

胎生期ヒト脳, 特に second trimester の 時期における MRI に関する研究

奈良県立医科大学放射線医学教室

渡 部 安 晴

MRI OF HUMAN BRAIN IN THE FETAL PERIOD - ESPECIALLY DURING THE SECOND TRIMESTER

YASU HARU WATABE

Department of Radiology, Nara Medical University

Received September 28, 1990

Summary: Magnetic resonance (MR) images were compared with histological and anatomical observations in 31 fetuses ranging from 10 to 25 weeks gestation to study the relationship between MR images and the development of the neopallium during the second trimester.

T1 weighted MR images and T2 weighted MR images taken within 8 hours after delivery were compared with H. E. stained histological slices. On T1 weighted MR images after 18 weeks gestation, the neopallium consisted of four layers which appeared as areas of high, relatively high, low and high signal intensity, respectively, from the ventricular side to the brain surface. These layers corresponded to the ventricular zone, the subventricular zone, the intermediate zone and the cortical plate respectively. On T2 weighted images, these areas appeared only as three layers of low, relatively low and high signal intensity, respectively, from the ventricular side, and the most lateral layer was not distinct from the adjacent layer. Beyond 14 weeks gestation, the ganglionic eminence showed almost the same signal intensity as the ventricular zone.

The visualization of the primary fissures by MR images was compared with reported anatomical studies in all fetuses, and with anatomical sections from 18 fetuses. These studies revealed little variation in the time of the first appearance of primary fissures, except that there was a few weeks delay on MR imaging (MRI) of mesially located fissures.

Thus MRI was confirmed to be useful in estimating the development of the fetal brain on the basis of imaging of the laminal structures of the neopallium and the appearance of primary fissures.

Index Terms

magnetic resonance imaging, fetus, brain, development

緒 言

核磁気共鳴映像法 (Magnetic Resonance Imaging 以

下 MRI と略) は, 人体を構成する水素原子の NMR 現象からの信号を画像化したものであり, 1980 年英国 Nottingham 大学 Holland ら¹⁾による人体頭頸部断層写

真, さらに同年の Aberdeen 大学 Mallard による人体胸部の臨床写真が発表されて以来, その臨床応用が急速に増加してきた。中枢神経疾患の診断においては, MRI は X線 CT (Computed Tomography 以下 CT) と比べて, 頭蓋骨の影響を受けることがないため, 脳回や脳溝などの微細な脳表構造を描出することができること, 高磁場装置の開発により優れた密度分解能と空間分解能が得られ, 白質と灰白質の区別を明確に描出できること, ならびに, 任意の断面を選べるなどの理由から, CT よりも優れた診断法としての地位を築きつつある。

一方, 近年の周産期医学の発達に伴い, 極小未熟児あるいは胎内胎児の中枢神経診断が求められるようになってきている。現在は, third trimester の未熟児や胎児の診断に超音波 (Ultrasonography 以下 US) と CT が主に使用されているが, 今後は MRI がこれに加わり, second trimester の時期の胎児脳においても中枢神経の診断や発達の評価がより一層高い精度で行われることになると考えられる。

second trimester から third trimester に至る時期の脳は神経細胞が脳室周囲の脳室層や神経節丘から脳表に向かって遊走し, 灰白質と白質の区別ができ始め²⁻⁷⁾, また大脳表面に一次脳溝が生ずる⁸⁻¹²⁾時期であり, 成熟児脳と著しく異なることが知られているが, MRI による詳細な研究は, 著者の知る限りではみられない。

そこで, 著者は, second trimester の時期の大脳新外套の発育が, MRI で如何に描出されるかを明らかにすることを目的として, 胎齢 10-25 週の胎児に MRI を施行し, 終脳新外套の実質の構造に関して MR 像と頭部大切片標本と対比検討し, さらに, 一次脳溝の出現時期に関しては MR 像と肉眼的観察を比較検討した結果, これまで報告のみられない新知見が得られたので, 文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

A. 対象

優性保護法のもとに, 誘発分娩法による人工妊娠中絶あるいは自然流産によって娩出された胎齢 10-25 週の胎児 33 例で, 胎齢 (Gestational Age) は World Health Organization (以下 WHO) および国際産科婦人科学会 (Federation of International Gynecology and Obstetrics) の最終月経日よりの算出法と Böving¹³⁾の座高・体重・足長よりの算出法を総合して, 最終月経からの週数で表した (Table 1)。

33 例のうち脱血標本 2 例を含む 31 例に MRI を施行し, これらの 17 例は大切片標本作製後 Hematoxyline-

Eosin (以下 H. E.) 染色による組織学的検索を行い, さらに 5 例の大切片標本については鉄染色法により検討した。また 2 例を対象に水分含有量を測定した。

B. 方法

MRI は娩出後 8 時間以内に撮像した。MRI の使用機種はビッカー社製 1.5T (VISTA-MR・HF 1.5T) で, パルス系列は T 1 強調画像として SE (400/20), T 2 強調画像として SE (2000/100) を用い, FOV: 20 cm, Matrix: 256×256 または 192×256, 平均加算回数は T 1 強調画像で 4 回, T 2 強調画像で 2 回, スライス厚は 3-5 mm の gapless で, OM-line に平行な横断像とこれに垂直な冠状断像, 矢状断像を撮像した。

MRI 撮像後直ちに, 頭蓋骨を切除あるいは一部を解放し 10%ホルマリン液で約 4 週間固定した後, OM-line に平行あるいは垂直に截断した。この切片をパラフィンで包埋した後, 薄切片にし, H. E. で染色して大切片標本作製した。

脱血標本は 20 週例の 2 例に行い, 娩出後 30 分以内に開胸し, 胸部大動脈から大動脈弓に挿入したカテーテルを通じて 200 ml のヘパリン添加生理食塩水を, 100 cm の高さで設定したイリゲーターから自然落下させ, 切開した上大静脈から脱血させた後に MRI を撮像した。MRI 撮像後 2.5%グルタルアルデヒド, 2%ホルマリン 0.1 M カコジル酸緩衝液 (pH7.4) 120 ml を用いて灌流固定をし, その後は他と同様に, 10%ホルマリン液で固定し, 大切片標本作製した。

以上の対象例について以下の項目について検討した。

1. 終脳新外套実質

1) 新外套の層構造: 側脳室体部の横断像で MR 像と大切片標本とで対比検討した。

2) 神経節丘: 第三脳室レベルの横断像と冠状断像で神経節丘の MR 像と大切片標本とを対比検討した。

3) 脱血標本: 脱血標本についても新外套の層構造お

Table 1. Distribution of subjects

Gestational age (weeks)	No. of fetuses
10-11	5
12-13	7
14-15	5
16-17	6
18-19	4
20-21	3
22-23	2
24-25	1
Total	33

よび神経節丘のMR像と大切片標本とを対比検討した。

4) 水分含有量の測定: 分娩後4時間以内の14週と15週の各1例は, 脳を摘出した後, 5mmの厚さに水平断し, それぞれより中間層から15-20mgの標本を2個, 神経節丘から25-50mgの標本を2個切り出し, 凍結乾燥法でそれぞれの水分含有量を測定した (Fig. 1).

5) 鉄染色: 胎齢10, 12, 14, 16, 20週(脱血例)の各1例計5例で, H・E染色に加えて, ベルリン青法とターンプル青法による鉄染色をおこない, 鉄イオンの存在について検討した。

2. 一次脳溝の発達:

1) MRIによる検討: T1強調画像により下記の脳裂・脳溝の出現の有無を検討した。脳溝の出現についての判定は, その位置, 皮質板の陥凹・折り返し, および周辺のかも膜下腔の存在によって総合的に評価した。検討した脳裂・脳溝は, ①大脳半球縦裂 ②外側大脳裂 ③頭頂後頭溝 ④鳥距溝 ⑤脳梁溝 ⑥滯状溝 ⑦中心溝 ⑧中心前溝 ⑨上前頭溝 ⑩下前頭溝 ⑪頭頂間溝である。

2) 摘出脳の肉眼的観察とMRIとの比較: 胎齢10-25週の18例(10, 11, 15, 18週は各2例, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 25週は各1例)は, ホルモン液による固定の前に, 正中で左右に切断した後, 大脳半球の外側面と内側面における一次脳溝の出現の有無を肉眼的に観察し, MR像でのそれらの有無と比較した。

結 果

1. 新外套実質

1) 新外套の層構造 (Table 2)

a. T1強調画像:

① 10-14週の胎児13例中9例では, 大脳新外套は比較的高信号の一層の帯状構造として認められたが, 他は判別不能な画像であった (Fig. 2).

② 15週の2例以降で大脳新外套は側脳室側から高信号, 低信号, さらに最外層の高信号の三層に分離できた。組織学的にこれらの層はそれぞれ脳室層と脳室下層を合わせた傍脳室層, 中間層, 皮質板に相当していた (Fig. 3).

③ 18週の1例以降では, 新外套は側脳室側の高信号域が, さらに脳室側の高信号と外側のこれよりやや低い比較的高信号に分離され, その外側の低信号と高信号の四層構造として認められた。組織学的には脳室側の高信号は脳室層, これよりやや低い高信号は脳室下層, 低信号は中間層, 最外側の高信号は皮質板に相当していた (Fig. 4).

b. T2強調画像:

① 10-14週の胎児では13例中9例で, 大脳新外套が低信号の一層の帯状構造として描出されたが, 他は判別不能であった (Fig. 2).

② 15週の2例以降では, 大脳新外套は脳室側の比較的厚い低信号領域と脳表側の高信号域の二層に分離でき, 組織学的にはそれぞれ傍脳室層と中間層に相当していた。

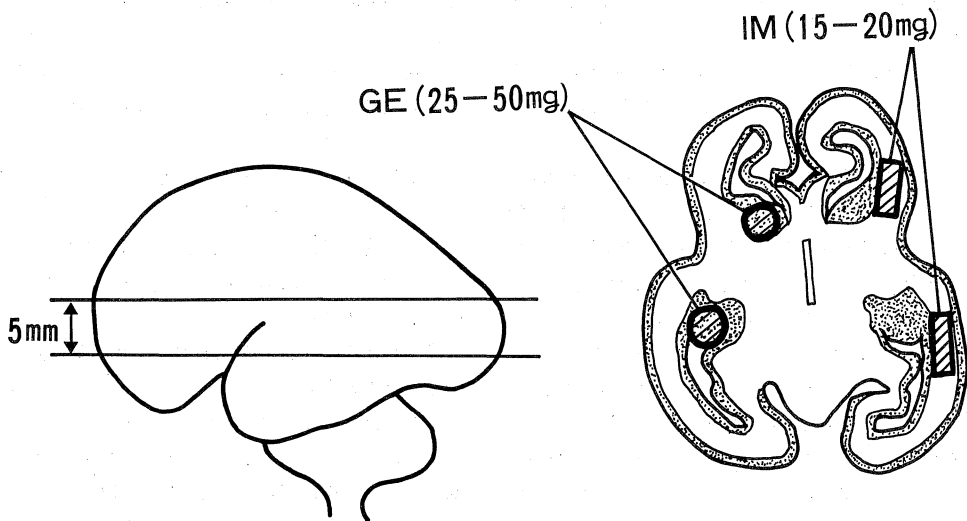


Fig. 1. Sampling regions of the ganglionic eminence (GE) and the intermediate zone (IM).

Table 2. Distribution of cases according to numbers of layers identified on T1 weighted and T2 weighted MR images

Gestational age (weeks)	Numbers of layers									
	Blurred		1		2		3		4	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
10-11 (n=5)	2	2	3	3	0	0	0	0	0	0
12-13 (n=7)	2	2	5	5	0	0	0	0	0	0
14-15 (n=3)	0	0	1	1	0	2	2	0	0	0
16-17 (n=6)	0	0	3	2	0	3	3	1	0	0
18-19 (n=4)	0	0	0	0	0	1	1	3	3	0
20-21 (n=3)	0	0	0	0	0	2	1	1	2	0
22-23 (n=2)	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0
24-25 (n=1)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0

n=number of fetuses; T1=T1 weighted images; T2=T2 weighted images

しかし、最外層の皮質板は同定できなかった (Fig. 3)。16週の1例では、脳表側の最外層に、皮質板を示す薄い低信号の層が描出され、部分的に三層構造として認められたが、内側の二層に比べて最外層の低信号の同定は困難で全周性に確認することはできなかった。

③ 19, 20週の各1例と18週の2例では、脳室側の低信号域がさらに内側の脳室層に相当する低信号域と外側の脳室下層に相当するやや高い低信号域との二層に分離できたが、皮質板を示す最外層は同定できず、高信号に描出された中間層と合わせて三層構造に描出された (Fig. 4)。

2) 神経節丘

a. T1強調画像：新外套が三層以上に分離できた全15例で、尾状核と視床の上部で側脳室に接して、脳室層と同等の高信号域が描出され、組織学的に神経節丘に相当していた。

b. T2強調画像：新外套が二層以上に描出された全15例で、上記の部位は脳室層と同等の低信号域として描出された (Fig. 5)。

3) 脱血標本：2例とも新外套はT1強調画像では四層構造に描出され、T2強調画像では最外層の皮質板が同定されず三層に描出された。各層間および神経節丘の相対的な信号強度は、T1強調画像、T2強調画像のいずれにおいても脱血しなかった症例と同様であった。

4) 水分含有量の測定：2例の各2個を平均すると神経節丘と中間層の水分含有量は、それぞれ $86.84 \pm 1.13\%$ と $91.90 \pm 0.73\%$ ($p < 0.001$) であった。

5) 鉄染色：ベルリン青法およびターンブル青法を用いた鉄染色により、脳実質内に鉄を示す青-青藍色に染色される部分は認められなかった。

2. 一次脳溝

1) MRIによる描出 (Table 3, 4)：

① 大脳縦裂 (Fig. 6)：側脳室上部の横断像および前角レベルの冠状断像で11週から見え始め、14週以降の19例では全例で同定できた。

② 外側大脳裂 (Fig. 7)：第三脳室レベルの横断像で、前頭葉と側頭葉の間の境界不明瞭な浅い陥凹 (いわゆるシルビウス窩)として11週から描出され始め、14週以降の19例では全例で認められた。外側大脳裂の出現および形態には明かな左右差は認められなかった。

③ 頭頂後頭溝 (Fig. 8)：正中矢状断像で、15週から同定することができ、18週以降の10例では全例で確認できた。

④ 鳥距溝 (Fig. 8)：正中矢状断像で、16週から見られ、20週以降の6例では全例で確認することができた。また、鳥距溝を認めた9例では全例で頭頂後頭溝が同定できた。

⑤ 脳梁溝 (Fig. 9)：モンロー孔レベルの冠状断像で、17週の2例で認められ、18週以降の10例中7例で同定できた。

⑥ 帯状溝 (Fig. 9)：モンロー孔レベルの冠状断像で18週より認められ、以降10例中5例に同定できた。

⑦ 中心溝 (Fig. 10)：側脳室上方の横断像で、20週以降の6例中4例に認められたが、21週の1例では、右側のみが同定できた。

⑧ 中心前溝 (Fig. 10)：側脳室上部の横断像で、25週例の両側大脳半球にのみ認められたが、左側の方が外側大脳裂近傍より頭頂にかけてよく発達していた。

⑨ 上前頭溝 (Fig. 11)：前頭葉冠状断像で、21週以降の4例中3例に同定できた。21週例では左大脳半球のみに認められたが、23週と25週の各1例では両半球に對称的であった。

Table 3. Development of sulci and fissures: Identification on MRI

Gestational age (weeks)	Number of identified cases on MRI					
	Interhemispheric fissure	Sylvian fissure	Parietoccipital sulcus	Calcarine sulcus	Callosal sulcus	Cingulate sulcus
10-11 (n=5)	2	2	0	0	0	0
12-13 (n=7)	5	4	0	0	0	0
14-15 (n=3)	3	3	1	0	0	0
16-17 (n=6)	6	6	4	1	2	0
18-19 (n=4)	4	4	4	2	3	1
20-21 (n=3)	3	3	3	3	2	2
22-23 (n=2)	2	2	2	2	1	1
24-25 (n=1)	1	1	1	1	1	1

n=number of fetuses

Table 4. Development of sulci: Identification on MRI

Gestational age (weeks)	Numbers of identified cases on MRI									
	Central sulcus		Precentral sulcus		Superior frontal sulcus		Inferior frontal sulcus		Intraparietal sulcus	
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
10-11 (n=5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12-13 (n=7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14-15 (n=3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16-17 (n=6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18-19 (n=4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-21 (n=3)	2	1	0	0	0	1	0	1	0	0
22-23 (n=2)	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0
24-25 (n=1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

n=number of fetuses; R=right; L=left

⑩下前頭溝 (Fig. 11): 前頭葉の冠状断撮像で, 上前頭溝と同様に 21, 23, 25 週の各 1 例計 3 例に同定できた。うち, 21 週例では左側のみ, 23 週と 25 週例では両側に認められた。

⑪頭頂間溝 (Fig. 12): 25 週例の側脳室三角部レベルの冠状断撮像で, 同定することができた。右側の頭頂間溝の方が深く幅も広がった。

2) 摘出脳と MR 像の比較 (Table 5):

頭頂後頭溝, 中心前溝, 上前頭溝, 下前頭溝, 頭頂間溝は MR 像と肉眼的観察との間には差がなかった。以下差のあったものを列記する。

①大脳縦裂: MR 像で描出できなかった 2 例はいずれも 10 週であった。

②外側大脳裂: 11 週と 13 週の各 1 例では MR 像のみ認められた。

③鳥距溝: MR 像で確認できなかったのは, 15, 18 週の各 1 例であった。

④脳梁溝: 15 週の 2 例と 16, 17 週の各 1 例が MR 像

で同定できなかった。

⑤帯状溝: MR 像で確認できなかったのは 18 週の 2 例, 19 週の 1 例であった。

⑥中心溝: MR 像で同定できなかったのは 19 週の 1 例であった。

考 察

1. 胎内胎児および極小未熟児脳における画像診断

近年, 極小未熟児や胎内胎児の発達過程の評価や中枢神経奇形の診断は US と CT の発達・普及により, 著しく進歩してきている。

US は観察面が自由に選べるので, 胎内胎児脳の大横径 (B-P diameter) の経時変化および脳室系の描出に用いられており, 現在では胎齢 16 週で側脳室が左右対称な hypoechoic area として同定できる¹⁴⁾までに至っている。しかし, 脳実質の詳細な構造の描出は困難である。

CT による胎内胎児の診断は 1978 年 Borno ら¹⁵⁾により, 水頭症の診断に用いられているが, 横断面しか撮像

Table 5. Comparison of identification of sulci and fissures between anatomical observation and MRI

Sulcus & Fissure	Number of cases	
	Identified anatomically	discrepancy between anatomical observation and MRI
Interhemispheric f.	18	2*
Sylvian f.	12	2**
Parietooccipital s.	10	0
Calcarine s.	9	2*
Callosal s.	10	4*
Cingulate s.	7	3*
Central s.	5	1*
Precentral S.	1	0
Superior frontal s.	2	0
Inferior frontal s.	2	0
Intraparietal s.	1	0

* identified only on anatomical observation

** identified only on MRI

できないことや胎児や妊婦に対してX線被曝があることから広く普及していないのが現状である。しかし、頭蓋骨の形態や皮膚の状態に関してはMRIやUSよりも優れている¹⁹⁾といわれている。また、未熟児や新生児に関しては、CTは撮影時間が短く脳の実質構造の描出および出血の大きさや拡がりについても正確な情報を提供するため、診断に不可欠¹⁷⁻¹⁹⁾なものとなっている。

MRIは、X線被曝がなく断面を自由に設定できることから水頭症などの出生前胎内診断法に用いられはじめ¹⁶⁾²⁰⁻²²⁾、Weinrebら²³⁾の25週以降の症例で大脳半球、脳室、眼球が同定できたとする報告や、McCarthy²⁴⁾は34-36週の胎内胎児のT1強調画像で、大脳鎌と小脳天幕は低信号として描出され、脳実質は均一な高信号として描出されたが灰白質と白質との区別はできなかったと述べている。また大井ら¹⁶⁾やGammalら²⁵⁾は他の画像診断法と比べてMRIが頭蓋内の実質性変化の診断には最も優れていると報告している。Marshallら²⁶⁾は胎齢16-24週の剖検例に対しMRIを施行し、大脳実質が3つの異なる信号領域より成るとし、それぞれがperiventricular zone, intermediate zone, cortical plateに相当するとした。一方、出生直後の新生児と未熟児に対しては撮像時間が長いことや、撮像時のモニターリングが困難なことからMRIが利用されることは少ないのが現状であるが、新生児から小児期にかけては神経線維の髄鞘化を中心とした脳の正常発達評価²⁷⁻²⁹⁾およびCTでは捉えられないmigrational anomaly³⁰⁾を含めた奇形診断に広く用いられている。

2. 終脳新外套の層構造と神経節丘

a. 発生:

ヒトの脳は、授精後16日目に中胚葉の誘導により外胚葉から神経板が生じることより始まり、ついで18日目に神経溝が形成され、20日目には神経管の形成が始まる。4週になると神経管の頭側が屈曲しつつ膨隆する。膨隆は3つの部分に分けることができ、その最前部が前脳、中間部が中脳、後部の膨隆が菱脳となり、いわゆる三脳泡の形態を呈する。5週になると五脳泡期となり前脳泡が左右に分かれ、将来大脳半球になる終脳が同定できるようになる²⁻⁴⁾。胎生初期における神経管の構成細胞は胚芽細胞(matrix cell)と呼ばれる原基細胞で、これは胎齢7-8週まで分裂増殖を繰り返す。ついでこれより胎生20週までは、分裂していた中心管側上皮層にある胚芽細胞から神経細胞が分裂増殖し、終脳壁の脳室側に脳室層を形成する。ここで分裂した神経細胞は7週頃から外側の細胞成分のほとんどない辺縁層に向かって移動⁵⁾し、辺縁層の内側に皮質板を形成するが、移動にともない細胞成分に乏しい中間層が明らかとなる。8週頃から脳室層と中間層の間に神経細胞が密に存在する第二の胚芽層である脳室下層が出現してくる⁶⁾⁷⁾。成長にともない、脳室層と脳室下層の細胞数は皮質板への遊走により減少していくが、脳室下層は脳室層より後まで残り、皮質の神経細胞の一部と神経膠細胞がここから発生する⁷⁾と考えられている。中間層は成長にしたがい厚くなり将来白質となる。皮質板では移動を終えた神経細胞が分化・成熟し、皮質へと発達し、辺縁層は皮質第一層³¹⁾になると考えられている。このようにsecond trimesterの時期では、終脳新外套には神経細胞の増殖、移動、成熟の過

程にもなる細胞構築の違いを基にした層構造が存在する。

神経節丘は側脳室、視床および尾状核に接して存在し、終脳新外套における脳室層と同様に、幼弱な神経細胞を新外套や視床に送り出し³²⁻³⁴、32-34週でほとんど消失する³¹⁾³⁵⁾³⁶⁾ことが知られている。

未熟児脳室内出血の原因としてGerminal Matrix Layer (以下G. M. L.とする)が注目され多数の報告³⁵⁾³⁷⁻⁴⁰⁾がされている。これらの多くはG. M. L.として神経節丘と脳室層をさしていると理解されるが、G. M. L.と脳室層、脳室下層、神経節丘の関係を明確に定義した文献は少ない⁶⁾。von Baer³⁸⁾は神経節丘をganglionic sector of G. M. L.、脳室層をextraganglionic sector of G. M. L.としており、太田³⁵⁾は神経節丘を大脳基底核部G. M. L.、脳室層を白質部G. M. L.としているが、G. M. L.という語を使う場合は、これらの定義に従うのが妥当であろうと考えられる。Picard⁴⁰⁾はCT像で26週の未熟児には、G. M. L.を示す左右対称の高吸収域が見られたが、胎齡34週の未熟児では、これがみられなかったと報告し、今西³⁷⁾、Ludwig³⁹⁾は胎齡14週以後に左右対称性の高吸収域として認められたが、32週で認められなかったと報告している。ただし、これらのCT像による報告は大脳基底核部G. M. L.についてであり、白質部G. M. L.については述べられていない。

b. MRI:

今回の対象は胎齡10-25週であり、新外套は組織学的には脳室層、脳室下層、中間層、皮質板、辺縁層の五層の基本構造より形成されている時期である。胎齡18週以降ではMRIのT1強調画像で脳室層は高信号、脳室下層は脳室層よりやや低い比較的高信号、中間層は低信号、皮質層は高信号として描出され辺縁層を除く四層を分離同定できた。T2強調画像では脳室層は低信号、脳室下層は脳室層よりやや高い比較的低信号、中間層は高信号として描出されたが、皮質板の描出は困難であり、三層を分離同定できた。胎齡14-17週では、T1強調画像で脳室層と脳室下層の分離が困難であり、両者は一層の高信号として描出され、中間層と皮質板との三層を同定できた。T2強調画像においても、脳室層と脳室下層の分離は困難で一層の低信号として描出され、脳室層と脳室下層を合わせた層と、中間層の二層に同定できた。

また、神経節丘はMRIでは胎齡15週以降のT1強調画像で新外套が三あるいは四層に描出された全例で、脳室層と同様のT1強調画像にて高信号、T2強調画像では低信号の塊として描出された。

神経節丘と脳室層は、組織学的にはクロマチンに富む

円形の小型の核を持ち、細胞体がほとんどなく突起も極めて短い幼若な多数の細胞と毛細血管によって構成されており (Fig. 13)、中間層は細胞成分がほとんど認められない間質成分で占められている。神経節丘と脳室層は中間層に比べ、T1強調画像では高信号、T2強調画像では低信号に描出されたが、著者はこの原因として最も関連が深いと考えられる赤血球のヘモグロビンの鉄の影響を調べるために、鉄染色により鉄の存在の有無を実証し、またヘパリン添加生理食塩水で脱血した胎児脳のMRIを行った。鉄染色では鉄成分を示す青色の顆粒は認められなかった。また、脱血標本に関しては全く完全に脱血されたとはいいがたいものの脱血した場合もしない場合も信号強度に変わりはなく、赤血球がこの信号強度の差異の原因となっていないと考えられた。また、娩出後数時間内のヘモグロビンはオキシヘモグロビンの状態と考えられるが、オキシヘモグロビンはT1強調画像、T2強調画像ともに等信号⁴¹⁻⁴³⁾とされており、このことから神経節丘と脳室層の信号強度がヘモグロビンに由来するとは考え難い。凍結乾燥法による水分含有量の測定では、神経節丘が86.84%、中間層が91.90%と神経節丘のほうが中間層に比べて組織内の水分含有量が少なかった。Parrish⁴⁴⁾の正常脳と脳腫瘍の比較、GoとEdzes⁴⁵⁾のマウスにおける正常脳と浮腫をきたした脳の比較、Hollis⁴⁶⁾の各種の組織と血清の比較実験より、水分含有量の少ない組織ほど、MRIのT1緩和時間とT2緩和時間がともに短縮することが知られており、中間層に比べて神経節丘が、T1強調画像でより高信号、T2強調画像で低信号に描出されたのは水分含有量の差に由来すると考えられる。中間層に比べて、神経節丘の水分含有量が少ないのは、この部分は核の占める比率が高い幼弱な神経細胞が密集して存在しており、水分に富む細胞質の容量と細胞外液腔 (extra-cellular space) が小さいためと推察される。また、神経節丘と同じ組織構造である脳室層についても同様の理論が適用できると考えられる。

一方、神経節丘や脳室層と比較的よく似た組織像を持つ悪性リンパ腫が、T2強調画像で低信号に描出されることが知られており、Zawadzki⁴⁷⁾は、この原因として悪性黒色腫と同じくparamagnetic effectを有する物質の存在のためとしている。悪性黒色腫はparamagnetic effectを呈するメラニンを含むが、悪性リンパ腫はメラニンを含まないのでZawadzkiの見解には疑問は残る。しかし、成人の白質と灰白質の水分含有量は70%と82%と言われており⁴⁸⁾、胎児の神経節丘(86%)と中間層(91%)の差よりも大きいにもかかわらず、T2強調画

像では神経節丘と中間層のコントラストの差の方が強く描出されており、したがって、水分含有量以外にも、神経節丘や脳室層の信号強度の違いの原因が存在すると推測され、今後の検索が必要である。

3. 一次脳溝

a. 文献とMRIの比較：

脳溝の発達に関する解剖学的研究は多数⁸⁻¹²⁾報告されているが、これらのうち、村上¹²⁾は184例、Chiら⁴⁾は207例と豊富な対象数を基に検討しており、両者の論文から各脳溝の出現する時期を整理すると以下のようになる。村上は胎齢の定義を最終月経日からの算出法と國友¹²⁾の座高・身長・体重よりの算出法を総合したものとし、外側大脳裂はシルビウス窩として13週、頭頂後頭溝、鳥距溝、帯状溝、中心溝、上前頭溝と下前頭溝は19-20週、中心前溝は23-24週、頭頂間溝は25-26週頃から出現し始めると報告している。ただし、大脳縦裂と脳梁溝については記載されていない。Chiらは胎齢の定義を最終月経日からの算出法のみを用い、大脳縦裂は10週、外側大脳裂と脳梁溝は14週、頭頂後頭溝と鳥距溝は16週、帯状溝は18週、中心溝は20週、中心前溝は24週、上前頭溝は25週、下前頭溝は28週、頭頂間溝は26週頃から出現し始めると報告しといる。Chiらはこれらの一次脳溝の出現時期は各個体間ではほとんど差がなかったと述べており、村上は上前頭溝と下前頭溝の出現時期は19-30週と幅が広く個体差が認められるものの他の一次脳溝は上記の時期に出現し始め、以降の3-4週の間に出揃うと述べている。

今回のMRIによる検討では、大脳縦裂と外側大脳裂は最少11週、頭頂後頭溝は15週、鳥距溝は16週、脳梁溝は17週、帯状溝は18週、中心溝は20週、上前頭溝と下前頭溝は21週、頭頂間溝と中心前溝は25週例でそれぞれ認められた。上前頭溝と下前頭溝が著者の方が約4週早く出現することを除けば、著者の結果はChiらの報告にはほぼ一致するものであった (Fig. 14)。

b. 摘出脳とMRIの比較：

肉眼的な観察とMR像との比較では、大脳縦裂、外側大脳裂、頭頂後頭溝、中心前溝、上前頭溝、下前頭溝、頭頂間溝に関しては両者はよく一致した。しかし、脳梁溝、帯状溝、鳥距溝、中心溝は肉眼的観察では認められるが、MRIでは同定できなかった例があった。これらは中心溝を除けば大脳半球内側面の脳溝であり、また出現時期の早い脳溝である。脳梁溝、帯状溝は吻側より発達する脳梁に沿うように形成されるため、出現初期には冠状断面、横断面に対しても斜めに走行する。鳥距溝も同様に斜めに存在する脳溝であり、これらは出現時間が早

くMRIの分解能が不十分であったことと、撮像断面に対して斜めに走行することから、MRIで描出されなかったと考えられる。逆に肉眼では同定し難いシルビウス窩がMRIで同定できた例が2例あった。MRIでは蝶形骨大翼がシルビウス窩にはまり込むように見えるが、肉眼視する時には、この大翼が外れているために同定し難くなったのではないかと考えられる。

10週頃より28週頃までに出現するとされる一次脳溝の出現時期は、文献的にも、また今回のMRIによる検討においても出現時期に個体差が少ないとされ、second trimesterにおける新外套発育のよい指標となりえる。MRIはこれらの脳溝の描出に優れており、新外套の発達を一次脳溝の出現に基づいて評価するのに有用な手段になると考えられる。

4. 胎内胎児および極小未熟児脳診断におけるMRIの今後の可能性

現在、胎内胎児および極小未熟児の中樞神経系奇形の診断には、主にUSとCTが用いられているが、画像の分解能の限界から、大多数は合併する水頭症の存在を診断できるのみで、その根底となる病態の正確な診断はthird trimesterに至ってはじめて可能となる場合がほとんどであった¹⁶⁾²¹⁾。しかし、近年、胎内水頭症を中心としたfetal surgery⁴⁹⁻⁵¹⁾もおこなわれ、second trimesterの時期における中樞神経系の診断や発達の評価が臨床的にきわめて重要になってきている。MRIは現在、surface coilや増幅器などのハードウェアの改良、および特殊なパルスシーケンスなどのソフトウェアの開発と進歩は目覚ましく、脳の微細構造がより鮮明に描出されるようになりつつある。従って、近い将来には、今回得られた研究成果が胎児脳疾患や発育異常の早期診断と病態の究明に臨床的に役立つことが期待される。

結 論

1. 胎齢10-25週の胎児31例に対しMRIを施行し、大脳新外套の発育過程と一次脳溝の出現時期について検討し、さらに、摘出脳の肉眼的観察ならびに組織像と対比した結果以下の結論が得られた。

2. 新外套の層構造：

1) 18週以降では、脳室層、脳室下層、中間層、皮質板はT1強調像ではそれぞれ高信号、比較的高信号、低信号、高信号に描出され、T2強調像では低信号、比較的低信号、高信号に描出された。T2強調像では1例にのみ皮質板が低信号に描出された。

2) 15週以降では、脳室層、脳室下層は分離できず傍脳室層として、T1強調画像では高信号、T2強調像で

は低信号に描出された。

3) 神経節丘はT1強調画像, T2強調像とも脳室層と同等の信号強度を呈した。

4) 脳室層および神経節丘の水分含有量が中間層よりも少ないことが信号強度の差異の主な原因と考えられた。

5) MRIにより, 終脳新外套の組織学的な細胞構築の違いに伴う層構造を描出することができ, 発育の評価の指標になりうることが示唆された。

3. 一次脳溝の発達:

1) 大脳縦裂と外側大脳裂は最少11週, 頭頂後頭溝は15週, 鳥距溝は16週, 脳梁溝は17週, 帯状溝は18週, 中心溝は20週, 上前頭溝と下前頭溝は21週, 頭頂間溝と中心前溝は25週に認められた。これらの脳溝は出現し始めて3-4週の間ほとんど出揃った。

2) 摘出脳の肉眼的観察との比較より, MRIは大脳半球内側面脳溝の描出能には, 問題はあるものの一次脳溝の描出に優れていることが判明した。

3) MRIは一次脳溝の描出に優れており, それらの出現時期は発育評価の指標になりうることが示唆された。

4) MRIは, 今後, 出生前胎児ならびに極小未熟児の大脳発育ならびに中枢神経奇形の病態を新外套の層構造や一次脳溝の出現に基づいて評価するのに有用な手段になると考えられる。

謝 辞

本論文の要旨は, 第17回日本神経放射線研究会(1988年, 筑波), 第18回日本神経放射線研究会(1989年, 山形), 第48回日本医学放射線学会総会(1989年, 神戸)および第49回日本医学放射線学会総会(1990年, 神戸)において発表した。

稿を終えるにあたり, 本研究の機会と御指導, 御校閲を賜った恩師, 放射線医学教室打田日出夫教授に深甚の謝意を表します。また, 終始懇切なる御指導, 御校閲を賜った第2外科学教室神 寿右教授, 内海庄三郎前教授に深く感謝の意を捧げます。御助言, 御指導を賜った第2解剖学教室山本浩司教授に深謝いたします。直接御指導頂いた放射線医学教室岩崎 聖講師に謝意をあらわし放射線医学教室および第2外科学教室諸兄姉に感謝いたします。御協力頂いた中央放射線部技師諸兄姉に感謝いたします。幾多のご支援をくださった産婦人科の諸兄姉に厚く感謝いたします。最後に本研究の目的に御理解いただき, 御献体いただきました御遺族の皆様にも深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Holland, G. N., Hawkes, R. C. and Moore, W. S. : NMR tomography of the brain. Coronal and sagittal sections. J. Comput. Assist. Tomogr. 4: 429-433, 1980.
- 2) 藤田哲也, 服部隆則, 伏木信次, 御子柴克彦, 塚田裕三: 皮質細胞構築の発生とその遺伝的背景. 神経進歩 26: 433-455, 1982.
- 3) Lemire, R. J., Loster, J. D., et al: Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System. Harper & Row Publisher, Hagerstows, Maryland, 1975.
- 4) Chi, J. G., Dooling, E. C. and Gilles, F. N. : Gyral development of the human brain. Ann. Neurol. 1: 86-93, 1977.
- 5) Larroche, J. C. : Quelques aspects anatomiques du development cerebrae. Biol. Neonat. 4: 126, 1962.
- 6) Bulder Committee: Embryonal vertebrate central nervous system: Revised terminology. Anat. Rec. 166: 257-262, 1970.
- 7) Sturrock, R. R. : Cell division in the normal central nervous system. Adv. Cell Neurobiol. 3: 3-33, 1982.
- 8) 豊永多加止: 日本人脳溝発達に関する研究. 福岡医学雑誌 33: 509-617, 1940.
- 9) 吉沢亀蔵: 邦人胎児の脳溝発生に就きて. 解剖誌. 6: 81-114, 1933.
- 10) Connolly, C. J. : External morphology of the primate brain. Springfield, Illinois, C. C. Thomas, 1950.
- 11) Patten, B. M. : Human embryology. McGraw-Hill, New York, 1968.
- 12) 村上三吾: 日本人胎児に於ける脳溝の発生学的研究. 解剖学雑誌 30: 181-276, 1955.
- 13) Böving, B. G. : Obstetrics. W. B. Saunders, Philadelphia, p3-24, 1965.
- 14) 清水哲也, 石川睦男, 西野共子: 超音波診断の実際, 無脳症・水頭症. 産婦人科治療 54: 572-574, 1987.
- 15) Borno, R. P., Bon Tempo, N. C., Kirkendall, H. L. Jr., Wolfman, H. T., Marcus, E. and Davidson, R. I. : Vaginal frank breech delivery of a hydrocephalic fetus after transabdominal encephalocentesis. Am. J. Obstet. Gynecol.

- 132: 336-338, 1978.
- 16) 大井静雄, 玉木紀彦, 松本 悟, 片山和明, 望月真人: 胎児中枢神経の形態評価と奇形診断—MRI・US・CTによる胎内画像診断法の利点と限界. CT研究 11 (4): 413-420, 1989.
- 17) **Burstein, J., Papile, L. and Burstein, R. :** Subependymal germinal matrix and intraventricular hemorrhage in premature infants: diagnosis by CT. *Am. J. Roentgenol.* 128: 971-976, 1977.
- 18) **Krishnamoorthy, K. S., Fernandez, R. A., Momose, K. J., Moylan, F. M. B., Todes, I. D. and Shannon, D. C. :** Evaluation of neonatal intracranial hemorrhage by computed tomography. *Pediatrics* 59: 165-172, 1977.
- 19) **Harwood-Nash, D. C. :** Computed tomography and the abnormal brain in the neonate. *J. Neuroradiol.* 8: 125-142, 1981.
- 20) **Hanigan, W. C., Gibson, J., Kleopoulos, N. J., Cusack, T., Zwicky, G. and Weight, R. M. :** Medical imaging of fetal ventriculomegaly. *J. Neurosurg.* 64: 575-580, 1986.
- 21) 森本一良, 吉峰俊樹, 早川 徹, 最上平太郎, 杉田長敏, 田原慶一, 谷沢 修, 末原則幸, 竹内 徹, 清野佳紀, 三牧孝至: 出生前胎児診断がなされた先天奇形に対する脳神経外科的対応. 脳神経外科 17: 965-971, 1989.
- 22) **Thickman, D., Mintz, M., Mennuti, M. and Kressel, H. Y. :** MR Imaging of Cerebral Abnormalities In Utero. *J. of Compt. Assist. Tomogr.* 8 (6): 1058-1061, 1984.
- 23) **Weinreb, J. C., Lowe, T., Cohen, J. M. and Kutler, M. :** Human fetal anatomy: MR imaging. *Radiology* 157: 715-720, 1985.
- 24) **McCarthy, S. :** Magnetic resonance imaging in obstetrics and gynecology. *Magnetic resonance Imaging.* 4: 59-66, 1986.
- 25) **Gammal, T. E., Allen, M. B. Jr. and Brooks, B. S. :** MR evaluation of hydrocephalus. *AJNR.* 8: 591-597, 1987.
- 26) **Marshall, C. M., Robert, I. G., Glenn, I., David, I. T., Harold, K., Peter, J. and Debbie, D. :** MR imaging of fetal brain. *J. Compt. Assist. Tomogr.* 11: 120-123, 1987.
- 27) **McArdle, C. B., Richardson, C. J., Nicholas, D. A., Mirfakhraee, M., Hayden, C. K. and Amparo, E. G. :** Developmental features of the neonatal brain: MR imaging. *Radiology* 162: 223-229, 1987.
- 28) **Barkovich, A. J. and Kjos, B. O. :** Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging. *AJNR.* 9: 487-491, 1988.
- 29) **Nowell, M. A., Hackney, D. B., Zimmerman, R. A., Bilaniuk, L. T., Grossman, R. I. and Goldberg, H. I. :** Immature brain: Spin-echo sequence parameters for high-contrast MR imaging. *Radiology* 162: 272-273, 1987.
- 30) **van der Knaap, M. S. and Valk, J. :** Classification of congenital abnormalities of the CNS. *AJNR.* 9: 315-326, 1988.
- 31) **Rickmann, M., Chronwall, B. M. and Wolff, J. R. :** On the development of non-pyramidal neurons and axons outside the cortical plate: The early marginal zones as a pallial analogue. *Anat. Embryol.* 151: 285-307, 1977.
- 32) **Rakic, P. :** Cell migration and neuronal ectopias in the brain. *Birth Defects* 11: 95-129, 1975.
- 33) **Globus, H. and Kuhlenbeck, H. :** The subependymal cell plate (matrix) and its relationship to brain tumor of the ependymal type. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 3: 1-35, 1944.
- 34) 平田幸夫: ヒト胚子における終脳新外套の発生. 神経研究の進歩 26: 446-456, 1982.
- 35) 太田辰彦: 未熟児脳室上衣下出血の成因に関する一考察. 熊本医学会雑誌 58: 1-29, 1984.
- 36) **Larroche, J. C. :** Development of the central nervous system in "Development Pathology of the Neonate". *Amsterdam Excerpta Medica* p319-353, 1977.
- 37) 今西正巳: 胎生期ヒト脳の放射線学的研究. 奈良医学雑誌 35: 577-596, 1984.
- 38) **von Baer, K. E. :** *Über Entwicklungsgeschichte der Thiere.* part 1, Königsberg, 1928.
- 39) **Ludwig, B., Becker, K., Rutter, G., Bohl, J. and Brand, M. :** Postmortem CT and autopsy in perinatal intracranial hemorrhage. *AJNR.* 4: 27-36, 1983.
- 40) **Picard, L., Claudon, M., Roland, J., Jeanjean,**

- E., Andre, M., Plenat, F. and Vert, P. : Cerebral computed tomography in premature infants, with an attempt at staging developmental features. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 4: 435-444, 1980.
- 41) Gomori, J. M., Grossman, R. I., Goldberg, H. I., Zimmerman, R. A. and Bilanink, L. T. : Intracranial hematomas: imaging by high-field MR. *Radiology* 157: 87, 1985.
- 42) DeLaPaz, R. L., New, P. F. J., Buonanno, F. S., Kistler, J. P., Oot, R. F., Rosen, B. R., Taveras, J. M. and Brady, T. J. : NMR imaging of intracranial hemorrhage. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 8: 599, 1984.
- 43) DiChiro, G., Brooks, R. A., Girton, M. E., Caporale, T., Wright, D. C., Dwyer, A. J. and Horne III, M. K. : Sequential MR studies of intracranial hematomas in monkeys. *AJNR.* 7: 193, 1986.
- 44) Parrish, R. G., Kurland, R. J., Janese, W. W. and Bakay, L. : Proton relaxation rates of water in brain and brain tumor. *Science* 183: 438, 1974.
- 45) Go, N. and Edzea, H. T. : Observations on the state of water in brain edema by the pulsed NMR technique. *Arch. Neurol. (Chic.)* 32: 462-465, 1975.
- 46) Hollis, D. P., Saryan, L. A., Economou, J. S., Eggleston, J. C., Czeisler, J. L. and Morris, H. P. : Nuclear magnetic resonance studies of cancer. V. Appearance and development of a tumor systemic effect in serum and tissues. *J. nat. Cancer Inst.* 53: 807, 1974.
- 47) Zawadzki, M. B. and Kelly, W. : Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System. 1st. ed., Raven Press, New York, p181, 1987.
- 48) Zawadzki, M. B. : MR imaging of the brain. *Radiology* 166: 1, 1988.
- 49) 大井静夫, 山田洋司, 松本 悟 : 胎児水頭症の出生前髄液短絡術. *小児の脳神経* 14: 215-221, 1989.
- 50) Clewell, W. H., Johnson, M. L., Meier, R. P., Newkirk, J. B., Zide, S. L., Hende, R. W., Bowes, W. A., Hecht, F., O'Keeffe, D., Henry, G. L. and Shike, R. H. : A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. *N. Engl. J. Med.* 306: 1320-1325, 1982.
- 51) Mitz, M. C., Grossmann, R. I., Isaacson, G., Thichman, D. I., Kundel, H., Joseph, P. and DeSimone, D. : MR imaging of fetal brain. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 11: 120-123, 1987.

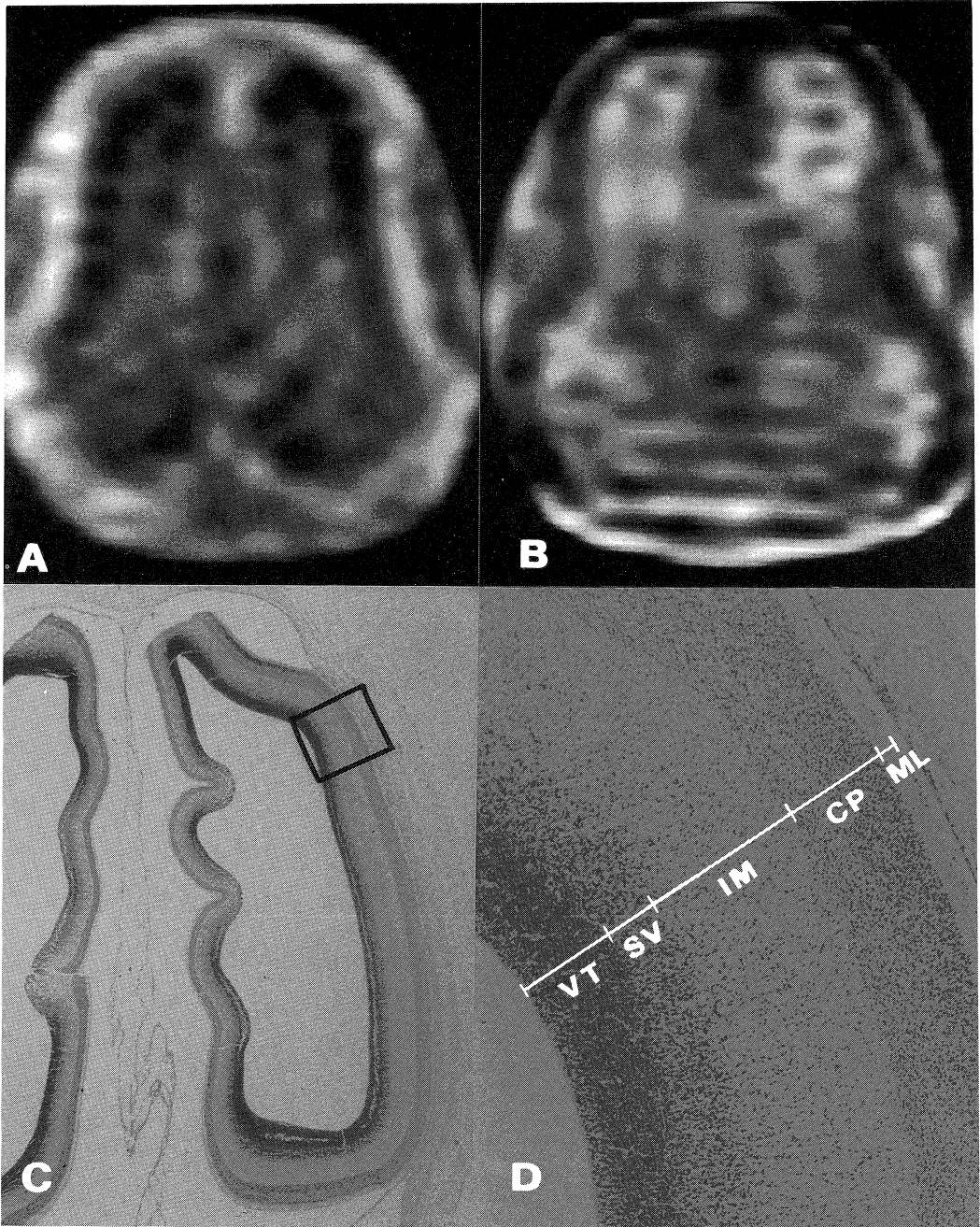


Fig. 2. A fetus at 11 weeks gestation. A: An axial T1 weighted image at the level of the lateral ventricles. B: An axial T2 weighted image at the same level. C: An axial slice at the same level stained with H. E.. D: Microscopic appearance of the area in the square on (C).

The neopallium appears as a high signal intensity layer on a T1 weighted image (A) and as a low signal intensity layer on a T2 weighted image (B). Histologically, the neopallium consists of five laminal zones: VT: ventricular zone, SV: subventricular zone, IM: intermediate zone, CP: cortical plate and ML: marginal layer.

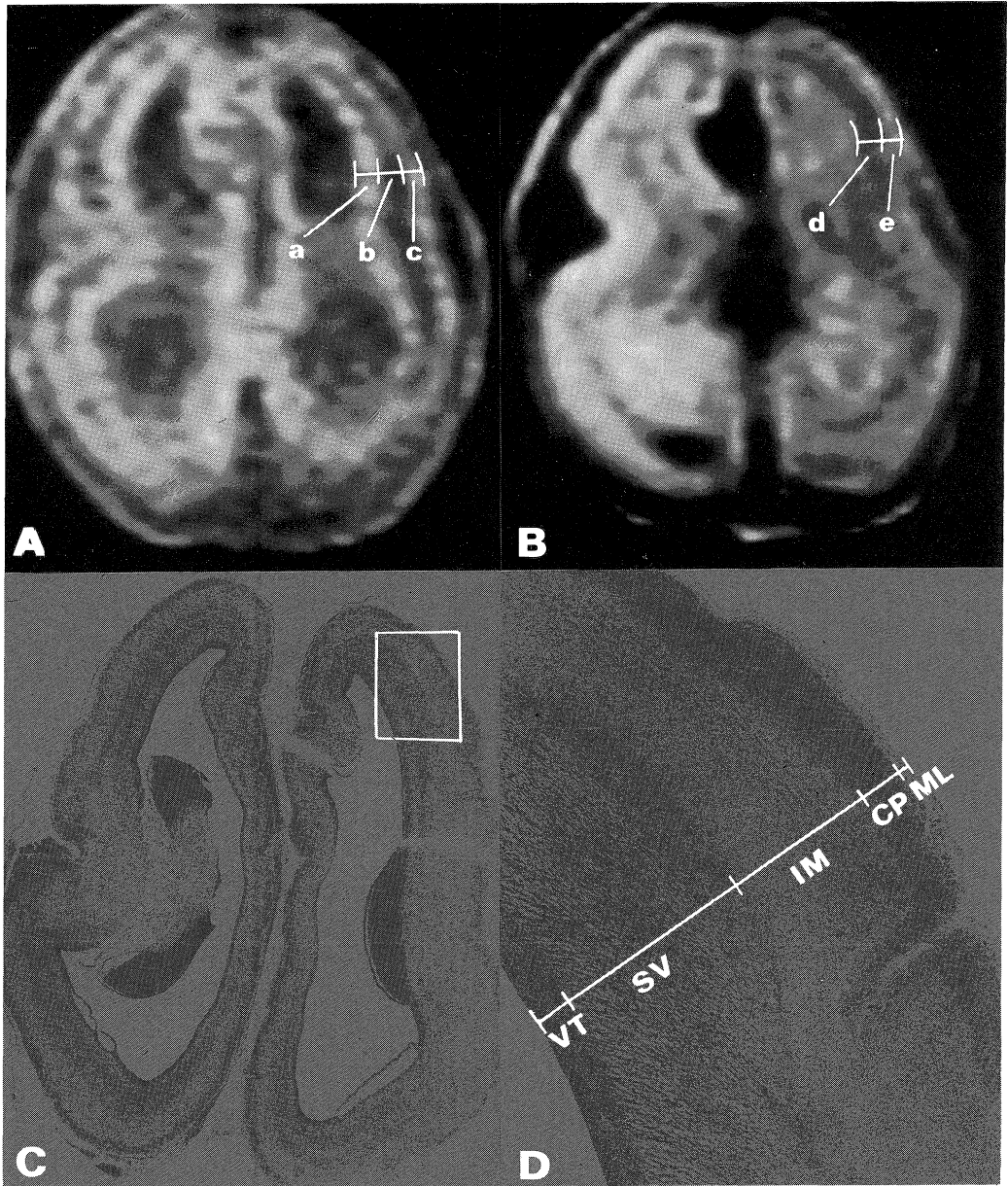


Fig. 3. A fetus at 16 weeks gestation with a subdural hematoma. A: An axial T1 weighted image at the level of the lateral ventricles. B: An axial T2 weighted image at the same level. C: An axial slice stained with H. E.. D: Microscopic appearance of the area in the square on (C).

On a T1 weighted image (A), the neopallium appears as three layers of high(a), low(b) and high signal intensity (c), respectively, from the ventricular side to the brain surface. These layers corresponded to the periventricular zone (VT+SV), IM and CP histologically (C,D). On a T2 weighted image (B), the neopallium appears as two layers with low signal intensity (d) on the ventricular side and with high signal intensity (e) on the side toward the brain surface. These corresponded to the periventricular zone and IM histologically (C, D). On the T2 weighted image, it is difficult to recognize the zone corresponding to CP (B).

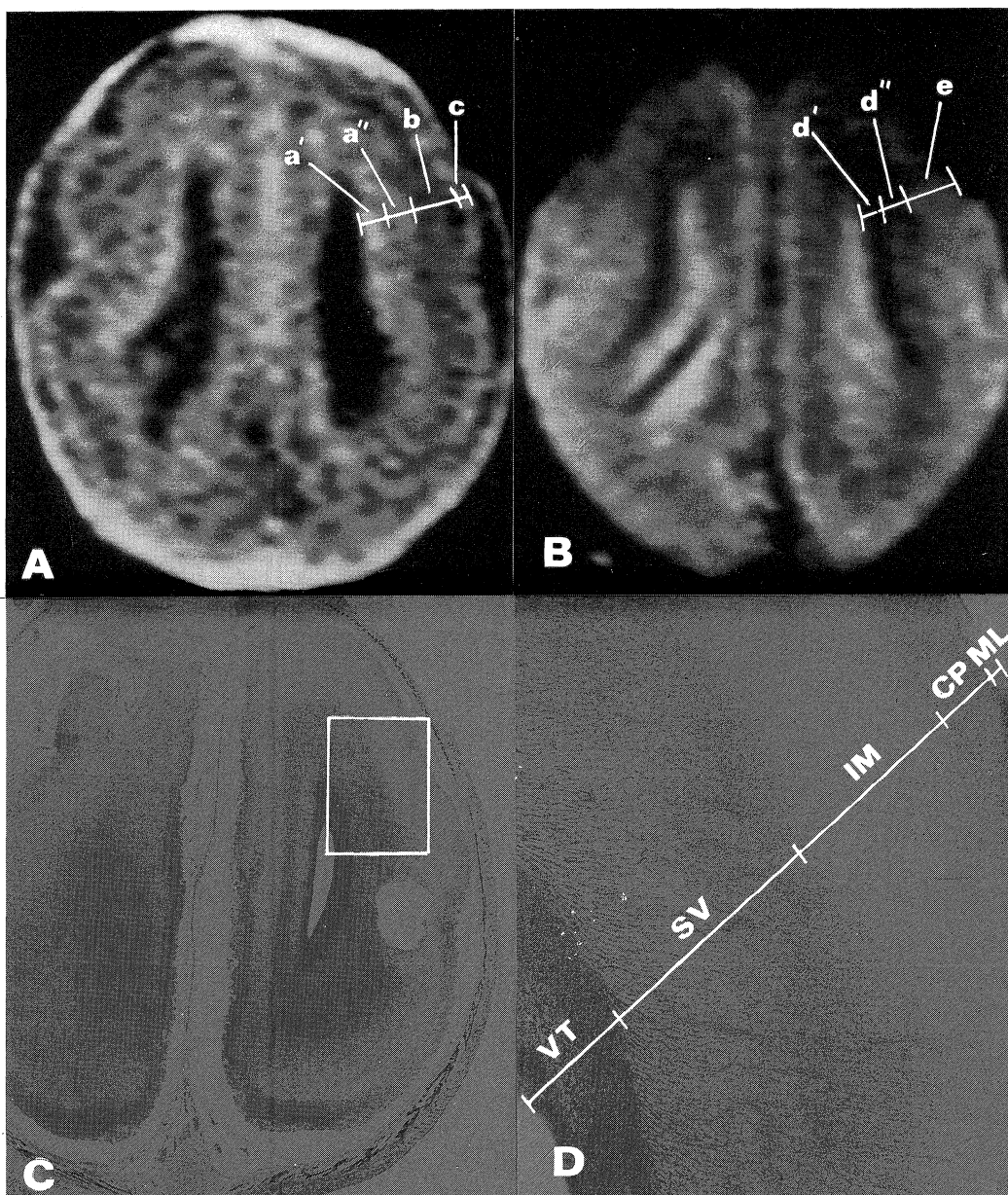


Fig. 4. A fetus at 19 weeks gestation. A: An axial T1 weighted image at the level of the lateral ventricles. B: An axial T2 weighted image at the same level. C: An axial slice stained with H. E., D: Microscopic appearance of the area in the square on (C).

On a T1 weighted image, the neopallium consisted of four layers of high (a'), relative high (a''), low (b) and high (c) signal intensity, respectively, from the ventricular side to the brain surface (A). These layers corresponded to VT, SV, IM and CP histologically (C, D). On a T2 weighted image, the neopallium consisted of three layers of low(d'), relative low (d'') and high signal intensity (e), respectively, from the ventricle (B). These corresponded to VT, SV and IM histologically (C, D). On the T2 weighted image, it is difficult to recognize the zone corresponding to CP (B).

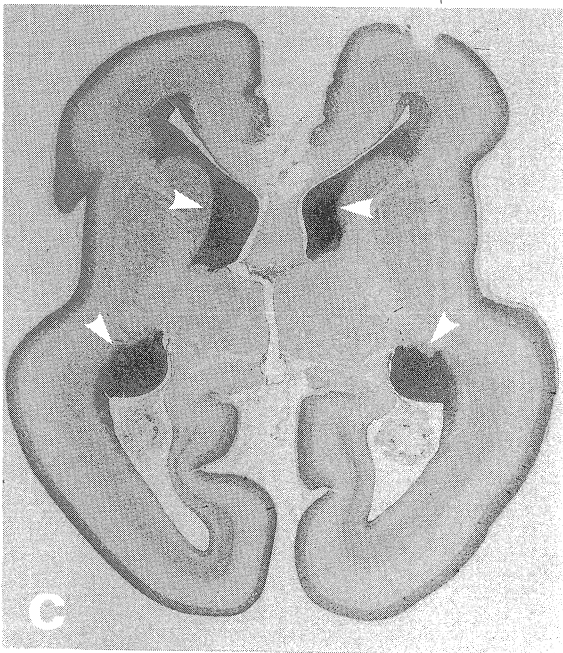
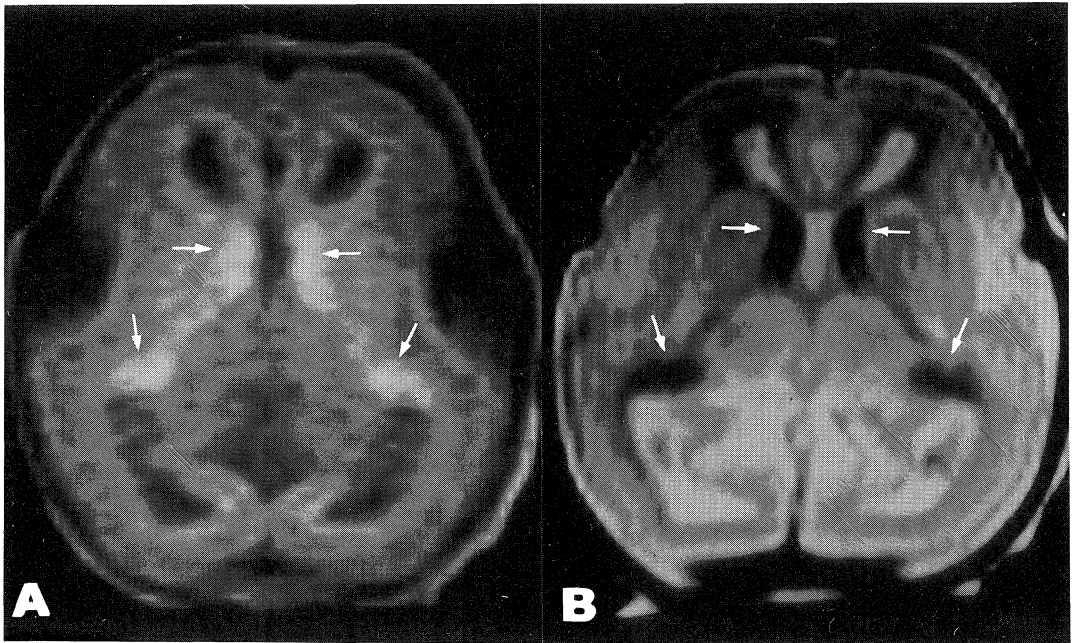


Fig. 5. A fetus at 16 weeks gestation. A: An axial T1 weighted image at the level of the third ventricle. B: An axial T2 weighted image. C: An axial slice stained with H. E..

The ganglionic eminences (arrowheads on C) appear as an area of high signal intensity on T1 weighted image (arrow on A) and as an area of low signal intensity on T2 weighted image (arrow on B).

Fig. 6. T1 weighted images demonstrating the development of the interhemispheric fissure. A and B: A fetus at 11 weeks gestation. C and D: A fetus at 17 weeks gestation. E and F: A fetus at 19 weeks gestation.

The interhemispheric fissure (arrow) can already be detected even in fetus at 11 weeks gestation on axial images at the level of the centrum semiovale (A, C and D) and on coronal images (B, D and F).

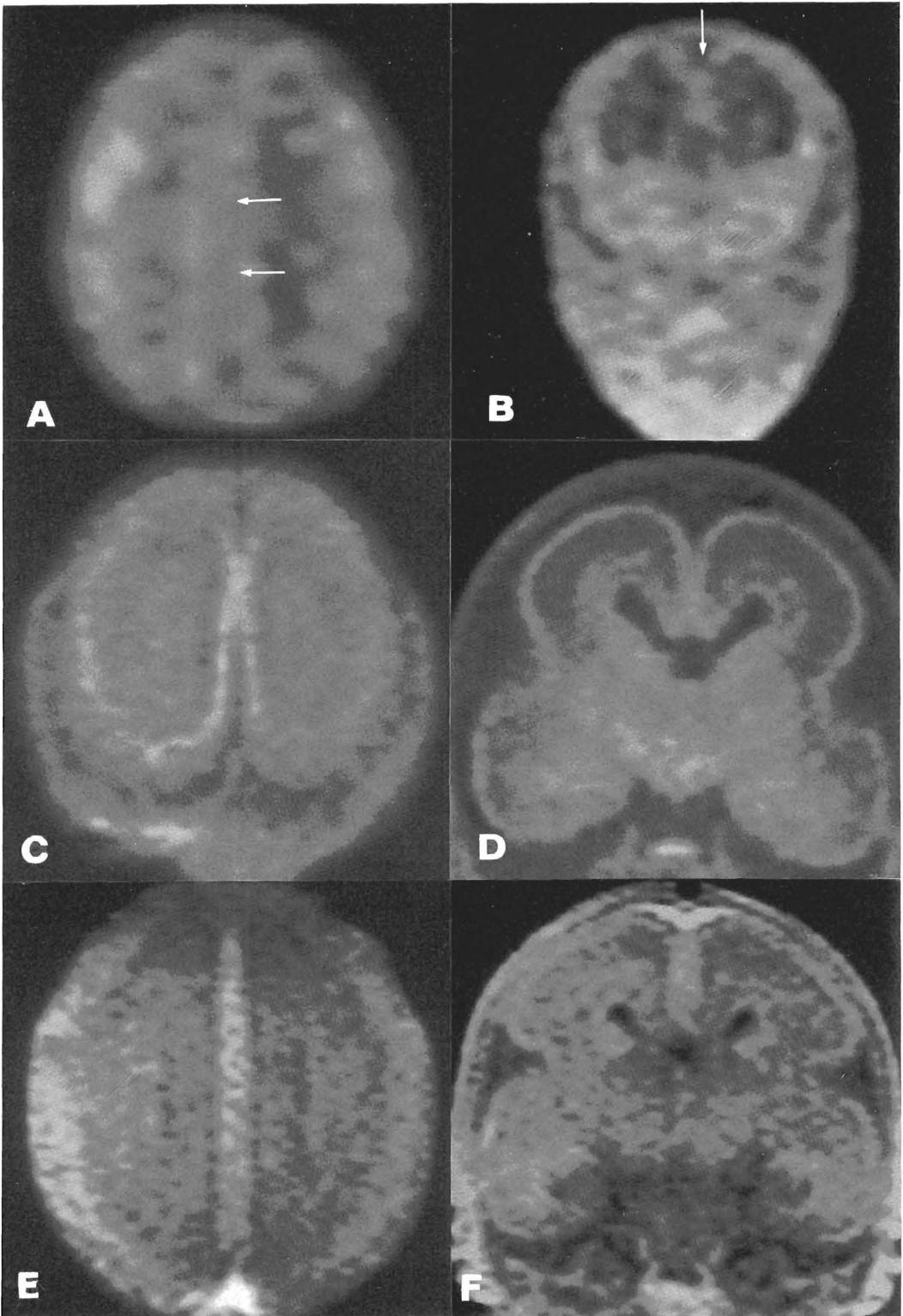


Fig. 6

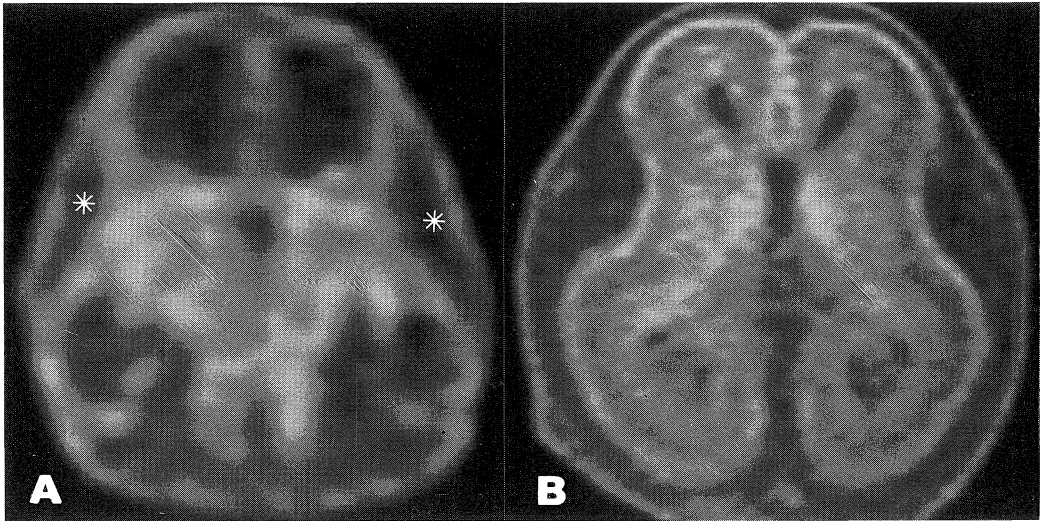


Fig. 7. Axial T1 weighted images at the level of the third ventricle demonstrating the development of the Sylvian fissure.

A: A fetus at 12 weeks gestation. B: A fetus at 17 weeks gestation. C: A fetus at 21 weeks gestation.

The Sylvian fissures appear as Sylvian fossas at 12 weeks gestation (asterisk). Formation of the insula and opelculum is revealed in a fetus at 21 weeks gestation.

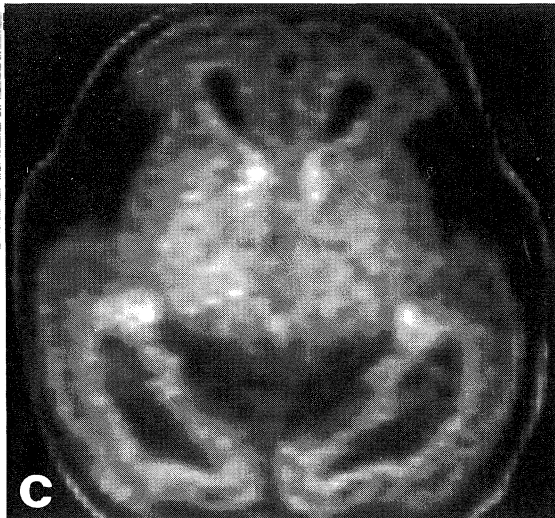


Fig. 8. Saggittal T1 weighted images demonstrating the development of the parietooccipital sulcus and the calcarine sulcus.

A: A fetus at 12 weeks gestation. B: A fetus at 16 weeks gestation. C: A fetus at 17 weeks gestation. D: fetus at 25 weeks gestation.

The parietooccipital sulcus is indicated by arrow (B, C and D). The calcarine sulcus is indicated by arrowheads (C and D).

Fig. 9. Coronal T1 weighted images demonstrating the development of the callosal sulcus and the cingulate sulcus.

A and B: A fetus at 18 weeks gestation. C and D: A fetus at 25 weeks gestation.

The callosal Sulcus is shown by the arrow.

The cingulate sulcus is indicated by the arrowhead.

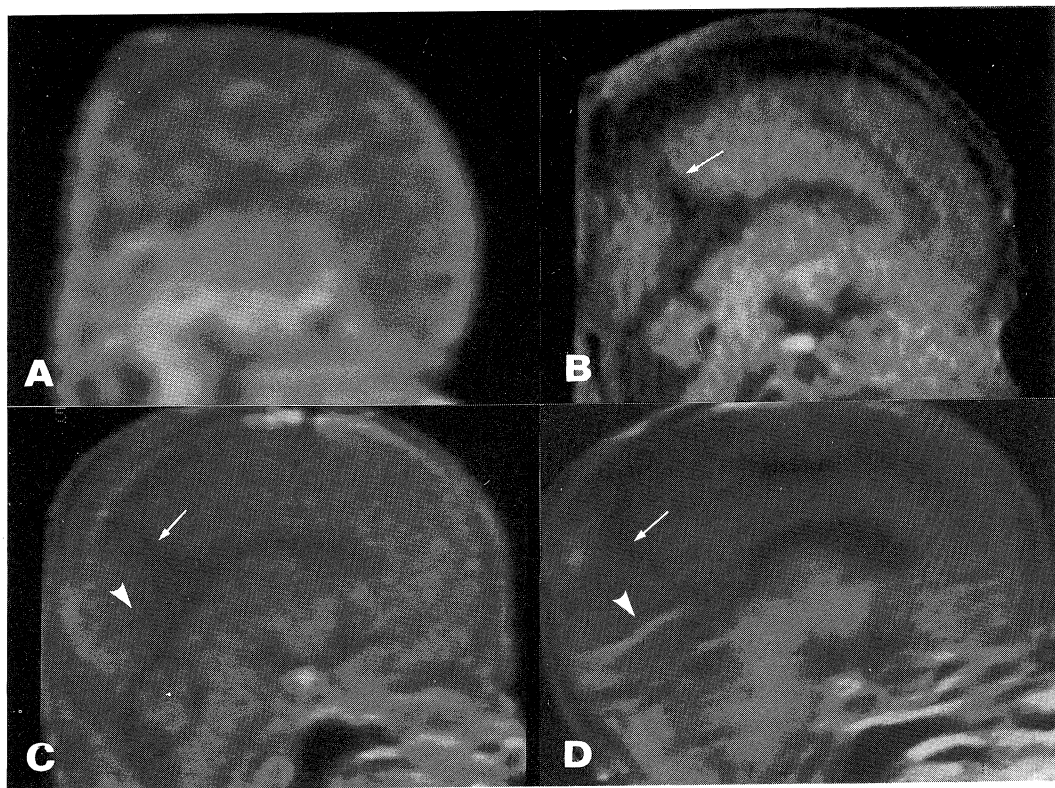


Fig. 8

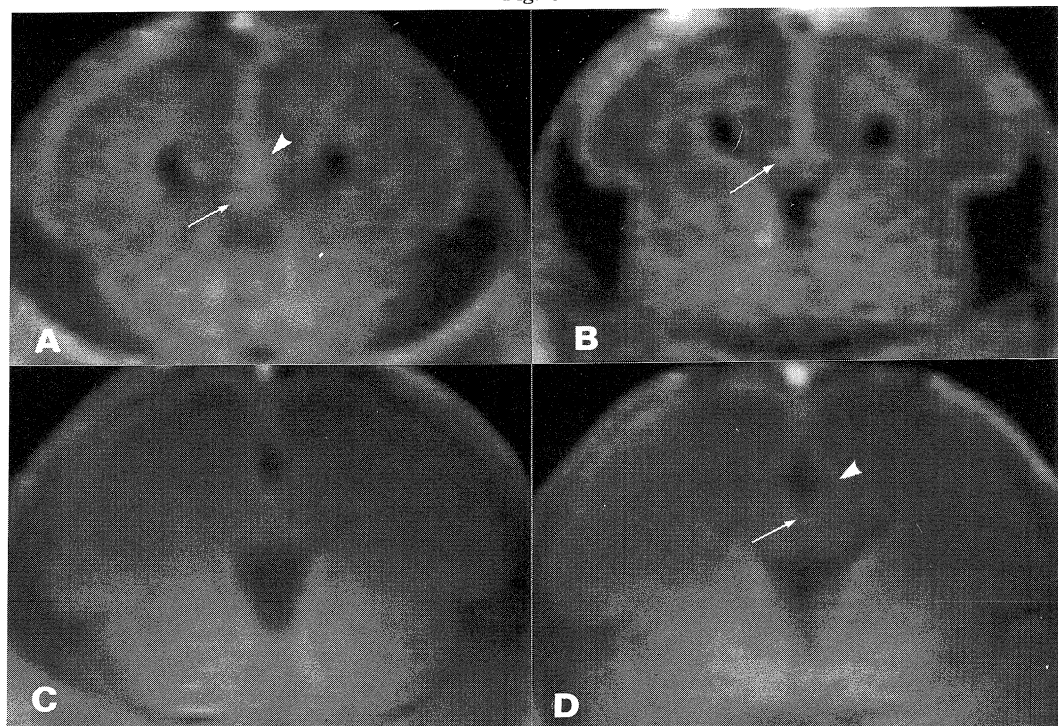


Fig. 9

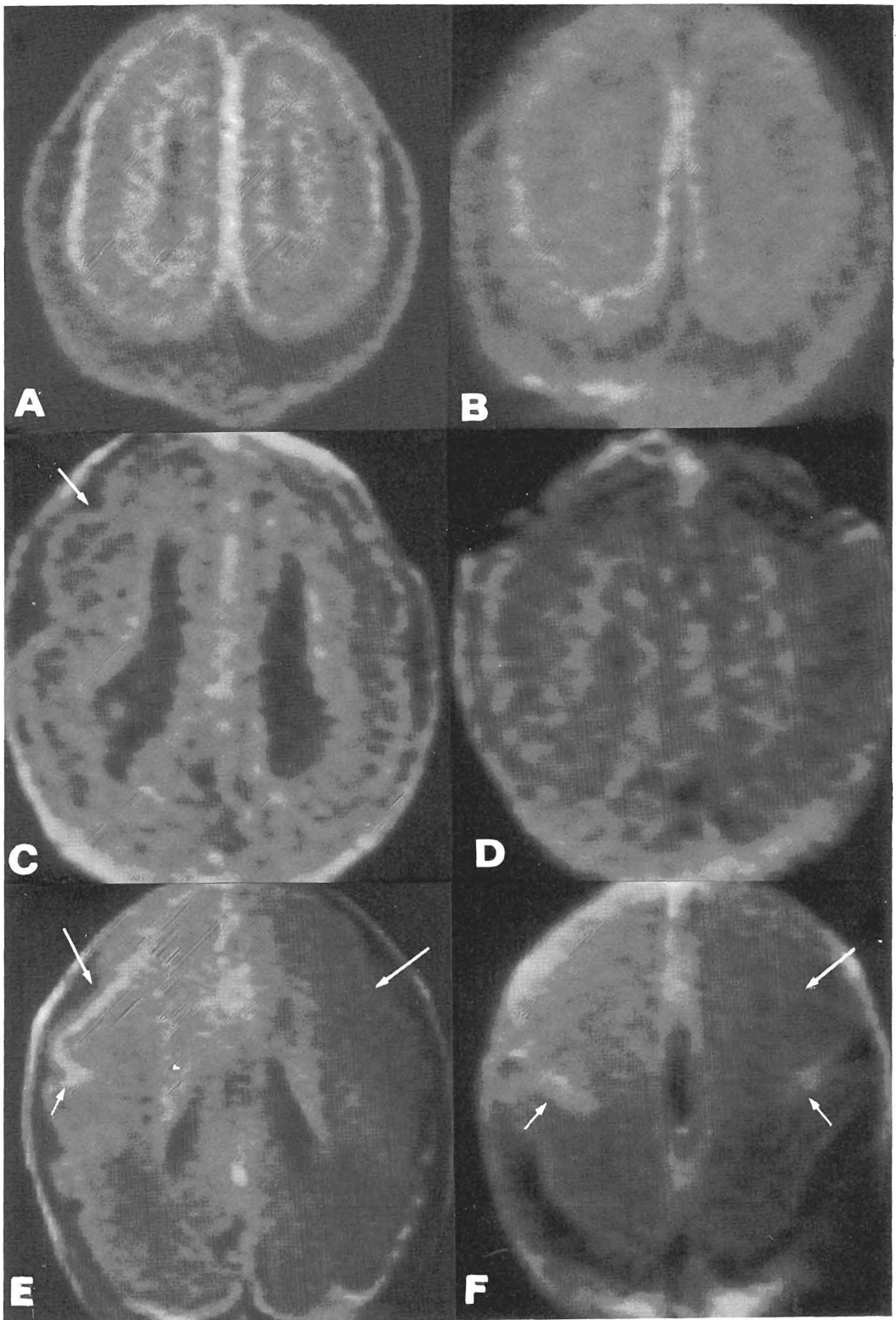


Fig. 10

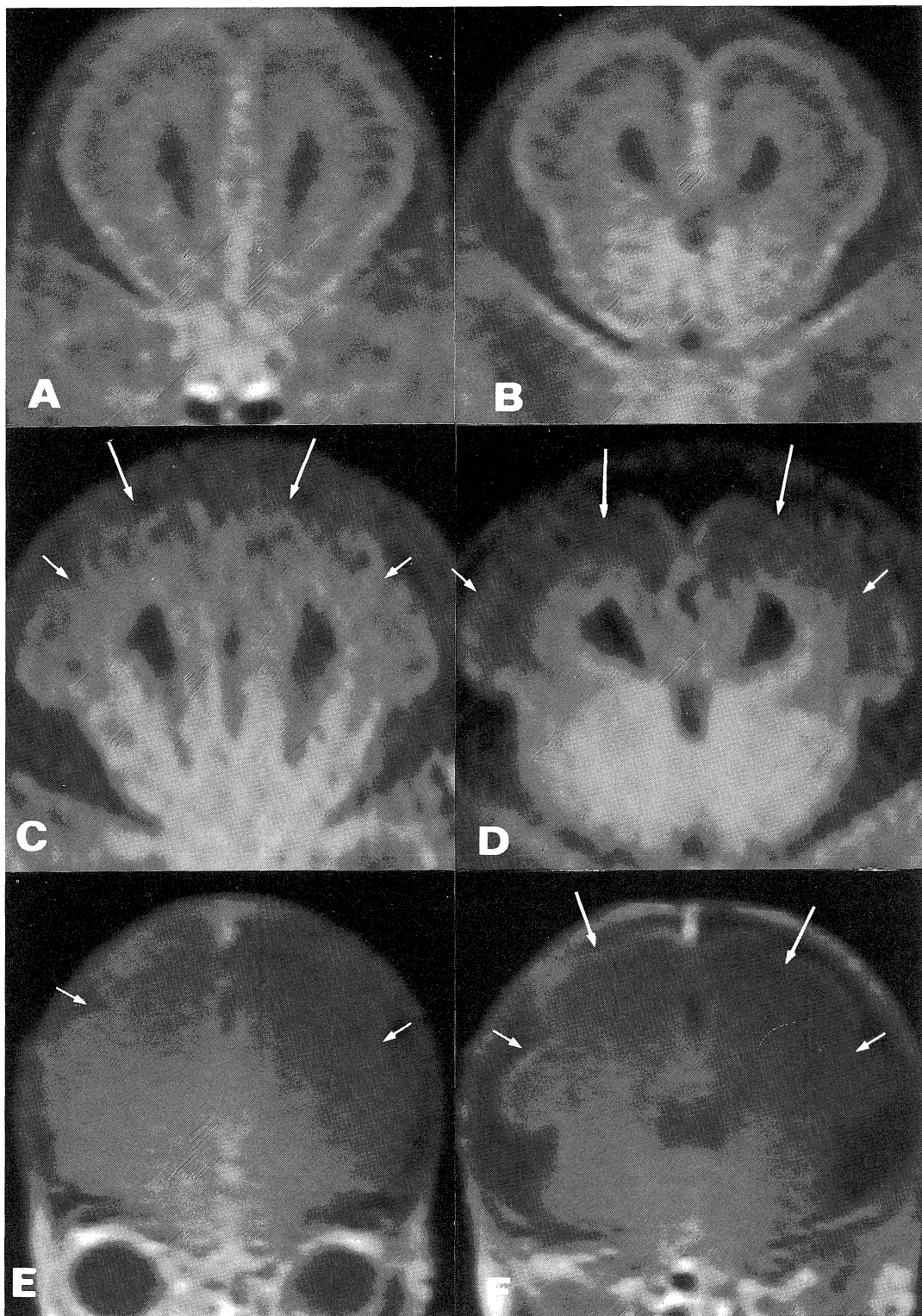


Fig. 11

Fig. 10. Axial T1 weighted images demonstrating the development of the central sulcus and the precentral sulcus.

A and B: A fetus at 17 weeks gestation. C and D: A fetus at 21 weeks gestation. D and E: A fetus at 25 weeks gestation.

The central sulcus is indicated by the small arrow (C and F). The precentral sulcus is indicated by the large arrow (E and F)

Fig. 11. Coronal T1 weighted images demonstrating the development of the superior frontal sulcus and the inferior frontal sulcus. A and B: A fetus at 18 weeks gestation. C and D: A fetus at 23 weeks gestation. E and F: A fetus at 25 weeks gestation.

The superior frontal sulcus is indicated by the large arrow (C, D and F). The inferior frontal sulcus is indicated by the small arrow (C, D, E and F).

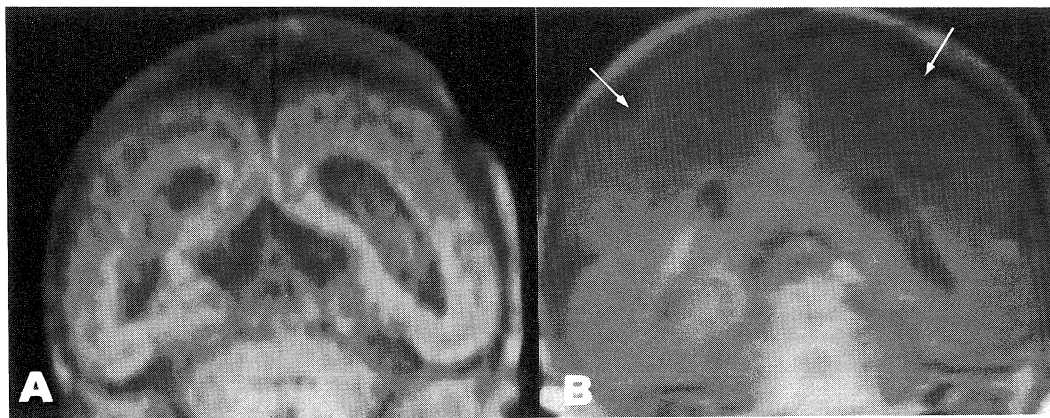


Fig. 12. Coronal T1 weighted images demonstrating the development of the intraparietal sulcus.

A: A fetus at 21 weeks gestation. B: A fetus at 25 weeks gestation.

The intraparietal sulci are visible on both sides of the image of the 25 week fetus (arrows) (B), but not on the image of the 21 week fetus (A).

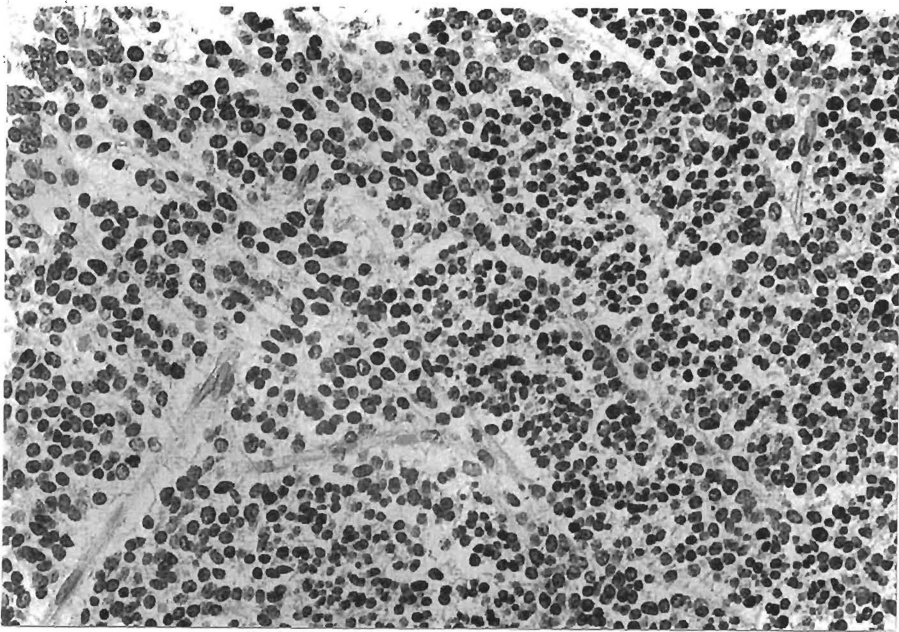


Fig. 13. Microscopic appearance of the ganglionic eminence.
 Many granular cells and capillaries are visible but connective tissue is scarce
 (H. E. $\times 90$).

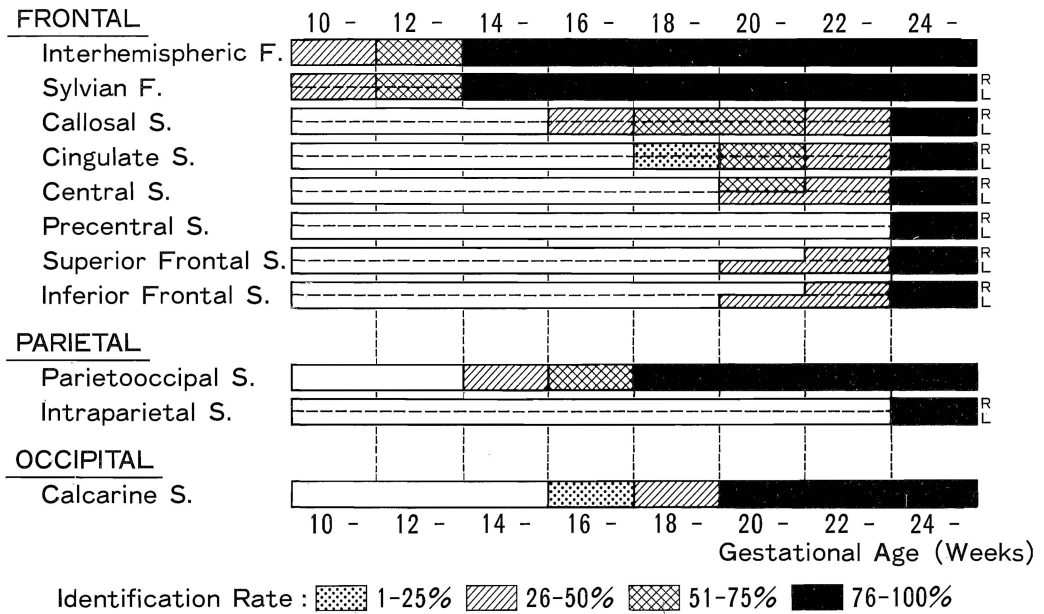


Fig. 14. Development of sulci and fissures.