

조현병 환자와 건강한 대조군에서 성별에 따른 뇌파 동시성의 차이

용인정신병원,¹ 카이스트 바이오및뇌공학과,² 세종대학교 통계학과,³ 서울아산병원 신경과,⁴ 분당서울대학교병원 정신건강의학과⁵
 정혜민¹ · 이유상¹ · 김성수¹ · 김성균² · 정재승² · 오진석³ · 이승연³ · 김범준⁴ · 장재승⁵

Sex-Related Differences of EEG Coherences between Patients with Schizophrenia and Healthy Controls

Hye min Jung, MD,¹ Yu Sang Lee, MD,¹ Seongsu Kim, MD,¹ Seongkyun Kim, MS,² Jaeseung Jeong, PhD,² Jin-seok Oh,³ Seungyeoun Lee, PhD,³ Bum joon Kim, MD,⁴ Jae Seung Chang, MD⁵

¹Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

²Department of Bio and Brain Engineering, KAIST, Daejeon, Korea

³Department of Statistics, Sejong University, Seoul, Korea

⁴Department of Neurology, Seoul Asan Medical Center, Seoul, Korea

⁵Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Sungnam, Korea

Objectives Alteration of epigenetic effects of testosterone during early development was suggested as an ancillary mechanism for the genesis of schizophrenia. EEG coherence was thought to be a marker for cerebral laterality of which important determinant was testosterone during early development. We studied sex-related differences of EEG coherences between patients with schizophrenia and controls to examine the sex effects in the genesis of schizophrenia.

Methods EEG was recorded in 35 patients with schizophrenia and 46 healthy controls in the eyes closed resting state. Pair-wise EEG coherences were calculated over delta, theta, alpha, beta and gamma frequency bands. To examine the differences of EEG coherence according to sex in each group, ANCOVA was performed using Statistical Analysis system (SAS, Ver 9.3) and R (Ver 2.15.2).

Results Healthy control males showed more increased right intrahemispheric coherences than healthy control females in delta, theta, alpha and beta frequency bands. In patients with schizophrenia, this male dominant pattern in right intrahemispheric coherences was attenuated especially in alpha and beta bands. Healthy control females showed more increased interhemispheric coherences than healthy control males in delta, theta, beta and gamma frequency bands. In patients with schizophrenia, these female dominant patterns in interhemispheric coherences were attenuated especially in delta, theta, and beta bands, which were commonly observed in frontal to central areas.

Conclusion Sex differences in resting EEG coherences were attenuated in schizophrenia patients. These results imply that sex-related aberrant cerebral lateralization might exist in patients with schizophrenia, which are partly due to sex hormones via epigenetic mechanisms.

Key Words Sex differences · Schizophrenia · EEG coherences.

Received: July 3, 2013 / Revised: July 17, 2013 / Accepted: September 23, 2013

Address for correspondence: Yu Sang Lee, MD

Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 449-760, Korea

Tel: +82-31-288-0260, Fax: +82-31-288-0180, E-mail: yusanglee@gmail.com

서론

좌우 대뇌의 구조 및 기능은 서로 비대칭성을 보이는데, 이러한 대뇌 편측화(cerebral lateralization)는 성별에 따라서 큰 차이를 보이는 것으로 알려져 왔다. 이러한 성별에 따른 대

뇌 편측화의 다른 양상으로 인해 남녀 간의 시공간 지각능력, 언어 학습 능력, 수학 학습 능력, 공격성 등의 차이를 일으키는 것으로 생각되고 있으며,¹⁾ 특정 질환과 관련된 감수성에서도 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 대뇌 편측화에서의 성적 이형성(sexual dimorphism)에 대한 연구결과들에 따르면

남성의 두뇌는 대체적으로 여성에 비해 더욱 비대칭적인 것을 알 수 있으며,²⁾ 임상 연구, 이분청취(dichotic listening) 및 순간시 연구(tachistoscopic study), 뇌파 등의 전기생리학적 연구, 해부학적 연구 등에서 관련된 증거를 찾을 수 있다.³⁾ 뿐만 아니라 이러한 성별에 따른 대뇌 편측화 차이는 특정 뇌 병변 후 임상양상에서도 차이를 보여 남성은 한쪽 대뇌 반구에 병변이 있을 때보다 많은 장애를 보이는 반면, 여성은 상대적으로 같은 병변이 있을 때보다 장애가 덜한 것으로 알려져 있다.³⁾

뇌파의 동시성(electroencephalographic coherence)은 다른 대뇌 영역 사이의 기능적 연결성(functional connectivity)을 반영하는 척도로,⁴⁾ 여러 연구에 널리 쓰이고 있다. 뇌파 동시성에 대한 연구에서 성별과 나이의 차이가 중요하다고 알려져 있으며, 나이의 영향을 통제하였을 때 일반적으로 여성은 남성에 비해 반구간 동시성(interhemispheric coherence)이 우세한 것으로 나타나고 있다.⁵⁻⁷⁾ 한편 뇌파 동시성은 유전적 표지자일 가능성이 제기 되었으며,⁸⁾ Kim 등⁹⁾은 제2수지-제4수지 길이 비로 대표되는 태내 테스토스토크론의 수준이 뇌파 동시성의 유형을 결정하는 데 중요한 역할을 한다고 하였다. 이와 같이 동시성 연구는 성별에 따른 대뇌 편측화의 차이를 이해하는 데 상당한 도움을 줄 수 있다.

조현병 환자의 발병률(incidence), 표현 양상, 임상 경과, 병전 기능 및 치료에 대한 이차적인 반응 등에서 성별에 따른 차이를 확인할 수 있다.^{10,11)} 조현병의 발병률이 남성에서 더 높은지, 유병률에서 성별에 따른 차이가 있는지에 대해서는 아직까지도 논쟁의 여지가 있지만 많은 역학 연구에 따르면 젊은 집단에서는 남성이 조현병 발병 위험도가 더 높고, 40세 이상에서는 여성이 조현병 발병 위험이 높은 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 그리고 여성이 남성에 비해 평균 조현병 발병 시작 연령이 1~3세가량 더 늦다는 것은 여러 연구들에서 입증된 바 있다.¹¹⁾ 또한 남성 조현병 환자는 여성 환자에 비해 병전 학업, 직업, 대인 관계 기능이 더욱 저하된 소견을 보였고, 지능 결함도 보다 많은 것으로 나타났다.^{11,12)} 질병의 임상양상에서도 남성은 사회적 위축, 둔마된 정동, 언어 빈곤 및 무의욕증 등의 음성 증세가 두드러진 반면, 여성은 불쾌감, 부적절한 정동 등의 정동 증상 및 양성 증상이 더욱 두드러지는 것으로 나타났다.¹³⁻¹⁵⁾ 조현병 약물에 대한 2차적인 반응에서도 성별에 따라 차이를 보이는 것으로 알려져 있는데⁶⁾ 특히 클로자핀, 올란자핀 등의 항정신병 약물에 의한 체중증가가 여성에게 훨씬 두드러지는 것으로 나타났다.^{17,18)} 한편, 중국의 가뭄과 관련한 조현병 발생률의 증가에 따른 연구는 태내 환경 요인이 유전자의 발현에 영향을 미치는 것을 암시하며 이는 후성 요인(epigenetic factor)의 변화와 관련 있을 가능성을 제기하는데,¹⁹⁾ 그 중에서도 성호르몬은 태내에서 유전자의 발현에 중요한 영향을 끼치는 요인으

로 생각되고 있다.²⁰⁾

조현병 환자군에서 반구내 동시성(intrahemispheric coherence)과 반구간 동시성에 대한 그 동안의 여러 단면 연구(cross-sectional study) 결과들은 일관되지 않았다. 조현병 환자군에서의 반구내 동시성에 대한 대다수의 연구들에서 환자군에서 반구내 동시성이 감소되는 것으로 나타난 반면,²¹⁻²⁶⁾ 일부 연구에서는 이와 반대로 환자군에서 반구내 동시성이 오히려 증가되는 결과를 보이기도 하였다.^{27,28)} 어떤 연구에서는 환자군과 대조군 사이에 반구내 동시성이 별 차이가 없다고 밝히기도 하였다.²⁹⁾ 조현병 환자에서의 반구간 동시성에 대한 연구에서도 이와 마찬가지로 대조군에 비해 환자군이 더 낮은 반구간 동시성을 보인 결과도 있는 반면,^{21,30)} 대조군에 비해 환자군에서 반구간 동시성이 더 증가된 결과를 보인 연구도 있으며,²⁹⁾ 대조군과 환자군 사이에 반구간 동시성의 차이가 거의 없는 결과가 나오기도 하였다.²⁷⁾

조현병 환자군에서 뇌파 동시성에 대한 연구 결과들이 이렇듯 차이를 보이는 것은 EEG 측정방법, 주파수 영역, 전극쌍의 조합 등 방법론적인 차이와 실험군과 대조군의 성별 및 나이 차이 등에 기인한 것으로 여겨진다.³¹⁾ 또한 자료들에 대한 정밀한 정규성 검정 및 혼란변수의 통제 등, 보다 정확한 통계방법을 적용하는 것이 간과되는 경우도 많아 더욱 이러한 차이를 보일 것으로 생각된다. 앞서 언급하였듯이 정상인에서도 성별에 따른 대뇌 편측화에는 상당한 차이가 있기 때문에 이러한 방법론적인 측면들을 보완하여 조현병 환자군과 대조군에서 반구내 및 반구간 동시성의 성별에 따른 차이를 살펴보는 것은 의미가 있을 것으로 생각된다. 본 연구는 성별에 따른 조현병 환자군의 뇌파 동시성의 차이 및 정상인과의 차이점의 이해를 통해 성의 발달과 관련된 요인이 조현병 환자의 대뇌 편측화에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 용인정신병원 임상시험심사위원회의 승인을 받아 진행되었다. 2011년 9월부터 2012년 9월까지 용인정신병원에 입원한 조현병 환자 40명(남자 20명, 여자 20명 포함)과 나이와 성별을 고려한 건강한 대조군 60명(남자 30명, 여자 30명 포함)을 대상으로 하였다. 모든 대상자들은 Oldfield가 제시한 Edinburg Handedness Inventory³²⁾에 있는 8가지 항목에서 모두 오른손을 사용하는 오른손잡이었다. 건강한 대조군은 용인정신병원 근무자였고, 두부 외상의 병력이 있거나 과거나 현재 내과적, 신경과적, 정신과적 질환이 있는 경우는 제외하였다. 조현병 환자는 DSM-IV 진단기준에 따라 주치의 및

연구의사 2인의 정신과 의사가 진단에 합당하다고 여겨진 경우를 대상으로 하였으며, 특히 최근 일주일 이내에 격리나 강박 혹은 주사요법을 받은 적이 없을 정도로 자·타해 위험이 뚜렷하지 않으며 자발적으로 연구 참여가 가능한 대상자를 선택하였다. 이 중 과거 전기경련요법을 받았거나 간질이나 두부 외상의 과거력이 있는 경우, 다른 내과적 질환 혹은 다른 정신과적 질환이 동반된 경우는 제외하였다. 대상자들은 연구에 대한 설명을 들은 뒤 참가에 자발적으로 동의한 사람만을 대상으로 하였으며 모든 연구 참여자들에게서 서면 동의서를 받았다.

신경과 전문의가 뇌파를 판독하였으며 안구 운동 등의 움직임으로 인한 잡파 구간 등은 육안으로 식별하여 분석 구간에서 제외하였고, 그럼에도 잡파가 뇌파 전체 길이 중에서 상당 부분을 차지하여 적절한 동시성 분석이 곤란하다고 여겨지는 경우 분석 대상에서 제외하여 대조군에서 14명, 환자군에서 5명의 뇌파 자료를 분석 대상에서 배제하였다. 뇌파 판독 후 부적절한 분석 대상을 제외하고 난 뒤 건강한 대조군은 46명 (남자 23명, 여자 23명 포함), 조현병 환자군은 35명(남자 18명, 여자 17명 포함)을 대상으로 통계 분석을 하였다.

뇌파의 동시성 측정

뇌파 측정 및 분석

뇌파는 정상적인 수면을 취한 참여자들을 대상으로 오전 9시에서 오후 2시 사이에 암실에 준하는 검사실 환경에서 숙련된 뇌파 기사가 32-channel EEG를 사용해 기록하였다. 뇌파 측정기계는 alpha-trace record TC-32(B.E.S.T. Medical Systems, Dr Grossegger & Drbal GmbH, Vienna, Austria)를 사용하였다. 19개 전극(Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, FZ, CZ, PZ)은 국제적인 기준인 10~20 system에 의하여 부착하였다. 기준전극은 A1, A2를 사용하였고, 교류저항(impedence)은 10 kΩ 이하로 하였다. 뇌파 신호는 나이퀴스트의 정리(Nyquist Theorem)에 따라 256 sample/sec 간격으로 구하였으며 이를 12-bit analog-to-digital conversion하였다. 이와 함께 눈꺼풀의 움직임을 파악하기 위해 안전도(electrooculography, 이하 EOG)가 측정되었다. 안전도 측정을 위한 전극은 양안의 외측 안각(lateral canthus)의 1 cm 바깥쪽 위 아래에 부착하였다. 모든 대상자들에게 대하여 눈을 감고 누운 위치에서 각성 상태로 30분 가량 뇌파를 측정하였으며, 대상자들은 뇌파를 기록하는 동안 광자극(photic stimulation)이나 과호흡(hyperventilation) 없이 안정된 상태를 유지하였다. 기록된 뇌파는 신경과 전문의가 환자의 임상 정보를 눈가림한 상태에서 판독을 진행하여 안구 운동과 몸의 움직임 등으로 인해 발생하는 잡파가 최소화된 데

이터를 선택하였다. 선택된 뇌파의 기준선 변동으로 인한 잡파 제거와 주파수 필터링, 그리고 동시성 분석을 위하여 Matlab 8.1.0(MathWorks, Natick, MA, USA)과 EEGLAB toolbox³³⁾를 사용하였다. 주파수 필터링은 대역통과여파기(band pass filter)를 사용해 1~64 Hz의 주파수 대역에 적용하였다. 또한, 교류 유도에 의한 60 Hz의 상용교류잡파를 제거하기 위해 60 Hz 노치 필터(notch filter)를 이용하였다. 모든 대상자들에게 대하여 한 에폭(epoch)에 2초씩 총 24개의 에폭들로 이루어진 뇌파의 시계열 데이터를 동시성 분석을 위해 선정하였다.

동시성 분석

동시성(Coh)은 일정 주파수 영역에서 두 뇌파 신호 사이의 상호관계 분석을 통해 얻을 수 있으며, 이는 다른 대뇌 영역 간의 기능적 연결성을 나타내는 척도로 널리 사용되어 왔다.³⁴⁾ 동시성은 일정 주파수 영역(f)의 두 전극(a, b)에서 두 전극의 교차-스펙트럼(cross-spectrum)값의 자승을 각각 전극의 파워 스펙트럼 값의 곱으로 나누는 것으로 구할 수 있으며, 그 수식은 다음과 같다.³⁵⁾

$$Coh_{ab}(f) = \frac{P_{ab}(f)^2}{[P_a(f) \times P_b(f)]}$$

f는 주파수를, P는 파워스펙트럼의 값을 의미하며, P_{ab}(f)는 교차-스펙트럼 값을 나타내고 P_a(f)와 P_b(f)는 각각의 파워 스펙트럼 값을 나타낸다. 두 전극 사이의 동시성(Coh) 값은 0에서 1 사이의 범위에 있으며, 동시성이 1을 나타내는 것은 두 전극이 강하게 동기화되어 있다는 것을 의미하고 동시성이 0에 근접한다는 것은 두 전극의 상호 연관성이 적다는 것을 의미한다.³⁶⁾

본 연구에서 델타 주파수(δ wave, 1~4 Hz), 세타 주파수(θ wave, 4~8 Hz), 알파 주파수(α wave, 8~12 Hz), 베타 주파수(β wave, 12~30 Hz)와 감마 주파수(γ wave, 30~50 Hz)의 5가지 주파수 영역에 대한 동시성 분석을 하기 위해 각각의 뇌파 시계열 자료에 대해 푸리에 변환(Fast Fourier Transforms)의 알고리즘(algorithm)을 이용하였으며, 이를 통해 얻어진 결과에 대해 동시성을 구하였다. 즉, 각 주파수 영역별로 뇌파 동시성 값을 구하였다. 이때 19개 전극을 통해 얻을 수 있는 총 171개의 뇌파 동시성 값 중에서 FZ, CZ, PZ를 포함하는 동시성 값은 제외하여 총 120개의 동시성 값을 대상으로 분석하였고, 이를 반구내 동시성(intrahemispheric coherence) 값과 반구간 동시성(interhemispheric coherence, IH coherence) 값으로 구분하였다. 반구내 동시성은 각 좌우 측의 대뇌 반구 내에 국한된 동시성으로, 우측 반구내 동시성(right intrahemispheric coherence, RH coherence)은 Fp2/F4, Fp2/C4, Fp2/P4, Fp2/O2, Fp2/F8, Fp2/T4, Fp2/T6, F4/C4, F4/P4, F4/O2, C4/P4, C4/O2, C4/F8, C4/T4, C4/T6, P4/O2, P4/F8, P4/T4, P4/

T6, O2/F8, O2/T4, O2/T6, F8/T4, F9/T6, T4/T6 총 26개의 채널을 통해 분석하였고, 좌측 반구내 동시성(Left intrahemispheric coherence, LH coherence)은 Fp1/F3, Fp1/C3, Fp1/P3, Fp1/O1, Fp1/F7, Fp1/T3, Fp1/T5, F3/C3, F3/P3, F3/O1, F3/F7, F3/T3, F3/T5, C3/P3, C3/O1, C3/F7, C3/T3, C3/T5, P3/O1, P3/F7, P3/T3, P3/T5, O1/F7, O1/T3, O1/T5, F7/T3, F7/T5, T3/T5 총 28개의 채널을 통해 분석하였다. 반구간 동시성은 중심선을 중심으로 좌우측의 대칭적인 전극과 비대칭적인 전극을 포함하여 총 66개의 동시성 값을 대상으로 분석하였다.

통계 분석

피험군의 임상학적 특징

환자군, 대조군 및 성별에 따른 각 군에 대해 나이라는 변수가 정규 분포를 따르는지 알아보기 위하여 Shapiro-Wilks 검정법을 사용하였다. 그 결과 나이의 경우 대조군에서 정규 분포를 따르지 않아 Mann-Whitney 또는 Wilcoxon 검정법을 사용하였다. 한편, 성별과 환자군과 대조군으로 분류된 그룹 간 연관성이 있는지를 알아보기 위해 chi-square 검정법을 사용하였다. 또 남성 환자군과 여성 환자군 간의 항정신병제 사용용량은 클로르프로마진(chlorpromazine) 등가용량으로, 벤조디아제핀 사용용량은 로라제팜(lorazepam) 등가용량으로 환산하여 정규성을 검정하였다. 그 결과 약물 등가용량값은 정규분포를 따르지 않아 Wilcoxon 검정법을 사용하여 남녀 환자군 간의 차이가 있는지 검증하였다.

EEG coherence

각 피험자당 24개의 에폭을 설정하여 분석된 동시성 값들에 대해 정규성 가정을 검정하기 위해 Shapiro-Wilks 검정법을 사용하였다. 먼저 24개의 에폭을 평균값으로 요약하여 정규성 검정을 해보았으며, 이 값의 분포가 정규성 가정을 벗어날 경우 24개의 에폭값들의 중앙값으로 요약하여 정규성을 검정하고, 이 경우에도 정규성 가정을 만족하지 않을 경우 원래 자료의 값을 로그변환하여 각각 로그평균값, 로그중앙값 순으로 정규성 가정을 검정하였다. 결과적으로 평균값 → 중앙값 → 로그평균값 → 로그중앙값 순으로 정규성 가정을 검정하였다. 이 모든 변환값에도 정규성 분포 가정을 만족하지 않을 경우, 비모수적인(nonparametric) 통계 방법을 사용하였다. 모수적인 통계방법에서 정규성 가정을 만족한 경우 각각의 변환값(mean, median, logmean, logmedian 등)을 사용하였고, 비모수적인 통계방법을 사용한 경우 mean값을 사용하였다.

성별에 따른 각군의 뇌파 동시성 차이 분석

성별에 따른 대조군, 환자군에서의 동시성 차이를 알아보는 데 있어서 나이라는 교란변수(confounding variable)의 효과를 통제하기 위하여 Statistical Analysis System(SAS, Ver 9.3)와 R(Ver 2.15.2) 프로그램을 사용하여 analysis of covariance (ANCOVA) 검정법을 사용하였다. 각 검정법에서 유의수준은 $p < 0.05$ 를 기준으로 설정하였다. 각 우측 반구내 동시성 값, 좌측 반구내 동시성 값 및 반구간 동시성 값 내에 대해 검정가설의 개수에 따라 Bonferroni correction도 추가적으로 시행하여, 우측 반구내 동시성 값의 유의수준은 $0.05 / (26 \times 5) = 0.05 / 130$, 좌측 반구내 동시성 값의 유의수준은 $0.05 / (28 \times 5) = 0.05 / 140$, 그리고 반구간 동시성 값의 유의수준은 $0.05 / (66 \times 5) = 0.05 / 330$ 을 사용하여 1중 오류를 검정하였다.

결 과

피험군의 임상학적 특징

대조군 및 조현병 환자군 그룹과 성별 간에는 서로 연관성이 없으며 독립적인 관계에 있는 것을 확인할 수 있었다(p -value = 0.8986). 조현병 환자의 median age는 40세로서 대조군의 median age 33세와 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(p -value = 0.1110). 남성 조현병 환자의 median age는 43세, 여성 조현병 환자의 median age는 37세로 조현병 환자 그룹 내에서 성별에 따른 환자들의 나이는 유의한 차이를 보이지 않았다(p -value = 0.0982). 대조군 내에서는 남성의 median age가 37세, 여성의 median age가 30세로 대조군은 성별에 따른 유의한 나이 차이를 보이는 것으로 나타났다(p -value = 0.0004). 또한 남성 환자군과 여성 환자군의 클로르프로마진 등가용량의 median값은 각각 480 mg, 675 mg으로 조현병 환자 그룹 내에서 성별에 따른 클로르프로마진 등가용량의 차이는 보이지 않았다(p -value = 0.4879). 그리고 남성 환자군과 여성 환자군의 로라제팜 등가용량의 median값은 각각 1.0 mg, 1.2 mg으로 조현병 그룹 내에서 성별에 따른 로라제팜 등가용량의 차이는 보이지 않았다. 즉 남성 환자군과 여성 환자군 간에 유의한 항정신병제 사용 용량의 차이나 벤조디아제핀 사용 용량의 차이는 보이지 않았다(Table 1).

건강한 대조군과 조현병 환자군에서 성별에 따른 EEG coherence의 차이

대조군과 환자군에서 성별에 따른 우측 반구내 동시성의 차이

대조군 남성이 대조군 여성에 비해 우측 반구내 동시성 값이 유의하게 큰 경우는 델타 주파수에서 1개, 세타 주파수에서

서 4개, 알파 주파수에서 8개, 베타 주파수에서 7개와 감마 주파수에서 0개였다. 이에 비해 조현병에 이환된 남성이 조현병에 이환된 여성에 비해 우측 반구내 동시성 값이 유의하게 큰 경우는 델타 주파수에서 2개, 쉼타 주파수에서 5개, 알파 주파수에서 1개, 베타 주파수에서 4개와 감마 주파수에서 0개였다. 즉, 다섯 개의 주파수 영역, 각 주파수별로 26개의 우측 반구내 동시성들로 얻을 수 있는 총 130개의 채널의 우측 반구내 동시성들 중에서 대조군에서는 남성이 우세한 경우가 15.38% 정도(20/130)인 반면, 조현병 환자군에서는 남성이 우세한 경우가 9.23%(12/130)인 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1A). 또한 우측 반구내 동시성 값은 대조군과 조현병 환자군 내에서 여성이 남성보다 유의하게 큰 경우는 전혀 없는 것으로 나타났다(Fig. 1B). 즉, 우측 반구내 동시성은 정상 대조군에서나 조현병 환자군 내에서 남성에 비해 여성이 우세한 경우는 전혀 보이지 않아 남성이 전반적으로 그 값이 우세한 것(남성 우세성)을 알 수 있었다. Bonferroni correction 후에도 대조군 남성이 여성에 비해 우측 반구내 동시성값이 유의하게 큰 경우는 베타 주파수의 T4/T6에서 나타났지만 조현병 환자군에서는 남성에 비해 여성이 우세한 경우가 전혀 나타나지 않아 본 연구의 가설을 지지하였다.

우측 반구내 동시성이 남성에서 우세한 경우의 수를 주파수 영역별로 살펴보면, 알파와 베타 주파수에서는 우측 반구내 동시성이 남성이 보다 우세한 경우가 대조군에 비해 환자군에서 현저하게 줄어드는 것을 알 수 있었다. 델타와 쉼타 주파수에서는 우측 반구내 동시성이 남성이 우세한 경우가 대조군이 나 환자군에서 1개로 차이가 없는 것으로 나타났으며, 감마 주파수에서는 우측 반구내 동시성의 성별에 따른 우세성이 전혀 나타나지 않았다. 즉 대조군에서 보이는 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 조현병 환자군에서는 특히 알파와 베타 주파수에서 감소되는 것으로 나타났다.

또한 이러한 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 대조군에서는 유의하게 나타나지만 조현병 환자군에서는 나타나지 않는 부위는 델타 주파수를 제외한 모든 주파수 영역에서는 공통적으로 C4-T4, P4-T4, T4-T6였고, 그 외 알파, 베타 주파수 공통적으로는 C4-T6, O2-T6였다(Table 2).

대조군과 환자군에서 성별에 따른 좌측 반구내 동시성의 차이

대조군 남성이 대조군 여성에 비해 좌측 반구내 동시성 값이 유의하게 큰 경우는 델타 주파수에서 0개, 쉼타 주파수에서 0개, 알파 주파수에서 2개, 베타 주파수에서 1개와 감마 주

Table 1. Demographic characteristics of study participants

		Controls (n = 46)			Schizophrenia (n = 35)			Statistics (p-value)
		Male	Female	Statistics (p-value)	Male	Female	Statistics (p-value)	
Sex	Number	23	23		18	17	$\chi^2 = 0.0162$ (0.8986)	
Age	Median (yrs)	37	30	Z = 3.5203 (0.0004)	43	37	Z = -1.6537 (0.0982)	Z = 1.5939 (0.111)
	IQR	15.5	5.5		11	11		
CPZ equivalent dose	Median (mg)	-	-	-	480	675	-0.6936	-
	IQR	-	-	-	710	730	(0.4879)	-
Lorazepam equivalent dose	Median (mg)	-	-	-	1.0	1.2	-1.0124	-
	IQR	-	-	-	0.5	1	(0.3114)	-

N : number, CPZ : chlorpromazine, IQR : interquartile range, yrs : years

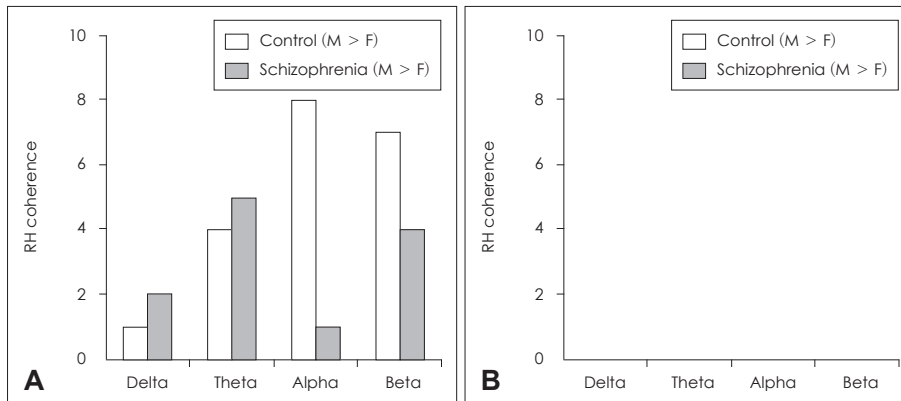


Fig. 1. Sex-related differences of right intrahemispheric coherences between controls and patients with schizophrenia groups. A : Numbers of male dominant (M > F) right intrahemispheric coherences between control and schizophrenia groups. B : Numbers of female dominant (F > M) right intrahemispheric coherences between control and schizophrenia groups. RH coherence : right intrahemispheric coherence.

파수에서 0개였다. 또한 조현병에 이환된 남성이 조현병에 이환된 여성에 비해 좌측 반구내 동시성 값이 유의하게 보다 큰 경우는 델타 주파수에서 5개, 쉼타 주파수에서 3개, 알파 주파수에서 1개, 베타 주파수에서 0개와 감마 주파수에서 0개였다. 즉, 다섯 개의 주파수 영역, 각 주파수별로 28개의 좌측 반구내 동시성 값들로 얻을 수 있는 총 140개의 채널의 좌측 반구내 동시성 값들 중에서 대조군에서는 남성이 우세한 경우가 2.14% 정도(3/140)인 반면, 조현병 환자군에서는 남성이 우세한 경우가 6.43%(9/140)인 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2A). 그리고 좌측 반구내 동시성이 대조군이나 조현병 환자군에서 여성이 남성보다 유의하게 큰 경우는 베타 주파수에서 1개로 동일했으므로 나타났다(Fig. 2B). 이렇듯 좌측 반구내 동시성은 남성이 여성보다 우세한 경우가 더 많은 편이었으나 여성이 우

세한 경우도 있었으며, 이러한 성별에 따른 차이는 앞서 언급한 우측 반구내 동시성처럼 두드러지는 않는 것으로 나타났다. 델타와 쉼타 주파수에서는 좌측 반구내 동시성의 남성 우세성이 조현병 환자군에서만 나타난 반면 대조군에서는 이러한 남성 우세성을 보이지 않았지만 두드러지는 차이를 보이지는 않았다. 또 알파와 베타 주파수에서는 대조군-환자군 간의 좌측 반구내 동시성의 남성 우세성의 차이는 1개로 두드러지지 않았으며, 감마 주파수에서는 좌측 반구내 동시성의 성별에 따른 우세성이 전혀 나타나지 않았다.

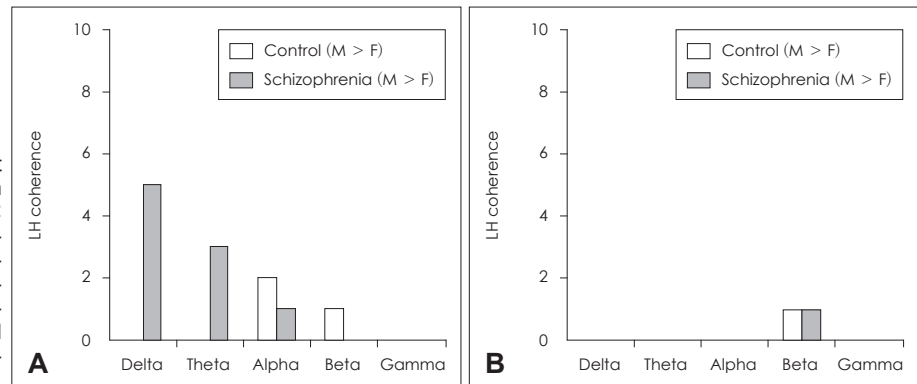
좌측 반구내 동시성에서 여성 우세성이 나타난 것은 베타 주파수에서 F7/T3 동시성 1개뿐으로, 대조군 및 조현병 환자군에서 모두 이러한 결과가 동일하게 나타나 각 군간의 차이는 보이지 않았다. 그리고 좌측 반구내 동시성의 남성 우세성이 대

Table 2. Sex-related differences of male dominance in right intrahemispheric coherences between controls and patients with schizophrenia groups controlling for age

Fr	RH Co [§]	Controls						Schizophrenia					
		Tr	Male	SD or IQR	Female	SD or IQR	p-value	Tr	Male	SD or IQR	Female	SD or IQR	p-value
Theta	C4/T4	Nonpara	0.7281	0.0924	0.6594	0.1836	0.032*	Mean	0.7362	0.0873	0.6822	0.1116	0.1524
	P4/T4	Mean	0.7078	0.0962	0.5943	0.0994	0.002 [†]	Mean	0.7246	0.0794	0.6663	0.0854	0.0600
	T4/T6	Mean	0.5822	0.1388	0.4566	0.1206	0.032*	Mean	0.6177	0.1131	0.5304	0.1252	0.0720
Alpha	C4/T4	Mean	0.8133	0.0863	0.7240	0.1457	0.024*	Nonpara	0.7448	0.1721	0.7707	0.1544	0.5100
	C4/T6	Mean	0.5375	0.1787	0.3742	0.1297	0.027*	Mean	0.5056	0.1748	0.4279	0.1477	0.2510
	P4/T4	Mean	0.8069	0.0825	0.6848	0.1221	<0.001 [†]	Nonpara	0.7956	0.1192	0.7464	0.1371	0.2160
	O2/T6	Mean	0.7694	0.0732	0.6731	0.0913	0.010*	Mean	0.7792	0.0940	0.7327	0.1235	0.3100
	T4/T6	Mean	0.5915	0.1593	0.3941	0.1167	<0.001*	Mean	0.5831	0.1830	0.5000	0.1440	0.2360
Beta	C4/T4	Nonpara	0.6072	0.0961	0.5050	0.1782	0.011*	Nonpara	0.5995	0.1195	0.5439	0.0953	0.5730
	C4/T6	Mean	0.5006	0.1327	0.3824	0.1079	0.026*	Mean	0.4929	0.1651	0.4260	0.1318	0.2340
	P4/T4	Nonpara	0.6125	0.0822	0.4940	0.1627	0.001 [†]	Mean	0.5786	0.1529	0.5316	0.1080	0.4220
	O2/T6	Mean	0.6895	0.0693	0.6023	0.0682	0.002 [†]	Mean	0.6973	0.1190	0.6658	0.1159	0.5170
	T4/T6	Mean	0.4898	0.1056	0.3382	0.1196	<0.001 ^{††}	Mean	0.5188	0.1664	0.4525	0.1174	0.3000

* : $p < 0.05$, [†] : $p < 0.01$, ^{††} : significant p-value after Bonferroni correction, [§] : This table shows sex-related difference of male dominance of right intrahemispheric coherences in schizophrenia at various frequency bands. Full data of sex-related differences of right intrahemispheric coherences were not shown because of large data size, ^{||} : This column shows SD or IQR data. Values transformed by parametric method ("mean" in this table) represent SD data and values transformed by nonparametric method represent IQR data. RH Co : right intrahemispheric coherences, Fr : frequency bands, Tr : transformed values, Nonpara : non-parametric method, SD : standard deviation, IQR : Interquartile range

Fig. 2. Sex-related differences of left intrahemispheric coherences between control and schizophrenia groups. A : Numbers of male dominant left intrahemispheric coherences between control and schizophrenia groups. B : Numbers of female dominant left intrahemispheric coherences between control and schizophrenia groups. LH coherence : left intrahemispheric coherence.



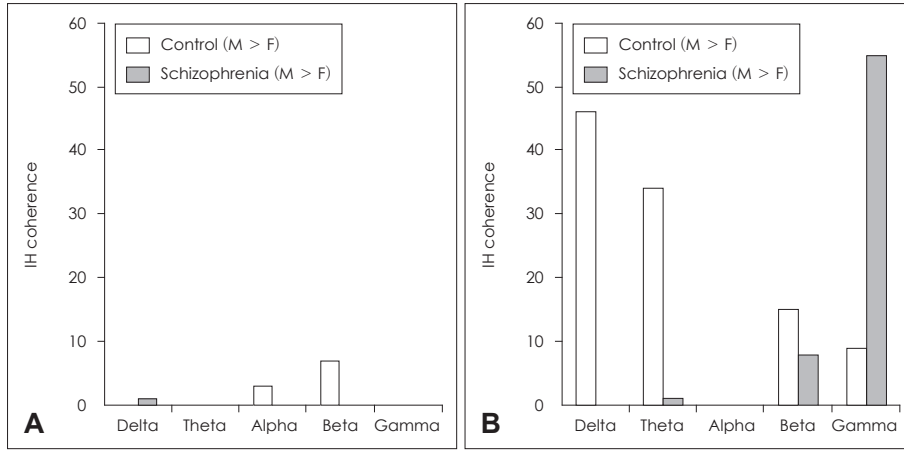


Fig. 3. Sex-related differences of interhemispheric coherences between controls and patients with schizophrenia groups. A : Numbers of male dominant interhemispheric coherences between control and schizophrenia groups. B : Numbers of female dominant interhemispheric coherences between control and schizophrenia groups. IH coherence : interhemispheric coherence.

조군에서는 유의하게 나타나지만 환자군에서는 유의하지 않은 경우는 알파 주파수의 Fp1/O1, 베타 주파수의 O1/T3 동시성에서만 관찰되어 여러 주파수를 아우르는 공통된 동시성의 특성은 보이지 않았다.

대조군과 환자군에서 성별에 따른 반구간 동시성의 차이

대조군 여성이 대조군 남성에 비해 반구간 동시성 값이 유의하게 큰 경우는 델타 주파수에서 46개, 쉐타 주파수에서 34개, 알파 주파수에서 2개, 베타 주파수에서 15개와 감마 주파수에서 9개였다. 반면 조현병에 이환된 여성이 조현병에 이환된 남성에 비해 좌측 반구간 동시성 값이 유의하게 보다 큰 경우는 델타 주파수에서 0개, 쉐타 주파수에서 1개, 알파 주파수에서 0개, 베타 주파수에서 8개와 감마 주파수에서 55개였다. 즉, 다섯 개의 주파수 영역, 각 주파수별로 66개의 반구간 동시성들로 얻을 수 있는 총 330개의 채널의 반구간 동시성들 중에서 대조군에서는 여성이 우세한 경우가 31.51% 정도(104/330)인 반면, 조현병 환자군에서는 여성이 우세한 경우가 19.39%(64/330)인 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3A). 그리고 반구간 동시성이 남성에서 여성보다 크게 나타나는 경우는 대조군에서는 델타 주파수에서 0개, 쉐타 주파수에서 0개, 알파 주파수에서 3개, 베타 주파수에서 7개와 감마 주파수에서 0개였고, 조현병 환자군에서는 델타 주파수에서 1개, 쉐타 주파수에서 0개, 알파 주파수에서 0개, 베타 주파수에서 0개와 감마 주파수에서 0개였다. 다섯 개의 주파수 영역, 각 주파수별로 66개의 반구간 동시성들로 얻을 수 있는 총 330개의 채널의 반구간 동시성들 중에서 대조군에서는 남성이 우세한 경우가 3.03% 정도(10/330)인 반면, 조현병 환자군에서는 남성이 우세한 경우가 0.30%(1/330)인 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3B). 이를 통해 반구간 동시성은 여성이 남성에 비해 우세한 경우가 압도적으로 많은 것(여성 우세성)으로 나타났으며, 대조군에서 보이는 반구간 동시성의 여성 우세성의 경우의 수는 조현병 환자군에서는 특히

델타, 쉐타 및 베타 주파수에서 그 경우의 수가 뚜렷하게 감소하는 것으로 나타났다. 하지만 감마 주파수에서는 이와 달리 대조군에 비해 조현병 환자군에서 여성 우세성이 더욱 뚜렷한 것으로 나타났다. Bonferroni correction 후에도 대조군 여성이 남성에 비해 반구간 동시성 값이 유의하게 큰 경우는 델타 주파수의 Fp1/C4, C3/C4, P3/F4에서 나타났지만 조현병 환자군에서는 여성에 비해 남성이 우세한 경우가 전혀 나타나지 않아 본 연구의 가설을 지지하였다.

또한 이러한 반구간 동시성의 여성 우세성이 대조군에서는 유의하게 나타나지만 조현병 환자군에서는 나타나지 않는 부위는 델타, 쉐타 및 베타 주파수 공통 Fp1-Fp2, Fp1-C4, F3-Fp2, F3-C4, C3-Fp2, C3-C4, P3-Fp2, P3-F4, P3-F8, Fp2-T3, Fp2-T5, C4-F7 부위였다. 즉, 조현병 환자들의 전두엽 및 중심구 부위의 동시성들에서 공통적으로 반구간 동시성의 여성 우세성이 감소되는 것으로 나타났다(Table 3).

고 찰

조현병에 대한 유전 연구에서 일란성 쌍생아는 50%의 일치율(concordance rate)을, 이란성 쌍생아는 15%의 일치율을 보이며 유전성은 약 70% 정도인 것으로 알려져 있다.³⁷⁾³⁸⁾ 따라서 조현병의 발생에는 유전자 외에도 유전자의 발현에 영향을 미치는 환경요인이 중요할 것으로 생각되며, 성별에 따른 임상 양상의 차이를 함께 고려할 때 성호르몬은 발병에 모종의 역할을 할 가능성이 있을 것으로 생각된다. 한편, 휴식기 동안의 뇌파는 높은 유전성을 나타내며 유전자뿐만 아니라 발달 당시의 환경을 반영하는 생물학적 표지자가 될 수 있는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 또한 태내 테스토스테론과 동시성의 관련성에 대한 연구와⁹⁾ 기존의 동시성 관련 조현병에 대한 연구를 종합할 때, 성차에 따른 동시성 연구는 조현병 환자들에게 성차가 중요한 역할을 할 수 있고, 특히 성호르몬이 후성 요인으로서 조현병

발생에 영향을 미칠지도 모른다는 의미를 내포하고 있다. 이와 같은 배경하에 저자들은 조현병 환자와 대조군 사이의 성별에 따른 뇌파 동시성의 특성을 분석하고자 하였다. 여성의 경우 조현병 유무에 관계 없이 반구간 동시성이 우세하고, 남성의 경우에도 조현병 유무에 관계 없이 우측 반구내 동시성이 우세할

것으로 생각하였다. 마지막으로 대조군에 비해 조현병 환자군에서 이러한 성별에 따른 동시성의 우세현상이 감쇠(attenuation)되어 나타날 것이라고 가정하였다.

연구 결과를 살펴보면 우측 반구내 동시성의 경우 주파수별 총 동시성들 중에서 남성 우세성을 보이는 경우가 대조군

Table 3. Sex-related differences of female dominance in interhemispheric coherences between controls and patients with schizophrenia groups controlling for age

Fr	IH Co [§]	Controls						Schizophrenia					
		Tr	Male	SD or IQR	Female	SD or IQR	p-value	Tr	Male	SD or IQR	Female	SD or IQR	p-value
Delta	Fp1/Fp2	Mean	0.5056	0.166	0.6181	0.1244	0.043*	Median	0.6015	0.1351	0.5590	0.2	0.269
	Fp1/C4	Mean	0.2682	0.0598	0.3661	0.0624	<0.0001 ^{††}	Mean	0.3080	0.0608	0.3201	0.0947	0.654
	F3/Fp2	Mean	0.4157	0.1391	0.4988	0.0935	0.044*	Mean	0.5013	0.1011	0.4548	0.1369	0.280
	F3/C4	Mean	0.3478	0.0787	0.4716	0.0971	<0.001 [†]	Mean	0.4203	0.0725	0.4724	0.1506	0.204
	C3/Fp2	Mean	0.2763	0.0788	0.3800	0.0823	0.002 [†]	Mean	0.3255	0.0562	0.3201	0.0838	0.949
	C3/C4	Mean	0.4577	0.12	0.6497	0.0935	<0.0001 ^{††}	Nonpara	0.5577	0.0885	0.6407	0.1955	0.536
	P3/Fp2	Mean	0.2308	0.0509	0.3099	0.0641	<0.001 [†]	Mean	0.2592	0.044	0.2626	0.0527	0.614
	P3/F4	Mean	0.2962	0.0864	0.4147	0.0729	<0.0001 ^{††}	Nonpara	0.3772	0.0973	0.4402	0.2384	0.413
	P3/F8	Mean	0.2596	0.0586	0.2968	0.0554	0.030*	Mean	0.2855	0.0627	0.2877	0.0942	0.471
	Fp2/T3	Mean	0.2648	0.0811	0.3281	0.0688	0.039*	Mean	0.2983	0.0492	0.3062	0.0735	0.735
Theta	Fp2/T5	Logmean	0.2198	0.0509	0.2677	0.0687	0.037*	Mean	0.2184	0.0472	0.2188	0.0349	0.886
	C4/F7	Median	0.2530	0.072	0.3382	0.0722	0.001 [†]	Mean	0.3271	0.0597	0.3577	0.1138	0.376
	Fp1/Fp2	Mean	0.4415	0.15	0.5727	0.121	0.009 [†]	Mean	0.4973	0.1521	0.5108	0.1582	0.872
	Fp1/C4	Mean	0.2391	0.0786	0.3315	0.0855	0.003 [†]	Mean	0.2682	0.072	0.3232	0.1193	0.148
	F3/Fp2	Median	0.3870	0.1297	0.4807	0.104	0.025*	Mean	0.4460	0.1438	0.4450	0.1141	0.822
	F3/C4	Mean	0.3476	0.1184	0.4801	0.108	0.003 [†]	Nonpara	0.4218	0.1365	0.4975	0.2692	0.356
	C3/Fp2	Median	0.2623	0.0903	0.3491	0.0931	0.010*	Mean	0.3077	0.0887	0.3407	0.1045	0.397
	C3/C4	Mean	0.4805	0.1486	0.6567	0.0991	<0.001 [†]	Nonpara	0.5604	0.1906	0.6592	0.1788	0.738
	P3/Fp2	Logmean	0.1983	0.0816	0.2620	0.0737	0.002 [†]	Mean	0.2234	0.0642	0.2614	0.0912	0.205
	P3/F4	Mean	0.2937	0.1062	0.3808	0.0789	0.010 [†]	Mean	0.3385	0.0916	0.3874	0.1303	0.264
Beta	P3/F8	Logmean	0.2250	0.0894	0.2667	0.0646	0.041*	Mean	0.2460	0.0704	0.2815	0.1035	0.301
	Fp2/T3	Logmean	0.2253	0.0975	0.2769	0.0722	0.021*	Mean	0.2554	0.088	0.3090	0.1125	0.196
	Fp2/T5	Logmean	0.1635	0.0777	0.1997	0.0923	0.037*	Logmean	0.1646	0.0476	0.1926	0.0899	0.276
	C4/F7	Logmean	0.2459	0.106	0.3447	0.1043	0.009 [†]	Mean	0.2961	0.091	0.3376	0.1393	0.324
	Fp1/Fp2	Mean	0.3289	0.1301	0.4240	0.164	0.036*	Mean	0.2976	0.1014	0.3992	0.1827	0.066
	Fp1/C4	Logmean	0.1652	0.0602	0.2298	0.0748	0.003 [†]	Logmean	0.1637	0.0488	0.2107	0.0903	0.061
	F3/Fp2	Mean	0.2867	0.1085	0.3565	0.1335	0.0455*	Mean	0.2815	0.1006	0.3497	0.106	0.0513
	F3/C4	Logmean	0.2169	0.0876	0.2957	0.0927	0.007 [†]	Logmean	0.2196	0.0914	0.2990	0.1267	0.040*
	C3/Fp2	Logmean	0.1932	0.078	0.2683	0.1128	0.017*	Mean	0.2046	0.063	0.2457	0.0841	0.062
	C3/C4	Mean	0.3060	0.1092	0.3937	0.1274	0.048*	Mean	0.3065	0.1293	0.3886	0.1588	0.127
P3/Fp2	Nonpara	0.1234	0.0382	0.1572	0.0646	0.020*	Mean	0.1477	0.03	0.1648	0.0613	0.163	
P3/F4	Logmean	0.1692	0.0597	0.2135	0.0736	0.046*	Mean	0.1760	0.0372	0.2173	0.096	0.075	
P3/F8	Mean	0.1362	0.0384	0.1645	0.0499	0.046*	Logmean	0.1345	0.0222	0.1678	0.0619	0.042*	
Fp2/T3	Nonpara	0.1248	0.0378	0.1662	0.0651	0.018*	Mean	0.1508	0.0377	0.1905	0.0643	0.038*	
Fp2/T5	Nonpara	0.1113	0.0211	0.1185	0.0325	0.026*	Logmean	0.1261	0.0342	0.1342	0.0463	0.583	
C4/F7	Logmean	0.1656	0.0628	0.2230	0.075	0.018*	Logmean	0.1680	0.0685	0.2147	0.074	0.030*	

* : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$, ‡ : significant p-value after Bonferroni correction, § : This table shows sex-related difference of male dominance of right intrahemispheric coherences in schizophrenia at various frequency bands. Full data of sex-related differences of right intrahemispheric coherences were not shown because of large data size, || : This column shows SD or IQR data. Values transformed by parametric method ("mean" in this table) represent SD data and values transformed by nonparametric method represent IQR data. IH Co : interhemispheric coherences, Fr : frequency, Tr : transformed values, Nonpara : nonparametric method, SD : standard deviation, IQR : interquartile range

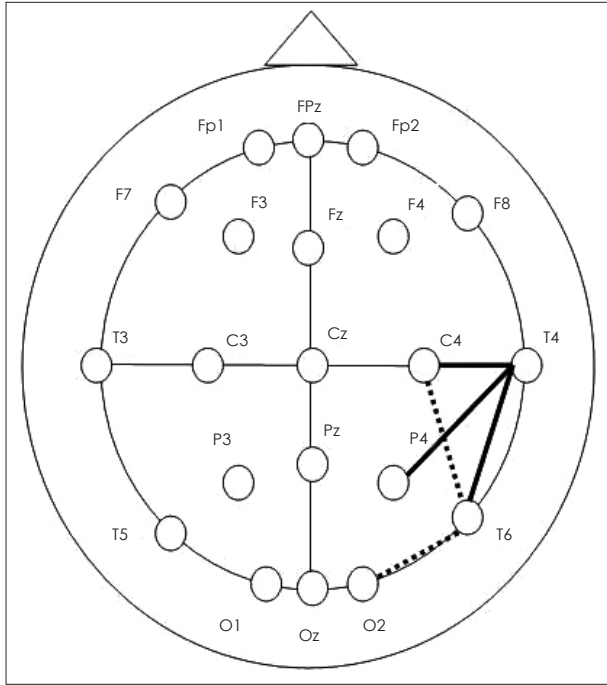


Fig. 4. Areas showing commonly attenuated male dominance of right intrahemispheric coherences in patients with schizophrenia at various frequency bands compared with controls. Thick black color lines reveal the areas that commonly attenuated male predominance of right intrahemispheric coherences in patients with schizophrenia at theta, alpha and beta frequency bands. Dotted lines reveal the areas that commonly attenuated male dominance of right intrahemispheric coherences in schizophrenia at alpha and beta frequency bands.

에서는 15.38%인 반면 환자군에서는 9.23% 정도로 남성 우세성이 감소되는 것을 알 수 있었고, 이는 알파와 베타 주파수 영역에서 두드러졌다. 특히 이러한 대조군의 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 조현병 환자군에서 나타나지 않는 영역은 쉼타, 알파와 베타 주파수 영역에서는 공통적으로 C4-T4, P4-T4, T4-T6였고, 알파, 베타 주파수 공통적으로는 C4-T6, O2-T6 부위였다. 따라서 우측대뇌 중심부 및 측두엽 부위 쪽에 이러한 현상이 두드러진 것을 알 수 있다(Fig. 4). 한편, 좌측 반구내 동시성의 경우 남성이 우세한 경우가 보다 많았다. 남성 우세성이 나타나는 비율은 대조군에서는 2.14%, 조현병 환자군에서는 6.43%였으며 특히 델타와 쉼타 주파수 영역에서 대조군에 비해 조현병 환자군에서 남성 우세성이 보다 증가하는 것으로 나타났다. 그러나 이러한 현상이 2개 이상의 주파수에서 공통적으로 나타나는 영역은 전혀 없는 것으로 나타났다. 반구간 동시성의 경우 여성이 우세한 경우가 압도적으로 많았으며, 여성 우세성이 나타나는 비율은 대조군에서는 31.51%인 반면 조현병 환자군에서는 19.39%로 여성 우세성이 감소하는 것을 알 수 있었고 이는 특히 델타, 쉼타와 베타 주파수 영역에서 두드러졌다. 특히 이러한 대조군의 반구간 동시성의 여성 우세성이 조현병 환자군에서는 나타나지 않는 영역은 델타, 쉼타

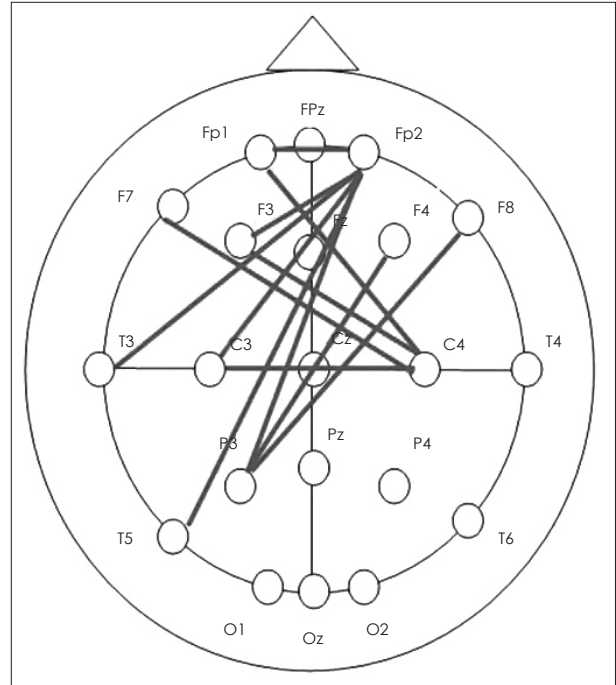


Fig. 5. Areas showing commonly attenuated female dominance of interhemispheric coherences in patients with schizophrenia at various frequency bands compared with controls. Thick Black color lines reveal the areas that commonly attenuated female dominance of interhemispheric coherences in patients with schizophrenia at delta, theta and beta frequency bands.

및 베타 주파수의 Fp1-Fp2, Fp1-C4, F3-Fp2, F3-C4, C3-Fp2, C3-C4, P3-Fp2, P3-F4, P3-F8, Fp2-T3, Fp2-T5, C4-F7에서 공통적으로 관찰되어 전두엽과 대뇌 중심부에서 이런 현상이 두드러지는 것을 알 수 있었다(Fig. 5).

본 연구에서 우측 반구내 동시성의 경우 남성에서 우세한 경우가 압도적으로 많고 반구간 동시성의 경우 여성에서 우세한 경우가 훨씬 많은 결과는 선행 연구 결과들과 일치한다.⁵⁻⁷⁾ 또한 알파와 베타 주파수에서 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 조현병 환자군에서 감소되고 델타와 쉼타, 베타 주파수에서 반구간 동시성의 여성 우세성이 조현병 환자군에서 감소되어 나타나는 것은 다른 휴식기 뇌파 동시성 연구 결과들과도 일맥상통하는 부분이다. Flor-Henry와 Koles는 알파 주파수 영역의 두정엽과 측두엽 부위의 우측 반구내 동시성 및 반구간 동시성은 특히 조현병 환자군에서 대조군이나 우울증 및 조증 환자에 비해 감소되어 나타난다고 보고하였다. 이에 비해 좌측 반구내 동시성은 각 군간에 유의한 차이가 발견되지 않았다고 하였다.²¹⁾ 이렇듯 본 연구에서도 알파와 베타 주파수에서 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 조현병 환자군에서 감소되어 나타나는 반면, 좌측 반구내 동시성의 경우 대조군과 환자군 간의 남성 우세성의 차이가 두드러지지 않은 것으로 나타났다. 또한 Yeragani 등³⁹⁾은 베타와 감마 주파수 영역의

F4-C4 동시성(우반구내 동시성의 하나)이 대조군에 비해 조현병 환자군에서 감소된다고 하였고, Winterer 등³⁰⁾은 델타 주파수에서 측두엽 부위의 반구간 동시성이 조현병 환자군 및 조현병 환자의 친족군에서 감소되어 나타난다고 하였다.

대조군에서 관찰되었던 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 조현병 환자군에서 뚜렷하게 감소되었던 주파수 영역은 알파와 베타 주파수였다. 그 동안 널리 연구된 알파 주파수와 관련된 조현병 환자군에서의 뇌파 이상소견 중에서도 특히 알파 주파수 활동의 진폭이 줄어드는 것은 비교적 일관되게 보고된 결과이다. 알파 주파수 활동은 대뇌 피질의 각성이나 활성시에 감소되기 때문에,²⁴⁾ 조현병 환자들이 지속된 각성의 문제가 있을 것으로 제기되기도 하였다.⁴⁰⁾ 본 연구에서 알파 주파수 영역에서의 진폭의 크기를 비교한 것은 아니지만, 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 감소된 현상이 알파 주파수 영역에서 두드러졌다는 것은 기존의 알파 주파수 영역과 관련된 조현병 환자들에서의 이상 소견과도 맥락을 같이하는 부분이라고 생각되며, 특히 조현병 환자군에서의 적절한 각성 수준을 유지하기 위한 대뇌 기능적 연결성에 문제가 있어 이러한 현상이 나타났을 것으로 여겨진다. 또한 베타 주파수에서의 진동(oscillations)은 운동 시작전 감각 운동 피질이 활성화될 때 동조화 정도가 증가된다는 보고가 있으며, 다양한 인지 기능 영역과도 관련이 있다고 한다.⁴¹⁾ 따라서 조현병 환자들의 인지 기능의 이상 혹은 운동 명령에의 이상 소견이 베타 주파수 영역에서의 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 감소 현상과 관련되어 있을 가능성이 있다.

그리고 대조군에서의 반구간 동시성의 여성 우세성이 조현병 환자군에서 뚜렷하게 감소되었던 영역은 델타, 쉼타 및 베타 주파수 영역이었다. Marosi 등⁷⁾도 알파 주파수를 제외한 델타, 쉼타와 베타 주파수 영역에서 정상 여아가 남아에 비해 반구간 동시성이 높다고 보고한 바 있으며, Winterer 등³⁰⁾은 델타 주파수 영역에서 조현병 환자들의 반구간 동시성이 감소된다고 하였다. 델타 주파수의 진동은 보상과 방어기전과 관련된 동기 과정(motivational process) 및 환경적으로 중요한 자극을 탐지하고 집중하는 것과 관련된 인지 과정과 관련이 있다고 여러 연구 결과 밝혀져 왔다.⁴²⁾ 또한 쉼타 주파수의 진동은 해마 부위에서 가장 두드러지며 특히 기억과 관련된 과정과 연관이 된다고 알려져 있다.⁴¹⁾ 따라서 조현병 환자군의 델타와 쉼타, 베타 주파수에서의 정상 반구간 동시성의 여성 우세성이 감소되어 나타나는 점은 조현병 환자들의 일부 인지 기능, 동기 과정, 기억과정에 문제가 있는 것과 연관될 수 있다.

한편 감마 주파수 영역에서는 우측 반구내 동시성과 좌측 반구내 동시성의 성별에 따른 우세성이 전혀 나타나지 않았다. 반구간 동시성의 경우 감마 주파수에서 대조군에 비해 조현병

환자군에서 여성 우세성이 더욱 뚜렷한 것으로 나타나 다른 주파수 영역에서 대조군에 비해 조현병 환자군에서 여성 우세성이 감소하는 것과는 다른 결과가 나타났다. 하지만 모든 주파수 영역을 통합하여 여성 우세성의 비율을 산출하였을 때 조현병 환자군에서 반구간 동시성의 여성 우세성이 감소하는 현상은 저자들의 가정대로 나타나, 감마 주파수에서의 이러한 결과가 큰 영향을 주지는 않는 것으로 생각하였다. 또한, 감마 주파수의 경우 눈을 뜬 상태에서 시각 자극 요소들을 대상 표상으로 합성하는 데 관련이 있다고 알려져 있고,^{43,44)} 각성(consciousness)과 주의력(attention) 및 기억력과 같은 고위 인지 기능과 연관된다고 알려져 있다.^{45,46)} 그런데 본 연구의 대상자들은 눈을 감은 채 휴식 상태에서 뇌파를 측정하였기에 이러한 시지각 인지 기능 체계화나 고위 인지 기능을 반영하는 데에 한계가 있어 다른 주파수 영역들과는 확연하게 다른 결과가 나왔을 가능성도 있다. 휴식 상태의 조현병 환자들의 감마 주파수에서의 동시성에 대한 연구는 거의 없는 편인데, 한 연구에서 모두 감마 주파수에서 반구간 동시성이 감소하는 것으로 나왔다.⁴⁷⁾ 그러나 본 연구에서는 성별의 차이를 고려하여 환자군 및 대조군 사이의 동시성들의 차이를 비교하였기에, 감마 주파수에서 환자군 및 대조군 내에서 이러한 성별의 차이를 고려하였을 때에는 반구간 동시성의 성별에 따른 우세성의 차이를 보였지만, 성별을 고려하지 않았을 때의 환자 및 대조군 간의 반구간 동시성의 차이는 선행 연구들과 비교하기에 어려운 점이 있다. 앞선 언급한 연구들의 경우 환자-대조군 내에서 성별에 따른 차이를 살펴본 연구가 아니므로 본 연구의 결과와는 다를 수 있을 것이라 생각된다.

조현병 환자군에서 우측 반구내 동시성의 남성 우세성이 두드러지게 감소한 영역이 측두엽 부위였다는 것은 기존 연구들에서 조현병 환자들이 측두엽 부위에서 해부학적 및 기능적 비대칭이 발견된다는 것에도 일치한다. 조현병 환자들은 측두엽 부위의 용적 감소가 일관되게 나타나 정상적인 비대칭 소실된다고 보고되어 왔는데, 특히 청각 지각에 핵심적인 역할을 하는 헷슬이랑(Heschl's gyrus), 언어 과정에 중요한 역할을 하는 측두 대상관(planum temporale) 및 이 둘을 포함하는 위관자이랑(superior temporal gyrus)에서 좌측의 용적 감소가 비교적 일관되게 나타나고 있다.⁴⁸⁻⁵²⁾ 또한 이러한 측두엽 부위의 용적 감소 정도와 조현병의 양성 증상 심각도와 관련이 있다는 것이 보고되기도 하였으며,⁵³⁻⁵⁵⁾ 기능적인 비대칭이 감소되어 나타날수록 조현병의 양성 증상이 심해진다는 보고도 있어^{56,57)} 해부학적인 변화와 기능적인 비대칭의 감소 및 조현병의 증상이 서로 관련될 것으로 생각되고 있다.⁵⁸⁾ 또한 본 연구 결과 조현병 환자군에서 반구간 동시성의 여성 우세성이 두드러지게 감소한 것으로 나타난 영역은 주로 전두부 및 대뇌

중심부였다(Fig. 5). 전두엽, 특히 전전두엽(prefrontal cortex, PFC)은 다른 피질 및 피질하 영역들이 수행하는 특정 기능들을 중재하며 대뇌의 '중앙 관리자' 역할을 수행한다. 조현병은 인지, 지각, 정서 및 행동 등 대부분의 영역에 영향을 미치는 질환이기에 이러한 대뇌 전두엽의 이상이 주된 소견일 것이라고 생각되고 있다.⁵⁹⁾ 조현병 환자의 경우, 특히 전두엽 및 언어 중추와 관계되는 측두엽 부위와 관련된 이상소견들이 많이 보고되고 있는데,⁶⁰⁾ 저자들의 연구 결과도 전두엽 및 측두엽 부위에서 조현병 환자들의 성별에 따른 기능적 비대칭 소견의 감쇠가 두드러지는 것을 알 수 있다.

이외에도 수많은 신경생리학적 및 신경영상적인 실험결과들에서 조현병 환자군에서의 기능적 연결성의 이상소견들이 보고되어 왔으며,⁶¹⁻⁶³⁾ 조현병은 여러 대뇌 영역의 기능적 통합에 문제가 있는 질병이라 여겨지고 있다.⁶⁴⁾ 조현병 환자군에서 측두대상관 등과 같이 정상인에서 나타나는 비대칭 소견이 감쇠되어 나타난다는 연구 결과들도 많지만,⁶⁵⁻⁶⁹⁾ 해부학적인 이상소견은 미묘한 수준이어서 후성적인 기전(epigenetic mechanism)으로 인한 구조적인 가소성과 시냅스 가소성(synaptic plasticity)의 이상 등으로 인한 기능적 연결성의 문제가 조현병의 핵심병리라는 가설이 널리 받아들여지고 있다.^{70,71)} 작업 기억(working memory), 수행능력(executive function)과 같은 인지 기능을 수행하기 위해서는 관련된 대뇌 영역 피질에 있는 피라미드 뉴런(pyramidal neuron)의 동조화 능력이 필요한데, 이러한 동조화 능력이 감퇴되는 것과 조현병 환자들의 특징적인 인지 기능 손상이 연관될 수 있다.⁷²⁾ 저자들의 연구 결과도 조현병에서의 이러한 단절이론(disconnection hypothesis)을 지지하는데, 무엇보다도 이러한 기능적 단절성이 성별에 따른 차이를 보인다는 점이 중요하다. 오른손의 검지와 약지 비율(2D : 4D)은 태아기 동안의 테스토스테론 수치를 간접적으로 반영한다고 알려져 있는데,⁷³⁾ 이와 관련된 조현병 환자에서의 연구는 정상인에 비해 여성형 손가락 유형(제2수지의 길이가 제4수지 길이보다 큰 경우)이 우세해 조현병 환자들이 생애 초기 테스토스테론 작용에 이상이 있을 가능성이 제기된 바 있다.⁷⁴⁾ 또한 Kim 등⁹⁾의 연구에서 이러한 2D : 4D 비율과 뇌파의 동시성 사이에 관련이 있다는 보고도 있어 본 연구에서 나타난 조현병 환자군의 성별에 따른 동시성의 우세성 감소는 태내 테스토스테론과도 관련이 있을 수 있다. 이와 관련해 Geschwind와 Galaburda⁷⁵⁾는 기능적 대뇌 비대칭성은 출생 전 테스토스테론 농도에 따라 결정되는데, 테스토스테론 작용의 이상으로 특정 기능에 대한 대뇌 편측화가 감소하여 보다 대칭적으로 되고 심지어 표준 우세성 유형의 역전(inversion)이 야기되기도 한다고 하였다. 즉 정상인에서 성별에 따른 일반적인 대뇌 편측화의 차이가 조현병 환자군에서는 약화되는 형

태로 나타나는 점에서 조현병의 발생에 테스토스테론의 이상 작용이 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

본 연구의 제한점 및 향후 연구에 대한 제안을 살펴보면, 저자들의 연구는 휴식 상태의 뇌파 동시성을 대상으로 연구하였기에 특정 인지 기능이나 증상과 관련해 조현병 환자군과 대조군의 차이를 보는 데에는 한계가 있다. 또한 환자군 내에서 Positive and Negative Symptom Scale(PANSS)에 따른 자세한 증상 특성 및 발병 양상이 동시성에 미칠 수 있는 영향성이 크게 고려되지 않았기에 결과 해석에 이를 감안할 필요가 있다. 몇몇 연구들에서 조현병 환자들의 특정 증상이 심할수록 일부 동시성 값이 감소한다는 보고들이 있으며,^{22,25,76)} 이러한 결과는 증상들이 호전된 뒤에는 다시 회복되는 양상을 보이기도 하였다.^{24,77)} 하지만 Winterer 등³⁰⁾은 휴식 상태의 뇌파 동시성 변화는 인지 기능을 수행할 때의 변화가 적기 때문에 더 중요한 정보를 제공할 수 있다고 하였고, Ray와 Ram⁷⁸⁾은 질환의 영향으로 수행능력이 떨어질 수 있는 환자들이 인지 과제를 수행하는 동안 얻은 뇌파 자료 자체가 혼란 요소를 포함하고 있기 때문에 휴식기 동안 얻어진 뇌파 자료가 질환군과 대조군을 비교하는데 더 적당할 수 있다고 하였다.

이외에도, 저자들은 정규성 검정을 엄격하게 시행해 적용하였으며 이로 인해 같은 동시성 채널에 대해 환자군과 대조군 사이에 다른 변수 형태로 정규성을 만족한 것을 사용하였다. 그리하여 동시성이 그룹 간 구체적으로 어떻게 차이가 나타나는지 정량적으로 비교하는 데는 한계가 있었다. 예를 들어 세타 주파수의 C4-T4 우측 반구간 동시성의 경우 대조군에서 비모수적인 통계적인 방법을 적용하여 median값을 사용하였는데, 환자군의 경우 평균값에서 정규성 가정을 만족해 mean값을 적용하였다. 그러므로 세타 C4-T4 우측 반구간 동시성이 대조군과 환자군에서 그 수치가 어떻게 차이를 보이는지 정량적으로 비교하기에는 어려움이 있었다. 하지만 성별에 따른 우세성의 정도를 각 군과 비교할 수 있다는 것 자체로도 조현병 환자군들의 성별에 따른 이상 대뇌 편측화 현상을 반영하여 상당한 의미가 있다고 생각되며, 정량적인 비교를 위해서는 이를 보완한 연구가 뒤따르면 좋을 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 우측 반구내 동시성은 대조군의 경우 모든 주파수에서 남성이 보다 우세한 반면, 조현병 환자군에서는 알파와 베타 주파수에서 이러한 남성 우세성이 감쇠되어 나타났다. 또한 좌측 반구내 동시성은 환자군과 대조군에서 특정 성별에 따른 우세성이 뚜렷하게 관찰되지 않는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 반구간 동시성은 대조군에서 모든 주파수에서 여성이 보다 우세한 반면, 조현병 환자군에서는 델타와 세타, 베타 주파수에서 여성 우세성이 감쇠되어 나타났다. 즉 대조군에서 성별에 따라 보이는 정상적인 기능적 편측화의 차이는 조현병 환

자군에서는 대체로 감쇠되는 양상을 띠는 것을 알 수 있었으며 이는 성별에 따른 대뇌 편측화에 기여하는 요소의 이상이 있을 수 있다고 할 수 있다. 본 연구자들은 특히 태내 성호르몬이 조현병 발생에 영향을 미쳤을 것으로 생각한다. 이를 확인하기 위해서는 성별에 따른 검지-약지 비율 및 뇌파 동시성과의 관계가 성별에 따라 환자군 및 대조군에서 어떻게 차이가 나타나는 지에 대한 후속 연구가 도움을 줄 것으로 생각한다.

중심 단어: 성별 · 조현병 · 뇌파의 동시성.

Acknowledgments

본 연구는 용인정신병원부설 용인정신의학연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Maccoby EM, Jacklin CN. The psychology of sex differences. 1st ed. Stanford, CA: Stanford University Press;1974. p.17-276.
- Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. Arch Neurol 1985;42:634-654.
- Bianki VL, Filippova EB. Sex Differences in Lateralization in the Animal Brain. 1st ed. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers;2000. p.1-18.
- Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986;64:123-143.
- Wada Y, Nanbu Y, Kadoshima R, Jiang ZY, Koshino Y, Hashimoto T. Interhemispheric EEG coherence during photic stimulation: sex differences in normal young adults. Int J Psychophysiol 1996;22:45-51.
- Beaumont JG, Mayes AR, Rugg MD. Asymmetry in EEG alpha coherence and power: effects of task and sex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1978;45:393-401.
- Marosi E, Harmony T, Becker J, Bernal J, Reyes A, Rodriguez M, et al. Sex differences in EEG coherence in normal children. Int J Neurosci 1993;72:115-121.
- Vogel F. The genetic basis of the normal human electroencephalogram (EEG). Humangenetik 1970;10:91-114.
- Kim A, Kim SK, Youn J, Jeong JS, Lee JH, Chae JH, et al. A study of the relationships between the ratio of 2nd to 4th digit length and cerebral laterality. Korean J Biol Psychiatry 2011;18:25-35.
- Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. Int Rev Psychiatry 2010;22:417-428.
- Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000;401:3-38.
- Mendrek A, Stip E. Sexual dimorphism in schizophrenia: is there a need for gender-based protocols? Expert Rev Neurother 2011;11:951-959.
- Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC. Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. Schizophr Res 1992;7:225-231.
- Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1995;152:698-703.
- Andia AM, Zisook S, Heaton RK, Hesselink J, Jernigan T, Kuck J, et al. Gender differences in schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1995;183:522-528.
- Seeman MV. Schizophrenia: women bear a disproportionate toll of antipsychotic side effects. J Am Psychiatr Nurses Assoc 2010;16:21-29.
- Andersen SW, Clemow DB, Corya SA. Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2005;66:1468-1476.
- Covell NH, Weissman EM, Essock SM. Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. Schizophr Bull 2004;30:229-240.
- St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. JAMA 2005;294:557-562.
- Murray EK, Hien A, de Vries GJ, Forger NG. Epigenetic control of sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis. Endocrinology 2009;150:4241-4247.
- Flor-Henry P, Koles ZJ. Statistical quantitative EEG studies of depression, mania, schizophrenia and normals. Biol Psychol 1984;19:257-279.
- Ford JM, Mathalon DH, Whitfield S, Faustman WO, Roth WT. Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. Biol Psychiatry 2002;51:485-492.
- Hoffman RE, Buchsbaum MS, Escobar MD, Makuch RW, Nuechterlein KH, Guich SM. EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual activation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991;3:169-175.
- Merrin EL, Floyd TC. Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. Schizophr Res 1992;8:11-20.
- Norman RM, Malla AK, Williamson PC, Morrison-Stewart SL, Helmes E, Cortese L. EEG coherence and syndromes in schizophrenia. Br J Psychiatry 1997;170:411-415.
- Tauscher J, Fischer P, Neumeister A, Rappelsberger P, Kasper S. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1998;44:438-447.
- Mann K, Maier W, Franke P, Rösche J, Gänsicke M. Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. Biol Psychiatry 1997;42:655-663.
- Wada Y, Nanbu Y, Kikuchi M, Koshino Y, Hashimoto T. Aberrant functional organization in schizophrenia: analysis of EEG coherence during rest and photic stimulation in drug-naive patients. Neuropsychobiology 1998;38:63-69.
- Nagase Y, Okubo Y, Matsuura M, Kojima T, Toru M. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. Biol Psychiatry 1992;32:1028-1034.
- Winterer G, Egan MF, Rädler T, Hyde T, Coppola R, Weinberger DR. An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia. Schizophr Res 2001;49:129-143.
- Higashima M, Takeda T, Kikuchi M, Nagasawa T, Hirao N, Oka T, et al. State-dependent changes in intrahemispheric EEG coherence for patients with acute exacerbation of schizophrenia. Psychiatry Res 2007;149:41-47.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 1971;9:97-113.
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. J Neurosci Methods 2004;134:9-21.
- Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986;64:123-143.
- Coben LA, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985;61:101-112.

- 36) **Jorge MS, Botelho RV, Melo AC.** Study of interhemispheric coherence on healthy adults. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:377-380.
- 37) **McGue M, Gottesman II.** The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240:174-181.
- 38) **Tsuang M.** Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry* 2000;47:210-220.
- 39) **Yeragani VK, Cashmere D, Miewald J, Tancer M, Keshavan MS.** Decreased coherence in higher frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal EEG in patients with schizophrenia: A preliminary report. *Psychiatry Res* 2006;141:53-60.
- 40) **Ray WJ, Cole HW.** EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. *Science* 1985;228:750-752.
- 41) **Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolić D, Singer W.** The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:927-943.
- 42) **Knyazev GG.** EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:677-695.
- 43) **Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ.** Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 1999;397:430-433.
- 44) **Tallon-Baudry C, Bertrand O.** Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 1999;3:151-162.
- 45) **Fries P, Nikolić D, Singer W.** The gamma cycle. *Trends Neurosci* 2007;30:309-316.
- 46) **Singer W.** Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 1999;24:49-65, 111-125.
- 47) **Bandyopadhyaya D, Nizamie SH, Pradhan N, Bandyopadhyaya A.** Spontaneous gamma coherence as a possible trait marker of schizophrenia-An explorative study. *Asian J Psychiatr* 2011;4:172-177.
- 48) **Rossi A, Serio A, Stratta P, Petrucci C, Schiavza G, Mancini F, et al.** Planum temporale asymmetry and thought disorder in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;12:1-7.
- 49) **Petty RG, Barta PE, Pearlson GD, McGilchrist IK, Lewis RW, Tien AY, et al.** Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:715-721.
- 50) **Barta PE, Pearlson GD, Brill LB 2nd, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, et al.** Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry* 1997;154:661-667.
- 51) **Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, et al.** Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:142-148.
- 52) **Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, et al.** Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:692-699.
- 53) **Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Büchel C, Sauer H.** Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2004;14:91-96.
- 54) **Levitan C, Ward PB, Catts SV.** Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:955-962.
- 55) **Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Faldrowicz A, et al.** Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl's gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2005;57:947-950.
- 56) **Artiges E, Martinot JL, Verdys M, Attar-Levy D, Mazoyer B, Tzourio N, et al.** Altered hemispheric functional dominance during word generation in negative schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:709-721.
- 57) **Sommer IE, Ramsey NF, Kahn RS.** Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophr Res* 2001;52:57-67.
- 58) **Oertel V, Knöchel C, Rotarska-Jagiela A, Schönmeier R, Lindner M, van de Ven V, et al.** Reduced laterality as a trait marker of schizophrenia--evidence from structural and functional neuroimaging. *J Neurosci* 2010;30:2289-2299.
- 59) **Dolan RJ, Fletcher PC, McKenna P, Friston KJ, Frith CD.** Abnormal neural integration related to cognition in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999;395:58-67.
- 60) **John JP.** Fronto-temporal dysfunction in schizophrenia: A selective review. *Indian J Psychiatry* 2009;51:180-190.
- 61) **Friston KJ, Frith CD.** Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995;3:89-97.
- 62) **Volkow ND, Wolf AP, Brodie JD, Cancro R, Overall JE, Rhoades H, et al.** Brain interactions in chronic schizophrenics under resting and activation conditions. *Schizophr Res* 1988;1:47-53.
- 63) **Weinberger DR, Berman KE, Suddath R, Torrey EF.** Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1992;149:890-897.
- 64) **Tononi G, Edelman GM.** Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:391-400.
- 65) **Crow TJ.** Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci* 1997;20:339-343.
- 66) **Geschwind N, Levitsky W.** Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 1968;161:186-187.
- 67) **Nasrallah HA.** The unintegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder: a possible mechanism for Schneiderian delusions in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1985;26:273-282.
- 68) **Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, David AS.** The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29:26-49.
- 69) **Sommer I, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A.** Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2001;178:344-351.
- 70) **Friston KJ.** The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 1998;30:115-125.
- 71) **Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ.** Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:929-939.
- 72) **Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, Egan MF, Jones DW, Sanchez CE, et al.** Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:490-500.
- 73) **Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI.** The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod* 1998;13:3000-3004.
- 74) **Collinson SL, Lim M, Chaw JH, Verma S, Sim K, Rapisarda A, et al.** Increased ratio of 2nd to 4th digit (2D:4D) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176:8-12.
- 75) **Geschwind N, Galaburda AM.** Cerebral lateralization; biological mechanism, associations, and pathology. Cambridge, MA: An MIT Press Classic;1987. p.223-239.
- 76) **John JP, Khanna S, Pradhan N, Mukundan CR.** EEG alpha coherence and psychopathological dimensions of schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2002;44:97-107.
- 77) **Higashima M, Takeda T, Kikuchi M, Nagasawa T, Koshino Y.** Functional connectivity between hemispheres and schizophrenic symptoms: a longitudinal study of interhemispheric EEG coherence in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 2006;37:10-15.
- 78) **Ray D, Ram D.** Electrophysiological examination of formal thought disorder in schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2012;5:327-338.