УДК 616-073.756.8+616.831-053.2/.3+611.811.012+543.42

## МИЕЛИНИЗАЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Александр Владимирович Поздняков<sup>1, 2</sup>, Тимофей Александрович Александров<sup>1</sup>, Светлана Алексеевна Ермолаева<sup>1</sup>, Ольга Федоровна Позднякова<sup>1</sup>, Алексей Иванович Тащилкин<sup>1</sup>, Татьяна Владимировна Мелашенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 70

Контактная информация: Александр Владимирович Поздняков — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биофизики; заведующий отделением лучевой диагностики. E-mail: Pozdnyakovalex@yandex.ru

Поступила: 04.06.2021	Одобрена: 30.08.2021	Принята к печати: 15.09.2021

**Резюме.** МРТ на сегодняшний день продолжает оставаться основным методом оценки миелинизации ЦНС у детей. Нормальный процесс развития миелинизации как всего мозга в целом, так и его отдельных анатомических структур, имеет жизненно важное значение. Оценка задержки сроков миелинизации также имеет большое значение для определения степени тяжести повреждения головного мозга. Метод картирования макромолекулярной протонной фракции позволяет оценить количество миелина в белом и сером веществе головного мозга. Однако для диагностики нарушений, связанных с гипомиелинизацией или замедленным образованием миелина, необходимо все же знать этапы нормального течения процесса миелинизации. В работе представлен опыт различных исследователей и их отношение к этапам миелинизации в нормальном головном мозге доношенного ребенка. Описаны данные, которые врачи могут визуализировать на T1-, T2-взвешенных изображениях, а также изображения мозга в стадии миелинизации при DTI, T2 Flaier.

Ключевые слова: миелинизация; магнитно-резонансная томография; нейровизуализация.

# MYELINATION OF THE BRAIN IN CHILDREN OF THE FIRST YEARS OF LIFE: THE POSSIBILITIES OF RADIATION DIAGNOSTICS (LITERATURE REVIEW)

© Alexander V. Pozdnyakov<sup>1, 2</sup>, Timofey A. Alexandrov<sup>1</sup>, Svetlana A. Ermolaeva<sup>1</sup>, Olga F. Pozdnyakova<sup>1</sup>, Alexey I. Tashilkin<sup>1</sup>, Tatiana V. Melashenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova. 197758, Saint-Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya st., 70

**Contact information:** Alexander V. Pozdnyakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biophysics, Head of the Department of Radiation Diagnostics. E-mail: Pozdnyakovalex@yandex.ru

#### Received: 04.06.2021

Revised: 30.08.2021

Accepted: 15.09.2021

**Summary.** To date, MRI continues to be the main method of assessing the myelination of the central nervous system in children. The normal process of myelination development, both of the entire brain as a whole and of its individual anatomical structures, is of vital importance. Evaluation of the delay in the timing of myelination is also of great importance for determining the severity of brain damage. The method of mapping the macromolecular proton fraction allows us to estimate the amount of myelin in the white and gray matter of the brain. However, in order to diagnose disorders associated with hypomyelination or delayed myelin formation, it is still necessary to know the stages of the normal course of the myelination process. The paper presents the experience of various researchers and their

• ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В МЕДИЦИНЕ

attitude to the stages of myelination in the normal brain of a full-term baby. The data that doctors can visualize on T1-, T2-weighted images, as well as images of the brain in the stage of myelination with DTI, T2 Flaier are described.

Key words: myelination; magnetic resonance imaging; neuroimaging.

#### ВВЕДЕНИЕ

Миелинизация центральной нервной системы является одним из важнейших маркеров зрелости структур головного мозга новорожденного [28, 6, 1]. Она начинается при внутриутробном развитии плода [28, 5, 2]. Существует мнение, что при рождении миелин локализуется только в определенных участках мозга и миелинизация может сохраняться до 25–30-летнего возраста [34]. Миелин содержится преимущественно в белом веществе головного мозга. Считается, что миелин, находясь в симбиозе с аксоном, ускоряет распространение электрических импульсов [9], он имеет активный метаболизм и за счет этого участвует в обмене собственных компонентов [42, 8, 7] и содержит ферменты, относящиеся только к миелину [31]. Именно миелинизация способствует социализации человека, развитию когнитивных, эмоциональных и поведенческих функций [23]. Если расценивать миелинизацию головного мозга как этап его взросления, то в первую очередь необходимо обратить внимание на олигодендроглию, которая и лежит в основе процесса миелинизации [14]. Миелин, по сути, является начальным и конечным продуктом развития олигодендроглиоцитов. Олигодендроглиоциты составляют основную часть клеток олигодендроглии и преобладают в основном в белом веществе [26]. Один олигодендроцит производит до 40 волокон [26]. Следует отметить, что миелин преимущественно состоит из липидов (до 70%), белка в его составе содержится только до 30% [17, 21, 26, 42].

При электронной микроскопии были выявлены множественные миелиновые оболочки, охватывающие аксон со всех сторон. Они состоят из соединений «белок — липид — белок — липид белок» [31]. В структуру миелина входят гликолипиды и холестерин, которые располагаются преимущественно во внешнем слое липидной оболочки, в то время как фосфолипиды располагаются во внутреннем слое [28]. Следует также отметить, что между миелиновыми оболочками, которые охватывают аксон со всех сторон, располагаются внутриклеточные и межклеточные пространства [31]. Эти данные необходимо учитывать при анализе изображений, полученных при магнитно-резонансной томографии. На это обращают внимание многие исследователи, занимающиеся изучением миелинизации центральной нервной системы (ЦНС) у детей.

Так, А.J. Barkovich [11] считает, что существуют различные популяции молекул воды, которые могут играть непосредственную роль в изменениях характеристик сигнала миелина при магнитно-резонансной томографии (МРТ). По его мнению, увеличение сигнала от миелина на Т1-ВИ (взвешенное изображение), скорее всего, связано с увеличением концентрации гликолипидов, преимущественно галактоцереброзида и холестерина, в миелиновых мембранах. Подобного мнения придерживаются W. Kucharczyk и соавт. [4, 39] и К.М. Welker и соавт. [40]. Гипоинтенсивный сигнал на Т2-ВИ связан с уменьшением содержания воды по мере того, как происходит увеличение количества миелина [5, 32, 41] и его зрелости с формированием миелиновой спирали вокруг аксона [28, 36].

#### МИЕЛИНИЗАЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

Существуют определенные закономерности миелинизации структур головного мозга в процессе нормального развития ребенка: снизу вверх, сзади кпереди и от центра к периферии (от глубоких к субкортикальным отделам).

Процесс миелинизации мозга начинается со II триместра беременности (5-й месяц внутриутробного развития) и продолжается активно в течение первых двух лет. Распространение миелинизации в онтогенезе человека описано в работах F.H. Gilles [17]. Антенатально миелинизация изначально появляется в структурах мозга, расположенных более центрально и каудально. С 16-й недели внутриутробного развития начинают миелинизироваться волокна в клиновидном пучке. Начиная с 25-й недели беременности процесс миелинизации охватывает внутреннюю капсулу, передние отделы ствола мозга. С 32-й недели начинается миелинизация задних отделов внутренней капсулы [38]. Ее отсутствие к 37-й неделе является абсолютным признаком задержки созревания головного мозга, что может быть причиной неврологических отклонений [29]. В области задней ножки внутренней капсулы находится кортикоталамический отдел моторного тракта, что объясняет необходимость диагностики степени миелинизации в данной области у новорожденных.

VISUALIZATION IN MEDICINE

R.B. Dietrich (1988) описал три стадии процесса миелинизации. 1-я стадия, младенческая, от момента рождения до 6-го месяца жизни, характеризуется более интенсивным сигналом от белого вещества головного мозга по сравнению с серым веществом коры. Это взаимоотношение является обратным изображению головного мозга у взрослых. 2-я стадия от 8-го до 12-го месяца является переходной, интенсивность сигнала от белого и серого вещества практически одинакова. В 3-й стадии, взрослой, выделяют раннюю взрослую. Она длится от 10-го до 31-го месяца жизни, и в этот период миелинизация представляется в основном завершенной, за исключением области семиовальных центров [11, 23].

При нормальной миелинизации головного мозга ребенка МР-сигнал от белого вещества отличается,по интенсивности сигнала от участков белого вещества, в которых еще миелинизация не завершена. Это связано с сокращением времен релаксации в участках белого вещества с незавершенной миелинизацией [5]. В связи с тем, что белое вещество у новорожденного еще не полностью созревшее, то отношение интенсивности сиг-

нала белого и серого вещества между собой будет обратным изображению взрослого человека. То есть на Т2-взвешенных изображениях головного мозга серое вещество светлее белого, на Т1-взвешенных изображениях, наоборот, белое вещество светлее серого. До 6-месячного возраста Т1-взвешенные изображения более чувствительны к процессу миелинизации. С помощью Т1-взвешенных томограмм оценивается степень миелинизации следующих структур головного мозга ребенка при рождении: задние участки продолговатого и среднего мозга, переднебоковые участки зрительного бугра, ножки мозжечка, зрительный нерв, задние ножки внутренней капсулы, зрительный перекрест и тракт. К третьему месяцу жизни высокий сигнал приобретает зрительная лучистость и мозжечок, к 4-6 месяцам — мозолистое тело, к 7-11 месяцам — белое вещество кверху от полуовального центра, от 8 до 12 месяцев (рис. 1) заканчивается созревание подкорковых участков белого вещества и в 12 месяцев перивентрикулярного белого вещества, миелинизация лобных долей полностью завершается к 11-14 месяцам, височных — к 14-18 месяцам [26].



Рис. 1. Пример миелинизации головного мозга ребенка четырех месяцев. Аксиальная проекция. На Т1-ВИ — участки миелинизации выглядят гиперинтенсивными, на Т2-ВИ — гипоинтенсивными. Передние колена внутренней капсулы на Т1-ВИ визуализируются достаточно четко, на Т2-ВИ они имеют гипоинтенсивный сигнал, который практически не просматривается [14]

• ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В МЕДИЦИНЕ

На Т2-взвешенных томограммах головного мозга мозжечок становится полностью гипоинтенсивным только к 18 месяцам. Между 6-м и 8-м месяцами созревает мозолистое тело, к 11 месяцам — передняя ножка внутренней капсулы, к 14 месяцам — белое вещество в глубоких отделах лобной доли, между 18-м и 24-м месяцами заканчивается созревание подкорковых участков белого вещества [26]. К концу первого года жизни ребенка миелиниация завершается практически во всех областях головного мозга, за исключением подкоркового белого вещества переднемедиальной части лобной доли, которая может оставаться изоинтенсивной в режиме T1 в течение двух лет жизни ребенка.

Общее правило нормальной миелинизации, состоящее в том, что миелинизация начинается на 5-м месяце внутриутробного развития и продолжается в течение всей жизни, подробно излагается в работах А.J. Barkovich [11]. Однако следует отметить, что миелинизация начинается с черепных нервов [20, 43]. По этой причине ствол мозга и мозжечок миелинизируются раньше головного мозга, базальные ганглии и таламусы начинают миелинизацию раньше белого вещества [16]. Кроме этого, задняя ножка внутренней капсулы миелинизируется вперед передней ножки, а центральная часть лучистого венца перед подкорковыми областями [25]. S.J. Counsell и соавт. [44] подтвердили миелинизацию в червеобразном отростке мозжечка, вестибулярных ядрах, ножках мозжечка, зубчатом ядре, медиальном продольном пучке, медиальных коленчатых телах, субталамических ядрах, нижних оливковых ядрах, вентролатеральных ядрах таламуса. Однако исследователи не обнаружили появления участков миелина между 28-й и 36-й неделями. Только после 36-й недели появились участки миелина в области задней ножки внутренней капсулы, лучистом венце и кортикоспинальных трактах прецентральной и постцентральной извилин. Эти данные были подтверждены при гистологическом исследовании [3].

С. R. Bird и соавт. (1989) [25, 12] после обследования головного мозга 60 пациентов сделал вывод, что имеются значительные различия в частоте и начале появления процесса миелинизации. Так, при рождении они наблюдали зрелую миелинизацию в задней части внутренней капсулы, ножках мозжечка и лучистой короне, преимущественно вокруг центральной борозды. К самым медленным областям миелинизации авторами были отнесены: центральное белое вещество в супратенториальных отделах всех долей большого мозга [25]. Исследователи подтвердили мнение о начале миелинизации в задних отделах головного мозга по сравнению с передними и в центральных отделах лучистого венца по сравнению с периферией. Эта последовательность миелинизации по направлению от задних отделов к передним была подтверждена также при аутопсии [35].

T. Paus и соавт. (2001) [24] описали 3 модели развития миелинизации, которые наблюдались в процессе дифференциации серого и белого вещества в первые 12-24 месяца жизни. Они отмечают, что в процессе миелинизации белого вещества от младенца к взрослому сигнал от белого вещества мозга ребенка до 6 месяцев меняется с гиперинтенсивного на изоинтенсивный (в 8-12 месяцев). При этом наблюдается слабая дифференциация между серым и белым веществом. Затем в период так называемого раннего взрослого (более 12 месяцев) серое вещество имеет сигнал выше, чем у белого вещества на Т2-ВИ, и ниже, чем у белого вещества на Т1-ВИ. Считается, что подобные изменения сигнала связаны с изменением времени релаксации ткани из-за быстрого снижения количества воды в сером и белом веществе в первые 12 месяцев жизни [11].

Наиболее четкие и полные данные по изменению характеристик сигнала на различных последовательностях МРТ (Т1-, Т2-ВИ, Т2 Flair, DTI) от структур головного мозга при миелинизации в зависимости от сроков жизни ребенка были представлены К.М. Welker и А. Patton (2012) [40]. Авторы также учитывали и миелинизацию анатомических структур (табл. 1).

Миелинизация мозолистого тела происходит по тем же принципам и направлениям, что и все белое вещество. На 3-м месяце миелинизируется валик, на 4–5-м месяце — тело и на 5–6-м месяце колено. При этом мозолистое тело у новорожденного тонкое, однако к 2–3-му месяцу утолщается колено, а к 5–6-му месяцу — валик, который достигает размеров колена мозолистого тела к 7-му месяцу [10]. В процессе миелинизации изменяется форма и интенсивность сигнала от анатомических структур мозолистого тела. Все эти изменения происходят в течение 12 месяцев, в основном к 9-му месяцу жизни ребенка [10, 15].

Высокая интенсивность сигнала валика на T1-ВИ сохраняется до 4-го месяца, а колена до 6-го месяца [20]. К 8–9 месяцам мозолистое тело выглядит как у взрослого человека [10, 15].

Терминальные зоны миелинизации, расположенные вокруг треугольников боковых желудочков, являются последней анатомической областью, в которой позже всех остальных анатомических структур заканчивается миелинизация [18]. В этой

#### Таблица 1

Изменения сигнала при МРТ головного мозга у детей в зависимости от возраста (Welker K.M., Patton A., 2012)

Age Specific Progression of Myelination on MRI					
Age (Months)	T1 (Signal)	T2 (Signal)	T2 FLAIR (Signal)	DTI (Anisotropy)	
Birth	Medulla † Dorsal pons † Brachium pontis † I/S CBL peduncles † Midbrain † VL Thalamus† Posterior limb IC† Perirolandic centrum semiovale and gyri† Optic nerves, tracts, and radiations†	Medulla ↓ Dorsal pons ↓ Midbrain ↓ Perirolandic gyri↓ I/S CBL peduncles↓ VL Thalamus ↓	Deep occipital WM ↓ Deep frontal WM ↓ Deep temporal WM ↓	Central WM tracts† Peripheral WM ↓ All CBL peduncles† ML and MLF† Corticospinal tracts† Cerebral peduncles† IC and corona radiata† Cingulum†, Fornix † Corpus callosum† Anterior commissure †, UF†	
2	Deep cerebellar WM† Anterior limb IC†	Brachium pontis ↓ Posterior limb IC ↓ Perirolandic centrum semiovale ↓ Optic tracts↓	Deep occipital WM ↑ Deep frontal WM ↑ Deep temporal WM ↑	FA in peripheral white matter dramatically increasing	
4	Entire cerebellum† CC (splenium) †	Optic radiations↓ Calcarine fissure↓	Dorsal pons ↓ Brachium pontis ↓ Posterior limb IC ↓	Peripheral WM ↑ IFOF ↑ ILF ↑ Subcortical U-fibers↑ Forceps minor ↑ Forceps major ↑ (inverted V shape)	
6	CC (entire) ↑	CC (splenium) ↓ Ventral pons ↓	Optic radiations ↓ Perirolandic centrum semiovale↓ CC (entire)↓	Increasing definition of forceps major and forceps minor	
8	Subcortical U-fibers occipital †	Anterior limb IC ↓ CC (entire) ↓	Anterior limb IC ↓	Forceps major obtaining inverted U shape	
12	Subcortical U-fibers frontal and temporal† Brain achieves adult appearance on T1.	Deep WM cerebellum↓ Early occipital subcortical U-fibers↓ Temporal central WM↓	Deep occipital WM ↓	SLF↑ Fiber crossing areas ↑	
18	Minimal change	Subcortical U-fibers occipital poles↓ Entire posterior fossa↓	Deep frontal WM ↓ Subcortical occipital WM ↓	Increasing FA and tract thickness throughout brain	
24	Minimal change	Subcortical U-fibers frontal and temporal poles ↓	Deep temporal WM ↓ Subcortical frontal WM ↓	Increasing FA and tract thickness throughout brain	
Other	T1 provides little information after 1 <sup>st</sup> year of life.	Periatrial terminal zones may remain hyperintense into 2 <sup>nd</sup> decade.	Subcortical U-fibers in temporal poles remain hyperintense after 24 months.	FA color maps achieve adult appearance by 48 months.	

†, increased signal or anisotropy; ↓, decreased signal or anisotropy; CBL, cerebellar; CC, corpus callosum; DTI, diffusion tensor imaging; FA, fractional anisotropy; FLAIR, fluid attenuation inversion recovery; IC, internal capsule; IFOF, inferior frontal occipital fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; ILS, inferior and superior; ML, medial lemniscus; MLF, medial longitudinal fasciculus; MRI, magnetic resonance imaging; SLF, superior longitudinal fasciculus; VL, ventral lateral; UF, uncinate fasciculus; WM, white matter.

области достаточно долго сохраняется высокий сигнал на Т2-ВИ, однако по интенсивности эти зоны бывают не ярче серого вещества. Однако существует мнение, что подобные области могут встречаться и в других отделах головного мозга. Так, например, такие же терминальные зоны изменения сигнала были описаны С. Parazzini и соавт. [18] в лобно-височных подкорковых областях.

• ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В МЕДИЦИНЕ

Исследователи считают, что терминальные зоны могут иметь высокий сигнал на Т2-ВИ до 40 месяцев. Участки белого вещества головного мозга с незавершенным процессом миелинизации иногда встречаются у взрослых в области передних рогов и реже задних рогов боковых желудочков. Такое состояние не является патологическим, оно отражает медленную миелинизацию [14].

Существует мнение, что на процесс миелинизации влияет идиопатическая задержка развития ребенка. Однако при идиопатической задержке развития ребенка некоторые исследователи не смогли найти корреляции данного состояния с задержкой миелинизации. Так, S.M. Maricich и соавт. [27], обследовав 93 ребенка с идиопатической задержкой развития, не нашли корреляции между заболеванием и задержкой миелинизации на Т2-ВИ.

На оценку миелинизации также влияет правильный выбор ориентации плоскостей исследования при МРТ. Особенно это относится к первым часам и неделям жизни новорожденного. У новорожденных волокна с завершенной миелинизацией в основном сосредоточены в стволе головного мозга, поэтому сагиттальная плоскость является особенно важной для их оценки. Аксиальная плоскость предпочтительнее при оценке мелинизации в промежуточных стадиях, так как позволяет выявить уже сформированные проводящие пути, такие как кортикоспинальные тракты. Корональные изображения убедительно визуализируют терминальную стадию миелинизации в подкорковых областях, а именно U-образные волокна в лобных долях [26].

#### МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

В последние несколько лет стали уделять более пристальное внимание качественным и количественным характеристикам миелинизации.

Некоторые методы, такие как ультразвуковая диагностика и рентгеновская компьютерная томография, оказались непригодными для этой цели [14]. Ряд стандартных программ, которые используются при МР-томографии головного мозга ребенка, также не позволяют получить количественные характеристики миелинизации. Как правило, при МРТ головного мозга ребенка исследование опирается на изучение анатомических структур, а именно их качественных характеристик, к которым относится интенсивность сигнала, меняющаяся в зависимости от параметров релаксации. Одной из методик, позволяющей получить количественную оценку миелинизации, является методика многокомпонентной релаксации (MCR), представленная в работе S.C. Deoni и соавт. (2011) [16]. Исследователи использовали возможность данной методики оценивать фракции внутриклеточной и межклеточной воды и учитывать количество воды, расположенной между миелиновыми оболочками аксонов, а также учитывать сигнал от микроанатомических компонентов воды. Подобные исследования опирались на гистологические корреляции и исследования объемной доли миелина в воде (MWF) в экспериментальных моделях на животных [23, 28, 34]. Однако данная методика в клинической практике не прижилась из-за трудоемкого процесса обработки данных.

Магнитно-резонансная томография остается методом выбора в получении необходимой информации о миелинизации головного мозга ребенка и выявлении патологических изменений [31].

Для оценки миелинизации церебральных структур могут быть использованы различные режимы МРТ, такие как Т1- и Т2-ВИ, режим с подавлением сигнала свободной воды (FLAIR, от англ. Fluid-attenuated Inversion Recovery Sequence), диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ), диффузионно-тензорные изображения (ДТ-МРТ), трактография, МР-спектроскопия, картирование макромолекулярной протонной фракции (МПФ) [19].

Изменение интенсивности сигналов на T1- и T2-ВИ позволяет судить о миелинизации церебральных структур, которая оценивается с помощью высокопольных томографов напряженностью 1,5–3,0 Тл [4]. Режим Flair используют при диагностике недеструктивных форм повреждения белого вещества головного мозга у детей первого года жизни. Усиление сигнала на T1-ВИ означает высокое содержание миелина в той или иной структуре, в то время как ослабление сигнала T1 вызвано увеличением концентрации цереброзидов и холестерина в составе миелина.

По данным режима T2-BИ миелинизация церебральных структур происходит несколько позже, чем по данным режима T1-BИ.

#### ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ

Использование методики диффузионно-взвешенных изображений (DWI) направлено на измерение коэффициента диффузии (ИКД). Изменения ИКД, как правило, наблюдаются раньше, чем появляются структурные отклонения в развитии, наблюдаемые на обычных МР-изображениях. Судить непосредственно о степени миелинизации с помощью этого метода сложно, так как еще не изучен до конца вклад миелина в значение ИКД [13].

## ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ (DTI)

DTI позволяет оценить диффузию молекул воды вдоль миелиновых оболочек, что дает возможность получить информацию о структурной целостности белого вещества. [40].

DTI основаны на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга и позволяют создать трехмерную реконструкцию волокон белого вещества. При DTI рассчитывают показатель фракционной анизотропии (ФА) — величину, характеризующую направленную организацию структур головного мозга и зависящую от количества и ориентации проводящих трактов белого вещества головного мозга. ФА определяется как магнитуда направлений диффузии воды в трехмерном пространстве. Когда у молекулы воды на пути нет никаких преград, то диффузия воды во всех направлениях одинакова — изотропная диффузия. Диффузия, проходящая вдоль нервного волокна, называется анизотропной. Диффузионная анизотропия неоднородна в отделах белого вещества и отражает различие в миелинизации волокон, диаметре и их направленности [45]. Высокое значение ФА характерно для миелинизированных волокон вследствие их плотного расположения и определяет наиболее частую диффузию молекул воды вдоль аксонов [18, 21, 30, 33]. При возникновении патологического процесса, который приводит к изменению микроструктуры белого вещества: разрыву, дезорганизации и уменьшению количества волокон в сочетании с повреждением миелина и изменением объема внеклеточного пространства, показатели диффузии и анизотропии также меняются. Соответственно, чем ниже показатель ФА, тем незавершеннее миелинизация.

## МР-СПЕКТРОСКОПИЯ

Она обеспечивает неинвазивный способ оценки биохимического состава головного мозга с помощью получения спектров метаболитов с различными химическими сдвигами протонов в различных химических окружениях. С помощью MPC оцениваются такие метаболиты, как N-ацетиласпартат (NAA), холин, миоинозитол, креатин, лактат и глутамат.

NAA — маркер нейронов и аксонов, креатин — маркер энергетического метаболизма, для процесса миелинизации маркером является холин. По мере созревания головного мозга его содержание уменьшается, что связано с включением фосфатидилхолина в зрелую миелиновую оболочку [15].

## МЕТОД, ОСНОВАННЫЙ НА ЭФФЕКТЕ ПЕРЕНОСА НАМАГНИЧЕННОСТИ

Эффект переноса намагниченности (МТ-эффект) вызывается перекрестной релаксацией между протонами воды и биологическими макромолекулами. Наиболее широко используемая модель количественного МТ-эффекта учитывает два компартмента, где макромолекулярные протоны рассматриваются совместно со свободной водой. В этой модели протоны, присоединенные к макромолекулам, характеризуются твердоподобной структурой и составляют связанный пул, в то время как протоны воды с гораздо более быстрым переориентированным движением составляют свободный пул. Несмотря на концептуальную простоту, модель с двумя пулами содержит шесть неизвестных параметров, включая молярную долю макромолекулярных протонов (МПФ), константу скорости кросс-релаксации и время релаксации Т1 и Т2 каждого из компартментов. В совокупности эти методы используют трудоемкий сбор многоточечных данных и многопараметрические алгоритмы подгонки для восстановления параметрических карт. Время сканирования данного подхода неприемлемо длинное, что не дает возможности использовать этот метод МРТ в обследовании головного мозга у детей и тем более в оценке процесса миелинизации [42].

#### МЕТОД КАРТИРОВАНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ПРОТОННОЙ ФРАКЦИИ

На сегодняшний день разработана теория и экспериментальный метод для быстрого количественного высокоразрешающего трехмерного картирования миелина мозга, основанного на измерениях макромолекулярной протонной фракции и протонной плотности [42].

Макромолекулярная протонная фракция (МПФ) — ключевой параметр, определяющий эффекты переноса намагничивания (МТ), является биомаркером миелина. Метод МПФ основан на эффекте переноса намагниченности, когда протоны свободной воды «обмениваются» намагниченностью с протонами малоподвижных макромолекул, таких как белки. Скорость этого процесса влияет на величину детектируемого сигнала MPT и зависит от площади взаимодействия макромолекулярной фракции и воды. В основе метода лежит специализированная процедура математической обработки изображений, которая позволяет измерять компоненты сигнала, связанные с биологическими макромолекулами.

<sup>36</sup> 

Метод МПФ имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами визуализации. Он нечувствителен к анизотропии и пространственной организации тканей мозга, в отличие от DTI, нечувствителен к ошибкам, вызванным накоплением железа [22].

В.Л. Ярных (2012) предложил новый способ одноточечного МПФ-картирования [42]. Этот метод допускает измерение МПФ независимо от других параметров двухкомпонентной модели, и для реконструкции карты МПФ требуется только одно изображение с переносом намагниченности, которое является референтным, и независимо полученная карта скорости продольной релаксации R1=1/T1.

Метод одноточечного МПФ-картирования предполагает итерационное решение импульсного матричного уравнения переноса намагниченности методом Гаусса–Ньютона со стандартизированными ограничениями для фиксированных параметров двухкомпартментной модели и с коррекцией В<sub>0</sub> и В<sub>1</sub> неоднородностей.

Наиболее эффективный по временным затратам подход к измерению Т1-карты — это метод двух-точечного изменения угла поворота считывающего



Рис. 2. Пример обработки изображений в быстром методе отображения макромолекулярных протонных фракций

импульса (VFA), использующий Т1-взвешенные изображения и PD-изображения. Вместо получения референтного изображения со временем повторения и углом поворота соответствующим аналогичным параметрам МТ-взвешенного изображения, это изображение может быть получено из Т1- и PD-карт, реконструированных по данным VFA в соответствии с уравнением Эрнста. Если данные VFA обрабатываются с коррекцией  $B_1$ , то В<sub>1</sub>-карты могут также использоваться для вычисления синтетического референтного изображения с учетом фактического угла поворота в каждом вокселе. Пример обработки полученных изображений представлен на рисунке 2. Исходные данные включают три GRE-изображения для отображения переменного угла поворота R1, взвешенное по переносу намагниченности МТ GRE-изображение с внерезонансным насыщением, эталонное градиентно-эхо-изображение, карту В<sub>0</sub> и карту В<sub>1</sub>. Процедура восстановления состоит из двух этапов обработки изображений: (А) и (В). На первом этапе (А) подгонка уравнения Эрнста к переменным данным угла поворота с поправкой В<sub>1</sub> выполняется для получения отображения R1. В качестве входных данных для второго шага (В) используются карта R1, взвешенное по переносу намагниченности МТ-изображение, нормализованное к эталонному изображению, и карты полей. На этом этапе импульсное матричное уравнение переноса намагниченности МТ итерационно решается методом Гаусса–Ньютона со стандартизированными ограничениями для неадаптируемых параметров модели с двумя пулами и поправками для неоднородностей В<sub>0</sub> и В<sub>1</sub> для создания карты макромолекулярной протонной фракции МПФ.

На сегодняшний день метод МПФ-картирования является наиболее экономичным, основанным на алгоритме реконструкции, использующем минимально возможное количество исходных изображений. На основе предложенного алгоритма продемонстрирована целесообразность высокоточного цельного 3D МПФ-картирования мозга с клинически приемлемым временем сканирования.

Новой областью применения метода картирования МПФ являются исследования миелинизации головного мозга. Сильная положительная корреляция между МПФ и миелином была продемонстрирована на различных моделях и объектах, таких как демиелинизация периферического нерва *in vivo*, посмертные исследования мозга при рассеянном склерозе, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЕАЕ) и модель глиомы у крыс [19, 37], купризоновая и липополисахаридная модели рассеянного склероза. Миелин вносит около 75% вклада в величину МПФ в белом веществе. Быстрый метод, позволяющий отображать МПФ всего мозга на основе одного изображения, полученного при МРТ, показал многообещающие клинические результаты в исследованиях мозга взрослых и был гистологически верифицирован в качестве точного количественного инструмента для измерения демиелинизации.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МРТ на сегодняшний день продолжает оставаться основным методом оценки миелинизации ЦНС у детей. Нормальный процесс развития миелинизации как всего мозга в целом, так и его отдельных анатомических структур, имеет жизненно важное значение. Оценка задержки сроков миелинизации также имеет большое значение для определения степени тяжести повреждения головного мозга. Метод картирования макромолекулярной протонной фракции позволяет оценить количество миелина в белом и сером веществе головного мозга. Однако для диагностики нарушений, связанных с гипомиелинизацией или замедленным образованием миелина, необходимо все же знать этапы нормального течения процесса миелинизации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И. и др. Педиатрия. Национальное руководство. В 2 томах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Гузева В.И., Артемьева С.Б., Батышева Т.Т. и др. Детская неврология. Клинические рекомендации. М.: МК; 2014.
- Неинвазивное количественное картирование миелинизации серого вещества головного мозга у человека и животных. Проект. Томск: 2018. Информационный ресурс: https://rscf.ru/prjcard\_int?14-45-00040.
- Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Ефимцев А.Ю. Диффузионно-тензорная МРТ — современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2016.
- Мелашенко Т.В. Критерии церебральной зрелости у недоношенных новорожденных по результатам нейровизуализации. Лучевая диагностика и терапия. 2014; 3: 31–6.
- Мелашенко Т.В., Гузева В.В. Особенности транзиторной биоэлектрической активности головного мозга у недоношенных детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. Педиатр. 2014; 5(1): 32–6.

<sup>•</sup> ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В МЕДИЦИНЕ

- Мелашенко Т.В., Поздняков А.В., Александров Т.А. Нейровизуализация головного мозга у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Педиатр. 2016; 7(3): 157–61.
- Мелашенко Т.В., Поздняков А.В., Львов В.С., Иванов Д.О. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных. 2017; 8(6): 86–93. DOI: 10.17816/PED8686-93.
- Трофимова Т.Н., Иова А.С., Воронин Д.В., Халиков А.Д. Лучевые исследования головного мозга плода и новорожденного. СПб.: Балтийский Медицинский Образовательный Центр; 2011.
- Фокин В.А., Одинак М.М., Шамрей В.К. и др. Возможности количественной диффузионной тензорной магнитно-резонансной трактографии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга ВМА им. С.М. Кирова. СПб.; 2009.
- Barkovich A.J., Raybaud C. eds. Normal development of the neonatal and infant brain, skull, and spine. Pediatric Neuroimaging. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 20–80.
- 12. Bird C.R., Hedberg M., Drayer B.P. et al. MR assessment of myelination in infants and children: usefulness of marker sites. AJNR Am J Neuroradiol. 1989; 10: 731–40.
- Boyer A.C., Gonçalves L.F., Lee W. et al. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: reproducibility of regional apparent diffusion coefficients for the normal fetal brain. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2013; 41(2): 190–7.
- 14. Branson H.M. Normal myelination a practical pictorial review. Neuroimag Clin N Am. 2013; 23: 183–95.
- Brighina E., Bresolin N., Pardi G., Rango M. Human fetal brain chemistry as detected by proton magnetic resonance spectroscopy. Pediatric neurology. 2009; 40(5): 327–42.
- Deoni S.C., Mercure E., Blasi A. et al. Mapping infant brain myelination with magnetic resonance imaging. J Neurosci. 2011; 31(2): 784–91.
- 17. Gilles F.H. Myelination in the neonatal brain. Hum Pathol. 1976; 7: 244–8.
- Parazzini C., Baldoli C., Scotti G. et al. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20–40 months. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23:1669–73
- Isaeva I., Korostyshevskaya A., Savelov A., Yarnykh V. Quantitative fetal MRI assessment of prenatal myelination. Systematic review. REJR. 2020; 10(2): 183–94. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-183-194.
- Khodanovich M.Y., Sorokina I.V., Glazacheva V.Y. et al. Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model. Sci Rep. 2017; 7: 46686.
- Qiu A., Mori S., Miller M.I. Diffusion tensor imaging for understanding brain development in early life. Annu Rev Psychol. 2015; 66: 853–76.
- 22. Morrison C., Henkelman R.M. A model for magnetization transfer in tissues. Magn Reson Med. 1995; 33: 475–82.

- 23. MR Evaluation of Early Myelination Patterns in Normal and Developmentally Delayed Infants. AJNR. 1988; 9: 69–76.
- 24. Paus T., Collins D.L., Evans A.C. et al. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. Brain Res Bull. 2001; 54(3): 255–66.
- Petrie E.C., Cross D.J., Yarnykh V.L. et al. Neuroimaging, behavioral, and psychological sequelae of repetitive combined blast/impact mild traumatic brain injury in Iraq and Afghanistan war veterans. J Neurotrauma. 2014; 31: 425– 36.
- Gaha M., Mama N., Arifa N. et al. Poster: ECR 2016 / C-1486 / Normal myelination: a practical pictorial review «by». Sousse/TN.
- Maricich S.M., Azizi P., Jones J.Y. et al. Myelination as assessed by conventional MR imaging as normal in young children with idiopathic developmental delay. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:1602–5.
- Ramenghi Luca A., Monica Fumagalli, Righini A., Bassi L. et al. Magnetic resonance imaging assessment of brain maturation in preterm neonates with punctete white matter lesions. 2007; 49: 161–7.
- 29. Ratherford V.A., Pennock J.M. et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopment outcome in infants with hypoxicischaemic encephalopathy. Pediatrics. 1998; 102: 323–8.
- Rollins N.K. Clinical applications of diffusion tensor imaging and tractography in children. Pediatr Radiol. 2007; 37(8): 769–80.
- Rutherford M.A., Malamatentiou C., Ward P. Advanced MR techniques in the termborn neonate with perinatal brain injury. Semin Fetal Neonatal Medicine. 2005; 10: 445–6.
- Samsonov A., Alexander A.L., Mossahebi P. et al. Quantitative MR imaging of two-pool magnetization transfer model parameters in myelin mutant shaking pup Neuroimage 2012; 62: 1390–98.
- Spader H.S., Ellermeier A., O'Muircheartaigh J. et al. Advances in myelin imaging with potential clinical application to pediatric imaging . Neurosurg Focus. 2013; 34(4): E9.
- Stanisz G.J., Webb S., Munro C.A. et al. MR properties of excised neural tissue following experimentally induced inflammation. Magn Reson Med. 2004; 51: 473–9. CrossRef-PubMedGoogle Scholar.
- Tocchio S., Kline-Fath B., Kanal E. et al. MRI evaluation and safety in the developing brain. In Seminars in perinatology. 2015; 39(2): 73–104.
- Underhill H.R., Rostomily R.C., Mikheev A.M. et al. Fast bound pool fraction imaging of the in vivo rat brain: association with myelin content and validation in the C6 glioma model. Neuroimage 2011; 54: 2052–65.
- Underhill H.R., Rostomily R.C., Mikheev A.M. et al. Fast bound pool fraction imaging of the in vivo rat brain: Association with myelin content and validation in the C6 glioma model. Neuroimage. 2011; 54(3): 2052–65.
- 38. Van der Knaap M.S., Valk J. Myelination and retarded myelination. In: van der Knaap MS, Valk J, eds. Magnetic

resonance of myelination and myelin disorders. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin and Heidelberg, Germany: Springer; 2005: 37–65.

- Yarnykh V.L. Time-efficient high-resolution whole-brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping, Magn Reson Med. 2016; 75(5): 2100–6.
- Welker K.M., Patton A. Assessment of normal myelination with magnetic resonance imaging. Seminars in Neurology. 2012; 32(1): 15–28.
- Whittall K.P., MacKay A.L., Graeb D.A. et al. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. Magn Reson Med. 1997; 37: 34–43.
- Yarnykh V.L. Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off-resonance magnetization transfer measurement. Magn Reson Med. 2012; 68(1): 166–78.
- Yarnykh V.L., Bowen J.D., Samsonov A. et al. Fast wholebrain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping in multiple sclerosis Radiology. 2015; 274: 210–20.
- Yarnykh V.L., Savelov A., Prihod'ko I.Y. et al. Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping. Am. J. of Neuroradiology. 2018; 39(7): 1341–8.
- Yendiki A., Reuter M., Wilkens P. et al. Joint reconstruction of white-matter pathways from longitudinal diffusion. MRI data with anatomical priors. NeuroImage. 2016; 127: 277– 86.

#### REFERENCES

- Avanesyan R.I., Avdeeva T.G., Alekseeva E.I. et al. Pediatrics. National leadership. In 2 volumes. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.
- 2. Guzeva V.I., Artemyeva S.B., Batysheva T.T., etc. Pediatric neurology. Clinical recommendations. M.: MK; 2014.
- Noninvasive quantitative mapping of gray matter myelination of the brain in humans and animals. Project. Tomsk: 2018. Information resource: https://rscf.ru/prjcard\_int?14-45-00040.
- 4. Levashkina I.M., Serebryakova S.V., Efimtsev A.Yu. Diffusion tensor MRI is a modern method for assessing microstructural changes in the brain substance. Bulletin of St. Petersburg University. 2016.
- 5. Melashenko T.V. Criteria of cerebral maturity in premature newborns according to the results of neuroimaging. Radiation diagnostics and therapy. 2014; 3: 31–6.
- Melashenko T.V., Guzeva V.V. Features of transient bioelectric activity of the brain in premature infants with perinatal hypoxic-ischemic damage of the central nervous system. Pediatrician. 2014; 5(1): 32–6.
- Melashenko T.V., Pozdnyakov A.V., Alexandrov T.A. Neuroimaging of the brain in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrician. 2016; 7(3): 157–61.
- Melashenko T.V., Pozdnyakov A.V., Lvov V.S., Ivanov D.O. MRI patterns of hypoxic-ischemic brain damage in full-term newborns. 2017; 8(6):86–93. DOI: 10.17816/PED8686-93.

- Trofimova T.N., Iova A.S., Voronin D.V., Khalikov A.D. Radiation studies of the fetal and newborn brain. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2011.
- Fokin V.A., Odinak M.M., Shamrey V.K. et al. Possibilities of quantitative diffusion tensor magnetic resonance tractography in the diagnosis of non-tumor diseases of the brain of the Kirov State Medical University. SPb.; 2009.
- Barkovich A.J., Reibo S. ed. Normal development of the brain, skull and spine of newborns and infants. Children's neuroimaging. 5th ed. Philadelphia: The Health of Walters Kluwer. Lippincott Williams and Wilkins. 2011: 20–80.
- Byrd K.R., Hedberg M., Dreyer B.P. et al. MR-evaluation of myelination in infants and children: the usefulness of marker sites. AJNR Am J Neuroradiol. 1989; 10: 731–40.
- Boyer A.S., Gonsalves L.F., Lee U. et al. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: reproducibility of regional coefficients of apparent diffusion for a normal fetal brain. Ultrasound in obstetrics and gynecology. 2013; 41(2): 190–7.
- 14. Branson H.M. Normal myelination a practical visual overview. Neuroimaging N Am. 2013; 23: 183–95.
- Brigina E., Bresolin N., Pardee G., Rango M. Human fetal brain chemistry detected by proton magnetic resonance spectroscopy. Pediatric neurology. 2009; 40(5): 327–42.
- Deoni S.S., Mercury E., Blasi A. et al. Mapping the myelination of the brain of infants using magnetic resonance imaging. J Neurology. 2011; 31(2): 784–91.
- Gilles F.H. Myelination in the neonatal brain. Hum Patol. 1976; 7: 244–8.
- Parazzini S., Baldoli S., Scotti G. et al. Terminal myelination zones: MRI evaluation of children aged 20–40 months. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23:1669–73
- Isaeva I., Korostyshevskaya A., Savelov A., Yarnykh V. Quantitative fetal MRI evaluation of prenatal myelination. Systematic review. deviation. 2020; 10(2): 183–94. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-183-194.
- Khodanovich M.Yu., Sorokina I.V., Glazacheva V.Yu. et al. Histological validation of rapid mapping of the macromolecular proton fraction as a quantitative method of visualizing myelin in the cuprizon demyelination model. Scientific Representative 2017; 7: 46686.
- Qiu A., Mori S., Miller M.I. Diffusion tensor visualization for understanding brain development at an early age. Annual Edition of Psychology 2015; 66: 853–76.
- 22. Morrison S., Henkelman R.M. Model of magnetization transfer in tissues. Magn Reason Med. 1995; 33: 475–82.
- 23. MR-evaluation of early models of myelination in normal and children with developmental delay. AJNR. 1988; 9: 69–76.
- Paus T., Collins D.L., Evans A.S. et al. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. Brain-resistant Bull. 2001; 54(3): 255–66.
- 25. Petri E.S., Cross D.J., Yarnykh V.L. et al. Neuroimaging, behavioral and psychological consequences of repeated combined explosions/effects of mild traumatic brain injury in

veterans of the war in Iraq and Afghanistan. J Neurotrauma. 2014; 31: 425–36.

- Gakha M., Mama N., Arifa N. et al. Poster: ECR 2016/C-1486 / Normal myelination: a practical graphical overview of «from». Sousse/Tennessee.
- Marich S.M., Azizi P., Jones J.Ya. et al. Myelination, assessed by conventional MRI imaging as normal in young children with idiopathic developmental delay. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:1602–5.
- Ramengi Luca A., Monica Fumagalli, Rigini A., Bassi L. et al. Magnetic resonance imaging assessment of brain maturation in premature newborns with spot lesions of white matter. 2007; 49: 161–7.
- Rutherford V.A., Pennock J. M. et al. An abnormal magnetic resonance signal in the inner capsule predicts an unfavorable outcome of the development of the nervous system in children with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 1998; 102: 323–8.
- Rollins N.K. Clinical application of diffusion tensor imaging and tractography in children. Pediatrician Radiol. 2007; 37(8): 769–80.
- Rutherford M.A., Malamatentiu S., Ward P. Advanced MRI techniques in newborns with perinatal brain injury. Seminal Neonatal medicine. 2005; 10: 445–6.
- 32. Samsonov A., Alexander A.L., Mossakhebi P. et al. Quantitative MR visualization of parameters of a magnetization transfer model with two pools in the neuroimage of a mutant trembling myelin puppy 2012; 62:1390–98.
- Spader H.S., Ellermayer A., O'Murchartey J. et al. Advances in myelin imaging with potential clinical applications in pediatric imaging. The focus of neurosurgery. 2013; 34(4): E9.
- Stanish G.J., Webb S., Munro K.A. et al. MR properties of excised nerve tissue after experimentally induced inflammation. Magnus Reason Med. 2004; 51: 473–9. Scientist from CrossRefPubMedGoogle.
- Tocchio S., Kline-Fat B., Channel E., etc. MRI evaluation and safety in the developing brain. At seminars on perinatology. 2015; 39(2): 73–104.

- 36. Underhill H.R., Rostomili R.S., Mikheev A.M. et al. Visualization of the fraction of the pool of fast connections in the rat brain in vivo: association with myelin content and validation in the C6 glioma model. Neuroimaging 2011; 54:2052–65.
- Underhill H.R., Rostomili R.S., Mikheev A.M. et al. Visualization of the fraction of the pool of fast connections in the rat brain in vivo: association with myelin content and validation in the C6 glioma model. Neuroimaging. 2011; 54(3): 2052–65.
- Van der Knaap M.S., Valk J. Myelination and delayed myelination. In: van der Knaap M.S., Valk J., ed. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin and Heidelberg, Germany: Springer; 2005: 37–65.
- Yarnykh V.L. Time-efficient three-dimensional mapping of the macromolecular proton fraction of the entire brain with high resolution, Magn Reson Med. 2016; 75(5): 2100–6.
- Welker K.M., Patton A. Assessment of normal myelination by magnetic resonance imaging. Seminars on neurology. 2012; 32(1): 15–28.
- Whittall K.P., McKay A.L., Greb D.A. et al. Measurement of T2 distribution and water content in a normal human brain In vivo. Magnus Reason Med. 1997; 37: 34–43.
- 42. Yarnykh V.L. Fast mapping of the macromolecular proton fraction based on the results of a single measurement of the magnetization transfer outside of resonance. Magn Reason Honey. 2012; 68(1): 166–78.
- Yarnykh V.L., Bowen J.D., Samsonov A. et al. Rapid three-dimensional mapping of the macromolecular fraction of protons of the entire brain in the radiology of multiple sclerosis. 2015; 274: 210–20.
- Yarnykh V.L., Savelov A., Prikhodko I.Yu. et al. Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using rapid mapping of the macromolecular proton fraction. A.M.J.Neuroradiology. 2018; 39(7): 1341–8.
- Yendiki A., Reuter M., Wilkens P. et al. Joint reconstruction of white matter pathways as a result of longitudinal diffusion. MRI data with anatomical data. Neuroimaging. 2016; 127: 277–86.