

중 설

흥분제(Psychostimulants)에 대한 신경생물학 측면의 고찰 - Methamphetamine 남용을 중심으로 -

국립서울병원 중독정신의학 센터, 브라운대학교 의과대학 정신과*,
미네소타대학교 의과대학 정신과**, 관동대학교 의과대학 정신과***

이태경 · 존 E 그랜트* · 김석원** · 오동열***

Neurobiological Effects of Methamphetamine Abuse on Neurotransmitters: A Review

Tae Kyung Lee, M.D. Ph.D, Jon E. Grant, M.D.*, Suck Won Kim, M.D.**, Dong Yul Oh, M.D. Ph.D***

Drug and Alcohol Addiction Center, Seoul National Hospital, Seoul, South Korea.

*Department of Psychiatry, Brown University School of Medicine, Providence, RI, USA**

*Department of Psychiatry, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, MN, USA. ***

*Department of Psychiatry, Kwangdong University, College of Medicine, Myongji Hospital, South Korea****

Methamphetamine (MA) is a major drug of abuse in Korea. Currently preliminary evidence suggests that MA dependence may cause long-term neural damage in human. Repeated exposure to psychostimulants such as methamphetamine results in behavioral sensitization, a paradigm thought to be relevant to drug craving and addiction in human. Sensitization alters neural circuitry involved in normal processes of incentive, motivation, and reward. However the precise mechanism of this behavioral sensitization has not yet been fully elucidated. Repeated use of high dose MA causes neurotoxicity which is characterized by a long-lasting depletion of striatal dopamine (DA) and tyrosin hydroxylase activity of DA, DA-transporter binding sites in the striatum. The loss of DA transporters correlates with memory problems and lack of motor coordination. DA fuels motivation and pleasure, but it's also crucial for learning and movement. This selective review provides a summary of studies that assess the neurobiological mechanisms of MA.

Key Words: Methamphetamine, Sensitization, Neurotoxicity, Dopamine

서 론

Methamphetamine (MA)은 냄새가 없는 무색결정 혹은 백색 결정성 분말이다. 1941년 대일본제약(주)에서 히로뽕이라는 이름으로 생산되었으며 줄음이 가시고 피로감이 없어지는 효과에 착안하여 희랍어의 "philoponos"

즉 "일하는 것을 사랑한다"는 단어에서 "philopon"이라는 상품명에 따왔다고 한다. 이 상품명은 일본어로 "히로" [疲勞]를 한방에 "뽕" [의성어]하고 날린다는 의미도 같이 가지고 있다. 전쟁 중에는 군수용품으로 대량생산되어 군인 및 군수공장 등지에서 일하는 노동자들에게 제공되어 피로회복 및 전투의욕, 작업능력, 생산능력 등을 제고하는 수단으로 이용되었다. 이렇게 군수용품으로 생산되던 히로뽕이 일본이 전쟁에서 패망한 후에는 그대로 사회로 유출되어 일본국민의 패전에 따른 심리적 허무감을 달래는 수단으로 널리 남용되었다. 이에 따라 히로뽕 중독자도 속출하여 심각한 사회문제가 되었다. 1951년 일본정부는 각성제단속법을 제정하고 히로뽕 즉 각성제의 수입, 제조,

책임저자: 이 태 경
서울시 광진구 중곡3동 30-1
국립서울병원 의료부 중독정신의학 센터
Tel: 02) 2204-0179, Fax: 02) 2204-0116
E-mail: atman@be.md

양도, 양수, 소지, 사용을 금지하고 강력한 단속을 벌임에 따라 히로뽕은 더 이상 약품이 아닌 "마약"이 되었다³. 또한 현재도 MA 은 국내에서 마약문제 중 가장 많은 비율을 차지하고 있는 실정으로 국내 마약사범은 96년 3,682명에서 2002년 7,918명으로 증가하였고 그 중 74.4%가 MA으로 대표되는 흥분제 였다. 2003년 1월에서 7월간 마약류 압수 현황을 2002년 1월에서 7월간의 현황과 비교해보면 MA의 경우 161%의 증가를 보이고 있다. 저자들은 이러한 MA이 나타내는 신경생물학 작용에 대한 기전을 요약하여 보았다.

본 론

MA을 비롯한 흥분제가 인간행동(behavior)에 미치는 중요한 효과들 중의 하나가 정동변화(mood-altering)이다. MA가 정맥투여 되었을 때는 즉각적인 회열감(euphoria)를 경험하게 되며, 담배처럼 흡연을 통해 흡수 되는 경우(ice amphetamin)는 15분에서 20분 정도 지나면 작용을 나타낸다. MA의 회열감은 12시간에서 24시간 정도 지속한다. 중등도 이상의 양이 투여된 경우는 과각성(hyperawareness), 과도한 성적활동(hypersexuality), 정신운동의 초조(psychomotor agitation) 등이 나타나서 조증(mania)처럼 보이기도 한다. 복용양이 많아지거나 투여기간이 길어지면 흥분제 섬망(stimulant delirium)을 보여서 의식혼탁, 지남력 상실을 가져오기도 한다. 항정신제 사용후 나타나는 악성증후군(neuroleptic malignant syndrom)과 같은 고열(hyperthermia)과 초조(agitation)을 보이기도 하는 데 이 경우는 섬망과 초조상태를 진정시키기 위해선 고용량의 benzodiazepine이 선호된다².

이러한 정동변화의 원인이 되는 신경화학적 기전에 대한 설명은 흥분제가 두뇌 Dopamine (DA)계에 작용해서 나타나는 것으로 생각되고 있다. 흥분제 중 cocaine은 dopamine transporter에 결합한 후 synaptic DA의 재흡수(reuptake)를 억제함으로써 그 작용을 나타내는 데 비하여 MA은 DA reuptake를 막으면서 동시에 DA transporter를 통한 DA 분비를 촉진하고 결과적으로 extracellular DA이 증가되는 좀더 복잡한 기제를 통하여 작용한다³. 중뇌 복피개(the ventral tegmental area, VTA), 측좌핵(nucleus accumbens, Nac), 복측 담창구(ventral pallidum), 내측 전전두엽 피질(medial prefrontal cortex)을 포함하는 중뇌-변연간/중뇌-피질간 DA 신경계(mesolimbic/mesocortical dopaminergic neuronal system)에서 DA에 영향을 주어 약물이 일으키는 급성 보상적 영향(acute reinforcing effects)뿐 아니라 약물의 급

단현상을 매개하고 있는 것으로 생각된다. 반면 norepinephrine(NE) 이나 serotonin(5-HT) 의 경우에는 특이적인 강화(reinforcing effects)보다는 간접적인 매개역할인 것으로 생각된다^{3,4}.

반복적이고 장기적으로 흥분제를 투여할 때 나타나는 결과로 내성(tolerance), 감작화(sensitization), 독성(toxicity) 등을 말할 수 있다. 내성(tolerance)이란 약물 투여가 반복되면 처음 얻었던 같은 효과를 얻기 위해서는 더 많은 양을 요구하게 되는 것을 말한다. 이것에 대한 신경화학적 변화를 보면 정신 흥분제 중에서 cocaine의 경우 cocaine 남용자들에게는 등쪽 줄무늬체(dorsal striatum)에 있는 D2 수용체(receptors)들과 DA transporter가 감소되어 있으며 이러한 소견이 내성을 일으키는 것과 연관이 있는 것으로 생각하고 있는데 이런 신경화학적 변성이 내성에 대한 기능적인 중요성이 어떤가하는 것에는 논란이 많다^{3,4}.

감작화의 정의는 시간간격을 두고 반복적으로 amphetamine등의 흥분제를 실험동물에게 투여하게 되면 운동활동성(locomotor activity)이나 상동증(stereotype)이 동일한 투여량에 대해 더 증가하여 나타나는 것을 말하며, 사람들의 행위상에 나타나는 감작화의 경우는 불안증이나, amphetamine 남용자들에게서 보이는 피해망상을 특징으로 하는 정신증 현상이다^{4,6}. 이 정신증 경우는 피해망상이 두드러지며 현실검증력이 손상되고 환청, 환시, 환촉 등의 정신병리 현상이 나타난다. MA-related psychosis에서는 수일에서 수주간 지속 된다. 일단의 약물 유발성 정신증(drug-induced psychosis)를 경험하였던, 만성적으로 cocaine이나 MA 남용하였던 사람들은 아주 소량의 약물에 의해서도 쉽게 피해 망상상태가 일어난다고 호소하는데 이런 현상이 감작화의 예라고 할 수 있다. 그리고 약물에 대한 강렬한 갈망(intense desire or craving)이 나타나는 것도 감작화의 결과로 인한 것으로 보인다. 감작화가 오랜시간 유지되는 특성(long-lasting nature)을 갖는다는 사실은 회복된 환자군 에서 왜 약물유발 자극에 의해 재발이 일어나는 가 하는 것을 설명할 수 있다⁴.

이러한 감작화(sensitization)를 일으킬 수 있는 모든 자극·약물 혹은 스트레스 들은 DA 전달체계를 직·간접적으로 자극한다고 생각하고 있다. 흥분제로 인한 감작화의 시작은 중뇌 복피개(the ventral tegmental area, VTA)에서 일어난다고 생각하고 있다⁵. 중뇌복피개에 있는 DA 신경체(dopamine cell bodies)들은 측좌핵(nucleus accumbens)쪽으로 연결되고 있다. 그러면서 감작화의 발현(expression)는 측좌핵에서 매개되는 것으로 생각된다⁶. 감작화 과정의 첫 단계는 억제성이면서 충동조절기능을

갖는 D2 자가수용체(autoreceptors)의 감수성이 떨어지는 결과로 인해 중뇌복피개에서 기원하는 도파민 뉴런들의 firing rate가 증가하는 것이다. 이러한 D2 자가수용체의 감수성저하(subsensitivity)는 그리 오래 지속하지 못하는데 이런 이유로 중뇌복피개가 시작단계에서는 중요하지만 감각화를 유지하는 것은 아니다 라고 생각되고 있다. 측좌핵에서는 D1 수용체가 extracellular DA에 대해 과도한 감수성(supersensitivity)를 보이게 된다. 행위적인 면의 감각화에서 시간경과에 따른 변화는 측좌핵에서 D1 수용체의 감수성이 증가하는 것과 부합되는 결과를 보인다. 또 D1 길항제(antagonists)가 감각화가 생기는 것을 차단하는 결과를 보여, D1수용체 작용이 감각화에 중요하다는 것을 보여준다. 따라서 감각화는 부분적으로는 중뇌복피개에서 D2 자가수용체의 감수성이 감소하는 것과 그로 인해서 도파민의 분비가 늘어나며 측좌핵에서 postsynaptic D1 수용체에 대한 감수성이 늘어난 것에 의해 일어나는 것으로 생각된다^{4,7)}.

감각화에 관여하는 것으로 생각되고 있는 또 다른 것들에는 glutamate 와 Nitric oxide (NO), opioid 뉴런들이다. NMDA 길항제는 VIA에서의 D2 자가수용체의 감수성저하(subsensitivity)되고, 측좌핵에서의 postsynaptic D1 수용체의 감수성이 증가(supersensitivity) 되는 이러한 일련의 도파민의 변화를 차단하며, NMDA (N-Methyl-D-aspartate) 길항제(antagonists)를 중뇌복피개에 직접 주입하면 흥분제로 인한 감각화를 차단한다.

GABA 역시 측좌핵의 shell 혹은 ventral pallidum (VP)으로부터 중뇌 복피개간의 feedback에서 도파민 신경뉴런들과 상호작용을 하는 것으로 보이는데, GABA_B 효현제(agonist)인 baclofen을 중뇌복피개에 주입하면 cocaine에 대한 감각화가 차단되었다⁷⁾.

측좌핵에 있는 enkephalin 신경원들은 도파민(DA) 길항제를 장기간 투여받고 난 후에 enkephalin의 합성과 turnover가 증가되어 있는 것으로 나타나는데, 이러한 upregulation 현상은 도파민의 감소를 보상하기 위한 대체 기제로 생각되고 있다. opioids를 측좌핵에 직접 주입을 하게 되면 운동성이 급격하게 증가하는 것을 보인다. 도파민이 측좌핵에서 transmitter로서 hippocampus와 amygdala로부터 측좌핵 쪽으로 가는 정보들을 조절하는 역할을 DA이 고갈되어 있는 상황에서는 enkephalin이 대체하게 되는데 이런 이유로 mu opioid receptor가 자극이 되는 경우 운동활동성(locomotion)과 reinforcing behavior가 증가되어 나타난다⁸⁾.

NO는 NMDA수용체 활성화 후에 증가되는 데 presynaptic DA분비를 증가시키는 역할을 하는 것으로 생각되

고 있다⁴⁾. NO는 NMDA 수용체가 활성화 되면서 Ca⁺⁺ influx가 생기는 것에 따라 postsynaptic neuron에서 연쇄적인 반응을 통해 생성되는데, nitric oxide synthase (NOS)가 arginine 으로부터 NO를 생성한다. NO는 세포막을 통해 급속하게 퍼져나갈 수 있기 때문에 방금 활성화되었던 NMDA presynaptic neuronal terminal로 역행하여(retrogradly) 들어 간다. 하지만 반감기가 5초정도로 매우 짧기 때문에 멀리 퍼질 수는 없고 presynaptic terminal에서 guanylyl cyclase를 활성화하며 단백질 인산화(protein phosphorylation)을 일으키게 한다. 이 인산화의 결과는 presynaptic function에 증폭(potentialiation) 혹은 둔감화(depression)를 모두 일으킬 수 있다고 생각되고 있다^{9,10)}.

만성적인 남용자가 약물을 끊게 되면 금단증세를 겪게 되는데 대개 2일에서 4일 사이에 최고점에 이르며 1주정도 지속 된다. 이것은 광범위한 우울감(dysphoric symptoms)형태로 나타나는데 처음에는 crash 기간이라고 하며 우울감, 불안감, 초조, 약에 대한 강렬한 갈망 등을 겪는다. 두 번째 단계는 피로감, 심신의 에너지 고갈, 주변환경에 대한 무관심 등을 나타낸다. 마지막 단계에서는 약에 대한 자극을 유발하는 환경에 들어 설 때마다 약에 대한 강렬한 갈망을 경험한다. 가장 심한 경우가 우울증이며 자살에 대한 생각과 실제 자살행위가 발생한다²⁾. 금단시기와 연관해서 나타나는 부정적인 정동상태란 정상적인 경우 즐거움을 유발할 수 있는 주변자극에 대해서 무관심하고 무기력한 반응을 나타내는 정동상태를 뜻하며, 부정적 정동상태는 약물의존을 유발하는 인자 중의 하나이다. 이런 정동반응에 대한 동물모델은 보상에 대하여 반응이 감소하는 것을 보이는 것인데, Intracranial self-stimulation (ICSS)에 대해 보상역가(reward thresholds)가 증가하는 것을 통해서 관찰할 수 있다. 이런 보상역가의 증가(elevations in reward thresholds)가 장기간 amphetamine을 투여한 후 중단 시 생기는 금단기간 동안에 관찰되었다^{11,12)}. 보상역가가 증가하는 기전에 대하여는 정확하지 않다. 그러나 동물실험에서 오랫동안 cocaine을 자가투여하게하면 보상역가가 최고조에 도달하는 시점에서 측좌핵에 extracellular DA이 감소하는 것을 in vivo microdialysis를 통하여 측정되었다 하는데¹³⁾ 이러한 소견은 cocaine 금단기간동안 cocaine 투여로 인해서 생긴 보상역가의 증가를 bromocriptine으로 떨어뜨렸다고 하는 소견과 부합 한다¹⁴⁾.

흥분제에 의해 나타나는 신경독성 (neurotoxicity)은 실험동물에게 많은 양의 MA을 반복하여 투여하였을 때 줄무늬체(striatal)의 dopaminergic, serotonergic nerve

terminals이 손상되는 현상과 줄무늬체에서의 DA과 5-HT이 지속적인 결핍상태를 보이는 것을 특징으로 한다²⁵. 결핍상태가 일어나는 원인은 다음과 같다. 즉, MA이 indirect agonists이기 때문에 새로 합성된 norepinephrine (NE) 과 DA의 분비를 일으키고, 여기에 synapse에서 이들 transmitter의 reuptake를 차단한다²⁶. 또한 amphetamines는 monoamine oxidase에 대한 potent inhibitors의 역할을 나타낸다. 이러한 모든 효과는 결과적으로 두뇌 전반에서 catecholamines의 활성을 증가시키고 synapse 내의 catecholamines의 농도를 증가시키게 된다²⁷. 결국 inhibitory feedback 효과를 유발하게 되어 transmitter의 결핍상태에 이르게 되는 것으로 보고 있다²⁸.

신경독성은 대개 고농도의 흥분제가 짧은 시간동안 투여될수록 잘 일어나는데, 고용량의 MA를 2회 투여시킨 rats에서는 줄무늬체에서의 도파민이 의미 있게 감소한 반면 오랜 기간 최소량의 용량을 투여시킨 군에서는 이런 효과가 나타나지 않았다²⁹. MA 중독자들의 부검소견에서 줄무늬체에서의 DA과 tyrosine hydroxylase, DA transporters가 감소한 결과를 보였는데 이것은 amphetamine의 남용이 줄무늬체에서의 DA 계에 손상을 준다는 것을 시사하는 소견이다²⁰.

MA이 신경독성을 일으키게 하는 정확한 기제는 아직 불분명하다. 한가지는 DA의 자가산화물(auto-oxidation products)에 의해 나타나는 것으로 생각하고 있는데 MA에 의해서 DA이 과잉 배출되면 DA이 auto-oxidation에 의해 산화되면서 6-hydroxy (OH) DA이 생겨나는 것이 많아진다^{21,22}. 그런데 6-OHDA는 매우 불안정하고 Hydrogen peroxide 및 superoxide, hydroxyl radicals등이 생겨나게 되며 이들이 신경독성을 일으킨다고 생각되고 있다^{23,24}. 이러한 신경독성에 대한 가설은 ascorbic acid나 vitamin E 등과 같은 항산화제를 투여하면 MA에 의한 도파민 신경원의 손상을 줄일 수 있었고^{25,26}, 반면에 superoxide dismutase inhibitor를 투여하면 신경독성이 증가하였다는 결과가 이 가설을 지지하고 있는 소견이다²⁶. 또 다른 가설은 amphetamine으로 인해 증가된 DA이 synaptic vesicles로부터 세포질내로 재분포(redistribution)되는 것으로 재분포 결과 산화된 도파민의 증가가 신경말단에서 일어나게 되어 신경독성이 나타난다는 것이다²⁷.

또 다른 신경독성에 관여하는 것으로 보는 것은 glutamate이다. MA을 반복 투여하면 부분적으로 glutamate 분비가 증가되는 결과를 보인다. 이것은 DA이 증가 하게 되면 cortico-striothalamo-cortical negative feedback loop에 의하여 줄무늬체에서 glutamate 분출(efflux)를 증가시키는 결과 신경독성이 나타난다고 본다²⁸. 이러한

신경독성은 NMDA길항제를 처리하면 방지될 수 있었다는 것이 이 가설을 뒷받침하는 소견이다²⁹. NMDA 수용체의 활성화는 nitric oxide synthase (NOS)을 자극을 하게 되는데 NMDA수용체가 활성화 되면서 Calcium ion이 세포내로 들어오면서 calmodulin과 결합하고 이것은 NOS를 자극하여 NO를 생성하고 cGMP의 축적을 일으키는 연쇄반응을 보이며^{9,10,30}, NO의 신경독성은 free radicals (peroxynitrite)등이 생기는 것으로 인해서 일어난다³¹.

약물의 남용은 DA이 매개하는 두뇌 보상체계에 상당기간 변형을 일으키는 것으로 보인다. MA 남용자를 11개월 동안 단약상태를 유지시킨 후 시행한 PET 검사에서 줄무늬체의 DA transporter가 감소된 소견이 회복되지 않고 있는 결과를 보였다³². DA는 동기(motivation)와 쾌락(pleasure)을 유도하는 작용이외에 학습(learning)과 동작(movement)에도 결정적인 역할을 담당하는데, 중독(addiction)현상은 학습과 기억(memory)에 관여하는 신경생물학 기제와 동일한 기제를 통하여 일어난다고 생각되고 있다. 따라서 이러한 결과는 MA남용자의 기억장애 및 운동조절능의 장애와 일치하는 소견이라고 할 수 있다. 즉 한번 두뇌가 DA에 대한 감수성이 떨어지게 된다는 것은 정상적인 보상자극 즉 친구를 만난다든지, 영화를 보는 것과 같은 활동에는 둔감해지게 된다는 것을 말한다. 결국 동기를 유발할 수 있는 유일한 것은 약물만이 남게 되는 것이다. 세포차원에서 기억에 대한 가장 유명한 모델인 long-term potentiation (LTP)의 개념을 이용하여 설명하자면 기억은 두뇌에서 부분적으로 신경원간의 연결이 변하는 것을 통하여 저장되게 되는데 과도한 자극은 시냅스(synapse)을 훗날 자극에 더욱 민감하게 반응하도록 만들게 된다. 즉 두 세포간에 연결에 변화가 일어나게 되는 것이다. 이러한 변화는 cocaine을 단 한번 투여를 하여도 중뇌 복피개에서 DA 세포에서 LTP이 유도되는 것이 나타났으며 5일이상 유지되었고 NMDA 길항제를 같이 투여하였을 때는 이런 효과가 차단되었다³³. 신경원의 수상돌기는 정기적으로 통하여야하는 세포 쪽으로 더 많은 가지를 내고 더 많은 시냅스를 이루게 된다. 그런데 감각화 시킨 실험동물에서는 측좌핵과 전전두엽 피질 쪽에서 이러한 소견을 보였으며 이런 변화는 적어도 한달 이상 지속되었다. 이러한 변화소견이 기억과 중독을 이해하는 중요한 소견이라고 생각되어지고 있다³⁴.

결 론

국내 마약문제에서 가장 큰 비중을 차지하고 있는 것은 정신흥분제의 하나인 MA다. MA을 남용하였을 때 나타나

는 정동변화는 주로 DA이 증뇌-변연간/증뇌-피질간 도파민 신경계에 작용하여 나타나는 것으로 생각되고 있다. 약물에 대한 갈망, 정신증 현상은 MA 투여에 의한 감각화에 의한 것으로 DA 이외에 glutamate, GABA, NO, opiate 등이 관여 하는 것으로 보인다. 장기간 투여 후 나타나는 금단시기에 나타나는 무동기 증상은 동물실험에서 보상 역가가 증가하는 것과 부합하는데 측좌핵에서 DA이 감소 하는 것을 보였다. MA에 의한 신경독성은 용량 비례적으로 나타나며 도파민의 auto-oxidation기전이 관여하여 생겨나는 것으로 생각하고 있다. 중독(addiction)에 중요한 영향을 미치는 DA는 동기(motivation)와 쾌락(pleasure)을 유도하는 작용이외에 학습(learning)과 동작(movement)에도 결정적인 역할을 담당하는데, 중독(addiction) 현상은 학습과 기억(memory)에 관여하는 신경생물학 기제와 동일한 기제를 통하여 일어난다고 생각되고 있다.

참고문헌

1. 대검찰청 마약부 홈페이지(<http://www.sppo.go.kr/drug/k-index.htm>).
2. Kaplan & Sadock's Synopsis of psychiatry 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p 413-417.
3. Neurobiology of Mental Illness 2nd ed, Oxford; 1999. p 627-638.
4. Textbook of substance abuse treatment 2nd ed, American psychiatric press; 1999. p 21-27.
5. Sulzer D, Maidment NT, Rayport S. Amphetamine and other weak bases act to promote reverse transport of dopamine in ventral midbrain neurons. *J Neurochem.* 1993 Feb;60(2):527-35.
6. Vezina P, Stewart J. Amphetamine administered to the ventral tegmental area but not to the nucleus accumbens sensitizes rats to systemic morphine: lack of conditioned effects. *Brain Res.* 1990 May 14;516(1):99-106.
7. Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Brain Res Rev.* 1991 Sep-Dec;16(3): p223-44.
8. Churchill L, Austin MC, Kalivas PW Dopamine and endogenous opioid regulation of picrotoxin-induced locomotion in the ventral pallidum after dopamine depletion in the nucleus accumbens, *Psychopharmacology* 1992;108(1-2):p141-146.
9. Garthwaite J, Garthwaite G, Palmer RM, Moncada S. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *Eur J Pharmacol.* 1989 Oct 17;172(4-5):413-6.
10. Ito M, Long-term depression, *Annu Rev Neurosci.* 1989; 12:85-102.
11. Kokkinidis L, Zacharko RM, Predy PA. Post-amphetamine depression of self-stimulation responding from the substantia nigra: reversal by tricyclic antidepressants. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980 Sep;13(3):379-83.
12. Lin D, Koob GF, Markou A. Time-dependent alterations in ICSS thresholds associated with repeated amphetamine administrations. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000 Mar; 65(3):407-17.
13. Weiss F, Hurd YL, Ungerstedt U, Markou A, Plotsky PM, Koob GF. Neurochemical correlates of cocaine and ethanol self-administration *Ann N Y Acad Sci.* 1992 Jun 28;654: 220-41.
14. Markou A, Koob GF. Bromocriptine reverses the elevation in intracranial self-stimulation thresholds observed in a rat model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology.* 1992 Nov;7(3):213-24.
15. Kita T, Wagner GC, Nakashima T. Current research on Methamphetamine-induced neurotoxicity: animal models of monoamine disruption. *J Pharmacol Sci.* 2003 Jul; 92(3): 178-95.
16. JD, Schanberg SM. Effect of Methamphetamine on norepinephrine metabolism in various regions of brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975 Oct;195(1):87-93.
17. Heikkila RE, Orlansky H, Mytilineou C, Cohen G. Amphetamine: evaluation of d- and l-isomers as releasing agents and uptake inhibitors for 3H-dopamine and 3H-norepinephrine in slices of rat neostriatum and cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975 Jul;194(1):47-56.
18. Gibb JW, Kogan FJ. Influence of dopamine synthesis on Methamphetamine-induced changes in striatal and adrenal tyrosine hydroxylase activity. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1979 Dec;310(2):185-7.
19. Wagner GC, Ricaurte GA, Seiden LS, Schuster CR, Miller RJ, Westley J. Long-lasting depletions of striatal dopamine and loss of dopamine uptake sites following repeated administration of Methamphetamine. *Brain Res.* 1980 Jan 6;181(1):151-60.
20. Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey AI, Bergeron C, Reiber G, Anthony RM, Schmunk GA, Shannak K, Haycock JW, Kish SJ. Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic Methamphetamine users *Nat Med.* 1996 Jun;2(6):699-703.
21. Seiden LS, Vosmer G. Formation of 6-hydroxydopamine in caudate nucleus of the rat brain after a single large dose of Methylamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 1984 Jul; 21(1):29-31.
22. Marek GJ, Vosmer G, Seiden LS. Dopamine uptake inhibitors block long-term neurotoxic effects of Methamphetamine upon dopaminergic neurons. *Brain Res.* 1990 Apr 16;513(2):274-9.
23. Gibb JW, Johnson M, Hanson GR. Neurochemical basis of neurotoxicity. *Neurotoxicology.* 1990 Summer;11(2): 317-21.
24. Kita T, Wagner GC, Philbert MA, King LA, Lowndes HE. Effects of pargyline and pyrogallol on the Methamphetamine-

- induced dopamine depletion. *Mol Chem Neuropathol*. 1995 Jan;24(1):31-41.
25. Wagner GC, Carelli RM, Jarvis MF. Ascorbic acid reduces the dopamine depletion induced by Methamphetamine and the 1-Methyl-4-phenyl pyridinium ion. *Neuropharmacology*. 1986 May;25(5):559-61.
 26. De Vito MJ, Wagner GC. amphetamine-induced neuronal damage: a possible role for free radicals. *Neuropharmacology*. 1989 Oct;28(10):1145-50.
 27. Cubells JF, Rayport S, Rajendran G, Sulzer D. Methamphetamine neurotoxicity involves vacuolation of endocytic organelles and dopamine-dependent intracellular oxidative stress. *J Neurosci*. 1994 Apr;14(4):2260-71.
 28. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 1990 Jul;13(7):272-6.
 29. Sonsalla PK, Nicklas WJ, Heikkila RE. Role for excitatory amino acids in methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity. *Science*. 1989 Jan 20;243(4889):398-400.
 30. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system *Trends Neurosci*. 1991 Feb;14(2):60-7.
 31. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Feb;87(4):1620-4.
 32. 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. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):377-82.
 33. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):583-7.
 34. Helmuth L. Beyond the pleasure principle. *Science* 2001 Nov; 294: 983-4.