

تفاوت جنسی در حجم نیمکره‌ها و بطنهای جانبی مغز در مبتلایان به اسکیزوفرنی به کمک تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI)

حسین حقیر M.D., Ph.D.*، محمدرضا سرکلزائی M.D.**

* گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ وصول: خرداد ماه ۸۳، تاریخ پذیرش: تیر ماه ۸۳

چکیده

هدف: تعیین الگوی تفاوت جنسی حجم نیمکره‌ها و بطنهای جانبی مغز در مبتلایان به اسکیزوفرنی به کمک تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI: Magnetic Resonance Imaging) و مقایسه آن با الگوی تفاوت جنسی طبیعی در مغز افراد سالم.

مواد و روشها: این تحقیق بر روی ۲۹ فرد سالم و داوطلب (۲۱ مرد و ۸ زن) و ۲۹ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی (۲۱ مرد و ۸ زن) پس از معاینه دقیق روانپزشکی براساس معیارهای تشخیصی DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual Mental disorder) صورت گرفت. محدوده سنی مردان و زنان در هر دو گروه مشابه بود. تمامی افراد توسط یک دستگاه MRI با کوانتوم ۱/۵ تسلا در مقطع کروئال به صورت سریال با ضخامت ۱/۵ میلی متر تحت MRI قرار گرفتند. سپس با استفاده از اصل کاوالیری، حجم کل مغز، هر یک از نیمکره‌ها و بطنهای جانبی و نیز نسبتهای حجم بطن جانبی به مغز (VBR_G: Ventricular-Brain Ratios) محاسبه شد. سپس اختلاف شاخص‌ها بین دو جنس در هر گروه جداگانه به کمک آزمون‌های t-Student و غیر پارامتری Mann - Whitney ارزیابی شد.

یافته‌ها: حجم کل مغز و هر یک از دو نیمکره آن در زنان سالم به طور معنی‌داری کمتر از مردان سالم است ($p < 0.005$). حجم بطن راست در زنان کمتر از مردان است ($p < 0.05$). مجموع حجم هر دو بطن جانبی نیز در زنان تمایلی به کمتر بودن نسبت مردان دارد ($0.05 < p < 0.1$). ولی حجم بطن چپ در گروه افراد سالم بین دو جنس مشابه است. در مبتلایان به اسکیزوفرنی حجم کل مغز و نیمکره‌های مغزی در زنان کمتر از مردان است ($p < 0.005$), اما حجم بطن جانبی راست، چپ و نیز مجموع حجم هر دو بطن جانبی تفاوت جنسی معنی‌داری ندارد. نسبتهای حجم بطن به مغز (VBR_G) در گروه افراد سالم بین دو جنس مشابه است ولی در بیماران اسکیزوفرنی، نسبت حجم بطن جانبی چپ به حجم نیمکره چپ (VBR_L) و نیز نسبت حجم هر دو بطن جانبی به حجم کل مغز (VBR_W)، در زنان به طور معنی‌داری بیشتر از مردان است.

نتیجه‌گیری: در جریان اسکیزوفرنی، حجم بطنهای جانبی، به ویژه بطن چپ، در زنان بزرگتر از مردان است. به عبارت دیگر؛ از آنجاکه نسبت حجم بطن چپ به نیمکره چپ (VBR_L) و نسبت حجم هر دو بطن به کل مغز (VBR_W) در زنان مبتلا بیشتر از مردان است، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که آتروفی درونی بافت مغزی در اسکیزوفرنی در زنان، به ویژه در نیمکره چپ، شدیدتر از مردان است.

کلیدواژه‌ها: اسکیزوفرنی، تفاوت جنسی، MRI، حجم نیمکره‌ها، حجم بطنهای جانبی

مقدمه

مقالات متعددی بزرگتر بودن نیمکره‌های مغز مردان سالم را نسبت به زنان سالم تأیید کرده‌اند [۵-۱۱]. برخی از محققان همچنین به بزرگتر بودن بخش‌هایی از بطنهای جانبی در جنین‌ها و نوزادان پسر نسبت به دختران هم سن اشاره کرده‌اند [۸-۶]، ولی در بالغین گزارشی در مورد تفاوت جنسی در حجم

از کشف بزرگتر بودن مغز مردان نسبت به زنان، حتی پس از اصلاح عامل اندازه بدن، بیش از صد سال می‌گذرد [۳-۱].

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

بطنهای جانبی یافت نشد.

تفاوت‌های بین مغز مردان و زنان، تحت عنوان دایمورفسم جنسی، نه تنها در بعد ساختاری [۵-۱ و ۹]، بلکه در بعد فیزیولوژیک [۱۲-۱۰] و شناختی [۱۶-۱۳] نیز گزارش شده است. با این حال، هنوز پرسش‌های بدون جوابی در این زمینه وجود دارد که محققان به دنبال یافتن پاسخ آن‌ها هستند [۵ و ۱۷-۱۹]. از جمله این پرسش‌ها، تغییر الگوی طبیعی تفاوت جنسی مغز در جریان بیماریهای سیستم عصبی مرکزی است [۹ و ۱۷-۱۹]. نویسندگان دریافته‌اند که تفاوت جنسی طبیعی مغز در جریان بیماریهای نورودژنراتیو کاهش یافته یا از بین می‌رود [۹ و ۱۷-۱۹]. هر چند برخی از محققان به برهم خوردن آسیمتری طبیعی نیمکره‌های مغزی در جریان اسکیزوفرنی و تفاوت جنسی در این تغییر الگوی آسیمتری طبیعی اشاره کرده‌اند و برخی نیز به برهم خوردن الگوهای تفاوت جنسی طبیعی در حجم قشر مغز و ماده سفید آن در بیماران اسکیزوفرنی معتقدند [۲۴-۲۰]، مطالعه‌ای که تفاوت جنسی حجم نیمکره‌ها و بطنهای جانبی مغز را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بررسی کرده باشد، یافت نشد.

از آن جا که بزرگی بطنهای جانبی در اسکیزوفرنی ثابت‌ترین یافته پاتولوژیک مغز در این بیماری است [۲۵ و ۲۶] و از سوی دیگر برخی از محققان به کمتر بودن حجم نیمکره‌های مغزی و افزایش نسبتهای حجم بطن جانبی به مغز (VBRs) در بیماران اسکیزوفرنی اشاره کرده‌اند [۲۷]، در تحقیق حاضر الگوی تفاوت جنسی حجم نیمکره‌های مغزی، بطنهای جانبی و نسبتهای حجم بطن جانبی به مغز (VBRs) در بیماران اسکیزوفرنی به کمک MRI و روشهای استریولوژیک تعیین و با الگوی تفاوت جنسی طبیعی در مغز افراد سالم مقایسه شد.

مواد و روشها

این تحقیق یک مطالعه توصیفی و مقطعی است. ۲۹ فرد سالم و داوطلب (۲۱ مرد و ۸ زن) پس از معاینه دقیق و تأیید سلامتی عصبی - روانی به عنوان گروه افراد طبیعی انتخاب شدند. محدوده سنی مردان این گروه ۵۹-۱۷ سال ($36/24 \pm 11/58$ سال) و محدوده سنی زنان ۶۵-۲۱ سال ($37/25 \pm 14/41$ سال) بود.

گروه دوم شامل ۲۹ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی (۲۱ مرد و ۸

زن) از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه یا بستری شدگان در بیمارستان‌های روانپزشکی ایران و رازی (تهران) بودند. این افراد پس از معاینه دقیق توسط دو روانپزشک مجرب و تأیید تشخیص اسکیزوفرنی براساس معیارهای تشخیصی DSM-IV [۲۸] در مطالعه دخالت داده شدند. افراد مبتلا به سایر بیماریهای روانی یا عصبی، از جمله صرع و عقب ماندگی ذهنی، معتادان به مواد مخدر و کسانی که سابقه ترومای جمجمه داشتند از این تحقیق حذف شدند. همه بیماران اسکیزوفرنی مورد مطالعه تحت درمان با داروهای نورولپتیک بودند. محدوده سنی مردان بیمار ۵۵-۱۷ سال ($10/73 \pm 35/48$ سال) و محدوده سنی زنان بیمار ۷۰-۲۰ سال ($16/09 \pm 38/88$ سال) بود.

تمامی افراد گروه طبیعی و اسکیزوفرنی توسط یک دستگاه MRI مدل Symphony mastro class با گرادیان کوانتوم و اسکنر ۱/۵ تسلا، ساخت کارخانه زیمنس آلمان، که در مرکز تصویر برداری پزشکی کوروش (تهران) قرار دارد، با پارامترهای زیر تحت MRI قرار گرفتند:

MRI از نوع سه بعدی (3-dimensioal)، مجموعه‌های کورونال کامل، ضخامت برش ۱/۵mm، بدون فاصله بین برشها، $TI=1100ms$ ، $TE=3/93ms$ ، $TR=1920ms$ ، اندازه ماتریکس 256×179 ، $FOV=240 \times 240mm$ ، زمان اسکن ۵ دقیقه و ۴۰ ثانیه بود.

اطلاعات تصاویر به صورت مستقیم از کامپیوتر سیستم تصویر برداری MRI روی CD منتقل شد. CD حاوی تصاویر MRI در مقطع کورونال هر فرد، در یک دستگاه کامپیوتر شخصی (PC) مدل IBM، پنتیوم ۴ (۲۰۰۰)، توسط نرم‌افزار Osiris باز شد. سپس با استفاده از روش کاوالیری (Cavalieri) [۲۹] و به کمک یک گرید نقطه‌ای، به صورت دستی و تحت محیط فتوشاپ، مساحت مربوط به سطح مقطع کل مغز، نیمکره‌ها و بطنهای جانبی در هر تصویر محاسبه شد. با ضرب مجموع مساحت‌های به دست آمده از برش‌های کورونال موازی و متوالی یک ساختار در ضخامت برشها، و در نظر گرفتن بزرگنمایی تصویر، حجم آن ساختار محاسبه شد. روش استریولوژیک مورد استفاده، دقیق‌ترین روش بدون سوگیری در محاسبات سه بعدی از روی تصاویر دو بعدی است [۳۰]. در این تحقیق علاوه بر حجم نیمکره‌ها و بطنهای جانبی از نسبتهای

حجم بطن جانبی به مغز (VBR_G)، که شاخص بسیار دقیقی برای آتروفی نیمکره هاست، نیز استفاده شد.

میانگین، واریانس و انحراف معیار شاخص‌ها محاسبه و سپس تفاوت‌های جنسی حجم نیمکره‌ها و بطنهای جانبی مغز به صورت جداگانه در گروه افراد طبیعی و بیماران اسکیزوفرنی با استفاده از آزمون t-student و آزمون غیر پارامتری Mann-Whitney ارزیابی شد.

یافته‌ها

حجم نیمکره‌های راست و چپ، حجم کل مغز (حجم

نیمکره‌ها به علاوه حجم تنه مغزی و مخچه)، حجم بطنهای جانبی راست و چپ و نیز نسبت حجم کل بطنهای جانبی به کل مغز (VBR_W)، نسبت حجم بطن راست به نیمکره راست (VBR_R) و نسبت حجم بطن چپ به نیمکره چپ (VBR_L) در مغز مردان و زنان سالم (جدول ۱) و مردان و زنان مبتلا به اسکیزوفرنی (جدول ۲) مشاهده شد. تفاوت درصدی حجم‌های مربوطه در مغز زنان نسبت به مردان و نیز p value مورد هر یک از شاخص‌ها محاسبه شد. p value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار و ۰/۱ < p < ۰/۰۵ تحت عنوان تمایل به معنی‌دار بودن تفسیر می‌شود.

جدول ۱: مقایسه اطلاعات حجمی نیمکره‌ها و بطنهای جانبی مغز بین مردان و زنان سالم

شاخص (واحد)	مردان (N=۲۱)	زنان (N=۸)	درصد اختلاف در زنان نسبت به مردان	p value
حجم نیمکره راست (cm ³)	۵۹۵/۷۷±۵۲/۹۴	۵۱۰/۱۸±۵۷/۱۷	-۱۴/۳۷	۰/۰۰۱
حجم نیمکره چپ (cm ³)	۵۹۱/۶۵±۵۳/۲۵	۵۱۲/۱۹±۵۸/۶۴	-۱۳/۴۳	۰/۰۰۲
حجم کل مغز (cm ³)	۱۳۶۹/۱۱±۱۱۴/۹۶	۱۱۸۳/۸۷±۱۳۱/۵۹	-۱۳/۵۳	۰/۰۰۱
حجم بطن راست (mm ³)	۷۵۶۸/۸۵±۲۶۲۴/۳۹	۵۱۵۸/۰۹±۱۳۸۱/۲۸	-۱۳/۸۵	۰/۰۲
حجم بطن چپ (mm ³)	۸۹۱۹/۱۸±۴۵۵۱/۳۸	۶۲۲۰/۸۸±۱۵۷۰/۶۶	-۳۰/۲۵	۰/۱۲
حجم هر دو بطن جانبی (mm ³)	۱۶۴۸۸/۰۳±۶۹۶۵/۴۴	۱۱۳۷۸/۹۷±۲۸۵۷/۸۱	-۳۰/۹۹	۰/۰۶
VBR _(R)	۱/۲۵۶×۱۰ ^{-۲} ±۳/۶۴۹×۱۰ ^{-۳}	۱/۰۲۰×۱۰ ^{-۲} ±۳/۰۳۶×۱۰ ^{-۳}	-۱۸/۷۹	۰/۱۲
VBR _(L)	۱/۴۷۳×۱۰ ^{-۲} ±۶/۳۳۲×۱۰ ^{-۳}	۱/۲۳۳×۱۰ ^{-۲} ±۳/۷۳۲×۱۰ ^{-۳}	-۱۶/۲۹	۰/۳۳
VBR _(W)	۱/۱۸۴×۱۰ ^{-۲} ±۴/۱۶۲×۱۰ ^{-۳}	۹/۷۲۲×۱۰ ^{-۳} ±۲/۸۳۱×۱۰ ^{-۳}	-۱۷/۸۹	۰/۲۰

جدول ۲: مقایسه اطلاعات حجمی نیمکره‌ها و بطنهای جانبی مغز بین مردان و زنان مبتلا به اسکیزوفرنی

شاخص (واحد)	مردان (N=۲۱)	زنان (N=۸)	درصد اختلاف در زنان نسبت به مردان	p value
حجم نیمکره راست (cm ³)	۵۷۱/۵۰±۶۳/۸۳	۴۹۱/۶۴±۴۱/۴۳	-۱۳/۹۷	۰/۰۰۳
حجم نیمکره چپ (cm ³)	۵۶۷/۹۶±۶۰/۱۷	۴۸۶/۰۷±۴۵/۲۱	-۱۴/۴۲	۰/۰۰۲
حجم کل مغز (cm ³)	۱۳۱۳/۶۴±۱۲۹/۶۱	۱۱۲۸/۷۷±۹۱/۷۲	-۱۴/۰۷	۰/۰۰۱
حجم بطن راست (mm ³)	۸۷۰۸/۳۹±۳۶۵۴/۹۵	۹۳۳۰/۸۱±۳۱۴۰/۸۲	۷/۱۵	۰/۶۸
حجم بطن چپ (mm ³)	۱۰۰۲۳/۷۲±۳۴۷۷/۲۴	۱۱۹۴۴/۷۳±۳۶۶۲/۳۵	۱۹/۱۶	۰/۲۰
حجم هر دو بطن جانبی (mm ³)	۱۸۷۳۲/۱۱±۶۶۰۱/۱۳	۲۱۲۷۵/۵۵±۶۶۶۱/۹۴	۱۳/۵۸	۰/۳۶
VBR _(R)	۱/۵۱۷×۱۰ ^{-۲} ±۵/۷۶۲×۱۰ ^{-۳}	۱/۹۱۰×۱۰ ^{-۲} ±۶/۷۹۰×۱۰ ^{-۳}	۲۵/۹۱	۰/۱۳
VBR _(L)	۱/۷۵۷×۱۰ ^{-۲} ±۵/۲۷۱×۱۰ ^{-۳}	۲/۴۶۹×۱۰ ^{-۲} ±۸/۰۰۸×۱۰ ^{-۳}	۴۰/۵۲	۰/۰۰۹
VBR _(W)	۱/۴۱۵×۱۰ ^{-۲} ±۴/۳۵۲×۱۰ ^{-۳}	۱/۸۹۷×۱۰ ^{-۲} ±۶/۴۰۳×۱۰ ^{-۳}	۳۴/۰۶	۰/۰۳

بمث

همانطور که از جدول ۱ استنباط می‌شود، حجم کل مغز و هر یک از دو نیمکره آن در زنان سالم به طور معنی‌داری کمتر از مردان سالم است ($p < 0.005$). حجم بطن راست نیز در زنان سالم کاهش معنی‌داری نسبت به مردان سالم دارد ($p < 0.05$)، اما حجم بطن چپ هرچند در زنان کمتر است ولی این اختلاف در حد معنی‌دار آماری نیست ($p > 0.1$). مجموع حجم بطنهای جانبی راست و چپ در زنان تمایلی به کمتر بودن نسبت به مردان دارد ($0.05 < p < 0.1$). نسبتهای حجم بطن به مغز (VBR_g) در گروه افراد سالم بین دو جنس مشابه است.

مطالعات متعددی به کوچکتی بودن مغز و نیمکره‌های مغزی زنان نسبت به مردان اشاره کرده‌اند [۵ و ۹-۱۱]، ولی این امر به معنی کوچکتی بودن تمامی زیر ساخت‌های مغز زنان نیست. به عبارت دیگر، هرچند کل مغز یا یک نیمکره مغزی در زنان کوچکتر از مردان است ولی حجم برخی از مناطق مغز، مانند حجم قشر شکنج پیش مرکزی، تفاوت معنی‌داری بین دو جنس ندارد [۱۸]. با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان گفت، در بین حجم‌های بطن جانبی تنها حجم بطن راست، همانند حجم نیمکره‌های مغز، در زنان کمتر از مردان است. هرچند، مطالعاتی وجود دارد که معتقدند حداقل بخشهایی از بطن جانبی در جنین‌ها و نوزادان پسر بزرگتر از دختران هم سن است [۸-۶] ولی در مورد افراد بالغ مطالعات فقط به بیشتر بودن حجم CSF در مردان نسبت به زنان اشاره کرده‌اند [۱۳].

نگاهی به جدول ۲، که در آن اطلاعات حجمی نیمکره‌ها و بطنهای جانبی مغز بین زنان و مردان مبتلا به اسکیزوفرنی مقایسه شده است، الگوی تفاوت جنسی متفاوتی را نشان می‌دهد. در مبتلایان به اسکیزوفرنی، هرچند حجم نیمکره‌های مغزی و همچنین حجم کل مغز، همانند افراد سالم، در زنان کمتر از مردان است ($p < 0.005$)، اما حجم بطن جانبی راست، چپ و نیز مجموع حجم هر دو بطن جانبی تفاوت جنسی معنی‌داری ندارد. از سوی دیگر، نسبت حجم بطن جانبی چپ به حجم نیمکره چپ (VBR_L) و نیز نسبت حجم هر دو بطن جانبی به حجم کل مغز (VBR_w)، که نشانه بسیار حساسی از آتروفی درونی مغز هستند، در زنان مبتلا به طور معنی‌داری بیشتر از

مردان مبتلا است. این بدان معناست که در جریان بیماری اسکیزوفرنی، بزرگی حجم بطنهای جانبی، به ویژه بطن جانبی چپ، در زنان شدیدتر از مردان بوده است و در نتیجه آتروفی بافت مغزی زنان مبتلا به اسکیزوفرنی نسبت به مردان، بویژه در نیمکره چپ، شدت بیشتری دارد.

هرچند مطالعاتی وجود دارد که معتقدند آسیمتری طبیعی نیمکره‌های مغزی در جریان اسکیزوفرنی کاهش یافته یا معکوس می‌شود و این کاهش یا معکوس شدن آسیمتری نیمکره‌ها در بین دو جنس متفاوت است و نیز برخی معتقدند که الگوهای تفاوت جنسی طبیعی در حجم قشر مغز و ماده سفید آن در اسکیزوفرنی به هم می‌خورد [۲۴-۲۰]؛ ولی مطالعاتی که در آن تفاوت جنسی حجم بطنهای جانبی و نسبتهای حجم بطن به مغز (VBR_g) در مبتلایان به اسکیزوفرنی بررسی شده باشد، یافت نشد.

اگر مقایسه‌ای بین الگوی تفاوت جنسی طبیعی با الگوهای تفاوت جنسی در بیماریهای نورودژنراتیو (آلزایمر و پارکینسون) و اسکیزوفرنی صورت گیرد، می‌توان چنین نتیجه گرفت که در بیماریهای نورودژنراتیو (آلزایمر و پارکینسون) شدت آتروفی بافت مغزی در مردان بیشتر است [۱۹] و [۱۷-۱۹]، اما در اسکیزوفرنی آتروفی مغز در زنان شدیدتر است. مطالعات بعدی می‌تواند به تغییر الگوی آسیمتری طبیعی نیمکره‌ها در اسکیزوفرنی و نقش جنس و راست دست یا چپ دست بودن بیماران در این تغییرات معطوف شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از ریاست، پزشکان و پرسنل محترم بیمارستان‌های روانپزشکی ایران و رازی (تهران)، به ویژه آقای دکتر مهرداد افتخار و آقای دکتر ضیاء قائم مقام فراهانی، بابت کمک در جمع‌آوری و معاینه بیماران اعلام می‌دارند.

همچنین از کمک‌های بی‌دریغ مدیریت محترم مرکز تصویربرداری پزشکی کوروش (تهران)، جناب آقای دکتر جلال جلال شکوهی و جناب آقای دکتر داریوش اعتمادی، و پرسنل این مرکز برای انجام مراحل تصویربرداری به کمک MRI از

که حمایت مالی این تحقیق را به عهده داشته‌اند، قدردانی می‌شود.

بیماران و افراد گروه سالم صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.
در خاتمه از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

References

1. Pfister H. Das Hirngewicht im Kindealter. Arch Kinderheik 1897; 23: 164-92.
2. Kretschmann HJ, Schleicher A, Wingert F, Zilles K, Loblich HJ. Human brain growth in the 19 th and 20 th century. J Neurol Sci 1979; 2/3(40): 169-88.
3. Swaab DF, Hofman MA. Sexual differentiation of the human brain: A historical perspective. Prog Brain Res 1984; 61: 361-74.
4. Schultz DM, Giordano DA, Schultz DH. Weights of organs of fetuses and infants. Arch Pathol 1962; 74: 80-6.
5. 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.
6. Kramer RL, Yaron Y, Johnston MP, Evans MI, Treadwell MC, Wolfe HM. Differences in measurements of the atria of the lateral ventricle: does gender matter? Fetal Diagn Ther 1997; 12(5): 304-5.
7. Perry RN, Bowman ED, Murton LJ, Roy RN, de Crespigny LC. Ventricular size in newborn infants. J Ultrasound Med 1985; 4(9): 475-7.
8. Nadel AS, Benacerraf BR. Lateral Ventricular atrium: Larger in male than female fetuses. Int J Gynaecol Obstet 1995; 51(2): 123-6.
9. حقیر حسین، مهرآئین پرویز. تفاوت جنسی وزن مغز انسان و حجم ماده خاکستری و سفید آن در افراد طبیعی و مبتلایان به نورودژنراسیون با استفاده از روشهای استریولوژیک و ماکروسکوپی. مجله علوم تشریح ایران. ۱۳۸۲؛ سال اول، شماره ۲: صفحات ۹-۲۱.
10. Duke PM, Litt IF, Gross RT. Adolescents' self - assessment of sexual maturation. Pediatrics 1980; 66(6): 918-20.
11. 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: 528-231.
12. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarsk P, Flubright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L. Sex differences in the functional organization of the brain for language. Nature 1995; 373: 607-9.
13. Benbow CP, Stanley JC. Sex differences in mathematical ability: Fact or artifact? Science 1980; 210: 1262-4.
14. Holden C. IS "gender gap" narrowing? Science 1991; 253: 929-60.
15. Bakan P, Putnam W. Right - left discrimination and brain lateralization: sex differences. Arch Neurol 1974; 30: 334-5.
16. Gladue BA, Beatty WW, Larson J, Staton RD. Sexual orientation and spatial ability in men and women. Psychobiol 1990; 18: 101-8.
۱۷. حقیر حسین، مهرآئین پرویز. تفاوت جنسی حجم قشر لویهای مختلف مغز انسان در افراد طبیعی و مبتلایان به نورودژنراسیون با استفاده از روشهای استریولوژیک و ماکروسکوپی. مجله علوم تشریح ایران. ۱۳۸۲؛ سال اول، شماره ۳: صفحات ۵۳-۴۷.
۱۸. حقیر حسین، مهرآئین پرویز. تفاوت جنسی حجم قشر شکنج پیش مرکزی در افراد طبیعی و مبتلایان به بیماریهای آلزایمر و پارکینسون با استفاده از روشهای استریولوژیک و ماکروسکوپی. مجله علوم تشریح ایران. ۱۳۸۲؛ سال اول، شماره ۴: صفحات ۳۴-۲۹.
۱۹. حقیر حسین، مهرآئین پرویز. تفاوت جنسی در شاخصهای آناتومی سطحی قشر جزیره در مغز افراد طبیعی، یک مطالعه استریولوژیک و ماکروسکوپی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان. ۱۳۸۲؛ سال یازدهم، شماره ۴۴: صفحات ۱۴-۹.
20. Guerguerian R, Lewine RRJ. Brain torque and sex differences in shchizophrenia. Schiz Res 1998; 30: 175-81.
21. Highley JR, De Lisi LE, Roberts N, Webb JA, Relja M, Crow TJ. Sex - dependent effects on schizophrenia: an MRI study of gyral folding, and cortical and white matter volume. Psychiatry Res 2003; 124(11): 11-3.
22. Collinson SL, Mackay CE, James AC, Quedstedt DJ, Phillips T, Robert N, Crow TJ. Brain volume, asymmetry and intellectual impairment in relation to sex in early - onset schizophrenia. Br J Psychiatry 2003; 183: 114-20.
23. Narr K, Thompson P, Sharma T, Moussai J, Zoumalan C, Royman J, Toga A. Three- dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in shizophrenia: gender effects. Am J

- Psychiatry 2001; 158(2): 244-55.
24. Goldstein JM, Seidman LJ, O'Brein LM, Horton NJ, Kennedy DN, Makris N, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT. Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiatry 2002; 59(2): 154-64.
 25. Shenton ME, Dickey CC, Frunin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schiz Res 2001; 49: 1-52.
 26. Shenton RC, Weinberger DR. X- ray computerized tomography studies in schizophrenia: a review and synthesis. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (Eds.). Handbook of schizophrenia: The Neuropathology of schizophrenia, Vol. I. New York, Elsevier Science Publishers 1986: 207-25.
 27. Ward KE, Frideman L, Wise A, Schulz SC. Meta analysis of brain and cranial size in schizophrenia. Schiz Res 1996; 22: 197-213.
 28. Sadock B, Sadock V. Comprehensive textbook of Psychiatry. 7th ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins 2000: 1097-105.
 29. Howard CV, Reed MG. Unbiased Stereology: Three Dimensional Measurement in Microscopy. Oxford, BIOS Scientific Publishers Limited. 1998; 39-58.
 30. Sheline YI, Black KJ, Lin Dy, Christensen GE, Gado MH, Brunnsden BS, Vannier MW. Stereological MRI Volumetry of the frontal lobe. Psychiatry Res 1996; 67(3): 203-14.
 31. Luders E, Steinmetz H, Jancke L. Brain size and gray matter volume in the healthy human brain. Neuroreport 2002; 13(17): 2371-74.