다 (Tomasi et al. 2007). 또한 메스암페타민의 경우 동물 실험을 통하여 선조체뿐 아니라 소뇌에 있어서도 도파민의 농도 감소가 관찰됨으로써 이전의 신경독성 연구결과와 부합할 수 있는 것으로 보았다 (Matsumoto et al. 2008). 따라서 이러한 연구들을 고려할 때 본 연구에서 메스암페타민 의존 환자에서 관찰된 소뇌 후엽의 회질 밀도 저하는 메스암페타민의

신경독성에 의하여 소뇌의 신경 세포가 손상되어 나타난 결과라고 볼 수 있을 것이다.

한편, 소뇌는 전체 두개내 부피 (intracranial volume)의 1 할을 차지함에도 중심 운동 경로 (central motor pathways)를 조절하여 운동 기능에 중요한 영향을 미치고, 변연계 등과 연결됨으로써 감정 조절에 기여할 뿐 아니라 인지 기능과도 관련되는 핵심적 뇌 영역에 해당한다 (Schmahmann 2004; Shutter and Honk 2005; Pollok et al. 2006; Bellebaum and Daum 2007). 이러한 소뇌를 해부학적으로 분류하여 각 영역의 기능이 제시되었는데 (Levisohn and Schmahmann 2000; Schmitt et al. 2001; Frank et al. 2007; Schmahmann et al. 2007), 최근 다양한 뇌영상 연구들을 종합, 비교한 결과에 따르면 소뇌의 영역은 첫째, 감각운동 소뇌 (sensorimotor cerebellum)로서 전엽 (anterior lobe)과 소엽 VIII, 둘째, 인지 소뇌 (cognitive cerebellum)로서 후엽의 소엽 VI 과 소엽 VII (Crus I, II 포함), 셋째, 감정과 관련되어 변연 소뇌 (limbic cerebellum)라고 하는 후엽 충부 (posterior vermis)로 구분된다고 보았다 (Stoodley and Schmahmann 2009). 이를 본 연구에 적용할 경우 메스암페타민 의존 환자군의 소뇌 중 감각 운동 기능과 (VIII, VIIIB) 인지 기능 (Crus II, VIIB)을 담당하는 영역에 구조적 이상이 발생한 것으로 볼 수 있다.

실제로 메스암페타민 의존이 인지 기능의 손상을 야기한다는 연구 결과가 지속적으로 보고되고 있다. 메스암페타민의 사용 기간이 짧은 경우 (current methamphetamine user) 언어적 유창성 (verbal fluency), 지능 (IQ), 정신 운동 속도 (psychomotor speed)에는 영향을 미치지 않으나 기억력이나 주의력 등에서 인지 기능이 저하되었고 (Simon et al. 2000), 의존이나 남용과 같이 만성화된 경우 언어적 유창성, 정신 운동 속도, 집행 기능을 포함한 다양한 인지 기능에 손상을 일으키는 것으로 나타났다 (Block et al. 2002; Kalechstein et al. 2003; Nordahl et al. 2003).

따라서 본 연구에서 양측 소뇌 후엽의 VIIB, VIIIA, VIIB, Crus II 영역에서 나타난 회질 밀도 감소는 메스암페타민 의존 환자들의 인지 기능 저하와 연관되어 있을 가능성을 시사한다고 할 것이다. 그뿐만 아니라 메스암페타민의 남용이 만성화되면 불안, 우울증과 같은 기분 장애 (mood disturbances)와 정신분열증상을 야기할 수 있다고 알려져 있다 (Cretzmeyer et al. 2003; National Institute on Drug Abuse 2006). 그런데 본 연구에서는 변연 소뇌로서 감정 조절과 관련된 소뇌 층부의 구조적 이상이 발견되지 않았다 (Stoodley and Schmahmann 2009). 그러나 이미 살펴본 바와 같이 소뇌가 변연계와 같이 감정을 조절하는 대뇌 영역과 연계되어 있다는 점을 고려할 때 (Schmahmann 2004; Schmahmann et al. 2007), 본 연구에서 구조적 이상이 관찰된 영역을 통해

메스암페타민 의존 환자들에서 나타나는 감정 조절의 문제와의 관련성을 생각할 수 있다. 다만 회질 밀도의 감소가 발견된 소뇌 후엽의 특정 부위들과 감정 간 세부적 연관성에 대하여 향후 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다 (Schutter and Honk 2005; Stoodley and Schmahmann 2009).

한편, 두 번째로 메스암페타민이 남성과 여성의 소뇌에 미치는 영향이 다르므로 성별에 따라 소뇌 회질의 밀도 차이가 존재할 것이라는 가설을 설정하였다.

본 연구의 분석 결과, 좌측 소뇌 후엽에서 남성 의존 환자군과 남성 정상 대조군을 비교할 때 나타나는 소뇌 회질 밀도의 감소가 여성의 경우보다 더 큰 것을 관찰할 수 있었다 (그림 3 참조).

이러한 결과를 일으키는 원인으로 먼저, 남성과 여성의 의존 환자군 간 메스암페타민 사용량의 차이를 들 수 있다 (표 3 참조). 즉 남성 의존 환자군이 여성보다 많은 메스암페타민을 사용함으로써 소뇌에 더 큰 변화를 야기하였다고 볼 수 있다. 하지만 메스암페타민의 총 누적 사용량에 유의한 차이가 없고, 남성에서 더 높은 수치를 보이는 하루 평균 사용량을 보정하여 추가 분석을 시행한 경우에도 남성과 여성 간 소뇌 회질 밀도의 차이를 확인할 수 있었다는 점을 고려할 필요가 있다.

이러한 점에서 또 다른 원인으로 성별과 메스암페타민 간의 상호 작용 (gender-MA interaction)에 대한 선행 연구 결과들을 고려할 수

있다 (Chang et al. 2002, 2005; Kim et al. 2005; Chung et al. 2007; Dluzen and Liu 2008). 성 차이 (gender difference)를 야기하는 요인으로서 여성 호르몬인 에스트로겐 (estrogen)이 일반적으로 알려져 있는데, 이미 동물 실험에서 항산화작용 (antioxidant properties)을 통한 신경 보호 효과가 보고되었을 뿐만 아니라 (Culmsee et al. 1999; Azcoitia et al. 2003) 메스암페타민의 신경독성 (neurotoxicity)에 대한 보호 역할 또한 담당하는 것으로 밝혀 졌다 (Dluzen et al. 2000). 그 외에도 메스암페타민을 주입한 암컷 생쥐의 경우 선조체의 도파민 농도가 수컷보다 적게 감소되었으며 이러한 성 차이는 손상된 신경세포를 수리하는 성상교세포 (astrocytes)의 조절 작용이 증가된 것과 관련된다고 본 연구가 있었다 (Garcia-Segura et al. 1999; Dluzen et al. 2003). 이와 같은 요인들을 고려해 볼 때 남성의 소뇌가 여성의 소뇌보다 메스암페타민에 의한 영향을 더 많이 받을 것으로 예상할 수 있다.

그러나 본 연구 대상자의 수가 적고 특히 여성은 남성의 절반 정도에 불과하므로, 성 차이를 발생시키는 것이 메스암페타민의 사용량의 차이 때문이 아니라 성별과의 상호 작용에 기인하였다고 단정하는 것은 무리가 있을 수 있다. 따라서 남성의 소뇌가 메스암페타민에 더 취약할 수 있다는 해석에 대한 통계적 검정력 (statistical power)을 높이기 위해, 향후 충분한 크기의 표본을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 보인다 (Moher et al. 1994).

5.2 본 연구의 의의 및 장점

본 연구는 소녀 역할의 중요성과 메스암페타민 문제의 심각성에 비해 메스암페타민 의존이 소녀에 미치는 영향에 대한 연구가 매우 적은 상황에서, 메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군 간 소녀의 구조적 차이를 관찰하였다는 점에서 의의가 있다. 소녀의 부피를 측정하는 것이 소녀의 기능을 연구하는데 도움이 된다고 알려져 있으나 (Saeed et al. 2002), 본 연구에서는 소녀 회질의 밀도 차이를 분석함으로써 메스암페타민 의존과 소녀의 구조적 이상 간의 연관성에 대한 증거를 제공하였다고 말할 수 있다.

뿐만 아니라 본 연구 결과에서 남성의 경우 소녀 회질 밀도의 감소가 더 크게 나타남을 보여줌으로써 성별과 메스암페타민의 상호 작용이 소녀의 경우에도 적용될 가능성을 제시하였다.

나아가 연구의 방법으로 SUIT 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석 (VBM)을 채택하여 분석 결과의 정확성을 제고하였다고 보여 진다. 복셀기반 형태분석은 특정 관심 영역만이 아니라 두뇌 전체를 복셀 단위로 나눈 뒤 전체적인 변화를 관찰하므로 연구자의 영향력을 최소화할 수 있는 장점이 있다 (Mueller et al. 2006; Kang et al. 2008; Lim et al. 2008). 이러한 자동 영상 분석 방법을 통해 비교 집단간 뇌 회질 영역 등의 위축 부위와 정도를 파악할 수 있으며, 실제 그 기술 발전과 더불어 정신분열증 (Honea et al. 2008; Di et al. 2009; Kühn et al. 2011), 노화 (Sowell et al. 1999), 알츠하이머 치매 (Lim et

al. 2008), 측두엽 간질 (Mueller et al. 2006), 우울증 (Shah et al. 1998), 만성 등 통증 (Apkarian et al. 2004) 등 다양한 환자군 뿐만 아니라 정상군을 대상으로 뇌의 구조적 변화 (Maguire et al. 2000; Merchelli et al. 2005)를 분석하는데 사용되고 있다. 그럼에도 불구하고 이러한 분석 방법을 소뇌에 적용할 경우 해부학적 정보를 상세히 제공하지 못하여 소뇌 구조를 제대로 반영할 수 없었으므로 SUIT 템플릿을 이용하여 그 한계를 해결하고자 하였다 (Diedrichsen 2006). 또한 기존에 사용된 소뇌의 자기공명 지도 (cerebellar MR atlas, Schmahmann et al. 2000)에 있었던 정렬상의 문제점을 해결하고자 생성된 확률론적 지도 (probabilistic atlas, Diedrichsen et al. 2009)를 활용하여 각 소엽들의 해부학적 위치를 보다 확실하게 특정할 수 있게 되었다.

따라서 본 연구에서는 소뇌의 구조적 이상에 대하여 보다 정확한 결과와 분석이 가능케 됨으로써 메스암페타민 의존 환자군에서 소뇌의 특정 영역에 대한 회질 밀도 감소까지 관찰할 수 있었다. 더불어 이러한 구조 분석 방법은 문제가 되는 영역과 기능 장애와의 관련성을 추론함에 있어 방해 요인들의 영향력을 최소화하는데도 도움을 줄 것으로 생각된다 (Frank et al. 2007).

5.3 본 연구의 제한점 및 추가 연구의 필요성

본 연구의 제한점으로 첫째, 횡단적 연구 (cross-sectional study)의 본질상 시간의 흐름에 따른 변화를 파악하기가 어려워 인과관계의 방향성을 밝히지 못한다는 한계를 들 수 있다 (Casey et al. 2005). 즉 환자군에서 관찰된 소녀의 구조적 이상이 메스암페타민의 사용으로 인한 결과인지, 아니면 소녀 회질의 밀도 이상으로 메스암페타민을 사용하게 된 것인지 명확히 확인할 수 없는 것이다.

둘째, 연구의 표본수가 적다는 점을 들 수 있다. 이는 앞서 살펴본 성별에 따른 소녀의 구조적 차이뿐 아니라 소녀의 이상에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인들에 있어서도 결과 해석의 신뢰도를 떨어뜨리는 원인이 될 수 있으므로 통계적 검정력을 높이는데 적절한 대상자 수를 확보하여 추후 연구를 수행할 필요가 있다 (Moher et al. 1994; Kalechstein et al. 2003).

셋째, 메스암페타민 의존 환자군과 정상 대조군 간 소녀 회질의 밀도를 비교 분석할 때 음주와 흡연을 고려하지 않은 점을 들 수 있다. 두 집단의 인구학적 특징을 비교한 결과를 보면 월 흡연량, 처음 흡연을 시작한 시기에 있어 유의한 차이가 존재하였으나, 월 음주량의 경우 유의한 차이가 없었다. 그러나 소녀 회질 밀도 감소에 알콜 및 니코틴이 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없고, 알콜 중독으로 인한 소녀의 부피 감소 (Shear et al. 1996; Pfefferbaum et al. 1998; Sullivan et al. 2000)뿐 아니라 최근 흡연자의 우측 소녀 Crus I에서 회질 부피의 감소가 보고된 바 있으므로

(Kühn et al. 2012), 향후 이를 고려한 분석이 이루어져야 할 것으로 보인다.

넷째, 본 연구에서는 두 집단의 교육 연한에 있어 유의한 차이를 확인했음에도 회질 밀도 감소와의 관련성에 대한 분석을 수행하지 않았다. 메스암페타민 의존 환자군이 정상 대조군보다 평균 5.6 년 정도 낮은 수치를 보였는데, 처음부터 연령과 성별뿐 아니라 교육 연한까지도 짝짓기한 연구에 비해 (Sekine et al. 2000, 2006) 교육 정도가 결과에 영향을 미칠 가능성이 더 크다고 할 수 있으므로 이를 고려한 후속 연구가 필요할 것으로 생각한다 (Chang et al. 2004; Kim et al. 2006; Kühn et al. 2011).

다섯째, 소녀의 구조적 이상으로 인지 기능이 저하되었는지를 판단하기 위해 필요한 신경심리검사 (neuropsychological test) 결과 분석이 이루어지지 않았다는 점을 들 수 있다. 즉 메스암페타민 환자군에서 인지 기능과 관련된 양측 소뇌 반구 후엽의 여러 영역에서 회질 밀도 감소가 관찰되었는 바, 이것이 실제로 환자군의 인지 기능 저하와 연관되어 있는지 확인하기 위한 도구로서 주의력 검사인 Trail Making Test (TMT) A, 기억력 검사인 California Verbal Learning Test (CVLT), 지능 검사인 Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), 집행 기능 검사로 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)와 TMT B 등이 사용되고 있으므로, 추후 이에 대한 결과 분석을

통하여 양 군간 인지 기능의 차이를 비교할 필요가 있다 (Chang et al. 2004; Chung et al 2007; Sim et al. 2007).

여섯째, 환자군을 모집할 때 BDI, HAM-D 와 같이 우울증에 대한 평가가 이루어졌으나, 메스암페타민 의존 환자군에서 나타난 소녀의 구조적 이상이 감정 기능에 영향을 주었는지에 대한 판단을 하지 않았으므로, 이에 대해 추가적인 분석이 이루어져야 할 것이다.

5.4 결론

본 연구에서 메스암페타민 의존과 소녀와의 구조적 관련성 특히 소녀 회질 밀도의 이상에 대하여 살펴보았다. SUIT 를 이용한 복셀기반 형태분석 결과 메스암페타민 의존 환자군에서 양쪽 소뇌 반구 후엽의 여러 영역에서 회질 밀도가 유의하게 감소한 것을 볼 수 있었다. 특히 남성에 있어 소뇌 회질 밀도의 감소가 더 크게 나타났다. 이러한 연구 결과는 메스암페타민 의존이 소녀의 구조적 이상과 관련될 수 있을 뿐 아니라 성별에 따라 작용이 달라질 수 있음을 보여 준다. 나아가 본 연구는 운동과 감정 조절 그리고 인지 기능에서의 장애와 같은 메스암페타민 의존의 증상과 소녀의 구조적 이상 간의 연관성을 설명하는데 사용될 수 있을 것이다.

참고 문헌

- Anderson CM, Polcari A, Lowen SB, Renshaw PF, Teicher MH, 2002. Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *American Journal of Psychiatry* 159, 1322-1328.
- Anderson CM, Maas LC, Frederick B, Bendor JT, Spencer TJ, Livni E, Lukas SE, Fischman AJ, Madras BK, Renshaw PF, Kaufman MJ, 2006. Cerebellar vermis involvement in cocaine-related behaviors. *Neuropsychopharmacology* 31, 1318-1326.
- Anglin D, Burke C, Perrochet B, Stamper E, Dawud-Noursi S, 2000. History of the methamphetamine problem. *Journal of Psychoactive Drugs* 32, 137-141.
- Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR, 2004. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience* 24, 10410-10415.
- Ashburner J, Friston KJ, 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11, 805-821.
- Ashburner J, Friston KJ, 2001. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 14, 1238-1243.
- Barili P, Bronzetti E, Ricci A, Zaccheo D, Amenta F, 2000. Microanatomical localization of dopamine receptor protein immunoreactivity in the rat cerebellar cortex. *Brain Research* 854, 130 –138.
- Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Wiseman E, Bridge P, 2000. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Research* 98, 93-102.

Baumann and Mattingley, 2010. Scaling of Neural Responses to Visual and Auditory Motion in the Human Cerebellum. *Journal of Neuroscience* 30, 4489–4495.

Bellebaum C, Daum I, 2007. Cerebellar involvement in executive control. *Cerebellum* 6, 184-192.

Ben-Yehudah G, Guediche S, Fiez JA, 2007. Cerebellar contributions to verbal working memory: beyond cognitive theory. *Cerebellum* 6, 193-201.

Berman SM, Voytek B, Mandelkern MA, Hassid BD, Isaacson A, Monterosso J, Miotto K, Ling W, London ED, 2008. Changes in cerebral glucose metabolism during early abstinence from chronic methamphetamine abuse. *Molecular Psychiatry* 13, 897-908.

Beyer JL, Krishnan KR, 2002. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disorders* 4, 89-104.

Block R, Erwin W, Ghoneim M, 2002. Chronic drug use and cognitive impairments. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 73, 491-504.

Bowyer JF, Davies DL, Schmued L, Broening HW, Newport GD, Slikker W Jr, Holson RR, 1994. Further studies of the role of hyperthermia in methamphetamine neurotoxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 268, 1571-1581.

Brodal P, Bjaalie JG, 1997. Salient anatomic features of the cortico-ponto-cerebellar pathway. *Progress in Brain Research* 114, 227-249.

Brown JM, Hanson GR, Fleckenstein AE, 2000. Methamphetamine rapidly decreases vesicular dopamine uptake. *Journal of Neurochemistry* 74, 2221-2223.

Brown JM, Hanson GR, Fleckenstein AE, 2001. Cocaine-induced increases in vesicular dopamine uptake: role of dopamine receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 298, 1150-1153.

Casey BJ, Tottenham N, Liston C, Durston S, 2005. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in cognitive science* 9, 104-110.

Chang L, Ernst T, Speck O, Patel H, DeSilva M, Leonido-Yee M, Miller EN, 2002. Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Research Neuroimaging* 114, 65-79.

Chang L, Smith LM, LoPresti C, Yonekura ML, Kuo J, Walot I, Ernst T, 2004. Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. *Psychiatry Research Neuroimaging* 132, 95-106.

Chang L, Cloak C, Patterson K, Grob C, Miller EN, Ernst T, 2005. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response. *Biological Psychiatry* 57, 967-974.

Chen SH, Desmond JE, 2005. Cerebrobellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *Neuroimage* 24, 332-338.

Choi SH, Moon WJ, Chung EC, Lee MH, Roh HG, Park KB, Na DR, 2005. Optimized VBM in patients with Alzheimer's disease: gray matter loss and its correlation with cognitive function. *Journal of Korean Radiological Society* 53, 323-329.

Chung A, Lyoo IK, Kim SJ, Hwang J, Bae SC, Sung YH, Sim ME, Song IC, Kim J, Chang KH, Renshaw PF, 2007. Decreased frontal white-matter integrity in abstinent methamphetamine abusers. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10, 765-775.

Cretzmeyer M, Sarrazin MV, Huber DL, Block RI, Hall JA, 2003. Treatment of methamphetamine abuse: research findings and clinical directions. *Journal of Substance Abuse Treatment* 24, 267-277.

Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff NA, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln AJ, James HE, Haas RH, Schreibman L, Lau L, 1994. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Neuroscience* 108, 848–865.

Culmsee C, Vedder H, Ravati A, Junker V, Otto D, Ahlemeyer B, Krieg JC, Kriegstein J, 1999. Neuroprotection by estrogens in a mouse model of focal cerebral ischemia and in cultured neurons: evidence for a receptor-independent antioxidative mechanism. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 19, 1263-1269.

Delis F, Mitsacos A, Giompres P, 2008. Pharmacological characterization and anatomical distribution of the dopamine transporter in the mouse cerebellum. *Cerebellum* 7, 242-251.

Di X, Chan RC, Gong QY, 2009. White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33, 1390–1394.

Diamond A, 2000. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Development* 71, 44-56.

Diaz J, Levesque D, Lammers CH, Griffon N, Martres MP, Schwartz JC, Sokoloff P, 1995. Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D3 receptor in the rat brain. *Neuroscience* 65, 731–745.

Diedrichsen J, 2006. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage* 33, 127-138.

Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N, 2009. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage* 46, 39-46.

Diedrichsen J, Maderwald S, Küper M, Thürling M, Rabe K, Gizewski ER, , Ladd ME, Timmann D, 2011. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage* 54, 1786-1794.

Dluzen DE, McDermott JL, 2000. Neuroprotective role of estrogen upon methamphetamine and related neurotoxins within the nigrostriatal dopaminergic system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 914, 112-126.

Dluzen DE, Tweed C, Anderson LI, Laping NJ, 2003. Gender differences in methamphetamine-induced mRNA associated with neurodegeneration in the mouse nigrostriatal dopaminergic system. *Neuroendocrinology* 77, 232-238.

Dluzen DE, McDermott JL, 2004. Developmental and genetic influences upon gender differences in methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1025, 205-220.

Dluzen DE, Liu B, 2008. Gender differences in methamphetamine use and responses: a review. *Gender Medicine* 5, 24-35.

Eckert MA, Tenforde A, Galaburda AM, Bellugi U, Korenberg JR, Mills D, , Reiss AL, 2006. To modulate or not to modulate: differing results in uniquely shaped Williams syndrome brains. *Neuroimage* 32, 1001-1007.

Ernst T, Chang L, Leonido-Yee M, Speck O, 2000. Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A 1H MRS study. *Neurology* 54, 1344-1349.

Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET, 2012. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science* 335, 601-604.

Ferrucci M, Busceti CL, Falleni A, Giorgi FS, Ruggieri S, Fornai F, 2006. Effects of methamphetamine on the cerebellar cortex: a preliminary study. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1074, 149-153.

Finlay JM, 2001. Mesoprefrontal dopamine neurons and schizophrenia: role of developmental abnormalities. *Schizophrenia Bulletin* 27, 431-442.

Fowler JS, Kroll C, Ferrieri R, Alexoff D, Logan J, Dewey SL, Schiffer W, Schlyer D, Carter P, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Benveniste H, Vaska P, Volkow ND, 2007. PET studies of d-methamphetamine pharmacokinetics in primates: comparison with l-methamphetamine and (-) -cocaine. *Journal of Nuclear Medicine* 48, 1724-1732.

Frank B, Schoch B, Richter S, Frings M, Karnath HO, Timmann D, 2007. Cerebellar lesion studies of cognitive function in children and adolescents - limitations and negative findings. *Cerebellum* 6, 242-253.

Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP, 2002. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 73, 657-664.

Fumagalli F, Gainetdinov RR, Valenzano KJ, Caron MG, 1998. Role of dopamine transporter in methamphetamine-induced neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter. *Journal of Neuroscience* 18, 4861-4869.

Garcia-Segura LM, Naftolin F, Hutchison JB, Azcoitia I, Chowen JA, 1999. Role of astroglia in estrogen regulation of synaptic plasticity and brain repair. *Journal of Neurobiology* 40, 574-584.

Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS, 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 21-36.

Hamamura M, Ozawa H, Kimuro Y, Okouchi J, Higasa K, Iwaki A, Fukumaki Y, 1999. Differential decreases in c-fos and aldolase C mRNA expression in the rat cerebellum after repeated administration of methamphetamine. *Molecular Brain Research* 64, 119–131.

Herrup K, Kuemerle B, 1997. The compartmentalization of the cerebellum. *Annual Review of Neuroscience* 20, 61-90.

Honea RA, Meyer-Lindenberg A, Hobbs KB, Pezawas L, Mattay VS, Egan MF, Verchinski B, Passingham RE, Weinberger DR, Callicott JH, 2008. Is gray matter volume an intermediate phenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study of patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Biological Psychiatry* 63, 465-474.

Hong KE, Ock SM, Kang MH, Kim CE, Bae JN, Lim MK, Suh CH, Chung SJ, Cho SC, Lee JS, 2002. The segmented regional volumes of the cerebrum and cerebellum in boys with Tourette syndrome. *Journal of Medical Science* 17, 530-536.

Hyman SE, 1996. Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron* 16, 901-904.

Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y, 2001. Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49, 20-27.

Ikai Y, Takada M, Shinonaga Y, Mizuno N, 1992. Dopaminergic and non-dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rat project,

respectively, to the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei.

Neuroscience 51, 719-728.

Kalechstein AD, Newton TF, Green M, 2003. Methamphetamine dependence is associated with neurocognitive impairment in the initial phases of abstinence. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 15, 215-220.

Kang H, Lee HY, Lee JS, Kang E, Lee SG, Chang KH, Lee DS, 2004. Voxel-based morphometry (VBM) based assessment of gray matter loss in medial temporal lobe epilepsy: comparison with FDG PET. *Korean Journal of Nuclear Medicine* 38, 30-40.

Karas G, Sluimer J, Goekoop R, van der Flier W, Rombouts SA, Vrenken H, Scheltens P, Fox N, Barkhof F, 2008. Amnestic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology* 29, 944-949.

Kelly RM, Strick PL, 2003. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *Journal of Neuroscience* 23, 8432-8444.

Kim JS, Lee DS, Lee BI, Lee JS, Shin HW, Chung JK, Lee MC, 2002. Probabilistic anatomical labeling of brain structures using statistical probabilistic anatomical maps. *Korean Journal of Nuclear Medicine* 36, 317-318.

Kim SJ, Lyoo IK, Hwang J, Sung YH, Lee HY, Lee DS, Jeong DU, Renshaw PF, 2005. Frontal glucose hypometabolism in abstinent methamphetamine users. *Neuropsychopharmacology* 30, 1383–1391.

Kim SJ, Lyoo IK, Hwang J, Chung A, Hoon Sung Y, Kim J, , Kwon DH, Chang KH, Renshaw PF, 2006. Prefrontal grey-matter changes in short-term and

long-term abstinent methamphetamine abusers. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9, 221-228.

Kim YS, Shin JH, Hall FS, Linden DJ, 2009. Dopamine signaling is required for depolarization-induced slow current in cerebellar Purkinje cells. *Journal of Neuroscience* 29, 8530-8538.

Kim YT, Song HJ, Seo JH, Lee JJ, Lee J, Kwon DH, Yoo DS, Lee HJ, Suh KJ, Chang Y, 2011. The differences in neural network activity between methamphetamine abusers and healthy subjects performing an emotion-matching task: functional MRI study. *NMR in Biomedicine* 24, 1392-1400.

Kühn S, Romanowski A, Schubert F, Gallinat J, 2011. Reduction of cerebellar grey matter in Crus I and II in schizophrenia. *Brain structure & function* 217, 523-529.

Kühn S, Romanowski A, Schilling C, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G, Gallinat J, 2012. Brain grey matter deficits in smokers: focus on the cerebellum. *Brain Structure and Function* 217, 517-522.

Laird AR, Robinson JL, McMillan KM, Tordesillas-Gutiérrez D, Moran ST, Gonzales SM, Ray KL, Franklin C, Glahn DC, Fox PT, Lancaster JL, 2010. Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform. *Neuroimage* 51, 677-683.

Leiner HC, Leiner AL, Dow RS, 1993. Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends in Neurosciences* 16, 444-447.

Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD, 2000. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a pediatric population. *Brain* 123, 1041-1050.

Lim HK, Choi EH, Lee CU, 2008. A voxel-based morphometry of gray matter reduction in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Korean Journal of Biological Psychiatry* 15, 118-125.

Lingford-Hughes AR, Davies SJC, Mclver S, Williams TM, Daghli MRC, Nutt DJ, 2003. Addiction. *The British Medical Bulletin* 65, 209-222.

Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, McGinnis S, Jerabek P, Fox PT, 2000. Differential limbic--cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biological Psychiatry* 48, 30-42.

London ED, Simon SL, Berman SM, Mandelkern MA, Lichtman AM, Bramen J, Shinn AK, Miotto K, Learn J, Dong Y, Matochik JA, Kurian V, Newton T, Woods R, Rawson R, Ling W, 2004. Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry* 61, 73-84.

London ED, Berman SM, Voytek B, Simon SL, Mandelkern MA, Monterosso J, Thompson PM, Brody AL, Geaga JA, Hong MS, Hayashi KM, Rawson RA, Ling W, 2005. Cerebral metabolic dysfunction and impaired vigilance in recently abstinent methamphetamine abusers. *Biological Psychiatry* 58, 770-778.

Lowy MT, Novotney S, 1994. Methamphetamine-induced decrease in neural glucocorticoid receptors: relationship to monoamine levels. *Brain Research* 638, 175-181.

Luders E, Gaser C, Jancke L, Schlaug G, 2004. A voxel-based approach to gray matter asymmetries. *Neuroimage* 22, 656-664.

Lundqvist T, 2010. Imaging cognitive deficits in drug abuse. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 3, 247-275.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD, 2000. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America* 97, 4398-4403.

Manni E, Petrosini L, 2004. A century of cerebellar somatotopy: a debated representation. *Nature Reviews Neuroscience* 5, 241-249.

Marvel CL, Desmond JE, 2010. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. *Neuropsychology Review* 20, 271-279.

Matsumoto RR, Shaikh J, Wilson LL, Vedam S, Coop A, 2008. Attenuation of methamphetamine-induced effects through the antagonism of sigma (sigma) receptors: Evidence from in vivo and in vitro studies. *European Neuropsychopharmacology* 18, 871-881.

Maxwell, 2005. Emerging research on methamphetamine. *Current Opinion in Psychiatry* 18, 235-242.

McCann UD, Wong DF, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA, 1998. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C] WIN-35,428. *Journal of Neuroscience* 18, 8417-8422.

Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J, 2005. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews* 1, 105-113.

Melchitzky DS, Lewis DA, 2000. Tyrosine hydroxylase- and dopamine transporter-immunoreactive axons in the primate cerebellum. Evidence for a lobular- and laminar-specific dopamine innervation.

Neuropsychopharmacology 22, 466-472.

Middleton FA, Strick PL, 1994. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266, 458-461.

Middleton FA, Strick PL, 2000. Basal ganglia and cerebellar loop: motor and cognitive circuits. *Brain Research. Brain Research Reviews* 31, 236-250.

Moher D, Dulberg CS, Wells GA, 1994. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 272, 122-124.

Molina-Luna K, Pekanovic A, Röhrich S, Hertler B, Schubring-Giese M, Rioult-Pedotti MS, Luft AR, 2009. Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS One* 4, e7082.

Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, Buckley S, Paul C, Weiner MW, 2006. Voxel-based optimized morphometry (VBM) of gray and white matter in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 47, 900-907.

National Survey on Drug Use and Health, 2005. NSDUH report: Methamphetamine use, abuse, and dependence: 2002, 2003, and 2004. National Institute on Drug Abuse. 2006. NIDA research report: Methamphetamine abuse and addiction.

Newton TF, Kalechstein AD, Duran S, Vansluis N, Ling W, 2004. Methamphetamine abstinence syndrome: preliminary findings. *American Journal on Addictions* 13, 248-255.

Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC, 1999. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biological Psychiatry* 46, 703-711.

Nordahl TE, Salo R, Leamon M, 2003. Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 15, 317-325.

Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, Braff DL, Schuckit MA, 2002. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 26, 53-63.

Paulus MP, Hozack N, Frank L, Brown GG, Schuckit MA, 2003. Decision making by methamphetamine-dependent subjects is associated with error-rate-independent decrease in prefrontal and parietal activation. *Biological Psychiatry* 53, 65-74.

Peelle JE, Cusack R, Henson RN, 2012. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* 60, 1503-1516.

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Mathalon DH, Lim KO, 1998. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Archives of General Psychiatry* 55, 905-912.

Picazo O, Azcoitia I, Garcia-Segura LM, 2003. Neuroprotective and neurotoxic effects of estrogens. *Brain Research* 990, 20-27.

Pollok B, Butz M, Gross J, Südmeyer M, Timmermann L, Schnitzler A, 2006. Coupling between cerebellar hemispheres: Behavioral, anatomic, and functional data. *Cerebellum* 5, 212-219.

Ramnani N, 2006. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nature Reviews Neuroscience* 7, 511-522.

Rasser PE, Schall U, Peck G, Cohen M, Johnston P, Khoo K, Carr VJ, Ward PB, Thompson PM, 2010. Cerebellar grey matter deficits in first-episode

schizophrenia mapped using cortical pattern matching. *Neuroimage* 53, 1175-1180.

Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun LS, Chen K, 1997. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *American Journal of Psychiatry* 154, 918-925.

Ricaurte GA, Schuster CR, Seiden LS, 1980. Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study. *Brain Research* 193, 153-163.

Ricaurte GA, Guillery RW, Seiden LS, Schuster CR, Moore RY, 1982.

Dopamine nerve terminal degeneration produced by high doses of methamphetamine in the rat brain. *Brain Research* 235, 93-103.

Riddle EL, Fleckenstein AE, Hanson GR, 2006. Mechanisms of methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *AAPS Journal* 8, 413-418.

Ridgway GR, Henley SM, Rohrer JD, Scahill RI, Warren JD, Fox NC, 2008.

Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *Neuroimage* 40, 1429-1435.

Saeed N, Puri BK, 2002. Cerebellum segmentation employing texture properties and knowledge based image processing: applied to normal adult controls and patients. *Magnetic Resonance Imaging* 20, 425-429.

Salo R, Nordahl TE, Buonocore MH, 2009. Cognitive control and white matter callosal microstructure in methamphetamine-dependent subjects: a diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry* 65, 122-128.

Sato M, 1992. A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 654, 160-170.

Schmahmann JD, Pandya DN, 1997. The cerebrocerebellar system. *International Review of Neurobiology* 17, 438-458.

Schmahmann JD, Sherman JC, 1998. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121, 561-579.

Schmahmann JD, Doyon J, Toga AW, Petrides M, Evans AC, 2000. MRI atlas of the human cerebellum. San Diego: Academic.

Schmahmann JD, 2004. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 16, 367-378.

Schmahmann JD, Caplan D, 2006. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain* 129, 290-292.

Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC, 2007. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum* 6, 254-267.

Schmahmann JD, Macmore J, Vangel M, 2009. Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience* 162, 852-861.

Schmidt CJ, Gehlert DR, Peat MA, Sonsalla PK, Hanson GR, Wamsley JK, Gibb JW, 1985. Studies on the mechanism of tolerance to methamphetamine. *Brain Research* 343, 305-313.

Schmitt JE, Eliez S, Warsofsky IS, Bellugi U, Reiss AL, 2001. Enlarged cerebellar vermis in Williams syndrome. *Journal of Psychiatric Research* 35, 225-229.

Schutter DJ, van Honk J, 2005. The cerebellum on the rise in human emotion. *Cerebellum* 4, 290-294.

Schwartz DL, Mitchell AD, Lahna DL, Luber HS, Huckans MS, Mitchell SH, Hoffman WF, 2010. Global and local morphometric differences in recently

abstinent methamphetamine-dependent individuals. *Neuroimage* 50, 1392–1401.

Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Takei N, Mori N, 2001. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *American Journal of Psychiatry* 158, 1206-1214.

Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N, 2006. Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry* 63, 90-100.

Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM, 1998. Cortical gray matter reductions associated with treatment resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry* 172, 527-532.

Shear PK, Sullivan EV, Lane B, Pfefferbaum A, 1996. Mammillary body and cerebellar shrinkage in chronic alcoholics with and without amnesia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20, 1489-1495.

Sierra A, Azcoitia I, Garcia-Segura L, 2003. Endogenous estrogen formation is neuroprotective in model of cerebellar ataxia. *Endocrine* 21, 43-51.

Sim ME, Lyoo IK, Streeter CC, Covell J, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Kim MJ, Kaufman MJ, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF, 2007. Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 32, 2229-2237.

Simon SL, Domier C, Carnell J, 2000. Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. *American Journal on Addictions* 9, 222-231.

Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Batth R, Jernigan TL, Toga AW, 1999. Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage* 6, 587-597.

Stoodley CJ, Schmahmann JD, 2009. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 44, 489-501.

Strick PL, Dum RP, Fiez JA, 2009. Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience* 32, 413–434.

Sullivan, EV, Deshmukh A, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A, 2000. Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and korsakoff's syndrome: relation to ataxia. *Neuropsychology* 14, 341-352.

Sung YH, Cho SC, Hwang J, Kim SJ, Kim H, Bae S, Kim N, Chang KH, Daniels M, Renshaw PF, Lyoo IK, 2007. Relationship between N-acetyl-aspartate in gray and white matter of abstinent methamphetamine abusers and their history of drug abuse: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Drug and Alcohol Dependence* 88, 28-35.

Tamaki R, Yoshikawa M, Shinomiya T, Andoh H, Kawaguchi M, Hashimoto A, Byrne DW, Kobayashi H, 2008. Chronic administration of methamphetamine increases the mRNA expression of diazepam binding inhibitor in rat brain. *Tokai journal of Experimental and Clinical Medicine* 33, 46-50.

Timmann D, Daum I, 2007. Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research. *Cerebellum* 6, 159-162.

Tomasi D, Goldstein RZ, Telang F, Maloney T, Alia-Klein N, Caparelli EC, Volkow ND, 2007. Widespread disruption in brain activation patterns to a working memory task during cocaine abstinence. *Brain Research* 1171, 83-92.

Yuan Y, Zhu Z, Shi J, Zou Z, Yuan F, Liu Y, Lee TM, Weng X, 2009. Gray matter density negatively correlates with duration of heroin use in young lifetime heroin-dependent individuals. *Brain and Cognition* 71, 223-228.

Vearrier D, Greenberg MI, Miller SN, Okaneku JT, Haggerty DA, 2012. Methamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine. *Disease-a-month: DM* 58, 38-89.

Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, Sedler MJ, Gatley SJ, Hitzemann R, Ding YS, Logan J, Wong C, Miller EN, 2001a. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry* 158, 377-382.

Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Sedler M, Gatley SJ, Miller E, Hitzemann R, Ding YS, Logan J, 2001b. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *Journal of Neuroscience* 21, 9414-9418.

Volkow ND, Baler RD, 2012. Neuroscience. To stop or not to stop?. *Science* 335, 546-548.

Voogd J, Glickstein M, 1998. The anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences* 21, 370-375.

Wagner GC, Ricaurte GA, Seiden LS, Schuster CR, Miller RJ, Westley J, 1980. Long-lasting depletions of striatal dopamine and loss of dopamine uptake sites following repeated administration of methamphetamine. *Brain Research* 181, 151-160.

Wang Y, Chou J, Jeng CH, Morales M, Wang JY, 2000. Chronic methamphetamine exposure decreases high affinity uptake function in

norepinephrine afferents in the cerebellar cortex: an electrophysiological and electrochemical study. *Neuropharmacology* 39, 2112-2123.

Winslow BT, Voorhees KI, Pehl KA, 2007. Methamphetamine abuse.

American Family Physician 76, 1169-1174.

Zweben JE, Cohen JB, Christian D, Galloway GP, Salinardi M, Parent D,

Iguchi M, 2004. Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *American Journal of Addiction* 13, 181-190.

대검찰청 마약부, 2010. 마약류범죄백서. 법무부 (ed), 서울.

보건복지부, 2009. 마약류중독자 실태조사.

Abstract

Density abnormalities in cerebellar gray matter of methamphetamine-dependent patients: voxel-based morphometry analysis using SUI

Sun Young Won

Interdisciplinary program in neuroscience

The Graduate School

Seoul National University

Background: A number of studies have consistently reported that the abuse and dependence of methamphetamine can cause severe structural and functional abnormalities in the cerebral regions. It appears that fewer structural studies have examined the effect of methamphetamine on the cerebellum, whereas the interest on how addiction disorders affect the cerebellum is increasing coinciding with various studies on the important role of the cerebellum. Therefore, we initiated an experiment where we aimed to investigate the structural changes of the cerebellar gray matter in methamphetamine-dependent patients and gender differences in the effects of methamphetamine. Further, we aimed to study the relation between the cerebellar structural abnormalities and the emotional and cognitive problems in methamphetamine-dependent patients.

Methods: We acquired high-resolution brain magnetic resonance imaging scans from 31 methamphetamine-dependent patients and 31 healthy comparison subjects. The density of the cerebellar gray matter was measured by a voxel-based morphometry (VBM) utilizing SUIT (Spatially Unbiased Infratentorial Template) toolbox and the structural differences between the groups were analyzed.

Results: Compared to the healthy comparison subjects, methamphetamine-dependent patients showed significant reductions of gray matter density in the VIIB, VIIIA, VIIIB, CrusII regions of the bilateral cerebellar posterior lobe (left: z score = 5.03, FDR-corrected p = 0.003, right: z score = 4.84, FDR-corrected p = 0.005). Considering the gender difference, male methamphetamine-dependent patients had significantly more reductions in the gray matter density of the left cerebellar posterior lobe than female methamphetamine-dependent patients (F = 60.72, p < 0.001, p for interaction = 0.007).

Conclusion: The results indicate that methamphetamine-dependent patients had structural deficits in the cerebellar posterior lobe associated with cognitive functions as well as motor and emotion control. In addition, the present study shows that males are more vulnerable than females in the effects of methamphetamine on the cerebellum and the gender difference may affect density changes in cerebellar gray matter in methamphetamine-dependent patients. Thus,

these findings suggest that the cerebellar structural abnormalities are linked to methamphetamine dependence and may also support the potential correlation between the cerebellum and the disorders of methamphetamine-dependent patients.

Keywords: Methamphetamine, Drug dependence, Cerebellum, Neuroimaging, Magnetic resonance imaging, Voxel-based morphometry

Student Number: 2010-23158