

조현병 환자에서 성별에 따른 검지 대 약지의 길이 비율과 뇌파 동시성의 관련성

용인정신병원 정신건강의학과,¹ 한국과학기술원 바이오및뇌공학과,² 세종대학교 수학교계학부,³ 서울아산병원 신경과⁴
최병하¹ · 이유상¹ · 한은선¹ · 김성균² · 정재승² · 이승연³ · 김범준⁴

The Sex-Related Differences of Relationships between 2D : 4D Ratio and Electroencephalographic Coherence in Patients with Schizophrenia Compared with Controls

Byungha Choi, MD,¹ Yu Sang Lee, MD,¹ Eun-Seun Han, MD,¹ Seongkyun Kim, MS,² Jaeseung Jeong, PhD,² Seungyeoun Lee, PhD,³ Bum joon Kim, MD⁴

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

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

³Department of Mathematics and Statistics, Sejong University, Seoul, Korea

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

Objectives Prenatal testosterone is known to influence both cerebral laterality and 2nd to 4th digit ratio (2D : 4D). Epigenetic changes are thought to play some role in it. We studied sex-related differences between 2D : 4D and cerebral laterality in patients with schizophrenia and controls to examine the effects of prenatal testosterone in the development of schizophrenia.

Methods Forty one men (18 schizophrenic patients and 23 controls) and 40 women (17 schizophrenic patients and 23 controls) were recruited from one psychiatric hospital in Korea. The 2D : 4D and electroencephalographic (EEG) coherence in 19 channels (66 pairs of interhemispheric coherence and 54 pairs of intrahemispheric coherence) were measured. The sex-related statistical analyses between 2D : 4D and EEG coherence in controls and patients with schizophrenia were performed using multiple regression.

Results In male patients, the relationship between 2D : 4D and right intrahemispheric EEG coherence showed mainly positive correlation in delta and theta frequency bands, while it showed negative correlation in male controls. In female patients, the relationship between 2D : 4D and interhemispheric EEG coherence showed stronger positive correlation in alpha and beta frequency bands, while it showed weaker positive correlation in female controls.

Conclusions Low prenatal testosterone may play certain roles in altered correlation between 2D : 4D and cerebral laterality in schizophrenia and the development of schizophrenia by epigenetic mechanism.

Key Words 2D : 4D · EEG coherence · Sex · Cerebral laterality · Schizophrenia.

Received: August 13, 2014 / Revised: September 1, 2014 / Accepted: September 30, 2014

Address for correspondence: Yu Sang Lee, MD

Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 446-769, Korea

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

서 론

데옥시리보 핵산(deoxyribonucleic acid, 이하 DNA) 서열의 변이나 유전자 돌연변이 등의 요인뿐만 아니라 DNA 메틸화와 히스톤 단백질의 변화와 같은 후성유전학적 조절(epigenetic regulation)은 조현병, 다발성 경화증, 천식과 같은 복합질환

에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹⁾ St Clair 등²⁾은 중국의 기근과 관련하여 조현병 발생률이 증가하였고 이는 태내 환경 요인이 유전자 발현에 영향을 미쳤을 가능성을 제기하였는데, 이는 후성유전학적 요인과 관련이 있을 가능성이 있다. 성호르몬은 염색질 구조(chromatin conformation)의 변화나 일정한 형태의 DNA 메틸화를 유발시켜 태내에서 유전자의 발현

에 중요한 영향을 끼치는 요인으로 생각되고 있다.^{3,4)}

제2수지(2nd digit)와 제4수지(4th digit)의 길이 비율(이하 2D : 4D 비율)은 태아기 동안 성호르몬 노출 정도에 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 남성 태아는 8주째부터 테스토스테론(testosterone)을 형성하고 13주에 정점을 이루며 14주째에 비율이 결정되는 것으로 알려져 있으며, 태아기 성호르몬 노출이 2D : 4D 비율에 영향을 미치는 것으로 생각된다.⁵⁾ 이는 태내 테스토스테론 노출에 의한 간접적 지표로 의미가 있다고 할 수 있는데 테스토스테론에 과다 노출되거나 남성호르몬에 대한 수용체의 민감도가 높을수록 제4수지의 길이가 제2수지의 길이에 비해 길어져서 2D : 4D 비율이 낮게 결정되고 통계적으로 음의 상관관계를 가진 것으로 알려져 있다.^{6,7)}

그간 많은 연구들이 2D : 4D 비율이 단순히 남성적, 여성적 특징을 반영할 뿐만 아니라 성적 정체성, 심리적 기질적 특성, 신체적 공격성, 운동능력, 얼굴 모양 등과 상관관계가 있다고 보고하고 있다.⁸⁻¹³⁾ 이와 더불어 주의력결핍장애, 알코올 의존, 조현병 등의 정신질환들에서도 2D : 4D 비율이 관련이 있다는 연구가 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 특히 Cho 등¹⁷⁾은 조현병 환자의 2D : 4D 비율 연구를 통해 태생기의 성호르몬 이상이 조현병 발생에 의미 있는 역할을 할 수 있다고 주장하였다.

대뇌 편측화(cerebral lateralization)는 성별에 따른 차이를 보이며 남성의 뇌가 여성의 뇌보다 구조적, 기능적으로 더 편측화되어 있거나 비대칭적이어서 운동능력, 시공간 지각능력, 언어능력 및 뇌병변 후 장애에 대한 취약성 등 남녀 간의 차이를 설명할 수 있게 한다.^{18,19)} 또한 태아기의 테스토스테론이 대뇌편측화에 영향을 미친다는 것을 입증한 많은 연구가 있다.^{20,21)}

뇌파의 동시성(electroencephalographic coherence, 이하 EEG coherence)은 서로 다른 대뇌 부위 간 기능적으로 연결된 정도를 반영하는 값으로 정보전달의 기능 척도로 해석될 수 있다.²²⁾ 이를 바탕으로 대뇌의 발달 정도를 알아보려는 연구가 지속적으로 시도되어 왔으며 일반적으로 여성이 남성에 비해 반구간 동시성(interhemispheric coherence)이 우세하며 남성이 우반구내 동시성(right intrahemispheric coherence)이 더 크다고 알려져 있다.²³⁾

성호르몬이 신경발달에 중요한 역할을 하며 태내 테스토스테론의 노출 정도에 따라 2D : 4D 비율과 대뇌 편측성에 있어서 성별에 차이가 있다는 근거를 기반으로 Kim 등²⁴⁾은 일반 성인을 대상으로 2D : 4D 비율과 뇌파 동시성 값 사이에는 반구간 유의한 정적 상관관계와 반구내 유의한 부적 상관관계가 있다는 것을 보고하였다.

조현병은 복합유전질환으로 쌍생아 연구를 통해 유전율(heritability)이 약 80%에 이르는 것으로 보고된 바 있다.²⁵⁾ 성호르몬은 후성유전학적(epigenetic) 기전을 통하여 조현병 발생

에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{4,20)} 조현병 환자들을 대상으로 2D : 4D 비율과 대뇌편측화를 조사 분석한 뇌파 동시성 연구에 따르면 태내 성호르몬이 이들에 영향을 미치는 것으로 생각한다.^{16,17,26,27)}

조현병 환자군을 대상으로 한 반구내, 반구간 동시성 연구에서 대체적으로 반구내 동시성이 감소되어 나타난 반면, 반구간 동시성에 있어서는 다양한 결과를 보여주고 있다.²⁷⁻²⁹⁾ 특히 Jung 등²⁶⁾은 조현병 환자의 뇌파 동시성 연구에서 남성 조현병 환자군에서 우반구내 동시성이, 여성 조현병 환자군에서 반구간 동시성이 대조군에 비해 감소되어 나타남을 밝혔다. 또한 많은 연구들을 통해 조현병 환자의 대뇌 편측화, 임상양상, 병전기능, 약물 치료에 대한 부작용 등에서 성별에 따른 차이가 있는 것으로 확인되었다.³⁰⁻³³⁾ 이는 태내 성호르몬이 조현병 발생에 영향을 미쳤을 것이라 시사하고 있는 근거라 할 수 있다.

본 연구에서는 조현병 환자군과 대조군에서 태내 테스토스테론의 노출 정도를 반영하는 2D : 4D 비율과 대뇌 편측성을 나타내는 뇌파 동시성과의 상관관계를 분석하여 성의 발달과 관련된 요인이 조현병의 발생에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 조현병 환자 및 대조군의 2D : 4D 비율 및 뇌파 동시성 연구의 데이터 레지스트리(data registry)를 이용하여 실행하였다. 데이터 레지스트리에 대한 세부적인 기술은 사전 연구에 제시되어 있다.²⁶⁾

환자군은 2011년 9월부터 2012년 9월까지 일 정신건강의학과 전문병원에 입원한 환자 40명(남자 20명, 여자 20명 포함)을 대상으로 하였으며, 대조군은 60명(남자 30명, 여자 30명 포함)을 대상으로 하였다. 연구 대상에 포함된 환자군은 정신건강의학과 전공의 1인과 전문의 1인의 평가를 통해 DSM-IV-TR³⁴⁾의 조현병의 진단기준을 만족시키는 환자를 대상으로 하였고 DSM-IV의 제1축 장애의 구조화된 임상적 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I)을 시행하여 진단을 확정하였다. 모든 연구 대상자들은 Oldfield³⁵⁾가 제시한 에딘버러 손잡이 목록(Edinburgh Handedness Inventory)에 있는 8가지 항목에서 오른손을 사용하는 경우에만 포함하였다. 모든 연구 대상자 중 심각한 수준의 내외과적 질환이 동반된 경우, 대조군 중 정신과적 병력이 있는 경우에는 연구에서 제외하였다. 환자군 중 과거 전기경련요법을 받았거나 지적장애, 뇌전증이나 두부 외상의 과거력이 있는 경우에는 연구에서 제외하였다. 모든 연구 대상자들은 뇌파를 측정할 뒤 신경과

전문의가 판독을 하여 수면상태로 판단되거나 잡파(noise)로 인해 적절한 동시성 분석에 어려움이 있는 경우 분석대상에서 제외하였다. 최종적으로 대조군은 46명(남자 23명, 여자 23명 포함), 조현병 환자군은 35명(남자 18명, 여자 17명)을 대상으로 하였다.

본 연구는 용인정신병원 임상시험심사위원회의 승인을 받아 진행되었고 대상자들은 연구에 대한 설명을 들은 뒤 참가에 자발적으로 동의한 사람만을 대상으로 하였으며 모든 연구 참여자들은 서면 동의서를 작성하였다.

검지-약지 길이 비(2D : 4D 비율) 측정

2D : 4D 비율은 McFadden과 Shubel³⁶⁾이 사용한, 스캐너를 이용하여 참가자들의 손을 스캔한 후 손가락 길이 측정 프로그램을 사용하여 분석하는 방법을 사용하였다. 사용된 스캐너는 Cannon MP 258 모델이며 참가자들은 양손을 각각 스캐너 유리판 위에 편안한 상태로 손가락을 벌린 상태로 얹었으며 손바닥이나 손가락 일부가 구부러지지 않도록 하였다. 스캔작업은 한 명의 정신건강의학과 전공의가 수행하였고, 이렇게 얻어진 이미지는 2D : 4D 비율을 측정하기 위해 deBruine가 고안한 AutoMetric 프로그램을 사용하여 분석하였다.³⁷⁾ 검지와 약지의 길이를 산출하기 위해 손가락의 끝(fingertip)과 손가락의 가장 아래쪽 주름(basal crease)의 가운데를 기준점을 하였다. 검사의 정확도를 높이기 위해서 원본 이미지를 1.5배 이상 확대하여 측정하였으며, 프로그램의 이미지는 확대되어도 원래의 길이가 측정되었다. 길이 세 명의 정신건강의학과 전공의에 의해서 수행되었으며, 측정된 값의 평균을 이용하였다.

뇌파의 동시성 측정

뇌파 측정 및 분석

뇌파는 정상적인 수면을 취한 대상군에서 오전 9시에서 오후 2시 사이에 암실에 준하는 검사실 환경에서 30분 가량 각성 상태에서 눈을 감고 기록하였다. 숙련된 뇌파 기사가 32-channel 뇌파측정기인 alpha-trace record-32(B.E.S.T. Medical Systems, Dr Grossegger & Dr bal GmbH, Vienna, Austria)를 사용해 기록하였다. 19개 전극(Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, Pz)은 국제전극배치법인 10-20 system에 의하여 부착하였다. 기준전극으로 A1, A2를 사용하였고 교류저항(impedance)은 10 k Ω 이하로 하였다. 눈꺼풀의 움직임을 파악하기 위해 두 개의 전극을 양안의 외측안각(outer anthus)의 1 cm 바깥쪽의 위 아래로 부착하여 안전도(electroophthalmography)를 관찰하였

다. 나이퀴스트 정리(Nyquist Theoderum)에 따라 뇌파신호를 256 sample/sec 간격으로 구하였으며 이를 12-bit analog-to-digital conversion 하였다.

신경과전문의가 환자의 임상정보를 눈가림한 상태에서 측정된 뇌파를 판독하여 안구운동과 신체의 움직임 등으로 인한 잡파가 최소화된 데이터를 선택하였다. 선택된 뇌파의 잡파제거와 주파수 필터링, 동시성 분석을 위해 Matlab 8.1.0과 EEGLAB toolbox를 사용하였다. 주파수 필터링은 대역통과여과기(band pass filter)를 사용해 1~64 Hz의 주파수 대역에 적용하였으며 교류유도에 의한 60 Hz의 상용교류잡파를 제거하기 위해 60 Hz 노치필터(notch filter)를 사용하였다. 모든 대상자들에게 대하여 한 에폭(epoch)에 2초씩 총 24개의 에폭으로 이뤄진 뇌파의 시계열 데이터가 동시성 분석을 위해 선정되었다.

동시성 분석

뇌파 동시성(EEG coherence)은 대뇌 영역 간의 기능적 연결성을 나타내는 척도로 널리 사용되어 왔다.²²⁾ 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 다음과 같이 정의된다.

$$\text{EEG coherence}_{ab}(f) = \frac{P_{ab}(f)^2}{[P_a(f) \times P_b(f)]}$$

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(EEG coherence) 값이 1에 가까울수록 두 전극이 상호 연관성이 높다는 것을 의미한다.

동시성 분석을 위해 각 뇌파 시계열 자료는 고속 푸리에 변환(fast Fourier transforms)의 알고리즘을 이용하여 변환되었으며, 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 대해 뇌파 동시성을 분석하였다.

총 19개의 전극으로 얻을 수 있는 동시성 값 중 Fz, Cz, Pz 전극을 포함하는 동시성 값 51개를 제외한 총 120개의 동시성 값을 대상으로 분석하였으며 이를 반구간 동시성(interhemispheric coherence) 값과 반구내 동시성(intrahemispheric coherence) 값으로 구분하였다. 반구간 동시성은 중심선을 중심으로 좌우 대칭적인 전극과 비대칭적인 전극을 포함하여 총 66개의 동시성 값을 대상으로 분석하였다. 반구내 동시성은 각 좌우 측의 대뇌 반구 내에 국한된 동시성으로, 우반구내 동시성(right intrahemispheric 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, 좌반구내 동시성(left intrahemispheric 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.

통계 분석

피험군의 임상적 특징

샤피로-윌크스 검정법(Shapiro-Wilks test)을 사용하여 환자군, 대조군, 및 성별에 따른 각 군에 대해 나이라는 변수가 정규 분포를 따르는지 검정하였고, 나이의 경우 대조군에서 정규분포를 보이지 않아 맨-윌트니-윌콕스 검정법(Mann-Whitney-Wilcoxon test)을 사용하여 나이의 분포가 환자군과 대조군의 성별에 따른 차이가 있는지를 검정하였다. 남녀 환자군 간의 항정신병제 사용-용량과 벤조다이아제핀(benzodiazepine) 사용-용량은 각각 클로르프로마진(chlorpromazine) 등가용량³⁹⁾과 로라제팜(lorazepam) 등가용량³⁹⁾으로 산하여 정규성검정을 하였으며 정규분포를 따르지 않는 경우에는 비모수적인 방법인 윌콕스 검정법(Wilcoxon test)을 사용하여 남녀 환자군의 차이를 검증하였다.

2D : 4D 비율

환자군, 대조군, 및 성별에 따른 각 군에서 2D : 4D 비율의 정규성 검정을 위해 샤피로-윌크스 검정법을 사용하였다. 이에 따라 2D : 4D 비율은 환자군, 대조군, 성별에 따른 각 군 및 전체 자료에서 정규 분포를 벗어나지 않는 것으로 확인되어 각 군에 따른 차이를 보기 위해 독립 t-검정(independent t-test)와 분산분석(analysis of variance)을 사용하였다. 성별 간 2D : 4D 비율에 차이가 있는지 확인하기 위해 독립 t-검정을, 2D : 4D 비율과 나이의 상관성을 보기 위해 피어슨 상관분석(Pearson correlation)을 사용하였다. 또한 2D : 4D 비율의 경우 세 명의 측정자가 측정한 값을 사용하였기에 측정자 간의 연관성을 파악하기 위해 피어슨 상관분석을 사용하였고, 그 신뢰도를 평가하기 위해 급내상관계수(intraclass correlation)를 사용하였다.

EEG coherence

샤피로-윌크스 검정법을 사용하여 뇌파 동시성 값들의 정규

성을 검정하였다. 24개의 에폭을 평균값으로 요약하여 정규성 검정을 하였으며 만족하지 않을 경우 중앙값, 로그평균값, 로그중앙값의 순으로 정규성가정을 검정하였다. 모든 변환값에도 정규성을 따르지 않을 경우에 비모수적인 통계방법을 적용하였다. 교란변수(confounding factors)를 통제하기 위해 공분산분석(analysis of covariance) 검정법을 사용하였다. 각 검정법에서 양방향으로 유의수준을 기준으로 설정하였으며 검정 가설이 많은 경우 다중검정법의 오류를 통제하기 위해 본페로니 보정(Bonferroni correction)도 추가적으로 시행하여 1종 오류를 조절하였다.

2D : 4D 비율과 EEG coherence의 상관성

2D : 4D 비율과 뇌파 주파수별 동시성값의 상관관계를 알아보기 위해 피어슨 상관분석 또는 스페어만 상관분석(Spearman correlation)을 이용한 상관성 검정을 시행하였다. 2D : 4D 비율이 뇌파 동시성에 연관성이 있는지를 알아보기 위하여 다음과 같이 2단계에 걸쳐 회귀분석을 시행하였다. 먼저 1 단계에서는 성별, 질환군 여부와 2D : 4D 비율을 설명변수로 하고 주파수별 뇌파 동시성 값을 종속변수로 하여 다중회귀분석을 시행하였다. 다중회귀모형에서 2D : 4D 비율에 대한 회귀계수의 유의성검정을 유의수준에서 시행하였다. 2단계에서는 유의한 경우에 한하여 성별 내에서 환자군과 대조군에 대하여 각 주파수와 채널에 대하여 2D : 4D 비율이 연관성이 있는지를 살펴보기 위하여 각각 단순회귀분석을 시행하였다. 이 경우 뇌파 동시성 값이 정규성을 만족하면 회귀계수를 추정하는 데 최소제곱 추정량(least square estimator)을 사용하였으나, 정규성을 만족하지 않을 때에는 비모수적 방법으로 쉰 추정량(Sen estimator)을 사용하였다. 이와 같이 성별 내에서 환자군과 대조군 각각에서 구한 회귀계수 간에 유의한 차이가 있는지를 살펴보기 위하여 두 그룹 간의 기울기의 동질성 검정을 시행하였다. 뇌파 동시성값이 정규성가정을 만족하면 동질성 가설에 대하여 t-검정을 적용하고 정규성가정을 만족하지 않는 경우에는 비모수적 방법으로 홀랜더 검정(Hollander test)을 적용하였다.

통계분석은 SAS(Statistical Analysis system, Ver 9.3)와 R(Ver 2.15.3) 프로그램을 사용하였다.

결 과

피험군의 임상적 특징

대조군과 환자군 간에는 성별의 분포에 차이가 없는 것으로 것으로 나타났으며($p = 0.899$), 대조군과 조현병 환자군의 median age는 각각 33세, 40세로 그 차이가 유의하지는 않았다

($p = 0.111$). 한편 환자군에서 성별에 따른 median age는 남성이 43세, 여성이 37세로 유의한 차이를 보이지 않았지만($p = 0.098$), 대조군에서 성별에 따른 median age는 남성이 37세, 여성이 30세로 유의한 나이 차이를 보였다($p < 0.0001$). 이와 더불어 남성 환자군과 여성 환자군에 있어 항정신병제와 벤조다이아제핀의 사용-용량은 클로르프로마진 등가-용량과 로라제팜 등가-용량으로 환산하여 측정한 결과, 사용-용량의 차이가 유의하지 않았다(Table 1).

2D : 4D 비율

세 명의 실험자 간에 분석한 2D : 4D 비율은 강한 연관성을 보이는 것으로 나타났고($r = 0.961, p < 0.001$; $r = 0.980, p < 0.001$), 급내상관계수가 0.974로 나와 측정자 간의 측정값은 매우 높은 신뢰도를 보이는 것으로 나타났다. 전체 대상자들 중에서 성별에 따른 2D : 4D 비율에 차이가 있는지 알아본 결과, 여성의 평균 2D : 4D 비율은 0.954 ± 0.028 로, 남성의 평균 2D : 4D 비율 0.939 ± 0.033 보다 유의하게 높은 것으로 나타났다($p = 0.021$). 나이와 2D : 4D 비율 간에는 상관관계가 없는 것으로 나타났다($p = 0.235$). 그리고 대조군과 조현병 환

자군 사이에 2D : 4D 비율이 차이가 있는지 독립 t-검정을 통하여 분석한 결과 대조군 그룹과 조현병 환자 그룹의 2D : 4D 비율은 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.352$)(Table 1, 2).

2D : 4D 비율과 뇌파동시성 값 사이의 상관관계

성별, 환자군 여부와 2D : 4D 비율을 공변량으로 하고 각각의 뇌파 동시성의 변수를 종속변수로 하는 다중회귀모형을 적합했을 때 2D : 4D 비율에 대한 회귀계수의 유의성검정에 대한 유의한 결과를 Table 3, 4에 기술하였다. 이 중 각 성별 내에서 환자군과 대조군의 연관성이 동일한지를 살펴보기 위하여 각 그룹에서 단순회귀모형을 적합하여 회귀계수를 추정하였다.

2D : 4D 비율과 우반구내 동시성의 상관관계를 살펴보면 남성에서는 9개의 뇌파 동시성 변수가 유의한 차이를 보였고 여성에서는 3개의 뇌파 동시성 변수가 유의한 차이를 보였다. 특히 세타 주파수의 Fp2-O2($p = 0.020$), Fp2-F8($p = 0.005$), 델타 주파수의 Fp2-O2($p = 0.045$), P4-F8($p = 0.020$), Fp2-F8($p = 0.002$), F4-C4($p = 0.037$), F4-P4($p = 0.046$), C4-F8($p = 0.029$), O2-F8($p = 0.049$)에서 남성 환자군과 남성 대조군 간 유의한 차이를 보였다(Table 3).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study participants

	Schizophrenia (n = 35)			Control (n = 46)			Statistic (p value)
	Male (n = 18)	Female (n = 17)	Statistic (p value)	Male (n = 23)	Female (n = 23)	Statistic (p value)	
Age							
Median (years)	43	37	Z = -1.654 (0.098)	37	30	Z = 3.520 (< 0.0001)	Z = 1.594 (0.111)
IQR	11	11		15.5	5.5		
Chlorpromazine equivalent dose							
Median (mg)	480	675	Z = -0.694 (0.488)	-	-	-	-
IQR	710	730		-	-		
Lorazepam equivalent dose							
Median (mg)	1.0	1.2	Z = -1.012 (0.311)	-	-	-	-
IQR	0.5	1		-	-		
2D : 4D							
Mean \pm SD	0.942 ± 0.027	0.959 ± 0.033	t = -1.690 (0.101)	0.936 ± 0.037	0.951 ± 0.023	t = -1.660 (0.106)	t = 0.940 (0.352)

IQR : interquartile range, SD : standard deviation

Table 2. Sex difference of right 2D : 4D in study participants

	Male (n = 41)			Female (n = 40)			Statistic (p value)
	Schizophrenia (n = 18)	Control (n = 23)	Statistic (p value)	Schizophrenia (n = 17)	Control (n = 23)	Statistic (p value)	
2D : 4D							
Mean \pm SD	0.942 ± 0.027	0.936 ± 0.037	t = 0.550 (0.586)	0.959 ± 0.033	0.951 ± 0.023	t = 0.890 (0.381)	
		0.939 ± 0.033			0.954 ± 0.028		t = -2.360 (0.021)

SD : standard deviation

Table 3. Correlations between 2D : 4D and right intrahemispheric EEG coherences in controls and patients with schizophrenia

Fr	RHCo	Tr	Male (n = 41)				Female (n = 40)				p value
			Schizophrenia (n = 18)	Control (n = 23)	Statistic	p value	Schizophrenia (n = 17)	Control (n = 23)	Statistic (t or Z)	p value	
Beta	P4/F8	Logmean	0.074	-4.339	t = -1.059	0.148	-7.334	2.692	t = 2.708	0.005 [†]	0.024*
Beta	F8/T6	Logmean	1.338	-5.091	t = -1.262	0.107	-12.437	2.239	t = 3.431	<0.001 [†]	0.008 [†]
Theta	Fp2/O2	Nonpara	0.121	-1.115	Z = 40.000	0.020*	-0.079	0.329	Z = 12.000	0.809	0.018*
Theta	Fp2/F8	Mean	1.101	-1.790	t = -2.750	0.005 [†]	-1.115	-0.328	t = 0.549	0.293	0.041*
Delta	Fp2/O2	Logmean	0.616	-4.154	t = -1.739	0.045*	-1.498	-0.472	t = 0.456	0.326	0.019*
Delta	P4/F8	Logmean	1.407	-3.906	t = -2.130	0.020*	-4.196	-0.710	t = 1.056	0.149	0.012*
Delta	Fp2/F4	Nonpara	-0.154	-1.643	Z = 31.000	0.180	-1.625	-2.518	Z = 35.000	0.008 [†]	0.002 [†]
Delta	Fp2/F8	Mean	1.239	-1.995	t = -3.048	0.002 [†]	-1.867	-1.701	t = 0.104	0.459	0.004 [†]
Delta	F4/C4	Mean	-0.449	-2.010	t = -1.845	0.037*	-0.578	-1.085	t = -0.336	0.369	0.003 [†]
Delta	F4/P4	Mean	0.014	-1.909	t = -1.729	0.046*	-0.170	-0.641	t = -0.361	0.360	0.023*
Delta	C4/F8	Mean	0.372	-1.417	t = -1.958	0.029*	-1.564	-0.627	t = 0.726	0.236	0.007 [†]
Delta	O2/F8	Nonpara	0.274	-0.852	Z = 37.000	0.049*	-0.587	0.229	Z = 20.000	0.422	0.029*

* : p < 0.05, † : p < 0.01. Fr : frequency bands, Nonpara : nonparametric method, RHCo : right intrahemispheric EEG coherence, Tr : transformed values

Table 4. Correlations between 2D : 4D and interhemispheric EEG coherences in controls and patients with schizophrenia

Fr	IHCo	Tr	Male (n = 41)				Female (n = 40)				p value
			Schizophrenia (n = 18)	Control (n = 23)	Statistic	p value	Schizophrenia (n = 17)	Control (n = 23)	Statistic	p value	
Alpha	F3/C4	Mean	-0.702	0.705	t = 0.817	0.210	4.325	0.068	t = -2.515	0.008 [†]	0.044*
Alpha	C3/F4	Mean	-1.109	1.232	t = 1.441	0.079	4.765	0.540	t = -2.515	0.008 [†]	0.009 [†]
Alpha	C3/T4	Mean	-0.759	1.024	t = 0.940	0.177	4.900	-0.156	t = -2.451	0.010*	0.037*
Alpha	P3/T4	Mean	-0.568	1.224	t = 0.994	0.163	4.159	0.491	t = -2.343	0.012*	0.012*
Alpha	F4/T3	Mean	-1.013	0.724	t = 1.070	0.146	4.078	1.071	t = -1.704	0.048*	0.031*
Alpha	C4/T3	Mean	-0.428	1.336	t = 1.025	0.156	4.902	0.228	t = -2.654	0.006 [†]	0.007 [†]
Alpha	P4/T3	Mean	-0.110	1.361	t = 0.860	0.198	4.664	0.089	t = -2.956	0.003 [†]	0.005 [†]
Alpha	T3/T4	Mean	-0.434	1.023	t = 0.826	0.207	4.234	0.348	t = -1.939	0.030*	0.028*
Beta	C3/T4	Logmean	2.557	1.515	t = -0.274	0.393	7.804	-1.814	t = -2.499	0.009 [†]	0.043*
Beta	P3/T4	Logmean	3.057	2.267	t = -0.231	0.409	6.918	-1.673	t = -2.326	0.013*	0.018*
Beta	C4/T5	Logmean	6.307	1.090	t = -1.697	0.049*	3.978	0.865	t = -0.800	0.214	0.022*
Beta	T5/T4	Logmean	5.800	0.944	t = -1.788	0.041*	2.009	0.247	t = -0.578	0.283	0.045*
Beta	C3/C4	Mean	0.895	0.792	t = -0.082	0.467	3.776	-1.173	t = -3.561	0.001 [†]	0.012*
Beta	C3/P4	Mean	1.024	0.412	t = -0.586	0.281	2.794	-0.965	t = -3.169	0.002 [†]	0.028*
Beta	P3/C4	Mean	0.796	0.729	t = -0.070	0.472	2.953	-0.323	t = -2.659	0.006 [†]	0.005 [†]
Beta	P3/P4	Mean	1.106	0.988	t = -0.100	0.461	2.761	-1.343	t = -2.997	0.002 [†]	0.019*

* : p < 0.05, † : p < 0.01. Fr : frequency bands, IHCo : interhemispheric EEG coherence, Tr : transformed values

남성 환자군과 남성 대조군 간 2D : 4D 비율과 좌반구내 동시성의 상관관계를 분석한 결과, 베타 주파수의 Fp1-O1(p = 0.049), O1-F7(p = 0.010), 쉼타 주파수의 O1-F7(p = 0.037), 델타 주파수의 F7-T5(p = 0.005)에서 유의한 차이를 보였다.

2D : 4D 비율과 반구간 동시성의 상관관계를 분석한 결과, 여성에서는 14개 부위에서, 남성에서는 2개 부위에서 환자군과 대조군 간 유의한 차이를 보였다. 특히 F3-C4(p = 0.008), C3-F4(p = 0.008), C3-T4(p = 0.010), P3-T4(p = 0.012), F4-T3(p = 0.048), C4-T3(p = 0.006), P4-T3(p = 0.003), T3-T4

(p = 0.030), C3-T4(p = 0.009), P3-T4(p = 0.013), 베타 주파수의 C3-C4(p = 0.001), C3-P4(p = 0.002), P3-C4(p = 0.006), P3-P4(p = 0.002)에서 여성 환자군과 여성 대조군 간 유의한 기울기의 차이를 보였다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 조현병 환자군과 대조군에서 태내 테스토스 테론의 영향을 받는 것으로 알려진 2D : 4D 비율과 대뇌편측

화와의 상관관계를 분석하여 성호르몬이 조현병 발생에 어떤 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

조현병 환자에서는 남녀 모두에서 2D : 4D 비율이 일반인에 비해 증가되어 있는 것으로 연구되었고, 이는 태생 전 테스토스테론이 감소하여 발생하는 것으로 생각한다.¹⁶⁾⁴⁰⁾ 뇌파 동시성은 대뇌 편측화를 반영하는 것으로 알려져 있는데,²²⁾ 남성 조현병 환자에서는 우반구내 뇌파동시성이 감소되어 있고 여성 조현병 환자에서는 반구간 동시성이 증가 혹은 감소되어 있는 보고가 있으며,²⁶⁻²⁹⁾ 이는 테스토스테론이 대뇌 편측화에도 영향을 미치기 때문인 것으로 생각한다.²⁰⁾

본 연구에서는 태생 전 테스토스테론이 2D : 4D 비율과 대뇌 편측화에 영향을 미치고, 조현병 환자군에서는 태생 전 테스토스테론이 감소되어 있기 때문에 2D : 4D 비율과 뇌파 동시성의 상관관계가 대조군과는 다를 것으로 생각하였다. 남성 조현병 환자군에서는 2D : 4D 비율이 증가할수록(여성형 수치 길이비일수록) 우반구내 뇌파동시성 값의 감소 정도가 대조군보다 적을 것이며, 여성 조현병 환자군에서는 2D : 4D 비율이 증가할수록 반구간 동시성의 증가 정도가 대조군에 비해 증가되어 있을 것으로 가정하였다.

남성 조현병 환자군과 남성 대조군에서 2D : 4D 비율과 우반구내 뇌파 동시성과의 상관관계를 분석한 결과 9개의 채널에서 유의한 결과가 있는 것으로 나타났다. 남성 조현병 환자군의 경우 남성 대조군에 비해 주로 정적 상관관계를 보였다. 기울기로 표현되는 회귀계수 혹은 쉰 추정량은 수치 길이의 비율이 1단위 증가할 때 뇌파동시성 변수의 변화율을 의미하는데, 2D : 4D 비율이 증가할수록 남성 조현병 환자군에 비해

남성 대조군에서 우반구내 뇌파 동시성의 감소 폭이 더 크게 측정되었다(Fig. 1). 이는 남성 대조군에 있어서 2D : 4D 비율이 증가할수록(여성형 수치 길이비를 가질수록, 즉 태내 테스토스테론에 대한 노출이 적은 경우) 우반구내 뇌파동시성이 감소하지만, 조현병 남성 환자군에서는 우반구내 동시성이 감소되어 나타나기 때문에 2D : 4D 비율이 증가했어도 우반구내 동시성의 감소정도가 적어지거나 소폭 증가하는 것을 의미하는 것으로 생각한다. 즉 남성 대조군에서는 2D : 4D 비율과 우반구내 동시성 간 부적 상관관계가 관찰되지만 남성 조현병 환자의 경우에는 주로 정적 상관관계를 확인하였다. 이는 조현병 환자의 경우 태아기 테스토스테론에 대한 노출이 감소되어 2D : 4D 비율과 뇌파 동시성으로 대표되는 대뇌 편측화에 변화가 생겨 나타난 현상으로 생각한다.

2D : 4D 비율이 여성의 반구간 동시성에 미치는 영향에 대해서 살펴보면, 여성 대조군에 비해 조현병 여성 환자군은 2D : 4D 비율이 증가될수록 반구간 동시성의 증가 비율이 더 큰 것으로 측정되었으며 알파와 베타 주파수의 14개 채널에서 이러한 현상을 보이는 것으로 나타났다. 즉 조현병 여성 환자군에서는 여성 대조군에 비해 더 큰 2D : 4D 비율과 반구간 뇌파 동시성 간 정적 상관관계를 나타내고 있다고 할 수 있으며, 이는 여성 대조군에 비해 조현병 여성 환자군에서 태생기에 테스토스테론에 더 적게 노출되었기 때문일 수 있다(Fig. 2).

남녀 간의 차이는 조현병이나 알코올 의존 등 다양한 정신 질환에서 관찰되고 있다. 남성 조현병 환자의 경우 젊은 집단에서 발병 위험도가 더 높고 심지어 남성은 여성보다 약 30~40% 정도 평생 유병률이 높다는 보고도 있으며 발병연령이

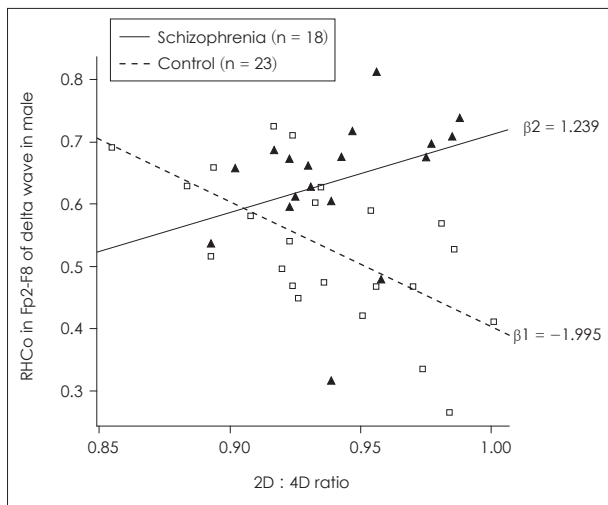


Fig. 1. Relationship of 2D : 4D ratio and right intrahemispheric EEG coherence of the Fp2-F8 of delta wave in male controls and patients with schizophrenia (dotted line, controls, $\beta_1 = -1.995$; solid line, patients with schizophrenia, $\beta_2 = 1.239$; $t = -3.048$; $p = 0.002$). RHCo, right intrahemispheric EEG coherence; \blacktriangle : patient with schizophrenia, \square : control.

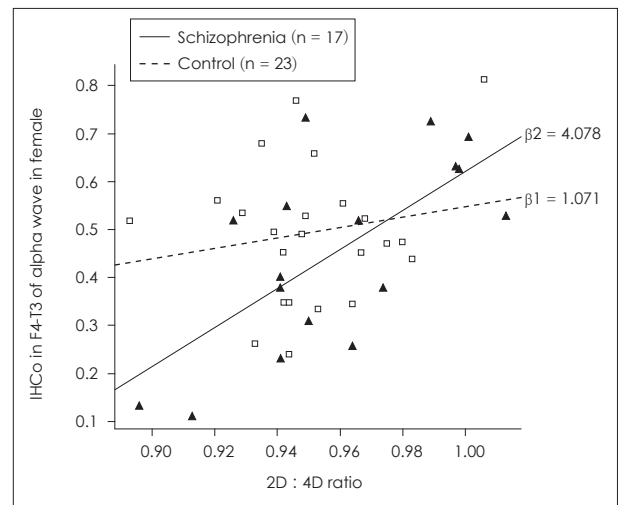


Fig. 2. Relationship of 2D : 4D ratio and interhemispheric EEG coherence of the F4-T3 of alpha wave in female controls and patients with schizophrenia (dotted line, controls, $\beta_1 = 1.071$; solid line, patients with schizophrenia, $\beta_2 = 4.078$; $t = -1.704$; $p = 0.048$). IHCo, interhemispheric EEG coherence; \blacktriangle : patient with schizophrenia, \square : control.

남성에서 1~3년 더 빠르다는 것이 알려져 있다.³¹⁾⁴¹⁾⁴²⁾ Collinson 등¹⁶⁾은 중국인을 대상으로 한 연구에서 남성 조현병 환자의 2D : 4D 비율이 대조군과 비교하여 유의하게 증가됨을 보고하였다. 또한 독일과 한국에서 알코올 의존 환자를 대상으로 시행된 연구에 따르면 알코올 의존은 남성에게서 3배 이상 높은 유병률을 보이는 것으로 알려져 있으며 대조군에 비해 낮은 2D : 4D 비율을 보이는 것으로 보고되었다.¹⁵⁾⁴³⁾⁴⁴⁾ 특히 Walder 등⁴⁵⁾이 미국에서 조현형 인격장애 환자들을 대상으로 시행한 연구에 따르면, 남성 환자에서 2D : 4D 비율이 증가하는 것으로 나타났는데 이는 태아기 성호르몬의 혼란이 조현병 발생에 미치는 효과가 여자보다 남자에게서 크다는 사실을 의미할 수 있다. 반면에 Zhu 등⁴⁶⁾의 중국인을 대상으로 한 연구에 따르면 조현병 환자군과 대조군에서 2D : 4D 비율의 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다고 하였는데, 이는 인종적 차이가 관련될 수 있음을 시사한다. 이와 같이 정신질환에서 관찰되는 남녀차이는 테스토스테론뿐만 아니라 유전학적, 후성유전학적 요인이 복합적으로 작용하여 나타나는 것으로 생각한다.

앞서 살펴본 바와 같이 조현병 환자에서 테스토스테론에 대한 노출의 감소는 2D : 4D 비율과 대뇌편측화에 영향을 미치는 것으로 보여진다. 남성 호르몬에 대한 수용체의 민감도(sensitivity) 역시 테스토스테론의 양적인 변화와 마찬가지로 영향을 줄 수 있다. Okten 등⁴⁷⁾은 태아기 남성호르몬의 과다 노출을 일으키는 21-hydroxylase 결핍증에 의한 선천성 부신피질 증식증의 경우 2D : 4D 비율이 낮게 측정된다고 보고하였다. X연관 안드로젠 수용체 유전자(X-linked androgen receptor gene)의 변이는 테스토스테론의 민감도를 결정하고 CAG triplet 코돈이 적을수록 테스토스테론 수용체에 대한 활성도가 높아지게 되며, 이 경우 2D : 4D 비율이 낮다는 보고가 있다.⁴⁸⁾⁴⁹⁾ 또한 Cooke 등⁵⁰⁾은 동물연구에서 안드로젠 수용체의 활성도가 내측 편도핵의 후배측 부위(posterodorsal nucleus of the medial amygdala)의 부피에 영향을 미치고 이는 대뇌 편측화와 성적 행동에 영향을 준다고 밝혔다. 향후에는 남녀차이와 조현병 환자의 연구에 있어서 테스토스테론의 정량적 농도뿐만 아니라 테스토스테론 수용체의 민감도에 대한 연구도 필요할 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점 및 향후 연구에 대한 제안을 살펴보면 다음과 같다. 첫째, 피험자의 수가 적었다는 점이다. 본 연구는 조현병 환자군 35명, 대조군 46명 총 81명의 참여자를 대상으로 하였는데, 더 많은 대상을 모집하였다면 결과가 보다 명확해질 수 있을 것이라 생각한다. 특히 전체 연구 참여 대상자(환자군과 대조군 포함)를 남녀로 구분하여 분석하였을 때, 성별 간에는 2D : 4D의 비율이 유의하게 차이가 나는 데 반해 각 성별 내에서 환자군과 대조군 간 유의한 차이가 없다는 것을 알

수 있다(Table 2). 남성의 2D : 4D 비율이 여성보다 상대적으로 낮게 나타나고, 논쟁의 여지는 있지만 조현병 환자군의 2D : 4D 비율이 대조군에 비해 높게 나타나는 것이 일반적으로 알려진 사실인 데 반해,¹⁶⁾ 환자군과 대조군 간 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다. 하지만 예비연구로서 본 연구는 향후 연구의 방향성을 제시한 데 의의가 있다고 할 수 있다. 둘째, 조현병 환자군 내에서 증상의 정도, 유병기간이 고려되지 않아 뇌파동시성에 미칠 수 있는 영향이 반영되지 못하였다. 일부 연구에서는 조현병 환자의 증상의 정도에 따라 뇌파동시성의 변화가 있다고 하며 증상이 호전된 뒤에는 뇌파동시성이 회복되는 양상을 보인다고 보고하고 있다.²⁷⁾²⁸⁾⁵¹⁾ 약물 치료를 받는 조현병 환자군에서 약물 치료를 받지 않는 군보다 반구내, 반구간 동시성이 덜 감소된다는 보고⁵²⁾도 있어 약물 치료의 기간과 증상의 정도에 따른 뇌파 동시성의 차이를 살펴볼 필요가 있다. 셋째, 조현병 환자군을 대상으로 과거의 뇌파동시성 연구와 비교해보면 뇌파의 측정방법, 주파수 영역, 전극쌍 조합의 방법론적인 차이가 존재할 수 있다.⁵³⁾ 특히 뇌파 측정 중 과제를 수행하면 반구간 동시성이 더욱 증가하는 것으로 보고되기도 하여,⁵⁴⁾ 이에 대한 고려가 필요하다. 넷째, 태아기 성호르몬을 간접적으로 반영하는 표지로 2D : 4D 비율을 사용한 점이다. 2D : 4D 비율은 태아기 동안에 테스토스테론 수치를 간접적으로 반영한다고 널리 알려져 왔으나,⁶⁾ 쌍생아 연구에 따르면 유전율이 60%에 이르는 것으로 알려져 있다.⁵⁵⁾⁵⁶⁾ 본 연구에서는 2D : 4D 비율을 측정하였지만 태아기 혹은 발병 당시의 성호르몬의 수치를 직접적으로 측정하는 것이 아니었다. 성호르몬은 태생기에 두뇌의 해부학적 구조를 변화시킬 뿐 아니라 후성유전학적 프로파일도 변화시키는 것으로 여겨지고 있으므로,³⁾ 테스토스테론의 효과를 직접적으로 살펴보기 위한 생물학적 연구 방법론의 개발이 필요하다.

결론적으로, 본 연구에서는 대조군과 조현병 환자군에 있어서 태내기의 테스토스테론을 반영하는 2D : 4D 비율과 뇌파동시성의 관계를 분석하였다. 그 결과 조현병 남성 환자군에서 2D : 4D 비율이 증가함에 따른 우반구내 뇌파동시성의 감소 정도가 남성 대조군에 비해 적은 것으로 나타났으며, 조현병 여성 환자군에서는 2D : 4D 비율이 증가함에 따라 관찰되는 반구간 뇌파 동시성의 증가정도가 여성 대조군에 비해 더 큰 것으로 나타났다. 이는 태내기 성호르몬의 변화가 조현병의 대뇌편측화에 영향을 주며, 후성유전학적 기전으로 조현병 발생에 모종의 역할을 하고 있음을 의미한다.

중심 단어 : 검지·약지 길이 비·뇌파 동시성·성별·대뇌 편측화·조현병.

Acknowledgments

이 연구는 용인정신병원 부설 용인정신의학연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006;174:341-348.
- 2) 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.
- 3) Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet* 2001;17:142-146.
- 4) 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.
- 5) Manning JT. Digit ratio: a pointer to fertility, behavior, and health. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press;2002.
- 6) 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.
- 7) Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses* 2000;54:855-857.
- 8) Csathó A, Osváth A, Bicsák E, Karádi K, Manning J, Kállai J. Sex role identity related to the ratio of second to fourth digit length in women. *Biol Psychol* 2003;62:147-156.
- 9) Hampson E, Ellis CL, Tenk CM. On the relation between 2D:4D and sex-dimorphic personality traits. *Arch Sex Behav* 2008;37:133-144.
- 10) Shin AY, Lee YS, Chae JH, Park JY, Kim SK, Lee SI, et al. A relationship between 2nd to 4th digit length ratio and aggression related-sports entries characteristics in female athletics of Korean national teams. *Korean J Biol Psychiatry* 2010;17:44-48.
- 11) Manning JT, Taylor RP. Second to fourth digit ratio and male ability in sport: implications for sexual selection in humans. *Evol Hum Behav* 2001;22:61-69.
- 12) Fink B, Grammer K, Mitteroecker P, Gunz P, Schaefer K, Bookstein FL, et al. Second to fourth digit ratio and face shape. *Proc Biol Sci* 2005;272:1995-2001.
- 13) Jeon SW, Kim SH, Oh DH, Lee YS, Lee SH. The correlation between 2nd to 4th digit length ratio and characteristics of temperament and character in university students. *Korean J Biol Psychiatry* 2010;17:136-144.
- 14) Stevenson JC, Everson PM, Williams DC, Hipskind G, Grimes M, Mahoney ER. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and digit ratios in a college sample. *Am J Hum Biol* 2007;19:41-50.
- 15) Han C, Lee YS, Hahm W, Won SD. The difference of the 2nd to 4th digit length ratio between type I and type II alcoholism. *Korean J Biol Psychiatry* 2011;18:260-266.
- 16) 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.
- 17) Cho HW, Chae JH, Lee YS. The differences of 2nd to 4th digit length ratio between schizophrenia patients and normal controls. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2009;48:496-501.
- 18) Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995;373:607-609.
- 19) Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:37-48.
- 20) 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.
- 21) Lust JM, Geuze RH, Van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, Bouma A, Groothuis TG. Differential effects of prenatal testosterone on lateralization of handedness and language. *Neuropsychology* 2011;25:581-589.
- 22) Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:123-143.
- 23) 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.
- 24) Kim A, Kim S, Youn J, Jeong J, 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.
- 25) Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:162-168.
- 26) Jung HM, Lee YS, Kim S, Kim S, Jeong J, Oh JS, et al. Sex-related differences of EEG coherences between patients with schizophrenia and healthy controls. *Korean J Biol Psychiatry* 2013;20:166-178.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Kawasaki Y, Suzuki M, Takahashi T, Nohara S, McGuire PK, Seto H, et al. Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry* 2008;63:793-800.
- 31) Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:417-428.
- 32) Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC. Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992;7:225-231.
- 33) Covell NH, Weissman EM, Essock SM. Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. *Schizophr Bull* 2004;30:229-240.
- 34) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 35) Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
- 36) McFadden D, Shubel E. Relative lengths of fingers and toes in human males and females. *Horm Behav* 2002;42:492-500.
- 37) AutoMetric software for measurement of 2D:4D ratios [homepage on the Internet]. Glasgow: The Face Research Lab of the Institute of Neuroscience and Psychology at the University of Glasgow [cited 2012 Nov 23]. Available from: <http://facelab.org/debruijne/Programs/autometric>.
- 38) Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. The American Psychiatric Publishing textbook of psychiatry. Washington, DC: American Psychiatric Pub.;2008. p.1086.
- 39) Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of

- psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins;2007.
- 40) **Arató M, Frecska E, Beck C, An M, Kiss H.** Digit length pattern in schizophrenia suggests disturbed prenatal hemispheric lateralization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:191-194.
 - 41) **Leung A, Chue P.** Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;401:3-38.
 - 42) **Aleman A, Kahn RS, Selten JP.** Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:565-571.
 - 43) **Lee HK, Chou SP, Cho MJ, Park JI, Dawson DA, Grant BF.** The prevalence and correlates of alcohol use disorders in the United States and Korea--a cross-national comparative study. *Alcohol* 2010;44:297-306.
 - 44) **Kornhuber J, Erhard G, Lenz B, Kraus T, Sperling W, Bayerlein K, et al.** Low digit ratio 2D:4D in alcohol dependent patients. *PLoS One* 2011;6:e19332.
 - 45) **Walder DJ, Andersson TL, McMillan AL, Breedlove SM, Walker EF.** Sex differences in digit ratio (2D:4D) are disrupted in adolescents with schizotypal personality disorder: altered prenatal gonadal hormone levels as a risk factor. *Schizophr Res* 2006;86:118-122.
 - 46) **Zhu YK, Li CB, Jin J, Wang JJ, Lachmann B, Sariyska R, et al.** The 2D:4D ratio of the hand and schizotypal personality traits in schizophrenia patients and healthy control persons. *Asian J Psychiatr* 2014; 9:67-72.
 - 47) **Okten A, Kalyoncu M, Yariş N.** The ratio of second- and fourth-digit lengths and congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Early Hum Dev* 2002;70:47-54.
 - 48) **Manning JT, Bundred PE, Newton DJ, Flanagan BF.** The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evol Hum Behav* 2003;24:399-405.
 - 49) **Manning JT, Bundred PE, Flanagan BF.** The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene? *Med Hypotheses* 2002;59:334-336.
 - 50) **Cooke BM, Breedlove SM, Jordan CL.** Both estrogen receptors and androgen receptors contribute to testosterone-induced changes in the morphology of the medial amygdala and sexual arousal in male rats. *Horm Behav* 2003;43:336-346.
 - 51) **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.
 - 52) **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.
 - 53) **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.
 - 54) **Jausovec N, Jausovec K.** EEG activity during the performance of complex mental problems. *Int J Psychophysiol* 2000;36:73-88.
 - 55) **Paul SN, Kato BS, Cherkas LF, Andrew T, Spector TD.** Heritability of the second to fourth digit ratio (2d:4d): A twin study. *Twin Res Hum Genet* 2006;9:215-219.
 - 56) **Gobrogge KL, Breedlove SM, Klump KL.** Genetic and environmental influences on 2D:4D finger length ratios: a study of monozygotic and dizygotic male and female twins. *Arch Sex Behav* 2008;37:112-118.