

Imágenes por Resonancia Magnética del cerebro prenatal

Magnetic Resonance imaging of prenatal brain

Fecha de recepción: 1 de octubre de 2004

Fecha de aceptación: 30 de noviembre de 2004

Resumen

Las malformaciones congénitas del encéfalo son numerosas, así como los trastornos generalizados del desarrollo, con una variedad de síntomas psiquiátricos y neurológicos. La ecografía es la técnica de elección para el examen de rutina del cerebro fetal, pero sus hallazgos son inespecíficos y tiene varias limitaciones técnicas. Este trabajo se basa en una nueva técnica de Resonancia Magnética, que permite visualizar el cerebro fetal intraútero desde las 17 semanas de gestación. Es un método inocuo, de rápida aplicación, realizable en la mayoría de los equipos de Resonancia Magnética. Esta indicada cuando hay sospechas de lesión malformativa o destructiva cerebral.

La Resonancia Magnética permite visualizar detalladamente los cambios morfológicos que tienen lugar durante el desarrollo cerebral prenatal, como el desarrollo de surcos y cisuras, la laminación cortical, la mielinización, la formación ventricular y de los espacios subaracnoideos y el desarrollo de la capacidad de gliosis.

Para poder detectar anomalías neurológicas en prematuros y nonatos, es importante conocer la neuroanatomía normal en las diferentes etapas. La importancia de detectar precozmente estas alteraciones implica, por ejemplo, un eventual tratamiento neuroquirúrgico prenatal.

Con respecto a la patología psiquiátrica infantil, hay abundantes reportes en la literatura acerca de hallazgos en las neuroimágenes en una serie de enfermedades y en trastornos generalizados del desarrollo. Dado lo reciente del desarrollo de esta técnica, aún no se describen hallazgos en las RM intraútero compatibles con alguno de estos trastornos. Poder hacer un diagnóstico lo más precoz posible, *in vivo*, de estas alteraciones, tendría implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas sumamente importantes.

Palabras clave

Resonancia Magnética cerebral prenatal, malformaciones del neurodesarrollo, diagnóstico prenatal, cerebro fetal.

Abstract

Brain congenital malformations are numerous, as well as the generalized developmental disorders, and they have a variety of psychiatric and neurological symptoms. Although echography is the adequate technique for routine examination of the fetal brain, the obtained results are unspecific and it has technical limitations. The present work is based on a new Magnetic Resonance technique, which enables to visualize the intrauterus fetal brain since gestational week 17. This method is innocuous, quick, and may be performed with most of Magnetic Resonance equipments. It is indicated when there is a suspicion of a brain malformation or a destructive injury of the brain.

Magnetic Resonance enables to visualize detailed morphological changes that happen during prenatal brain development, as the development of sulcus, cortical lamination, myelination, ventricular and subarachnoidal spaces formation and gliosis development.

It is important to know the normal neuroanatomy of the different stages of development in order to detect neurological disorders in premature and non-born babies. The early detection of these alterations may decide a neurosurgical prenatal treatment.

*In relation with children psychiatric pathology, there are many reports in the literature about neuroimaging findings in a series of diseases and developmental generalized disorders. As the technique was recently developed, intrauterus Magnetic Resonance findings compatible with these disorders were not described yet. If a precocious diagnosis of these alterations is performed *in vivo*, it will have important consequences in the diagnosis, prognosis and therapeutic.*

Key words

Prenatal brain Magnetic Resonance, neurodevelopment malformations, prenatal diagnosis, fetal brain.

Dra. Mariana Bendersky

III Cátedra de Anatomía Normal, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Servicio de Neurología, Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Fundación FEMIEN, Buenos Aires, Argentina.

Carlos Rugilo

Fundación FEMIEN. Buenos Aires, Argentina.

Puede consultar otros artículos publicados por el autor en la revista psicofarmacología en www.sciens.com.ar

Introducción

El cerebro madura según un esquema organizado, que se correlaciona con las diferentes funciones que un recién nacido o un niño pueden realizar a lo largo de su desarrollo. Las nuevas técnicas de neuroimágenes permiten algo que no era posible o estaba muy limitado hasta ahora: estudiar la maduración cerebral *in vivo*.

Por otra parte, las malformaciones congénitas del encéfalo son numerosas: se han descrito más de 2.000 malformaciones cerebrales congénitas diferentes, así como una serie de trastornos generalizados del desarrollo, con una variedad de síntomas psiquiátricos y neurológicos. Un tercio de todas las anomalías embriológicas principales afectan al Sistema Nervioso Central (SNC) (1, 2).

Un gran número de malformaciones puede diagnosticarse durante el período prenatal por medio de la ecografía, la técnica de elección para el examen de rutina del cerebro fetal, durante todo el embarazo, por su capacidad de obtener imágenes en tiempo real a bajo costo. Sin embargo, los hallazgos ecográficos suelen ser en general inespecíficos. El pronóstico en muchos casos depende no tanto de la anomalía detectada por la ecografía, sino de malformaciones asociadas del SNC que escapan a la detección por medio del ultrasonido. Por ejemplo, una ventriculomegalia aislada tiene mucho mejor pronóstico que aquellas que acompañan a otras malformaciones del SNC. La incidencia de ventriculomegalia "aislada" por ecografía es del 84%, mientras que en Resonancia Magnética (RM) la cifra baja hasta el 42% (3, 4, 5). La ecografía cuenta, además, con otras limitaciones, tales como la obesidad materna, la presencia de oligoamnios, entre otras, que disminuyen aún más su relativamente baja sensibilidad. Desde hace unos años se ha comenzado a desarrollar en algunos laboratorios de imágenes la RM cerebral prenatal. La RM, a diferencia de los rayos X o la Tomografía Computada (TC), no utiliza radiación para generar sus imágenes. Como su nombre lo indica, utiliza magnetismo (pulsos electromagnéticos), los cuales son seguros para su uso durante el embarazo. Esta técnica ofrece capacidad multiplanar, una mejor resolución espacial y mayor sensibilidad. Sus limitaciones son escasas: es útil sólo a partir de las 17-18 semanas, ya que en fetos más pequeños no se obtienen imágenes de buena calidad. Además, algunas posiciones fetales pueden alterar la calidad de las imágenes, en general se obtienen mejores imágenes con fetos en presentación cefálica, ya que en los demás, la cabeza fetal suele moverse al ritmo de la respiración materna (1, 2, 6).

Aspectos técnicos

El uso de secuencias ultrarrápidas (menos de 15-20 segundos de duración) hacen generalmente innecesaria la sedación del feto. Sin embargo es recomendable un breve período de ayuno (unas 6 horas) para minimizar los movimientos fetales. En general, se usan equipos de alto campo, con bobinas que permitan una mayor definición (se emplea además de la bobina de cuerpo, una adicional colocada sobre la pelvis). Se puede mejorar la definición de la imagen agregando dos bandas de saturación (una en la grasa subcutánea del abdomen de la madre y la otra en la parte baja de la espalda).

Los parámetros óptimos de adquisición de la imagen deben adaptarse a la composición del cerebro fetal, que va cambiando (ver más adelante). Se pueden realizar las siguientes secuencias: T1 e IR, T2 TSE, GRE, FLASH, HASTE. Estas siglas corresponden a variedades de adquisición de la imagen, algunas son mejores para ver el parénquima cerebral, en otras se ve mejor el líquido, etc. En nuestro medio utilizamos las secuencias que más se asemejan a los preparados anatómicos: T1, si es necesario con IR, y un T2 TSE de adquisición ultrarrápida (13 segundos). Como rutina, además de los cortes de cerebro es conveniente realizar un corte sagital de la columna vertebral, y cortes axiales a nivel

lumbar para detectar defectos de cierre del tubo neural. Con respecto al uso del gadolinio, no está recomendado dado que por su bajo peso molecular, cruza la barrera placentaria y ha demostrado ser teratogénico en animales.

Indicaciones propuestas de Resonancia Magnética Fetal

En la actualidad se proponen una variedad de indicaciones precisas para la realización de una RM fetal:

- La existencia de ventriculomegalia diagnosticada por ecografía.
- La sospecha de malformación diagnosticada por ecografía.
- La sospecha de lesiones clásticas (infección, trauma, etc.).
- La existencia de múltiples malformaciones fetales.
- La existencia de malformaciones en embarazos gemelares.
- El diagnóstico de una enfermedad genética conocida.

La anatomía normal del cerebro fetal en desarrollo

Durante el desarrollo cerebral prenatal tiene lugar una asombrosa sucesión de cambios morfológicos y madurativos, que comienzan a partir de una simple capa de células (la placa neural). Estos cambios consisten inicialmente en la formación del tubo neural, primero, luego de las vesículas cerebrales, las cuales posteriormente se expanden para formar los futuros hemisferios cerebrales. A la vez que aumenta progresivamente el peso y el volumen cerebral, la superficie se va plegando por la aparición de los surcos y las cisuras, y la configuración ventricular va cambiando. Paralelamente, tiene lugar un complejo proceso de histogénesis y migración celular, a partir de la matriz germinal (una capa de células indiferenciadas periventriculares que da origen tanto a la glía como a las neuronas, las cuales luego migran hasta ocupar sus posiciones definitivas). Por último se agrega la mielinización de la sustancia blanca, un proceso secuencial, precisamente determinado e idéntico en todos los individuos (1, 7, 8).

Por su elevada sensibilidad a los cambios tisulares, la RM permite visualizar todos estos cambios, permitiendo el análisis de varios aspectos importantes del desarrollo cerebral:

- Desarrollo de surcos y cisuras.
- Laminación.
- Mielinización.
- Configuración ventricular y de los espacios subaracnoideos.
- Capacidad de reacción gliótica.

Desarrollo de surcos y cisuras

Durante las primeras semanas de gestación, la superficie cortical es lisa. Los surcos fetales aparecen en una secuencia ordenada que se relaciona con su origen filogenético: los más antiguos aparecen antes que los más nuevos. El primer pliegue que aparece es la cisura de Silvio, y habitualmente siempre está presente (más o menos desarrollada) en las RM fetales (que como dijimos, se realizan a partir de las 18 semanas). Posteriormente comienzan a aparecer los otros pliegues, inicialmente como hendiduras incipientes que luego se van profundizando. Van der Knaap *et al.* (9) crearon un método para clasificar la madurez del desarrollo giral, que se basa en la relación entre el ancho del giro y la profundidad del surco (Figura 1). Con este método clasificaron el desarrollo cortical del último trimestre de gestación intrauterina en cinco estadios: a) menos de 32 semanas, b) 32-34 semanas, c) 35-37 semanas, d) 38-41 semanas, e) más de 41 semanas. Ellos notaron que el desarrollo giral era más rápido en las áreas relacionadas con las vías sensorimotoras y visuales, y que era más lento en las regiones frontobasal, frontopolar y temporal anterior. En un trabajo reciente de los autores de este capítulo (Figura 2) (10), estudiamos el desarrollo cortical en fetos *postmortem* desde las 17 semanas, correlacionando los hallazgos madurativos por RM con el estudio *in vitro* de los mismos cerebros. Los estudios previos se basaban en RM fetales *in vivo* (11), en las cuales la edad gestacional no es tan exacta como el cálculo de la edad

fetal que se realiza *in vitro*. Para determinar la madurez giral, utilizamos la clasificación de Van der Knaap, haciéndola extensiva a nuestros fetos más pequeños. A pesar de tratarse en algunos casos de fetos muy pequeños (con cabezas no mayores a una pelotita de golf), en la RM se vieron surcos con un desarrollo aún incipiente (B en adelante) (Figura 1), sólo algunos surcos que en el preparado anatómico eran tipo A, no se detectaban en la RM. Con respecto al tiempo de aparición de cada surco o cisura, nuestros hallazgos coincidieron en general con la literatura, tanto la anatómica como la de imágenes (Tabla 1). En resumen, entre la semana 20 y la 28 se desarrollan la mayoría de los surcos principales del cerebro. Entre la 28° y la 40° semana aparecen los surcos secundarios y terciarios.

Algunas excepciones a esta regla son: 1. los embarazos gemelares, en los cuales existe una demora de 2 a 3 semanas en el desarrollo de los surcos y cisuras con respecto a los fetos únicos, y 2. los cerebros anormales (ventriculomegalia, hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa, leucomalacia periventricular, etc), también con una demora promedio de 2 semanas en el desarrollo de los surcos y cisuras con respecto a los fetos normales (1, 2, 4, 12, 13).

Laminación y migración neuronal

A medida que las neuronas se originan de la matriz germinal

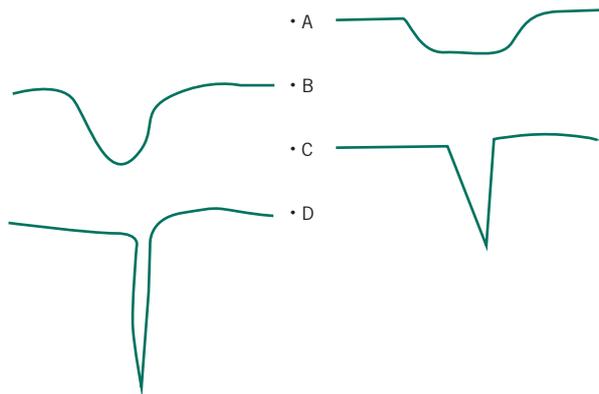
periventricular (un proceso que comienza en la 7° semana de gestación con la proliferación de los neuroblastos), migran hacia la superficie del cerebro y forman la corteza, la capa más reciente se ubica más superficialmente. Esto es lo que se conoce como laminación cortical, y finaliza luego de la semana 23°, cuando se completan las áreas de corteza de 6 capas (Figura 3). La sustancia blanca queda interpuesta entre la corteza y la matriz germinal. Desde la semana 20 hasta el nacimiento, la matriz germinal da origen a la astrogliá y a la oligodendrogliá, las cuales también migran. La nueva capa de células migrantes forma una capa intermedia en el espesor de la sustancia blanca. La matriz germinal es visible rodeando completamente los ventrículos hasta la semana 30, pueden quedar acúmulos de matriz subependimaria hasta las semanas 36 a 39 (en particular en la región cercana a la cabeza del caudado). Esto determina en las imágenes de RM un patrón característico en "multicapas", que puede verse desde la semana 20° hasta la 28°, y que corresponde al ribete cortical, la capa intermedia de células migrantes, y la sustancia blanca interpuesta entre ellas. La matriz germinal, así como el ribete cortical y la capa de células migrantes se ven normalmente hiperintensos en T1 e hipointensa en T2, por su gran celularidad. La sustancia blanca, por el contrario, por su gran contenido de agua se ve hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 (1, 2, 6, 8, 12, 14).

Mielinización

A partir de la 20° semana, comienza a observarse una señal

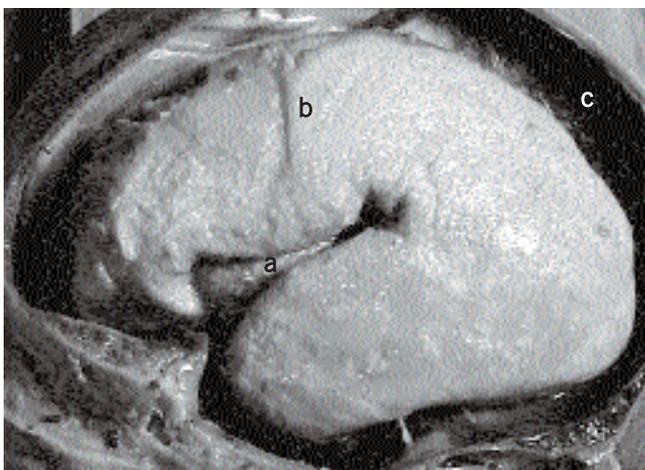
FIGURA 1

Maduración de surcos y cisuras



Van der Knaap, M, Van Wezel-Meijler, G, et al. Normal Gyration and sulcation in preterm and term neonates: Appearance on MRI. Radiology 1996;20:389-96.

FIGURA 2



Preparado anatomico de feto de 23 semanas. La cisura de Silvio (a) aun esta abierta y sin sus ramificaciones secundarias. Se insinua la cisura de Rolando (b), aún en estadio A. No se han desarrollado aún otros surcos de la cara lateral. Notense los espacios subaracnoideos prominentes (c).

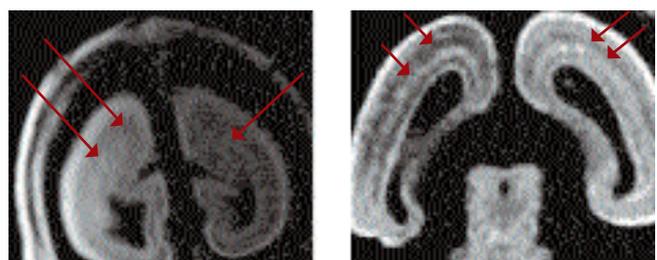
TABLA 1

Cronología del desarrollo de los surcos y cisuras más importantes

Surcos-cisuras	Edad fetal
Silvio	17 semanas, puede tener un aspecto inmaduro hasta el final de la gestación (puede terminar de cerrarse poco luego de nacer, o puede empezar a hacerlo alrededor de las 31 semanas).
Superiores	
Rolando	Comienza alrededor de la semana 24 o antes, profunda a las 29-31 semanas, se completa en la semana 35°.
Pre y postcentral	Comienzan en la semana 26°, se completan alrededor de la semana 35°.
Mediales	
Parietooccipital	Visible a las 20 semanas.
Calcarina	Comienza en la semana 24°, semana completa en la semana 28°.
Surco Callosomarginal	Visible a partir de las 27-28 semanas.
Inferiores	
Fisura hipocámpica	Visible a partir de las 22 semanas.
Surco colateral	23-24° semana.

FIGURA 3

Laminación



Las capas alternadas hipo e hiperintensos corresponden a la corteza pentalaminar, visible entre las 25 y 28 semanas. Reflejan las sucesivas oleadas de migración neuronal y glial (flechas).

hiperintensa en T1 e hipointensa en T2 a nivel de la región dorsal del tronco encefálico, correspondiente al inicio de la mielinización. Luego sigue una secuencia ordenada y predecible, que en general progresa de regiones más caudales a más craneales (Tabla 2). Como consecuencia de la mielinización, en las imágenes de RM ocurre una serie de modificaciones:

- Aumento de la señal en T1
- Disminución de la señal en T2
- Disminución de la difusión del agua
- Aumento de la anisotropía de la difusión
- Aumento de la transferencia de la magnetización

En el desarrollo extrauterino de los niños pretérmino se observa un retraso de la diferenciación gris-blanca y la mielinización (1, 2, 9, 12).

Configuración ventricular

Los ventrículos cerebrales son grandes en los fetos de entre 20 y 25 semanas, correspondiendo a la llamada hidrocefalia fetal fisiológica. Sin embargo, el límite normal, tanto en ecografía como en RM, es de 10 mm a nivel del atrio ventricular. El riesgo de retraso del desarrollo es de 21% con ventrículos de entre 11-15 mm, y mayor al 50% se los ventrículos son mayores a 15 mm. En las figuras a continuación se muestran ejemplos de hidrocefalias

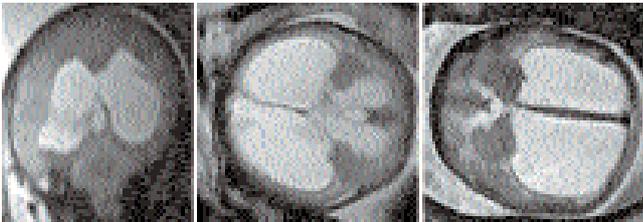
TABLA 2

Secuencia de mielinización normal

Semana 20	Dorso del tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos superior e inferior, tálamo, putamen, globos pálidos.
Semana 31-33	Brazo posterior de la cápsula interna.
Semana 35 en adelante	Radiaciones ópticas, fibras motoras de proyección.

FIGURA 4

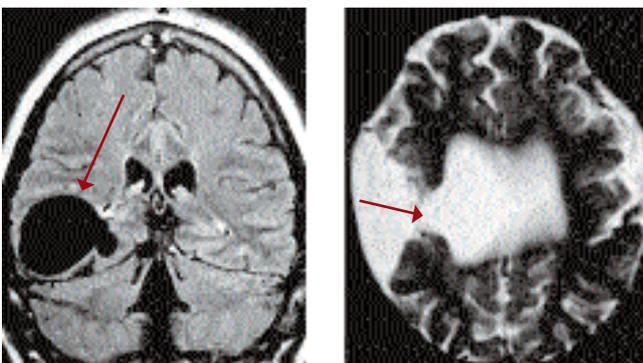
Ventriculomegalias



Ejemplos de ventriculomegalias patológicas diagnosticadas intraútero, todas ellas del tercer trimestre de gestación. Notese la falta de desarrollo cortical.

FIGURA 5

Capacidad de reacción glial



A partir de las 24 semanas se adquiere capacidad de reacción glial, las injurias más precoces ocasionan porencefalias (flechas).

fisiológicas y patológicas. Los ventrículos más asociados a malformaciones en general tienen formas angulosas, o son más asimétricos que los ventrículos “fisiológicamente grandes” (Figura 4). Con respecto a los espacios subaracnoideos corticales, es normal encontrar una dilatación relativa hasta la semana 29. Luego puede continuar una leve dilatación a predominio parieto-occipital.

Capacidad de reacción glial

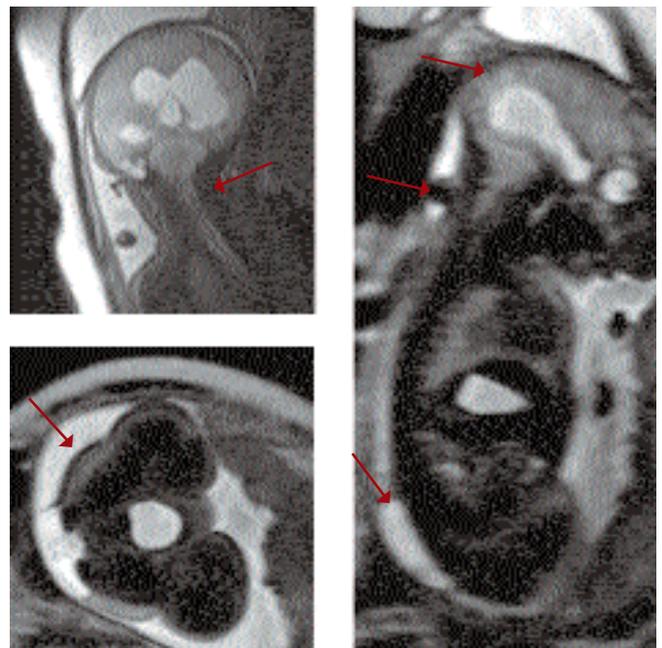
El cerebro fetal no reacciona con gliosis hasta las 24 semanas, un daño ocurrido antes de esta época produce porencefalias (Figura 5).

Durante los últimos dos años, los autores de este trabajo, por medio de un convenio con la Maternidad Sardá y el Servicio de Obstetricia del Hospital Ramos Mejía, hemos llevado a cabo un protocolo de RM intraútero, con el fin de estudiar embarazos normales y patológicos. En las figuras a continuación pueden verse algunos ejemplos de patologías diagnosticadas intraútero (Figuras 6, 7 y 8).

Conclusiones

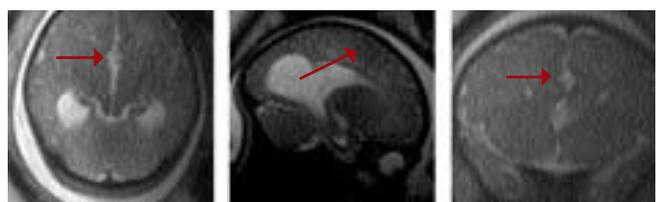
Hasta hace algunos años, era impensable la posibilidad de mantener con vida un prematuro de 100 gramos. Esto hoy es posible, por lo tanto para poder determinar la presencia o no de

FIGURA 6



RM intraútero de un feto de 31 semanas con malformación de Chiari tipo II. Las flechas indican el descenso de la amígdalas cerebelosas (arriba a la izquierda, corte coronal de cerebro), el defecto de cierre del tubo neural con mielomeningocele (abajo a la izquierda, corte axial de columna lumbar) y la hidrocefalia (abajo, corte sagital).

FIGURA 7



RM intraútero de un feto de 39 semanas con agenesia del Cuerpo Calloso. Los surcos corticales están bien desarrollados, si bien tienen la disposición radiada característica de esta malformación.

anormalidades neurológicas en este grupo, es importante conocer la neuroanatomía normal en las diferentes etapas. La RM permite evaluar la maduración normal del cerebro fetal a partir del segundo trimestre, y de detectar con gran sensibilidad anomalías de su desarrollo. La importancia de detectar precozmente estas alteraciones intraútero reside no sólo en brindar información a los padres que prefieren una interrupción del embarazo en los países donde esto está legalizado, sino también en un eventual tratamiento neuroquirúrgico prenatal de estas condiciones. Una serie de malformaciones fetales incompatibles con la vida son actualmente pasibles de tratamiento quirúrgico intraútero. Otras malformaciones, no letales, como los defectos del cierre del tubo neural, están comenzando a repararse intraútero en algunos centros. La neurocirugía fetal cuenta con ventajas adicionales: en

primer lugar, la piel y otros tejidos fetales curan rápidamente con mínima formación de cicatrices, incluso comparándola con tejidos neonatales. En segundo lugar el cerebro fetal tiene además una capacidad única de recuperarse de la injuria. Por último, las ablaciones realizadas en fetos alteran en forma permanente la arquitectura sináptica en adultos (5). Por lo tanto, una cirugía temprana podría evitar el daño progresivo ocasionado por una patología activa. Sin embargo, para la anomalía más frecuente, la hidrocefalia, con una incidencia de 0,3 a 2,5 por cada 1.000 neonatos, los resultados de la neurocirugía fetal han sido desalentadores (5). Probablemente una de las razones para estos fracasos fue la inadecuada selección de los pacientes, por no contar con técnicas de neuroimágenes tan sensibles como las disponibles actualmente.

Con respecto a la patología psiquiátrica infantil, hay abundantes reportes en la literatura acerca de hallazgos en las neuroimágenes en trastornos tales como el trastorno por déficit de atención, los trastornos generalizados del desarrollo (por ejemplo, el trastorno autístico), la esquizofrenia infantil, la dislexia, el trastorno obsesivo compulsivo y los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a la infección estreptocócica en la edad pediátrica (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections o PANDAS*) (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22). Muchas veces los hallazgos son inespecíficos o no explican totalmente los síntomas, pero queda claro que existe un terreno anatómicamente predispuesto y que probablemente los factores ambientales contribuyan con el resto. Aun no hay reportes en la literatura, ni hemos detectado en nuestra serie de casos, acerca de hallazgos en las RM intraútero compatibles con alguno de estos trastornos. En esos casos, los estudios longitudinales (como los que se hicieron en gemelos esquizofrénicos) (19) aportarían una gran cantidad de información acerca de la influencia de los factores peri y postnatales en el desarrollo de estas enfermedades, y acerca de la real significación de las alteraciones anatómicas encontradas. Poder hacer un diagnóstico lo más precoz posible, *in vivo*, de estas alteraciones, tendría implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas sumamente importantes. Esta es una de las líneas de investigación más fuerte en los principales laboratorios de neuroimágenes en el mundo. Por lo tanto, la RM surge como una útil herramienta complementaria de la ecografía, y con una capacidad diagnóstica de mayor precisión para las anomalías del desarrollo u otras patologías del cerebro fetal.

FIGURA 8



RM intraútero de un feto de 30 semanas. Holoprosencefalia alobar. Hay una cavidad ventricular única, faltan las estructuras de la línea media, solo se ve el seno sagital superior. Este diagnóstico suele hacerse postmortem ya que es una malformación incompatible con la vida extrauterina.

Referencias bibliográficas

- Barkovich AJ. Brain development: normal and abnormal. In Atlas S editor. *Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine*. New York: Raven;1991. p.129-175.
- Barkovich AJ. Magnetic Resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. *Brain Dev* 2002; 24:2-12.
- Garel C, Chantrel E, Brisse H, Elmaleh M, Luton D, Oury JF, et al. Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:184-9.
- Girard N, Ozanne A, Chaumoitre K, Sigaudy S, Gire C, Dubuc M, et al. MRI and in utero ventriculomegaly. *J Radiol* 2003;84(12 Pt 1):1933-44.
- Sutton L, Sun P, N Scott Adzick. Fetal neurosurgery. *Neurosurgery* 2001;48:124-144.
- Girard N, Raybaud C, DuLac P. MRI study of brain myelination. *J Neuroradiol* 1991;18:291-307.
- Chong BW, Babcock CJ, Pang D, Ellis W. A Magnetic Resonance template for normal cerebellar development in the human fetus. *Neurosurgery* 1997;41:924-9.
- Chong BW, Babcock C, Salamat MS, Nemzek W, Kroeker D, Ellis W. A Magnetic Resonance template for normal neuronal migration in the fetus. *Neurosurgery* 1996;39:110-6.
- Van der Knaap M, Van Wezel-Meijler G, Barth PG, Barkhof F, Ader H, Valk J. Normal gyration and sulcation in preterm and term neonates: Appearance on MRI. *Radiology* 1996;20:389-96.
- Bendersky M, Mussolino P, Rugilo C, Schuster G, Sica REP. Normal anatomy of the developing fetal brain. In vitro anatomical-Magnetic Resonance Imaging correlation. *J Neurol Sci*. En prensa 2004.
- Chi JE, Dooling E, Gilles FH. Gyral development of the human brain. *Ann Neurol* 1977;1:86-93.
- Girard N, Raybaud Ch, Gambarelli D, Figarella - Branger D. Fetal brain MRI. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001;9:19-56.
- Mc Ardle CB, Richardson CJ, Nicholas DA, Mirfakhraee M, Hayden CK, Amparo EG. Developmental features of the neonatal brain: MR imaging. Part I. Gray-white matter differentiation and myelination. *Radiology* 1987;162(1 Pt 1):223-9.
- Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology* 1999;210:751-8.
- Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP. The autistic brain: birth through adulthood. *Curr Opin Neurol* 2004;17:489-96.
- Seidman LJ, Valera EM, Bush G. Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:323-47.
- Castellanos FX, Acosta MT. The neuroanatomy of attention deficit/hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 2004;38 Suppl 1:S131-6.
- Sokol DK, Edwards-Brown M. Neuroimaging in autistic spectrum disorder (ASD). *J Neuroimaging* 2004;14:8-15.
- Stabenau JR, Pollin W. Heredity and environment in schizophrenia, revisited. The contribution of twin and high risk studies. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:290-7.
- Heim S, Keil A. Large scale neural correlates of developmental dyslexia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:125-40.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:1085-98.
- Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, I: anatomy, neurocircuitry, and obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:125-138.