

양극성장애 환자와 대조군에서 뇌파 코히런스의 성별 차이

용인정신병원 정신건강의학과,¹ 한국과학기술원 바이오및뇌공학과,² 효자병원 신경과,³ 세종대학교 응용통계학과⁴
 유현주¹ · 이유상¹ · 안은숙¹ · 정동화² · 김성균² · 정재승² · 곽용태³ · 이승연⁴

The Sex-Related Differences of EEG Coherences between Patients with Bipolar Disorder and Controls

Hyunju You, MD,¹ Yu Sang Lee, MD,¹ Eunsoo An, MD,¹ Donghwa Jeong, MS,² Seongkyun Kim, MS,² Jaeseung Jeong, PhD,² Yongtae Kwak, MD,³ Seungyeoun Lee, PhD⁴

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

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

³Department of Neurology, Hyoja Hospital, Yongin, Korea

⁴Department of Applied Statistics, Sejong University, Seoul, Korea

Objectives Sex hormones exposure during the prenatal period has an effect on cerebral lateralization. Male brains are thought to be more lateralized than female brains. Bipolar disorder was known to show abnormalities in cerebral laterality whose characteristics could be estimated by electroencephalography (EEG) coherences. We studied sex-related differences of EEG coherences between healthy controls and patients with bipolar disorder to examine the sex effects in the genesis of bipolar disorder.

Methods Participants were 25 patients with bipolar disorder (11 male, 14 female) and 46 healthy controls (23 male, 23 female). EEG was recorded in the eyes closed resting state. To examine dominant EEG coherence associated with sex differences in both groups within five frequency bands (delta, theta, alpha, beta, and gamma) across several brain regions, statistical analyses were performed using analysis of covariance.

Results Though statistically meaningful results were not found, some remarkable findings were noted. Healthy control females showed more increased interhemispheric coherences than control males in gamma frequency band. There were no differences in the intrahemispheric coherences between the healthy control males and females. In patients with bipolar disorder, female dominant pattern in interhemispheric coherences was attenuated compared with healthy control.

Conclusions Sex differences of EEG coherences, which could be a marker for cerebral laterality, were attenuated in patients with bipolar disorder compared with healthy controls. These results imply that abnormal sex hormone exposure during early development might play some role in the pathogenesis of bipolar disorder.

Key Words Sex differences · Bipolar disorder · EEG coherence.

Received: September 9, 2015 / Revised: September 24, 2015 / Accepted: October 6, 2015

Address for correspondence: Yu Sang Lee, MD

Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 17089, Korea

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

서 론

뇌파(electroencephalography, 이하 EEG)는 대뇌 피질의 전기적 활동을 측정하여 뇌의 기능을 관찰할 수 있도록 해 주는 것으로 1929년 Hans Berger¹⁾가 처음으로 사람을 대상으로 뇌파를 측정 한 이후 현재까지 임상에서 널리 사용되고

있다. 뇌파는 뇌의 기능을 볼 수 있는 다른 측정 도구들과 비교하여 경제적이며, 짧은 검사 시간 및 시간의 흐름에 따른 두뇌 기능의 변화를 측정하여 분석할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 뇌의 구조적 혹은 기능적 비대칭성은 발생 당시 남성과 여성에서 동일한 정도로 표현되었다가 성호르몬에 의해 이차적으로 변형이 되어 남성에서는 반구간 비대칭성(inter-

hemispheric asymmetry)이 커지고 여성에서는 감소하는 결과가 발생한다는 연구 결과가 널리 수용되고 있다.²⁾ 뇌파의 코히런스(electroencephalographic coherence)는 대뇌 피질의 서로 다른 곳에서 발생시키는 전기 신호의 상호관계 분석을 통해 얻을 수 있으며, 다른 두 대뇌 영역 사이의 기능적 연결성을 반영하는 척도로, 여러 연구에 사용되고 있다.^{3,4)} 일반적으로 여성은 남성에 비해 반구간 코히런스(interhemispheric coherence)가 큰 것으로 알려져 있다.^{5,6)} 성별은 뇌파에 영향을 미치는 중요한 요인으로 알려져 있으며, 뇌파의 스펙트럼 분석에서 여성은 남성에 비해 상대적으로 알파 주파수(α wave) 영역에서 파워(power) 증가 및 세타 주파수(θ wave) 영역에서의 낮은 파워를 보였다.⁷⁾ 뇌파 스펙트럼 파워의 크기가 개인 간 차이를 보이는 것뿐만 아니라,⁸⁾ 알코올중독, 우울증과 불안장애 등의 정신병과 관련이 있다는 보고가 있다.^{9,10)} 양극성장애 환자의 조증기(manic phase)와 증상의 완화(remission)시기를 비교한 뇌파의 스펙트럼 파워분석에서 조증기에 우측 뇌의 FP2P4 부위와 좌측 뇌의 F7T3 부위에서 파워의 증가 소견이 관찰되었다.¹¹⁾ 이와 같이 뇌파의 파워측정은 뇌파 연구에서 흔히 사용되고 있다. 본 연구에서는 대뇌의 영역 간 기능적인 연결성과 복잡성을 보기 위해 파워 측정 대신 코히런스값을¹²⁾ 측정하였다.

양극성장애 환자의 발병률은 성별에 따른 차이가 없는 것으로 알려져 있지만 표현 양상, 임상 경과 및 치료에 대한 이차적인 반응 등에서 성별에 따른 차이를 확인할 수 있다. 양극성장애 환자를 삽화에 따라 구분해 보면, 조증 삽화의 경우 남성에서 더 흔하며, 우울 삽화는 여성에서 더 흔한 것으로 알려져 있다. 또한 여성은 남성에 비해 흔재성 삽화가 더 많다고 알려져 있다. 발병 연령에서 남성이 여성보다 빠른 것으로 알려져 있으며, 남성은 물질 사용장애와 여성은 내과적 질환과의 동반 이환 비율이 높은 것으로 보고되었다.¹³⁾ Small 등¹⁴⁾은 양극성장애 환자군과 정상 대조군 간의 전기적인 파워 및 코히런스 연구에서 양극성장애 환자군이 대조군과 비교하여 좌측 측두엽(temporal lobe)의 진폭이 감소한다고 보고하였다. 또한, 양극성장애 환자의 뇌파 측정에서 세타 및 델타 주파수(δ wave)의 증가와 알파 주파수의 감소를 보였다.¹⁵⁾ 다른 연구에서는 조증 상태일 때 알파 주파수의 감소 및 베타 주파수(β wave)의 증가를 보고하기도 하였다.¹⁶⁾ 양극성장애 환자에서 대뇌편측화에 문제가 있으며 대뇌 편측화의 차이가 정신병의 형태를 결정짓는다는 연구가 있다.¹⁷⁾ 아직까지 일관된 결과는 없지만 정신병에서의 뇌파 혹은 대뇌편측성 연구는 그 병태생리를 밝히는 데 중요한 역할을 한다고 생각된다.

중국의 심각한 기근 시기(1959~1961)에 태어난 아이들이 성인이 되었을 때 조현병 발생률의 증가를 보였다는 보고가 있

는데, 이는 태내 환경 요인이 유전자 발현에 영향을 미친다는 것을 의미한다.¹⁸⁾ 태내에서 영양불균형이나 스트레스의 경험이 성호르몬의 생성과 작용에 영향을 주며, 특히 테스토스테론(testosterone)은 생애 초기 대뇌편측화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{19,20)} 또한, 제2수지(2nd digit)와 제4수지(4th digit)의 길이 비율은 출생 전 성호르몬 노출 정도에 영향을 받는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ Cho 등²²⁾은 제2수지와 제4수지의 길이 비율이 조현병 환자 남녀 모두에서 일반인에 비해 증가되어 있음을 보고하였고, 출생 전 성호르몬 이상이 조현병 발생에 중요한 역할을 했을 것으로 주장하였다. Manning과 Bundred²³⁾는 검지-약지 길이비가 성호르몬 균형의 손상과 관련된 다양한 질환들을 예측할 수 있는 지표라고 하였다.

생애초기 성호르몬이 대뇌편측화에 영향을 미칠 수 있다는 보고, 정신병의 발생에 기근과 같은 환경요인이 일정부분 역할을 한다는 주장, 양극성장애 환자에서 대뇌편측화의 이상을 보인다는 기존 연구결과 등을 종합하여 첫째, 대조군에서 성별에 따른 뇌파 코히런스 차이가 남성에서는 반구내에서 우세할 것이고, 둘째, 여성에서는 반구간에서 우세할 것이며, 셋째 양극성장애 환자군에서는 대조군에서 보이는 성별에 따른 뇌파 코히런스 차이가 감소될 것으로 가정하였다. 이에, 본 연구에서는 성(sex)차가 양극성장애의 뇌 편측화에 미치는 영향을 이해하고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 양극성장애 환자 및 대조군의 뇌파 코히런스 연구의 데이터 레지스트리(data registry)를 이용하여 실행하였다. 대조군의 데이터 레지스트리에 대한 세부적인 기술은 사전 연구에 제시되어 있다.²⁴⁾

환자군은 2013년 1월부터 2015년 3월까지 용인정신병원에 입원한 양극성장애 환자를 대상으로 하였다. 연구에 참여한 환자군은 25명(남자 11명, 여자 14명), 대조군은 46명(남자 23명, 여자 23명 포함)으로 배제기준은 다른 내과적 질환 혹은 다른 정신과적 병력이 동반된 경우, 과거 간질이나 두부 외상, 전기경력요법을 받은 경우, 뇌파 판독 후 잡파가 뇌파 전체 길이의 상당 부분을 차지하여 적절한 코히런스 분석이 어렵다고 판단된 경우로 이에 해당하는 경우 연구 대상에서 제외하였다. 연구 대상에 포함된 환자군은 정신건강의학과 전공의 1인과 전문의 1인의 평가를 통해 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition, text revision (이하 DSM-IV-TR) criteria²⁵⁾의 양극성장애의 진단기준을

만족시키는 환자를 대상으로 하였고, DSM-IV의 제1축 장애의 구조화된 임상적 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I, SCID-I)을 시행하여 진단하였다. 본 연구는 용인정신병원 윤리위원회의 승인을 받았으며, 연구에 대한 설명을 들은 뒤 동의한 사람들에게 서면 동의서를 받았다. 뇌파 측정은 입원 후 일주일 이내 증상의 급성기가 지난 상태에서 측정되었다. 신경과 전문의 1인이 뇌파를 판독하였으며, 안구 운동 등의 움직임으로 인한 잡파 구간은 분석 구간에서 제외하였다.

뇌파의 코히런스 측정

뇌파 측정 및 분석

뇌파 검사는 오전 9시부터 오후 2시 사이에 주변환경으로부터 소음이 적고 빛을 차단한 검사실에서 숙련된 뇌파 기사가 32-channel EEG를 사용해 기록하였다. 뇌파측정기계는 alpha-trace record TC-32(B.E.S.T. Medical Systems, Dr. Grossegger & Drbal GmbH, Vienna, Austria)를 사용하여 기록하였다. 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 system을 따라 부착하였다. 기준전극은 A1, A2를 사용하였고, 교류저항(impedance)은 10 kΩ 이하로 하였다. 눈꺼풀의 움직임을 파악하기 위해 안전도(electrooculography)를 측정하였으며, 뇌파 신호는 나이퀴스트 정리(Nyquist theorem)에 따라 256 sample/sec 간격으로 구하였으며, 12-bit analog-to digital conversion하였다. 모든 대상자들에 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 환자의 정보가 노출되지 않은 상태에서 1명의 신경과 전문의가 측정된 뇌파를 판독하였으며, 안구운동과 신체의 움직임 등으로 인한 잡파가 최소화된 데이터를 선택하였다. 선택된 뇌파의 잡파제거와 주파수 필터링, 코히런스 분석을 위해 MATLAB를 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 노치필터(notch filter)를 사용하였다. 모든 대상자들에 대하여 한 에폭에 2초씩 총 10개의 에폭들로 이루어진 뇌파의 시계열 데이터를 코히런스 분석을 위해 선정하였다.

코히런스 분석

대뇌 영역 간의 기능적 연결성을 나타내는 척도로 뇌파 코

히런스(electroencephalographic coherence, 이하 Coh)는 많은 연구에서 사용되어 왔다.³⁾ 코히런스는 일정 주파수 영역(f)의 두 전극(a, b)에서 두 전극의 교차-스펙트럼(cross-spectrum)값의 자승을 각각 전극의 파워 스펙트럼값의 곱으로 구할 수 있으며, 그 수식은 다음과 같다.

$$\text{Coh}_{ab}(f) = P_{ab}(f)^2 / \{P_a(f) \times P_b(f)\}$$

f는 주파수, P는 파워스펙트럼의 값을 의미하며, $P_{ab}(f)$ 는 교차-스펙트럼값을 나타내고 $P_a(f)$ 와 $P_b(f)$ 는 각각의 파워 스펙트럼값을 나타낸다. 코히런스(Coh)값이 1에 가까울수록 두 전극 간에 상호 연관성이 높다는 것을 의미한다.

코히런스 분석을 위해 각 뇌파 자료는 고속 푸리에 변환(fast Fourier transforms)의 알고리즘을 이용하였으며, 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 코히런스를 분석하였다. 총 19개의 전극으로 얻을 수 있는 코히런스값 중 중심선에 위치한 Fz, Cz, Pz 전극을 포함하는 코히런스값 49개를 제외하고, 총 122개의 코히런스값을 대상으로 분석하였으며, 이를 반구내 코히런스(intra-hemispheric coherence)값과 반구간 코히런스(inter-hemispheric coherence)값으로 구분하였다. 반구내 코히런스는 각 좌우 측의 대뇌 반구내에 국한된 코히런스로, 우반구내 코히런스(right intrahemispheric coherence)는 Fp2F4, Fp2C4, Fp2P4, Fp2O2, Fp2F8, Fp2T4, Fp2T6, F4C4, F4P4, F4O2, F4F8, F4T4, F4T6, C4P4, C4O2, C4F8, C4T4, C4T6, P4O2, P4F8, P4T4, P4T6, O2F8, O2T4, O2T6, F8T4, F8T6, T4T6 총 28개의 채널을 통해 분석하였고, 좌반구내 코히런스(left intrahemispheric coherence)는 Fp1F3, Fp1C3, Fp1P3, Fp1O1, Fp1F7, Fp1T3, Fp1T5, F3C3, F3P3, F3O1, F3F7, F3T3, F3T5, C3P3, C3O1, C3F7, C3T3, C3T5, P3O1, P3F7, P3T3, P3T5, O1F7, O1T3, O1T5, F7T3, F7T5, T3T5 총 28개의 채널을 통해 분석하였다. 반구간 코히런스는 중심선을 중심으로 좌우 대칭적인 전극과 비대칭적인 전극을 포함하여 총 66개의 코히런스값을 대상으로 분석하였다.

통계 분석

피험군의 임상적 특징

성별에 따른 양극성장애 환자군, 대조군에서 나이 및 약물 변수가 정규 분포를 따르는지 알아보기 위해 샤피로-윌크(Shapiro-Wilks) 검정법을 사용하여 검정하였다. 그 결과 두 변수 모두 정규분포를 따르지 않아 Mann-Whitney U test 검정법을 사용하였다. 항정신병약물에 대해서는 클로르

프로마진(chlorpromazine) 등가용량으로, 벤조디아제핀 사용 용량은 로라제팜(lorazepam) 등가용량으로 환산하여 정규성을 검정하였다. 성별에 따른 환자군과 대조군 그룹 간의 연관성을 알아보기 위해 카이 제곱(chi-square) 검정법을 사용하였다. 분석을 위해 SPSS 22를 사용하였다.

EEG coherence

뇌파 코히런스값들의 정규성 검정을 위해 샤피로-윌크(Shapiro-Wilks) 검정법을 사용하였으며, 10개의 에폭을 평균값으로 요약하여 정규성 검정을 시행하였다. 단, 이를 만족하지 않을 경우 중앙값으로 정규성 가정을 검정하였으며, 중앙값에도 정규성을 따르지 않을 경우 비모수적인 통계방법을 적용하였다.

성별에 따른 환자군과 대조군의 뇌파 코히런스 차이 분석

성별에 따른 환자군, 대조군에서의 뇌파 코히런스 차이를 알아보고자 나이라는 교란변수의 효과를 통제하기 위해 분산분석(analysis of covariance)을 사용하였다. 각 검정법에서 유의수준은 $\alpha = 0.05$ 를 기준으로 설정하였으며, 검정가설의 개수에 따른 다중검정법의 오류를 통제하기 위해 본페로니 수정(Bonferroni correction)을 추가적으로 시행하였다. 우측 및 좌측 반구내 코히런스값의 유의수준은 $0.05 / (28 \times 5) = 0.05 / 140$, 반구간 코히런스값의 유의수준은 $0.05 / (66 \times 5) = 0.05 / 330$ 으로 1중 오류를 조절하였다.

결 과

피험군의 임상적 특징

환자군과 대조군 그룹 간 성별에는 분포의 차이가 없는 것으로 나타났으며($p = 0.629$), 대조군의 중위연령(median age)은 36.25세, 양극성장애 환자군의 중위연령은 34.5

세로 그 차이가 유의하지는 않았다($p = 0.575$). 대조군에서 성별에 따른 중위연령은 남성이 35세, 여성이 37.5세로 유의한 나이 차이를 보이는 것으로 나타났다($p = 0.000$). 양극성장애 환자군에서 성별에 따른 중위연령은 남성이 32세, 여성이 37세로 유의한 나이 차이를 보이지 않았다($p = 0.183$). 양극성장애 환자 그룹에서 남성 환자군의 클로르프로마진 등가용량²⁶⁾의 중앙값(median)은 400 mg, 여성 환자군의 클로르프로마진 등가용량의 중앙값은 333 mg으로 성별에 따른 클로르프로마진 등가용량의 차이는 보이지 않았다($p = 0.536$). 또한, 남성 환자군의 로라제팜 등가용량의 중앙값은 1 mg, 여성 환자군의 로라제팜 등가용량의 중앙값은 1 mg으로 성별에 따른 로라제팜 등가용량의 차이는 보이지 않았다($p = 0.183$)(Table 1).

대조군과 양극성장애 환자군에서 성별에 따른 뇌파 코히런스 차이

대조군과 환자군에서 성별에 따른 우측 반구내 코히런스 차이

사후검정을 통과하지 못해 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이에 대조군 남성이 대조군 여성에 비해 우측 반구내 코히런스값이 큰 경우의 개수를 가지고 경향성을 파악하고자 하였다. 그 결과, 대조군 남성이 대조군 여성에 비해 우측 반구내 코히런스값이 큰 경우는 없으며, 대조군 여성이 대조군 남성에 비해 우측 반구내 코히런스값이 큰 경우는 델타 주파수에서 1개였다. 양극성장애 남성 환자가 양극성장애 여성 환자보다 코히런스값이 큰 경우는 델타 주파수에서 4개, 세타 주파수에서 2개, 알파 주파수에서 3개였다. 양극성장애 여성 환자가 양극성장애 남성 환자보다 코히런스값이 큰 경우는 델타 주파수에서 1개였다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study participants

	Controls (n = 46)			Bipolar disorder (n = 25)			Statistics (p-value)
	Male	Female	Statistics (p-value)	Male	Female	Statistics (p-value)	
Sex							$\chi^2 = 0.234 (0.629)$
Number	23	23		11	14		
Age							$Z = -0.560 (0.575)$
Median (yrs)	35	37.5	$Z = -3.531 (0.000)$	32	37	$Z = 1.371 (0.183)$	
IQR	15	21		11	8		
CPZ equivalent dose							
Median (mg)				400	333	$-0.637 (0.536)$	-
IQR				767	200		-
Lorazepam equivalent dose							
Median (mg)				1	1	$1.490 (0.183)$	-
IQR				0.0	0.5		-

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

코히런스값의 차이를 자세히 살펴보면 다음과 같다. 5개의 주파수별로 28개의 우측 반구내 코히런스들로 얻을 수 있는 총 140개 채널의 코히런스 중 대조군에서 남성이 우세한 경우는 없었으며, 양극성장애 환자군에서 남성이 우세한 경우는 6.43%(9/140) 정도인 것을 확인하였다(Fig. 1). 양극성장애 환자군에서 남성 우세성이 나타난 영역은 델타 주파수에서 C4O2, C4T6, P4O2, P4T6이었고, 세타 주파수에서는 Fp2O2, F4O2, 알파 주파수에서는 Fp2F4, Fp2F8, F4F8로 나타났다.

대조군과 환자군에서 성별에 따른 좌측 반구내 코히런스 차이

사후검정을 통과하지 못해 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이에 대조군 남성이 대조군 여성에 비해 좌측 반구내 코히런스값이 큰 경우의 개수를 가지고 경향성을 파악하고자 하였다. 그 결과, 대조군 남성이 대조군 여성에 비해 좌측 반구내 코히런스값이 큰 경우는 알파 주파수에서 1개였으며, 남성에 비해 여성이 큰 경우는 나타나지 않았다. 양극성장애 남성 환자가 양극성장애 여성 환자보다 코히런스값이 큰 경우는 델타 주파수에서 2개, 세타 주파수에서 6개, 베타 주파수에서 1개, 감마 주파수에서 1개였으며, 양극성장애

에 여성 환자가 양극성장애 남성 환자보다 코히런스값이 큰 경우는 세타 주파수에서 1개였다.

코히런스값의 차이를 자세히 살펴보면 다음과 같다. 5개의 주파수별로 28개의 좌측 반구내 코히런스들로 얻을 수 있는 총 140개 채널의 코히런스 중 대조군에서 남성이 우세한 경우는 0.71%(1/140) 정도, 양극성장애 환자군에서 남성이 우세한 경우는 7.14%(10/140) 정도인 것을 확인하였다(Fig. 2). 양극성장애 환자군에서 남성 우세성이 나타난 영역은 델타 주파수에서 C3O1, O1T3, 세타 주파수에서 Fp1O1, Fp1T5, F3O1, O1F7, O1T3, T3T5, 베타 주파수에서 C3T3, 감마 주파수에서 O1T3으로 나타났다.

대조군과 환자군에서 성별에 따른 반구간 코히런스 차이

사후검정을 통과하지 못해 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이에 대조군 여성이 대조군 남성에 비해 반구간 코히런스값이 큰 경우의 개수를 가지고 경향성을 파악하고자 하였다. 그 결과, 대조군 여성이 대조군 남성에 비해 반구간 코히런스값이 큰 경우는 감마 주파수에서 5개였으며, 남성이 여성에 비해 큰 경우는 베타 주파수에서 3개, 감

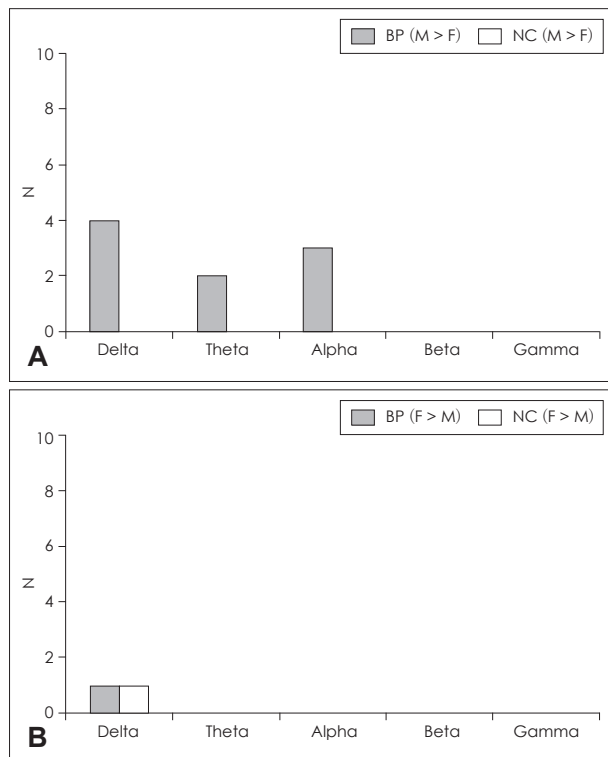


Fig. 1. Sex-related differences of right intrahemispheric coherences between controls and patients with bipolar disorder groups. A : Numbers of male dominant (M > F) right intrahemispheric coherences between control and patients with bipolar disorder groups. B : Numbers of female dominant (F > M) right intrahemispheric coherences between control and patients with bipolar disorder groups. N : number, BP : patients with bipolar disorder, NC : controls.

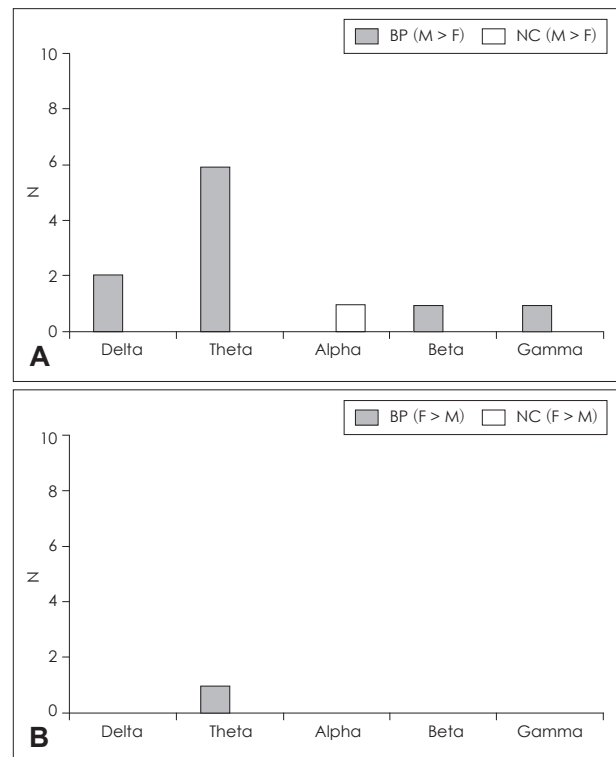


Fig. 2. Sex-related differences of left intrahemispheric coherences between control and patients with bipolar disorder groups. A : Numbers of male dominant left intrahemispheric coherences between control and patients with bipolar disorder groups. B : Numbers of female dominant left intrahemispheric coherences between control and patients with bipolar disorder groups. N : number, BP : patients with bipolar disorder, NC : controls.

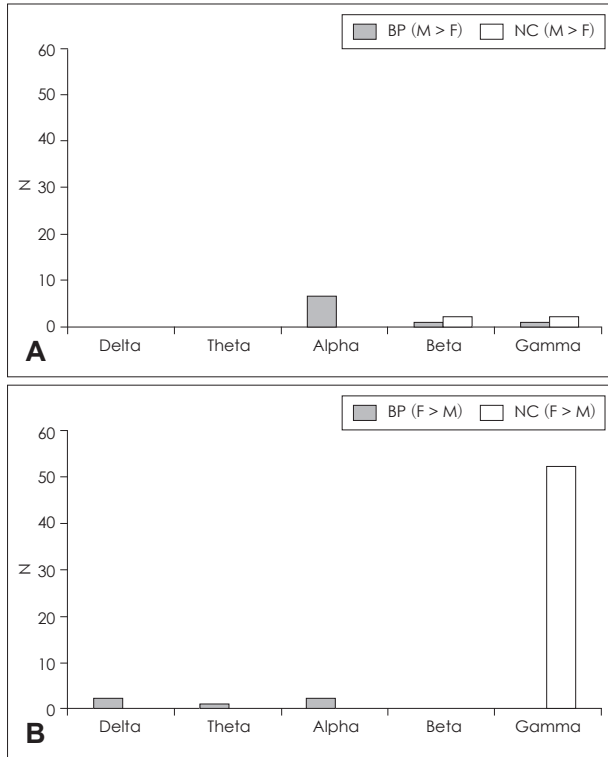


Fig. 3. Sex-related differences of interhemispheric coherences between controls and patients with bipolar disorder groups. A : Numbers of male dominant interhemispheric coherences between control and patients with bipolar disorder groups. B : Numbers of female dominant interhemispheric coherences between control and patients with bipolar disorder groups. N : number, BP : patients with bipolar disorder, NC : controls.

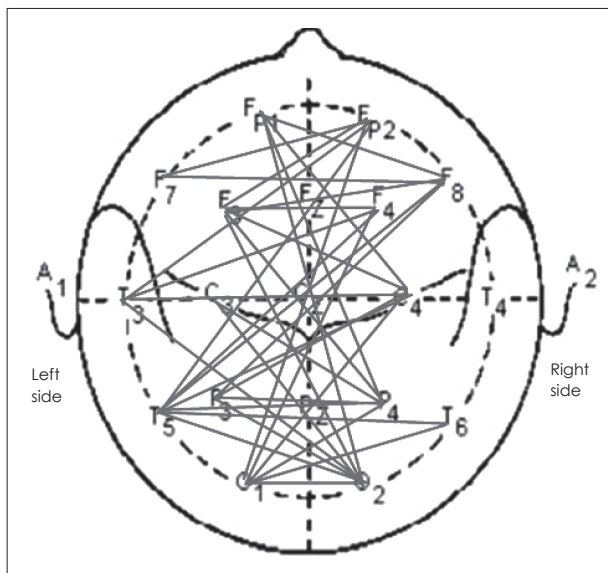


Fig. 4. Areas showing female dominance of interhemispheric coherences in controls at gamma bands compared with patients with Bipolar disorder. Real lines reveal the areas that female dominance of interhemispheric coherences in controls at gamma frequency bands.

마 주파수에서 3개였다. 양극성장애 여성 환자가 양극성장애 남성 환자보다 코히런스값이 큰 경우는 델타 주파수에서 3개, 세타 주파수에서 1개, 알파 주파수에서 3개였으며, 양극성장애 남성 환자가 양극성장애 여성 환자보다 코히런스값이 큰 경우는 알파 주파수에서 6개, 베타 주파수에서 1개, 감마 주파수에서 1개였다.

코히런스값의 차이를 자세히 살펴보면 다음과 같다. 5개의 주파수별로 66개의 반구간 코히런스들로 얻을 수 있는 총 330개 채널의 코히런스 중 대조군에서 여성이 우세한 경우는 16.06%(53/330), 양극성장애 환자군에서 여성이 우세한 경우는 2.12%(7/330) 정도인 것을 확인하였다(Fig. 3). 대조군에서 반구간 코히런스는 여성이 남성에게 비해 우세한 경우가 두드러지게 나타나는 여성 우세성이 확인되었으며, 양극성장애 환자군에서는 반구간 코히런스의 차이가 뚜렷하게 나타나지 않아 본 연구의 가설을 지지하였다(Fig. 4, Appendix).

고찰

본 연구에서는 양극성장애 환자군에서 뇌파 코히런스를 측정하여 성별에 따른 대뇌편측화의 특성을 조사하고 이를 통해 양극성장애의 병태생리에서 성차가 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 통계적으로 유의한 결과는 보이지 않았지만, 대조군 여성에게서 반구간 뇌파 코히런스 우세를 보였으며, 양극성장애 여성 환자에서는 약화된 것으로 나타났다.

양극성장애는 예측 가능하지 않은 재발을 동반한 만성질환²⁷⁾으로 평생 유병률(prevalence)은 조현병(schizophrenia)과 같은 정신장애와 비슷한 1% 정도로 알려져 있다.²⁸⁾ 우울증, 조증, 자살, 그리고 정신병적 기분장애는 1910년 이후 증가하고 있는 추세로²⁹⁾ 점차 정신질환에서의 중요성은 강조되고 있다. 정신질환의 유전 연구는 다양한 원인 인자들이 복합적으로 작용하여 연구에 어려움이 있다.³⁰⁾ 쌍생아 연구에서 일란성 쌍생아는 양극성장애와 관련하여 높은 일치도(75%)를 보여주었지만, 이란성 쌍생아에서는 낮은 일치도(10.5%)를 보였다.³¹⁾ 이는, 환경 등과 같은 매우 다양한 요인들이 관련되고 이들이 서로 복잡한 방식으로 질환의 발현에 영향을 주고 있다는 것을 의미한다.

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 이용한 양극성장애 환자의 뇌의 구조에 대한 연구에서 전전두엽(prefrontal area)의 회백질의 감소 및 편도체(amygdale)의 이상 소견이 관찰되었다는³²⁾ 보고가 있다. 최근 뇌영상 연구에서는 양극성장애를 단일 뇌영역의 이상이 아닌 다양한 영역들의 상호 관계의 이상으로 생각하고 있다.³³⁾

양극성장애 환자군에 대한 여러 연구에서 알파 주파수의

코히런스 감소를 보고하였으며, 베타 주파수의 코히런스 증가를 보고한 결과도 있다.³⁴⁾ 알파 주파수는 감각 및 인지 기능과 관련되어 있으며 이것의 감소는 양극성장애 환자의 인지 기능 감소와 연관되어 생각해 볼 수 있다.³⁵⁾ Ozerdem 등³⁶⁾은 양극성장애 환자에게 자극을 주고 측정한 뇌파 코히런스 연구에서 감마 주파수의 감소를 보고하였다. 또한, Oda 등³⁷⁾은 양극성장애는 gamma aminobutyric acid(GABA)의 활동 장애와 연관되는데, 이는 양극성장애 환자에서 auditory steady state responses(ASSR)의 감마 주파수 동기화(synchronization)의 결함으로 관찰된다고 보고하였다. 본 연구에서 양극성장애 환자의 감마 주파수가 감소된 결과와 일치하는 소견이라고 할 수 있다.

본 연구에서는 양극성장애 환자군과 대조군에서의 남녀 차이를 보기에 앞서 양극성장애 남성 환자군과 남성 대조군, 양극성장애 여성 환자군과 여성 대조군으로 나누어 성별에 따른 뇌파 코히런스 차이를 예비적으로 분석하였다. 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 결과에 대해 기술하지 않았지만, 양극성장애 남성 환자군에서는 대조군 남성과 비교하여 반구내 코히런스값의 증가가 관찰되었으며, 양극성장애 여성 환자군에서는 대조군 여성과 비교하여 반구간 코히런스값의 증가가 관찰되었다. 이는, 양극성장애 환자에서 뇌파의 코히런스값이 증가한다는 기존 연구와 일치한다.³⁴⁾ 더불어, 양극성장애 환자의 기능성 뇌영상 연구에서 편도(amygdala), 복측 선조체(ventral stratum), 시상(thalamus) 등의 영역에서 과활성 양상³⁸⁾을 보인다는 보고와도 관련되어 있다고 할 수 있다. 뇌파 코히런스값의 증가는 두 영역 간 동조화의 증가뿐만 아니라 병리적인 과활성과 관련되어 있을 가능성이 있다.

기존 연구에서 조현병 환자군의 뇌파의 코히런스 감소는 알파 주파수에서 뚜렷하게 관찰되었고,³⁹⁾ 이는 조현병 환자에서 각성 수준을 유지하기 위한 대뇌의 기능적 연결성에 문제가 있음을 의미하는 것으로 생각된다. 정신질환에 대한 정보 처리 기능 및 구조 연구에서 뇌의 특정 부위의 이상보다는 서로 다른 부위의 연결 이상으로 의견이 일치되고 있다.⁴⁰⁾⁴¹⁾ Jung 등²⁴⁾은 인지기능을 수행하기 위해서는 관련된 대뇌 영역 피질 간의 동조화 능력이 필요한데, 이러한 동조화 능력이 성별에 따른 차이를 보인다는 점을 강조하였다. Geschwind와 Galaburda¹⁹⁾는 대뇌의 비대칭성은 출생 전 테스토스테론의 농도에 따라 결정되는데, 스트레스 및 환경적 요인으로 인한 테스토스테론 작용의 이상으로 대뇌의 편측화가 감소한다고 하였다. 정상 성인에서 관찰되는 성별에 따른 대뇌 편측화의 차이가 조현병 환자군에서 약화로 나타나는 결과는 조현병의 발생에 있어 테스토스테론의 이상이 관련되어 있음을 시사한다고 볼 수 있다.²²⁾ Emil Kraepelin이 정신병을 조울

병(manic depressive psychosis)과 조기치매(dementia praecox)로 이분법적인 분류를 한 후 그 체계가 이어지고 있지만,⁴²⁾ 조현병과 양극성장애를 임상적으로 명확하게 구분하는 것은 어렵다. 두 질환군은 평생 유병률이 1%로 서로 비슷하며, 유전적 성향, 일란성 및 이란성 쌍생아에서 보이는 질환의 일치율이 비슷하다.⁴³⁾ 또한, 두 질환 모두 항정신병약물(antipsychotics)에 치료 반응이 좋다고 알려져있다.⁴⁴⁾

본 연구에서는 기존 연구의 대조군 데이터 자료를 사용하여 양극성장애와 대조군에서 성별에 따른 뇌파 코히런스 차이를 관찰하였다. 그 결과, 대조군 여성이 대조군 남성보다 반구간 뇌파 코히런스값이 크게 측정되는 여성 우세성이 관찰되었는데, 이는 발생 초기 성호르몬의 노출 차이에 의해 대뇌 편측화가 결정된다는 사전연구와 일치되는 것이다. 그러나, 반구내에서는 대조군 남성이 대조군 여성보다 뇌파 코히런스값이 크게 측정되는 결과가 나타나지 않아 기존 연구 결과에 부합되지 않았다. 이는, 양극성장애 환자에서 분석을 위해 사용한 시계열 데이터의 길이가 대조군과 비교하여 짧아 비교 분석을 위한 예폭의 구간이 줄어들었기 때문으로 생각하였다. 과거 Kim 등⁴⁵⁾의 연구에서는 좌측 반구내 코히런스값이 대조군, 양극성장애, 조현병 환자 순으로 증가됨을 보고했다. 선행 연구²⁴⁾인 조현병 환자와 대조군에서 성별에 따른 뇌파 코히런스 차이와 비교하여 본 연구에서는 의미있는 코히런스 차이의 데이터의 수가 적었다. 이는 정신질환에서 조현병이 양극성장애에 비하여 뇌의 구조 및 기능에 더 많은 이상소견을 보인다는 기존 연구⁴⁶⁾와 관련되어 있다고 생각한다. 그러나 지금 이에 대해 결론을 내린다는 것은 이 연구의 범위를 벗어나는 것으로 생각되며 향후 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 피험자의 수 부족으로 통계적으로 의미 있는 데이터를 얻기 위한 어려움이 있었다. 둘째, 잡음이 있는 경우를 엄격하게 제한하여 양극성장애 환자에서 분석에 사용할 수 있는 뇌파 데이터의 길이가 짧아 기존 대조군 환자의 자료와 비교하는 데 어려움이 있었다. 셋째, 양극성장애 환자군에서 복용하고 있는 기분안정제, 발병 시점, 재발 횟수 등의 각 환자군의 특성을 고려하지 못하였다. 리튬은 신경보호 효과로 인해 베타 주파수의 반응에 영향을 준다는 보고가 있다.¹⁶⁾ 넷째, 양극성장애 환자에서 뇌파 코히런스 측정을 임상적으로 적용하는 데 제한점이 있다. 조현병의 경우 감마 코히런스 이상이 조현병의 성향표시자(trait marker)가 될 수 있다⁴⁷⁾는 보고가 있으나 양극성장애의 경우에는 뇌파 코히런스를 이용한 유전연구나 성향표시자의 가능성을 찾아본 연구가 없는 것으로 알고 있다. 따라서, 향후 양극성장애 환자의 건강한 형제나 질병에 이환되지 않은 자식들을

대상으로 뇌파 코히런스의 특성을 분석하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수는 없었지만, 본 연구에서는 반구간 코히런스는 대조군의 경우 여성에서 우세한 경향성을 보이는 것으로 나타났으며, 양극성장애에 여성 환자군에서는 이런 경향성을 볼 수 없었다. 특히, 대조군 여성의 경우 감마 주파수에서 차이가 뚜렷하게 관찰되었는데, 이는 성별에 따른 뇌파연구에서 여성이 남성에 비해 델타, 베타 및 감마 주파수의 반응 증가를 보인다는 연구 결과와 일치하는 것으로 생각된다.⁴⁸⁾ 또한, 성별에 따른 대뇌 편측화의 차이는 양극성장애 환자군에서 대체로 감쇠되는 양상으로 관찰되었다. 이는, 성별에 따라 대뇌 편측화에 영향을 주는 요소에 차이가 있음을 의미할 수 있고, 이에겐 생애초기 성호르몬이 중요한 역할을 하였을 가능성을 제기한다. 향후 성별에 따른 뇌영상, 신경생리 등의 차이에 관한 후속 연구가 양극성장애 환자의 병태생리를 밝히는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

중심 단어: 성별 차이 · 양극성장애 · 뇌파 코히런스.

Acknowledgments

이 연구는 용인정신병원 부설 용인정신의학연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Tudor M, Tudor L, Tudor KL. [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. *Acta Med Croatica* 2005;59:307-313.
- 2) Bianki VL, Filippova EB. Sex Differences in Lateralization in the Animal Brain. 1st ed. Amsterdam: Harwood Academic Publishers;2000. p.1-18.
- 3) Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:123-143.
- 4) Davidson RJ, Schwartz GE, Pugash E, Bromfield E. Sex differences in patterns of EEG asymmetry. *Biol Psychol* 1976;4:119-138.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Langrová J, Kremláček J, Kuba M, Kubová Z, Szanyi J. Gender impact on electrophysiological activity of the brain. *Physiol Res* 2012; 61 Suppl 2:S119-S127.
- 8) Pollock VE, Schneider LS, Lyness SA. Reliability of topographic quantitative EEG amplitude in healthy late-middle-aged and elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:20-26.
- 9) Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Choi K, Jones KA, Wang K, et al. Theta power in the EEG of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:607-615.
- 10) Blackhart GC, Minnix JA, Kline JP. Can EEG asymmetry patterns

- predict future development of anxiety and depression? A preliminary study. *Biol Psychol* 2006;72:46-50.
- 11) Güven S, Kesebir S, Demirel RM, Bilici M, Erdem M, Çelik C, et al. Electroencephalography spectral power density in first-episode mania: a comparative study with subsequent remission period. *Arch Neuropsychiatr* 2015;52:194-197.
- 12) Sporns O, Tononi G, Edelman GM. Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Netw* 2000;13:909-922.
- 13) Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:595-620.
- 14) Small JG, Milstein V, Malloy FW, Klapper MH, Golay SJ, Medlock CE. Topographic EEG studies of mania. *Clin Electroencephalogr* 1998;29:59-66.
- 15) Degabriele R, Lagopoulos J. A review of EEG and ERP studies in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2009;21:58-66.
- 16) Ozerdem A, Güntekind B, Atagüne MI, Başar E. Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013;62:207-221.
- 17) Crow TJ, Chance SA, Priddle TH, Radua J, James AC. Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: an interpretation of meta-analyses of structural MRI. *Psychiatry Res* 2013;210:1232-1244.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Manning JT. Digit ratio : a pointer to fertility, behavior, and health. New Brunswick: Rutgers University Press;2002. p.24-40.
- 22) 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.
- 23) Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses* 2000;54: 855-857.
- 24) 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.
- 25) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder: DSM-IV-TR. 4th ed. text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000. p.462-473.
- 26) Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-667.
- 27) Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:241-251.
- 28) Murphy E, McMahon FJ. Pharmacogenetics of antidepressants, mood stabilizers, and antipsychotics in diverse human populations. *Discov Med* 2013;16:113-122.
- 29) Weissman MM, Wickramaratne P, Greenwald S, Hsu H, Ouellette R, Robins LN, et al. The changing rate of major depression. Cross-national comparisons. Cross-National Collaborative Group. *JAMA* 1992;268:3098-3105.
- 30) Juli G, Juli MR, Juli L. Involvement of genetic factors in bipolar disorders: current status. *Psychiatr Danub* 2012;24 Suppl 1:S112-S116.
- 31) Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins.

- Am J Psychiatry 2004;161:1814-1821.
- 32) **Monkul ES, Malhi GS, Soares JC.** Anatomical MRI abnormalities in bipolar disorder: do they exist and do they progress? *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:222-226.
 - 33) **Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al.** The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 2012;14:313-325.
 - 34) **Ozerdem A, Güntekin B, Tunca Z, Başar E.** Brain oscillatory responses in patients with bipolar disorder manic episode before and after valproate treatment. *Brain Res* 2008;1235:98-108.
 - 35) **Başar E, Güntekin B, Atagün I, Turp Gölbaşı B, Tülay E, Ozerdem A.** Brain's alpha activity is highly reduced in euthymic bipolar disorder patients. *Cogn Neurodyn* 2012;6:11-20.
 - 36) **Ozerdem A, Güntekin B, Saatçi E, Tunca Z, Başar E.** Disturbance in long distance gamma coherence in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:861-865.
 - 37) **Oda Y, Onitsuka T, Tsuchimoto R, Hirano S, Oribe N, Ueno T, et al.** Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. *PLoS One* 2012;7:e39955.
 - 38) **Townsend J, Altshuler LL.** Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord* 2012;14:326-339.
 - 39) **Merrin EL, Floyd TC.** Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1992;8:11-20.
 - 40) **Andreasen NC.** Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:106-112.
 - 41) **Weinberger DR, Berman KF, 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.
 - 42) **Wing JK, Agrawal N.** Concepts and classification of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science;2003. p.3-13.
 - 43) **Maier W, Zobel A, Wagner M.** Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:165-170.
 - 44) **Möller HJ.** Bipolar disorder and schizophrenia: distinct illnesses or a continuum? *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 6:23-27.
 - 45) **Kim YK, Shin JK, Park CW, Hong KS, Lee SY, Oh HS, et al.** The Differences of EEG Coherence between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Korean J Biol Psychiatry* 2005;12:123-135.
 - 46) **Kelsoe JR.** Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003;73:183-197.
 - 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) **Güntekin B, Başar E.** Brain oscillations are highly influenced by gender differences. *Int J Psychophysiol* 2007;65:294-299.

□ Appendix □

Supplementary Table 1. Sex-related differences of female dominance in interhemispheric coherences between controls and patients with bipolar disorder groups

Fr	IH	Controls						Bipolar disorder					
		Co	Tr	Male	SD or IQR	Female	SD or IQR	p-value	Tr	Male	SD or IQR	Female	SD or IQR
Gamma	F1/F4	Mean	0.265930435	0.121428136	0.300708696	0.251425	0.025944374	Mean	0.360809053	0.16044989	0.396764154	0.173394797	0.453084003
	F1/P4	Mean	0.144973913	0.05235	0.168995652	0.066559983	0.000334242	Mean	0.183069652	0.058623399	0.181602483	0.045087433	0.511277869
	F1/F8	Median	0.202817391	0.082	0.207369565	0.086084026	0.028781957	Mean	0.276364461	0.113395373	0.270891011	0.100712953	0.132167088
	F1/T6	Mean	0.118826087	0.03175	0.137121739	0.050166459	0.004721918	Mean	0.150063434	0.046907993	0.134723898	0.062902512	0.393081337
	F3/FP2	Mean	0.326304348	0.124139897	0.361534783	0.16744798	0.01388138	Mean	0.406531191	0.152637653	0.45060755	0.197774819	0.248712335
	F3/F4	Mean	0.284495652	0.122356913	0.3168	0.29745	0.009639676	Mean	0.361274409	0.166861672	0.414416113	0.189041675	0.454728811
	F3/C4	Mean	0.220273913	0.189125	0.266956522	0.119634864	0.029237708	Mean	0.262606203	0.103856058	0.307352423	0.128385964	0.262634859
	F3/P4	Mean	0.161356522	0.094275	0.199804348	0.14925	0.00157022	Mean	0.190620909	0.079190192	0.208074167	0.103690835	0.312375188
	F3/F8	Mean	0.198930435	0.096725	0.206526087	0.164425	0.027433813	Median	0.258895219	0.123697101	0.281976829	0.104267315	0.115732746
	F3/T6	Mean	0.127047826	0.0382	0.155382609	0.065373943	0.022135418	Mean	0.148794483	0.067530008	0.149791434	0.023834197	0.361937321
	C3/F4	Mean	0.219478261	0.134075	0.267982609	0.128538412	0.029806074	Mean	0.291488802	0.126891338	0.381638907	0.18345641	0.482363767
	C3/C4	Mean	0.238265217	0.136	0.300865217	0.121420818	0.023408435	Mean	0.307666952	0.118787651	0.365023057	0.138826461	0.329523845
	C3/P4	Mean	0.183278261	0.060875	0.238686957	0.093812028	0.001030161	Mean	0.241213807	0.106957681	0.260848285	0.097621815	0.285785909
	C3/O2	Median	0.12463913	0.032325	0.132630435	0.053568609	0.012260118	Mean	0.15953732	0.106443884	0.161410666	0.04682765	0.243941559
	C3/T6	Mean	0.13206087	0.038225	0.16486087	0.062751246	0.032972159	Mean	0.175028143	0.10324049	0.177017843	0.055724314	0.506894097
	P3/FP2	Mean	0.176313043	0.09675	0.224291304	0.143125	0.022374343	Mean	0.255482633	0.088553955	0.311208272	0.157075802	0.417160517
	P3/F4	Mean	0.178995652	0.07515	0.227456522	0.189025	0.006413995	Mean	0.252752509	0.127637133	0.3122264952	0.156439919	0.652532878
	P3/C4	Mean	0.214704348	0.0807	0.285913043	0.122735385	0.001278485	Mean	0.292467814	0.127068565	0.334157463	0.123541746	0.376180706
	P3/P4	Mean	0.190169565	0.069475	0.266186957	0.117779271	0.000310008	Median	0.256724654	0.117669879	0.273380352	0.101293945	0.453238468
	P3/O2	Mean	0.137134783	0.037575	0.166534783	0.10585	0.006562242	Mean	0.187364176	0.086516242	0.197403376	0.062000084	0.417601076
	P3/F8	Mean	0.143473913	0.041525	0.157291304	0.1024	0.012374294	Mean	0.205739141	0.085126659	0.22659272	0.088474901	0.317982415
	P3/T4	Mean	0.137604348	0.037475	0.159634783	0.09195	0.036931292	Mean	0.185997593	0.079674	0.164867756	0.0723335844	0.273519342
	P3/T6	Mean	0.143273913	0.039675	0.189334783	0.1013	0.016895265	Mean	0.193108212	0.102761464	0.19831885	0.072111297	0.504958307
	O1/FP2	Mean	0.120330435	0.03865	0.121547826	0.0452	0.013533237	Mean	0.145376681	0.042310489	0.16514693	0.053374195	0.525404714
	O1/F4	Mean	0.117973913	0.037475	0.131273913	0.04845	0.003996782	Mean	0.151257747	0.064338029	0.168213158	0.066256523	0.480201997
	O1/C4	Mean	0.12966087	0.04755	0.156873913	0.079175	0.009728373	Mean	0.190618211	0.087521172	0.19595663	0.084580266	0.190503716
	O1/P4	Mean	0.143804348	0.041575	0.179726087	0.100975	0.004134354	Mean	0.208851275	0.105628544	0.210020962	0.082199139	0.191780036

Supplementary Table 1. Sex-related differences of female dominance in interhemispheric coherences between controls and patients with bipolar disorder groups (continued)

Fr	IH	Co	Controls					Bipolar disorder					p-value
			Tr	Male	SD or IQR	Female	SD or IQR	Tr	Male	SD or IQR	Female	SD or IQR	
Gamma	O1/O2	Mean	0.167065217	0.063525	0.217782609	0.2287	0.00258624	Mean	0.251742945	0.147484479	0.242944487	0.09142189	0.226697001
	O1/F8	Mean	0.116947826	0.0383	0.119995652	0.049425	0.02538262	Mean	0.151612011	0.06390488	0.159385952	0.064957266	0.214519022
	O1/T4	Mean	0.119973913	0.02775	0.122178261	0.04565	0.044625415	Mean	0.158141615	0.088564672	0.145522053	0.099562031	0.312379806
	O1/T6	Mean	0.145795652	0.027575	0.179586957	0.123425	0.004933463	Mean	0.214526507	0.099110403	0.205436464	0.128000438	0.252590027
	FP2/F7	Mean	0.258313043	0.099409462	0.263191304	0.126750599	0.012787372	Mean	0.291061564	0.103463376	0.300375882	0.137458633	0.233966242
	FP2/T3	Mean	0.146413043	0.056	0.172121739	0.10845	5.56E-05	Mean	0.201073567	0.070027055	0.229615417	0.122974844	0.379438023
	FP2/T5	Mean	0.147908696	0.06705	0.183608696	0.117675	0.011786201	Mean	0.210400343	0.061596083	0.250563391	0.121248775	0.280915008
	F4/F7	Mean	0.219178261	0.126075	0.253	0.125144734	0.027758121	Mean	0.274561123	0.135028242	0.277387541	0.137077207	0.436469687
	F4/T3	Mean	0.153686957	0.0769	0.182695652	0.12815	0.000267528	Mean	0.206227903	0.101024636	0.231177446	0.170033493	0.496213056
	F4/T5	Mean	0.144617391	0.05935	0.191078261	0.119775	0.00264687	Mean	0.206905365	0.106732267	0.249084787	0.11570957	0.453628025
	C4/F7	Mean	0.174695652	0.11565	0.213447826	0.091909149	0.031921186	Mean	0.208235642	0.096263331	0.205222279	0.074207912	0.246297785
	C4/T3	Mean	0.160186957	0.053625	0.197934783	0.132775	0.000211789	Mean	0.216710307	0.111525059	0.225942161	0.114996521	0.458729187
	C4/T5	Mean	0.1691	0.073625	0.228052174	0.110637717	0.000500086	Mean	0.242176136	0.113291459	0.259583078	0.113005101	0.346984049
	P4/F7	Mean	0.150378261	0.0898	0.190456522	0.1208	0.009829621	Median	0.179297998	0.083151824	0.173317236	0.069426301	0.308873433
	P4/T3	Mean	0.152334783	0.042275	0.189513043	0.081110174	0.000324068	Mean	0.208277871	0.13933758	0.189203307	0.030741123	0.2911967
	P4/T5	Mean	0.160382609	0.041725	0.228613043	0.110987539	0.000259047	Median	0.226654557	0.115486681	0.240916221	0.087439973	0.394384624
	O2/T3	Mean	0.123565217	0.025825	0.137313043	0.067875	0.001909561	Mean	0.165985633	0.088544662	0.140782514	0.074230374	0.169577072
	O2/T5	Mean	0.141521739	0.046875	0.194913043	0.15665	0.000788967	Median	0.216832477	0.110255939	0.230757002	0.101690676	0.485227486
	F7/F8	Mean	0.17526087	0.08535	0.176721739	0.086125	0.027114756	Mean	0.227712374	0.092278264	0.210958403	0.068289976	0.036244787
	F7/T6	Mean	0.1285	0.030325	0.146165217	0.05375	0.023113462	Mean	0.145926304	0.051773515	0.128502314	0.030182836	0.1535579116
	T3/F8	Mean	0.130452174	0.02905	0.142208696	0.051575	0.000473567	Mean	0.176395007	0.077470016	0.183184343	0.099858562	0.132698268
	T3/T4	Mean	0.12186087	0.024475	0.139408696	0.038516324	0.002011199	Mean	0.165679045	0.099661201	0.142585036	0.029343863	0.206649522
	T3/T6	Mean	0.124504348	0.017425	0.155234783	0.0746	0.002898973	Mean	0.168538846	0.090121957	0.149799845	0.061786276	0.26011662
	T5/F8	Mean	0.131430435	0.035625	0.1473	0.07695	0.00637432	Mean	0.194602464	0.090989358	0.211334934	0.086955302	0.154168794
	T5/T4	Mean	0.126343478	0.04265	0.146273913	0.045703314	0.020015746	Mean	0.177863775	0.092209799	0.169608687	0.111852557	0.324479241
	T5/T6	Mean	0.136965217	0.021275	0.193182609	0.119725	0.001233866	Mean	0.203568154	0.103145738	0.205822022	0.169897304	0.491450575

IH Co : interhemispheric coherences, Fr : frequency, Tr : transformed values, SD : standard deviation, IQR : interquartile range