

# Dislexia Evolutiva:

## Un Modelo Exitoso de Neuropsicología Genética

Alberto Galaburda D. / Susana Camposano W. | Harvard Medical School · Boston, U.S.A.

### Resumen

La neuropsicología clásica ha tenido gran éxito en establecer asociaciones entre estructura y fisiología cerebrales y sus respectivas funciones perceptivas, cognitivas, metacognitivas y conductuales. Considerando los grandes avances de la genética molecular y de la neurociencia de sistemas, es posible pretender que uno de los objetivos importantes de la neuropsicología moderna es encontrar los vínculos asociativos o causales que existen entre estructuras y funciones genéticas y las conductas que éstas apoyan, sea a través de sus efectos sobre la construcción y mantenimiento de regiones cerebrales relevantes, o a través de proteínas funcionales que estos genes producen. La dislexia evolutiva representa un síndrome conductual complejo que ha comenzado a analizarse experimentalmente, logrando establecer un recorrido por lo menos aproximativo entre un gen específico y una función cognitiva puntual.

### Introducción

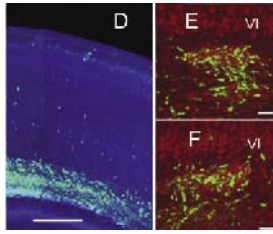
La dislexia evolutiva es el trastorno de aprendizaje más común en niños y adultos, sin embargo sus mecanismos causales exactos empiezan a ser conocidos solo recientemente. Hallazgos neurofisiológicos y neuroanatómicos indican que la dislexia se relaciona con alteraciones de la estructura y función neocortical y talámica (Brambati et al., 2004; A. Galaburda &

Livingstone, 1993; Paulesu et al., 2001). El aspecto morfológico y el timing de los cambios neurobiológicos sugieren que la dislexia evolutiva se debe a alteraciones tempranas en la formación ontogenética del cerebro vinculadas a trastornos de la migración celular (Brambati et al., 2004; A. M. Galaburda, Sherman, Rosen, Aboitiz, & Geschwind, 1985). Además de estos correlatos neurobiológicos, existen suficientes otros datos que demuestran que la susceptibilidad a la dislexia se correlaciona con varios loci genéticos (Fisher & DeFries, 2002; Grigorenko, 2003). En el presente repaso pretendo resumir los pasos principales de la trayectoria entre una mutación genética muy específica y el trastorno perceptivo-cognoscitivo que constituye la característica puntual de uno de los subtipos más importantes de la dislexia evolutiva, es decir el procesamiento temporal de sonidos rápidos en la dislexia fonológica.

### Background Genético

Se han descrito loci de susceptibilidad a la dislexia en el cromosoma sexual X, como también en los cromosomas autosómicos 1, 2, 3, 6, 11, 15, y 18 (de Kovel et al., 2004; Fisher & DeFries, 2002; Grigorenko, 2003; Scerri et al., 2004; Taipale et al., 2003; Wigg et al., 2004), y el primer y único candidato a <<gen de susceptibilidad>> para la dislexia, el llamado DYX1C1 (también conocido como EKN1), se encuentra localizado en el cromosoma 15q21 (Scerri et al., 2004; Wigg et

al., 2004). La interferencia in utero con la traducción a proteína del gen *DYX1C1*, usando ácidos ribonucleicos en horquilla especialmente diseñados con ese objetivo (véase, RNAi), interrumpe la migración neuronal y la estructura propia de las neuronas en desarrollo (Wang et al., 2004) (Figura 1).



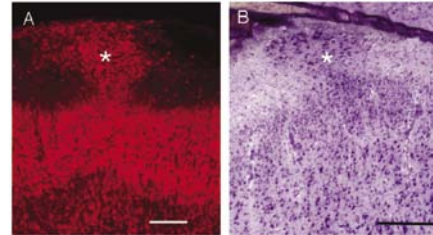
**Figura 1:** Resultados de un experimento de interferencia con el gen *DYX1C1* por ARN de horquilla. El panel izquierdo muestra una sábana de células post-mitóticas (fluorescencia verde) que no han logrado migrar hasta la corteza suprayacente. Los paneles de la derecha muestran racimos de células no migradas después de una semana post-natal, que demuestra sobrevivencia limitada de estas neuronas anormales.

Experimentos biológico-celulares y bioquímicos demuestran que el *DYX1C1* funciona al interior de las neuronas migratorias, en el citoplasma, que interactúa con otro gen migratorio, el *LIS1*, y que regula la asociación que existe entre *LIS1* y la proteína motora celular conocida con el nombre de dineína y que está vinculada a la migración celular. Estos resultados han establecido que el producto del gen *DYX1C1* corresponde a una novedosa proteína de migración celular y vincula a este gen con mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de la corteza cerebral. Los resultados también apoyan el concepto de que el trastorno del neurodesarrollo asociado con la dislexia es solamente una de las consecuencias fisiopatológicas dentro de un rango amplio, en el cual la dislexia sería una consecuencia leve, mientras la lisencefalia tipo I, por ejemplo, sería una consecuencia más severa del mismo mecanismo anormal. Dado el gran número de genes ya descubiertos en relación a la migración celular, un enfoque importante de nuestros estudios presentes y futuros sería determinar si proteínas codificadas por otros genes relacionados a la dislexia también juegan un rol semejante en la migración celular y en el desarrollo de la corteza cerebral.

## Background Neuroanatómico

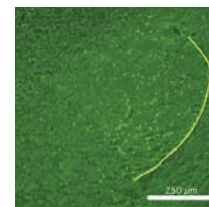
La migración neuronal anormal, gatillada por genes mutados como el *DYX1C1* u otros parecidos, es capaz de desatar una cascada de eventos neuroanatómicos durante el desarrollo subsecuente. Dichos eventos resultarían en la formación de estructuras corticales y subcorticales capaces de explicar los trastornos perceptivos, cognoscitivos y conductuales que forman parte del fenotipo neurosicológico de la dislexia evolutiva. Trabajos realizados hasta la fecha en nuestros laboratorios, destinados a precisar los mecanismos de acción del gen *DYX1C1*, indican que este gen posee efectos autónomos y no autónomos (es decir, efectos propios de las células que expresan el gen dañado, como también en células adyacentes que no expresan el

gen propiamente tal, sino adquieren efectos secundarios) (Wang et al., 2004). Así es como los efectos autónomos del gen anormal explican las interacciones dañinas que existen entre las neuronas recién nacidas y las glías radiales sobre las cuales ellas deben escalar hacia la corteza, lo que resulta en colecciones de neuronas subcorticales que migraron defectuosamente (Figura 1). Existen también efectos no autónomos que producen una desorganización de la corteza en desarrollo suprayacente, como por ejemplo la aparición de islas de neuronas y glías ectópicas (ectopías) en la capa 1 de la corteza cerebral. Se comprueba que estas ectopías son el resultado de roturas en la membrana glial limitante (A. M. Galaburda et al., 1985) (Figura 2).



**Figura 2:** En el panel izquierdo (A) se nota una distorsión de las láminas corticales y la presencia de una ectopia en la capa I (asterisco) que resultó de una interferencia con la función del gen *DYX1C1* en el 13avo día embrionario. En el panel derecho se ve un ejemplo de ectopia (asterisco) con tinción de Nissl que proviene de un cerebro humano disléxico.

La inducción experimental de ectopías similares mediante métodos de congelamiento de la corteza de la rata durante el primer día post-natal produce exactamente la misma patología y permite estudios de mayor profundidad en modelos animales (Humphreys, Rosen, Press, Sherman, & Galaburda, 1991; Rosen, Sherman, Richman, Stone, & Galaburda, 1992). Además, observaciones en cerebros humanos sólo permiten establecer correlaciones y no un rol causal, sin embargo la producción experimental de anomalías corticales en animales sí puede ser dirigida a preguntas sobre vínculos causales. Se ha descubierto, por ejemplo, que la inducción de ectopías en roedores causa cambios extensos en otras áreas de la corteza cerebral y en el tálamo óptico y auditivo (Figura 3), que consisten en alteraciones de los tipos y números de neuronas y de sus interconexiones (Herman, Galaburda, Fitch, Carter, & Rosen, 1997; Rosen, Burstein, & Galaburda, 2000; Rosen, Herman, & Galaburda, 1999; Rosen, Jacobs, & Prince, 1998; Rosen, Windzio, & Galaburda, 2001; Sherman, Stone, Press, Rosen, & Galaburda, 1990).



**Figura 3:** Los puntitos teñidos de verde claro fluorescente representan neuronas a punto de morir en el complejo talámico ventrobasal de la rata. Esta muerte celular fue consecuencia de una inducción de un microgirio en la corteza neonatal suprayacente. La muerte celular parece ser el principal mecanismo por el cual cambian las proporciones de distintas neuronas en el tálamo y cambia la capacidad de procesar sonidos que cambian rápidamente de frecuencia.

Existe evidencia que demuestra inhibición cortical reducida en los animales con malformaciones cerebrales inducidas (Jacobs, Gutnick, & Prince, 1996; Jacobs & Prince, 2004), como también trastornos de conexiones corticocorticales y corticotálamicas en los hemisferios ipsi- y contra-laterales (Rosen et al., 2000). En lo que se refiere al tálamo, eferentes y aferentes anormales aparecen como consecuencia del daño cerebral (Rosen et al., 2000) y que nosotros suponemos es equivalente a los efectos no autónomos de la mutación genética mencionados antes. Más aún, la inducción de ectopías corticales causa un cambio en las neuronas talámicas, incluso en aquellos núcleos que no proyectan axonas directamente a la región cortical malformada (Herman et al., 1997), lo que significa que cambios muy focales en la corteza podrían causar cambios extensos en otros sitios corticales y subcorticales y en los circuitos que los unen.

Los cambios celulares cuantificados en el tálamo de cerebros de pacientes disléxicos son significativos. En el geniculado lateral (visual) el tamaño medio de las neuronas en las capas magnocelulares se reduce en un 30% en los cerebros disléxicos en comparación a cerebros no-disléxicos (Livingstone, Rosen, Drislane, & Galaburda, 1991). En el geniculado medial (auditivo) los cerebros disléxicos demuestran una mayor cantidad de neuronas pequeñas, y esta situación puede ser reproducida experimentalmente en ratas con malformaciones corticales inducidas durante el primer día de vida (A. M. Galaburda, 1994; Herman et al., 1997).

Existe en todo esto diferencias entre los dos sexos. A pesar de que las lesiones necesarias para producir malformaciones corticales son idénticas en machos y hembras, las consecuencias en el tálamo son diferentes. Solamente en los machos se notan cambios secundarios en el tálamo auditivo, sin embargo se puede igualar el efecto en machos y hembras si se les inyecta la hormona testosterona a las madres encintas, lo que hace cambiar el patrón femenino a un patrón masculino en las hembras de esa camada (Herman et al., 1997). Estos hallazgos indican que las hembras son relativamente resistentes a los efectos secundarios en el tálamo, lo que constituye una diferencia de plasticidad durante el desarrollo no descrita anteriormente.

En resumen, por razones genéticas ya consideradas al comienzo de este artículo y que tienen relación con la migración celular y el desarrollo de la corteza cerebral, se producen en los cerebros disléxicos trastornos de los circuitos cortico-corticales y corticotálamicos que incluyen tanto a las cortezas visuales y auditivas, como también a los núcleos talámicos visuales y auditivos. Estos cambios representan un sustrato estructural de los trastornos perceptivos, cognoscitivos, metacognoscitivos y conductuales vinculados a la dislexia fonológica. Tales trastornos neuropsicológicos y sus relaciones con los cambios estructurales constituyen el enfoque de la próxima sección del presente resumen.

## Consecuencias Neuropsicológicas

En idiomas alfabéticos la mayoría de los disléxicos demuestran trastornos fonológicos o metafonológicos (Lyon, 1996). La fonología se refiere a la estructura de los sonidos del lenguaje, mientras que la metafonología describe el conocimiento consciente de tal estructura. Por ejemplo, un lactante de ocho o nueve meses ya tiene representaciones sólidas de los sonidos de su propio idioma, pero no es capaz de pensar y conversar sobre ellas. La capacidad de tomar conciencia de los sonidos que constituyen el lenguaje natal es algo que aparece bastante más tarde, entre los 4 y 6 años de edad, y es un requerimiento para aprender a leer, ya que la lectura al principio se basa en gran medida en la habilidad de mapear un sonido lingüístico (fonema) con un símbolo que representa aquel sonido (grafema). La existencia de esta capacidad metafonológica en los niños puede ser comprobada a través de tests que miden la habilidad de hacer rimas, deleciones y trasposiciones de fonemas (jerigonzas) y otros juegos semejantes. Es un hecho ampliamente reconocido que los niños con dislexia fonológica demuestran déficits en estas tareas metafonológicas, lo que significa que no han alcanzado un nivel adecuado de conocimiento consciente de la estructura fonológica de su propio idioma. El origen de este déficit es desconocido, pero algunos expertos han sugerido que se debe a un desarrollo anormal del procesamiento auditivo fundamental, que involucra no sólo a sonidos del lenguaje, sino también a otros sonidos, o sea un trastorno perceptivo-sensorial prelingüístico, precedente al desarrollo del lenguaje (Benasich, 2002; Tallal, 1976; Tallal, Stark, & Curtiss, 1976; Tallal, Stark, & Mellits, 1985). Más aún esta teoría sostiene que el problema principal tiene que ver con el procesamiento de sonidos que cambian de frecuencia en alta velocidad y que por consiguiente debiera afectar la adquisición de fonemas basados en esta habilidad, como por ejemplo /p/, /b/, /d/, etc. Muchos niños disléxicos demuestran dificultades con el procesamiento temporal de sonidos rápidos, y algunos también con el procesamiento de sonidos lentos, pero igualmente prelingüísticos (en este tema, véase la revisión crítica de Ramus (2003). Se supone que estos procesamientos involucran al tálamo y a la corteza auditiva primaria más que a cortezas más cognitivas del lóbulo temporal (véase abajo).

Se demuestran también aberraciones conductuales y cognoscitivas con el uso de métodos de imágenes funcionales cerebrales (Resonancia Magnética funcional [RMf] y Tomografía por emisión de positrones [TEP]). La aplicación de estas herramientas a menudo demuestra diferencias de activación cerebrales entre lectores buenos y malos, especialmente en regiones perisilvianas: en la región frontal inferior, en la región temporo-parietal, y en la región conocida con el nombre de 'word-form area' (o 'letter-string area') ubicada en el borde entre el lóbulo occipital y el temporal (correspondiente al área 37 de Brodmann) (Dehaene, Le Clec, Poline, Le Bihan, & Cohen, 2002; Demonet, Taylor, & Chaix, 2004; Pugh et al., 2000). Hay que hacer notar, que estas mismas regiones corresponden a las áreas donde se encuentran ectopías con mayor frecuencia en los cerebros disléxicos (A. M. Galaburda & Cestnick, 2003; A. M. Galaburda & Duchaine, 2003; A. M. Galaburda et al.,

1985). El efecto del idioma es importante, porque en lenguajes como el chino los detalles cambian en la activación cerebral, lo que refleja las distintas relaciones que existen entre el código ortográfico, la fonología, y la semántica (Ho, Chan, Lee, Tsang, & Luan, 2004; Siok, Perfetti, Jin, & Tan, 2004).

La inducción de malformaciones corticales en la rata recién nacida en algunos casos produce problemas de procesamiento temporal auditivo, muy parecidos a los descritos en niños disléxicos y en niños con retraso de lenguaje. Los animales afectados demuestran problemas con el procesamiento de sonidos que cambian rápidamente, los cuales se demuestran en pruebas de condicionamiento operante, de paradigma 'oddball', y utilizando potenciales evocados (Clark, Rosen, Tallal, & Fitch, 2000a, 2000b; Fitch, Tallal, Brown, Galaburda, & Rosen, 1994; Herman et al., 1997; Peiffer, Friedman, Rosen, & Fitch, 2004; Peiffer, McClure, Threlkeld, Rosen, & Fitch, 2004; Peiffer, Rosen, & Fitch, 2002, 2004; Rosen, Waters, Galaburda, & Denenberg, 1995). Hay que mencionar el hecho de que solamente los animales con malformaciones corticales que también adquieren cambios secundarios en el tálamo (notablemente los machos y no las hembras) demuestran errores en pruebas de procesamiento temporal rápido auditivo. Estas observaciones permiten vincular los déficits de procesamiento temporal auditivo a los cambios secundarios talámicos y no a los trastornos corticales *per se*. Se concluye, entonces, que un déficit que algunos expertos consideran fundamental, está vinculado a un trastorno del desarrollo del tálamo auditivo, que es un resultado no autónomo secundario a un trastorno cortical causado por un daño genético que afecta la migración celular y el desarrollo de la corteza cerebral.

## 12 Trayectoria desde el Gen a la Conducta

Hay varios loci de susceptibilidad genética asociados al fenotipo disléxico, pero solamente un gene candidato ha sido identificado y estudiado por el momento. Igualmente, debieran existir varias formas de dislexia que difieren una de la otra en los componentes específicos del procesamiento del lenguaje que quedan dañados y quizá también componentes no-lingüísticos adicionales relacionados a la lectura. En el occidente el representante más frecuente de la dislexia evolutiva es del tipo fonológico, y existe en el presente una trayectoria directa entre un daño genético y el hallazgo más puntual de este tipo de dislexia, notablemente los déficits fonológicos. En este artículo sumamente resumido propongo entonces la siguiente trayectoria genética-neuropsicológica que explica la dislexia fonológica en individuos portadores de la mutación del gene DYX1C1 u otro gene que afecte en forma similar a la migración celular y el desarrollo de la corteza cerebral.

El primer evento es una mutación de un gen portador de un rol crucial en algún proceso de migración celular o en algún otro aspecto del desarrollo cerebrocortical, como por ejemplo

el DYX1C1. Tal mutación da lugar a cambios autónomos y no-autónomos que afectan no sólo las células que expresan el gen anormal, sino también a otras que dependen de la integridad del sistema en que se encuentran. La mutación genética produciría colecciones subcorticales de neuronas detenidas durante la migración y efectos secundarios sobre la corteza suprayacente, incluyendo la formación de ectopías glioneuronales. Ya sea la formación de ectopías *per se*, o alternativamente la desorganización de la corteza asociada a las ectopías, dan lugar a cambios secundarios en la composición de neuronas del tálamo auditivo y en las conexiones cortico-talámicas. Estos cambios cortico-talámicos a su vez producen trastornos del procesamiento temporal de sonidos. El correcto procesamiento de sonidos, es requisito necesario para la formación normal de estructuras fonológicas y procesos metafonológicos posteriores necesarios para el aprendizaje de la lectura.

## Asuntos Pendientes

A pesar de que es posible construir una trayectoria aproximada entre un daño genético y una función cognoscitiva alterada, existen todavía varias etapas donde se requieren más detalles. Existe la posibilidad de que los diferentes loci de susceptibilidad genética descritos en la literatura sobre el tema produzcan diferentes fenotipos conductuales, es decir que no todos estén vinculados a la dislexia fonológica. En diferentes idiomas, con estructuras lingüísticas diferentes, otros daños en el sistema (es decir otros fenotipos anatómicos) pueden ser más significativos. Hemos observado este fenómeno en el caso del DYX1C1, ya que en sujetos de origen finlandés existe una correlación entre la mutación de este gen y la dislexia, mientras que en individuos británicos o canadienses no se demuestra tal asociación. La diferencia podría deberse a las estructuras lingüísticas tan diferentes de los dos idiomas (uno fino-húngarico, el otro indoeuropeo), o a características genéticas de los dos grupos (uno asiático-europeo, el otro caucásico) (Scerri et al., 2004; Wigg et al., 2004). La pregunta pendiente es si todos los genes de susceptibilidad tienen que ver con migración celular o si interfieren con algún otro proceso molecular en el desarrollo de la corteza.

A estas alturas del progreso de la investigación disponemos solamente de evidencia incompleta sobre los efectos no autónomos derivados de las mutaciones genéticas, o sea los efectos secundarios. Tenemos evidencia incompleta que sugiere que el trastorno de migración celular que explica la acumulación de células subcorticales también produce fallas de la organización de la corteza suprayacente, incluyendo la formación de ectopías. Se requieren más datos sobre los mensajeros moleculares que explican estos trastornos secundarios. La idea actual es que las neuronas enfermas pierden sus efectos tróficos y no apoyan correctamente las funciones de las glías radiales sobre las cuales ascienden a la corteza; esto produce alteraciones en las glías, las que a su vez causan problemas en las regiones suprayacentes donde juegan un rol en la laminación de la corteza.



Tampoco se conocen los mecanismos exactos a nivel bioquímico-molecular por los cuales el trastorno de la corteza causa déficits secundarios en el tálamo, los que son la causa inmediata del déficit temporal auditivo. No conocemos las señales que interfieren con el desarrollo correcto de las células talámicas en respuesta a la malformación cortical, aunque pareciera tener relación con la sobrevivencia o muerte celular durante el desarrollo (observaciones no publicadas de nuestro laboratorio).

La posible variabilidad en el sustrato neuroanatómico de la dislexia es otro asunto pendiente en las investigaciones de esta materia; los únicos estudios neuropatológicos publicados han sido de individuos occidentales con dislexia probablemente fonológica. Otros tipos de dislexia en idiomas indoeuropeos (dislexia de superficie; dislexia profunda; dislexia de origen visual), como también las dislexias en idiomas no silábicos como el chino podrían estar asociados a sustratos anatómicos fundamentalmente diferentes.

Existe también la posibilidad de que algunos aspectos de la dislexia evolutiva sean aprendidos y no se adquieran durante el desarrollo del cerebro pre-natal. En este caso el cerebro no mostraría errores de formación, sino una organización distinta dentro del rango de lo normal. Existen ahora poderosos métodos para estudiar la estructura y función cerebral en seres vivientes. Este campo mejora cada día y es posible imaginarse que detalles de arquitectura y conectividad serán visualizados como nunca antes dentro de la próxima década. Esto permitirá que se diagnostiquen variantes estructurales y funcionales sutiles previamente solo visualizables en rebanadas histológicas (Berman, Berger, Mukherjee, & Henry, 2004; Maas et al., 2004). Sin embargo, está claro que la proporción más importante de sujetos disléxicos poseen cerebros cuyas características se pueden explicar mediante daños genéticos comprensibles y que causan trastornos conductuales que tienen sentido en base a la anatomía subyacente.

## Referencias

- Benasich, A. A. (2002).** Impaired processing of brief, rapidly presented auditory cues in infants with a family history of autoimmune disorder. *Dev Neuropsychol*, 22(1), 351-372.
- Berman, J. I., Berger, M. S., Mukherjee, P., & Henry, R. G. (2004).** Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *J Neurosurg*, 101(1), 66-72.
- Brambati, S. M., Termine, C., Ruffino, M., Stella, G., Fazio, F., Cappa, S. F., et al. (2004).** Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. *Neurology*, 63(4), 742-745.
- Clark, M. G., Rosen, G. D., Tallal, P., & Fitch, R. H. (2000a).** Impaired processing of complex auditory stimuli in rats with induced cerebrocortical microgyria: An animal model of developmental language disabilities. *J Cogn Neurosci*, 12(5), 828-839.
- Clark, M. G., Rosen, G. D., Tallal, P., & Fitch, R. H. (2000b).** Impaired two-tone processing at rapid rates in male rats with induced microgyria. *Brain Res*, 871(1), 94-97.
- de Kovel, C. G., Hol, F. A., Heister, J. G., Willemen, J. J., Sandkuijl, L. A., Franke, B., et al. (2004).** Genomewide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family. *J Med Genet*, 41(9), 652-657.
- Dehaene, S., Le Clec, H. G., Poline, J. B., Le Bihan, D., & Cohen, L. (2002).** The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport*, 13(3), 321-325.
- Demonet, J. F., Taylor, M. J., & Chaix, Y. (2004).** Developmental dyslexia. *Lancet*, 363(9419), 1451-1460.
- Fisher, S. E., & DeFries, J. C. (2002).** Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nat Rev Neurosci*, 3(10), 767-780.
- Fitch, R. H., Tallal, P., Brown, C. P., Galaburda, A. M., & Rosen, G. D. (1994).** Induced microgyria and auditory temporal processing in rats: a model for language impairment? *Cereb Cortex*, 4(3), 260-270.
- Galaburda, A., & Livingstone, M. (1993).** Evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Ann N Y Acad Sci*, 682, 70-82.
- Galaburda, A. M. (1994).** Developmental dyslexia and animal studies at the interface between cognition and neurology. *Cognition*, 50(1-3), 133-149.
- Galaburda, A. M., & Cestnick, L. (2003).** [Developmental dyslexia] *Rev Neurol*, 36 Suppl 1, S3-9.
- Galaburda, A. M., & Duchaine, B. C. (2003).** Developmental disorders of vision. *Neurol Clin*, 21(3), 687-707.
- Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., & Geschwind, N. (1985).** Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*, 18(2), 222-233.
- Grigorenko, E. L. (2003).** The first candidate gene for dyslexia Turning the page of a new chapter of research. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11190-11192.
- Herman, A. E., Galaburda, A. M., Fitch, R. H., Carter, A. R., & Rosen, G. D. (1997).** Cerebral microgyria, thalamic cell size and auditory temporal processing in male and female rats. *Cereb Cortex*, 7(5), 453-464.
- Ho, C. S., Chan, D. W., Lee, S. H., Tsang, S. M., & Luan, V. H. (2004).** Cognitive profiling and preliminary subtyping in Chinese developmental dyslexia. *Cognition*, 91(1), 43-75.
- Humphreys, P., Rosen, G. D., Press, D. M., Sherman, G. F., & Galaburda, A. M. (1991).** Freezing lesions of the developing rat brain a model for cerebrocortical microgyria. *J Neuropathol Exp Neurol*, 50(2), 145-160.
- Jacobs, K. M., Gutnick, M. J., & Prince, D. A. (1996).** Hyperexcitability in a model of cortical maldevelopment. *Cereb Cortex*, 6(3), 514-523.
- Jacobs, K. M., & Prince, D. A. (2004).** Excitatory and Inhibitory Postsynaptic Currents in a Rat Model of Epileptogenic Microgyria. *J Neurophysiol*.
- Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., & Galaburda, A. M. (1991).** Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(18), 7943-7947.
- Lyon, G. R. (1996).** Learning disabilities. *Future Child*, 6(1), 54-76.
- Maas, L. C., Mukherjee, P., Carballido-Gamio, J., Veeraraghavan, S., Miller, S. P., Partridge, S. C., et al. (2004).** Early laminar organization of the human cerebrum demonstrated with diffusion tensor imaging in extremely premature infants. *Neuroimage*, 22(3), 1134-1140.
- Paulesu, E., Demonet, J. F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., et al. (2001).** Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science*, 291(5511), 2165-2167.
- Peiffer, A. M., Friedman, J. T., Rosen, G. D., & Fitch, R. H. (2004).** Impaired gap detection in juvenile microgyric rats. *Brain Res Dev Brain Res*, 152(2), 93-98.
- Peiffer, A. M., McClure, M. M., Threlkeld, S. W., Rosen, G. D., & Fitch, R. H. (2004).** Severity of focal microgyria and associated rapid auditory processing deficits. *Neuroreport*, 15(12), 1923-1926.
- Peiffer, A. M., Rosen, G. D., & Fitch, R. H. (2002).** Sex differences in rapid auditory processing deficits in ectopic BXSB/MPJ mice. *Neuroreport*, 13(17), 2277-2280.
- Peiffer, A. M., Rosen, G. D., & Fitch, R. H. (2004).** Sex differences in rapid auditory processing deficits in microgyric rats. *Brain Res Dev*

Brain Res, 148(1), 53-57.

**Pugh, K. R., Mencl, W. E., Jenner, A. R., Katz, L., Frost, S. J., Lee, J. R., et al. (2000).** Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 6(3), 207-213.

**Ramus, F. (2003).** Developmental dyslexia: specific phonological deficit or general sensorimotor dysfunction? *Curr Opin Neurobiol*, 13(2), 212-218.

**Rosen, G. D., Burstein, D., & Galaburda, A. M. (2000).** Changes in efferent and afferent connectivity in rats with induced cerebrocortical microgyria. *J Comp Neurol*, 418(4), 423-440.

**Rosen, G. D., Herman, A. E., & Galaburda, A. M. (1999).** Sex differences in the effects of early neocortical injury on neuronal size distribution of the medial geniculate nucleus in the rat are mediated by perinatal gonadal steroids. *Cereb Cortex*, 9(1), 27-34.

**Rosen, G. D., Jacobs, K. M., & Prince, D. A. (1998).** Effects of neonatal freeze lesions on expression of parvalbumin in rat neocortex. *Cereb Cortex*, 8(8), 753-761.

**Rosen, G. D., Sherman, G. F., Richman, J. M., Stone, L. V., & Galaburda, A. M. (1992).** Induction of molecular layer ectopias by puncture wounds in newborn rats and mice. *Brain Res Dev Brain Res*, 67(2), 285-291.

**Rosen, G. D., Waters, N. S., Galaburda, A. M., & Denenberg, V. H. (1995).** Behavioral consequences of neonatal injury of the neocortex. *Brain Res*, 681(1-2), 177-189.

**Rosen, G. D., Windzio, H., & Galaburda, A. M. (2001).** Unilateral induced neocortical malformation and the formation of ipsilateral and contralateral barrel fields. *Neuroscience*, 103(4), 931-939.

**Scerri, T. S., Fisher, S. E., Franck, C., MacPhie, I. L., Paracchini, S., Richardson, A. J., et al. (2004).** Putative functional alleles of DYX1C1 are not associated with dyslexia susceptibility in a large sample of sibling pairs from the UK. *Journal of Medical Genetics*, 41(11), 1-5.

**Sherman, G. F., Stone, J. S., Press, D. M., Rosen, G. D., & Galaburda,**

**A. M. (1990).** Abnormal architecture and connections disclosed by neurofilament staining in the cerebral cortex of autoimmune mice. *Brain Res.*, 529, 202-207.

**Siok, W. T., Perfetti, C. A., Jin, Z., & Tan, L. H. (2004).** Biological abnormality of impaired reading is constrained by culture. *Nature*, 431(7004), 71-76.

**Taipale, M., Kaminen, N., Nopola-Hemmi, J., Haltia, T., Myllyluoma, B., Lyytinen, H., et al. (2003).** A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11553-11558.

**Tallal, P. (1976).** Rapid auditory processing in normal and disordered language development. *J Speech Hear Res*, 19(3), 561-571.

**Tallal, P., Stark, R. E., & Curtiss, B. (1976).** Relation between speech perception and speech production impairment in children with developmental dysphasia. *Brain Lang*, 3(2), 305-317.

**Tallal, P., Stark, R. E., & Mellits, D. (1985).** The relationship between auditory temporal analysis and receptive language development: evidence from studies of developmental language disorder. *Neuropsychologia*, 23(4), 527-534.

**Wang, Y., Paramasivam, M., Thomas, A., Bail, J., Rosen, G. D., Galaburda, A. M., et al. (2004).** Regulation of Neuronal Migration by DYX1C1. *Science*, In press.

**Wigg, K. G., Couto, J. M., Feng, Y., Anderson, B., Cate-Carter, T. D., Macciardi, F., et al. (2004).** Support for EKN1 as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21. *Mol Psychiatry*.