

섭식장애 및 비만의 중독적 측면

인제대학교 의과대학 서울백병원 정신건강의학교실,¹
인제대학교 의과대학 부산백병원 정신건강의학교실²

김율리¹ · 조소현¹ · 문정준²

Addictive Aspects of Eating Disorders and Obesity

Youl-Ri Kim, MD, PhD¹, So-Hyun Cho, MA¹ and Jeong-Joon Moon, MD²

¹Department of Psychiatry, Seoul Paik Hospital, Inje University School of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Pusan Paik Hospital, Inje University School of Medicine, Busan, Korea

The aim of this literature review was to evaluate the hedonic aspect of eating-related disorders. Addiction research has implications for the study of eating disorders and obesity and therefore, we collated and summarized recent clinical and neuroscience findings in regard to the “wanting” or “liking” aspect of eating disorders and obesity. The addictive personality is prone to substance dependence and these personality types are also known to be susceptible to binge eating. The biological framework underpinning the hedonic aspect of abnormal eating behavior has two components: 1) the incentive component of “wanting” or, in its extreme, craving feeling involving the dopaminergic system, and 2) the pleasure or “liking” network involving the opioid and cannabinoid systems. The hedonic system is not merely related to food, but is part of a global organizational unit governing behavioral choices. In general, patients with anorexia nervosa (restricting) were less sensitive to reward, whereas patients with bulimia nervosa (binge/purge) were more sensitive to reward. People with obesity tended to be more sensitive to food as a reward, a function which involves the dopamine system. While recognizing the addictive aspect of abnormal eating behaviors, we have provided treatment recommendations with respect to these disorders and obesity.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2012;51:36-44

KEY WORDS Bulimia nervosa · Anorexia nervosa · Obesity · Binge eating · Food addiction.

Received August 15, 2011
Revised December 13, 2011
Accepted December 28, 2011

Address for correspondence

Youl-Ri Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Seoul Paik Hospital, Inje University,
School of Medicine,
85 Jeo-dong 2-ga, Jung-gu,
Seoul 100-032, Korea
Tel +82-2-2270-0063
Fax +82-2-2270-0344
E-mail youlri.kim@paik.ac.kr

서 론

먹을 것이 풍요로워진 현대 사회에서 자신의 섭식행동을 적절히 조절할 수 없는 사람들이 증가하고 있으며, 이러한 비정상 섭식행동은 여러 신체적, 정신적 문제들을 야기한다. 비정상적 섭식행태를 보이는 섭식관련 질환의 스펙트럼은 극단적인 저체중을 보이는 신경성 식욕부진증(anorexia nervosa)에서 병적인 비만까지 광범위하며, 이 환자들의 다양한 의료 이용행태로 인해 막대한 의료비용이 소모된다. 비만이 일차적으로 내과적 질환인지 정신적 질환인지에 관해서는 논란이 있으나, 과식(overeating) 및 폭식(binge eating) 행동에 생물학적 요소와 정신적 요소가 함께 영향을 주고 있음이 입증되고 있다.¹⁾

섭식장애(eating disorder)나 비만 환자들에서 보이는 문제인 섭식행동의 공통적인 특징은 음식에 의존적이라는 점이다. 음식섭취와 관련된 행동들은 이들에게 영양공급과 포만감의 충족만으로는 설명될 수 없는 쾌락적 만족이나 심리적 보상을 주기도 한다.^{2,3)}

DSM-IV-TR에 따르면 물질 의존 성향(substance depend-

ence)이란 임상적으로 심각한 손상이나 고통을 초래하는 비적응적 형태의 물질 사용을 말한다.⁴⁾ 욕구를 채우고자 물질(혹은 특정행동)을 남용하고, 남용물질의 양이 늘어나는 내성이 나타나며, 시간이 지날수록 더 많은 양을 요구하게 됨에 따라 남용물질의 양을 줄이려고 해도 제대로 되지 않는다. 과식 및 폭식행동에서도 물질 의존에서 보이는 이러한 통제 상실이나 내성 혹은 금단 증상 등이 관찰되곤 한다.^{3,5)} 섭식장애나 비만 환자들에서 보이는 모든 비정상적 섭식행동이 전적으로 중독행동과 동일한 것이라고 할 수는 없지만, 상당수의 환자들에서 조절하기 어려운 폭식 문제나 음식섭취와 관련한 중독적 특징을 쉽게 관찰할 수 있으며, 특히 대식증(binge eating disorder)이나 폭식을 동반한 비만 환자들에서 쉽게 관찰할 수 있다.^{2,3,6)} 실제로 진단 기준 상으로도 대식증 진단에 해당하는 여성들을 대상으로 DSM-IV-TR의 물질 의존 진단에서 물질(substance)을 폭식(binge eating)으로 대체한 수정된 진단 기준을 적용 시켜본 연구결과, 전체 참가자의 92.4%가 중독 진단 기준을 충족시켰다고 보고되었다.⁶⁾

이처럼 음식 및 섭식행동에 중독적 개념을 적용하는 것은 2000년대 이래 활발히 시도되고 있으며,^{2,3,6-8)} 비정상적 섭식

행동의 효과적인 치료를 위해 중독적 특징에 주목할 필요가 있다. 이에 본 종설에서는 최근의 연구결과들을 종합하여 비정상적 섭식행동 관련 질환에서의 중독적 측면에 관한 이해를 돕고 이의 치료적 응용방안을 제시하고자 한다.

본 론

비정상적 섭식행동의 중독적 특징 : 심리학적 측면

중독 취약성 성격(Addictive personality)

섭식장애와 물질 남용과의 공병률은 신경성 식욕부진증에서 보다는 신경성 폭식증(Bulimia nervosa)이나 대식증에서 더 높게 나타나는 경향이 있다.⁷⁾ Wiederman과 Pryor⁸⁾의 연구에 의하면 신경성 폭식증인 여자 청소년들 중 약 3분의 1이 적어도 매주 담배와 마리화나를 피우고 술을 마시는 것으로 나타났다. 또한 최근 400여 명의 대식증 환자들을 대상으로 진행된 Grilo 등⁹⁾의 연구결과 대식증 환자의 24%에서 물질의존 장애가 있는 것으로 나타난 바 있다. 이와 같은 섭식장애와 물질 남용장애 간의 높은 공병률을 설명하기 위해 “중독취약성 성격(addictive personality)”을 확인하고 섭식장애 환자들이 이러한 성격 특성을 어느 정도나 갖는지 알아 보려는 시도가 있어왔다.^{2,5,8,10,11)}

Hatsukami 등¹¹⁾이 신경성 폭식증 환자와 약물 중독자의 다면적 인성검사(Minnesota Multiphasic Personality Inventory) 양상을 비교한 연구결과에 의하면 두 집단 모두 공통적으로 우울, 불안, 사회적 위축, 그리고 충동성 척도가 상승되어 있었다. 그리고 Davis와 Claridge²⁾의 연구에 의하면 중독적 성향은 신경성 식욕부진증과 신경성 폭식증 모두에서 높게 나타난 반면, 두 집단의 성격 구조는 매우 달랐다. 신경성 식욕부진증은 내향성이 높은 반면, 신경성 폭식증은 충동성과 반사회성 기질이 특히 높은 집단 간 차이를 보인 것이다.

그렇다면 중독에 취약한 성격이란 어떤 성격일까? Palme와 Palme¹⁰⁾이 비만 여성군, 신경성 폭식증 여성군 및 알코올 의존 여성군을 대상으로 성격특성을 비교한 결과, 정도의 차이는 있었지만 세 집단에서 유사한 프로파일이나 나타났다. 세 군 모두 정상인에 비해 반사회적이며 정신 쇠약(psychastenic) 경향이 있었고, 불안 수준이 높았다. 특히 신경성 폭식증 여성군과 알코올 중독 여성군에서 단조로움을 회피하려는 성향은 높은 반면 사회화 성향은 낮은 점이 다른 집단과 뚜렷이 구별되었다. 단조로움을 회피하려는 성향은 자극적이고 흥미로운 활동의 추구 및 지겨운 상황에 대한 대처의 어려움을 보여주며, 사회성은 규범과 역할을 따르고 타인을 공감하는 능력을 보여준다. Palme와 Palme¹⁰⁾은 신경성 폭

식증 여성 및 알코올 중독 여성들에서 나타나는 먹거나 음주 등을 통해 긴장을 신속히 완화하려는 탐닉행동은 이들의 높은 단조로움 회피 성향과 관련이 있으며, 반면 낮은 사회성은 이러한 탐닉행동에 대한 조절 실패의 요인이라고 하였다. 즉, 이러한 성격을 가진 개인은 자극 추구 성향은 강한 반면, 행동 조절 능력은 약하여 중독에 빠지기 쉬운 것이다. 이 밖에도 알코올 중독과 신경성 폭식증 환자들의 공통점으로 불안과 근긴장도가 높고 의심 수준이 높음이 특징으로 나타났는데, 이러한 특성으로 인해 알코올 중독 환자와 신경성 폭식증 환자들은 부정적 정서에 민감하게 되며, 부정적 정서를 줄이기 위해서 지나친 섭식이나 음주행동을 하지만 낮은 사회성 때문에 사회적으로 부적합한 이러한 행동들을 조절하지 못하게 되는 것으로 저자들은 해석하였다.

중독행동 유발에 있어 Gray의 충동성/불안 모델의 적용

Gray¹²⁾는 행동의 동기를 유발시키는 두 가지 주요 차원으로 충동성(혹은 충동적인 자극 추구 성향)과 불안을 제안하였다. 충동성/불안 모델에 따르면 충동성은 보상이나 학습된 보상 신호에 대한 개인적 민감성 차이의 행동적 표현으로 나타나며, 불안은 학습된 처벌 신호, 새로운 자극 혹은 좌절적인 무보상 경험에 대한 개인적 민감성 차이로 표현된다. 이러한 두 차원은 서로 상호 작용하는 뇌의 두 기관인 행동활성화 체계(Behavioural Approach System, 이하 BAS)와 행동억제 체계(Behavioural Inhibition System, 이하 BIS)에 의해 조절된다. BAS는 보상(reward) 단서에 대한 반응을 조절하며, BIS는 조건화된 처벌(conditioned punishment) 단서에 대한 반응을 조절한다. BAS 민감성이 높은 사람들은 보상이 주어지는 상황에서 긍정적 정서를 경험하는 경향이 크며, BIS 민감성이 높은 사람들은 처벌 단서에 대한 두려움과 불안을 쉽게 경험하는 경향이 있다.

즉, 높은 BAS 민감성은 주로 충동적이고 접근적인 갈망(craving) 행동을 촉발하는 역할을 하며, 과도한 BIS 민감성 역시 알코올이나 음식 등 불안을 완화해주는 물질 의존에 대한 취약성으로 작용한다.¹³⁾

최근 Harrison 등¹⁴⁾이 섭식장애 환자들의 기질적 특성을 연구한 21개의 논문을 분석한 연구에서, 섭식장애 환자들은 공통적으로 정상 집단에 비해 BIS 민감도가 높았으며, 이는 섭식장애 환자들은 체중 증가 및 이에 동반한 음식 절제 행동 등을 처벌로 인식하는 경향이 강함을 의미한다. 특히 폭식을 주 증상으로 하는 폭식 구도형 신경성 식욕부진증과 신경성 폭식증 환자의 경우 이와 더불어 보상민감성도 강해 제한형 신경성 식욕부진증 환자에 비해 충동적 행동에 관여되기 쉬움을 의미한다. 한편 높은 BIS 민감도와 상대적으로 낮은

BAS 민감도는 섭식장애에 취약한 성격 구조인 것으로 나타났다.¹⁵⁾

Davis와 Woodside¹³⁾도 이와 같은 보상(reward)에 대한 반응성을 통해 섭식장애가 보이는 중독적 특징에 대해 설명하려고 시도하였다. 이들의 연구결과 하제나 운동 등의 보상적 행동(compensatory behavior)을 하지 않는 신경성 폭식증 환자가 보상적 행동으로 운동을 하는 신경성 식욕부진증 환자에 비해 훨씬 BAS 민감성이 높고 쾌감을 잘 느끼는(hedonic) 것으로 나타났다. 즉, 보상적 행동을 하지 않는 신경성 폭식증 환자들에게는 음식이 기분을 좋게 해주는 강력한 강화 효과가 있기 때문에 음식을 조절하고 피하는 것이 더욱 어렵지만, 제한형 신경성 식욕부진증의 경우 보상에 대한 민감도는 낮고 처벌에 대한 민감도는 높아, 물질을 섭취하는 행위를 제한하는 행동이 추후에 따라오게 될 처벌(체중 증가)을 회피하는 역할을 하여 음식물 섭취 제한 행동을 유지하게 하는 데 영향을 미친다고 볼 수 있다.

비정상적 섭식행동의 중독적 특징 : 생물학적 측면

보상체계의 생물학 및 섭식행동에의 적용

개체는 보상체계에 따라 특정 사건(events)의 동기 및 정서적 의의를 가늠한 후 전후 맥락에 가장 적합하게 행동을 맞추어 감으로써 환경에 적응해 간다.¹⁶⁾ 이 체계는 고도로 유연하며(highly plastic), 주변환경으로부터 학습한 것들을 각인시킴으로써 오랫동안 지속된다. 보상체계하에서 과거의 경험에 근거해 어떤 것이 강화 요인(reinforcer) 인지 대한 판단이 재빨리 내려지면, 당장 어떻게 행동해야 할 지를 결정하게 된다. 이 체계의 특징은 새로운 것 추구(novelty seeking); 충동성(impulsivity); 민감성(sensitivity); 조건성(conditionability); 보상과 처벌(reward & punishment); 정서 조절 능력(the ability to modulate emotion) 등이다. 특히 청소년기는 이 체계의 성숙 과정에서 결정적 시기이다.^{17,18)} 청소년기의 경험은 보상체계의 형성에 영향을 미쳐 이 체계를 왜곡시킬 수 있으며, 청소년기의 뇌는 약물을 포함한 보상과 스트레스에 특히 취약하다.¹⁹⁾ 약물 남용은 보상체계를 조절하는 뇌의 기본 체제를 변조시키는 것으로 생각된다.

약물에 의한 중독의 신경생물학적 특징은 대뇌 측좌핵(nucleus accumbens)에서 도파민의 분비를 반복적, 간헐적으로 유발하는 것이다.²⁰⁻²²⁾ 이는 설탕물에 탐닉하는 쥐에서도 나타나며 결국은 도파민 수용체의 표현 혹은 가용성의 변화를 초래한다. 또한 설탕물에 탐닉된 쥐에서는 뇌의 내인성 아편 체계의 변화를 초래해 측좌핵에서 내인성 아편양 펩타이드인 enkephalin의 mRNA expression이 감소된다.²³⁾

이러한 연구결과들은 탐닉성 음식의 중독적 특성을 시사하며 섭식장애나 비만에 대한 연구의 중독분야를 응용할 수 있는 근거가 된다. 한편, 중독은 본질적으로 변하지 않는 것을 설명하기 위한 몇 가지 이론적 모델이 있는데 여기에는 “어두운 측면(dark side)” 모델²⁴⁾과 “과감작(supersensitivity)” 모델²⁵⁻³⁰⁾이 있다. 어두운 측면 모델이란 중독행동은 초기에는 쾌락추구성 보상신경회로에 의하지만, 중독이 진행되면 항보상체계(anti-reward system)라는 금단에 따른 부정적 정서를 없애려는 동기에서 중독행동이 지속됨을 설명한다. 과감작 모델이란 일단 특정약물에 중독되면 한동안 중단하더라도 어느 시점에서 다시 사용하면 폭발적인 쾌락 증상을 유발하여 쉽게 재중독되는 현상을 의미한다. 이를 통해 섭식장애가 만성화되고 치료저항성이 되는 이유와 과정이 설명할 수 있다.

최근 섭식행동의 생물학적 체계를 보상측면에서 설명하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다.³¹⁻³³⁾ 중독행동의 보상체계는 원함(wanting)과 선호(liking)의 두 요소로 구분할 수 있다. 원함(wanting) 측면은 중독행동추구, 강박적 중독행동, 금단시의 불쾌감 등을 설명한다. 한편 선호(liking)는 보상의 쾌락적(hedonic) 측면을 구성하는데, 이는 행동뿐 아니라 주관적인 정서를 표시하는 것이기도 하다. 원함과 선호는 모두 음식섭취와 관련된 보상체계에 기여한다. 이 두 요소에는 단일의 신경전달물질이 작용하지는 않으나, 각 요소에 대해 독립적인 신경화학적 경로가 기저에서 영향을 미치는 것으로 생각된다. 원함, 열망, 음식에 대한 극단적 갈망 등의 포상 체계(incentive system)에는 도파민 회로가 관여한다. 포상체계를 통제하는 주요한 요소는 항상성이며, 환경과의 상호 작용의 경험에 의해 포상체계가 형성화된다.³⁴⁾ 반면, 충동 만족을 위한 반사(consummatory) 행동, 선호(liking) 행동, 쾌락(pleasure) 행동 등에는 아편(opiate)계와 카나비노이드(cannabinoid)계가 관여한다.^{35,36)} 이러한 쾌락체계는 단지 식욕 촉진뿐 아니라, 개체의 행동 선택을 관장하는 광범위한 유기적 기관이다. 이 쾌락체계에서는 예상되는 보상과 얻을 수 있는 즐거움 및 기대되는 시간의 틀에 근거하여 행동이 결정된다. 그림 1에는 지금까지 설명한 중독적 섭식행동에 관한 쾌락체계 및 불안/충동성 체계를 통한 중추조절기전을 도식화하였다.

원함과 선호함에 있어 내재성(implicit)과 명시성(explicit)을 구별함으로써 음식의 보상으로서의 개념에 대한 이해를 도모할 수 있다.³⁷⁾ 내재적 원함(implicit wanting)을 통한 식욕과 음식섭취의 조절은 배고픔에서와 동일한 기전에 따라 식욕중추로부터의 체계적인 하향 조절을 통해 음식섭취라는 생리적 결과를 초래하는 것이 아님을 시사한다. 따라서 영양

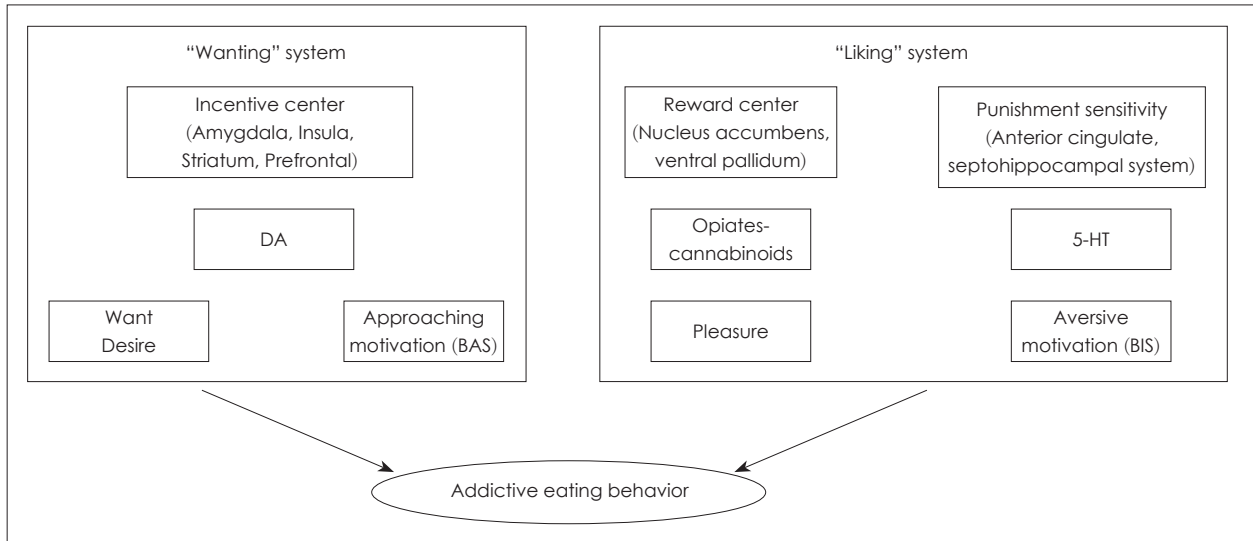


Fig. 1. Central regulation of food intake. Modified from Treasure.⁷⁹⁾ 5-HT : Serotonin, BAS : Behavioral Approach System, BIS : Behavioral Inhibition System, DA : Dopamine, NE : Norepinephrin.

섭취로 유발되는 식욕과 음식섭취를 조절하는 항상성 기전과는 별개로 음식섭취에 영향을 줄 수 있을 것이다. 따라서 내재적 원인은 음식과다 섭취의 독립적인 위험 인자일 수 있다. 보상에 대한 민감성은 맛 좋은 음식을 과식하는 현상과 관련이 있으며, 이는 체중 증가를 초래한다.³⁸⁾ 이 같은 개체간 보상 민감성의 차이는 음식신호에 반응하는 보상체계의 활성화 정도와 관련이 있다.³⁹⁾

동물모델을 통한 중독적 측면의 적용

대표적인 비정상적 섭식행동인 극단적 소식 및 극단적 과식은 신경성 식욕부진증 및 신경성 폭식증의 표현형과 밀접한 관련이 있다. 비정상 섭식행동의 동물모델을 중독적 측면의 적용에 관해 설명하겠다.

극단적 소식

쥐에게 먹이를 제한하고 우리에 가두면 쥐가 쳇바퀴를 끊임없이 굴리게 되는 쳇바퀴 쥐 전형(running rat paradigm)을 볼 수 있다.⁴⁰⁾ 이 모델에서 쥐는 쳇바퀴 굴림을 통해 음식을 통한 즐거움 이상의 보상을 얻는 것으로 보이는 데, 이는 쥐의 생명을 위태롭게 할 정도이다.^{41,42)} 이러한 양상에는 신경화학적으로 아편계 및 5-HT계의 이상이 관여한다.⁴³⁾ 이때 암컷에서 극단적 소식으로 인한 위험이 초래될 가능성이 훨씬 높다고 알려져 있다.

극단적 과식

폭식에 관한 동물모델에 포함되는 요소로는 한시적 영양 부족, 고열량 음식의 간헐적 공급, 스트레스, 소화경로에서

음식의 우회 등이 있는데, 이 요소들 일부 혹은 전부가 합쳐져서 신경성 폭식증 모델을 구성한다. 신경성 폭식증 모델은 뇌의 화학체계를 균열시키고, 도파민이나 내인성아편 및 카나비노이드의 분비 체계를 왜해시켜 이들 물질을 과다분비시키게 된다. 더하여, 중독상황에서 보이는 보상회로의 활성화가 지속적으로 나타난다. 폭식 양상이 나타난 경우 맛 좋은 먹이는 곧바로 폭식 재발의 도화선이 되며, 이는 폭식 삽화를 설명할 수 있는 동물모델이다.⁴⁴⁾ 또한, 약물 남용과 폭식은 상호 교차적이라 폭식을 습득한 동물은, 알코올이나 암페타민 등에도 쉽게 교차감작(cross-sensitization)된다.^{45,46)} 감작 뿐 아니라 교차감작에도 중변연계의 도파민성 신경전달이 중요한 역할을 한다.

보상행동으로서의 구토

폭식 후 보상행동으로서의 구토에 대한 대표적인 동물모델은 sham-feeding rat이다.⁴⁷⁾ 이 동물모델에서는 장루(gastric fistula)나 소화기계의 우회술을 통해 음식물의 위장관 점막접촉을 통한 흡수를 최소화 함으로써 가역적, 후천적 포만감 결핍을 초래하게 된다. 이는 결과적으로 공복감에 의한 폭식을 유도하고, 이러한 상황이 반복될수록 폭식행동의 간격은 짧아지고 섭취량은 늘어나게 된다. 이는 포만감이 결핍된 상황에서 폭식행동의 학습을 통한 반복 삽화가 발생됨을 시사한다. 이 때 폭식하는 음식은 탐닉성(palatable)인 경우가 많은데, 이는 칼로리가 부족한 상황에서 강한 미각 자극이 sham-feeding 모델에 영향을 미침을 의미한다.⁴⁸⁾ 이 때 rat의 무게는 sham-feeding전과 비슷한 범위에서 유지된다. 오랜 기간 구토 행동을 반복한 만성 섭식장애 환자의 경우 구

토를 통해 정서적 만족을 얻게 되는데 이 경우 구토를 통해 대뇌쾌락체계가 활성화됨을 시사한다. 만성화된 구토행동의 쾌락 기전에 관해서는 향후 더 연구할 필요가 있다.

섭식장애 및 비만의 중독적 특징-중추해부학적 및 정신생리학적 관점에서

신경성 식욕부진증에서 쾌락체계의 이상

건강한 여성이라면 음식에 의해 보상체계가 작동된다. 그러나, 신경성 식욕부진증 여성은, 전전두엽에서 예외적인 반응양상을 보이며,^{49,50} 이는 신경성 식욕부진증에서 회복된 후에도 지속된다.⁴⁹ 신경성 식욕부진증 환자를 대상으로 한 연구에서 보상 자극으로 설탕물을 주고 중립 자극으로 물을 주었을 때, 이러한 자극을 잘 구별하지 못했다.^{51,52} 이 결과는 신경성 식욕부진증 환자들에서 체중 증가에 대한 너무나 큰 두려움으로 인하여 음식을 통해 즐거움을 경험하는 능력이 손상되었음을 의미한다.⁵² 결국 신경성 식욕부진증 환자들은 보상에 대한 민감성이 떨어져 있다고 할 수 있을 것이다. 또한, 신경성 식욕부진증 여성은 음식신호에 반응하는 놀람 반응이 비정상적으로 증가되어 있는데, 이는 신경성 식욕부진증에서 음식이 자율방어반응(automatic defensive system)의 원동력이 됨을 시사한다. 반대로, 건강한 여성에서 음식신호는 진정효과를 낸다. 신경성 식욕부진증 환자는 음식에 대한 반응이 특이하다.⁵³ 이들은 음식신호에 대한 침 분비 반응이 적고,⁵⁴ 지방이나 단 음식에 대한 선호도가 낮고,^{55,56} 천천히 먹고,⁵⁷ 식사 중에는 피부전도반응이 커지는 자율신경계 각성반응을 보인다.⁵⁸ 이상의 결과들은 신경성 식욕부진증에서 섭식장애, 그 중에서도 쾌락에 관여하는 중추체계가 와해되었음을 시사한다.

섭식장애에서 뇌 영상작업의 신경화학적 응용 결과, 도파민계의 이상이 일관되게 나타나고 있다. 선조체 D2 수용체 수는 체질량 지수(신경성 식욕부진증으로부터 비만에 이르는 일직선 상의)와 음의 상관관계를 보인다.³⁰ 또한 신경성 식욕부진증에서 정상 체중을 회복한 경우에도, 선조체 앞부분의 D2 수용체에 도파민 동위원소 결합이 증가되어 있다.⁵⁰ 이 같은 결과는 신경성 식욕부진증에서 선조체 내 도파민 강직성분비(tonic release)의 저하가 섭식 동인(drive to eat)의 감소를 의미하는 것 이라고 볼 수 있으며, 신경성 식욕부진증에서 보이는 야임 현상을 설명할 수 있다.⁵⁹

섭식행동에 관여하는 5-HT 체계는 처벌체계[혹은, 위험으로부터의 회피(harm avoidant) 체계]의 한 부분이다. 이 체계는 보상체계와 반대로 작동한다. 신경성 식욕부진증에서 회복된 후에도 5-HT 체계의 이상은 지속된다. Single Pho-

ton Emission Computed Tomography를 이용한 연구에서 폭식형 신경성 식욕부진증의 급성기에 뇌 5-HT_{2A} 결합이 감소되었음이 관찰되었다.⁶⁰ 또한, 회복된 후에는 뇌의 슬하대상(subgenual cingulate) 부위의 5-HT_{2A} 결합 감소⁶¹ 및 뇌의 보상관련 부위의 5-HT_{1A} 결합의 증가⁶²가 관찰되었다. 음식이 주어질 것이 기대될 때에 신경성 식욕부진증 환자 뇌의 안와전두피질(orbitofrontal cortex), 편도체(amygdala), 선조체(striatum), 전대상회피질(anterior cingulate cortex, 이하 ACC), 내측등쪽 시상(mediodorsal thalamus)이 활성화되었고⁶³ 전두엽 피질(frontal cortex)는 신경성 식욕부진증 환자에서 보이는 금식(self-starvation)이나 과다운동 등의 행동에 영향을 미치며, 전대상회(anterior cingulate)의 활동성을 조절한다. 전대상회피질은 신경성 식욕부진증에서 보상-처벌 과정의 오염(contamination)으로 설명하는데 중요한 부위이다.⁶⁴

Hare 등⁶⁵의 연구에서 선호하는 음식을 거부하고자하는 신경성 식욕부진증 환자에서 바깥 위쪽 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 활성이 증가되어 있었으며, 이는 복내측 전전두피질(ventromedial prefrontal cortex)와 같은 음식의 보상과 관계된 뇌영역의 활성도의 감소와 관련이 있다. 이는 신경성 식욕부진증 환자들의 경우 음식을 통제하려는 시도의 결과로 오히려 식욕이 증가함을 제시한다.

신경성 폭식증에서 쾌락체계의 이상

급성기 신경성 폭식증 환자들에서 선조체 도파민 수용체의 가용성이 감소되며, 이환 기간이 길수록 시상하부와 시상의 세로토닌 수용체의 가용성이 감소하는 것으로 나타났다.⁶⁶ 신경성 폭식증에서 내인성 아편유사제 체계가 관여함은 음식 섭취의 “선호함(liking)”적 측면에 적용할 수 있다. 신경성 폭식증에서는 뮤(mu) 아편유사제 수용체의 좌측 섬엽 피질(insula cortex) 및 일차성 미각피질 부위 결합이 감소되어 있다.⁶⁷ 이는 식사 제한과 폭식을 반복하는 양상으로 인해 내인성 아편유사제 분비가 만성적으로 증가되어 아편유사제 수용체의 하향조절(down-regulation)을 초래한 결과일 수 있다.⁶⁷ 아편유사제 수용체의 결합 정도는 절식행동과 음의 상관관계가 있으며, 이는 배고픔 하에서 음식이 보상으로 지각될 때 나타나는 섬엽(insula)의 활성과 관계있다.⁶⁸

비만에서의 쾌락체계의 이상

비만환자에서 보상체계의 과활성이 음식에 대한 동기 증가를 매개 한다는 가설을 검증하고자 한 실험에서 비만 환자들은 정상인에 비해 고칼로리와 저칼로리 음식 모두에 대해 뇌의 다양한 부위가 활성화됨이 관찰되었다.⁶⁹ 또한 비만

환자는 고칼로리 음식에 대해 보상 예기(reward anticipation) 및 습관의 학습(habit learning)과 관련된 등쪽 선조체가 활성화되며,⁷⁰⁾ 허기진 비만 환자에서는 섬엽의 활성이 두드러졌다.⁷¹⁾ 이 같이 고칼로리 음식자극에 대한 보상체계의 반응 증대는 비만 환자에서 음식이 동기 유발의 매개가 됨을 의미한다.

비만 환자에서 마른 사람에 비해 입, 입술, 혀 등의 감각에 관여하는 부분인 양측 두정엽의 체성감각피질(bilateral parietal somatosensory cortex)의 대사활성도가 높았는데, 이 영역의 활성화는 음식의 보상에 대한 민감성을 의미하는 것으로 비만 환자에서 음식의 과다 섭취가 야기됨을 설명한다.⁷²⁾

비만 여성에서 음식을 보았을 때 우측 두정피질(parietal cortex)이 활성화되어 배고픔을 조장한다. DelParigi 등⁷³⁾의 연구에서 36시간 동안 금식 후 비만 여성과 마른 여성에서 각각 2 mL의 액상식이를 투여하였을 때, 비만 여성에서 마른 여성에 비해 중후방 섬엽(middle-dorsal insula)과 중뇌(midbrain)의 혈류는 증가한 반면, 후방대상(posterior cingulate), 측두피질(temporal cortex), 안와전두피질(orbitofrontal cortex)의 혈류는 오히려 감소하였다. 이는 비만 여성에서 음식자극이 일차 미각피질(primary gustatory cortex) 같은 감각 영역에서 비정상 뇌반응(abnormal brain response)과 관련됨을 의미한다.

비만 여성과 정상체중 여성에게 고칼로리 음식과 저칼로리 음식의 사진을 보여주고 기능적 뇌 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging)를 시행한 연구에서 비만 여성에서 고칼로리 음식에 대해 내외측 안와전두피질, 편도체, ACC, 꼬리엽(caudate lobe)등에서 활성이 증가하였다. 반면 정상 체중 여성은 고칼로리 음식에 대해 후방꼬리엽(dorsal caudate)에서만 활성이 증가하였고, 저칼로리 음식에 대해 외측안와전두피질, 중간전전두엽, 전두피질에서 활성이 증가되어 있었다.⁶⁹⁾ 이러한 결과는 비만 여성에서 정상 체중 여성에서와는 달리 고칼로리 음식에 의한 동기효과의 조절을 시사한다. 결국 비만 여성은 보상으로서의 음식에 대한 감수성이 증가되어 음식과다 섭취에 취약하게 되는 것으로 보인다.

결론

섭식장애 및 비만에서의 중추 식욕 조절에 대한 결론

지금까지의 임상적, 신경과학적 연구결과를 요약하면, 섭식장애에서는 섭식과 관련된 동기 행동을 조절하는 체계에 이상이 있다. 이러한 현상은 회복 후에도 지속되며, 제한형

신경성 식욕부진증과 폭식 구도형 신경성 식욕부진증이나 신경성 폭식증을 구분하는 부분이다. 제한형 신경성 식욕부진증의 경우 아편계 및 세로토닌계의 이상이 관여하는 것으로 보인다. 반면, 극단적인 식사형태를 반복하는 신경성 폭식증 및 폭식구도형 신경성 식욕부진증의 경우 도파민, 내인성 아편 및 카나비노이드의 분비체계의 와해가 시사된다. 비만의 경우 음식이 동기를 유발의 매개가 되며 보상으로서의 음식에 대한 민감성이 증대되어 있다. 섭식장애 전반에서 세로토닌 체계의 이상이 시사되며, 비만의 경우 도파민이 매개하는 보상체계에 영향을 받는 것으로 보인다.

섭식장애 및 비만의 중독적 측면에 관한 연구결과와 치료적 응용

섭식장애 및 비만에서의 음식 및 섭식행동에 관련된 쾌락 체계의 이상은 거식 삽화(restricting pattern)의 반복, 보상체계 및 쾌락체계의 영구 손상, 고열량 음식에 대한 간헐적 접근, 폭식 삽화 출현, 폭식 삽화와 보상체계의 영구적 변화 등을 설명할 수 있다는 점에서 타당한 모델이다. Treasure는 비정상적 섭식행동의 쾌락체계 모델에서의 보상 체계의 조형성(plasticity)과 재설정(resetting)을 치료에 적용하였다.^{74,75)} 이 치료에서는 접근-회피(approach-avoidance) 체계 내 보상-정서(reward-emotion)의 균형을 도모하는 방법을 사용한다. 비정상적 섭식행동이 지속됨에 따라 보상체계가 영구적으로 변화됨은 이 치료 방법을 조기에 적용할수록 효과가 뚜렷하다는 연구결과와 근거가 된다.⁷⁵⁾

한편, 갈망적 섭식 행동(food craving) 대한 약물치료는 실현가능성이 높은 분야이다.⁷⁶⁾ 전임상 연구에서 도파민 회로에 작용하는 약물은 동물모델뿐 아니라 폭식 환자에게도 효과가 입증되었으나, 현재까지 시도되는 약물의 경우 부작용이 부분이 해결해야 할 과제로 남아있다. 아편유사제 시스템에 관여하며 알코올의존 치료제로 사용되는 아편유사제 길항제나 GABA 효현제의 경우 폭식증상을 약화시킬 가능성이 높다. 전임상 연구에서 카나비노이드 길항제의 폭식증 치료에의 적용가능성이 시사되나 폭식증상에 선택적일 가능성은 아직 미지수이다.

섭식장애 및 비만의 중독적 특징을 충분히 이해함으로써, 일시적으로 표면적인 문제 섭식행동을 교정하는 것뿐 아니라 중독행동 이전의 신경 생물학적 충동(urge)을 다루기 위해 전 생애에 걸친 꾸준한 노력과 습관의 형성이 필요하다. 특히 임상 장면에서 강박적인 폭식 및 과식자들은 음식 섭취를 통해 좋은 맛, 혈당 상승을 통한 에너지 증가, 기분 개선 등의 보상을 얻으며 음식을 삶의 유일한 즐거움의 원천으로 보고하는 경우가 많은데, 이는 섭식장애 환자들의 문제 섭식

의 이면 기제를 이해하는데 도움이 된다. 폭식 및 과식 문제의 치료에서 환자가 음식이 주는 이러한 보상 효과를 명확히 지각하고 기쁨과 보상의 원천으로서 음식의 대안을 찾는 과정은, 일시적인 변화가 아닌 장기적으로 지속되는 변화를 이루는데 필수조건이라 할 수 있다.³⁾ 약물 중독자에게 많이 사용하는 단서 노출 반응 방지(cue exposure with response prevention)도 주목할 만한 치료법이다.^{77,78)} 이 치료에서는 음식과 관련된 자동적 행동 습관을 해제하기 위해 조건화된 자극과 행동 간의 연결 반응을 방지하게 된다. 이러한 치료는 소규모지만 외국의 다양한 연구들에서 대식증 및 약물 남용자들의 치료에서 효과가 확인된 바 있으므로, 향후 국내의 섭식장애 및 비만 환자의 치료에 있어 적용해 보는 것도의 의미 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 신경성 폭식증 · 신경성 식욕부진증 · 비만 · 대식증 · 음식중독.

Acknowledgments

이 논문은 2011년도 한국연구재단의 국제협력사업의 지원을 받아 연구되었음(과제번호 2011-0030914).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Zeck A, Stelzer N, Linster HW, Joos A, Hartmann A. Emotion and eating in binge eating disorder and obesity. *Eur Eat Disord Rev* 2010. [Epub ahead of print]
- 2) Davis C, Claridge G. The eating disorders as addiction: a psychobiological perspective. *Addict Behav* 1998;23:463-475.
- 3) Davis C, Carter JC. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite* 2009;53:1-8.
- 4) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Revised 4th ed). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- 5) Loxton NJ, Dawe S. Reward and punishment sensitivity in dysfunctional eating and hazardous drinking women: associations with family risk. *Appetite* 2006;47:361-371.
- 6) Cassin SE, von Ranson KM. Is binge eating experienced as an addiction? *Appetite* 2007;49:687-690.
- 7) Holderiness CC, Brooks-Gunn J, Warren MP. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse review of the literature. *Int J Eat Disord* 1994;16:1-34.
- 8) Wiederman MW, Pryor T. Substance use and impulsive behaviors among adolescents with eating disorders. *Addict Behav* 1996;21:269-272.
- 9) Grilo CM, White MA, Masheb RM. DSM-IV psychiatric disorder comorbidity and its correlates in binge eating disorder. *Int J Eat Disord* 2009;42:228-234.
- 10) Palme G, Palme J. Personality characteristics of females seeking treatment for obesity, bulimia nervosa and alcoholic disorders. *Pers Individ Dif* 1999;26:255-263.
- 11) Hatsukami D, Owen P, Pyle R, Mitchell J. Similarities and differences on the MMPI between women with bulimia and women with alcohol or drug abuse problems. *Addict Behav* 1982;7:435-439.
- 12) Gray JA. Framework for a taxonomy of psychiatric disorder. In: van de Poll S, Sergeant JA, editors. *Emotions: Essays on emotion theory*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc;1993. p.29-59.
- 13) Davis C, Woodside DB. Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders. *Compr Psychiatry* 2002;43:189-194.
- 14) Harrison A, O'Brien N, Lopez C, Treasure J. Sensitivity to reward and punishment in eating disorders. *Psychiatry Res* 2010;177:1-11.
- 15) Harrison A, Treasure J, Smillie LD. Approach and avoidance motivation in eating disorders. *Psychiatry Res* 2011;188:396-401.
- 16) Schultz W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 2006;57:87-115.
- 17) Luna B, Garver KE, Urban TA, Lazar NA, Sweeney JA. Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Dev* 2004;75:1357-1372.
- 18) Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:296-309.
- 19) Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 2003;160:1041-1052.
- 20) Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:5274-5278.
- 21) Wise RA, Newton P, Leeb K, Burnette B, Pocock D, Justice JB Jr. Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;120:10-20.
- 22) Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Ladenheim B, Cadet JL, et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport* 2001;12:3549-3552.
- 23) Spangler R, Wittkowski KM, Goddard NL, Avena NM, Hoebel BG, Leibowitz SF. Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;124:134-142.
- 24) Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1442-1444.
- 25) Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005;162:1403-1413.
- 26) Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol* 2003;54:25-53.
- 27) Spiegel A, Nabel E, Volkow N, Landis S, Li TK. Obesity on the brain. *Nat Neurosci* 2005;8:552-553.
- 28) Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Jayne M, Fowler JS, Zhu W, et al. Brain dopamine is associated with eating behaviors in humans. *Int J Eat Disord* 2003;33:136-142.
- 29) Volkow N, Li TK. The neuroscience of addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1429-1430.
- 30) Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354-357.
- 31) Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE. A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *J Comp Neurol* 2005;493:72-85.
- 32) Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav* 2005;86:773-795.
- 33) Kelley AE, Schiltz CA, Landry CF. Neural systems recruited by drug- and food-related cues: studies of gene activation in corticolimbic regions. *Physiol Behav* 2005;86:11-14.
- 34) Epstein LH, Truesdale R, Wojcik A, Paluch RA, Raynor HA. Effects of deprivation on hedonics and reinforcing value of food. *Physiol Behav* 2003;78:221-227.
- 35) Cota D, Tschöp MH, Horvath TL, Levine AS. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Res Rev* 2006;51:85-107.
- 36) Kirkham TC. Endocannabinoids in the regulation of appetite and

- body weight. *Behav Pharmacol* 2005;16:297-313.
- 37) Finlayson G, King N, Blundell J. The role of implicit wanting in relation to explicit liking and wanting for food: implications for appetite control. *Appetite* 2008;50:120-127.
- 38) Davis C, Patte K, Levitan R, Reid C, Tweed S, Curtis C. From motivation to behaviour: a model of reward sensitivity, overeating, and food preferences in the risk profile for obesity. *Appetite* 2007;48:12-19.
- 39) Beaver JD, Lawrence AD, van Ditzhuijzen J, Davis MH, Woods A, Calder AJ. Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *J Neurosci* 2006;26:5160-5166.
- 40) Pierce WD, Epling WF, Boer DP. Deprivation and satiation: the interrelations between food and wheel running. *J Exp Anal Behav* 1986;46:199-210.
- 41) Fichter MM, Pirke KM. Starvation Models and Eating Disorders. In: Szmukler G, Dare C, Treasure J, editors. *Handbook of Eating Disorders: Theory Treatment and Research*. West Sussex: John Wiley and Sons Ltd;1995. p.83-107.
- 42) Lett BT, Grant VL, Smith JF, Koh MT. Preadaptation to the feeding schedule does not eliminate activity-based anorexia in rats. *Q J Exp Psychol B* 2001;54:193-199.
- 43) Boer DP, Epling WF, Pierce WD, Russell JC. Suppression of food deprivation-induced high-rate wheel running in rats. *Physiol Behav* 1990;48:339-342.
- 44) Avena NM, Long KA, Hoebel BG. Sugar-dependent rats show enhanced responding for sugar after abstinence: evidence of a sugar deprivation effect. *Physiol Behav* 2005;84:359-362.
- 45) Avena NM, Hoebel BG. A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience* 2003;122:17-20.
- 46) Thiele TE, Stewart RB, Badia-Elder NE, Geary N, Massi M, Leibowitz SF, et al. Overlapping peptide control of alcohol self-administration and feeding. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:288-294.
- 47) Davis JD, Campbell CS. Peripheral control of meal size in the rat. Effect of sham feeding on meal size and drinking rate. *J Comp Physiol Psychol* 1973;83:379-387.
- 48) Casper RC, Sullivan EL, Tecott L. Relevance of animal models to human eating disorders and obesity. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;199:313-329.
- 49) Uher R, Brammer MJ, Murphy T, Campbell IC, Ng VW, Williams SC, et al. Recovery and chronicity in anorexia nervosa: brain activity associated with differential outcomes. *Biol Psychiatry* 2003;54:934-942.
- 50) Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW, et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161:1238-1246.
- 51) Wagner A, Aizenstein H, Mazurkewicz L, Fudge J, Frank GK, Putnam K, et al. Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:513-523.
- 52) Eiber R, Berlin I, de Brettes B, Foulon C, Guelfi JD. Hedonic response to sucrose solutions and the fear of weight gain in patients with eating disorders. *Psychiatry Res* 2002;113:173-180.
- 53) Friederich HC, Kumari V, Uher R, Riga M, Schmidt U, Campbell IC, et al. Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa: a startle reflex paradigm. *Psychol Med* 2006;36:1327-1335.
- 54) LeGoff DB, Lechner P, Spigelman MN. Salivary response to olfactory food stimuli in anorexics and bulimics. *Appetite* 1988;11:15-25.
- 55) Drenowski A, Halmi KA, Pierce B, Gibbs J, Smith GP. Taste and eating disorders. *Am J Clin Nutr* 1987;46:442-450.
- 56) Simon Y, Bellisle F, Monneuse MO, Samuel-Lajeunesse B, Drenowski A. Taste responsiveness in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993;162:244-246.
- 57) Sunday SR, Halmi KA. Micro- and macroanalyses of patterns within a meal in anorexia and bulimia nervosa. *Appetite* 1996;26:21-36.
- 58) Leonard T, Perpina C, Bond A. Assessment of test meal induced autonomic arousal in anorexia, bulimic, and control females. *Eur Eating Disorders Rev* 1998;6:188-200.
- 59) Hebebrand J, Remschmidt H. Anorexia nervosa viewed as an extreme weight condition: genetic implications. *Hum Genet* 1995;95:1-11.
- 60) Goethals I, Vervaeke M, Audenaert K, Jacobs F, Ham H, Van de Wiele C, et al. Differences of cortical 5-HT_{2A} receptor binding index with SPECT in subtypes of anorexia nervosa: relationship with personality traits? *J Psychiatr Res* 2007;41:455-458.
- 61) Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA, Frank GK, Weissfeld L, et al. Altered 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from bulimic-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1143-1155.
- 62) Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Weissfeld L, et al. Altered brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1032-1041.
- 63) McBride D, Barrett SP, Kelly JT, Aw A, Dagher A. Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2728-2738.
- 64) Keating C. Theoretical perspective on anorexia nervosa: the conflict of reward. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:73-79.
- 65) Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 2009;324:646-648.
- 66) Tauscher J, Pirker W, Willeit M, de Zwaan M, Bailer U, Neumeister A, et al. [123I] beta-CIT and single photon emission computed tomography reveal reduced brain serotonin transporter availability in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001;49:326-332.
- 67) Bencherif B, Guarda AS, Colantuoni C, Ravert HT, Dannals RF, Frost JJ. Regional mu-opioid receptor binding in insular cortex is decreased in bulimia nervosa and correlates inversely with fasting behavior. *J Nucl Med* 2005;46:1349-1351.
- 68) Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M. Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 2001;124:1720-1733.
- 69) Stoeckel LE, Weller RE, Cook EW 3rd, Twieg DB, Knowlton RC, Cox JE. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage* 2008;41:636-647.
- 70) Rothmund Y, Preuschhof C, Böhner G, Bauknecht HC, Klingebiel R, Flor H, et al. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage* 2007;37:410-421.
- 71) DelParigi A, Chen K, Salbe AD, Hill JO, Wing RR, Reiman EM, et al. Persistence of abnormal neural responses to a meal in postobese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:370-377.
- 72) Wang GJ, Volkow ND, Felder C, Fowler JS, Levy AV, Pappas NR, et al. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport* 2002;13:1151-1155.
- 73) DelParigi A, Chen K, Salbe AD, Reiman EM, Tataranni PA. Sensory experience of food and obesity: a positron emission tomography study of the brain regions affected by tasting a liquid meal after a prolonged fast. *Neuroimage* 2005;24:436-443.
- 74) Treasure J, Tchanturia K, Schmidt U. Developing a model of the treatment for eating disorder: using neuroscience research to examine the how rather than the what of change. *Couns Psychother Res* 2005;5:187-190.
- 75) Currin L, Schmidt U. A critical analysis of the utility of an early intervention approach in eating disorders. *J Ment Health* 2005;14:611-624.
- 76) Berner LA, Bocarsly ME, Hoebel BG, Avena NM. Pharmacological interventions for binge eating: lessons from animal models, current

- treatments, and future directions. *Curr Pharm Des* 2011;17:1180-1187.
- 77) Havermans RC, Mulken S, Nederkooij C, Jansen A. The efficacy of cue exposure with response prevention in extinguishing drug and alcohol cue reactivity. *Behavioral Interventions* 2007;22:121-135.
- 78) Jansen A. A learning model of binge eating: cue reactivity and cue exposure. *Behav Res Ther* 1998;36:257-272.
- 79) Treasure J. Getting beneath the phenotype of anorexia nervosa: The search for viable endophenotypes and genotypes. *Canadian J Psychiatry* 2007;52:212-219.