

# Fetal Serebral Sulkusların Prenatal Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

## Evaluation of Fetal Cerebral Sulci by Prenatal Ultrasonography

Berna ARSLAN,<sup>a</sup>  
 Mehmet Aytaç YÜKSEL,<sup>a</sup>  
 Abdullah TÜTEN,<sup>a</sup>  
 Mahmut ÖNCÜL,<sup>a</sup>  
 Rıza MADAZLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
 İstanbul Üniversitesi  
 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
 İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 13.01.2014  
 Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
 Rıza MADAZLI  
 İstanbul Üniversitesi  
 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
 Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
 İstanbul,  
 TÜRKİYE/TURKEY  
 madazli @superonline.com

**ÖZET Giriş:** Fetal kortikal anormalliği bulunmayan fetüslerde sulkal gelişimin transabdominal ultrasonografi ile objektif olarak değerlendirilmesi ve gebelik haftası ile değişen normogramlarının çıkarılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Kasım 2011-Ekim 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalına rutin antenatal takip için başvuran 332 gebe üzerinde parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkusların anatomik olarak erken görülebilirlikleri, ölçüleri ve bulunan değerlerin gebelik haftası ile korelasyonu incelendi. Çalışmaya dâhil olan fetüslerin gebelik haftası 15 ile 31 hafta arasında idi. Parietooksipital sulkus uzunluğu, aksiyal planda falks serebriye kadar olan lateral ventrikül seviyesindeki ekojenik alan kalkarin sulkus uzunluğu, serebellumun izlendiği koronal kesitlerde tentoriumun hemen üzerindeki ekojen alan olarak, singulat sulkus uzunluğu, midkoronal kesitte falks serebriye kadar ekojenik çizgi uzunluğu ölçülerek uzunluklar elde edilmiştir. **Bulgular:** Parietooksipital sulkusu ve kalkarin sulkusu en erken 17. gestasyon haftasında ölçüldük. Singulat sulkusu ise saptadığımız en erken gebelik haftası 25'ti. Yirmi yedinci gebelik haftasında parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkusunun hepsinin görüntülenebildiğini saptadık. Gebelik haftası ile parietooksipital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkus uzunluğu değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik (sırası ile  $r=0,825$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,786$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,450$ ,  $p<0,001$ ) sırası ile. **Sonuç:** Fetal kortikal gelişimin prenatal ultrasonografi ile incelenmesi ile sulkus gelişiminin ve kortikal matürasyonun değerlendirilmesi mümkündür. İntrauterin sulkal gelişimde, her bir sulkusun gebelik haftasına göre gösterdiği değişimin bilinmesi, kortikal gelişim anormalliklerinin erken tanınmasına izin verebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ultrasonografi, prenatal; fetus; fetal gelişim; prenatal tanı; beyin

**ABSTRACT Objective:** Objective evaluation of sulcal development of fetuses without abnormalities with transabdominal ultrasound and present normograms correlated to the gestational age. **Material and Methods:** 332 pregnant women referring to Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology for routine antenatal follow-up between November 2011-October 2012 were examined for anatomical early visibility and size of the parieto-occipital sulcus, calcarine sulcus and the cingulate sulcus and the correlation of the values with the gestational age. Gestational age of fetuses included in the study were between 15 and 31 weeks. Parieto-occipital sulcus length was obtained in axial plan by measuring echogenic area at the level of lateral ventricle up to the falx cerebri, calcarine sulcus length was obtained in coronal plan where cerebellum can be seen as echogenic area just above tentorium, cingulate sulcus length was obtained in midcoronal plan measuring echogenic line up to the falx cerebri. **Results:** We were able to measure parieto-occipital sulcus and calcarine sulcus earliest at 17th weeks of gestation. The cingulate sulcus that we detected in the earliest gestational week was 25. We found out that parieto-occipital sulcus, calcarine sulcus and cingulate sulcus all can be seen at 27 gestational weeks. We obtained positive correlation between gestational age and parietooccipital sulcus, calcarine sulcus and the cingulate sulcus length values (respectively  $r=0.825$ ,  $p<0.001$ ,  $r=0.786$ ,  $p<0.001$ ,  $r=0.450$ ,  $p<0.001$ ), respectively. **Conclusion:** It is possible to evaluate sulcal development and cortical maturation through examining CNS with prenatal ultrasound. Knowing development of each sulcus according to the gestational age in intrauterin sulcal development may allow the early detection of abnormalities of cortical development.

**Key Words:** Ultrasonography, prenatal; fetus; fetal development; prenatal diagnosis; brain

Fetal beyin gelişimi hücre proliferasyonu, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon olmak üzere üç aşamadan oluşur. Kortikal organizasyon aşamasında fetal beynin görünümü 20. ve 35. gestasyonel haftalar içerisinde düz ve agririk formdan sulkuslarla çevrili kompleks bir hale dönüşür. Sulkasyon oluşumu kortikal gelişim ve olgunlaşmanın önemli bir göstergesidir.<sup>1</sup>

Fetal kortekste gelişim bozuklukları sonucunda; mental retardasyon, epilepsi, hipotoni ve spastisite gibi ciddi postnatal anormallikler gelişebilir.<sup>1,2</sup> Bu nedenle kortikal malformasyonlarda altta yatan nedenin araştırılması, varsa genetik ve kromozomal bozuklukların saptanması, aileye verilecek danışmanlık yönünden de önem taşımaktadır. Kortikal gelişim malformasyonu bulunan fetüslerde giral gelişim ve nöronal migrasyon bozulabilir ve bu prognozu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenlerle, fetüslerdeki kortikal olgunlaşmanın değerlendirilmesi ve bozuklukların saptanması önemlidir.<sup>1</sup>

Prenatal ultrasonografi (USG), fetal beynin gelişimini değerlendirmede birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Ancak sulkal gelişimin ayrıntılı değerlendirilmesinde, nöronal hücre proliferasyonu ve miyelinizasyonun gösterilmesinde yetersiz kalabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fetal sedasyon gereksinimini ortadan kaldıran hızlı sekanslar sayesinde, fetal beynin gelişiminin değerlendirilmesinde giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanmıştır.<sup>1</sup>

Sulkus gelişimi kortikal matürasyonu gösteren önemli bir belirteçtir. Kortikal malformasyonlar epilepsi, öğrenme, motor gelişim ve davranış bozukluklarına neden olabilir; nörolojik anomalilere eşlik ettiklerinde prognoz kötüleşebilir. Bu yüzden antenatal dönemde saptanmaları **önemlidir**. Anormal kortikal gelişim olasılığı taşıyan fetüslerde, radyolojik olarak sulkal gelişimin ve nöronal migrasyonun tespit edilebilmesi, kortikal **bozukluğun erken** saptanmasında, fetal beynin matürasyonunun değerlendirilmesinde ve fetüsün prognozunun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Kortikal gelişim malformasyonu bulunmayan fetüslerde normal sulkus gelişiminin bilinmesi, Kortikal gelişim malfor-

masyonu bulunan olgularda korteks matürasyonun değerlendirilmesine ve prognozun belirlenmesine fayda sağlayacaktır.<sup>1</sup>

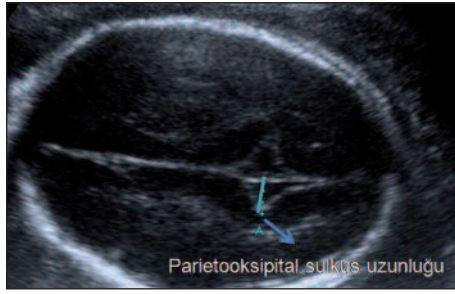
Çalışmamızın amacı, gebe popülasyonunda serebral sulkus gelişiminin, parietookspital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkus uzunluğunun objektif olarak değerlendirilmesi ve gebelik haftası ile değişen normogramlarının çıkartılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

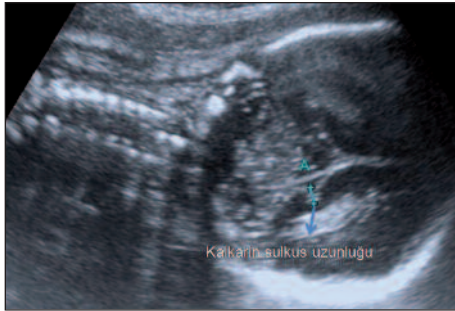
Çalışma grubu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı gebe polikliniği ve perinatoloji polikliniğine Kasım 2011-Ekim 2012 tarihleri arasında rutin antenatal takip için başvuran gebeler arasından seçilmiştir. Çalışmaya, 15-31 gebelik haftaları arasında bulunan 332 gebe dâhil edilmiştir. Ölçümler Toshiba SSA-660 A aletinin 5 MHz konveks probu kullanılarak aynı kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından bir kez olarak gerçekleştirilmiştir.

Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanmış ve ilk trimestırda yapılan USG ile doğrulanmıştır. Anemisi, hipertansiyonu, diyabeti bulunan, hipoksi ile ilişkili herhangi bir hastalığı ve alışkanlığı (artrit, astım ve sigara gibi) olan, konjenital ve kromozomal fetal anomalileri tespit edilen, amniyotik sıvı anormallikleri saptanan, kortikal gelişim malformasyonu açısından risk faktörü bulunan (kortikal gelişim malformasyonlu bebek öyküsü, toksik, metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar, valproik asit gibi, kortikal gelişim malformasyonuna neden olabilecek ilaçlara maruziyet) gebeler çalışma harici tutulmuştur. Doğum sonrası yenidoğanların nörolojik muayenesi yapılmıştır ve nörolojik gelişimleri değerlendirilmiştir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile çalışmaya katılan bütün gebelerden gönüllü onam formu alınmıştır.

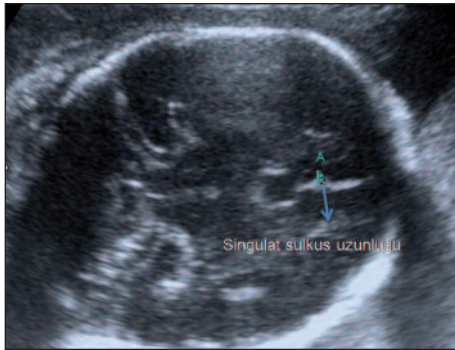
Talamus ve serebellumun görülmediği aksiyal planda falks serebriye kadar olan lateral ventrikül seviyesindeki ekojenik alan parietookspital sulkus uzunluğu olarak ölçülmüştür (Resim 1). Kalkarin sulkus uzunluğu ölçümü için serebellumun izlendiği koronal kesitlerde tentoriumun



RESİM 1: Parietooksipital sulkus uzunluğu.



RESİM 2: Kalkanin sulkus uzunluğu.



RESİM 3: Singulat sulkus uzunluğu.

hemen üzerindeki ekojen alan ölçülmüştür (Resim 2). Midkoronal kesitlerde falks serebriye kadar ekojenik çizgi uzunluğu ölçülerek singulat sulkus uzunluğu elde edilmiştir (Resim 3).

İstatistiksel değerlendirmede “Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0)” programı kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak araştırılmıştır.

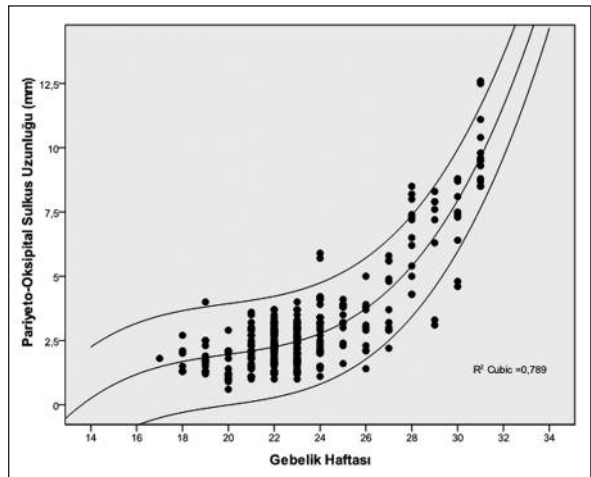
## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin yaş ortalaması  $28,5 \pm 4,56$  (18-44) olarak belirlendi. Parietooksipi-

tal sulkus uzunluğunun ölçülebildiği en erken hafta 17. gebelik haftasıydı. On dokuzuncu gebelik haftasından sonra bütün gebeler de parietooksipital sulkus uzunluğu ölçülebildi. Parietooksipital sulkus uzunluğunun gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 1 ve Şekil 1’de gösterildi. Gebelik haftası ilerledikçe Parietooksipital sulkus uzunluğunun arttığı ve aralarında pozitif korelasyon olduğu saptandı ( $r=0,825$  ve  $p<0,001$ ).

**TABLO 1:** Parietooksipital sulkus uzunluğunun gebelik haftasına göre dağılımı.

GH	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
15	0	,	,	,	,
16	0	,	,	,	,
17	1	1,80	,	2	2
18	7	1,74	,54	1	3
19	13	1,95	,75	1	4
20	15	1,51	,63	1	3
21	31	2,14	,73	1	4
22	73	2,35	,66	1	4
23	58	2,36	,73	1	4
24	29	2,99	1,17	1	6
25	12	3,23	,78	2	4
26	11	3,03	1,03	1	5
27	11	4,33	1,38	2	6
28	12	6,53	1,49	4	9
29	8	6,95	1,67	3	8
30	9	7,07	1,53	5	9
31	13	9,91	1,39	9	13
Total	303	3,20	2,18	1	13



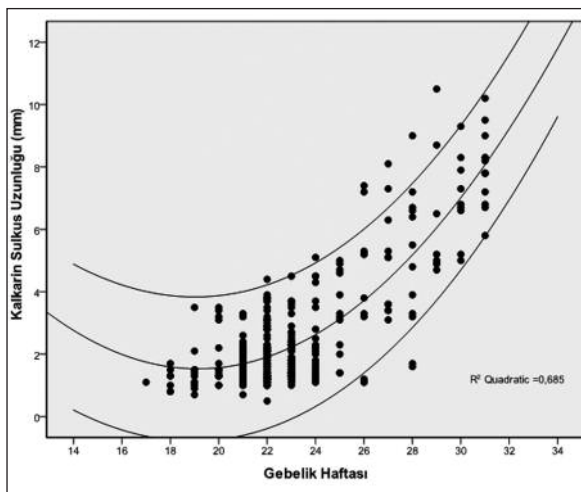
**ŞEKİL 1:** Parietooksipital sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile ilişkisi.

Kalkarin fissürün uzunluğunun ölçülebildiğini en erken hafta, 17. gebelik haftasıydı. On dokuz haftanın üstündeki bütün gebelerde kalkarin fissürü izledik. Kalkarin sulkus uzunluğunun gebelik haftasına göre dağılımı, Tablo 2 ve Şekil 2'de gösterildi. Gebelik haftası ile kalkarin değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. ( $r=0,786$  ve  $p<0,001$ )

Singulat sulkus uzunluğunu ölçebildiğimiz en erken gebelik haftası 25. haftaydı. Yirmi yedi hafta

**TABLO 2:** Kalkarin sulkus uzunluğunun gebelik haftasına göre dağılımı.

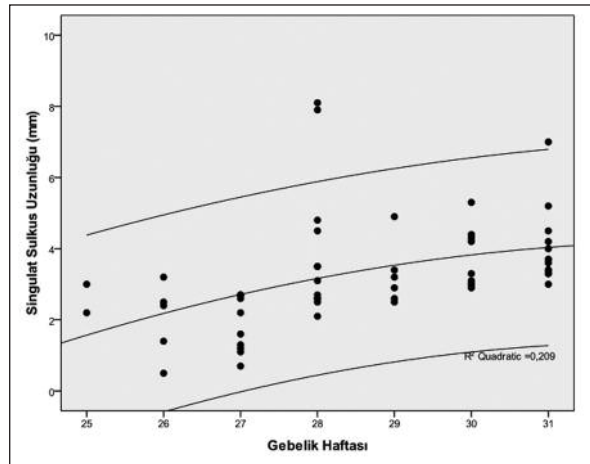
GH	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
15	0	,	,	,	,
16	0	,	,	,	,
17	1	1,100	,	1,1	1,1
18	7	1,200	,346	,8	1,7
19	12	1,467	,736	,7	3,5
20	14	1,957	,932	1,0	3,5
21	31	1,797	,674	,7	3,3
22	73	2,063	,899	,5	4,4
23	58	1,993	,763	1,0	4,5
24	29	2,228	1,173	1,1	5,1
25	12	3,317	1,329	1,4	5,0
26	11	4,000	2,285	1,1	7,4
27	11	5,027	1,660	3,1	8,1
28	12	4,992	2,303	1,6	9,0
29	8	6,425	2,087	4,9	10,5
30	9	7,011	1,388	5,0	9,3
31	13	7,954	1,191	5,8	10,2
Total	301	2,850	2,076	,5	10,5



**ŞEKİL 2:** Kalkarin sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile ilişkisi.

**TABLO 3:** Singulat sulkus uzunluğunun gebelik haftasına göre dağılımı.

GH	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
15	0	,	,	,	,
16	0	,	,	,	,
17	0	,	,	,	,
18	0	,	,	,	,
19	0	,	,	,	,
20	0	,	,	,	,
21	0	,	,	,	,
22	0	,	,	,	,
23	0	,	,	,	,
24	0	,	,	,	,
25	2	2,600	,566	2,2	3,0
26	5	2,000	1,056	,5	3,2
27	10	1,880	,783	,7	2,7
28	12	3,992	2,038	2,1	8,1
29	6	3,250	,878	2,5	4,9
30	9	3,722	,851	2,9	5,3
31	13	4,023	1,071	3,0	7,0
Total	57	3,284	1,483	,5	8,1



**ŞEKİL 3:** Singulat sulkus uzunluğunun gebelik haftası ile ilişkisi.

ve üzeri bütün gebelik haftasında singulat sulkus uzunluğunun ölçülebildiğini gösterdik. Kalkarin sulkus uzunluğunun gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 3 ve Şekil 3'te gösterildi. Gebelik haftası ile singulat sulkus uzunluğu değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik ( $r=0,450$   $p<0,001$ ).

## TARTIŞMA

Kortikal gelişim malformasyonu, proliferasyon, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyonlarda

sapma ile olur. Beyin gelişim hasarı, kazanılmış veya genetik nedenler ile olabilir.<sup>3,4</sup> Hasarın zamanı ve lokalizasyonu kortikal malformasyonun paternini ve şiddetini belirler.<sup>5</sup> Kortikal gelişim malformasyonun majör **grupları** mikrosefali, megalensefali, lizensefali/subcortical band heterotopia spektrumu, **sizensefali**, heterotopi ve **polimicrogriden** oluşmaktadır.<sup>6</sup> Sulkasyon oluşumu kortikal gelişim ve olgunlaşmanın önemli bir göstergesidir.<sup>1</sup>

Fetal serebral korteks sulkus gelişimi; nöral migrasyon hastalıklarının prenatal tanısında önemlidir. Patologlar, fetüs yaşını belirlemede en güvenilir yöntem olarak sulkasyonun değerlendirilmesini kabul ederler.<sup>7</sup> Patoloji piyeslerindeki sulkusların görünümü intrauterin incelemedeki sulkusların USG görünümünün iki hafta ilerisindedir.<sup>1,8,9</sup> Droulle ve ark., silvian fissürün normal gelişimini transabdominal USG ile literatürde ilk değerlendirenler olmuşlardır.<sup>10</sup> Droulle ve ark., 70 fetüs ve 30 yenidoğanı incelemişler ve USG bulguları ile patoloji piyeslerini karşılaştırmışlardır. Sulkusların USG görüntülerinin patoloji piyeslerinde tespit edilenlerin iki-dört hafta gerisinde olduğunu saptamışlardır. Chi ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise sonografik çalışmalarla kıyaslandığında sonografinin patolojik incelemenin iki-sekiz hafta gerisinde olduğu tespit edilmiştir.

Toi ve ark.nın yaptıkları prospektif çalışmada, 15,6-29,6 gebelik haftasındaki 50 gebede transabdominal USG ile erken haftadaki sulkus gelişimi değerlendirilmiştir. Çalışmada parietookspital fissür ilk olarak 18,5 haftada izlenmiştir, 20,5 haftadan sonra bütün incelemelerde görünür hale gelmiştir. Kalkarin fissür ise ilk olarak 18,5 haftada izlenmiştir, 21,9 haftadan sonra ise bütün incelemelerde görünür hale gelmiştir. Singulat fissür ilk olarak 23,2 haftada izlenmiştir, 24,3 haftadan sonra ise bütün incelemelerde görünür hale gelmiştir.<sup>11</sup> Bizim çalışmamızda ise parietookspital sulkus ilk olarak 17. haftada ekojen bir nokta olarak izlendi, ilerleyen gebelik haftası ile parietookspital sulkus önce V şeklini daha sonrasında ise korteks içine doğru büyüyerek Y şeklini almıştır. Çalışmamızda singulat sulkus ilk olarak 25. gebelik haftasında, kalkarin fissür ise ilk olarak 17. gebelik haftasında

izlenmiştir ve ilerleyen gebelik haftası ile korele olarak uzunluğunda artış saptanmıştır.

Kortikal gelişim malformasyonu bulunmayan fetüslerde sulkus gelişiminin incelenmesi, kortikal gelişim malformasyonu bulunan olgularda korteks matürasyonun değerlendirilmesine ve prognozun belirlenmesine katkıda bulunacaktır. Cohen-Sacher ve ark.nın prospektif çalışmasında, 22 gebede 18. gebelik haftasından itibaren terme kadar USG yapılarak fetüslerin sulkus ve girusları incelenmiştir. Bu yayında bu incelemelere dayanarak 18. gebelik haftasından itibaren majör sulkusların ve 30-32. gebelik haftalarında ise tüm sulkusların görüntülenebileceği rapor edilmiştir.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda ise 25. gebelik haftasından itibaren bütün sulkusların (parietookspital sulkus, kalkarin sulkus ve singulat sulkus) görüntülenebileceğini saptadık. Singulat sulkusu ise en son saptanan sulkus olarak ancak 25. gebelik haftasından itibaren görüntüleyebildik.

Monteagudo ve ark. ise 14-40 gebelik haftaları arasında transvajinal USG ile 267 fetal beynin koronal ve sagittal planda değerlendirildiği retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Parietookspital ve kalkarin fissürü ilk olarak 18. gebelik haftasında, singulat sulkusu ise 26. gebelik haftasında saptayabilmişlerdir.<sup>13</sup> Bizim çalışmamızda ise transabdominal USG ile parietookspital ve kalkarin fissür ilk olarak 17. gebelik haftasında, singulat sulkus ise 25. gebelik haftasında saptanmıştır. Bununla birlikte gebelik haftası ile korele olarak fetal sulkus uzunluklarında artış saptanmıştır.

Li ve ark. ise, ventrikülomegalis, olan fetüs taşıyan gebelere prenatal danışmanlık verilir iken sulkal gelişimin yardımcı olabileceğini göstermişlerdir.<sup>14</sup> Pistorius ve ark. ise 2D ve 3D transabdominal USG kullanılarak, kortikal gelişimin hızlı ve doğru bir şekilde yapılabilirliğini göstermişlerdir.<sup>15</sup> Biz de çalışmamızda, 2D transabdominal USG ile sulkal gelişimin kolayca yapılabilirliğini gösterdik.

Prenatal USG, fetal beynin gelişimini değerlendirmede birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Ancak sulkal gelişimin ayrıntılı değerlendirilmesinde, nöronal hücre proliferasyonu ve miyelinizasyonun gösterilmesinde yetersiz kalması en önemli kısıtlamalardanıdır. MRG, fetal sedasyon

gereksinimini ortadan kaldıran hızlı sekanslar sayesinde, fetüsün görüntülenmesinde giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanmıştır.<sup>1,2</sup> Garel ve ark. ise MRG ile fetal serebral biyometriyi ölçmüşler ve USG ile MRG'yi kıyaslamışlardır.<sup>9</sup> Koşar ve ark. postnatal dönemde lizensefali olgusunun bilgisayarlı tomografi ve MR bulgularını yayımlamışlar ve sulkal gelişim anormalliğini tanımlamışlardır.<sup>16</sup>

Sulkus gelişimi kortikal matürasyonu gösteren önemli bir belirteçtir, intrauterin dönemde başlayıp postnatal dönemde de devam eder. Slagle ve ark., preterm yenidoğanlara doğumdan sonra post-konsepsiyonel 40. haftaya kadar sonografik inceleme yaparak singulat sulkus gelişimini değerlendirmişlerdir.<sup>17</sup> Singulat sulkusun ilk olarak 26. haftada görüldüğünü saptamışlardır. Korteks gelişiminin prenatal ve postnatal benzer şekilde olduğunu ve beynin etkilendiği durumlarda singulat sulkusu-

sun postnatal matürasyonunda gecikmeler olduğunu bildirmişlerdir.<sup>17</sup> Bizim çalışmamızda singulat sulkusu ilk olarak 25. haftada saptadık, 27. haftadan sonraki bütün ölçümlerde singulat sulkusun görünür olduğunu tespit ettik ve ilerleyen gebelik haftası ile korele olarak singulat sulkus uzunluğunun arttığını gözlemledik.

Fetal kortikal gelişimi değerlendirmek için patolojik inceleme, transabdominal USG, transvajinal USG, 3D USG ya da MRG incelemesi kullanılabilir. Biz çalışmamızda ucuz, noninvaziv ve kolay uygulanabilir olması, ayrıca hasta uyumunun rahat olması nedeniyle transabdominal USG'yi kullandık. Sulkus gelişiminin prenatal değerlendirilmesi için bu yöntemlerin kullanıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız, Türk toplumunda prenatal sulkus gelişiminin incelenmesi için yol gösterici olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology* 1999; 210(3):751-8.
- Lerman-Sagie T, Malinger G. Focus on the fetal Sylvian fissure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(1):3-4.
- Palmi A, Andermann E, Andermann F. Prenatal events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders. *Epilepsia* 1994;35(5):965-73.
- Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002;59(7):1147-53.
- Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination. *Neurology of the Newborn*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1995.p 43-90.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65(12):1873-87.
- Dorovini-Zis K, Dolman CL. Gestational development of brain. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101(4):192-5.
- Kostović I, Judas M, Rados M, Hrabac P. Laminar organization of the human fetal cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 2002;12(5):536-44.
- Garel C, Chantrel E, Brisse H, Elmaleh M, Luton D, Oury JF, et al. Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(1):184-9.
- Droullé P, Gaillet J, Schweitzer M. [Maturation of the fetal brain. Echoanatomy: normal development, limits and value of pathology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1984; 13(3):228-36.
- Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(7):706-15.
- Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinger G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(5):494-502.
- Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Development of fetal gyri, sulci and fissures: a transvaginal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(4):222-8.
- Li Y, Estroff JA, Mehta TS, Robertson RL, Robson CD, Poussaint TY, et al. Ultrasound and MRI of fetuses with ventriculomegaly: can cortical development be used to predict postnatal outcome? *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(6):1457-67.
- Pistorius LR, Stoutenbeek P, Groenendaal F, de Vries L, Manten G, Mulder E, et al. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(6):700-8.
- Koşar U, Güney A, Şirin A, Karademir A. [The CT and MR evaluation of lissencephaly]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1995;15(3):192-4.
- Slagle TA, Oliphant M, Gross SJ. Cingulate sulcus development in preterm infants. *Pediatr Res* 1989;26(6):598-602.