

# Uma Breve Revisão sobre alguns Aspectos do Desenvolvimento Embrionário do Coração com Especial Referência às Artérias Coronárias

Ricardo Xavier-Vidal

Rio de Janeiro, RJ

Os aspectos gerais do desenvolvimento cardíaco foram bem demonstrados desde final do século passado e início deste século quando His<sup>1</sup>, Tandler<sup>2</sup> e Mall<sup>3</sup> apresentaram bases importantes ao conhecimento do desenvolvimento cardíaco humano intra-uterino. Após esses estudos, inúmeros outros trabalhos surgiram de forma a melhor explicar as modificações fisiológicas pelas quais passam o coração durante sua formação e desenvolvimento<sup>4-6</sup>. Contudo, o desenvolvimento de algumas estruturas cardíacas, como as artérias coronárias, o sistema de condução cardíaco, a relação hiperplasia/hipertrofia fisiológica, o desenvolvimento miocitário sob o ponto de vista ultraestrutural, e outras, ainda são motivo de algumas controvérsias<sup>7-16</sup>.

A tabela I, que deve ser consultada durante a leitura do presente artigo, é uma composição de dados da literatura e de nossas pesquisas, desenvolvida para facilitar a leitura e compreensão dos estádios embrionários.

Nos estádios iniciais do desenvolvimento embrionário, o coração aparece intensamente trabeculado com os sinusóides aproximando-se da superfície cardíaca externa. Este coração embrionário ainda não é irrigado por um sistema arterial, já que o requerimento miocárdico de oxigenação é adequadamente suprido por difusão, a partir do lúmen cardíaco<sup>17-19</sup>. Em análise do desenvolvimento cronológico de embriões estadiados de ratos, identificamos que nos estádios iniciais do período pós-somítico, o coração embrionário do rato mostra característica trabeculação ventricular com amplos espaços intertrabeculares. Os vasos sanguíneos não são identificados na massa miocárdica nesse período (fig. 1). Nos estádios 18-19 e subseqüentes estádios, o miocárdio ventricular torna-se progressivamente mais compacto e espesso (fig. 2). No estádio 17 é encontrada uma valva aórtica primordial ainda em forma de coxins, circundando o lúmen aórtico<sup>15</sup>.

Anteriormente foi considerado que os coxins endocárdicos e as cristas do cone teriam papel importante no



Fig. 1 - Coração embrionário de *Rattus norvegicus* no estágio 16, mostrando característica trabeculação ventricular com amplos espaços intertrabeculares (sinusóides). Os vasos sanguíneos não são identificados na massa miocárdica neste período. A - átrio; V - ventrículo; C - cavidade pericárdica; aumento 50 vezes.

modelamento e crescimento do coração em embriões humanos, a partir da 4ª semana gestacional até o estágio 18. Contribuiriam para a formação do septo interventricular e das valvas atrioventriculares, as porções membranáceas dos septos interventricular e interatrial. Contudo, estudos recentes indicam que os coxins endocárdicos têm pouca importância na formação das valvas cardíacas e do septo interventricular que não são acompanhados por crescimento correspondente aos coxins endocárdicos, os quais terminam ocupando uma área restrita onde será a parte membranácea do septo interventricular. Os coxins endocárdicos parecem ocupar um volume relativo de 6% no estágio 15, finalizando o período embrionário com cerca de 3% do total do volume cardíaco no estágio 23. Assim, os coxins endocárdicos parecem limitar sua ação à uma importante função inicial de fusão e partição interna do coração, agindo como uma estrutura adesiva, mantendo aproximadas diferentes porções cardíacas do coração em desenvolvimento<sup>10,12,20</sup>.

Em embriões humanos existe um proeminente aumento da espessura da parede miocárdica do estágio 19 até o final do período embrionário<sup>20,21</sup>, o que coincide com o período posterior à conexão coronária. Conexão que pode ser um fator de influência ou, pelo menos, de suporte, para o au-

Hospital Universitário Clementino Fraga Fº - UFRJ - Rio de Janeiro  
Correspondência: Ricardo Xavier-Vidal - Serviço de Anatomia Patológica - Hospital Universitário Clementino Fraga Fº - UFRJ - Av. Brigadeiro Trompowsky, S/N - 21941-590 - Rio de Janeiro, RJ  
Recebido para publicação em 19/8/96  
Aceito em 22/1/97



Fig. 2 - A) Coração embrionário de *Rattus norvegicus* no estágio 17, mostrando característica trabeculação ventricular com amplos espaços intertrabeculares, como também ocorre no estágio 16 (aumento 50 vezes); B) desenho em maior aumento da região do bulbo aórtico e adjacências. Neste estágio há concomitância isolada tanto do orifício coronariano (seta longa) como do plexo sanguíneo subepicárdico (setas curtas). No estágio 17, não observamos a conexão coronariana entre o orifício coronariano oriundo da parede aórtica e o incipiente plexo subepicárdico que ocorrem durante este período (setas). A- átrio; V-ventrículo; C- cavidade pericárdica; AO- artéria aorta em corte longitudinal.

mento da massa miocárdica. Em ratos, observamos este mesmo fenômeno de proeminente aumento da espessura da parede miocárdica em, aproximadamente, os mesmos estádios de desenvolvimento<sup>15</sup>.

Outro aspecto interessante do desenvolvimento coronário, além do já citado sobre o período de conexão coronária, é que, no homem, o orifício coronário esquerdo<sup>22</sup> e a artéria coronária esquerda<sup>11,23</sup> têm a tendência a se desenvolverem mais cedo que o orifício e a artéria coronária direita, concordante com os resultados obtidos em nossas pesquisas, já que encontramos, em corações embrionários de ratos nos estádios 18 e 19, a artéria coronária esquerda apresentando-se com maior diâmetro e comprimento que a direita. Progressivamente, já no final do período embrionário, a parede das artérias coronárias apresenta um envoltório de células mesenquimais visivelmente mais complexo do que aquele inicial (fig. 3, 4)<sup>15</sup>.

Um outro aspecto relevante no desenvolvimento coronário é a seletividade da abertura, ou orifício coronário, a partir dos seios aórticos anteriores. Quanto a isto, Hutchins e col<sup>24</sup> consideram que o formato anatômico em forma de sela (*saddle-shape*) ou formato arqueado dos seios anteriores, produza uma tensão relativamente alta nos componentes da parede aórtica, o que acaba por produzir uma evaginação endotelial para a formação dos orifícios.

É importante mencionar que o período embrionário no rato é bastante grande proporcionalmente ao período fetal, já que no rato, o período embrionário perfaz 17,5 dias, enquanto o fetal é bastante reduzido e se situa entre três a quatro dias<sup>25,26</sup>. Já no homem, o período embrionário perfaz de sete a oito semanas e o período fetal o restante dos nove meses gestacionais<sup>21,27</sup>. Os dados de estágio, idade e comprimento vértex-cóccix da tabela I, referem-se a *rattus rattus*, contudo os dados de peso se referem ao *rattus*

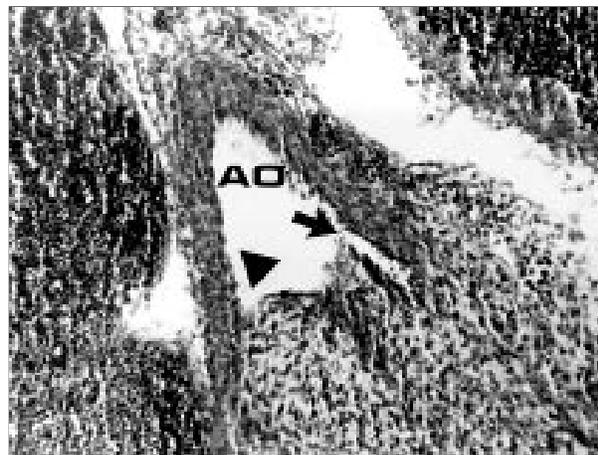


Fig. 3 - Coração embrionário de *Rattus norvegicus* no estágio 18, quando os orifícios geralmente se encontram conectados com os vasos subepicárdicos, que então passam a ser chamados de artérias coronárias. As setas indicam as artérias coronárias esquerda (mais calibrosa; seta) e direita (menos calibrosa; cabeça de seta). AO- artéria aorta em corte transversal; aumento 100 vezes.

*norvegicus*. Os valores de peso foram obtidos em nossas pesquisas, porém, pela similitude dos estádios embrionários que ocorrem mesmo em gêneros diferentes, como é o caso de gêneros tão distantes como o *mus sp.* e o *rattus sp.*, estes dados tornam-se pertinentes para a composição desta tabela. É, contudo, importante mencionar que entre o gênero *mus sp.* e o gênero *rattus sp.* há um dia e meio de diferença no desenvolvimento embrionário, o que significa que o estágio 23 nos camundongos ocorre aos 16 dias de desenvolvimento com um comprimento vértex-cóccix entre 12 a 14mm e o estágio 23 nos ratos ocorre aos 17,5 dias de desenvolvimento com um comprimento vértex-cóccix de cerca de 16mm<sup>25</sup>.

Ainda assim, há cuidados que devem ser tomados nos estudos comparativos. Quanto à morfologia, por exemplo nos ratos, encontramos a existência de duas veias cava superiores, uma direita e outra esquerda, com a veia cava esquerda drenando para o seio coronário. Já o homem possui apenas uma veia cava superior situada mais à direita<sup>28</sup>.

As diferenças interespecíficas não ficam apenas restritas a diferenças anatômicas, contudo, a própria histologia cardíaca apresenta diferenças que, em alguns casos e, dependendo do tipo de estudo a ser desenvolvido, devem ser consideradas. No homem, por exemplo, existe apenas um único núcleo central por miócito cardíaco; entretanto, os ratos possuem os miócitos cardíacos com alto grau de binucleação. Segundo alguns autores, a porcentagem de binucleação nos miócitos ventriculares em ambos os ventrículos eleva-se, nos ratos, de menos de 3%, a partir do 1º dia de nascimento, para aproximadamente 50% cerca de 11 dias após o nascimento<sup>29</sup>. Outros autores sugerem que a binucleação nuclear alcance 90% do total de miócitos ventriculares no rato. Alguns de nossos resultados quantitativos (ainda não publicados) sugerem que mesmo durante o desenvolvimento embrionário, a binucleação miocitária ventricular nos roedores parece ser bastante elevada. Outros trabalhos, de estudo quantitativo do miocárdio de vários animais, identificam em camundongos a binucleação, al-

cançando cerca de 60% dos miócitos. No cachorro esta taxa é de 60% a 80% e, no porco, os miócitos cardíacos podem possuir quatro e até 16 núcleos<sup>30</sup>. Apesar destes e de alguns outros cuidados, que os profissionais das áreas médicas e biológicas devem tomar nos estudos comparativos entre homem e animais, é óbvio que os roedores ocupam lugar de destaque como modelos experimentais de pesquisa científica. Por esta razão, nesta revisão, abordamos alguns estudos comparativos para melhor elucidar a compreensão dos eventos do desenvolvimento de certas estruturas embrionárias cardíacas, que parecem seguir um mesmo padrão em várias espécies.

No caso da irrigação arterial cardíaca, as anomalias congênitas das artérias coronárias (como origem anômala da artéria coronária esquerda do seio aórtico direito, a origem da artéria coronária esquerda principal, a partir do tronco pulmonar ou a hipoplasia congênita) são causas não ateroscleróticas de morte súbita. Nos modernos países industrializados, a morte súbita perfaz cerca de 300 a 400 mil óbitos por ano (cerca de 0,1 a 0,2% da população), e as doenças cardíacas coronárias perfazem de 80 a 90% do total de casos. Cerca de 50% das mortes por doenças cardíacas coronárias são súbitas<sup>31</sup>.

A seguir enfocaremos alguns estudos recentes relativos a aspectos do desenvolvimento coronariano embrionário. Atualmente, existem dois posicionamentos quanto ao desenvolvimento fisiológico embrionário das artérias coronárias.

Alguns autores têm descrito, que o desenvolvimento das artérias coronárias dá-se por um brotamento ou evaginação endotelial do seio aórtico que se continuaria em direção ao tecido adjacente (*Outgrowth interpretation of the coronary development*). Em embriões humanos, as artérias coronárias são consideradas como “brotando” (crescendo) a partir do seio aórtico em direção à camada subepicárdica, que circunda o tronco aorticopulmonar no coração em desenvolvimento durante a 7ª semana gestacional<sup>23,24,32</sup>. Esta descrição de desenvolvimento em brotamento, também tem sido utilizada para o desenvolvimento venoso cardíaco<sup>23</sup>.

Contudo, trabalhos recentes têm descrito que o desenvolvimento das artérias coronárias dá-se a partir da área peritruncal em direção ao seio aórtico, com subsequente conexão com o seio aórtico, de onde surgiriam apenas os orifícios coronários (*Ingrowth interpretation of the coronary development*). Esses trabalhos baseiam-se em evidências morfológicas<sup>11,15,22</sup> e imuno-histoquímicas<sup>22,33</sup>, sugerindo que as artérias coronárias se desenvolvem então em duas porções distintas: parte, a partir de um plexo vascular subepicárdico cardíaco (na área peritruncal) e, parte, também a partir do seio aórtico através de duas pequenas evaginações endoteliais dos seios aórticos direito e esquerdo, para a formação dos orifícios coronários correspondentes (fig. 4 a, b). Dessa forma, em cerca dos estádio 17-18 (tab. I), estes vasos subepicárdicos uniram-se com o brotamento que ocorre a partir do seio aórtico de forma a completar e efetivar, a irrigação arterial do coração<sup>7,9,11,15,22,33</sup>.

Em análise do desenvolvimento cronológico do aparecimento das artérias coronárias em embriões estadiados de

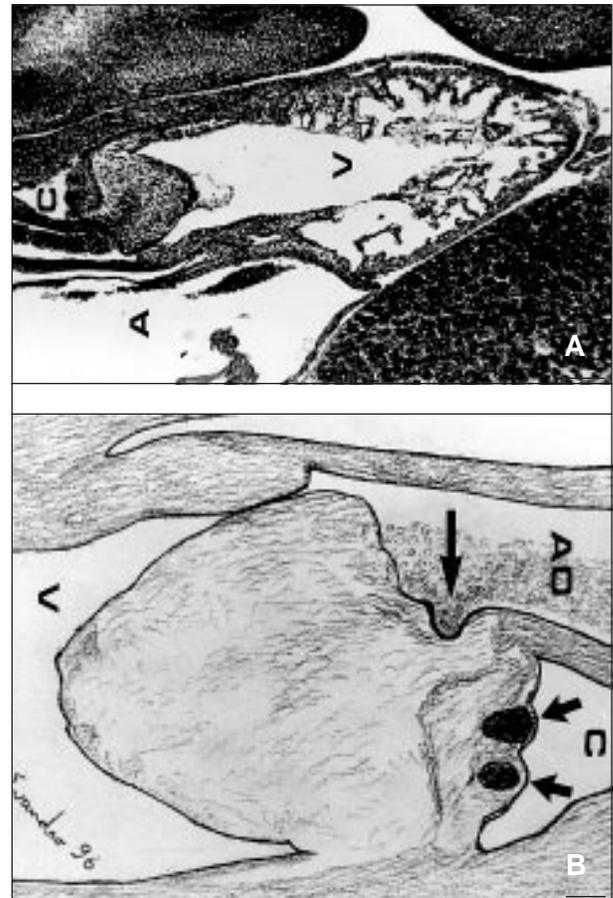


Fig. 4 - Coração embrionário de *Rattus norvegicus* no estágio 23, apresentando o miocárdio ventricular mais compacto e espesso (seta, vaso sanguíneo, em corte transversal, percorrendo o sulco atrioventricular. A) átrio; MV- miocárdio ventricular; C- cavidade pericárdica; aumento 50 vezes.

ratos, identificamos que a conexão coronária, entre o orifício coronário da parede aórtica e o incipiente plexo subepicárdico, não foi observada no estágio 17 (fig. 4 a, b). Contudo, nos estádios 18 e subsequentes, os orifícios encontram-se conectados com os vasos subepicárdicos, que então passam a ser chamados de artérias coronárias (fig. 3)<sup>15</sup>.

Tabela I - Estádios embrionários (os valores de peso e V-C foram obtidos através das médias aritméticas)

Estádio	<i>Rattus rattus</i> <sup>25</sup>			Humano <sup>45</sup>		
	Idade (dias)	Peso (g)	Compr. V-C(mm)	Idade (dias)	Peso (g)	Compr. V-C(mm)
17	14,5	0,09	8,5	41	0,35	12,0
18	15	0,14	9,5	44	0,40	14,0
19	15,5	0,22	10,5	48	0,76	17,0
20	16	0,25	12,0	51	1,01	20,0
21	16,5	0,38	14,0	52	1,65	22,8
22	17	0,45	15,0	54		25,5
23	17,5	0,50	16,0	57	3,45	31,0

Compr V-C (mm)- comprimento vértex-cóccix (do ponto mais elevado do crânio até o limite inferior do cóccix) em milímetros; g- gramas; <sup>a</sup>- estes dados se referem a *Rattus norvegicus* obtidos em nossas pesquisas.

Em estudos histológicos de embriões humanos de 37 a 39 dias, os orifícios coronários são encontrados separadamente do plexo subepicárdico coronário<sup>9</sup>. Contudo, a conexão entre o plexo coronário e o seio aórtico ocorre em embriões dos estádios de 18 a 19<sup>11</sup>.

*Emmus norvegicus albinus*, a coexistência do orifício coronário na parede aórtica e o plexo coronário subepicárdico não foi observado antes de 15 dias gestacionais, contudo, ocasionalmente, essas estruturas podiam ser vistas entre os dias 15-16. A concomitância, tanto do orifício coronário e do plexo coronário, foi observada em regra nos embriões de 17 dias<sup>9</sup>. Em nossos estudos<sup>15</sup>, com respeito ao desenvolvimento cardíaco no rato, o plexo sangüíneo subepicárdico foi observado separadamente dos orifícios nos estádios embrionários iniciais. No estágio 17 encontramos uma pequena evaginação em cada um dos seios aórticos anteriores que se conectam com um plexo subepicárdico que se expande durante os estádios 18-19 e seguintes. Assim, no estágio 17, não observamos a conexão coronária entre o orifício coronário, oriundo da parede aórtica, e o incipiente plexo subepicárdico que já existem separadamente durante esse período (fig. 4 a, b). Contudo, no estágio 18 e subseqüentes, os orifícios encontram-se conectados com os vasos subepicárdicos, que então agora passam a ser chamados de artérias coronárias. Estes achados concordam com recentes estudos em codornizes (*Coturnix coturnix japonica*), que registram um orifício coronário e um plexo subepicárdico desconectado em espécimes de sete a nove dias de incubação (estádios Zacchei 24 a 26)<sup>33</sup>.

A morfogênese das artérias coronárias parece seguir um mesmo padrão, tanto em roedores e aves, como no homem, e uma acurada descrição do desenvolvimento embrionário coronário torna possível uma melhor compreensão das anomalias congênitas e variações anatômicas desses vasos<sup>7,9,11,15,22,33</sup>.

O tipo mais moderno de abordagem do desenvolvimento das artérias coronárias, relativa à conexão entre orifício e plexo coronário, inicialmente independentes, serve para melhor explicar o aparecimento de algumas anomalias coronárias congênitas<sup>22,31</sup>, como: a) a origem anômala da artéria coronária esquerda no seio aórtico direito ou da direita no seio esquerdo, permitindo que a mesma percorra um curso entre a aorta e a artéria pulmonar, o que tem sido descrito como um fator de risco de isquemia e infarto do miocárdio e de morte súbita; b) um orifício comum para ambas as artérias tendo origem, ou no seio direito ou no seio esquerdo, podendo causar os mesmos problemas descritos no

item "a"; c) um orifício duplo para a artéria coronária direita ou para a esquerda; d) orifícios isolados para a artéria interventricular anterior e a artéria circunflexa, com ausência de uma artéria coronária esquerda principal; e) a ocorrência das artérias coronárias tendo origem da artéria pulmonar. A ocorrência da artéria coronária esquerda conectada à artéria pulmonar apresenta uma incidência de um em 300 mil recém-nascidos. A artéria coronária direita também tem sido descrita com este tipo de conexão<sup>22</sup>.

Este moderno modelo de desenvolvimento das artérias coronárias, relativa à conexão entre orifício e plexo coronários, inicialmente independentes, é, com certeza, a melhor explicação para as anomalias citadas. A explicação destas anomalias segundo este modelo é que o plexo arterial subepicárdico em desenvolvimento acabaria por perder seu rumo e, então, viria a se unir a outras regiões que não o seu destino natural. É, contudo, necessário que estudos imunohistoquímicos, semelhantes aos de Bogers<sup>22,33</sup>, sejam desenvolvidos em outras espécies, de forma a confirmar os mesmos resultados nas demais espécies biológicas. Nos casos "c" e "d", é possível a contribuição da formação de mais de um orifício, o que facilitaria a adesão de parte do plexo.

Atualmente, métodos não invasivos, como a ultrasonografia transabdominal<sup>16,34,35</sup> ou a transvaginal<sup>36-39</sup>, a doppler ecocardiografia<sup>40</sup> e a ressonância magnética<sup>41,42</sup> têm sido utilizados para avaliar o coração normal em desenvolvimento. Através da ultra-sonografia transvaginal foi possível a identificação do batimento cardíaco já na 6ª semana gestacional<sup>34</sup>. O desenvolvimento de várias estruturas embrionárias têm sido estudado durante a 7ª e 8ª semanas gestacionais<sup>36</sup>. As próprias análises, por exemplo, de identificação de processos isquêmicos<sup>43</sup> e da função sistólica<sup>44</sup>, serão, com certeza dentro em breve desenvolvidas como métodos de rotina no acompanhamento da vida intra-uterina. Assim, não apenas os eventos aqui descritos, bem como o diálogo sobre o assunto que ocorre no meio científico e o crescente avanço dos métodos não invasivos de análise desenvolvimental, acabam por nos incentivar a crescer e rever cada vez mais, pormenorizadamente, os aspectos embrionários e fetais e, em especial, aqueles ainda sujeitos a alguma discussão.

## Agradecimentos

Ao CNPq e à CAPES. Aos Prof. Dr. Kalil Madi e Christina Maeda Takiya e ao Sr Evandro Campello da Siqueira pelas colaborações prestadas.

## Referências

1. His W - Anatomie Menschlicher Embryonen. III. Zur Geschichte der Organe. Leipzig: Vogel 1885; 129-67.
2. Tandler J - Die entwicklungsgeschichte des herzens. In: Keibel F, Mall FP, eds - Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig: Hirzel, 1911; 2: 517-51.
3. Mall FP - On the development of the human heart. Am J Anat 1912; 13: 249-98.
4. Jacson CM - On the prenatal growth of the human body and the relative growth of the various organs and parts. Am J Anat 1909; 9: 119-54.
5. Clatworth Jr HW, Anderson RG - Development and growth of the human embryo and fetus; a graphic representation of some aspects. Am J Dis Child 1944; 67: 167-75.
6. Tanimura T, Nelson T, Hollingsworth RR, Shepard TH - Weight standards for

- organs from early human fetuses. *An Rec* 1971; 171: 227-36.
7. Gittenberger-de Groot AC - Elucidating coronary arterial anatomy or simplifying coronary arterial nomenclature. *Int J Cardiol* 1986; 12: 305-7.
  8. Porter GA, Bankston PW - Myocardial capillaries in the fetal and the neonatal rat: A morphometric analysis of the maturing myocardial capillary bed. *Am J Anat* 1987; 179: 108-15.
  9. Bogers AJJC, Gittenberger-de Groot AC, Dubbeldam JA, Huysmans HA - The inadequacy of existing theories on development of the proximal coronary arteries and their connections with the arterial trunks. *Int J Cardiol* 1988; 20: 117-23.
  10. Wenink ACf, Zevallos JC, Erkelens WG - Human developmental stages of atrioventricular septal defect. In: Clark EB, Takao A, eds - *Developmental Cardiology: Morphogenesis and Function*. New York: Futura, 1990; 593-603.
  11. Mandarin-de-Lacerda CA - Development of the coronary arteries in staged human embryos. *An Acad Bras Ci* 1990a; 62: 79-84.
  12. Mandarin-de-Lacerda CA - Desenvolvimento cardíaco humano: aumento volumétrico do coração, do miocárdio ventricular e dos coxins endocárdicos durante o período embrionário. *An Acad Bras Ci* 1990b; 55: 273-9.
  13. Mandarin-de-Lacerda CA - Estudo anatômico quantitativo do crescimento do coração no segundo e terceiro trimestres de gestação com aplicações à ultrasonografia pré-natal. *Radiol Bras* 1993; 26: 29-33.
  14. Kirby ML - Role of neural crest in structural and functional development of heart. In: Clark EBM, Takao A (eds) - *Developmental Cardiology: Morphogenesis and Function*. New York: Futura Publishing, 1990.
  15. Xavier-Vidal R, Pimentel-de-Souza RM, Mandarin-de-Lacerda CA - Development of the coronary arteries in staged embryos of rat. *Quad Anat Pr* 1991; S47: 35-41.
  16. Mandarin-de-Lacerda CA, Boasquevisque EM - Sonographic quantitative analysis of the heart in the third trimester of gestation. *Surg Radiol Anat* 1993; 15: 139-43.
  17. Ostadal B, Schiebeler TH, Rychter Z - Relations between the development of capillary wall and myoarchitecture of the rat heart. *Adv Exp Med Biol* 1975; 53: 375-88.
  18. Viragh S, Challice CE - The origin of the epicardium and the embryonic myocardial circulation in the mouse. *Anat Rec* 1981; 201: 157-68.
  19. Van Groniguen JP, Wenink ACG, Testers LHM - Myocardial capillaries: Increase in number by splitting of existing vessels. *Anat Embryol* 1991; 184: 65-70.
  20. Mandarin-de-Lacerda CA - A multivariate analysis of cardiac growth in human embryos: Endocardial cushions and ventricular myocardium. *Cardiov Res* 1991b; 25: 855-60.
  21. Mandarin-de-Lacerda CA - Growth allometry of the myocardium in human embryos (form stages 15 to 23). *Acta Anat* 1991a; 141: 251-6.
  22. Bogers AJJC - Congenital coronary artery anomalies; clinical and embryological aspects. Leiden: Departement of Anatomy and Embryology, University of Leiden (PhD Thesis), 1989.
  23. Hirakow R - Development of the cardiac blood vessels in staged human embryos. *Acta Anat* 1983; 115: 220-30.
  24. Hutchins GM, Kessler-Hanna A, Moore GW - Development of the coronary arteries in the embryonic human heart. *Circulation* 1988; 77: 1250-7.
  25. Butler H, Juurlink BHJ - *An Atlas for Staining Mammalian and Chick Embryos*. Florida: CRC Press Inc, 1987.
  26. O'Rahilly R, Müller F - Development stages in human embryos. Including a revision of streeter's "Horizons" and a Survey of the Carnegie Collection Washington: Carnegie Inst. of Washington, 1987.
  27. Moore KL, Persaud TNV - *Embriologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1993.
  28. Webb S, Brown NA, Anderson RH - The structure of the mouse heart in late fetal stages. *Anat Embryol* 1996; 194: 37-47.
  29. Anversa P, Olivetti G, Loud AV - Morphometric study of early postnatal development in the left and right ventricular myocardium of the rat: I. hypertrophy, hyperplasia, and binucleation of myocytes. *Circ Res* 1980; 46: 496-502.
  30. Bishop SP - The myocardial cell: normal growth, cardiac hypertrophy and response to injury. *Toxicol Pathol* 1990; 18: 438-53.
  31. Atkinson JB - Pathobiology of sudden death: coronary causes. *Cardiovasc Pathol* 1994; 3: 105-15.
  32. Patten BM - The Development of the Heart. In: Gould SE, ed - *Pathology of the Heart and Blood Vessels*. Springfield: Charles C. Thomas, 1968; 20-90.
  33. Bogers AJJC, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE, Péault BM, Huysmans HA - Development of origin of the coronary arteries, a matter of ingrowth or outgrowth? *Anat Embryol* 1989; 180: 437-41.
  34. Vintzielos M, Neckles S, Campbell WA, Amdreoli JW Jr, Kaplan BM, Nochimson DJ - Fetal liver ultrasound measurements during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 477-80.
  35. Hertzberg BS, Kliwer MA, Maynor C et al - Nonvisualization of the fetal gallbladder: frequency and prognostic importance. *Obst Ultras* 1996; 199: 679-82.
  36. Drugan A, Timor-Tritsch E - Transvaginal Ultrasonography. In: Evans MI, Dixler AO, Fletcher IC, Schulman JD, eds - *Fetal Diagnosis and Therapy: Science, Ethics and the Law*. Philadelphia: Lippincott, 1989; 71-83.
  37. Ragavendra N, Beall MH, McMahon JT, Bitonte RA, Grant EG - Transcervical sonography: an investigation of the embryo. *Obstet and Gynecol* 1993; 81: 155-8.
  38. Atri M, Bret MP, Tulandi T - Spontaneous resolution of ectopic pregnancy: initial appearance and evolution at transvaginal US. *Obstet Ultras* 1993; 186: 83-6.
  39. Fujiwaki R, Hata T, Hata K, Kitao M - Intrauterine ultrasonographic assessments of embryonic development. *Am J Obst Gynecol* 1995; 173: 1770-4.
  40. Gembruch U, Knöple G, Chatterjee M, Bald B, Hansmann M - First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal two-dimensional and Doppler echocardiography. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 496-8.
  41. Van Der Wall EE, Roos A de, Van Voorhuisen E, Brusckhe AVG - Magnetic resonance imaging: A new approach for evaluating coronary artery disease? *Am Heart J* 1991; 121: 1203-20.
  42. Garden AS, Griffiths RD, Weindling AM - Fast-scan magnetic resonance imaging in fetal visualization. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1190-6.
  43. Schwartz LS, Cao Q-L, Vannan MA, Pandian NG - Automatic backscatter analysis of regional left ventricular systolic function using color kinesis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1345-50.
  44. Taourel PG, Deneuille M, Pradel JA, Régent D, Bruel JM - Acute mesenteric ischemia: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiol* 1996; 199: 632-6.