

## ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ МЕТОДОВ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (МРТ) В ОЦЕНКЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ МИЕЛИНИЗАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Исаева Я.О.<sup>1</sup>, Коростышевская А.М.<sup>1</sup>, Савелов А.А.<sup>1</sup>, Ярных В.Л.<sup>2</sup>

**М**иелинизация – это третья стадия созревания головного мозга, которая начинается во втором триместре гестационного развития и заканчивается постнатально. Знания о пренатальной миелинизации дают более полное представление о механизмах различных внутриутробных событий и их влиянии на дальнейшее развитие ребенка.

**Цель.** Осветить и сравнить возможности количественных методов МРТ для оценки внутриутробной миелинизации.

Для изучения миелинизации могут быть использованы неинвазивные количественные методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) – диффузионно-взвешенные изображения, диффузионно-тензорные изображения, МР-спектроскопия, а также методы, основанные на эффекте переноса намагниченности. В данном обзоре отражены основные особенности вышеперечисленных методов и их роль в количественной визуализации миелина.

**Ключевые слова:** количественная МРТ, миелинизация, МРТ плода, диффузионно-взвешенные изображения, диффузионно-тензорные изображения, МР-спектроскопия, макромолекулярная протонная фракция.

Контактный автор: Исаева Я.О., e-mail: yaisaevaa@gmail.com,

Для цитирования: Исаева Я.О., Коростышевская А.М., Савелов А.А., Ярных В.Л. Возможности количественных методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке внутриутробной миелинизации головного мозга. REJR 2020; 10(2):183-194. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-183-194.

Статья получена: 14.03.20

Статья принята: 19.06.20

## QUANTITATIVE FETAL MRI ASSESSMENT OF PRENATAL MYELINATION. SYSTEMATIC REVIEW

Isaeva I.<sup>1</sup>, Korostyshevskaya A.<sup>1</sup>, Savelov A.<sup>1</sup>, Yarnykh V.<sup>2</sup>

**М**yelination is the third period of brain maturation, that begins in the second trimester of gestational development and lasts postnatally.

**Purpose.** Knowledge of prenatal myelination provides more complete understanding of the various intrauterine events and their impact on the postnatal development. Non-invasive quantitative methods of magnetic resonance imaging (MRI) – diffusion-weighted imaging, diffusion-tensor imaging, MR-spectroscopy, and methods based on the effect of magnetization transfer can be used in brain myelination studies. This manuscript reviews the main capabilities of the above methods in quantitative imaging of myelin.

**Keywords:** quantitative fetal MRI, myelination, fetal MRI, diffusion-weighted images, diffusion-tensor images, MR-spectroscopy, macromolecular proton fraction.

Corresponding author: Isaeva I., e-mail: yaisaevaa@gmail.com

1 – ФГБУНИ «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук.

г. Новосибирск, Россия.  
2 – ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».  
г. Томск, Россия.

1 – International Tomography Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences.  
Novosibirsk, Russia.

2 – Tomsk National State Research University.  
Tomsk, Russia.

For citation: Isaeva I., Korostyshevskaya A., Savelov A., Yarnykh V. Quantitative fetal MRI assessment of prenatal myelination. Systematic review. REJR 2020; 10(2):183-194. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-183-194.

Received: 14.03.20

Accepted: 19.06.20

**З**нания о развитии человеческого мозга важны для понимания ранних патогенетических процессов и оценки влияния внутриутробных пороков развития на последующую жизнь. Развитие мозга определяется совокупностью происходящих друг за другом механизмов, взаимодействием генетических, эпигенетических и экологических факторов. Мозг плода – это не миниатюрный мозг взрослого. В нем происходит последовательная и параллельная совокупность процессов созревания, важнейшими из которых являются пролиферация и дифференцировка клеток, установление связей между областями мозга внутри функциональных сетей и миелинизация нервных волокон для обеспечения эффективной передачи информации [1]. Миелиновая оболочка представляет собой мембраны олигодендроцитов, обернутые вокруг аксонов, состоящие из фосфолипидов и липопротеинов. Внутриутробное нарушение процесса миелинизации может быть основой психоневрологических нарушений у детей с врожденными пороками развития (ВНР), поэтому изучение этого процесса представляет особый социальный интерес. Прижизненные нормативные значения миелинизации разных отделов головного мозга дадут возможность более глубоко изучить этиопатогенез ВНР, оценить его степень тяжести и прогноз [2].

Изучение миелинизации начиналось с гистологического анализа образцов головного мозга. Ранее этим методом определяли наличие миелина в той или иной области, что не является специфичным для оценки миелинизации пучков аксонов и определения их траектории. Современные методы вскрытия головного мозга позволяют отследить траекторию движения пучков [3, 4], но гистологические методы оценки миелинизации не могут применяться для прижизненных исследований.

В последние годы появились работы, направленные на поиск и клиническое применение новых неинвазивных количественных биомаркеров созревания и повреждения вещества мозга в процессе пре- и постнатального развития центральной нервной системы с целью диагностики, профилактики и контроля лечения социально значимых неврологических заболеваний детского возраста. Актуальность этих исследований объясняется тем, что своевременное структурное развитие мозгового вещества является общим биомаркером целостности и здоровья мозга до и после рождения чело-

века.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет получать изображения центральной нервной системы высокого разрешения для изучения анатомии головного мозга в норме и при различных патологиях. С помощью сверхбыстрых последовательностей, например, HASTE (Half Fourier acquisition single-shot turbo spin echo) и SSFSE (Single-shot fast spin echo) получают изображения анатомических структур высокого разрешения с минимальным количеством артефактов от движения плода [5]. Количественные методы МРТ позволяют не инвазивно получать более детальную информацию о развитии головного мозга плода и его патологии. Среди количественных методов МРТ выделяют диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), диффузионно-тензорные изображения (ДТИ), МР-спектроскопию, картирование макромолекулярной протонной фракции (МПФ).

Большинство опубликованных работ отражает информацию о применении количественных методов на здоровых плодах, исследованных во втором и третьем триместрах, и о небольшом количестве плодов с общими патологиями – венрикуломегалия, вирусные инфекции и опухоли [2, 6 - 8].

Основными задачами этих исследований является разработка, оценка эффективности и клиническая апробация технологий неинвазивного количественного картирования миелинизации и других процессов созревания головного мозга ребенка и плода для диагностики социально-значимых педиатрических неврологических заболеваний на основе МРТ. Предлагаемые технологии, основанные на методах быстрого картирования МПФ, в последние годы активно развиваются и всесторонне верифицируются [9-13].

Цель данного обзора – осветить и сравнить возможности количественных методов МРТ для оценки внутриутробной миелинизации.

#### **Диффузионно-взвешенные изображения.**

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) – МР-визуализация, основанная на измерении броуновского движения молекул воды во внеклеточном и внутрисосудистых пространствах. ДВИ выполняется в виде однократной (single-shot) эхо-планарной (EPI) импульсной последовательности с использованием диффузионных градиентов с переменными значениями b-фактора [14].

Целостность клеточных мембран, плотность самих клеток в ткани создают комплексное сопротивление молекулам воды, которое можно оценить количественно с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ИКД вычисляется автоматически и отображаются в виде параметрической карты. Интенсивность сигнала на карте отражает диффузионную способность исследуемого объекта. Изменения ИКД, как правило, наблюдаются раньше, чем появляются структурные отклонения в развитии, наблюдаемые на обычных МР-изображениях. Широкое применение этот метод получил при обследовании взрослых пациентов: для определения острого нарушения мозгового кровообращения [15], черепно-мозговой травмы [16].

Недавние исследования продемонстрировали использование этого метода в пренатальной нейровизуализации с возможностью оценки процессов созревания мозговой ткани [17]. Во время формирования нервной ткани головного мозга плода наблюдается снижение общего содержания воды, повышение концентрации липидов, увеличение концентрации макромолекул внутри клетки, увеличение отношения поверхности мембраны к объему клетки. Все эти факторы снижают диффузию в тканях, что отражается в уменьшении ИКД с увеличением срока гестации.

Исследование Schneider J. F. и соавторов (2007 г.) показывает, что с помощью ДВИ можно увидеть как визуальные отличия головного мозга в разные периоды развития, так и различия значений коэффициента диффузии. На картах ИКД у плодов до 25 недель гестационного возраста на супратенториальном уровне прослеживается многослойная структура мозговой ткани: от центра к периферии располагаются 5 разных клеточных слоев. После 30 недели многослойная структура становится менее заметна из-за значительного уменьшения промежуточной зоны – места, где наблюдается наибольшая миграция клеток [18].

Получены значения ИКД в следующих анатомических регионах: супратенториальном белом веществе, мосте и полушариях мозжечка, глубоком сером веществе базальных ганглиев и таламуса. Средние значения ИКД супратенториальных областей белого вещества стабильно выше ( $1,68 \pm 0,05 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), чем инфратенториальных областей (от  $1,11 \pm 0,05 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с до  $1,25 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с в мозжечке). Статистические значимые корреляции между значениями ИКД и гестационным возрастом наблюдались во всех областях, более сильная отрицательная корреляция наблюдалась в мосте, таламусе и полушариях мозжечка. Это связано с более высокой организацией и более ранней миелинизацией спинноталамических и спинно-

мозжечковых трактов, расположенных в этих структурах. Корреляция между низким ИКД и ранней миелинизацией была отмечена также и в семиовальном центре [18].

В исследовании Vouet и соавторов (2013 г.) у здорового плода отмечается отрицательная корреляция между значением ИКД в мосте, таламусе и полушариях мозжечка и гестационным возрастом (при  $p < 0,05$ ). Значения ИКД, полученные в базальных ганглиях и каждой области белого вещества больших полушарий, не показали значимых отличий при изменении гестационного возраста, а также при сравнении правой и левой сторон. ИКД подкоркового белого вещества полушарий и белого вещества полушарий мозжечка значительно выше, чем в других областях. Средние значения ИКД в мосте, таламусе и базальных ганглиях аналогичны [19].

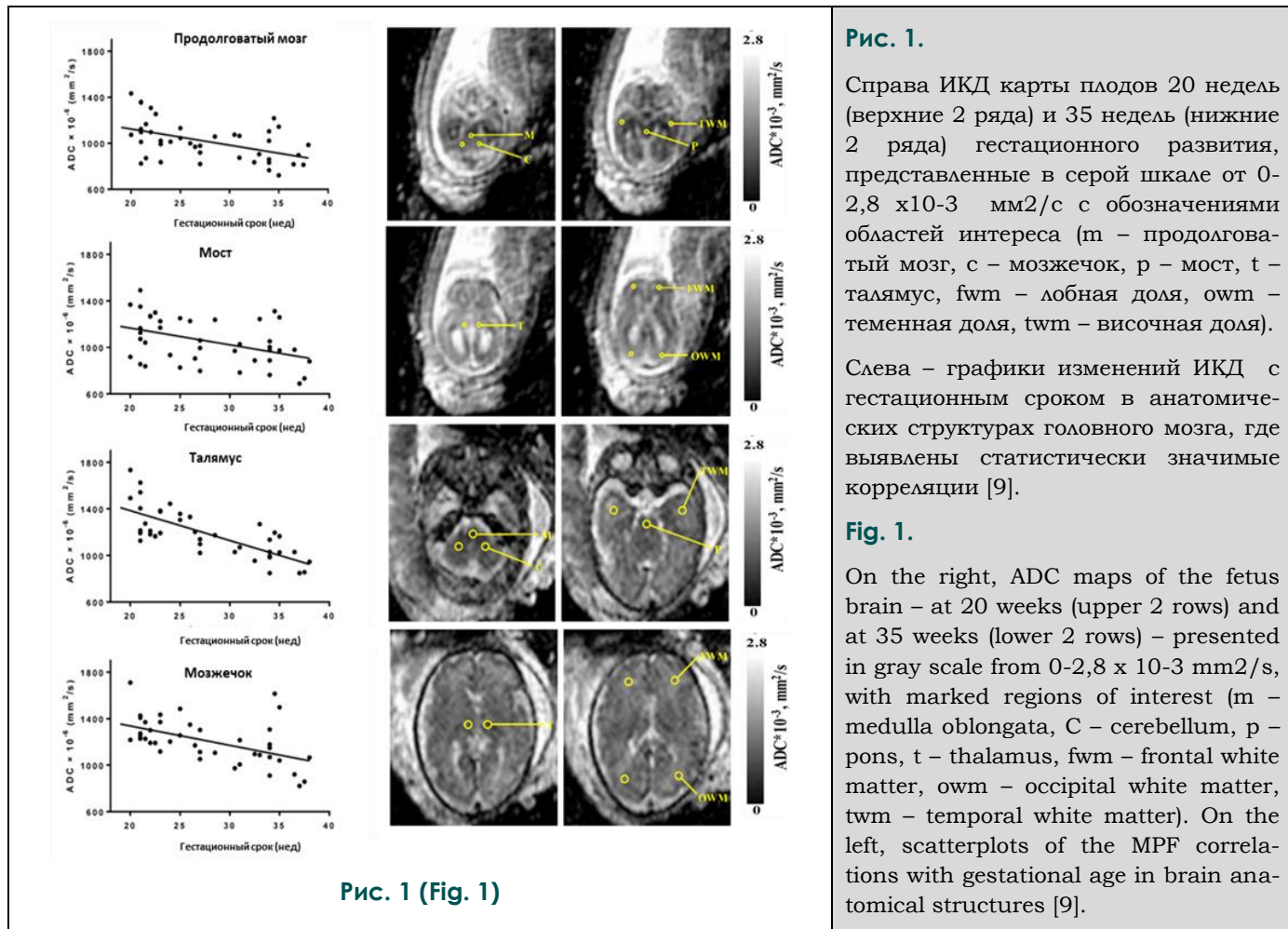
Подобные выводы подтверждаются и другими исследованиями [9, 20]. Со 2-го по 3-й триместр ИКД достоверно снижается в таламусе и мозжечке ( $p < 0,005$ ). Белое вещество больших полушарий имеет значительно более высокий ИКД по сравнению с продолговатым мозгом и мостом в обоих триместрах. ИКД достоверно коррелирует с гестационным возрастом в продолговатом мозге, мосте, таламусе и мозжечке (рис. 1) [9].

Суммируя полученные факты, можно сделать вывод о возможности оценки с помощью ДВИ процесса созревания мозга. Судить непосредственно о миелинизации с помощью этого метода сложно, так как вклад в значение ИКД содержание миелина еще до конца не изучен [19].

#### **Диффузионно-тензорные изображения.**

Метод диффузионно-тензорных изображений (ДТИ) позволяет прижизненно, в том числе внутриутробно, исследовать микроструктуру белого вещества головного мозга, оценить проводящую систему нейрональных соединений, называемую коннектомом. Коннектом играет жизненно важную роль в структурной интеграции и функциональной спецификации мозговых систем [21]. В ткани с упорядоченной структурой, например, белом веществе, диффузия воды затруднена аксональными мембранами и зависит от ориентации нервных волокон. Для характеристики диффузии используется математическая модель тензора диффузии [22]. Ее можно представить как эллипсоид, в котором длинная ось представляет направление с наибольшей диффузионной способностью (называемой осевой диффузионной способностью). Ее величина определяется главным собственным значением, а направление – главным собственным вектором, который соответствует доминирующему направлению волокон белого вещества в вокселе. Перпендикулярно главному





**Рис. 1.** Справа ИКД карты плодов 20 недель (верхние 2 ряда) и 35 недель (нижние 2 ряда) гестационного развития, представленные в серой шкале от 0-2,8 x10-3 мм2/с с обозначениями областей интереса (m – продолговатый мозг, с – мозжечок, р – мост, t – таламус, fwm – лобная доля, owm – теменная доля, twm – височная доля).

Слева – графики изменений ИКД с гестационным сроком в анатомических структурах головного мозга, где выявлены статистически значимые корреляции [9].

**Fig. 1.** On the right, ADC maps of the fetus brain – at 20 weeks (upper 2 rows) and at 35 weeks (lower 2 rows) – presented in gray scale from 0-2,8 x 10-3 mm2/s, with marked regions of interest (m – medulla oblongata, c – cerebellum, p – pons, t – thalamus, fwm – frontal white matter, owm – occipital white matter, twm – temporal white matter). On the left, scatterplots of the MPF correlations with gestational age in brain anatomical structures [9].

собственному вектору располагаются две короткие оси, с их собственными значениями, которые часто усредняют для получения показателя радиальной диффузии и которые отражают способность свободной воды распространяться поперек пучков волокон белого вещества. Наиболее часто используемой мерой ДТИ является фракционная анизотропия (ФА) – это величина, характеризующая «направленную» организацию структуры головного мозга, которая зависит от количества и ориентации проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга [23]. Случай ФА=0 относится к изотропной среде, такой как, например, жидкость, а ФА=1 характеризует противоположный экстремум, когда диффузия ограничена одним направлением. На основе метода ДТИ существует методика ДТТ – диффузионно-тензорной трактографии: траектория волокон белого вещества может быть реконструирована в 3-х измерениях (3D) с использованием специального алгоритма, определяющего коннективность от вокселя к вокселю [24].

ФА возрастает, и диффузия снижается по мере созревания головного мозга [25 - 27]. Рано миелинизирующиеся структуры, например, задняя ножка внутренней капсулы, показывают высокую ФА и низкую диффузионную способ-

ность около 30 недель гестационного развития. При исследовании коннектома отмечается, что с 20-й по 40-ю недели гестации увеличивается количество и объем проводящих путей, повышается их дифференцировка. При этом с 20-й по 35-ю недели беременности эти процессы происходят активнее, чем на 35-40 неделях, что может быть связано с медленным ростом более длинных ассоциативных волокон [21].

В работе E. Zanin и соавт. (2011 г.) выделяют три фазы созревания головного мозга плода [28]. Первая фаза – аксональной организации, длится до 26 недели беременности, гистологически характеризуется организацией аксонов и их переходом из хаотичного состояния в когерентное. Наблюдается повышение ИКД и коэффициента ФА. Вторая фаза – миелинизационного глиоза, между 26 и 34 неделями гестации, когда прогрессивно увеличивается число незрелых олигодендроцитов. Изменений ФА нет – фаза плато, ИКД снижается. В третьей фазе, миелинизации, которая начинается после 34 недели гестации, отмечается увеличение ФА и снижение ИКД.

Исследования ДТИ в период внутриутробного развития и плодов ex utero [29, 30] выявили общую закономерность возрастного снижения средней диффузивности и увеличения ани-

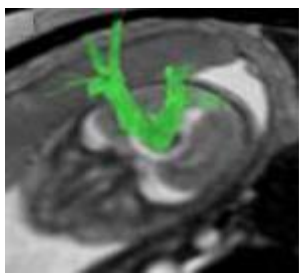


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

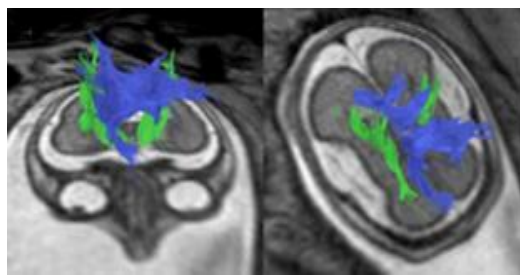


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

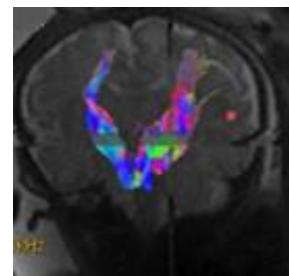


Рис. 2 в (Fig. 2 с)

## Рис. 2. Пренатальные 3D-трактограммы.

а – внутренней капсулы на 21 неделе гестационного развития, б – мозолистого тела и внутренней капсулы на 26 неделе гестационного развития, в – колена и валика мозолистого тела, кортикоспинальных трактов на 34 неделе гестационного развития [32].

## Fig. 2. Prenatal 3D-tractograms.

а – internal capsule at 21 weeks, б – corpus callosum and internal capsule at 26 weeks, с – knee and callus of the corpus callosum, corticospinal tracts at 34 weeks [32].

зотропии в различных областях: пирамидальном тракте, мозолистом теле, лобной и затылочной доли больших полушарий. Были дополнительно выявлены ранние различия между несколькими проекционными и ассоциативными путями в период с 28 по 43 недель гестационного развития с низкой средней диффузивностью и высокой ФА в ножках мозга, внутренней капсуле и комиссуральных трактах мозолистого тела, что свидетельствует о раннем созревании этих трактов [31]. Однако получение ДТИ у плода является очень сложной задачей, так как необходимо одно эталонное изображение ( $b = 0$ ), и, по крайней мере, шесть изображений, которые сенсibilизированы в неколлинеарных направлениях для каждого исследуемого среза, что требует достаточно длительного времени сканирования и неподвижности объекта съемки. Существует метод получения ДТИ на основе эхо-планарных изображений с коротким временем повторения, который производится при задержке дыхания матери. Задержка дыхания необходима, так как движение плода в сочетании с дыханием матери, нарушает пространственное соответствие между компонентами изображений, необходимых для вычисления тензорных свойств. Однако добавленные диффузионно-сенсibilизирующие градиенты делают диффузионно-тензорные изображения очень чувствительными даже к незначительным движениям, что снижает воспроизводимость метода у плода, несмотря на задержку дыхания матери [23]. На качество ДТИ-исследования влияет также предлежание плода, гестационный срок, количество околоплодных вод, степень выраженности материнской жировой клетчатки, положение радиочастотной катушки, а также время сканирования, зависящее от толщины среза и количества направлений тен-

зора [32].

Несмотря на все технические трудности при осуществлении ДТ МРТ, на сегодняшний день это единственная диагностическая методика, способная оценить развивающееся белое вещество на протяжении 2-го и 3-го триместров гестации (рис. 2) [32]. В исследовании Kasprjan и соавторов (2008 г.), в группе плодов в возрасте от 18 до 37 недель развития только у 40% обследованных измерения диффузионного тензора были достаточно надежными, чтобы успешно вычислить и визуализировать двусторонние, кранио-каудально ориентированные (главным образом сенсомоторные) траектории [30]. Частота визуализации различных трактов варьирует. Тракты колена мозолистого тела определялись в 69% случаев, валика мозолистого тела – в 60%, заднего бедра внутренней капсулы – в 64%, ствола головного мозга – в 41%, височно-затылочные ассоциативные пути – в 61% [33].

## МР-спектроскопия.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) обеспечивает неинвазивный способ оценки биохимического состава головного мозга с помощью получения спектров метаболитов с различными химическими сдвигами протонов в различных химических окружениях [14]. Площадь под кривой каждого пика пропорциональна числу участвующих протонов. Условия для обнаружения метаболитов в 1H-спектре являются: наличие в их составе ядер водорода; концентрация метаболита должна превышать определенный минимальный уровень ( $\geq 0,5$  ммоль/л); метаболиты должны резонировать на разной частоте для исключения эффекта «маскировки»; эффективное подавление сигнала от воды [34]. Биохимические изменения в головном мозге могут предшествовать функциональ-

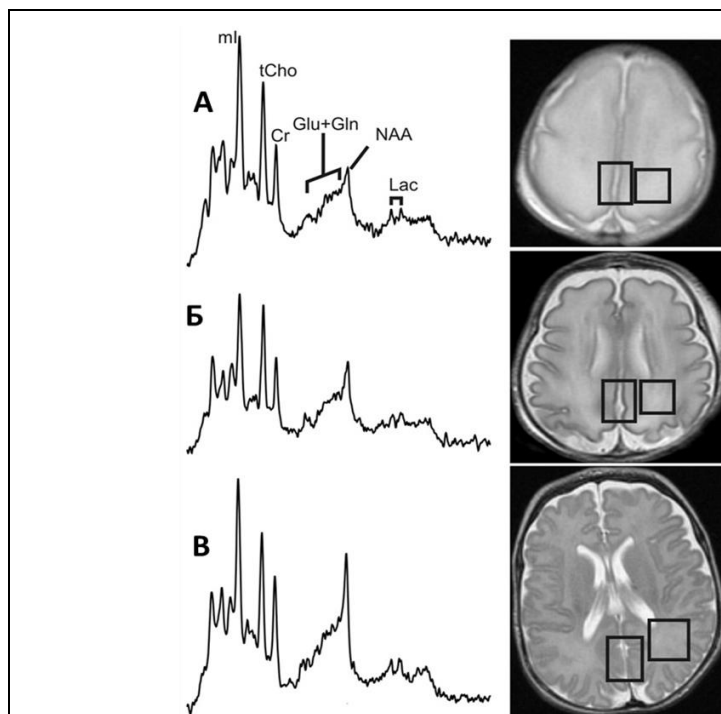


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3. Результаты протонной МР-спектроскопии и МР-изображения белого и серого вещества у плодов в 25, 33 и 40 недель гестационного развития (А, Б и В соответственно).**

Показано возрастание NAA со второго до конца третьего триместров развития плода [37].

**Fig. 3. A proton MR-spectroscopy and MR-images of white and gray matter in fetuses at 25, 33, and 40 weeks of gestational age (A, B, and B, respectively).**

The spectroscopy shows an NAA increase from the second trimester to the end of the third trimester [37].

ным и структурным нарушениям. С помощью МРС оцениваются такие метаболиты, как N-ацетиласпартат (NAA), холин, мио-инозитол (ml), креатин, лактат и глутамат. Количество этих метаболитов примерно в 10 000 раз меньше, чем количество молекул воды и липидов, которые используются для генерации сигналов обычных МР-изображений. Поэтому, наиболее распространенный подход к выполнению МРС заключается в применении одновоксельных методов с относительно низким пространственным разрешением, в которых три ортогональных среза с помощью селективных импульсов определяют область, обычно  $\geq 1$  см<sup>3</sup>, из которой извлекается метаболитическая информация, и в которой подавляется сигнал воды [35]. NAA считается маркером нейронов и аксонов, холин-содержащие соединения – маркером клеточных мембран и миелинизации, креатин – маркером энергетического метаболизма, а лактат – маркером анаэробного метаболизма при гипоксически-ишемическом повреждении [36]. Изучены нормальные изменения метаболитов во время созревания мозга и процесса миелинизации. N-ацетиласпартат постепенно увеличивается. В нормальном мозге NAA синтезируется в нейронах, диффундирует по аксонам и расщепляется в олигодендроцитах. Обнаружить этот метаболит можно в нейронах, незрелых олигодендроцитах и предшественниках астроцитов. NAA находится на низком уровне в нормальном, развивающемся, новорожденном мозге, несмотря на наличие нейронов. Резкое увеличение количества NAA происходит к сроку родов. Максимальный прирост приходится на 42 неде-

лю развития плода [36].

Более интересный метаболит с точки зрения миелинизации – холин. В процессе созревания мозга, на протяжении всего третьего триместра, холин медленно уменьшается. [36]. Как было сказано выше, третий триместр – период активной миелинизации, и уменьшение холина может быть связано с включением фосфатидилохолина в зрелую миелиновую оболочку (его содержание в ней достигает 11%). Связь холина с процессом миелинизации подтверждается неоднородным количеством его в разных отделах мозга, что обусловлено различной скоростью миелинизации мозговых структур (рис. 3) [37].

Методы, основанные на эффекте переноса намагниченности.

Эффект переноса намагниченности (MT-эффект) вызывается перекрестной релаксацией протонов (включенных в биологические макромолекулы) с протонами воды. С момента первого упоминания этого метода он использовался для описания характеристик тканей [38]. Визуализация эффекта переноса намагниченности чувствительна к неподвижным протонам, которые связаны с макромолекулами в белках и липидных слоях миелина, измерить которые с помощью обычной МРТ нельзя. Традиционный метод – измерение коэффициента переноса намагниченности (MTR) – является неспецифическим показателем, так как вклад в его контраст вносят потеря миелина, повреждение аксонов, инфильтрация ткани макрофагами и отек [39]. Было показано, что стандартное измерение коэффициента переноса намагниченности не дает точных данных о миелинизации



даже при отсутствии воспаления, отека и повреждения аксонов [40]. Для повышения чувствительности и специфичности был предложен ряд методов моделирования эффекта переноса намагниченности – количественный МТ-эффект [41].

Наиболее широко применяемая модель количественного МТ-эффекта рассматривает два компартмента [42], где макромолекулярные протоны рассматриваются в комплексе со свободными молекулами воды. В этой модели протоны, присоединенные к макромолекулам, характеризуются квази-твердой структурой и представляют связанный компартмент, в то время как протоны воды имеют более быстрое движение и образуют свободный компартмент. Несмотря на простоту концепции, модель двух компартментов содержит шесть неизвестных параметров, включая молярную долю макромолекулярных протонов (называемую макромолекулярной протонной фракцией, МПФ), константу скорости кросс-релаксации и времена T1- и T2- релаксации каждого из компартментов [43]. Ряд исследований был направлен на измерение неизвестных параметров двухкомпарментной модели [42, 44]. В совокупности эти методы используют трудоемкие многоточечные алгоритмы сбора и многопараметрической подгонки данных для построения параметрических карт. Многопараметрические данные в значительной степени подвержены влиянию шума. Кроме того, при применении многоточечных алгоритмов время сканирования оказывается неприемлемо длинным [45], что делает невозможным использование данного подхода в МРТ головного мозга плода.

С учетом вышеописанных недостатков методов МТ-и многопараметрической оценки модели переноса намагниченности, недавно был разработан метод трехмерного картирования МПФ с высоким разрешением, основанный на одноточечном подходе с использованием минимально возможного количества исходных изображений, что значительно сокращает время сканирования. Для получения одной МПФ-карты требуется всего четыре исходных изображения – МТ-взвешенное изображение с вне-резонансным насыщением, эталонное изображение без вне-резонансного насыщения, протон-взвешенное и T1-взвешенное изображения [45]. Разработанная методика ранее была использована для изучения рассеянного склероза [12] и черепно-мозговой травмы [46]. Быстрое картирование МПФ, ориентированный на клиническое применение метод МРТ, также продемонстрировал перспективность в качестве маркера миелина, обладающий высокой чувствительностью к демиелинизации [45]. Для верификации этого факта было проведено гистологическое исследование на животных моделях – мышцах,

демиелинизированных купризоном [10]. Купризон-индуцированная демиелинизация у мышечной является широко используемой моделью, которая воспроизводит истощение олигодендроцитов, деградацию миелина, активацию микроглии и астроглиоз, сопровождающийся воспалением, гидроцефалией и атрофией мозга. Введение купризона приводит к глобальной демиелинизации белого и серого вещества без образования макроскопических очагов [47]. Это свойство позволяет использовать эту модель для валидации количественных методов визуализации, которая направлена на измерение количества миелина в мозговых тканях. В исследовании демиелинизация была оценена методом МПФ и гистологическим методом с помощью окрашивания тропным к миелину красителем, с последующим измерением оптической плотности образцов. Была доказана высокая корреляция значений МПФ и значений оптической плотности гистологических образцов для каждой анатомической структуры. Это доказывает, что наибольший вклад в значение МПФ вносит именно миелин, поэтому метод быстрого картирования МПФ может быть использован для оценки процесса миелинизации [10, 13]. В связи с тем, что быстрое картирование МПФ представляет собой абсолютно новый метод количественной МРТ, в последние несколько лет он использовался только в исследовательских работах [12, 43, 45, 48].

Совсем недавно МПФ-картирование было внедрено в клинические исследования головного мозга плода на 1,5Т-томографе [11]. Это стало возможным благодаря короткому времени сканирования, которое осуществлялось в конце клинического обследования и составляло не более 5 минут. В целом, в сравнении с ранее полученными количественными данными МПФ головного мозга взрослого (12-14%), полученные значения МПФ головного мозга у плода оказались ожидаемо крайне низкими (менее 2-4%), что соответствует сведениям, что в пренатальном периоде происходит только самая начальная стадия миелинизации [11].

Значения МПФ в белом веществе больших полушарий у плодов значимо не различались в разных областях: лобной, затылочной и теменной долях, в третьем и втором триместрах беременности. Направление миелинизации по данным МПФ – каудо-краниальное, что соответствует фундаментальным представлениям о траектории этого процесса. Значения МПФ в стволе мозга, мозжечке и таламусе были значительно выше в третьем триместре по сравнению со вторым ( $4.28 \pm 0.45$ ,  $3.23 \pm 0.53$ ,  $3.74 \pm 0.46$  и  $3.30 \pm 0.43$ ,  $2.32 \pm 0.41$ ,  $3.03 \pm 0.48$  процентов соответственно). Значения МПФ в стволе мозга превышали таковые в других регионах мозга в течение обоих триместров, за исключением

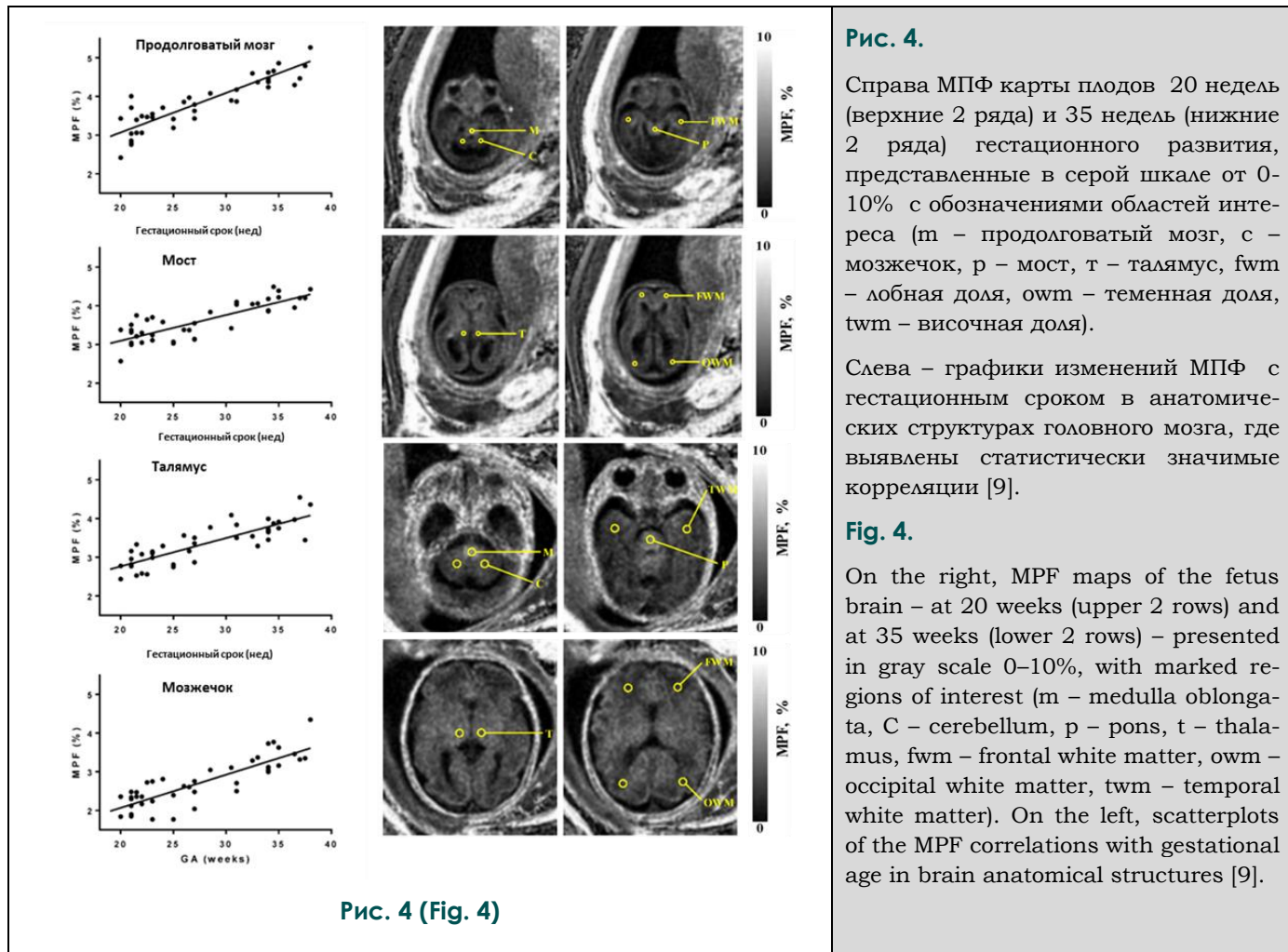


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4.

Справа МПФ карты плодов 20 недель (верхние 2 ряда) и 35 недель (нижние 2 ряда) гестационного развития, представленные в серой шкале от 0–10% с обозначениями областей интереса (m – продолговатый мозг, с – мозжечок, р – мост, т – таламус, fwm – лобная доля, owm – теменная доля, twm – височная доля).

Слева – графики изменений МПФ с гестационным сроком в анатомических структурах головного мозга, где выявлены статистически значимые корреляции [9].

Fig. 4.

On the right, MPF maps of the fetus brain – at 20 weeks (upper 2 rows) and at 35 weeks (lower 2 rows) – presented in gray scale 0–10%, with marked regions of interest (m – medulla oblongata, c – cerebellum, p – pons, t – thalamus, fwm – frontal white matter, owm – occipital white matter, twm – temporal white matter). On the left, scatterplots of the MPF correlations with gestational age in brain anatomical structures [9].

значений таламуса во втором триместре. Коэффициент МПФ в мозжечке ( $2.32 \pm 0.41$ ) был аналогичен белому веществу полушарий во втором триместре ( $2.54 \pm 0.30$ ) и оказался значительно выше в третьем триместре. Значение МПФ в таламусе значительно выше, чем в белом веществе полушарий и в течение обоих триместров. Значения МПФ в стволе мозга, мозжечке и таламусе коррелируют с гестационным возрастом плодов ( $r = 0.88, 0.80, \text{ и } 0.73$ , соответственно;  $p < 0,001$ ) (рис. 4) [9, 11].

**Заключение.**

В данном обзоре представлены данные, полученные в ходе исследований созревания мозга с помощью количественных методов МРТ: диффузионно-взвешенной МРТ, МР-спектроскопии, диффузионно-тензорной МРТ, основанных на эффекте переноса намагниченности (картирования макромолекулярной протонной фракции – МПФ). Каждый из методов может характеризовать процесс миелинизации с той или иной стороны, но, как правило, вклад в получаемые результаты вносит не только миелин, но и другие процессы созревания мозгового вещества. Исключение составляет метод МПФ, гистологически верифицированный на животных моделях, который коррелирует непосредственно с количеством миелина в мозговой

ткани.

Используя эти методы, были получены количественные данные о созревании головного мозга в норме и динамика этих значений во внутриутробном периоде: ИКД по данным ДВИ, холин по данным МРС снижаются по мере созревания плода, МПФ – увеличивается, а ФА по данным ДТИ имеет нелинейную зависимость: сначала отмечается увеличение (в фазу пролиферации – 4-20 недели), затем плато (в фазу синаптогенеза – 20-40 недели) и уменьшение (в фазу миелинизации – около 23 недель). В сравнении с показателями ИКД, значения МПФ в продолговатом мозге, мосте и мозжечке имеют более выраженную корреляцию с гестационным возрастом (рис. 4) [9].

Проводятся исследования влияния врожденных пороков развития на созревание головного мозга [7, 8, 49]. При проведении МР-спектроскопии головного мозга плода при венрикуломегалии наблюдалось уменьшение соотношения инозитол-креатин. По данным картирования ИКД было получено значимое увеличение диффузии в белом веществе плодов с венрикуломегалией в сравнении с контрольной группой [7]. Описана роль количественных методов МРТ в дифференциальной диагностике внутриутробных опухолей [8]. Дальнейшие ис-



следования необходимы для получения данных об особенностях миелинизации при отдельных врожденных пороках развития.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к инфра-

структуре МТЦ СО РАН, Российский научный фонд (Проект № 19-75-20142) за финансовую поддержку данной работы.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список Литературы:**

1. Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Kulikova, S., Poupon, C., Hüppi, P. S., & Hertz-Pannier, L. (2014). The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*, 276, 48-71.
2. Biegon, A., & Hoffmann, C. (2014). Quantitative magnetic resonance imaging of the fetal brain in utero: Methods and applications. *World journal of radiology*, 6(8), 523.
3. Maldonado, I. L., de Champfleury, N. M., Velut, S., Destrieux, C., Zemmoura, I., & Duffau, H. (2013). Evidence of an iddle l ongitudinal f asciculus in the human brain from fiber dissection. *Journal of anatomy*, 223(1), 38-45.
4. Sarubbo, S., De Benedictis, A., Merler, S., Mandonnet, E., Barbareschi, M., Dallabona, M, et al (2016). Structural and functional integration between dorsal and ventral language streams as revealed by blunt dissection and direct electrical stimulation. *Human brain mapping*, 37(11), 3858-3872.
5. Levine, D., Barnes, P. D., Madsen, J. R., Abbott, J., Mehta, T., & Edelman, R. R. (1999). Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstetrics & Gynecology*, 94(6), 1011-1019.
6. Hoffmann, C., Grossman, R., Bokov, I., Lipitz, S., & Biegon, A. (2010). Effect of cytomegalovirus infection on temporal lobe development in utero: quantitative MRI studies. *European Neuropsychopharmacology*, 20(12), 848-854.
7. Коростышевская, А. М., Василькив, А. М., Цыденова, Д. В., Савелов, А. А., & Курганова, А. С. (2016). Количественный анализ пре-и постнатальной структурной зрелости головного мозга плода в норме и при вентрикуломегалии по данным диффузионно-взвешенной МРТ. *Архивариус*, (10 (2)).
8. Korostyshevskaya, A. M., Savelov, A. A., Papusha, L. I., Druy, A. E., & Yarnykh, V. L. (2018). Congenital medulloblastoma: Fetal and postnatal longitudinal observation with quantitative MRI. *Clinical imaging*, 52, 172-176.
9. Korostyshevskaya, A. M., Prihod'ko, I. Y., Savelov, A. A., & Yarnykh, V. L. (2019). Direct comparison between apparent diffusion coefficient and macromolecular proton fraction as quantitative biomarkers of the human fetal brain maturation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 50(1), 52-61.
10. Khodanovich, M. Y., Sorokina, I. V., Glazacheva, V. Y., Akulov, A. E., Nemirovich-Danchenko, N. M., Romashchenko, A. V., Tolstikova, T. G., Mustafina, L. R. & Yarnykh, V. L. (2017). Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model. *Scientific reports*, 7, 46686.
11. Yarnykh, V. L., Prihod'ko, I. Y., Savelov, A. A., & Korostyshevskaya, A. M. (2018). Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping. *American Journal of Neuroradiology*, 39(7), 1341-1348]
12. Yarnykh, V. L., Bowen, J. D., Samsonov, A., Repovic, P., Mayadev, A., Qian, P., Gangadharan, B., Keogh, B. P., Maravilla, K. R. & Jung Henson, L. K. (2015). Fast whole-brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping in multiple sclerosis. *Radiology*, 274(1), 210-220.
13. Khodanovich, M. Y., Kisel, A. A., Akulov, A. E., Atochin, D. N., Kudabaeva, M. S., Glazacheva, V. Y., Svetlik, M. V., Medvednikova, Y. A., Mustafina, L. R. & Yarnykh, V. L. (2018). Quantitative assessment of demyelination in ischemic stroke in vivo using macromolecular proton fraction mapping. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(5), 919-931.
14. Tocchio, S., Kline-Fath, B., Kanal, E., Schmithorst, V. J., & Panigrahy, A. (2015, March). MRI evaluation and safety in the developing brain. In *Seminars in perinatology* (Vol. 39, No. 2, pp. 73-104). WB Saunders.
15. Olivot, J. M., & Marks, M. P. (2008). Magnetic resonance imaging in the evaluation of acute stroke. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 19(5), 225-230.
16. Liu, A. Y., Maldjian, J. A., Bagley, L. J., Sinson, G. P., & Grossman, R. I. (1999). Traumatic brain injury: diffusion-weighted MR imaging findings. *American Journal of Neuroradiology*, 20(9), 1636-1641.
17. Righini, A., Bianchini, E., Parazzini, C., Gementi, P., Ramenghi, L., Baldoli, C., Nicolini, U., Mosca, F. & Triulzi, F. (2003). Apparent diffusion coefficient determination in normal fetal brain: a prenatal MR imaging study. *American journal of neuro-radiology*, 24(5), 799-804.
18. Schneider, J. F., Confort-Gouny, S., Le Fur, Y., Viout, P., Bennathan, M., Chapon, F., Fogliarini, C., Cozzone, P. & Girard, N. (2007). Diffusion-weighted imaging in normal fetal brain maturation. *European radiology*, 17(9), 2422-2429.
19. Boyer, A. C., Gonçalves, L. F., Lee, W., Shetty, A., Holman, A., Yeo, L., & Romero, R. (2013). Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: reproducibility of regional apparent diffusion coefficients for the normal fetal brain. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(2), 190-197
20. Коростышевская, А. М., Савелов, А. А., Цыденова, Д. В., Василькив, А. М., & Тулунов, А. А. (2015). Количественный анализ структурной зрелости головного мозга плода, по данным диффузионно-взвешенной МРТ. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*, 13(4), 27-32.
21. Song, L., Mishra, V., Ouyang, M., Peng, Q., Slinger, M., Liu, S., & Huang, H. (2017). Human fetal brain connectome: structural network development from middle fetal stage to birth. *Frontiers in neuroscience*, 11, 561..
22. Пронин, И. Н., Фадеева, А. М., Захарова, Н. Е., Долгушин, М. Б., Подопригора, А. Е., & Корниенко, В. Н. (2008). Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2(1).

23. Counsell, S. J., Arichi, T., Arulkumaran, S., & Rutherford, M. A. (2019). Fetal and neonatal neuroimaging. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 162, pp. 67-103). Elsevier.
24. Le Bihan, D., & Johansen-Berg, H. (2012). Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage*, 61(2), 324-341.
25. Hüppi, P. S., Maier, S. E., Peled, S., Zientara, G. P., Barnes, P. D., Jolesz, F. A., & Volpe, J. J. (1998). Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatric research*, 44(4), 584-590.
26. Miller, S. P., Vigneron, D. B., Henry, R. G., Bohland, M. A., Ceppi-Cozzio, C., Hoffman, C., Newton, N., Partridge, J. C., Ferrero, D. M. & Barkovich, A. J. (2002). Serial quantitative diffusion tensor MRI of the premature brain: development in newborns with and without injury. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 16(6), 621-632.
27. Dudink, J., Lequin, M., van Pul, C., Buijs, J., Conneman, N., van Goudoever, J., & Govaert, P. (2007). Fractional anisotropy in white matter tracts of very-low-birth-weight infants. *Pediatric radiology*, 37(12), 1216-1223.
28. Zanin, E., Ranjeva, J. P., Confort-Gouny, S., Guye, M., Denis, D., Cozzone, P. J., & Girard, N. (2011). White matter maturation of normal human fetal brain. An in vivo diffusion tensor tractography study. *Brain and behavior*, 1(2), 95-108
29. Bui, T., Daire, J. L., Chalard, F., Zaccaria, I., Alberti, C., Elmaleh, M., Garel, C., Luton, D., Blanc, N. & Sebag, G. (2006). Microstructural development of human brain assessed in utero by diffusion tensor imaging. *Pediatric radiology*, 36(11), 1133-1140.
30. Kasprian, G., Brugger, P. C., Weber, M., Krssák, M., Krampfl, E., Herold, C., & Prayer, D. (2008). In utero tractography of fetal white matter development. *Neuroimage*, 43(2), 213-224.
31. Partridge, S. C., Mukherjee, P., Henry, R. G., Miller, S. P., Berman, J. I., Jin, H., Lu, Y., Glenn, O. A., Ferrero, D. M., Barkovich, A. J. & Vigneron, D. B. (2004). Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *Neuroimage*, 22(3), 1302-1314.
32. Трофимова, Т. Н., Халиков, А. Д., & Семенова, М. Д. (2018). Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография головного мозга плода. Обзор литературы и собственные данные. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*, 8(2), 149-166.
33. Jakab, A., Tuura, R., Kellenberger, C., & Scheer, I. (2017). In utero diffusion tensor imaging of the fetal brain: A reproducibility study. *NeuroImage: Clinical*, 15, 601-612.
34. Solomatova, E. S., Shnaider, N. A., Molgachev, A. A., Dmitrenko, D. V., & Strotskaya, I. G. (2018). Magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnosis of temporal lobe epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 10(1S), 51-55.
35. Gholipour, A., Estroff, J. A., Barnewolt, C. E., Robertson, R. L., Grant, P. E., Gagoski, B., Warfield, S. K., Afacan, O., Connolly, S. A., Neil, J. J., Wolfberg, A. & Mulkern, R. V. (2014). Fetal MRI: a technical update with educational aspirations. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 43(6), 237-266
36. Brighina, E., Bresolin, N., Pardi, G., & Rango, M. (2009). Human fetal brain chemistry as detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric neurology*, 40(5), 327-342.
37. Panigrahy, A., Borzage, M., & Blüml, S. (2010, February). Basic principles and concepts underlying recent advances in magnetic resonance imaging of the developing brain. In *Seminars in perinatology* (Vol. 34, No. 1, pp. 3-19). WB Saunders.
38. Wolff, S. D., & Balaban, R. S. (1989). Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magnetic resonance in medicine*, 10(1), 135-144.
39. Deloire-Grassin, M. S. A., Brochet, B., Quesson, B., Delalande, C., Dousset, V., Canioni, P., & Petry, K. G. (2000). In vivo evaluation of remyelination in rat brain by magnetization transfer imaging. *Journal of the neurological sciences*, 178(1), 10-16.
40. Samsonov, A., Alexander, A. L., Mossahebi, P., Wu, Y. C., Duncan, I. D., & Field, A. S. (2012). Quantitative MR imaging of two-pool magnetization transfer model parameters in myelin mutant shaking pup. *Neuroimage*, 62(3), 1390-1398.
41. Gochberg, D. F., & Gore, J. C. (2003). Quantitative imaging of magnetization transfer using an inversion recovery sequence. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 49(3), 501-505.
42. Sled, J. G., & Pike, G. B. (2001). Quantitative imaging of magnetization transfer exchange and relaxation properties in vivo using MRI. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 46(5), 923-931.
43. Yarnykh, V. L. (2012). Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off-resonance magnetization transfer measurement. *Magnetic resonance in medicine*, 68(1), 166-178.
44. Tozer, D., Ramani, A., Barker, G. J., Davies, G. R., Miller, D. H., & Tofts, P. S. (2003). Quantitative magnetization transfer mapping of bound protons in multiple sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 50(1), 83-91.
45. Yarnykh, V. L. (2016). Time-efficient, high-resolution, whole brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping. *Magnetic resonance in medicine*, 75(5), 2100-2106.
46. Petrie, E. C., Cross, D. J., Yarnykh, V. L., Richards, T., Martin, N. M., Pagulayan, K., Hoff, D., Hart, K., Mayer, C., Tarabochia, M., Raskind, M. A., Minoshima, S. & Raskind, M. A. (2014). Neuroimaging, behavioral, and psychological sequelae of repetitive combined blast/impact mild traumatic brain injury in Iraq and Afghanistan war veterans. *Journal of neurotrauma*, 31(5), 425-436
47. Acs, P., & Kalman, B. (2012). Pathogenesis of multiple sclerosis: what can we learn from the cuprizone model. In *Autoimmunity* (pp. 403-431). Humana Press, Totowa, NJ.
48. Underhill, H. R., Rostomily, R. C., Mikheev, A. M., Yuan, C., & Yarnykh, V. L. (2011). Fast bound pool fraction imaging of the in vivo rat brain: association with myelin content and validation in the C6 glioma model. *Neuroimage*, 54(3), 2052-2065.
49. Hoffmann, C., Grossman, R., Bokov, I., Lipitz, S., & Biegan, A. (2010). Effect of cytomegalovirus infection on temporal lobe development in utero: quantitative MRI studies. *European Neuropsychopharmacology*, 20(12), 848-854.

## References:

1. Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Kulikova, S., Poupon, C., Hüppi, P. S., & Hertz-Pannier, L. (2014). The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*, 276, 48-71.
2. Biegón, A., & Hoffmann, C. (2014). Quantitative magnetic resonance imaging of the fetal brain in utero: Methods and applications. *World journal of radiology*, 6(8), 523.
3. Maldonado, I. L., de Champfleür, N. M., Velut, S., Destrieux, C., Zemmoura, I., & Duffau, H. (2013). Evidence of an middle longitudinal fasciculus in the human brain from fiber dissection. *Journal of anatomy*, 223(1), 38-45.
4. Sarubbo, S., De Benedictis, A., Merler, S., Mandonnet, E., Barbareschi, M., Dallabona, M, et al (2016). Structural and functional integration between dorsal and ventral language streams as revealed by blunt dissection and direct electrical stimulation. *Human brain mapping*, 37(11), 3858-3872.
5. Levine, D., Barnes, P. D., Madsen, J. R., Abbott, J., Mehta, T., & Edelman, R. R. (1999). Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstetrics & Gynecology*, 94(6), 1011-1019.
6. Hoffmann, C., Grossman, R., Bokov, I., Lipitz, S., & Biegón, A. (2010). Effect of cytomegalovirus infection on temporal lobe development in utero: quantitative MRI studies. *European Neuro-psychopharmacology*, 20(12), 848-854.
7. Korostyshevskaya, A. M., Vasilkiiv, L. M., Tsydenova, D. V., Savelov, A. A., & Kurganova, A. S. (2016). Quantitative analysis of pre- and postnatal structural maturity of the fetal brain is normal and with ventriculomegaly according to diffusion-weighted MRI. *Archivist*, 10 (2) (in Russian).
8. Korostyshevskaya, A. M., Savelov, A. A., Papusha, L. I., Druy, A. E., & Yarnykh, V. L. (2018). Congenital medulloblastoma: Fetal and postnatal longitudinal observation with quantitative MRI. *Clinical imaging*, 52, 172-176.
9. Korostyshevskaya, A. M., Prihod'ko, I. Y., Savelov, A. A., & Yarnykh, V. L. (2019). Direct comparison between apparent diffusion coefficient and macromolecular proton fraction as quantitative biomarkers of the human fetal brain maturation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 50(1), 52-61.
10. Khodanovich, M. Y., Sorokina, I. V., Glazacheva, V. Y., Akulov, A. E., Nemirovich-Danchenko, N. M., Romashchenko, A. V., Tolstikova, T. G., Mustafina, L. R. & Yarnykh, V. L. (2017). Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model. *Scientific reports*, 7, 46686.
11. Yarnykh, V. L., Prihod'ko, I. Y., Savelov, A. A., & Korostyshevskaya, A. M. (2018). Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping. *American Journal of Neuroradiology*, 39(7), 1341-1348]
12. Yarnykh, V. L., Bowen, J. D., Samsonov, A., Repovic, P., Mayadev, A., Qian, P., Gangadharan, B., Keogh, B. P., Maravilla, K. R. & Jung Henson, L. K. (2015). Fast whole-brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping in multiple sclerosis. *Radiology*, 274(1), 210-220.
13. Khodanovich, M. Y., Kisel, A. A., Akulov, A. E., Atochin, D. N., Kudabaeva, M. S., Glazacheva, V. Y., Svetlik, M. V., Medvednikova, Y. A., Mustafina, L. R. & Yarnykh, V. L. (2018). Quantitative assessment of demyelination in ischemic stroke in vivo using macromolecular proton fraction mapping. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(5), 919-931.
14. Tocchio, S., Kline-Fath, B., Kanal, E., Schmithorst, V. J., & Panigrahy, A. (2015, March). MRI evaluation and safety in the developing brain. In *Seminars in perinatology* (Vol. 39, No. 2, pp. 73-104). WB Saunders.
15. Olivot, J. M., & Marks, M. P. (2008). Magnetic resonance imaging in the evaluation of acute stroke. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 19(5), 225-230.
16. Liu, A. Y., Maldjian, J. A., Bagley, L. J., Sinson, G. P., & Grossman, R. I. (1999). Traumatic brain injury: diffusion-weighted MR imaging findings. *American Journal of Neuroradiology*, 20(9), 1636-1641.
17. Righini, A., Bianchini, E., Parazzini, C., Gementi, P., Ramenghi, L., Baldoli, C., Nicolini, U., Mosca, F. & Triulzi, F. (2003). Apparent diffusion coefficient determination in normal fetal brain: a prenatal MR imaging study. *American journal of neuro-radiology*, 24(5), 799-804.
18. Schneider, J. F., Confort-Gouny, S., Le Fur, Y., Viout, P., Bennathan, M., Chapon, F., Fogliarini, C., Cozzone, P. & Girard, N. (2007). Diffusion-weighted imaging in normal fetal brain maturation. *European radiology*, 17(9), 2422-2429.
19. Boyer, A. C., Gonçalves, L. F., Lee, W., Shetty, A., Holman, A., Yeo, L., & Romero, R. (2013). Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: reproducibility of regional apparent diffusion coefficients for the normal fetal brain. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(2), 190-197
20. Korostyshevskaya, A.M., Savelov, A.A., Tsydenova, D.V., Vasilkiiv, L.M., & Tulupov, A.A. (2015). Quantitative analysis of the structural maturity of the fetal brain, according to diffusion-weighted MRI. *Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*, 13 (4): 27-32 (in Russian).
21. Song, L., Mishra, V., Ouyang, M., Peng, Q., Slinger, M., Liu, S., & Huang, H. (2017). Human fetal brain connectome: structural network development from middle fetal stage to birth. *Frontiers in neuroscience*, 11, 561..
22. Pronin, I. N., Fadeeva, L. M., Zakharova, N. E., Dolgushin, M. B., Podoprighora, A. E., & Kornienko, V. N. (2008). Diffusion tensor magnetic resonance imaging and tractography. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2 (1) (in Russian).
23. Counsell, S. J., Arichi, T., Arulkumaran, S., & Rutherford, M. A. (2019). Fetal and neonatal neuroimaging. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 162, pp. 67-103). Elsevier.
24. Le Bihan, D., & Johansen-Berg, H. (2012). Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage*, 61(2), 324-341.
25. Hüppi, P. S., Maier, S. E., Peled, S., Zientara, G. P., Barnes, P. D., Jolesz, F. A., & Volpe, J. J. (1998). Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatric research*, 44(4), 584-590.
26. Miller, S. P., Vigneron, D. B., Henry, R. G., Bohland, M. A., Ceppi-Cozzio, C., Hoffman, C., Newton, N., Partridge, J. C., Ferrero, D. M. & Barkovich, A. J. (2002). Serial quantitative diffusion tensor MRI of the premature brain: development in newborns with and without injury. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 16(6), 621-632.
27. Dudink, J., Lequin, M., van Pul, C., Buijs, J., Conneman, N., van Goudoever, J., & Govaert, P. (2007). Fractional anisotropy in



- white matter tracts of very-low-birth-weight infants. *Pediatric radiology*, 37(12), 1216-1223.
28. Zanin, E., Ranjeva, J. P., Confort-Gouny, S., Guye, M., Denis, D., Cozzone, P. J., & Girard, N. (2011). White matter maturation of normal human fetal brain. An *in vivo* diffusion tensor tractography study. *Brain and behavior*, 1(2), 95-108
29. Bui, T., Daire, J. L., Chalard, F., Zaccaria, I., Alberti, C., Elmaleh, M., Garel, C., Luton, D., Blanc, N. & Sebag, G. (2006). Microstructural development of human brain assessed *in utero* by diffusion tensor imaging. *Pediatric radiology*, 36(11), 1133-1140.
30. Kasprian, G., Brugger, P. C., Weber, M., Krssák, M., Krampfl, E., Herold, C., & Prayer, D. (2008). *In utero* tractography of fetal white matter development. *Neuroimage*, 43(2), 213-224.
31. Partridge, S. C., Mukherjee, P., Henry, R. G., Miller, S. P., Berman, J. I., Jin, H., Lu, Y., Glenn, O. A., Ferriero, D. M., Barkovich, A. J. & Vigneron, D. B. (2004). Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *Neuroimage*, 22(3), 1302-1314.
32. Trofimova, T.N., Halikov, A.D., & Semenova, M.D. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging of the fetal brain. Literature review and own data. *REJR*. 2018; 8 (2): 149-166 (in Russian).
33. Jakab, A., Tuura, R., Kellenberger, C., & Scheer, I. (2017). *In utero* diffusion tensor imaging of the fetal brain: A reproducibility study. *NeuroImage: Clinical*, 15, 601-612.
34. Solomatova, E. S., Shnaider, N. A., Molgachev, A. A., Dmitrenko, D. V., & Strotskaya, I. G. (2018). Magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnosis of temporal lobe epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 10(1S), 51-55.
35. Gholipour, A., Estroff, J. A., Barnewolt, C. E., Robertson, R. L., Grant, P. E., Gagoski, B., Warfield, S. K., Afacan, O., Connolly, S. A., Neil, J. J., Wolfberg, A. & Mulkern, R. V. (2014). Fetal MRI: a technical update with educational aspirations. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 43(6), 237-266
36. Brighina, E., Bresolin, N., Pardi, G., & Rango, M. (2009). Human fetal brain chemistry as detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric neurology*, 40(5), 327-342.
37. Panigrahy, A., Borzage, M., & Blüml, S. (2010, February). Basic principles and concepts underlying recent advances in magnetic resonance imaging of the developing brain. In *Seminars in perinatology* (Vol. 34, No. 1, pp. 3-19). WB Saunders.
38. Wolff, S. D., & Balaban, R. S. (1989). Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation *in vivo*. *Magnetic resonance in medicine*, 10(1), 135-144.
39. Deloire-Grassin, M. S. A., Brochet, B., Quesson, B., Delalande, C., Dousset, V., Canioni, P., & Petry, K. G. (2000). *In vivo* evaluation of remyelination in rat brain by magnetization transfer imaging. *Journal of the neurological sciences*, 178(1), 10-16.
40. Samsonov, A., Alexander, A. L., Mossahebi, P., Wu, Y. C., Duncan, I. D., & Field, A. S. (2012). Quantitative MR imaging of two-pool magnetization transfer model parameters in myelin mutant shaking pup. *Neuroimage*, 62(3), 1390-1398.
41. Gochberg, D. F., & Gore, J. C. (2003). Quantitative imaging of magnetization transfer using an inversion recovery sequence. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 49(3), 501-505.
42. Sled, J. G., & Pike, G. B. (2001). Quantitative imaging of magnetization transfer exchange and relaxation properties *in vivo* using MRI. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 46(5), 923-931.
43. Yarnykh, V. L. (2012). Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off-resonance magnetization transfer measurement. *Magnetic resonance in medicine*, 68(1), 166-178.
44. Tozer, D., Ramani, A., Barker, G. J., Davies, G. R., Miller, D. H., & Tofts, P. S. (2003). Quantitative magnetization transfer mapping of bound protons in multiple sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 50(1), 83-91.
45. Yarnykh, V. L. (2016). Time-efficient, high-resolution, whole brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping. *Magnetic resonance in medicine*, 75(5), 2100-2106.
46. Petrie, E. C., Cross, D. J., Yarnykh, V. L., Richards, T., Martin, N. M., Pagulayan, K., Hoff, D., Hart, K., Mayer, C., Tarabochia, M., Raskind, M. A., Minoshima, S. & Raskind, M. A. (2014). Neuroimaging, behavioral, and psychological sequelae of repetitive combined blast/impact mild traumatic brain injury in Iraq and Afghanistan war veterans. *Journal of neurotrauma*, 31(5), 425-436
47. Acs, P., & Kalman, B. (2012). Pathogenesis of multiple sclerosis: what can we learn from the cuprizone model. In *Autoimmunity* (pp. 403-431). Humana Press, Totowa, NJ.
48. Underhill, H. R., Rostomily, R. C., Mikheev, A. M., Yuan, C., & Yarnykh, V. L. (2011). Fast bound pool fraction imaging of the *in vivo* rat brain: association with myelin content and validation in the C6 glioma model. *Neuroimage*, 54(3), 2052-2065.
49. Hoffmann, C., Grossman, R., Bokov, I., Lipitz, S., & Biegan, A. (2010). Effect of cytomegalovirus infection on temporal lobe development *in utero*: quantitative MRI studies. *European Neuropsychopharmacology*, 20(12), 848-854.