

시각 자극 사건 관련 전위를 이용한 알코올 갈망의 신경 생리적 측정

연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 국민건강보험공단 일산병원²

남궁기¹ · 안석균¹ · 이 은¹ · 이은하¹ · 이충현¹ · 이병욱²

Neurophysiological Measurement of Alcohol Craving Using Visual Event-Related Potential

Kee Namkoong, MD¹, Suk Kyoon An, MD¹, Eun Lee, MD¹,
Eun Ha Lee, MD¹, Choong Heon Lee, MD¹ and Byung-ook Lee, MD²

*Department of Psychiatry,¹ Yonsei University College of Medicine, Seoul,
National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital,² Ilsan, Korea*

Objectives : Alcohol craving, is not only the most common symptom but the key element in alcohol dependence. The aim of this study is to measure ERPs, especially P3 elicited by alcohol related photographs in order to assess the craving in alcohol dependent patients.

Methods : Based on the result of previous study, 6 alcohol related photographs and 6 control photographs were chosen as visual stimuli. Each stimuli set consisted of alcohol related or control photographs as target stimuli and the same sized checkeredboards as non-targets. Stimuli were presented using oddball paradigm for 300 msec with an inter-stimulus interval of 1000 msec in 12 normal controls and 16 abstinent alcohol dependent patients. One session consisted of three blocks : exercise block, control block, alcohol craving block.

Results : The amplitudes of P3 elicited by alcohol related visual stimuli were significantly larger than those of P3 elicited by control stimuli in alcohol dependent patients while there was no significant difference in normal controls.

Conclusion : Consistent with the hypothesis, only alcohol-dependent patients were characterized by increased P3 amplitude associated with alcohol-related visual stimuli compared with control stimuli. The results suggest the ERPs can be used as a neurophysiological correlate of alcohol craving in alcohol dependent patients. Future investigations will be needed to assess the relapse in the patients included in this study in order to elucidate the meaning of the increased P3 amplitude. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2003;42(4): 466-475)

KEY WORDS : Alcohol dependence · Alcohol related pictures · P3 · ERP.

서 론

일반적으로 갈망(craving)이란 약물을 의존 환자가 주관적으로 경험하여 약물을 지속적으로 사용하게 만드는 동기적 상태를 일컬으며, 약물 사용을 중단하고 있는 약물 의존 환자의 재발에 선행하는 유발 요인으로 알려져 있

접수일자 : 2003년 4월 30일 / 심사원료 : 2003년 5월 20일

Address for correspondence

Suk Kyoon An, M.D. Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, 696-6 Tanbul-dong, Gwangju 464-100, Korea

Tel : +82.31-760-9410, Fax : +82.31-761-7582

E-mail : ansk@ymc.yonsei.ac.kr

본 논문은 2001년도 연세대학교 의과대학 교수연구비의 지원으로 이루어진 것임.

본 논문의 요지는 2003년 미국 Annual Meeting of Research Society on Alcoholism에서 포스터 발표되었음.

다.^{1,2)} 그러나 알코올에 대한 갈망은 최근까지도 그 개념이나 정의가 불분명하여 단지 동기적, 정서적, 인지적인 요소로 이루어진, 술을 마시고 싶은 충동, 동기, 정서, 생각 등으로 정의되었을 뿐이다.³⁻⁵⁾ 1990년대 들어 아캄프로세이트나 날트렉손 등의 항갈망제를 이용한 임상연구가 증가하고 있으며,⁶⁻⁸⁾ 이를 통해 알코올에 대한 갈망은 알코올 의존 환자에서 가장 흔하면서도 가장 핵심적인 증상이며, 치료 후 재발의 가장 강력한 예측인자라는 것이 확인되었다.^{6,7)} 따라서 알코올 갈망에 대한 연구는 알코올 의존의 기전을 밝히고 치료 결과 및 예후를 판정하는데 있어서 핵심적인 분야라 할 수 있다.

현재 알코올 의존의 연구에서 가장 많이 사용되는 갈망의 측정 방법은 설문지 형태의 자기보고식 갈망 평가척

도이다. 그러나 척도에 의한 평가는 피험자의 주관적 보고에만 의존하게 되어 피험자의 의식적 방어에 영향을 받을 수 있다.⁹⁾ 또한, 알코올 관련 자극에 대한 생리적 반응을 측정하는 방법이나 알코올의 사용 자체를 갈망의 척도로 이용하는 방법 역시 갈망의 한 단면만을 측정하는 것 이거나, 이 역시 피험자의 행동 양식, 주변 환경, 평가자 간의 차이 등에 의해 영향을 받을 수 있다.¹⁰⁾

최근 들어 갈망과 같은 심리적 상태와 연관된 뇌 활동을 시각화할 수 있는 기능적 영상화 기술(SPECT, PET, fMRI 등)이 알코올에 대한 갈망의 연구에 사용되고 있다. 이러한 방법들은 갈망과 관련된 뇌 영역을 알아낼 수 있다는 장점이 있는 한편, 피검자가 갈망 상태를 상당 기간 유지하고 있어야 하고, 또한 그 장비가 매우 고가여서 쉽게 이용할 수 없다는 단점을 가지고 있다.¹¹⁾ 따라서, 시간 해상도가 우수하고 비용도 저렴한 사건 관련 전위(event related potential : ERP)는 알코올 갈망을 측정하는 대안이 될 수 있다.¹²⁾

이미 이전의 연구를 통해 정서가(emotional valence)를 지닌 시각 자극은 신경 과정(neural process)의 활성화 정도의 지표, 즉 작업 기억력(working memory)이 개선되는데 필요한 주의력의 수의적 할당 과정의 신경생리적 지표로 생각되는 P3의 진폭을 증가시킨다고 알려져 있으며,^{13~16)} 이를 외상 후 스트레스 장애 환자나¹⁷⁾ 정신분열증 환자에¹⁸⁾ 적용한 연구들이 최근 들어 보고되고 있다. 따라서 인간의 정서 또는 감정반응을 사건관련 전위로 측정할 수 있고, 알코올 갈망을 일종의 감정 상태 또는 감정과 상당히 유사한 정신 활동으로 생각할 수 있다면, 사건관련 전위를 알코올-신호 반응성(alcohol-cue reactivity)이나 알코올 갈망의 연구에 적용할 수 있다.

현재까지 알코올 의존 환자를 대상으로 한 모든 사건 관련 전위 연구의 탐침자로는 청각 자극이나 단순 도형을 이용한 시각 자극 등의 일반적인 비알코올 관련 자극 혹은 술을 연상하는 단어 자극이 사용되었다. 그러나 최근 알코올 및 약물 갈망의 뇌영상 연구에서 가장 흔히 사용되는 갈망 유발 자극은 알코올 및 약물 관련 사진이나 동영상이다.^{19,20)}

따라서 본 연구의 목적은 기존의 연구들과는 달리, 알코올 갈망 유발 자극으로 알코올 관련 사진을 사용하고, 또 oddball paradigm을 이용한 사건 관련 전위를 통해, 알코올 의존 환자에서의 알코올 갈망을 객관적으로 측정하고자 하는 것이다. 이를 위하여 본 연구에서는 알코올 의존 환자에서 알코올 갈망 유발 시각 자극과 대조 시각 자극에 의해 유발된 P3 진폭의 차이가 정상 대조군에

서의 차이에 비해 유의하게 클 것이라는 가설을 검증하려고 한다.

방 법

연구대상

알코올 의존 환자군은 2001년 6월부터 2002년 5월까지 일 대학병원에서 알코올 의존으로 진단 받고 입원치료나 외래치료를 받은 환자들 중에서 선정되었다. 환자들은 25~50세 사이의 고졸 이상의 학력을 가진 남녀 환자들이었고, 정신과 전문의 2인으로부터 DSM-IV 진단기준²¹⁾에 의해 진단받았으며 2주 이상 단주 상태였다. 정상 대조군은 표준 음주량(standard drink)으로 계산하여 일주일에 총 음주량이 14잔 이하이고, 1회 음주량이 4잔 이하인 남자, 또는 총 음주량이 일주일에 7잔 이하이고, 1회 음주량이 3잔 이하인 여자 중, DSM-IV 진단기준의 알코올 사용 장애에 해당되지 않으며, 고졸 이상의 학력을 지닌 25~50세 사이의 남녀를 대상으로 하였다. 정상 대조군은 피험자의 성별, 나이, 교육 정도를 알코올 의존 환자군과 가능한 맞추어서 선택하였다.

주요 정신 질환의 과거력이 있는 사람, 인지 기능 손상이 현저한 사람, 카페인과 니코틴을 제외한 약물 남용이나 의존의 과거력이 있는 사람, 시력 또는 청력 장애, 주요 신체 질환이 있는 경우, 익식 손실을 동반한 두부외상의 과거력이 있는 경우, 최근 2주 이내에 향정신성 약물이나 항갈망제를 정기적으로 복용한 경우에는 연구대상에서 제외하였다.

참여 자원자를 대상으로 실험의 전반적 목적, 구체적 과정, 가능한 위험성, 참여 사례비, 피험자의 권리에 대해 설명 한 후, 서면 동의를 받았다. 모든 피험자에게 실험 참여에 대한 사례로 현금 30,000 원을 지급하였다. 서면으로 동의한 실험 참여자 중 인지 손상이 현저한 사람을 제외하기 위해, Raven^{22,23)}의 Standard Progressive Matrices(이하 SPM 지능 검사)를 실시하여, 하위 10%tile 미만인 사람은 연구 대상에서 제외하였다. 또한, 모든 피험자를 대상으로 Annett^{24,25)}의 수정판 손잡이 평가를 실시하여 오른손잡이만을 대상으로 하였다.

연구도구

사회인구학적 변인과 음주력

환자군에서는 환자 자신과 그 가족으로부터, 대조군에서는 당사자로부터 사회인구학적 변인과 과거 병력 및 음

주력에 대한 정보를 면담을 통해 수집하였다. 음주력에는 정기적인 음주 시작 나이, 알코올 의존의 가족력, 심각한 금단증상의 횟수 등이 포함되었다.

미시간 알코올중독선별검사(Michigan alcohol screening test : 이하 MAST)

알코올 의존 증상의 심각도를 평가하기 위해 사용하였다. 이 검사는 Selzer²⁶⁾가 고안한 25문항으로 구성된 알코올 사용 장애 선별도구로서 “예, 아니오”로 답하게 되어 있다. 일부 항목은 “아니오”일 때 점수를 주며, 점수를 받는 항목의 합으로 알코올 사용 장애의 심각도를 결정한다. 본 연구에서는 장환일 등²⁷⁾이 표준화한 한국어판을 사용하였다.

강박음주갈망척도(Obsessive compulsive drinking scale, 이하 OCDS)

Anton 등²⁸⁾이 개발한 자기 보고식 알코올 갈망 측정도구로, 알코올 대한 강박적 사고와 강박적 알코올 사용 등 두 가지 차원의 알코올 갈망을 측정하는 척도이다. 14개의 자가 평가 설문지로 구성되어 있으며, 본 연구에서는 최문종 등²⁹⁾이 표준화한 한국어판 OCDS를 사용하였다.

Raven의 표준도형지능검사(이하 SPM)

현저한 인지 손상을 배제하기 위해 사용하였다. 유동지능 (fluid intelligence) 및 논리적 추리력을 측정한다. 총 60

문항으로, 컴퓨터 화면 상단에 제시되는 큰 그림의 빈 공간에 들어갈 조각을 하단의 보기에서 찾아내는 과제로 구성되어 있다. 수정판 Wechsler 성인형 지능검사와의 상관계수는 약 0.7로 알려져 있다.

Visual analogue scale(이하 VAS)³⁰⁾

알코올에 대한 주관적 갈망을 측정하는 도구로 알코올 갈망 유발 자극 블록에서 중립적 대조 자극 블록에 비해 표적 자극에 의해 알코올 갈망이 유발되는지 여부를 검토하기 위해 사용하였다. 현재 술이 얼마나 마시고 싶은지에 대하여 일직선상에 한쪽 끝은 ‘전혀 마시고 싶지 않다’ (0점), 다른 한쪽 끝은 ‘매우 마시고 싶다’ (100점)로 하여 직선 위에 자신의 알코올에 대한 주관적 갈망의 정도를 표시하도록 하였다.

시각 자극

사건 관련 전위 측정 시 사용한 시각 자극은 알코올 갈망 유발 사진 또는 중립적 대조 사진을 표적 자극으로, 바둑판 모양(checkerboards)의 사진을 비표적 자극으로 사용하였다. 알코올 갈망 유발 사진은 이충현 등³¹⁾이 개발한 시각 자극 사진 중에서 6개를 선택하였다. 선택된 알코올 갈망 유발 사진은 소주병, 소주잔과 같은 단순 정물 사진으로 사회적 음주자와 달리 알코올 의존 환자에서 가장 강한 갈망감을 보인 사진이다. 알코올 갈망을 유발할 가능성이 가장 낮을 것으로 판단되는 우유팩, 우유잔 사진을

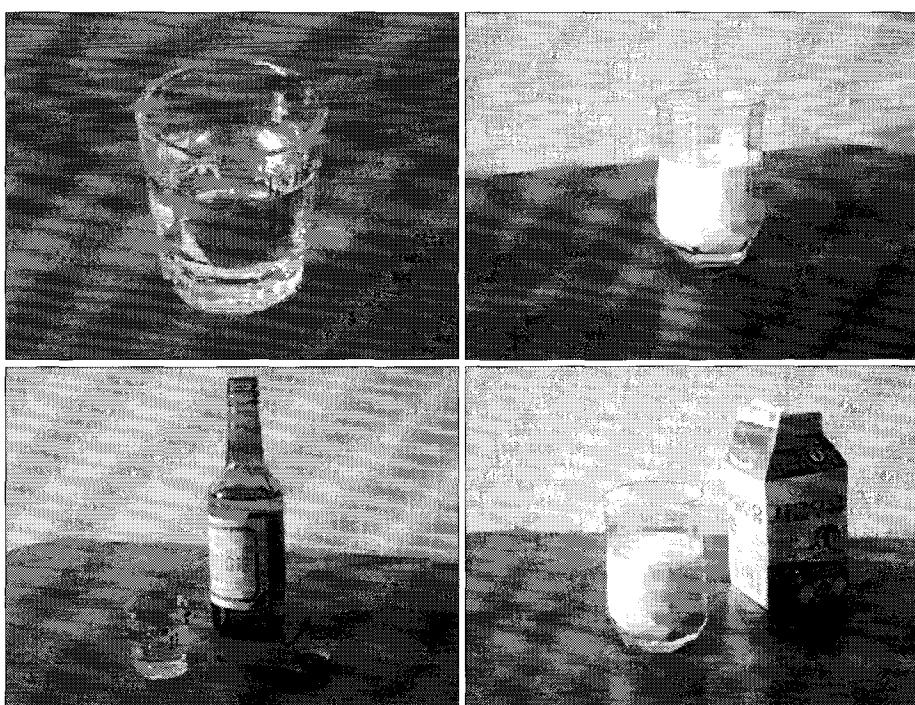


Fig. 1. Examples of the selected visual cues. left : alcohol-related cues, right : non-alcohol-related cues.

동일한 구도로 촬영하여 중립적 대조 자극으로 사용하였다 (Fig. 1). 모든 시각 자극(갈망 유발 자극 6개, 중립적 대조 자극 6개)은 11×15 cm 크기의 칼라 사진이다.

과제의 구성 및 실험 과정

본 연구는 2군(알코올 의존 환자군과 정상 대조군) × 2 블록(중립적 대조 자극 블록(이하 대조 블록) 및 알코올 갈망 유발 자극 블록(이하 갈망 블록)) 구성이다. 실험 과정은 연습 블록, 대조 블록, 갈망 블록의 순서로 구성하였다. 연습 블록은 표적 자극으로 단순 도형 모양의 사진 6개와 바둑판 모양 자극(checkerboards)을 이용하여 구성하였다. 대조 블록은 우유 자극을 표적 자극으로, 동일한 크기의 바둑판 모양 자극을 비표적 자극으로 구성하였다. 갈망 블록은 선택된 알코올 갈망 유발 자극 사진과 바둑판 모양 자극을 이용하여 동일한 방법으로 구성하였다. 한 블록에서 자극은 oddball 패러다임에 따라 무작위 순으로 표적 자극을 60회(6×10), 비표적 자극을 190회 제시하였다. 모든 자극은 300 ms 동안 제시되었으며 자극 간격은 1,000 ms였다. 모든 피험자에게 표적 자극에 의해 유발된 피험자의 반응(느낌, 생각 등)에 집중하도록 지시하였다. 또한 표적 탐지시 집게손가락으로 턱자를 두드리도록 하여(finger tapping) 과제 수행 정도를 측정하였다. 표적 탐지 누락이 10%(60개중 6개)를 넘는 경우는 분석에서 제외하였다.

각 블록의 사이에는 15분간의 휴식 시간을 두었다. 연습 블록은 실험실 상황 및 과제에 피험자가 적응하기 위해 실시했으며 분석에서 제외하였다. 대조 블록을 갈망 블록에 앞서 시행한 것은 갈망 블록에서 유발된 알코올 갈망 상태가 지속되어 대조 블록의 결과에 영향을 미칠 가능성을 배제하기 위해서였다. 모든 블록을 시행하기 전에 해당 블록으로 약 1~2분간 연습 시행을 하였다. 연습 시행 후 피험자가 준비가 되었다고 할 때 뇌파를 기록하기 시작하였다. 전기적으로 차폐된 뇌파실에서 미등만 켠 채 컴퓨터 스크

린에 제시되는 자극(11×15 cm)을 약 50 cm의 거리에서 정면으로 보도록 하였으며(시각도 13° × 17°) 약 1 m 뒤에서 연구자가 표적 탐지시의 손가락 두드리기를 확인하면서 실험을 진행하였다. 모든 실험은 오전 9시에서 11시간 사이에 진행되었다. 각 블록이 끝나면 피험자들에게 VAS로 주관적인 알코올 갈망의 정도를 보고하도록 하였다.

뇌파 측정 과정

뇌파는 주석 캡(Neuroscan사)을 이용하여 국체 10–20 체계에 따라 9개의 채널에서 측정하였다(F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4). 양쪽 귀를 연결한 전극을 기준으로, Fzp 채널을 접지로 사용하였다. 오른쪽 눈에 두 개의 전극을 부착하여 수직 및 수평 안구 운동을 측정하도록 하였으며 이 자료는 나중에 눈의 움직임 및 눈 깜박임에 의한 아티팩트 교정을 위해 사용되었다. 뇌파 측정 개시 전에 전극의 저류저항(impedance)은 10 kΩ 미만이 되도록 하였다. 뇌파는 (주) 미래엔지니어링의 Neuronics 32 system의 DC 증폭기에 의해 13,000배 증폭되었으며 band pass는 0.16(6 dB per octave roll-off)~30(16 dB per octave roll-off)Hz로 하였다. 증폭된 데이터는 (주) 미래엔지니어링의 Neuronics 32 system의 A/D 변환기(A/D resolution 12 bit, sampling rate 512회/sec)에 의해 변환된 후 IBM 호환형 PC에 표적 탐지시의 epoch와 비표적 탐지시의 epoch로 나뉘어 지속적으로 저장되었다. 한 epoch는 1,000 ms이었다.

자료의 완원 및 P3의 확인

표적 탐지시의 뇌파자료를 분석하였다. 먼저 저자가 전기적 아티팩트를 포함한 epoch를 눈으로 보아 제거하였으며, EEG 혹은 EOG 진폭이 100 μV가 넘는 epoch를 제거하였다. 이후 눈의 움직임 및 눈 깜박임에 의한 영향을 Gratton^{32,33)}이 제시한 방법에 따라 EMCP(Eye movement correction program)를 이용하여 제거하였다. 최

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of subjects

Variables	Normal control (n=12)	Alcohol dependence (n=16)	t/ χ ²	p
Age (years)	35.4±5.6	37.5±6.4	0.897	0.378
Sex (Male/Female)	10/2	14/2	0.097	0.755
Education (years)	14.2±2.0	14.8±2.3	0.703	0.488
Michigan alcoholism screening test	3.4±1.6	36.3±9.3	13.506	0.000
Obsessive compulsive drinking scale	2.8±1.8	20.3±7.0	9.290	0.000
Duration of lifetime drinking (years)		19.2±6.6		
Duration of abstinence prior to study (days)		28.5±9.5		

All values except sex are mean±standard deviation

t : independent t-test

χ² : chi-square test

종적으로 제거된 epoch의 수가 한 블록에서 60개 중 30개가 넘는 경우 분석에서 제외하였다. 최종적으로 받아들여진 epoch를 산술 평균한 후, 자극 개시 142 ms 전부터의 뇌파 진폭의 평균을 0이 되도록 하여 진폭 측정시 기준점으로 삼았다.

P3는 표적 탐지시 우선 Pz에서 N1-P2-N2 복합체 이후 250 ms에서 500 ms 사이에 나타나는 가장 큰 양성파로 삼았다. 다른 채널의 경우 Pz 채널에서의 P3 잠재기를 기준으로 전후 50 ms 이내에서 최대 진폭(peak)를 이루는 N1-P2-N2 복합체 이후의 양성파로 삼았다. 각각의 채널에서 N1은 자극 개시 후 90 ms에서 150 ms 사이에 발생하는 가장 큰 음성파로 정의하였다. 잠재기(latency)는 자극제시 개시 시점으로부터 최대진폭 까지 시간으로 정의하였다.

통계 분석

알코올 의존군과 정상 대조군 사이에 사회인구학적 변인 및 임상적 변인의 차이는 그 변인의 특성에 따라 χ^2 검정이나 독립 t-검정을 사용하여 분석하였다. 알코올의

존군에서 표적자극에 따른 P3 진폭의 차이가 정상인의 경우와 다른지 여부를 검증하기 위해 알코올 의존 이환 여부를 집단간 변수로, 블록의 종류(대조 블록과 갈망 블록)를 반복 측정하는 집단 내 변수로, P3의 진폭을 종속 변수로 하여 반복 측정에 의한 변량 분석(repeated measures ANOVA)을 실시하였다. 또한 집단내 비교시에는 짹을 이룬 t-검정을, 집단간 비교에서는 독립 t-검정을 실시하였다. 모든 통계적 유의 수준은 0.05 미만으로 양

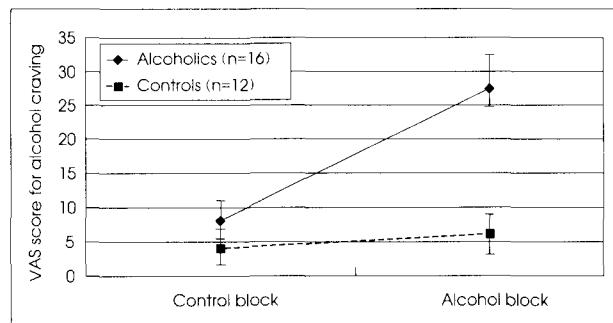


Fig. 2. Subjective Alcohol Craving Score measured by VAS (Group effect $F(1, 26) = 6.96, p=0.015$: Block effect $F(1, 26) = 15.45, p=0.001$: Interaction effect of group by block $F(1, 26) = 10.83, p=0.003$ in repeated measures ANOVA).

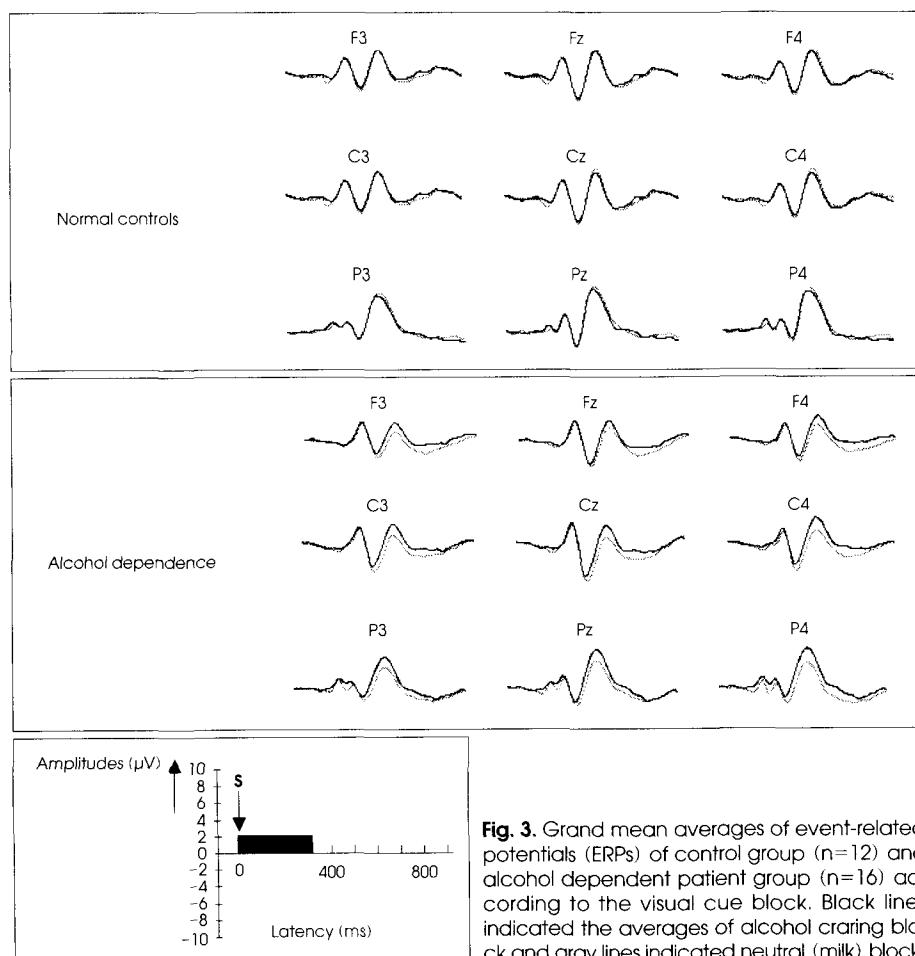


Fig. 3. Grand mean averages of event-related potentials (ERPs) of control group ($n=12$) and alcohol dependent patient group ($n=16$) according to the visual cue block. Black lines indicated the averages of alcohol craving block and gray lines indicated neutral (milk) block.

측 검정을 시행하였다.

결 과

대상군의 사회인구학적 및 임상적 변인

실험에 참여한 연구대상자는 정상 대조군이 17명, 알코올 의존 환자군이 20명이었다. 이들 중, 표적 탐지 누락이 10%이상으로 과제 수행이 양호하지 않은 경우(정상 대조군 중 2명)와 뇌파의 아티팩트가 많은 경우, 즉 최종적으로 제거된 epoch의 수가 한 블록에서 60개 중 30개가 넘는 경우(정상 대조군 3명, 알코올 의존군 4명)를 제외하고 최종적으로 정상 대조군 12명(남 10명, 여 2명)과 알코올 의존 환자군 16명(남 14명, 여 2명)이 분석에 포함되었다.

알코올 의존군과 정상 대조군 사이의 사회인구학적 변

인에서의 유의한 차이는 없었다. 알코올 의존의 정도를 나타내는 MAST점수와 OCDS점수는 예상대로 알코올 의존군이 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다. 알코올 의존군의 평균 평생 음주기간은 19.2 ± 6.6 년, 실험 전 평균 단주지속기간은 28.5 ± 9.5 일이었다(Table 1).

각 블록 직후 VAS로 측정한 알코올에 대한 갈망

두 군간 시각자극의 종류를 집단내 변수로, VAS의 점수를 종속 변수로 하여 반복 측정에 의한 변량 분석을 실시한 결과 유의한 교차효과가 관찰되었다 $[F(1,26)=10.83, p=0.003]$. 정상 대조군의 경우 대조 블록(4.2 ± 8.9)과 갈망 블록 후(6.0 ± 10.1)에 VAS로 측정한 주관적인 갈망의 유의한 차이가 없었던 반면($t=0.395, d.f.=11, p=0.701$), 알코올 의존군에서는 대조 블록 후(8.1 ± 11.9)에 비해 갈망 블록 후(27.6 ± 19.8)에 주관적인 갈망 점

Table 2. Comparisons of the P3 peak amplitudes between the control and the patients with alcohol dependence group according to the cue block

Channel	Cue	Normal controls (n=12)	Alcohol dependence (n=16)	t ^a	d.f.	p	F ^b	p
F3	Milk	5.7 ± 3.7	2.9 ± 2.7	2.320	26	0.028	(A)	4.079 0.054
	Alcohol	5.3 ± 3.2	4.2 ± 1.8	1.226	26	0.231	A×B	1.110 0.302
Fz	Milk	6.3 ± 4.2	3.8 ± 3.2	1.787	26	0.086	(A)	1.382 0.251
	Alcohol	5.4 ± 4.0	4.9 ± 2.7	0.387	26	0.702	A×B	0.142 0.709
F4	Milk	6.8 ± 3.8	4.2 ± 2.9	2.067	26	0.049	(A)	1.170 0.289
	Alcohol	5.4 ± 4.1	5.6 ± 2.2	0.142	15.818	0.889	A×B	0.013 0.910
C3	Milk	6.3 ± 3.3	2.8 ± 3.4	2.760	26	0.010	(A)	4.923 0.035
	Alcohol	5.9 ± 3.2	4.6 ± 2.4	1.169	26	0.253	A×B	2.227 0.148
Cz	Milk	6.5 ± 5.0	2.8 ± 4.4	2.058	26	0.050	(A)	2.426 0.131
	Alcohol	6.0 ± 4.7	4.9 ± 2.8	0.757	26	0.456	A×B	2.157 0.154
C4	Milk	7.6 ± 4.2	4.0 ± 3.4	2.589	26	0.016	(A)	2.439 0.130
	Alcohol	6.4 ± 4.3	6.1 ± 2.3	0.201	15.733	0.843	A×B	0.887 0.355
P3	Milk	8.5 ± 2.9	4.9 ± 3.6	2.822	26	0.009	(A)	4.015 0.056
	Alcohol	7.7 ± 2.8	6.5 ± 3.5	0.976	26	0.338	A×B	1.391 0.249
Pz	Milk	10.1 ± 4.8	6.3 ± 4.6	2.158	26	0.040	(A)	2.020 0.167
	Alcohol	9.3 ± 4.8	8.5 ± 4.2	0.527	26	0.602	A×B	2.115 0.158
P4	Milk	9.6 ± 4.6	5.9 ± 4.4	2.137	26	0.042	(A)	1.723 0.201
	Alcohol	8.9 ± 4.1	8.5 ± 3.9	0.253	26	0.802	A×B	3.390 0.077

Values indicate peak amplitudes (μ V) mean \pm standard deviation : ^at-test between groups : ^bANOVA repeated measure : (A) : main effect between groups, (B) : main effect between cue blocks, A×B : interaction between group and cue block

수의 유의한 증가가 관찰되었다($t=5.837$, d.f.=15, $p=0.000$, Fig. 2). 이러한 결과로 볼 때 정상 대조군에 비해 알코올 환자군에서는 알코올 갈망 유발 사진 자극에 의해 효과적으로 알코올 갈망이 유발되었음을 확인할 수 있었다.

알코올 의존군과 정상대조군에서 시각 자극에 의한 P3의 차이

정상 대조군과 알코올 의존 환자군에서 얻은 사건 관련 전위의 종합 평균은 Fig. 3에 나타내었다. 대조 블록 시에 F_3 , F_4 , C_3 , C_4 , P_3 , Pz , P_4 채널에서 알코올 환자군이 정상 대조군에 비해 $P3$ 진폭이 유의하게 낮았으나 갈망 블록에서는 어떤 채널에서도 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군간 각 블록을 집단 내 변수로, $P3$ 진폭을 종속 변수로 하여 반복 측정에 의한 변량 분석을 실시한 결과, 유의한 교차효과가 관찰되었다($p<0.05$). 특히 C_4 , P_3 , Pz 및 P_4 채널에서는 Bonferroni 교정 후에도 유의한 교차효과가 관찰되었다($p<0.005$). C_3 채널에서는 $P3$

진폭의 유의한 집단간 효과가 관찰되었고, F_3 , P_3 채널에서는 집단간 효과의 경향성을 보였다(Table 2, Fig. 4).

정상 대조군의 경우 모든 채널에서 대조 블록(F_3 , 5.67 ± 3.71 : F_z , 6.27 ± 4.24 : F_4 , 6.78 ± 3.77 : C_3 , 6.29 ± 3.26 : C_z , 6.49 ± 5.05 : C_4 , 7.65 ± 4.16 : P_3 , 8.45 ± 2.91 : Pz , 10.11 ± 4.81 : P_4 , 9.60 ± 4.56)보다 갈망 블록(F_3 , 5.31 ± 3.21 : F_z , 5.41 ± 4.03 : F_4 , 5.44 ± 4.10 : C_3 , 5.87 ± 3.18 : C_z , 5.95 ± 4.69 : C_4 , 6.36 ± 4.27 : P_3 , 7.69 ± 2.75 : Pz , 9.35 ± 4.76 : P_4 , 8.89 ± 4.10)에서 $P3$ 진폭이 더 작은 경향을 보였으나, 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다(각각 $t=0.63$, d.f.=11, $p=0.542$: $t=2.10$, d.f.=11, $p=0.060$: $t=2.05$, d.f.=11, $p=0.065$: $t=0.75$, d.f.=11, $p=0.468$: $t=0.68$, d.f.=11, $p=0.512$: $t=1.63$, d.f.=11, $p=0.132$: $t=1.40$, d.f.=11, $p=0.190$: $t=1.01$, d.f.=11, $p=0.337$: $t=0.90$, d.f.=11, $p=0.390$). 반면 알코올 의존 환자군의 경우에는 대조 블록(F_3 , 2.86 ± 2.71 : F_z , 3.76 ± 3.22 : F_4 , 4.16 ± 2.95 : C_3 , 2.80 ± 3.36 : C_z , 2.80 ± 4.42 : C_4 , 3.97 ± 3.36 : P_3 , $4.85\pm$

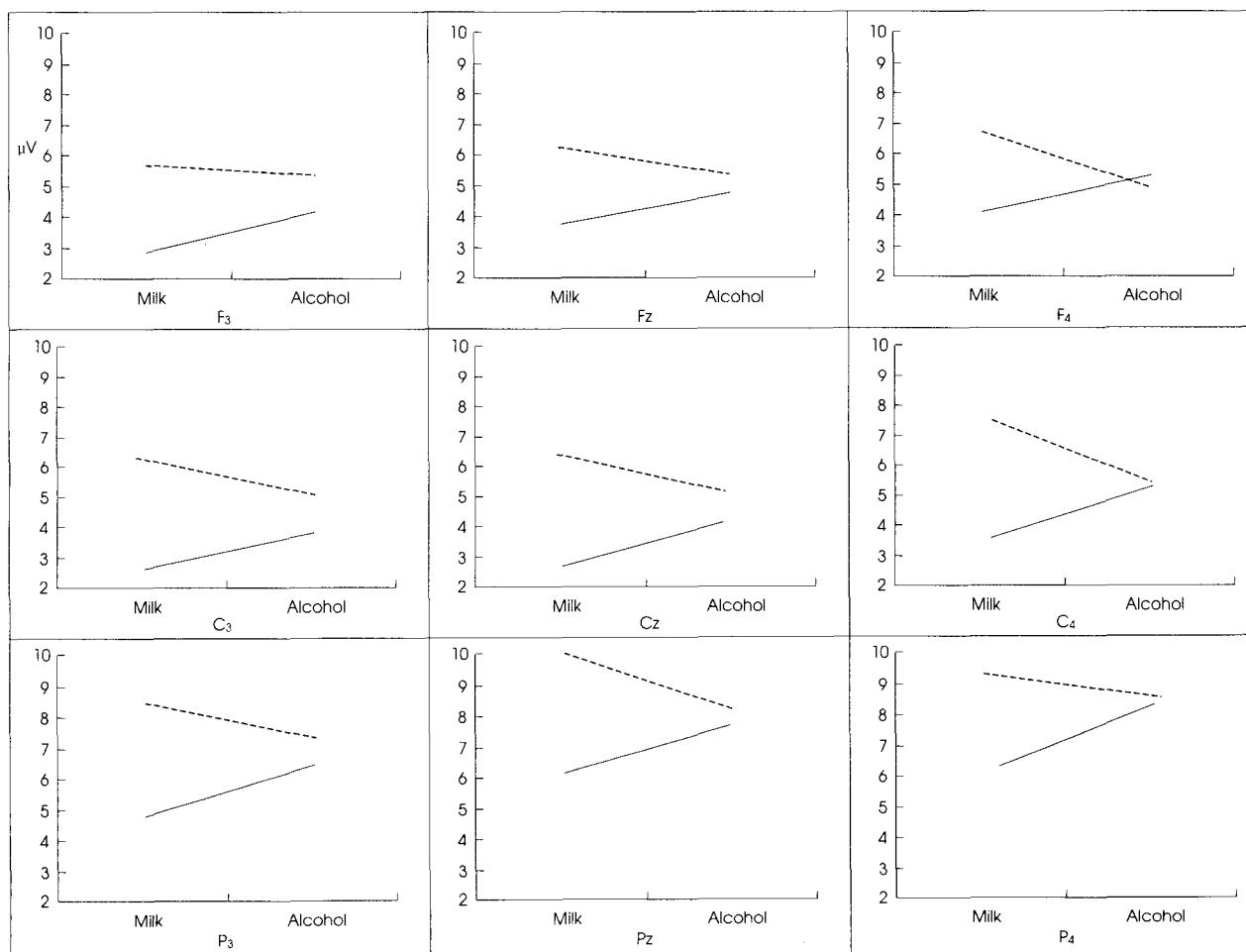


Fig. 4. Interaction effect of cue block (milk and alcohol) by group (control and alcoholics), solid line indicated the $P3$ peak amplitudes of the alcoholics group and dot line indicated the $P3$ amplitudes of the control group.

3.62 : Pz, 6.26 ± 4.57 : P₄, 5.94 ± 4.44)보다 갈망 블록 (F₃, 4.17 ± 1.81 : Fz, 4.92 ± 2.72 : F₄, 5.62 ± 2.22 : C₃, 4.64 ± 2.41 : Cz, 4.88 ± 2.80 : C₄, 6.09 ± 2.29 : P₃, 6.49 ± 3.53 : Pz, 8.45 ± 4.18 : P₄, 8.51 ± 3.93)에서 P3의 진폭이 F₃, Fz, F₄를 제외한 모든 채널에서 통계적으로 유의하게 커졌다(각각 t=1.86, d.f.=15, p=0.083 : t=1.85, d.f.=15, p=0.084 : t=1.97, d.f.=15, p=0.067 : t=2.63, d.f.=15, p=0.019 : t=2.99, d.f.=15, p=0.009 : t=4.42, d.f.=15, p=0.000 : t=3.33, d.f.=15, p=0.005 : t=3.47, d.f.=15, p=0.003 : t=3.99, d.f.=15, p=0.001) (Table 2).

P3 잠재기는 모든 채널에서 유의한 교차효과가 관찰되지 않았다(p>0.05). N1의 진폭도 모든 채널에서 유의한 교차효과가 관찰되지 않았다(p>0.05).

고 질

알코올 의존 환자에서 알코올 관련 시각 자극을 이용한 기존의 사건 관련 전위 연구로는 Genkina와 Shostakovich³⁴⁾의 연구, Shostakovich³⁵⁾의 연구, 그리고 Herrmann 등³⁶⁾의 연구 등이 있다. 이중 Genkina와 Shostakovich의 연구 및 Shostakovich의 연구는 알코올 관련 단어(보드카)와 중립 단어를 시각 자극으로 이용하여 연구를 시행한 결과, 알코올 관련 단어에 의한 P3의 진폭이 중립 단어의 경우 보다 유의하게 커졌다. 그러나, 이들 연구는 P3 진폭의 상승이 알코올 관련 단어의 내적 특성에 따른 갈망의 반영인지, 아니면 전형적인 저빈도 자극(1 : 5)에 의한 P3 진폭 상승효과인지에 대한 구분이 어렵다는 제한점이 있다. 한편 Herrmann 등³⁶⁾의 연구에서는 위의 두 연구와는 달리, 시각 자극으로 사용한 알코올 관련 단어와 중립 단어를 동일 빈도로 제시하여 P3 연구를 시행한 결과, 알코올 관련 단어에 의한 P3의 진폭 상승효과가 관찰되었다. 따라서 알코올 관련 자극에 의한 P3 진폭 상승이 저빈도 자극에 의한 효과만이 아님이 확인되었고, 갈망의 신경생리적 상관치를 P3를 이용한 연구가 가능함으로 보여 주었다. 그러나 이 연구에서는 알코올 의존 환자의 P3 진폭이 정상대조군에 비해 감소한다는 기존의 연구 결과들과는 달리, 중립 및 알코올 관련 자극 모두에서 정상 대조군에 비해 P3 진폭이 증가한 결과를 보였다. 이는 이들이 신호 반응성(cue reactivity)의 측정을 목표로 연구를 시행하였기 때문에 classical oddball paradigm을 사용하지 않았고, 또 단어 자극에 직접적 주의를 기울이라는 지시를 하지 않은 상태에서 사건관련 전위를 측정한 것에서

기인한 것일 수 있다. 따라서 최근 뇌영상적 연구에서 유의한 알코올의 갈망을 유발한다고 알려진 알코올 관련 사진을 이용한 새로운 패러다임의 P3 연구가 필요하였다.

본 연구의 결과, 우유사진을 통한 대조 블록에서 알코올 의존 환자군이 정상 대조군에 비해 P3 진폭이 유의하게 낮았다. 이는 알코올 의존 환자 및 알코올 의존의 가족력이 있는 사람은 시각 자극에 의한 P3 진폭이 정상군에 비해 의미 있게 낮게 나타난다는 이전의 연구결과들과 일치 한다.^{37,38)} 최근의 연구에 의하면 알코올 의존 환자군에서의 P3 진폭의 감소를 P3 발생에 관여하는 뇌량(corpus callosum)의 용적 감소 등 알코올 의존 환자의 신경해부학적 이상에 의한 인지기능의 저하로 설명하고 있다.³⁹⁾

알코올 환자군은 대조 자극(우유)에 비해 갈망 유발 자극에 의해 유발된 P3의 진폭이 유의하게 높은 반면, 정상 대조군은 표적 자극의 종류에 따른 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이는 P3의 진폭이 작업 기억력(working memory)이 개신되는 과정에 할당되는 주의력의 지표¹³⁻¹⁶⁾란 점에서 볼 때, 환자군에서는 갈망 유발 자극에 의해 맥락이 개신되는 경우가 대조 자극의 경우보다 더 큰 주의력이 할당되는 반면, 정상인에서는 차이가 없음을 의미한다. 이는 Stroop 과제 결과, 알코올 의존 환자에서는 정상인과 달리 중립 단어에 비해 알코올 관련 단어에 대한 정보처리 과정의 편재(information processing bias)가 나타난다는 보고에 부합한다.⁴⁰⁾ 또한 알코올 갈망이 동기 및 감정을 처리한다고 알려져 있는 편도/해마 영역 및 변연계와 상관된다는 기능성 뇌영상연구 결과^{19,20)}를 볼 때 알코올 갈망이 감정 및 동기적 요소를 포함하고 있다고 생각되며, 따라서, 알코올 의존 환자의 경우는 감정 및 동기적 의미(salience)가 알코올 관련 자극의 경우 대조 우유 자극에 비해 더 크고, 이것이 더 증가된 P3 진폭을 야기했을 가능성이 있다. P3 진폭은 자극의 내적 동기적 특성 및 감정적 의미(salience)에 따라 증가한다고 알려져 있기 때문이다.¹⁶⁾

본 연구에서 나타난 교차 효과는 기존의 Herrmann 등³⁶⁾의 알코올 관련 자극에 의해 P3 진폭 상승이 관찰된다는 연구 결과와 주요 소견이 일치한다. Herrmann 등의 경우와 자극의 종류가 다르고 패러다임 역시 다르지만 알코올 의존 환자에서 정상인과 달리 알코올 관련 자극에 의해 유발된 P3 진폭이 대조 자극에 비해 더 크다는 소견은 알코올 관련 자극을 이용하여 신경생리적 상관치를 구함으로써 향후 응용 가능성은 더욱 확실히 보여주는 점이라 생각된다. 더욱이 본 연구 결과는 Herrmann 등과 달리 대조 자극을 준 경우 알코올 의존 환자에서 P3 진폭이

정상 대조군에 비해 감소되어 있고 알코올 관련 자극에서는 정상인과 동일한 P3 진폭을 보인다는 점에 주목할 필요가 있다. Begleiter 등⁴¹⁾은 P3는 억제 과정으로서 알코올 의존 환자에서 P3 진폭이 감소한 것은 환자의 중추신경계가 탈억제, 즉 과활성 상태임을 반영한 것이라 주장하고 있다. 음주는 중추신경계 과활성 상태를 제거하는 시도이며 신체적 의존은 중추 신경계의 적응적 과정이라고 제시한다. 이 점에서 보면 대조 자극에서 정상대조군에 비해 알코올 의존 환자에서 진폭이 낮은 것은 환자의 중추신경계의 과활성화가 반영된 것이고, 이 낮은 진폭이 알코올 관련 자극에서는 다시 정상 대조군과 견줄만한 정도로 정상화되는 소견은 바로 알코올 갈망 혹은 신체적 의존의 중추신경계 지표를 반영한 소견으로 생각된다.

본 연구의 결과, 즉 알코올 의존 환자군에서 알코올 갈망 유발 자극에 의해 증가된 P3의 진폭이 알코올 갈망을 반영하는 가에 대한 의문이 제기될 수 있을 것이다. 타당도라는 면에서 갈망이 상대적으로 새로운 개념이기 때문에 많은 연구자들이 아직까지도 정확하게 갈망이 무엇인지 이해하려고 애쓰는 중이며, 그러므로 갈망을 측정하는 도구의 타당도를 평가하는 것은 어려운 일이다. 그러나 본 연구에서 알코올 의존 환자들이 알코올 갈망 유발 자극에 노출된 직후 평가한 갈망 척도에서 주관적으로 알코올 갈망의 증가를 보고하였으므로, 알코올 갈망 유발 자극에 의해 효과적으로 알코올 갈망이 유발되었다고 볼 수 있고, 따라서 P3 진폭의 증가가 알코올 갈망을 반영한다고 유추할 수 있다. 실제로 Childress 등¹⁹⁾은 코카인 남용자들을 대상으로 코카인 관련 비디오를 보여 주며 실시한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에서 대상군이 보고한 주관적 갈망의 증가를 근거로 하여 변연계의 뇌혈류량의 증가를 코카인 갈망의 한 구성 요소로 해석하였다.

정상 대조군 및 알코올 의존 환자군 모두에서 시각자극의 종류에 따른 P3 잠재기의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이는 P3 잠재기가 과제의 복잡성 및 난이도를 반영한다는 점⁴²⁾에서 볼 때 알코올 의존 환자군에서의 자극의 종류에 따른 P3 진폭의 차이가 시각자극 과제 처리의 난이도 혹은 복잡성에 따른 차이가 아님을 시사한다. 또한 정상 대조군 및 알코올 의존 환자군 모두에서 N1의 진폭이 자극 범주별로 차이가 없었다. 이는 N1이 불수의적 초기 감각 처리 단계의 지표라는 점⁴³⁾에서 P3 진폭의 차이가 자극의 물리적 성질의 차이나 비교적 초기 감각 단계의 차이에서 야기되지 않았을 가능성을 시사한다.

본 연구의 제한점으로는 우선 시각자극 과제의 제시 순서를 비알코올 관련 시각자극 과제, 알코올 관련 시각자

극 과제 순으로 고정하여 과제의 제시 순서가 P3의 진폭에 미칠지도 모를 영향을 통제하지 못했다는 점이다. 이는 알코올 관련 시각자극 과제에 의해 유발된 갈망 또는 각성이 이후의 과제에도 영향을 미칠 것을 우려했기 때문이다. 그러나, 본 연구의 설계로는 과제의 제시 순서가 P3의 진폭에 영향을 미쳤을 가능성을 확인할 수는 없었다.

본 연구는 알코올 의존 환자에서 알코올 갈망을 신경생리학적인 방법으로 측정할 수 있음을 보여주었다. 따라서 P3로 측정한 알코올 갈망의 정도를 재발을 예측케 하는 상태 표지자로 활용한다면 항갈망제의 치료효과를 판정하는 지표로 사용하거나 재발의 고위험군을 선별하는 데 사용할 수 있을 것이다. 이후의 연구에서는 본 연구의 피험자들을 대상으로 추적 관찰을 시도하여 P3로 측정한 알코올 갈망이 과연 재발을 예측할 수 있는지를 알아보는 것이 필요하겠다.

결 론

알코올에 대한 갈망은 알코올 의존의 가장 흔하면서도 가장 핵심적인 증상이며 치료 후 재발의 가장 강력한 예측인자이다. 본 연구의 목적은 알코올 의존 환자의 알코올에 대한 갈망감을 신경 활동의 생리적 측정치인 알코올 갈망 유발 시각자극을 이용한 사건 관련 전위(event-related potential)를 통해 객관적으로 측정하고자 하는 것이다.

본 연구는 12명의 정상대조군과 16명의 단주 중인 알코올 의존 환자를 대상으로 알코올 갈망 유발 시각자극과 비갈망 대조 시각자극을 표적 자극으로 한 oddball 패러다임에 따라 사건 관련 전위를 측정하였다.

연구 결과, 비갈망 대조 시각자극 시에 모든 채널에서 알코올 환자군이 정상 대조군에 비해 P3 진폭이 낮았으나 알코올 갈망 유발 시각자극 시에는 두 군의 차이가 발견되지 않았다. 양군간에 시각자극을 집단내 변수로, P3의 진폭을 종속 변수로 하여 반복측정에 의한 변량 분석을 실시한 결과, 유의한 교차효과가 관찰되었다. P3 잠재기는 어떠한 채널에서도 유의한 교차효과가 관찰되지 않았다. N1의 진폭에 관하여서도 모든 채널에서 유의한 교차효과가 관찰되지 않았다.

알코올 의존 환자에서 알코올 관련 시각자극에 의해 P3 진폭이 유의하게 증가하였다는 본 결과는 알코올 관련 자극에 의해 유발된 P3는 알코올 관련 자극에 의한 알코올 갈망의 신경 관련자(neural correlate)로서 알코올 의존의 진단과 치료에 효과적인 정신생리학적 지표로 사용될 수

있음을 시사한다.

중심 단어 : 알코올 의존 · 알코올관련 사진 · P3 · 사건관련 전위.

REFERENCES

- 1) Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiological basis of morphine addiction. *Am J Psychiatry* 1948;105:328-338.
- 2) Jellinek EM, Isbell H, Lundquist G, Tiebout HM, Dochene H, Maredones J. The "craving" for alcohol. *Q J Stud Alcohol* 1955;16:34-66.
- 3) National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Relapse and craving. *Alcohol Alert* 1989;6 PH 277:1-4.
- 4) Plinius Major Society. Guideline on evaluation of treatment of alcohol dependence. *Alcoholism* 1994;30:39-40.
- 5) Tiffany ST. Cognitive concepts of craving. *Alcohol Res Health* 1999; 23:215-223.
- 6) O'Malley SS, Adam J, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounseville B. Naltrexone and coping skill therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:881-887.
- 7) Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 876-880.
- 8) Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E. Korean acamprosate clinical trial investigators. Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2003;38:135-141.
- 9) Drobis DJ, Thomas SE. Assessing craving for alcohol. *Alcohol Res Health* 1999;23:179-186.
- 10) Litt MD, Cooney NL. Inducing craving for alcohol in the laboratory. *Alcohol Res Health* 1999;23:174-178.
- 11) Hommer DW. Functional imaging of craving. *Alcohol Res Health* 1999;23:187-196.
- 12) Polich J. P300 in clinical applications. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic principles, Clinical Applications and Related Fields*. 4th ed. Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg;1999. p.1073-1091.
- 13) Begleiter H, Platz A. Cortical evoked potential to semantic stimuli. *Psychophysiol* 1969;6:91-100.
- 14) Laurian S, Bader M, Llaneras J, Oros L. Topography of event-related potential elicited by visual emotional stimuli. *Int J Psychophysiol* 1991; 10:231-238.
- 15) Naumann E, Becker G, Maier S, Diedrich O, Bartussek D. Event related potentials and emotional pictures of stimulus presentation time. *Zeitschrift fur Experimentelle Psychologie* 1997;44:163-185.
- 16) Johnston VS, Miller DR, Burleson MI. Multiple P3s to emotional stimuli and their theoretical significance. *Psychophysiology* 1986;23: 684-694.
- 17) Bleich AV, Attias J, Furman V. Effects of repeated visual traumatic stimuli on the event related P3 brain potential in post-traumatic stress disorder. *Int J Neurosci* 1996;85:45-55.
- 18) An SK, Lee SJ, Lee CH, Cho HS, Lee PG, Lee CI, et al. Reduced P3 amplitude by negative facial emotional photographs in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* In press;2003.
- 19) Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999;156:11-18.
- 20) George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobis DJ, Lorberbaum JP, et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:345-352.
- 21) American Psychiatric Association. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Association;1994.
- 22) Raven JC, Court JH, Raven J. *Manual for Raven's Progressive matrices and Vocabulary Scales, Part Three, Section 7*. HK Lewis, London; 1983.
- 23) 하규섭, 유한익, 김성윤, 김재진, 홍경수, 이창욱 등. 한국 성인을 대상으로 한 전산화 standard progressive matrices의 표준화 예비연구. *신경정신의학* 1999;38:1038-1046.
- 24) Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 1970;61:303-321.
- 25) Briggs GG, Nebeis RD. Patterns of hand preference in a student population. *Cortex* 1975;11:230-238.
- 26) Selzer ML. The michigan alcoholism screening test: The quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry* 1971;127:1653-1658.
- 27) 장환일, 전진숙. 한국에서 Michigan 주정의존 선별검사의 적용에 대한 예비조사. *신경정신의학* 1985;24:46-53.
- 28) Anton RF, Moak DJ, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: A self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:92-99.
- 29) 최문종, 이 은, 이병우, 이필구, 오병훈, 이충현 등. 한국어판 강박음주각망척도의 표준화 연구: 신뢰도와 타당도. *신경정신의학* 2002;41:98-109.
- 30) Potgieter AS, Deckers F, Geerlings P. Craving and relapse measurement in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1999;34:254-260.
- 31) 이충현, 석정호, 이만홍, 이병우, 남궁기. 알코올 갈망 유발을 위한 알코올 관련 시각자극의 개발. *신경정신의학* 2002;41: 442-453.
- 32) Gratton G, Coles MGH, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55: 468-484.
- 33) Miller GA, Gratton G, Yee CM. Generalized implementation of an eye movement correction procedure. *Psychophysiology* 1988;25:241-243.
- 34) Genkina OA, Shostakovich GS. Elaboration of conditioned connection in patients suffering from chronic alcoholism by means of motivationally significant word. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 1983;33: 1010-1018.
- 35) Shostakovich GS. Neurologic mechanism of the unconscious craving for alcohol in chronic patients. *Zh Nevropatol Psichiatr Im S S Korsakova* 1987;87:898-902.
- 36) Herrmann MJ, Weijers HG, Wiesbeck GA, Aranda D, Boning J, Fallgatter AJ. Event-related potentials and cue-reactivity in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1724-1729.
- 37) Porjesz B, Begleiter H, Reich T, Van Eerdewegh P, Edenberg HJ, Foroud T, et al. Amplitude of visual P3 event-related potential as a phenotypic marker for a predisposition to alcoholism: preliminary results from the COGA Project. Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1317-1323.
- 38) Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Mathalon D. Event-related potentials in alcoholic men: P3 amplitude reflects family history but not alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:839-850.
- 39) Hada M, Porjesz B, Begleiter H, Polich J. Auditory P3a assessment of male alcoholics. *Biol Psychiatry* 2000;48:276-286.
- 40) Shetter F, Ackermann K, Bizer A, Straube ER, Mann K. Effects of disease-related cues in alcoholic inpatients: results of a controlled 'Alcohol Stroop' study. *Alcohol clin Exp Res* 1995;19:595-599.
- 41) Begleiter H, Porjesz B. What is inherited in the predisposition toward the alcoholism? A proposed model. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23: 1125-1135.
- 42) Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977;197: 792-795.
- 43) Näätänen R, Picton T. The N1 wave of human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987;24:375-425.