

## 정상 성인에서 자극추구 기질에 따른 우측 편도체의 측기저 세부구조의 차이

서울대학교 자연과학대학 뇌과학협동과정,<sup>1</sup> 서울대학교 의과대학 정신건강의학교실<sup>2</sup>

조한별<sup>1\*</sup> · 김빈나<sup>1\*</sup> · 최지혜<sup>1</sup> · 전유진<sup>2</sup> · 김지현<sup>2</sup> · 정지영<sup>2</sup> · 임주연<sup>1</sup> · 이선희<sup>2</sup>

### Right Amygdalar Laterobasal Subregional Differences in Healthy Adults with Different Novelty Seeking Tendencies

Hanbyul Cho, BS,<sup>1\*</sup> Binna Kim, BS,<sup>1\*</sup> Jihye Choi, BA,<sup>1</sup> Yujin Jeon, MD, MS,<sup>2</sup>  
Jihyun H. Kim, MD, MS,<sup>2</sup> Jiyoung J. Jung, MD,<sup>2</sup> Jooyeon Jamie Im, BA,<sup>1</sup> Sun-Hea Lee, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interdisciplinary Program in Neuroscience, Seoul National University College of Natural Sciences, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives** Novelty seeking (NS) represents a dopaminergically modulated tendency toward frequent exploratory activity. Considering the reports showing the relationship between exploratory activity and amygdalar function and structure, and the fact that amygdala is one of the key structures that constitute the dopaminergic pathway in the brain, amygdala might be closely related to NS tendencies. Amygdalar subregional analysis method, which has the enhanced sensitivity compared to the volumetric approach would be appropriate in investigating the subtle differences of amygdalar structures among healthy individuals. The aim of the current study was to examine whether amygdalar subregional morphometric characteristics are associated with the NS tendencies in healthy adults using the amygdalar subregional analysis method.

**Methods** Twenty-six healthy adults (12 males, 14 females; mean age  $29.8 \pm 6.2$  years) were screened for eligibility. All subjects completed the Korean version of the Temperament and Character Inventory (TCI) and underwent high-resolution brain magnetic resonance imaging. Individuals were divided into 2 groups according to NS scores of the TCI.

**Results** Individuals of the high NS group had significantly larger laterobasal subregions in right amygdala, after adjustment with the brain parenchymal volumes. Sensitivity analyses for each potential confounding factor such as age, education years and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) scores demonstrated consistent results.

**Conclusions** This study suggests that NS differences are associated with the laterobasal subregion of the amygdala.

**Key Words** Novelty seeking · Amygdala · Laterobasal subregion · Temperament and character inventory · Magnetic resonance imaging.

Received: October 7, 2011 / Revised: October 11, 2011 / Accepted: October 14, 2011

Address for correspondence: Sun-Hea Lee, MD

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-1744, Fax: +82-2-3672-0677, E-mail: 711lsh@gmail.com

\*Hanbyul Cho and Binna Kim contributed equally to this work.

## 서 론

성격(personality)은 생물학적 요인과 환경적 요인이 끊임없는 상호작용 속에 형성되는 개인의 특성이다.<sup>1)</sup> Cloninger<sup>2)</sup>는 정신생물학적 모델로 성격을 설명하였는데, 이에 따르면, 성격(personality)은 크게 기질(temperament)과 특성(character) 2가지

요인으로 설명할 수 있다. 기질은 유전적 요인 등의 선천적 심리 요인, 절차적 학습에 의해 결정되는 안정적인 특징이고, 특성은 환경이나 개인적 경험에 따른 의식적 학습 등을 통해 획득되어 지속적으로 변화할 수 있는 개인의 특징이다.<sup>1)</sup> 기질 영역에는 자극추구(novelty seeking), 위험 회피(harm avoidance), 사회적 민감성(reward dependence) 및 인내력(persistence)이

포함되는데, 각각의 기질 요인은 독립적으로 특정 신경전달물질의 부족 혹은 과잉으로 인하여 발현된다고 하였다.<sup>23)</sup> 이 중 자극추구(novelty seeking) 기질이 높은 사람들은 충동적인 의사 결정, 실험적인 행동 및 새로운 경험을 통한 보상을 추구하는 경향을 보인다.<sup>17)</sup> 자극추구 기질은 알코올 및 약물 중독 환자군에서 높게 나타난다고 알려져 있으며<sup>4-8)</sup> 극단적 자극추구 기질 경향성은 과도한 행동이나 감정 표출, 집중력 저하 증상 등 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder, 이하 ADHD)와 연관을 가지는 것으로 밝혀졌다.<sup>9-11)</sup>

이러한 자극추구 기질은 뇌의 신경전달물질 중 도파민 분비에 따라 개인마다 다르게 나타날 수 있고, 성격과 도파민 수용체의 분포가 연관성을 가진다고 보고된 바 있다.<sup>12)</sup> 뇌 내의 도파민의 경로에는 중뇌피질 경로(mesocortical pathway), 중변연계 경로(mesolimbic pathway), 흑질-선조체 경로(nigrostriatal pathway)가 있는데,<sup>13)14)</sup> 중변연계 경로(mesolimbic pathway)가 주로 보상 기전과 연관이 있다고 알려져 있다.<sup>15-17)</sup> 도파민의 중변연계 경로와 관련된 해부학적 구조물들을 살펴보면, 편도체가 중요한 역할을 하고 있는데, 편도체는 해마체를 거쳐서 조절, 전달된 자극추구 관련 신호를 환경 및 감정 기반의 정보로 저장하는데에 관여한다.<sup>18)19)</sup> 즉, 편도체의 활성화 및 행동 발현 조절 기능은 편도체로 전달되는 도파민에 의하여 조절되기 때문에<sup>14)</sup> 도파민과 밀접한 연관이 있는 자극추구 기질과 관련된 뇌 영역으로 편도체를 고려할 수 있다.

사람을 대상으로 한 편도체와 자극추구 기질과의 연관성에 대한 뇌영상 연구를 살펴보면, 자극추구 기질과 해마체 및 편도체 내의 신경다발의 연결성의 강도 간에 유의미한 정적 상관관계를 보였다.<sup>20)</sup> 또한 도파민의 억제 기능과 관련이 있는 카나비노이드 수용체의 활성화도가 편도체에서 낮게 나타나는 것이 높은 자극추구 기질과 연관성이 있다고 보고되기도 하였다.<sup>21)</sup> 이 연구결과들은 편도체와 자극추구 기질과의 연관성이 있을 가능성을 시사한다. 하지만 편도체는 동질적인 해부학적 구조로 이루어져 있지 않고, 일반적으로 측기저핵(laterobasal nucleus), 중심내핵(centromedial nucleus), 피질핵(superficial nucleus)으로 구분하고 있으며 이들의 기능도 서로 차이가 있으므로<sup>22)</sup> 편도체의 세부구조와의 관계가 편도체의 전체 용적과의 관계보다 중요할 수 있다. 이러한 관점에서 진행된 동물연구에서 도파민 수용체는 편도체의 하부 구조 중에서도 측기저 영역에 많이 분포하는 것으로 알려져 있다.<sup>23-25)</sup> 이러한 연구들을 종합해 볼 때에, 도파민과 주로 관계된 것으로 알려진 자극추구 기질은, 편도체 중에서도 특히 측기저 영역과 관련이 높을 가능성이 높다. 하지만, 사람을 대상으로 편도체의 세부 영역을 측정하고 자극추구 기질과의 연관성을 탐구한 연구결과는 없다.

그 원인 중 한가지로 편도체의 세부 영역을 측정하기 어려웠

던 방법론적 한계로 인한 측면이 있었으나, 이러한 편도체 분석법의 한계를 극복하기 위하여 최근에는 편도체의 세부구조분석 방법론이 이용된다. Yang 등<sup>26)</sup>은 편도체의 용적과 편도체 내의 세부구조를 환자군의 증상과 연계 분석하여 정신질환 환자군의 편도체 이상을 밝혔으며, Kim 등<sup>27)</sup>은 세부구조분석 방법론을 이용하여 자폐스펙트럼장애 환자의 편도체 측기저 영역의 증가를 밝혔다. 이러한 세부구조분석 방법론들은 또한, 용적 측정법보다 그 민감도가 높아 정상인에서의 미묘한 차이나 변화를 감지하기에도 더욱 적절하다.<sup>27)</sup>

따라서 본 연구에서 저자들은 자극추구 기질이 편도체의 측기저 영역과 어떠한 연관성을 가지는지 세부구조분석 방법론을 이용하여 밝혀 보고자 한다.

## 방 법

### 연구대상 선정과 임상적 특성 및 성격 평가

서울의 지역신문 광고를 통하여 모집한 건강한 만 19세 이상의 성인들을 대상으로 본 연구 참여의 적합성에 대한 선별 검사를 시행하였으며, 다음의 제외기준과 포함기준을 적용하여 연구 참여자를 선별하였다.

정신장애 진단 및 통계 편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, 이하 DSM-IV)<sup>28)</sup>에 기반한 평가 결과 제1축, 혹은 제2축 정신장애가 있는 경우는 제외하였으며, 성격장애검사(Personality Disorder Questionnaire-4)<sup>29)</sup> 평가에서 경계성 인격장애, 반사회성 인격장애가 있는 경우도 제외하였다. 내외과적 질환 및 신경 질환, 약물 중독 및 의존증을 현재 가지고 있거나 과거력이 있는 경우, 임신 한 경우, 두부 외상이 있는 경우는 제외하였다. 체내 금속 물질 삽입이나 폐소공포증 등 자기공명영상촬영의 비적응증도 제외하였다. 본 연구 계획은 이화여자대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다.

26명의 건강한 성인에 대한 사회인구학적 자료 및 임상적 자료를 수집하였으며, Hamilton 우울평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HDRS)를 이용하여 우울증상을 평가하였다. 자극추구 기질은 한국어판 기질 성격척도(Korean Version of the Temperament and Character Inventory, 이하 TCI)<sup>30)</sup>를 이용하여 평가하였다.

### 뇌영상 획득 및 영상 분석

뇌자기공명영상은 3.0 T GE whole body imaging system(GE VH/i, Milwaukee, WI, USA)를 이용하여 획득하였다. 획득된 영상은 아래와 같은 영상 획득 파라미터를 적용하였다. T1 영상은 three-dimensional spoiled gradient echo pulse sequence

(이하 SPGR) [echo time(이하 TE) = 14 ms, repetition time(이하 TR) = 5.7 ms, inversion time(이하 TI) = 400 ms, 256 × 256 matrix ; field of view(이하 FOV) = 22 cm, flip angle = 20°, 1 number of excitation(이하 NEX), no gap]를 이용, 시상 방향(sagittal view)으로 획득하였다.

T2 영상과 fluid-attenuated inversion recovery(이하 FLAIR) 영상은 뇌내 구조적 이상 유무를 판별하기 위하여 횡측 방향(transverse view)으로 획득하였다. (T2 weighted images : TE = 118 ms, TR = 3500 ms, 256 × 192 matrix ; FOV = 22 cm, Flip angle = 90°, 3 NEX, 5-mm-thick slices, 1.5 mm skip) (FLAIR images : TE = 145 ms, TR = 9900 ms, TI = 2250 ms, 256 × 192 matrix ; FOV = 22 cm, flip angle = 90°, 1 NEX, 5-mm-thick slices, 1.5 mm skip) 획득된 T1 영상을 Analyze 5.0(Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, MN, USA) 프로그램을 이용하여 0.5 mm<sup>3</sup>의 정사각형 복셀(voxel)로 이루어진 3차원 이미지로 재구성 한 후, 뇌의 전 교련(anterior commissure, 이하 AC)의 윗부분과 후교련(posterior commissure, 이하 PC)의 아랫부분을 잇는 가상의 AC-PC 선에 맞추어 재배열하였다.

동일한 프로그램을 이용하여 T1 영상에서 양측 편도체를 수동으로 편집, 분할하였다. 편도체는 시상 방향에서 해마체의 머리 부분과 편도체와의 경계를 기준으로 분할하고, 횡측 방향에서 해마-편도 이행부위(hippocampal-amygdala transition area)가 편도체 영역에 포함되지 않도록 따로 분할한 뒤, 관상 방향(coronal view)에서 해마-편도 이행부위, 시신경로(optic tract), 측 두뿔의 측뇌실(temporal horn of lateral ventricle), 유두체(mammillary body), 담장(claustrum), 꼬리핵꼬리(tail of the caudate) 및 내후각내피질(entorhinal cortex)을 경계로 하여 분할하였다.<sup>31)32)</sup> 편도체의 용적에 대한 수행자(C.J.H)의 측정자 내 상관 관계(intra-rater correlation coefficient)는 0.95이었다.

편도체 영역을 분할하고, 3차원 표면 구성 및 라플라시안 알 고리즘(laplacian algorithm)을 통한 smoothing을 거쳐서<sup>33)</sup> 개별 편도체의 3차원 모형을 주성분 분석(principal component analysis)을 적용하여 정렬하였다. 개별 편도체들의 평균 편도체 모형을 제작한 후, 반복 최근접점 알고리즘(iterative closest point algorithm)<sup>34)</sup>을 적용하여 평균 편도체 모형에 개별 편도체들을 맞추어 조절하였다. 이후 표면 구획 매핑 방법(spherical mapping methods)을 사용하여 1000개의 점을 편도체 모형 표면에 균일하게 분포시킨 뒤 공간 중심과 표면 간의 유클리드 거리를 측정하였다.<sup>27)35)36)</sup> 전뇌용적은 FreeSurfer program을 통하여 측정하였다.<sup>37)</sup> 백질, 피질, 피질하 구조물, 소뇌 및 뇌내 강(ventricle)의 용적을 총합하고, 경질막(dura)의 용적은 포함시키지 않는 것을 전뇌용적으로 하였다.

## 통계분석

피험자의 자극추구 기질의 점수를 측정하여 상위 50%의 피험자를 높은 자극추구 기질군, 하위 50%의 피험자를 낮은 자극추구 기질군으로 나누었다.<sup>38-40)</sup> 높은 자극추구 기질군과 낮은 자극추구 기질군 간의 성별, 연령 및 교육기간의 차이와 각 군 간의 HDRS 점수의 차이, 전뇌용적의 차이는 independent t-test 양측 검증을 시행하여 분석하였다.

평균 편도체 모형에 맞추어 조정된 개별 편도체 모형 표면의 1000개의 각 점과 공간 중심 간의 반지름 값을 일반화 선형모형(generalized linear model)을 이용하여 분석하였고, 전뇌용적을 교란변수로 하여 보정하였다. 유의미한 군집(cluster)를 정의하기 위한 역치는  $p < 0.05$ 로 하고, 다중 비교(multiple comparison)로 인한 제1형 오류 발생률을 보정하고자 false discovery rate corrected  $p < 0.05$ , clustered vertex points  $> 15$ 의 역치를 기준으로 적용하였다.

본 연구결과가 자극추구 기질의 차이와 관련된 결과이며, 연령, 교육기간 및 HDRS 점수 요인 등 편도체 세부구조나 자극추구 기질에 영향을 미칠 수 있는 교란변수들의 영향에 의한 것이 아님을 증명하기 위하여 3가지 형태의 민감도 분석(sensitivity analysis)을 시행하였다. 기존의 분석을 통하여 자극추구 기질과 연관된 것으로 나타난 부위의 군집 상의 전뇌용적으로 보정한 반지름 값의 평균값을, 일반화 선형모형을 이용하여 연령, 교육기간, HDRS 점수를 각각 교란변수로 추가한 후, 기존의 분석 결과와 같은 결과가 검출되는지를 평가하였다. 모든 통계적 분석은 STATA/SE 11.0(Stata Corp., College Station, TX, USA)을 이용하여 분석하였다.

## 결 과

연구 대상자들의 평균 연령은  $29.8 \pm 6.2$ 세이고, 연구 대상자 전체의 자극추구 점수는  $18.5 \pm 6.6$ 이었다. 전체의 상세한 사회인구학적, 임상적 특성은 Table 1에 제시하였다.

높은 자극추구 기질군과 낮은 자극추구 기질군 간의 성별, 연령 및 교육기간은 t-test 결과 유의미한 차이가 없었으며, 각 군 간의 HDRS 점수 t-test 결과도 유의미한 차이가 없었다(Table 1). 또한 각 군 간의 전뇌용적의 유의미한 차이는 없었다( $p = 0.243$ ).

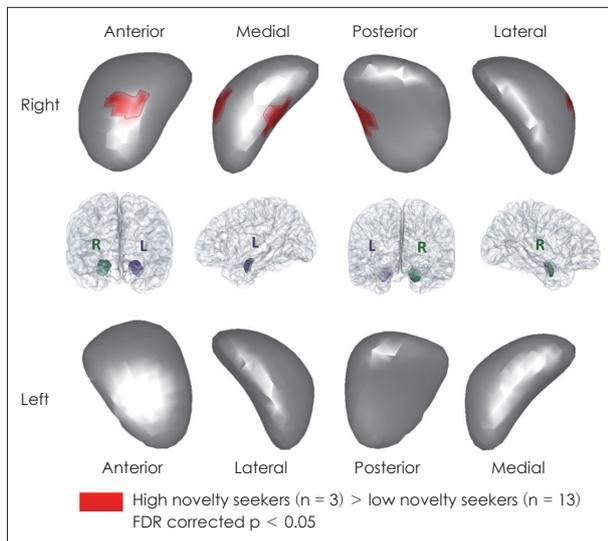
높은 자극추구 기질군이 낮은 자극추구 기질군과 비교하여, 상대적으로 큰 반지름을 갖는 부위는 우측 측거지 영역인 것으로 나타났다(false discovery rate corrected  $p < 0.05$ ,  $p < 0.002$ )(Fig. 1). 높은 자극추구 기질군이 낮은 자극추구 기질군과 비교하여, 상대적으로 작은 반지름을 갖는 부위는 나타나지 않았다. 민감도 분석에서 연령, 교육기간 및 HDRS 점수 요인

을 각각 교란변수로 추가하였을 때 자극추구 기질군에 따른 우측 측기저핵 반지름 값의 통계적 차이는 유지되는 양상을 보였다(Fig. 2).

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of participants

	Low novelty seeking group (n = 13) Mean ± SD	High novelty seeking group (n = 13) Mean ± SD	p value
<b>Demographic variables</b>			
Sex (men/women)	7/6	7/6	
Age (year)	28.8 ± 6.0	30.9 ± 6.4	0.374
Education (year)	15.8 ± 2.0	16.1 ± 1.3	0.735
<b>Clinical variables</b>			
Smoking (pack-year)*	2.4 ± 3.8	7.0 ± 11.4	0.316
Alcohol use (social drinker/non-drinker)†	8/1	9/3	
HDRS scores‡	2.2 ± 3.1	2.0 ± 2.4	0.876
BDI II scores§	4.9 ± 5.1	5.8 ± 4.4	0.671
<b>TCI score</b>			
Novelty seeking	12.8 ± 3.4	24.2 ± 3.1	< 0.001

\* : data missing for 9 subjects, † : data missing for 5 subjects, ‡ : data missing for 3 subjects, § : data missing for 2 subjects. SD : standard deviation, HDRS : Hamilton Depression Rating Scale, BDI : Beck Depression Inventory, TCI : Korean-Version of the Temperament and Character Inventory



**Fig. 1.** Amygdalar surface areas that show significant differences in radii from the center of inertia to the surface points between high novelty seekers (n = 13) and low novelty seekers (n = 13). Generalized linear model was used to calculate the group differences in amygdalar radii with brain parenchymal volume as a covariate. In order to correct for multiple comparisons of radii from the center of inertia to 1000 surface points, false discovery rate correction was used. Surface areas that high novelty seekers had longer amygdalar radii than low novelty seekers, i.e., enlarged areas, were marked in red color. There were no regions that high novelty seekers had shorter amygdalar radii. L : left, R : right.

## 고찰

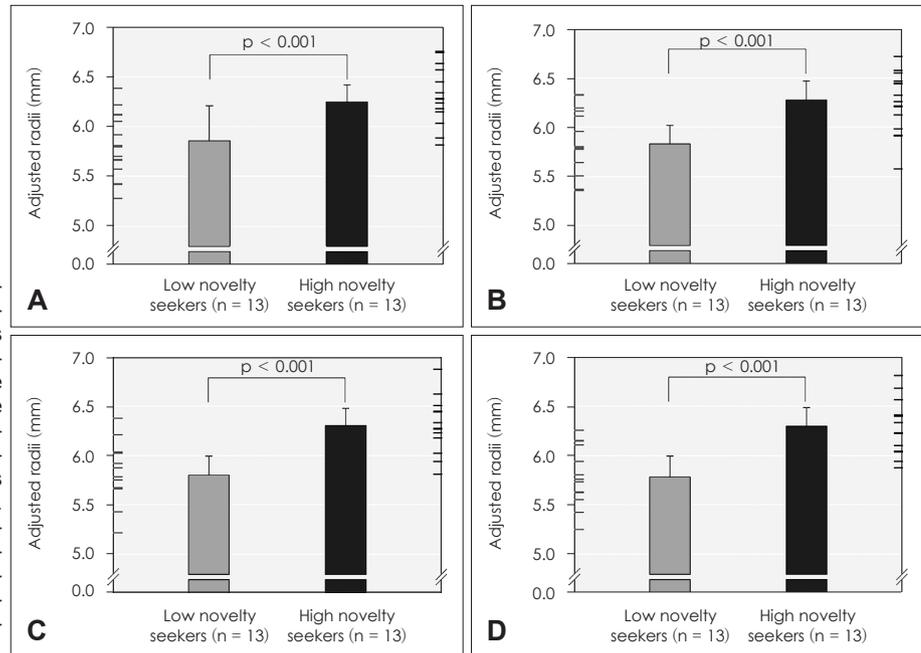
기존의 연구들에 따르면 개인의 기질 및 성격의 발현의 및 다양성은 생물학적, 유전적 요인 및 뇌 내 신호전달물질 기전, 뇌의 기능적, 구조적 특성에 기인하고 있는데,<sup>10)4-11)</sup> 본 연구에서는 기질의 한가지 구성 요소인 자극추구의 차이가 편도체의 세부 영역 중 측기저 영역과 관련성을 가짐을 확인하였다.

편도체의 측기저핵은 또다시 하부 구조로 나누어 지는데, 외측핵(lateral nucleus), 기저핵(basolateral nucleus), 기저내측핵(basomedial nucleus) 및 부수질판핵(paralaminar nucleus)으로 이루어진다.<sup>41-43)</sup> 동물연구에서 이들은 주로 청각 피질, 시각 피질, 체성 감각 피질 및 시상으로부터 전달된 자극과 신호를 받아들이며 감정 기반의 기억 형성 및 학습에 주요한 역할을 하며,<sup>22)</sup> 전전두엽으로부터 조절분비된 도파민을 통한 신호를 받아들이고, 이후의 반응 및 행동에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>18)19)</sup> 사람을 대상으로 한 연구에서 이러한 하위 구조의 기능에 대해 연구된 바는 상대적으로 적지만, 새로운 과제를 수행할 때 반복되는 과제를 수행하는 경우에 비하여 편도체에서 분비되는 도파민의 분비가 증가하는 결과<sup>13)</sup>는 자극추구와 편도체의 관련성에 도파민이 기여함을 간접적으로나마 보여주고 있다.

본 연구는 뇌영상의 세부구조분석 방법론을 적용하여 성인에서의 자극추구 기질과 편도체의 측기저 영역과의 관련성을 보여준 최초의 구조적 뇌영상 연구다. 본 연구는 정상 성인군을 대상으로 자극추구 기질이 높은 군이 상대적으로 편도체의 측기저 영역의 중심점으로부터 반지름이 증가하여 있음을 밝힘으로써, 정신병리적인 자극추구 기질이 아닌, 일반적인 성격으로서의 자극추구 기질과 편도체의 측기저 영역 관련성을 증명하였다. 이러한 편도체의 측기저 영역의 반지름의 차이가 신경세포 수준에서, 혹은 유전적 수준에서의 어떠한 기전에 의한 차이인지 본 연구를 통해서서는 알 수 없으나, 편도체 측기저 영역에서의 도파민 수용체의 활성화, 시냅스 가소성에 의한 편도체의 신경세포의 숫자적 구성, 혹은 편도체 측기저 영역과 주변 구조핵, 뇌 내 구조물들 간의 시냅스 연결성과 관련이 있을 것으로 추측해 볼 수 있다.<sup>23-25)43)44)</sup> 따라서 향후에 편도체 측기저 영역 내의 세부구조 핵 단위의 구조변화에 대한 후속 연구 및 기능적 활성화, 세포 및 분자 수준의 연구가 수행된다면, 측기저 영역과 자극추구 기질 및 이와 연관된 ADHD 등을 포함한 정신질환의 발병 기전의 이해를 넓힐 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다. 첫째, 연구 대상자의 수가 적으므로 연구결과를 일반화하는 데에 제한을 가진다. 둘째, 자극추구 기질과 편도체의 측기저 영역 구조 간의 연관성만을 보여줄 뿐, 인과 관계를 밝히는 데에 한계가 있다는 점이다.

**Fig. 2.** Results from sensitivity analyses adjusting for additional covariates. The mean radii of surface areas that high novelty seekers had significantly longer amygdalar radii were calculated. A : These values were then subjected to a generalized linear model that included brain parenchymal volume as a covariate, as was used in the point-wise analysis (Fig. 1). B : Age was added as an additional covariate in the model. C : Education year was added as an additional covariate. D : Total score of Hamilton Depression Rating Scale was added as an additional covariate.



결론적으로 본 연구는 세부구조 분석 방법론을 통하여 우측 편도체 측기저 영역의 용적과 정상인의 자극추구 기질 간의 관련성이 있음을 증명한 최초의 연구이다.

**중심 단어:** 자극추구 기질 · 편도체 · 측기저영역 · 기질성격척도 · 뇌자기공명영상.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990.
- 2) Cloninger CR. Temperament and personality. *Curr Opin Neurobiol* 1994;4:266-273.
- 3) Mulder R. The biology of personality. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26:364-376.
- 4) Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236:410-416.
- 5) Bardo MT, Donohew RL, Harrington NG. Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. *Behav Brain Res* 1996;77:23-43.
- 6) Keltikangas-Järvinen L, Rääkkönen K, Ekelund J, Peltonen L. Nature and nurture in novelty seeking. *Mol Psychiatry* 2004;9:308-311.
- 7) Han DH, Yoon SJ, Sung YH, Lee YS, Kee BS, Lyoo IK, et al. A preliminary study: novelty seeking, frontal executive function, and dopamine receptor (D2) TaqI A gene polymorphism in patients with methamphetamine dependence. *Compr Psychiatry* 2008;49:387-392.
- 8) Nam YW, Lee SI, Shin CJ, Son JW, Kim SK. The association among the genetic polymorphism of dopamine D4 receptor, temperament and alcohol drinking behavior in young Korean adults. *Korean J Biol Psychiatry* 2011;18:101-108.
- 9) Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:309-317.
- 10) Downey KK, Stelson FW, Pomerleau OF, Giordani B. Adult attention deficit hyperactivity disorder: psychological test profiles in a clinical population. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:32-38.
- 11) Anckarsäter H, Stahlberg O, Larson T, Hakansson C, Jutblad SB, Niklasson L, et al. The impact of ADHD and autism spectrum disorders on temperament, character, and personality development. *Am J Psychiatry* 2006;163:1239-1244.
- 12) Williams SM, Goldman-Rakic PS. Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cereb Cortex* 1998;8:321-345.
- 13) Demarest KT, Moore KE. Comparison of dopamine synthesis regulation in the terminals of nigrostriatal, mesolimbic, tuberoinfundibular and tuberohypophyseal neurons. *J Neural Transm* 1979;46:263-277.
- 14) Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007;30:194-202.
- 15) Bardo MT. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Crit Rev Neurobiol* 1998;12:37-67.
- 16) Wise RA. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:13-22.
- 17) Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Gläscher J, Büchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005;8:147-148.
- 18) Sheth A, Berretta S, Lange N, Eichenbaum H. The amygdala modulates neuronal activation in the hippocampus in response to spatial novelty. *Hippocampus* 2008;18:169-181.
- 19) Rolls ET. Neurophysiology and cognitive functions of the striatum. *Rev Neurol (Paris)* 1994;150:648-660.
- 20) Cohen MX, Schoene-Bake JC, Elger CE, Weber B. Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics. *Nat Neurosci* 2009;12:32-34.
- 21) Langer LF, Graybiel AM. Distinct nigrostriatal projection systems innervate striosomes and matrix in the primate striatum. *Brain Res* 1989;498:344-350.
- 22) Björklund A, Moore RY, Nobin A, Stenevi U. The organization of tubero-hypophyseal and reticulo-infundibular catecholamine neuron

- systems in the rat brain. *Brain Res* 1973;51:171-191.
- 23) **Grace AA, Rosenkranz JA.** Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiol Behav* 2002;77:489-493.
  - 24) **Marowsky A, Yanagawa Y, Obata K, Vogt KE.** A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron* 2005;48:1025-1037.
  - 25) **Floresco SB, Tse MT.** Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway. *J Neurosci* 2007;27:2045-2057.
  - 26) **Yang Y, Raine A, Narr KL, Colletti P, Toga AW.** Localization of deformations within the amygdala in individuals with psychopathy. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:986-994.
  - 27) **Kim JE, Lyoo IK, Estes AM, Renshaw PF, Shaw DW, Friedman SD, et al.** Laterobasal amygdalar enlargement in 6- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1187-1197.
  - 28) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press;1994.
  - 29) **Hyder SE, Skodol AE, Kellman HD, Oldham JM, Rosnick L.** Validity of the Personality Diagnostic Questionnaire--revised: comparison with two structured interviews. *Am J Psychiatry* 1990;147:1043-1048.
  - 30) **Sung SM, Kim JH, Yang E, Abrams KY, Lyoo IK.** Reliability and validity of the Korean version of the Temperament and Character Inventory. *Compr Psychiatry* 2002;43:235-243.
  - 31) **Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A, et al.** Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42:1743-1750.
  - 32) **Convit A, McHugh P, Wolf OT, de Leon MJ, Bobinski M, De Santi S, et al.** MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Res* 1999;90:113-123.
  - 33) **Lorensen WE, Cline HE.** Marching cubes: a high resolution 3D surface construction algorithm. *Comput Graph (ACM)* 1987;21:163-169.
  - 34) **Besl PJ, McKay ND.** A method for registration of 3-D shapes. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1992;14:239-256.
  - 35) **Kim NK, Kim HJ, Yoon SJ, Lyoo IK, Kang SH, Dager SR, et al.** Amygdala shape analysis and parametric surface visualization using iterative closest point algorithm and spherical mapping. *IEICE Technical Report* 2007;106:271-274.
  - 36) **Kim N, Kim HJ, Hwang J, Yoon SJ, Cho HB, Renshaw PF, et al.** Amygdalar shape analysis method using surface contour aligning, spherical mapping, and probabilistic subregional segmentation. *Neurosci Lett* 2011;488:65-69.
  - 37) **Athinoula A.** Martinos Center for Biomedical Imaging. FreeSurfer. Available from: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.
  - 38) **Wills TA, Vaccaro D, McNamara G.** Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use: an application of Cloninger's theory. *J Subst Abuse* 1994;6:1-20.
  - 39) **Wang S, Mason J, Charney D, Yehuda R, Riney S, Southwick S.** Relationships between hormonal profile and novelty seeking in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41:145-151.
  - 40) **Kashdan TB, Hofmann SG.** The high-novelty-seeking, impulsive subtype of generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2008;25:535-541.
  - 41) **Aggleton JP.** *The Amygdala: A Functional Analysis.* Oxford: Oxford University Press;2000.
  - 42) **Bloom FE, Björklund A, Hökfelt T.** *The primate nervous system, Part III.* 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science BV;1999. p.93-145.
  - 43) **Whalen PL, Phelps EA.** *The human amygdala.* New York: The Guilford Press;2009. p.3-42.
  - 44) **Rosenkranz JA, Grace AA.** Modulation of basolateral amygdala neuronal firing and afferent drive by dopamine receptor activation in vivo. *J Neurosci* 1999;19:11027-11039.