

تفاوت جنسی در حجم قشر پاره‌پوکامپال در افراد طبیعی و مبتلایان به بیماریهای نورودژنراتیو با استفاده از روشهای استریولوژیک و ماکروسکوپیک

حسین حفری M.D., Ph.D.، پرویز مهرآئین M.D.**

* گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* گروه نوروپاتولوژی دانشگاه موئخ آلمان

تاریخ وصول: مهر ماه ۸۲، تاریخ پذیرش: آذر ماه ۸۲

چکیده

هدف: هدف از این تحقیق بررسی تفاوت جنسی حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در مغز افراد طبیعی راست دست و بیماران راست دست مبتلا به آلزایمر و پارکینسون است.

مواد و روشها: این تحقیق روی ۷۲ نمونه اتوپسی مغز طبیعی (۳۸ مرد و ۳۴ زن)، ۱۱ مغز آلزایمری (۴ مرد و ۷ زن) و ۱۳ مغز پارکینسونی (۹ مرد و ۴ زن) انجام گرفت. در هر گروه مردان و زنان از نظر سنی با یکدیگر همسان بودند. نمونه‌ها در فرمالین ۴ درصد تثبیت شد. تنه مغزی از بالای تکتوم قطع و دو نیمکره توسط یک برش ساژیتال میانی از یکدیگر جدا شد. نیمکره راست هر مغز برای تشخیص نوروپاتولوژی و نیمکره چپ برای بررسی مورفومتریک استفاده شد. محاسبه حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ از روی تصاویر برشهای سریال ۵ میلی متری این نیمکره و براساس اصل کاوالیری و به کمک گرید نقطه‌ای صورت گرفت. نتایج به کمک آزمونهای آماری *t*-student و غیر پارامتری Mann-Whitney بررسی شد.

یافته‌ها: حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در مغز مردان طبیعی راست دست $4/95 \pm 1/47 \text{ cm}^3$ و در مغز زنان این گروه $4/01 \pm 1/05 \text{ cm}^3$ بود. حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در مغز زنان طبیعی نسبت به مردان ۱۸/۹۹ درصد کاهش داشت ($P = 0.003$). حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در مغز مردان راست دست آلزایمری $2/66 \pm 1/24 \text{ cm}^3$ و در مغز زنان این گروه $2/61 \pm 1/18 \text{ cm}^3$ بود. حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در مغز مردان راست دست پارکینسونی $4/08 \pm 0/95 \text{ cm}^3$ و در مغز زنان این گروه $3/95 \pm 0/90 \text{ cm}^3$ بود. اختلاف حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در هیچ یک از دو گروه بیماران آلزایمری و پارکینسونی بین دو جنس معنی دار نبود.

نتیجه‌گیری: حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در مردان طبیعی راست دست به طور معنی داری بیشتر از زنان این گروه است. از سوی دیگر؛ به نظر می‌رسد بیماریهای نورودژنراتیو، نظیر آلزایمر و پارکینسون، تفاوت جنسی طبیعی حجم قشر پاره‌پوکامپال را از بین می‌برند. این امر می‌تواند ناشی از آتروفی شدیدتر این ناحیه از قشر در مغز مردان مبتلا باشد.

واژه‌های کلیدی: تفاوت جنسی، قشر پاره‌پوکامپال، بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون

مقدمه

معمولاً توانایی‌های گفتاری بهتری دارند [۳ و ۴]. این تفاوت‌های شناختی بین دو جنس در تفاوت‌های فیزیولوژیک [۵-۷] و ساختاری [۸-۱۵] مغز نیز انعکاس می‌یابد.

گرچه بیش از صد سال است که بزرگتر بودن مغز مردان نسبت به زنان، حتی پس از اصلاح عامل اندازه بدن، مطرح شده است [۱۶-۱۸]، تحقیقات مورفومتریک و سیستماتیک

وجود تفاوت‌های جنسی در انجام وظایف شناختی، فیزیولوژی و ساختار مغز انسان امری تأیید شده است. محققان معتقدند مردان دارای مهارت‌های فکری بهتری در بعد درک فضایی و اطلاعات عددی هستند [۱ و ۲]، درحالی‌که زنان

آدرس مکاتبه: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، گروه علوم تشریح
 صندوق پستی ۳۸۷۵-۹۱۳۷۵ Email: drhaghair@yahoo.com

گروه اول از نمونه‌های اتوپسی مغز متعلق به افراد راست دستی بود که به علل غیر مغزی فوت کرده بودند و مغز آنان در آزمایشهای نوروپاتولوژی کاملاً طبیعی گزارش شده بود. این گروه شامل ۷۲ مغز طبیعی (۳۸ مرد و ۳۴ زن) بود که بین ۵۸ تا ۸۴ سال سن داشتند. مردان و زنان این گروه از نظر سنی با یکدیگر همسان بودند.

گروه دوم از نمونه‌های اتوپسی مربوط به افراد راست دستی بود که به بیماری آلزایمر مبتلا بودند و تشخیص این بیماری در آزمایشهای نوروپاتولوژی نیز تأیید شده بود. این گروه شامل ۱۱ مغز آلزایمری (۴ مرد و ۷ زن) بود که بین ۶۰ تا ۸۱ سال سن داشتند. مردان و زنان این گروه نیز از نظر سنی با یکدیگر همسان بودند.

گروه سوم از نمونه‌های اتوپسی مغز متعلق به افراد راست دستی بود که به بیماری پارکینسون مبتلا بودند. تشخیص این بیماری در آزمایشهای نوروپاتولوژی نیز تأیید شده بود. این گروه شامل ۱۳ مغز پارکینسونی (۹ مرد و ۴ زن) بود که بین ۶۳ تا ۸۱ سال سن داشتند. مردان و زنان این گروه نیز از نظر سنی با یکدیگر یکسان بودند.

این مغزها حداکثر ظرف مدت ۲۴ ساعت پس از مرگ از درون جمجمه خارج و پس از توزین توسط نخعی که از زیر شریان بازیلار عبور داده شده بود، درون ظرف محتوی ۵-۴ لیتر فرمالین ۴ درصد به صورت معلق نگهداری شدند [۲۳]. حداقل زمان تثبیت^۱ چهار هفته بود. مغزها تا زمانی در محلول فرمالین نگهداری می‌شدند که از بازگشت تورم ابتدایی ناشی از تثبیت اطمینان حاصل می‌شد، یعنی زمانی که وزن مغز تثبیت شده معادل وزن تازه آن می‌شد [۲۴].

پس از کامل شدن تثبیت، مغزها برای بررسی‌های پاتولوژیک و مورفومتریک آماده شدند. ابتدا تنه مغزی از بالای تکتوم قطع و سپس دو نیمکره توسط یک برش سائیتال میانی از هم جدا شد. نیمکره راست هر مغز برای تشخیص نوروپاتولوژیک و نیمکره چپ برای بررسی مورفومتریک مورد استفاده قرار گرفت. لپتومننز نیمکره چپ برداشته شد و از سطوح فوقانی - خارجی و داخلی این نیمکره همراه با خط کش

معدودی روی تعداد مناسبی از نمونه‌های اتوپسی صورت پذیرفته و بنابراین هنوز برخی از پرسشهای اساسی در مورد تفاوت جنسی در ساختار مغز انسان بدون پاسخ باقی مانده است [۱۹]. آیا تفاوت‌های جنسی در اندازه مغز ناشی از تفاوت‌های موضعی است یا پدیده‌ای عمومی محسوب می‌شود؟ آیا ترکیب و نسبت ماده سفید و خاکستری در دو جنس مشابه است؟ آیا حجم قشر لوبهای مختلف مغز در دو جنس تفاوت دارد؟ آیا آناتومی سطحی مغز، مانند مساحت قشر یا تعداد و عمق شیارها، در دو جنس یکسان است؟

مطالعات گذشته ما برای یافتن پاسخ برخی از این پرسشها نشان می‌دهد که علیرغم بیشتر بودن حجم نیمکره چپ در مغز مردان، نسبت حجم ماده خاکستری به حجم کل این نیمکره بین دو جنس مشابه است [۲۰]. از سوی دیگر؛ با وجود تفاوت جنسی واضح در حجم قشر لوب پیشانی، حجم قشر شکنج پیش مرکزی به عنوان یکی از زیر ساختهای اصلی قشر لوب پیشانی بین دو جنس یکسان است [۲۱ و ۲۲]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که حتی بزرگتر بودن قشر یک لوب مغز در مردان الزاماً به معنی بزرگتر بودن تمام زیر ساختهای قشر آن لوب نیست. به علاوه ما دریافتیم که تفاوت‌های جنسی موجود در حجم قشر لوبهای مختلف مغز در جریان بیماریهای نورودژنراتیوی همچون آلزایمر و پارکینسون، از بین می‌رود [۲۱].

در این مطالعه وجود تفاوت جنسی در حجم قشر پاراهیبوکامپال، به عنوان یکی از زیر ساختهای اصلی قشر لوب گیجگاهی و یکی از مناطق مهم قشر لیمبیک، در نیمکره چپ مغز افراد طبیعی راست دست و بیماران راست دست مبتلا به آلزایمر و پارکینسون با روش بدون تورش (Unbiased) استریولوژیک روی نمونه‌های اتوپسی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روشها

این تحقیق یک مطالعه توصیفی و مقطعی است که روی سه گروه از نمونه‌های اتوپسی مغز انسان انجام شده است. نمونه‌های مغز مورد بررسی از دپارتمان نوروپاتولوژی دانشگاه مونیخ (آلمان) به دست آمد.

کش مقیاس عکسبرداری شد. یک‌گرید نقطه‌ای به صورت کاملاً تصادفی روی هر تصویر قرار گرفت و تعداد نقاطی که در هر برش با سطح مقطع قشر پاره‌هیپوکامپال برخورد داشت، شمارش شد (P_i). با دانستن مساحت هر نقطه از گرید ($a(p)$)، ضخامت برشها (t) و بزرگ‌نمایی تصویر (با توجه به خط‌کش مقیاس)، حجم قشر پاره‌هیپوکامپال محاسبه شد.

کفایت ضخامت برشها و فواصل نقاط‌گرید (تعداد نقاط در واحد سطح) توسط محاسبه ضریب خط (CE) با استفاده از فرمول Gundersen, Jensen تأیید شد [۲۶]. مناسب بودن و کارایی برشهای ۵ میلی‌متری مغز قبلاً در تحقیقات Weis و همکاران نیز به اثبات رسیده بود [۲۷ و ۲۸].

داده‌های تحقیق در نهایت با استفاده از برنامه آماری SPSS بررسی و میانگین، واریانس و انحراف معیار در مورد حجم قشر پاره‌هیپوکامپال محاسبه شد. برای تعیین معنی‌دار بودن اختلاف بین دو جنس از آزمون t -student و آزمون غیر پارامتری Mann-Whitney کمک گرفته شد [۲۹].

یافته‌ها

یافته‌های تحقیق حاضر در جدول ۱ ارائه شده است. چنانچه P Value کمتر از ۰/۰۵ باشد، اختلاف حجم قشر پاره‌هیپوکامپال چپ بین مردان و زنان معنی‌دار تفسیر می‌شود.

جدول ۱. حجم قشر پاره‌هیپوکامپال چپ در دو جنس در گروه‌های طبیعی و مبتلایان به آلزایمر و پارکینسون بر حسب cm^3

گروه	حجم قشر پاره‌هیپوکامپال مردان	حجم قشر پاره‌هیپوکامپال زنان	درصد کاهش حجم در زنان نسبت به مردان	P value
طبیعی	$4/95 \pm 1/27$	$4/01 \pm 1/05$	۱۸/۹۹	۰/۰۰۳
آلزایمری	$2/66 \pm 1/24$	$2/61 \pm 1/18$	۱/۸۸	۰/۹۵
پارکینسونی	$4/08 \pm 0/95$	$3/95 \pm 0/90$	۳/۱۹	۰/۸۳

بحث

همان‌طور که از جدول ۱ می‌توان دریافت، در گروه افراد طبیعی حجم قشر پاره‌هیپوکامپال چپ در مغز مردان راست

مقیاس عکسبرداری شد. سپس نیمکره چپ توسط ماکروتوم به صورت سریال و موازی در سطح کروئال با ضخامت ۵ میلی‌متر برش داده شد. هر یک از برشها شماره‌گذاری و همراه با خط‌کش مقیاس عکسبرداری شد. سپس تمام برشهای یک نیمکره کنار هم چیده و مجدداً از سطوح فوقانی - خارجی و داخلی آن تصویر برداری شد.

در تحقیق حاضر قشر پاره‌هیپوکامپال شامل موارد زیر در نظر گرفته شد:

۱ - قشر شکنج پاره‌هیپوکامپال^۱، که بین شیار کولترال و شیار هیپوکامپال واقع شده است و ۲ - قشر شکنج آمبینس^۲ و یا قشر شکنج سمی لوناریس^۳ (در صورت وجود روی برش کروئال مغز). از سوی دیگر، مرز بین قشر خاکستری و ماده سفید زیرین در برشها به وضوح قابل مشاهده بود.

برای تعیین حجم قشر پاره‌هیپوکامپال از اصل کاوالیری^۴ استفاده شد. براساس اصل کاوالیری حجم یک ساختار را می‌توان در مجموعه‌ای از برشهای موازی آن ساختار که با فاصله مساوی (t) از یکدیگر تهیه می‌شوند، محاسبه کرد. با تعیین مجموع مساحت برشهای آن ساختار و ضرب آن در ضخامت برشها، حجم ساختار به دست می‌آید. فرمول نهایی اصل کاوالیری عبارت است از:

$$V = t \cdot \sum A_i$$

(شمارش برش = i ، مساحت برش = A_i ، ضخامت برشها = t ، حجم ساختار = V)

برای محاسبه مساحت هر یک از برشهای ساختار مورد نظر در روش استریولوژی از شمارش نقطه‌ای استفاده می‌شود. فرمول محاسبه حجم براساس روش شمارش نقطه‌ای به صورت زیر در می‌آید [۲۵]:

$$V = t \cdot \sum P_i \cdot a(p)$$

که در آن P_i تعداد نقاطی است که با سطح مقطع ساختار مورد نظر در برش i برخورد می‌کند و $a(p)$ مساحت مربوط به هر نقطه روی گرید نقطه‌ای است.

در این تحقیق برای تعیین حجم قشر پاره‌هیپوکامپال، برش کروئال اول به صورت کاملاً تصادفی از درون قطب پیشانی عبور کرد. سپس نیمکره به صورت سریال با ضخامت ۵ میلی‌متر و موازی با برش اول برش داده شد. از برشها همراه با خط

1- Parahippocampal

2- Ambiens gyrus

3- Semitunaris gyrus

4- Cavalieri

دست ۱۸/۹۹ درصد بیشتر از زنان راست دست است (P=0.003).

در تحقیقات گذشته ما، اختلاف حجم خاکستری نیمکره چپ بین دو جنس در گروه افراد طبیعی ۱۱/۵۰ درصد [۲۰] و اختلاف حجم قشر لوب گیجگاهی چپ نیز بین دو جنس در همین گروه ۱۲/۱۱ درصد بوده است [۲۱]. همان طور که مشاهده می‌شود اختلاف حجم ماده خاکستری نیمکره چپ (۱۱/۵۰ درصد) و اختلاف حجم قشر لوب گیجگاهی چپ (۱۲/۱۱ درصد) به هم نزدیک است ولی حجم قشر پاراهیبوکامپال چپ به عنوان یکی از زیر ساختهای اصلی قشر لوب گیجگاهی چپ اختلاف بارزتری (۱۸/۹۹ درصد) را بین دو جنس نشان می‌دهد.

از سوی دیگر؛ نویسندگان در مطالعات قبلی خود دریافته‌اند که علیرغم وجود تفاوت جنسی بارز در حجم قشر لوب پیشانی چپ [۲۱]، حجم قشر شکنج پیش مرکزی چپ، که از زیر ساختهای اصلی قشر لوب پیشانی چپ است، تفاوت جنسی معنی داری را در افراد طبیعی راست دست نشان نمی‌دهد [۲۲]. از مطالب فوق می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که اولاً بیشتر بودن حجم قشر یک لوب مغز در مردان الزاماً به معنی بیشتر بودن حجم قشر تک تک زیر ساختهای آن لوب نیست؛ ثانیاً در بعضی موارد بزرگتر بودن حجم قشر برخی از زیر ساختهای یک لوب مغز در مردان به مراتب بیشتر از اختلاف حجم قشر کل آن لوب در بین دو جنس است. به عبارت دیگر؛ می‌توان گفت از آن جا که حجم برخی از زیر ساختهای قشر یک لوب مغز تفاوت جنسی معنی داری را نشان نمی‌دهند، برای آن که حجم کل قشر آن لوب در مغز مردان بیشتر باشد، زیر ساختهای دیگر قشر آن لوب مغز تفاوت جنسی بسیار بارزتری را نشان می‌دهند. در نهایت براساس یافته‌های ما می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که تفاوت‌های جنسی در حجم قشر نیمکره چپ مغز، یک پدیده موضعی است نه یک پدیده عمومی.

با وجود جستجوی فراوان، تنها دو مطالعه که به کمک MRI^۱ تفاوت جنسی حجم قشر پاراهیبوکامپال را مورد بررسی قرار داده بودند، یافت شد و هیچ بررسی ماکروسکوپی (روی نمونه‌های اتوپسی) در مورد تفاوت جنسی حجم قشر

پاراهیبوکامپال به دست نیامد.

Good و همکاران [۳۰] در مطالعه خود به کمک MRI دریافتند که حجم قشر پاراهیبوکامپال چپ در زنان بیشتر از مردان است؛ برعکس Raz و همکاران [۳۱] به کمک MRI تفاوت معنی داری را در حجم قشر پاراهیبوکامپال بین دو جنس مشاهده نکردند.

همان طور که مشاهده می‌شود نتایج دو تحقیق فوق روی تفاوت جنسی حجم قشر پاراهیبوکامپال به کمک MRI، نه تنها با نتایج تحقیق حاضر بلکه با یکدیگر نیز مشابهت ندارد. Good و همکاران [۳۰] و Raz و همکاران [۳۱]، هر دو، به کمک MRI و با استفاده از روشهای سنتی محاسبه حجم از روی تصاویر دو بعدی، حجم قشر پاراهیبوکامپال را محاسبه کرده‌اند؛ در حالی که تحقیق حاضر بر روی تصاویر نمونه‌های اتوپسی مغز و با استفاده از روشهای بدون تورش استریولوژیک به محاسبه حجم قشر پاراهیبوکامپال پرداخته است. وجود تفاوت در تصاویر MRI و تصاویر نمونه‌های اتوپسی و نیز تفاوت در نحوه محاسبات حجمی از روی تصاویر دو بعدی می‌تواند علت اختلاف نتایج دو تحقیق مذکور با نتایج پژوهش حاضر باشد. در مورد علت اختلاف بین نتایج تحقیق Good و همکاران [۳۰] و Raz و همکاران [۳۱]، با توجه به اطلاعات موجود، نمی‌توان اظهار نظری کرد.

همان طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، تفاوت جنسی حجم قشر پاراهیبوکامپال چپ در جریان بیماریهای آلزایمر و پارکینسون از بسین می‌رود. به عبارت دیگر، حجم قشر پاراهیبوکامپال چپ در زنان و مردان مبتلا به آلزایمر و پارکینسون مشابه است. شاید علت از بین رفتن تفاوت جنسی حجم قشر پاراهیبوکامپال چپ آتروفی شدیدتر این ناحیه از قشر در مغز مردان باشد.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که کاهش حجم (آتروفی) قشر پاراهیبوکامپال یکی از ثابت‌ترین یافته‌ها در تصاویر MRI بیماران آلزایمری است [۳۲ و ۳۳]، ولی تاکنون مطالعه‌ای تفاوت جنسی حجم قشر پاراهیبوکامپال را نزد بیماران آلزایمری بررسی نکرده است. با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان

1- Magnetic Resonance Imaging

تفاوتها و شباهتها را مد نظر داشته باشند. به نظر می‌رسد از بین رفتن تفاوت جنسی حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در جریان بیماریهای آلزایمر و پارکینسون، ناشی از آتروفی شدیدتر این ناحیه از قشر در مردان مبتلا باشد.

برای تعیین تفاوت‌های جنسی در سایر نواحی قشر مغز در افراد طبیعی و در جریان بیماریها باید مطالعات بیشتری صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از راهنمایی‌های پروفسور S. Weis در انجام این تحقیق سپاسگزاری می‌نمایند. همچنین از پرسنل دپارتمان نوروپاتولوژی دانشگاه مونیخ آلمان، به خصوص آقای H. Lettenbauer برای کمک در تهیه نمونه‌ها و عکسبرداری از آنها قدردانی می‌گردد. همچنین از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بابت اعطای فرصت مطالعاتی به نویسنده اول مقاله سپاسگزاری می‌شود.

گفت، هر چند زنان و مردان، هر دو، در جریان بیماری آلزایمر دچار کاهش حجم قشر پاره‌پوکامپال می‌شوند، ولی این کاهش حجم در مردان شدیدتر است و بنابراین تفاوت جنسی حجم قشر پاره‌پوکامپال که در حالت طبیعی وجود دارد در این بیماری دیده نمی‌شود.

از سوی دیگر؛ هیچ مطالعه‌ای که به بررسی تفاوت جنسی حجم قشر پاره‌پوکامپال نزد بیماران پارکینسونی پرداخته باشد، یافت نشد. بدین ترتیب شاید بتوان تحقیق حاضر را نخستین گام در راه تعیین تفاوت جنسی حجم قشر پاره‌پوکامپال در مبتلایان به این دو بیماری نورودژنراتیو (آلزایمر و پارکینسون) دانست.

به طور کلی می‌توان چنین نتیجه گرفت که حجم قشر پاره‌پوکامپال چپ در مردان بیشتر از زنان است. این تفاوت جنسی در بیماران مبتلا به آلزایمر و پارکینسون مشاهده نمی‌شود. هر چند اهمیت عملکردی این تفاوتها و شباهتها نیاز به پژوهشهای بیشتری دارد، ولی دانشمندان باید در هر حال هنگام مطالعات مورفولوژیک خود روی افراد سالم و بیمار، این

References

1. Benbow CP, Stanley JC. Sex differences in mathematical ability: Fact or artifact? *Science*. 1980; 210: 1262-1264
2. Holden C. Is "gender gap" narrowing? *Science*. 1991; 253: 959-960
3. Bakan P, Putnam W. Right- left discrimination and brain lateralization. *Sex differences*. *Arch Neurol*. 1974; 30: 334-335
4. Gladue BA, Beatty WW, Larson J, Staton RD. Sexual orientation and spatial ability in men and women. *Psychobiology*. 1990; 18: 101-108
5. Duke PM, Litt IF, Gross RT. Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics*. 1980; 66(6): 918-920
6. Gur Rc, Mozley LH, Mozley PD, Resnick SM, Krap JC, Alavi A, Arnold SE, Gur RE. Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science*. 1995; 267: 528-531
7. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarsk P, Fludbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*. 1995; 373: 607-609
8. Ho KC, Roessmann U, Straumfjord JV, Monroe G. Analysis of brain weight. I. Adult brain weight in relation to sex, age, and race. *Arch Pathol Lab Med*. 1980; 104: 635-639
9. Witelson SF, Kigar DL. Anatomical development of the corpus callosum in humans: a review with reference to sex and cognition. In: *Brain Lateralization in Children: Developmental Implication*, Molfese DL, Segalowitz SJ (eds). The Guilford Press, New York, 1988, pp 35-57
10. Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. *Brain*. 1989; 112: 799-835
11. Witelson SF. Neuronal sexual mosaicism: Sexual differentiation of the human temporo-parietal region for functional asymmetry. *Psychoneuroendocrinology*. 1991; 16: 131-153

12. Cowell PE, Turetsky BI, Gur RC, Grossman RI, Shatsel DL, Gur RE. Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobes. *J Neurosci*. 1994; 14: 4748-4755
13. Kulynych JJ, Vldar K, Jones DW, Weinberger DR. Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface- rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale. *Cereb Cortex*. 1994; 4: 107-118
14. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien Ay, Peng L, Lee S, Pearlson GD. Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 1995; 61: 126-135
15. Murphy DGM, Decarli CD, Mcintosh AR, Daly E, Szczepanik J, Schapiro MB, Rapoport SI, Horwitz B. Sex differences in human brain morphometry: A quantitative in vivo magnetic resonance imaging study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiat*. 1996; 53: 585-594
16. Pfister H. Das Hirngewicht im Kindesalter. *Arch Kinderheilk*. 1897; 23: 164-192
17. Kretschmann HJ, Schleicher A, Wingert F, Zilles K, Loblich HJ. Human brain growth in the 19th and 20th century. *J Neurol Sci*. 1979; 2/3(40): 169-188
18. Swaab DF, Hofman MA. Sexual differentiation of the human brain: A historical perspective. *Prog Brain Res*. 1984; 61: 361-374
19. Nopoulos P, Flaum M, O'Leary D, Andreasen NC. Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*. 2000; 98(1): 1-13
۲۰. حقیر حسین، مهرآئین پرویز. تفاوت جنسی وزن مغز انسان و حجم ماده خاکستری و سفید آن در افراد طبیعی و مبتلایان به نوروذئراسیون با استفاده از روشهای استریولوژیک و ماکروسکوپییک. *مجله علوم تشریح ایران*. ۱۳۸۲؛ سال اول (شماره ۲): صفحات ۲۹-۲۱
۲۱. حقیر حسین، مهرآئین پرویز. تفاوت جنسی حجم قشر لوبهای مختلف مغز انسان در افراد طبیعی و مبتلایان به نوروذئراسیون - با استفاده از روشهای استریولوژیک و ماکروسکوپییک. *مجله علوم تشریح ایران*. ۱۳۸۲؛ سال اول (شماره ۳)، صفحات ۸-۲
۲۲. حقیر حسین، مهرآئین پرویز. تفاوت جنسی در حجم قشر شکنج پیش مرکزی مغز انسان در افراد طبیعی و مبتلایان به بیماریهای
- آلزایمر و پارکینسون با استفاده از روشهای استریولوژیک و ماکروسکوپییک. *مجله علوم تشریح ایران*. ۱۳۸۲؛ سال اول (شماره ۴): صفحات ۳۴-۲۹
۲۳. حقیر حسین، صادقی یوسف. روش بهبود یافته تشریح رشته‌های عصبی. *مجله علوم تشریح ایران*. ۱۳۸۱؛ سال اول (شماره ۱): صفحات ۱۶-۱
24. Bauchot R. Les modification du poids encephalique au cours de la fixation. *J Hirnforschung*. 1967; 9: 253-283
25. Thune JJ, Pakkenberg B. Stereological studies of the schizophrenic brain. *Brain Res Rev*. 2000; 31: 200-204
26. Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and it's prediction. *J Microsc*. 1987; 147: 229-263
27. Weis S. Morphometry and magnetic resonance imaging (MRI) of human brain in normal controls and Down's syndrome. *Anat Rec*. 1991; 231: 593-598
28. Weis S, Weber G, Neuhold A, Rett A. Down syndrome: MR quantification of brain structures and mparison with normal control subjects. *Am J Neuroradiol*. 1991; 12: 1207-1211
۲۹. داوسون - ساندرز بت، تراب رابرت جی. آمار پزشکی، پایه - بالینی، ترجمه سرافراز علی اکبر، غفارزادگان کامران، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ۱۳۷۶، صفحات ۳۷۱-۲۰۳
30. Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Hensen RN, Friston KJ, Frackowiak RS. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brain. *Neuroimage*. 2001; 14(3): 685-700
31. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, Mc Quain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*. 1997; 7(3): 268-282
32. de Leon MJ, Golomb J, George AE, Convit A, Tarshish CY, Mc Rae T, De Santi S, Smith G, Ferris SH, Noz M. The radiologic prediction of Alzhemier disease: the atrophic hippocampal formation. *Am J Neuroradiol*. 1993; 14(4): 897-906
33. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Yc, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997; 49(3): 786-794