

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Quantifizierung der Myelinisierung des Gehirns
von Säuglingen und Kindern
mithilfe der T1-Relaxationszeit in der MP2RAGE-MRT-Sequenz**

**Quantifying myelination of infants and young children
through MP2RAGE-MRI-based T1 relaxation time measurements**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabienne Murielle Kühne
aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

„Kühne F, Neumann W, Hofmann P, Marques J, Kaindl AM, Tietze, A. Assessment of myelination in infants and young children by T1 relaxation time measurements using the Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes sequence. *Pediatric Radiology* (2021)“.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract Deutsch	8
Abstract English	10
1. Einführung.....	11
1.1 Myelinisierung.....	11
1.1.1 Myelin	11
1.1.2 Funktion der Myelinisierung	13
1.1.3 Ablauf der Myelinisierung des Gehirns	14
1.1.4 Myelinisierungsstörungen	16
1.2 Evaluierung der Myelinisierung in der MRT	16
1.2.1 Überblick über quantitative Magnetresonanztomographie (qMRT) - Verfahren zur Erfassung der Myelinisierung	18
1.2.2 T1-Mapping.....	19
1.2.3 T1-Mapping mithilfe der MP2RAGE	20
1.3 Vorarbeiten und Arbeitshypothesen dieser Studie	21
2. Material & Methoden	22
2.1 Datensammlung & Patientenkollektiv.....	22
2.2 MRT-Daten.....	25
2.2.1 MRT-Untersuchungsparameter.....	25
2.2.2 MRT-Datenanalyse	26
2.2.3 Messung der T1-Zeiten in verschiedenen Hirnregionen	26
2.3 Qualitative Auswertung	27
2.4 Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	29

3.1	Patientenkollektiv	29
3.2	R1 Messungen in weißer und grauer Substanz.....	30
3.3	Qualitative Auswertung	35
4.	Diskussion	39
4.1	Resultate und Vergleich zu Vorarbeiten.....	39
4.2	Limitationen der Studie	42
4.2.1	Patientenkollektiv	42
4.2.2	Bildqualität	43
4.2.3	ROIs und R1-Werte.....	43
4.3	Ausblick auf künftige Forschung	43
4.4	Zusammenfassung	45
5.	Literaturverzeichnis.....	46
	Eidesstattliche Versicherung	49
	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	50
	Journal Summary List.....	53
	Publikation.....	56
	Lebenslauf	65
	Publikationsliste	66
	Danksagung	67

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abb. 1: Schematische Darstellung des Myelins.....	12
Abb. 2: Myelinscheide quer.	13
Abb. 3: Schematische Darstellung der Entwicklungsschritte der Myelinisierung ausgehend von der OPC zum reifen Oligodendrozyten.....	15
Abb. 4: Darstellung der GM und WM als hypointense bzw. hyperintense Strukturen in der T1- und der T2-Wichtung bei einem 1 Tag und einem 18 Jahre alten Probanden.:	17
Abb. 5: Ablauf der MP2RAGE-Sequenz mit Parametern der durchgeführten Studie.	21
Abb. 6: Untersuchte ROIs.	27
Abb. 7: Myelin-Kontraständerung in der MRT.....	28
Abb. 8: R1-Sättigungsfunktionen.	31
Abb. 9: τ -Wert in Abhängigkeit des Geschlechts.	33
Abb. 10: Bland-Altman -Diagramm	33
Abb. 11: Bildvergleich des pathologischen Patienten im Alter von 42,5 Monaten mit auffälligen R1-Werten in PLIC, FWM und ACC , mit einem MRT-negativen 43 Monate alten Patienten in der $TI_1=INV1$, MP2RAGE, MPRAGE und T2-TSE-Sequenz.	35
Abb. 12: MRT eines pathologischen Patienten.	36
Abb. 13: Beispiele für MRT-negative Probanden.....	38
Abb. 14: Beispiele für MRT-negative Probanden	38
Abb. 15: Beispiele für MRT-negative Probanden.....	39

Tabellen:

Tab. 1: Indikationen zur MRT-Untersuchung der 94 MRT-negativen Probanden.	24
Tab. 2: Häufigkeit der verschiedenen Pathologien der 36 pathologischen Probanden.	25
Tab. 3: Durchschnittliche Voxelanzahl mit SD in den gemessenen ROIs der MRT-negativen sowie der pathologischen Gruppe, bei paarigen Strukturen jeweils für die linke und die rechte Seite angegeben.	30
Tab. 4: R1-Normalwerte mit Standardabweichung berechnet aus Abb. 8 zum Zeitpunkt der Geburt, im Alter von 12 und 24 Monaten in den verschiedenen ROIs bei paarigen Strukturen jeweils für die linke und rechte Seite angegeben. SD in allen Regionen $<0,01 \text{ s}^{-1}$	32

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	Genu corporis callosi
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ALIC	Crus anterior der Capsula interna
CN	Nucleus caudatus
CVK	Campus Virchow-Klinikum
CWM	zentrale weiße Substanz
CT	Computertomographie
DTI	Diffusions-Tensor-Imaging
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWM	frontale weiße Substanz
GDNF	Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor
GM	graue Substanz
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
GRE	Gradienten-Echo
INV1	Inversionszeit 1
INV2	Inversionszeit 2
LM	Lebensmonat
lt.	links
MAP	Myelin-assoziiertes Glykoprotein
MBP	basisches Myelinprotein
MCT1	Monocarboxylate Transporter1
MPRAGE	Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo-Sequenz
MP2RAGE	Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes -Sequenz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MRT	Magnetresonanztomographie
MWF	Myelin-Wasser-Fraktions-Messung
MTI	Magnetisierungstransfer-Bildgebung
MTR	Magnetisierungstransferverhältnis

M ₀	Protonendichtekontrast
OPC	Oligodendrocyte progenitor cell (Vorläuferzelle der Oligodendrozyten)
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCC	Splenium corporis callosi
PLIC	Crus posterior der Capsula interna
PLP	Proteolipid-Protein
PN	Putamen
PP	posteriore Pons
qMRT	quantitative Magnetresonanztomographie
ROI	Region of Interest
rt.	rechts
SD	Standardabweichung
TE	Echozeit
TI1	Inversionszeit 1
TI2	Inversionszeit 2
TH	lateraler Thalamus/Pulvinar
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin Echo
Turbo-FLASH	Turbo Fast Low Angle Shot
T1w	T1-Wichtung
T2w	T2-Wichtung
T2*	effektive T2-Relaxationszeit
τ	Myelinisierungsrate
UNI	MP2RAGE-Bild aus INV1 und INV2 zusammengesetzt
R1	longitudinale Relaxationsrate ($R1=1/T1$ in s^{-1})
WM	weiße Substanz
ZNS	zentrales Nervensystem
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional

Abstract Deutsch

Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Beobachtungsstudie war es, eine öffentlich zugängliche Vergleichsdatenbank für einen quantitativen Bildmarker der Myelinisierung (die longitudinale Relaxationsrate $R1=1/T1$) in verschiedenen Hirnregionen bei Kindern unterschiedlichen Alters zu erstellen. Diese Datenbasis kann in zukünftigen Studien, aber auch im klinischen Alltag als Grundlage für eine objektive Erfassung des Myelinisierungsgrads genutzt werden.

Methoden

Es wurden 94 Kinder im Alter zwischen 3 Monaten und 6 Jahren in unserem digitalen Bildarchiv identifiziert. Inklusionskriterien waren normale und altersgerechte Bildbefunde, eine unauffällige klinische Vorgeschichte und das Vorliegen der MP2RAGE-Sequenz zur Berechnung der longitudinalen Relaxationszeit. Durchschnitts-R1-Werte in sechs Regionen der weißen und vier Regionen der grauen Substanz wurden bestimmt und als Funktion des Alters aufgetragen. Zudem wurden bei 36 Kindern mit verschiedensten Erkrankungen des Gehirns R1-Werte derselben Regionen gemessen. Zusätzlich erfolgte ein qualitativer Vergleich der Myelinisierung in der T2-Wichtung, der MPRAGE und der MP2RAGE.

Ergebnisse

Die altersabhängige Änderung der mittleren R1-Werte wird in den zehn Regionen durch ein exponentielles Sättigungsmodell beschrieben, wobei der stärkste Anstieg meist in den ersten 500 Lebenstagen zu verzeichnen ist. Zum Zeitpunkt der Geburt lassen sich die höchsten R1-Werte in den prämyelinisierten Strukturen, wie dem Crus posterior der Capsula interna ($0,74-0,76 \pm 0,04 \text{ s}^{-1}$), und die niedrigsten im noch wenig myelinisierten Corpus callosum callosi ($0,37-0,44 \pm 0,03 \text{ s}^{-1}$) feststellen. Die höchste Myelinisierungsrate weist das Corpus callosum auf, die niedrigste die graue Substanz. Vier Patienten mit Hypomyelinisierung zeigten R1-Werte außerhalb Messunsicherheit, wobei die Signaländerungen bei einem Patienten visuell nicht erfassbar waren. Die MP2RAGE erlaubt darüber hinaus auch die qualitative Erfassung der Myelinisierung und zeigt im Vergleich zu konventionellen Sequenzen möglicherweise zusätzliche Myelinisierungsschritte.

Zusammenfassung

Die Anwendung von T1-Mapping in der MP2RAGE stellt ein schnelles und einfach zu etablierendes Werkzeug zur quantitativen Evaluation der frühkindlichen Myelinisierung dar, das hier in 10 Hirnregionen von Kindern ohne Pathologien im MRT angewandt wird. Die erhobenen Werte können als Referenzdaten für die untersuchte Altersgruppe und für die Suche nach

subtilen Pathologien genutzt werden. Darüber hinaus zeichnet sich die MP2RAGE durch ihre hohe Auflösung, ausgezeichnetes Kontrastverhalten und relativ kurze Messzeit aus, sodass der quantitative Aspekt durch die erleichterte qualitative Beurteilung myelinisierter Strukturen zur Bewertung der altersgerechten Hirnentwicklung erweitert wird [1].

Abstract English

Purpose

The assessment of myelination is an important part of MR image evaluation in young children. As axonal myelination proceeds, the longitudinal relaxation rate ($R1=1/T1$) has been shown to increase with increasing age. The aim of this retrospective observational study was to provide normative R1 data in various brain regions of infants without cerebral pathologies (MRI-negative), thereby describing myelination quantitatively.

Methods

Average R1 values in six white and four grey matter regions of 94 MRI-negative children (three months to six years) were measured and fitted as a function of age. Inclusion criteria were normal and age-appropriate image findings, an unremarkable past medical history and the availability of the MP2RAGE sequence for calculating the longitudinal relaxation time. R1 values in the same regions of 36 children with different brain pathologies are presented for comparison. Additionally, a qualitative evaluation of myelination was performed using T2, MPRAGE, and MP2RAGE.

Results

The age-dependent R1 data were described by a saturated exponential model in all 10 brain regions with the strongest increase during the first 500 days of life. At birth, the highest R1 values can be found in premyelinated structures, such as the posterior limb of the internal capsule ($0.74-0.76 \pm 0.04 \text{ s}^{-1}$), whereas the poorly myelinated corpus callosum show low values ($0.37-0.44 \pm 0.03 \text{ s}^{-1}$). The corpus callosum was found to have the highest myelination rate, the deep gray matter the lowest. Four patients with hypomyelination disorders demonstrated R1-values outside the uncertainties of the normative data. In one patient, these alterations were only measurable, but not visible. MP2RAGE allows, moreover, a detailed qualitative assessment of myelination and even seems to show additional myelination steps that are not discernible on conventional T2- and T1-weighted series.

Conclusion

T1 mapping by using MP2RAGE is an easily implementable tool for quantitative myelin assessment in young children and provides an additional image contrast that facilitates a qualitative description of myelinated structures. We have established the R1 values for children with no pathological findings in the MRI as a function of age, which can be used as normative data in future MRI studies [1].

1. Einführung

Anatomische Strukturen im zentralen Nervensystem werden der grauen oder der weißen Substanz zugeordnet. In der grauen Substanz liegen vor allem die Perikaryen der Nervenzellen, aber auch vereinzelt Axone, während in der weißen Substanz hauptsächlich die von Myelinscheiden umgebenen Axone zu finden sind [2–4]. Der Prozess der Ausbildung dieser Myelinscheiden, die Myelinisierung, ist einer der wichtigsten Prozesse der kindlichen Gehirnentwicklung, deren Fortschreiten sich in der MRT als Veränderung des Bildkontrasts darstellen lässt [4–9].

Ziel dieser Arbeit war es, die Myelinisierung mit Hilfe einer Magnetresonanztomographie (MRT)-Verfahrens zu evaluieren, das die Messung der T1-Relaxationszeit („T1-Mapping“) erlaubt und damit die Myelinreifung objektiv quantifizieren kann. Es wurde dazu eine diagnostische Sequenz verwendet (MP2RAGE= Magnetization Prepared 2 Rapid Gradient Echo -Sequenz), die unkompliziert in klinische Untersuchungsprotokolle integrierbar ist. Die Methode wurde an Kindern unter fünf Jahren getestet, für die bisher nur wenige Daten vorliegen [10,11].

1.1 Myelinisierung

Erstmals wurde eine Umhüllung der Nervenfasern 1717 von dem Naturforscher Antonie van Leeuwenhoek beschrieben [12]. Dieser Hüllsubstanz gab der deutsche Pathologe Rudolf Virchow den Namen Myelin (von griech. myelòs= Mark, Gehirn) und ordnete sie den Gliazellen (von griech. glia =Leim) zu, denen zunächst nur die Funktion als Füllmaterial mit Stützfunktion zugerechnet wurde [12–14]. Der Anatom Louis-Antoine Ranvier entdeckte die Funktion dieser Markscheiden als elektrische Isolation der Axone mit ringförmigen, später nach ihm als Ranvierscher-Schnürring benannten, Einschnürungen [12,14]. Mithilfe der Elektronenmikroskopie konnte die Herkunft und Entwicklung der Myelinscheiden im zentralen Nervensystem (ZNS) aus Oligodendrozyten 1962 von Mary und Richard Bunge ermittelt werden [12,15].

1.1.1 Myelin

Die als Biomembran wirkende Myelinmasse besteht zu 40 % aus Wasser und zu 60 % aus Trockenmasse. Diese Trockenmasse ist stark lipidhaltig (ca. 70 %) und besteht nur zu ca. 30 % aus Proteinen, was sich makroskopisch in der weißen Farbe stark myelinisierter Regionen widerspiegelt [2,14,16,17]. Jede Myelinschicht ist nach dem Schema Protein-Lipid-Protein-Lipid-Protein aufgebaut (Abb. 1).

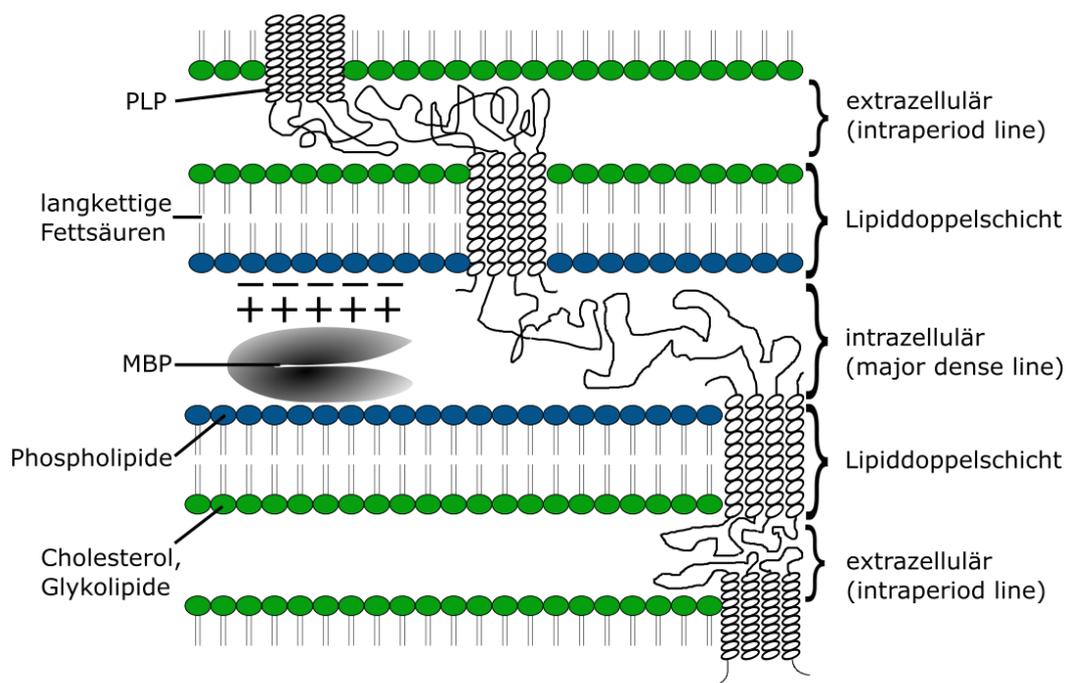


Abb. 1: Schematische Darstellung des Myelins. Gezeigt ist der charakteristische Protein-Lipid-Protein-Lipid-Protein-Aufbau. Quelle: In Anlehnung an Barkovich et al. (2000)

Die Lipidschicht ist eine Doppelschicht mit jeweils außenliegenden, hydrophilen Bestandteilen und im Membranzentrum liegenden, hydrophoben Anteilen. Bei den außenliegenden Anteilen handelt es sich um Cholesterin, Phospholipide (ethanolaminhaltige Plasmalogene, Lecithine) und Glycolipide (Galactocerebroside und Sulfatide) im Verhältnis 4:3:2, wobei Cholesterin und Glycolipide eher die extrazelluläre Seite und die Phospholipide die intrazelluläre Seite der Membran bilden. Dazwischen befinden sich langkettige Fettsäuren, die durch Doppelbindungen für die Entkompaktierung und Fluidität der Membran sorgen [3,4,7,14,16].

Die beiden vorherrschenden Strukturproteine des Myelins im ZNS sind das Proteolipid-Protein (PLP) und das basische Myelinprotein (MBP) [14]. Elektronenmikroskopisch (Abb. 2) sind sie im reifen, kompakten Myelin als hellere intraperiod line (PLP) und dunklere major dense line (MBP) identifizierbar [2,4,14,18].

PLP ist mit ca. 20 % der Myelinmasse das am häufigsten vorkommende Protein. Es besteht aus vier transmembranösen Helices, die bis in den Extrazellularraum reichen, um dort mit den gegenüberliegenden PLPs der nächsten Myelinschicht zu interagieren, was eine Annäherung und Stabilisierung der Myelinschichten bewirkt [2,16]. Zudem bindet PLP an Lipide und bewirkt dadurch eine zusätzliche Stabilität. Dies scheint eine metabolische Rolle zu spielen [3,4,16].

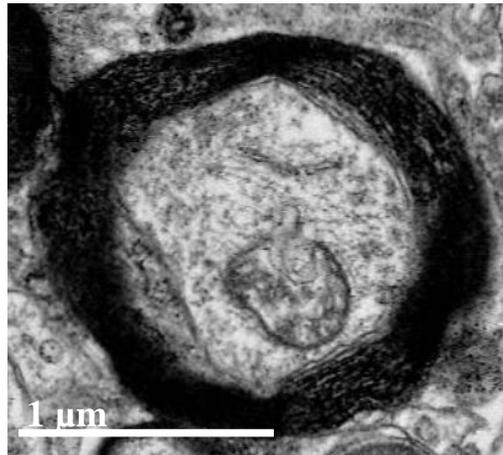


Abb. 2: Myelinscheide quer. Elektronenmikroskopisches Bild eines myelinisierten Nerven im Hippocampus einer Maus. Der spiralige Aufbau des Myelins ist als intraperiod und major dense line gut erkennbar. Quelle: Von Dittmayer et al. (2021).

MBP, das 8 % der Myelinmasse ausmacht, befindet sich in verschiedenen Isoformen auf der intrazellulären Seite der Lipidmembran [16]. Aufgrund seiner positiven Ladung interagiert es mit den negativ geladenen Lipiden und stabilisiert die Myelinspirale [4,16].

MAP, ein weiteres wichtiges Protein ist das Myelin-assoziierte Glykoprotein, das die Myelinisierung durch Vermittlung des axoglialen Kontakts initiiert und als Baugerüst und Abstandhalter der Myelinschichten dient [3,4,14]. Weitere Proteine des Myelins, wie das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, machen nur einen geringen Anteil aus und sind in ihrer Funktion noch weitgehend unbekannt [13,14].

1.1.2 Funktion der Myelinisierung

Die im zentralen Nervensystem durch Oligodendrozyten produzierten Myelinscheiden sind für die neuronale Funktion unerlässlich. Die Myelinisierung von Nerven ist ein wichtiger evolutionärer Fortschritt, durch den die sensorischen, motorischen und höheren kognitiven Funktionen erst möglich wurden [13,16].

Gibt es eine ausreichende Depolarisation eines Abschnittes der Axonmembran, kommt es durch die vorübergehende Öffnung spannungsaktivierter Natriumkanäle zur elektrotonischen Weiterleitung des Aktionspotentials bis zum benachbarten Abschnitt der Membran, wo sich der Vorgang wiederholt. Diese kontinuierliche Leitung benötigt viel Zeit für die Potentialänderung sowie hohe Energiemengen (für die Repolarisation durch die Natrium-Kalium-Adenosin-

triphosphatase). Es kommt zu einer Abschwächung des Potential über die Länge des Axons [2,14,16].

Die Leitungsgeschwindigkeit korreliert hierbei mit dem Durchmesser der Nervenfaser. Die Begrenztheit des Platzes im Gehirn erlaubt es nicht, auf die Vergrößerung des Axondurchmessers als Faktor für die schnellere Erregungsleitung zurückzugreifen [3,19]. Die Myelinscheiden bewirken eine elektrische Isolation der Axone, ähnlich der Isolation eines Kupferdrahtes in der Elektrotechnik, die eine 20 bis 100 mal schnellere Erregungsleitung trotz geringem Faserdurchmesser ermöglicht [3,16,20]. Zwischen den einzelnen Myelinscheiden befinden sich die sogenannten Ranvier-Schnürringe, auch als Nodus bezeichnet, kurze Unterbrechungen der Isolation, an denen eine hohe Dichte von Na^+ -Kanälen zu finden ist. Nur hier kann die axonale Membran erregt werden, sodass es zu einer saltatorischen (von lat. *saltare*= hüpfen, tanzen) Erregungsleitung von Nodus zu Nodus kommt und die dazwischen liegenden Membrananteile mit Myelinscheide übersprungen werden [3,14,16,19].

Die enge Interaktion mit dem Axon ist eine wichtige Funktion der Myelinscheide, die aktuell noch nicht vollständig verstanden ist. Die Myelinscheiden bewirken hier eine Isolation des Axons vom extrazellulären Milieu und tragen zum Schutz des Axons und durch Gap Junctions und spezifische Transporter auch zur Versorgung bei. Beispielsweise werden das in den Oligodendrozyten durch aerobe Glykolyse produzierte Laktat und Pyruvat durch den Monocarboxylate Transporter1 (MCT1) in das Axon befördert und dort wiederum zur Energiegewinnung genutzt [13,14,16].

Zudem ist die Myelinscheide auch an der Entwicklung des axonalen Zytoskeletts und an der Regulation des Axondurchmessers beteiligt. Darüber hinaus verhindert die Myelinscheide überschießendes axonales Wachstum [3,4]. Durch multivesikuläre Körper können z. B. mRNA und Proteine direkt von Oligodendrozyten zum Axon transportiert werden und durch den neurotrophen Faktor GDNF eine Degeneration verhindern bzw. die axonale Regeneration unterstützen [16].

1.1.3 Ablauf der Myelinisierung des Gehirns

Die Myelinisierung der Nervenfasern ist ein komplexer Prozess, der im Gehirn bereits pränatal etwa ab dem fünften Fetalmonat beginnt, seinen Höhepunkt in den ersten Lebensmonaten hat und sich bis ins junge Erwachsenenalter mit nachlassender Intensität fortsetzt [5,7,13].

Es haben sich folgende Grundregeln für die Reihenfolge der myelinisierten Strukturen herauskristallisiert nach der die Myelinisierung im Gehirn verläuft:

- 1) von caudal nach rostral,
- 2) von posterior nach anterior,
- 3) von zentral nach peripher [2,3,21].

Dabei beginnt der Prozess im Bereich des Hirnstamms, um sich über das Kleinhirn in den Thalamus fortzusetzen. Er läuft weiter in den sensorischen und nachfolgend den motorischen Bahnen und endet im Cortex. Es gibt hier jedoch Ausnahmen von diesen Axiomen [7,21]. So wird beispielsweise der Frontallappen vor dem Temporallappen myelinisiert.

Diese Abläufe der Myelinisierung spiegeln sich auch in der kindlichen Entwicklung wider [13,14,16].

Die Oligodendrozyten, Gliazellen, deren motile Vorläuferzellen (Oligodendrocyte progenitor cell=OPC) aus der Ventrikulärzone des Neuralrohrs hervorgehen, sind im ZNS für die Umhüllung der Nerven verantwortlich. Die OPCs bilden je bis zu 50 Ausläufer, die jeweils Kontakt mit einem benachbarten Axonabschnitt aufnehmen (Abb. 3). Durch Vergrößerung der Plasmamembran kommt es zum Überlappen zweier Membranenden, die als innere/adaxonale und äußere/abaxonale Zunge bezeichnet werden [2,3,13,14,16]. Durch eine konzentrische und seitliche Ausbreitung entwickelt sich eine spiralförmige, croissantähnliche Umwicklung, auch „wrapping“, des Axons mit bis zu 160 Membranblättern [16].

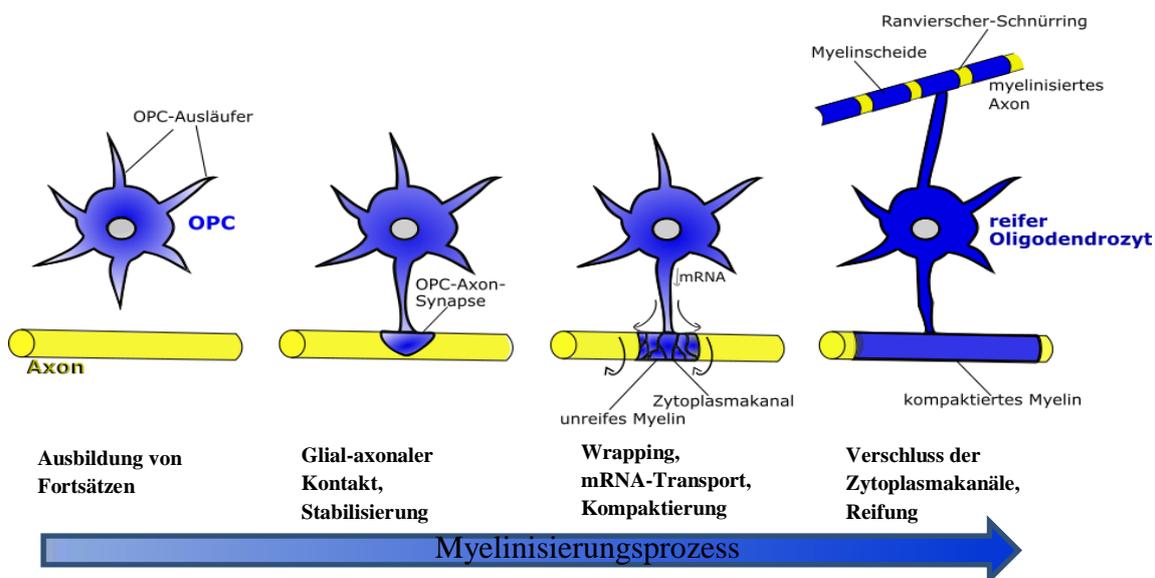


Abb. 3: Schematische Darstellung der Entwicklungsschritte der Myelinisierung ausgehend von der OPC zum reifen Oligodendrozyten .

Quelle: In Anlehnung an Nave et al.(2014)

Die Dicke der Myelinscheide korreliert dabei mit dem Axondurchmesser, auch als g-ratio bezeichnet [2,13]. Es bilden sich zytoplasmatische Kanäle und Mikrotubuli aus, die einen vesikulären Transport von mRNA, Versorgung und Kommunikation zwischen den Myelinblättern ermöglichen [13,16]. Die Myelinblätter werden durch Einlagerung von Lipoproteinen von abaxonal nach adaxonal kompaktiert. Im Verlauf verschließen sich diese zytoplasmatischen Kanäle [3,13,16].

Die komplexen extrinsischen und intrinsischen Regulationsvorgänge der Myelinisierung sind noch weitgehend unbekannt (6).

1.1.4 Myelinisierungsstörungen

Die Wichtigkeit der korrekten Myelinisierung wird im Falle von angeborenen oder erworbenen Erkrankungen der Myelinisierung sichtbar. Aufgrund diverser Faktoren kann es teilweise zu schwersten Ausfallserscheinungen kommen. Diese Faktoren können autoimmun und infektiös (u.a. Multiple Sklerose, akute disseminierte Enzephalomyelitis, idiopathische Polyneuritis), hereditär metabolisch (u.a. metachrome Leukodystrophie, Adrenoleukodystrophie, Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit), toxisch-metabolisch (Hexachlorophen-Neuropathie, Grinker Myelinopathie), nährstoffabhängig (u.a. Vitamin B12-Mangel, zentrale pontine Myelinolyse) und mechanisch (Trauma, Ödem, Kompression) sein. Die genauen Pathomechanismen, Zielstrukturen, räumlichen Ausbreitungen und neurologischen Symptome sind dabei hoch variabel [3,4,13,14].

1.2 Evaluierung der Myelinisierung in der MRT

Seit Mitte der 1980er Jahre wurde mit der breiten Einführung der MRT in die Diagnostik die *in vivo* Beurteilung der Myelinisierung im kindlichen Hirn revolutioniert. Eine sichere Evaluation war zuvor nur durch die Histologie möglich, da in der Computertomographie (CT)-Diagnostik nur eine grobe Beurteilung bei Änderungen der Densität durch Dichteveränderung der weißen Substanz sichtbar war [12,22].

Als *in vivo* Reifungsmarker wurden die körperliche Untersuchung mit Beurteilung des Kopfumfanges, der Muskelkraft und -eigenreflexe und das Erreichen der Meilensteine der kindlichen Entwicklung herangezogen [17]. In der MRT-Diagnostik des kindlichen Gehirns ist die Beurteilung der Myelinisierung zur Krankheitsdetektion unerlässlich. Diese wird im klinischen Alltag meist als qualitativer Vergleich von MRT-Aufnahmen in T1- und T2-Wichtung von Kindern der gleichen Altersklasse durchgeführt [7,9,21,23].

In der T1-Wichtung ist die unmyelinisierte, weiße Substanz (white matter, WM) eines Neonaten aufgrund des hohen Wassergehaltes im Vergleich zur grauen Substanz (grey matter, GM) deutlich hypointens (Abb. 4), d.h. die T1-Zeit ist relativ lang (ca. 2 s). Dies steht im Gegensatz zum älteren Kind oder Erwachsenen, bei dem die WM durch die Einlagerung von Proteinen in die Myelinscheiden sehr viel hyperintens ist und kürzere T1-Zeiten (ca. 0,8 s) aufweist. In der T2-Wichtung verhält es sich umgekehrt: Nicht myelinisierte WM ist hyperintens verglichen mit der GM, während Myelin zu zunehmender Hypointensität führt [6,7,9,20,23]. Dieses wechselnde Signalverhalten erlaubt eine qualitative und quantitative Abschätzung der Reifung, wie sie unter 1.1.3 beschrieben ist.

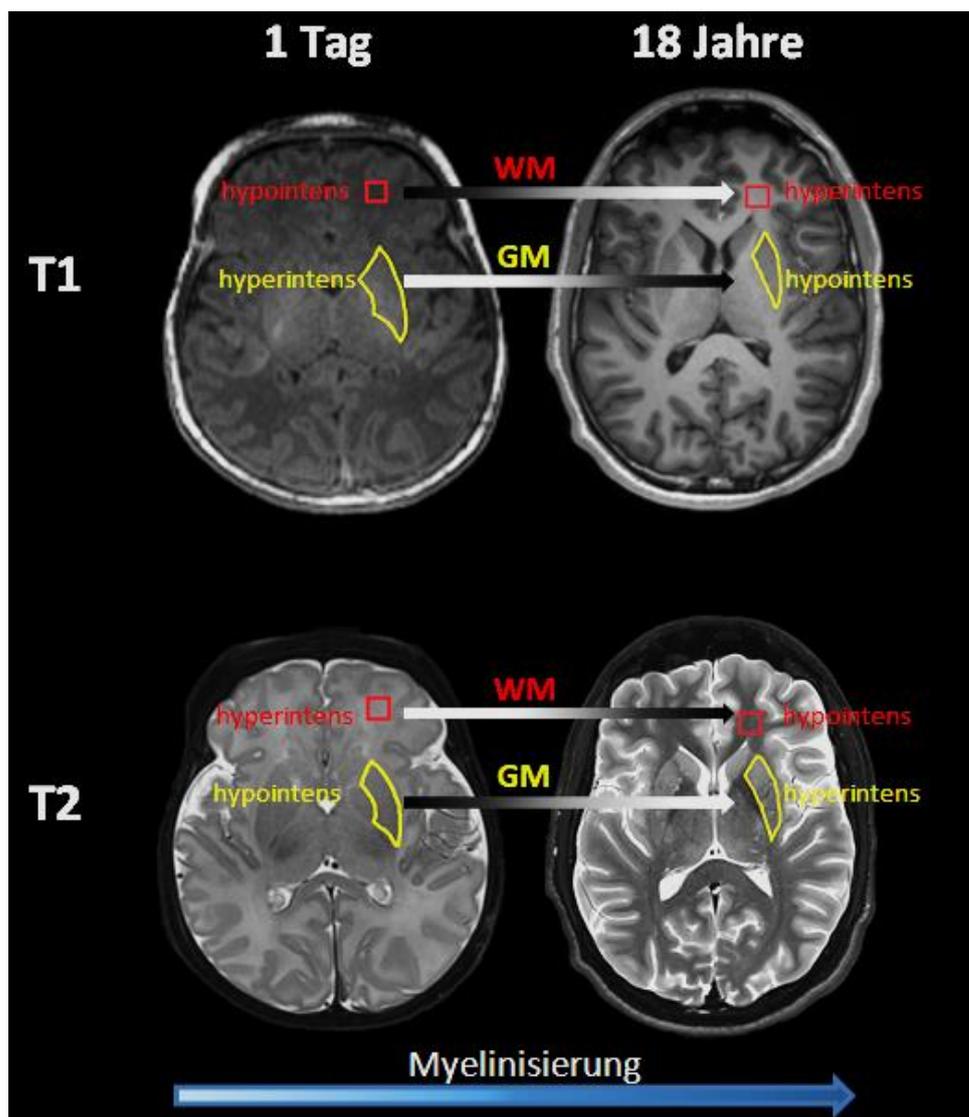


Abb. 4: Darstellung der GM und WM als hypointense bzw. hyperintense Strukturen in der T1- und der T2-Wichtung bei einem 1 Tag und einem 18 Jahre alten Probanden.

T1: nicht myelinisierte WM ist hypointens verglichen mit GM, myelinisierte WM ist hyperintens verglichen mit GM
T2: nicht myelinisierte WM ist hyperintens verglichen mit GM, myelinisierte WM ist hypointens verglichen mit GM
Quelle: eigene Abbildung

Die T1-Wichtung eignet sich dabei vor allem aufgrund der früh sichtbaren Signaländerungen für die Untersuchung von Kindern im Alter von unter sechs bis acht Monaten. T2-gewichteten Aufnahmen sind besonders für Kinder ab dem sechsten Lebensmonat geeignet, da die T2-Zeit sich erst später durch die Abnahme von Wasser, langkettigen Fettsäuren und Zunahme von Phospholipiden verändert [6,7].

Rein qualitative Methoden weisen jedoch ein hohes Maß an Diagnoseunsicherheit durch die Subjektivität des Bewertungsverfahrens auf und sind vor allem stark abhängig von der Expertise und Erfahrung des Untersuchenden. Dieser Umstand ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass es bislang an allgemeingültigen Bewertungsschemata mangelt, und ist insofern bei unerfahrenen Bewertenden kritisch zu sehen [11,21].

1.2.1 Überblick über quantitative Magnetresonanztomographie (qMRT) - Verfahren zur Erfassung der Myelinisierung

Die Signalintensität in beispielsweise einem T1- oder T2-gewichteten Bild unterliegt einer Reihe von Faktoren (gewebespezifischen Einflüssen, Parametereinstellungen, Signalverarbeitungstechniken, Hardware usw.), so dass ein direkter intra- und interindividueller, quantitativer Vergleich nicht möglich ist. Die Entwicklung und Evaluierung verschiedenster quantitativer MRT Methoden ist aus diesem Grund ein bedeutendes und äußerst dynamisches Forschungsfeld geworden. Ziel ist es hierbei, physikalische Größen im MRT-Datensatz zu messen, die zum einen eine physiologische Bedeutung haben und zum anderen den objektiven Vergleich zwischen anatomischen Regionen, Individuen, Zeitpunkten und MRT-Geräten erlauben. Diese Verfahren werden eingesetzt, um anatomische und physiologische Zusammenhänge zu erforschen und auch um pathologische Prozesse zu untersuchen, aber vor allem therapeutische Ansätze monitoren zu können.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über qMRT Methoden zur Myelinquantifizierung gegeben werden. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ermöglicht die Messung der Diffusionsbewegung und -richtung von Wassermolekülen im Gewebe. Die Diffusion ist jedoch nicht frei, da sie durch anatomische Strukturen wie beispielsweise Zellkörper oder Axone gehindert oder erleichtert wird. Mit Zunahme der axonalen und myelinalen Organisation nimmt die gerichtete Bewegung der Wassermoleküle [19] entlang der Nervenfasern zu, was sich physikalisch durch die fraktionelle Anisotropie („fractional anisotropy“, FA) beschreiben lässt. Die Restriktion der Wassermolekülbewegung durch Hindernisse (Myelin, Zellmembranen) lässt sich darüber hinaus durch den „scheinbaren“ Diffusionskoeffizienten (apparent diffusion

coefficient= ADC) berechnen. Sowohl FA als auch ADC sind also Ausdruck der axonalen und dendritischen Organisation und Reifung und wurde bereits in mehreren Studien als Biomarker für Myelinisierung eingesetzt [10,11,21,24,25].

Während ADC-Werte unproblematisch auch im klinischen Kontext gemessen werden können, erfordert die Erfassung von validen FA-Werten in der Regel langwierige MRT-Untersuchungen, die oftmals eine nur geringe Ortsauflösung aufweisen (im Millimeterbereich) und relativ stör-anfällig sein können [24]. Die DTI hat trotzdem einen sehr breiten Einsatz in der Grundlagen- und klinischen Forschung gefunden, sodass die Technik bereits ausgezeichnet validiert und erforscht ist.

In der Magnetisierungstransfer-Bildgebung (MTI) wird der Austausch von Magnetisierung von Wasserstoffprotonen mit Protonen von Makromolekülen, im Falle des Myelins mit Cholesterol, Cerebrosiden und Phospholipiden erfasst. Dabei kann das Magnetisierungstransferverhältnis (MTR) gemessen und zur Beurteilung der Myelinisierung herangezogen werden [26]. Weiterhin kann in der MTI die Protonendichte als Maß für die Kompaktierung des Myelins ermittelt werden [27]. Weitere Möglichkeiten zur Quantifizierung sind: die Messung der Protonendichte [27], die Myelin-Wasser-Fraktions-Messung (MWF) [28], Messung der Bildpixelintensität [29] sowie die Messung der T1- und T2-Relaxationszeiten [5,10,27,30].

1.2.2 T1-Mapping

Die T1-Relaxationszeit, d.h. die Dauer des Wiederaufbaus der Längsmagnetisierung nach Einstrahlung eines Radiofrequenzimpulses, kann in jedem einzelnen Voxel des Bildes berechnet werden. Diese Technik wird als T1-Mapping bezeichnet. Die T1-Zeit ist vor allem von der Gewebemenge, Gewebezusammensetzung und der Interaktion von freien Wassermolekülen mit Makromolekülen abhängig [5].

Im Falle der Myelinreifung und der damit verbundenen veränderten Interaktion durch Erhöhung des Cholesterol-, Glykolipid- und Protein-Anteils sowie der Reduktion der Wasserkonzentration in der Myelinscheide zeigt sich eine Abnahme der T1-Zeit mit zunehmendem Alter der Probanden [4].

T1-Mapping wurde bereits als sensitiver Marker für die Quantifizierung der Myelinisierung bei Frühgeborenen, altersgerechten Kindern und Erwachsenen bestätigt [5,8,11,17]. Herkömmliche T1-Mapping Methoden beruhen zumeist auf aufwendigeren Verfahren, bei der zunächst mehrere T1-gewichtete Sequenz aufgenommen werden müssen und anschließend zusätzliche

Berechnungen notwendig sind. Es entstehen dabei Nachteile, wie der größere zeitliche Aufwand, die höhere benötigte Rechenkapazität und der stärkere Einfluss des Partialvolumeneffekts bei niedrigerer Ortsauflösung [8,10,27,28,31]. Die aufgenommenen Sequenzen haben zudem kaum zusätzlichen diagnostischen Nutzen.

1.2.3 T1-Mapping mithilfe der MP2RAGE

Die MP2RAGE ist eine weiter entwickelte Version der in Forschung und Klinik weit verbreiteten Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE)-Sequenz. Diese wurde erstmals in den 90er Jahren als 3D T1-gewichtete Bildsequenz eingeführt und wird heute unter anderem in der Diagnostik sowie für Gewebesegmentierung und für die voxelbasierte Morphometrie eingesetzt [31,32]. Das Signal der MPRAGE basiert hauptsächlich auf der T1-Relaxationszeit, ist aber auch vom Protonendichte- und T2*-Kontrast geprägt. Des Weiteren führen vor allem in MRT Geräten mit einer Feldstärke ab 3 Tesla Inhomogenitäten des Radiofrequenzfeldes zu erheblichen Signalschwankungen im Bild, was von Nachteil für die voxelbasierte Morphometrie, aber auch für die Diagnostik sein kann.

Durch die Entwicklung der MP2RAGE-Sequenz konnte eine reine T1-gewichtete Sequenz erlangt werden. Sie kombiniert die Vorteile der MPRAGE, wie hohes Signal-Rausch-Verhältnis, gute Ortsauflösung (Voxelgröße $< 1 \text{ mm}^3$) und schnelle Erfassung ($< 8 \text{ min}$) mit der Unabhängigkeit von T2^{*}-, Protonendichte- und Radiofrequenzfeld-Inhomogenitätseffekten. Zudem bietet sie einen optimalen Kontrast zwischen WM, GM und Liquor [31–33].

Sowohl die MP2RAGE als auch die MPRAGE sind schnelle Gradientenechosequenzen, deren Kontrast durch einen vorangeschalteten 180°-Inversionspuls verbessert wird. Im Gegensatz zur MPRAGE werden bei MP2RAGE jedoch zwei Signaldatensätze gemessen, einer nach der Inversionszeit INV1, der andere nach der Inversionszeit INV2 (Abb. 5). Beide Bilddatensätze werden miteinander verrechnet, um die oben genannten Störfaktoren zu entfernen und das reine T1-Bild zu erlangen, aus dem dann unkompliziert eine T1-Map erzeugt werden kann. In dieser T1-Map können die präzisen T1-Zeiten Voxel für Voxel mit einer hohen Ortsauflösung abgelesen werden [31,32].

Das berechnete T1-Bild der MP2RAGE (im Folgenden UNI genannt) überzeugt nicht nur durch ihre hohe Signalhomogenität, sondern weist auch einen sehr guten GM-WM-Kontrast in hoher Ortsauflösung auf. Nachdem sie zunächst breite Anwendung in der Forschung gefunden hatte (Zitate 30, 32, 33), hält sie mittlerweile mehr und mehr Einzug in den klinischen Alltag, um z. B.

diskrete kortikale und juxtakortikale Signaländerungen bei der Multiplen Sklerose oder aufgehobene Markrindendifferenzierung bei fokalen kortikalen Dysplasien zu detektieren (31, 34).

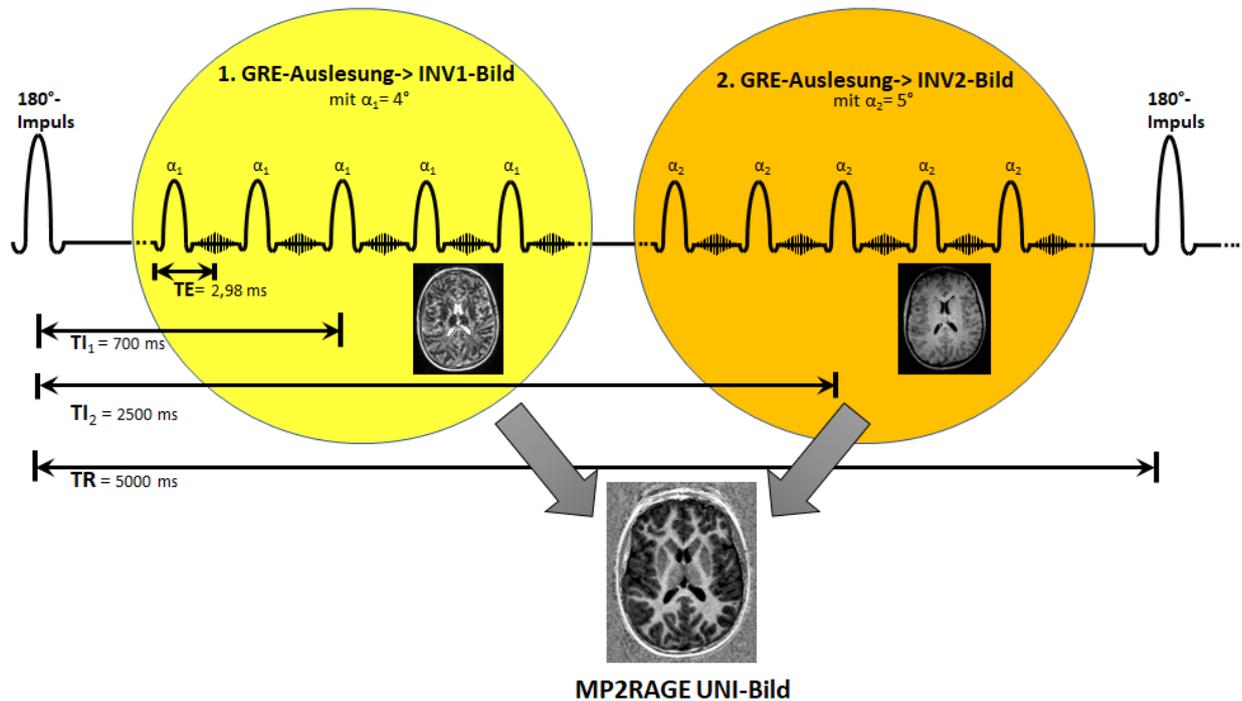


Abb. 5: Ablauf der MP2RAGE-Sequenz mit Parametern der durchgeführten Studie. α =Kippwinkel, TE= Echozeit, TI_1 =Inversionszeit 1, TI_2 =Inversionszeit 2, TR=Repetitionszeit.
Quelle: In Anlehnung an Marques et al. (2010)

Die beiden zugrundeliegenden Bilddatensätze INV1 und INV2 haben bisher in der Literatur keine Aufmerksamkeit gefunden. Obwohl es sich hierbei um unkorrigierte Bilder handelt, sind sie jedoch diagnostisch durchaus von hohem Wert. So erleichtert das INV1 Bild das Erkennen von Regionen mit veränderter T1-Zeit wie beispielsweise in Marklagergliosen, fokalen kortikalen Dysplasien oder, wie weiter unten beschrieben, in hypomyelinisierten Arealen.

1.3 Vorarbeiten und Arbeitshypothesen dieser Studie

In einer früheren Studie von 2018 konnte bei Probanden der Altersgruppe von ein bis zwanzig Jahren bereits an einem kleinen Patientenkollektiv eine gute altersabhängige Korrelation von T1-Zeiten zu ADC-Werten als Marker der Myelinisierung gezeigt werden [10].

Es wurden in dieser Kohorte insgesamt 42 Kinder untersucht, davon waren 14 Kinder unter sechs Jahren alt und nur insgesamt fünf Kinder unter 24 Lebensmonaten, sodass vor allem Probanden vertreten waren, deren Myelinisierung des Gehirns bereits wesentlich vorangeschritten

ist. In einer weiteren Studie von Schneider und Kollegen [11] wurden 39 Frühgeborene (geboren vor der 30. Schwangerschaftswoche) zu verschiedenen Zeitpunkten mithilfe von ADC, FA und T1-Mapping in der MP2RAGE untersucht. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verkürzung der T1-Zeit bei zunehmender Myelinisierung. Zudem bewies sich das T1-Mapping im Vergleich zu den anderen Methoden als besonders vorteilhaft, da es einen guten Kontrast zwischen verschiedenen untersuchten Regionen darstellte und einfach anzuwenden war [11].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die in der aktuellen Forschung noch unterrepräsentierte Altersgruppe von null bis zwei Jahren, bei der ein Großteil der Myelinisierung stattfindet, genauer zu untersuchen. Zudem sollten auch Ergebnisse der vorangehenden Studien verifiziert und validiert werden, weshalb auch Kinder bis sechs Jahre miteinbezogen wurden. Es sollte weiterhin eine öffentlich zugängliche Vergleichsdatenbank mit der Möglichkeit zur stetigen Fortschreibung und Ergänzung neuer Datensätze erstellt werden. Um den diagnostischen Wert des T1-Mappings zu evaluieren, wurden die Normaldaten mit denen von Kindern derselben Altersgruppe mit verschiedenen zerebralen Pathologien verglichen.

Es wurde die nachfolgenden Arbeitshypothesen aufgestellt und bearbeitet:

- Die MP2RAGE ermöglicht zuverlässige T1-Messungen in einer angemessenen Messzeit.
- Die T1-Werte ändern sich räumlich und zeitlich entsprechend der zunehmenden Myelinisierung.
- Zerebrale Pathologien, die mit morphologischen Veränderungen einhergehen, können zu abweichenden T1-Werten führen.
- T1-Mapping ein sensitiveres Verfahren im Gegensatz zur qualitativen Beurteilung, um Dys- und Hypomyelinisierungen zu detektieren.

2. Material & Methoden

2.1 Datensammlung & Patientenkollektiv

Die MP2RAGE Sequenz wurde im Juli 2017 erstmals als Standardbildsequenz für bestimmte klinische Fragestellungen in der pädiatrischen Neuroradiologie des Campus Virchow-Klinikum (CVK), Charité Universitätsmedizin Berlin, aufgenommen. Die Sequenz ist klinisch zugelassen und auf jedem 3 Tesla MRT Gerät der Firma Siemens (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) frei verfügbar. Für diese Studie wurden alle MRT-Untersuchungen mit MP2RAGE von Kindern, die von Juli 2017 bis April 2020 aufgezeichnet wurden, aus dem Bildarchi-

vierungs- und Kommunikationssystem PACS (MERLIN Diagnostic Workcenter, Phönix-PACS GmbH, Freiburg, Deutschland) identifiziert. Alle Untersuchungen wurden an demselben MRT Gerät mit denselben Untersuchungsparametern durchgeführt. Zum Schutz der Patientendaten wurden die Patientennamen mit einem Anonymisierungsschlüssel bei der Extraktion aus dem Bildarchivierungssystem PACS pseudonymisiert.

Die hier vorgelegte retrospektive Studie ist Teil einer Studie über Kinder mit Hirntumoren, für die Kontrolldaten benötigt werden, und wurde seitens des Ethikkomitees der Charité Berlin genehmigt (EA2/026/18) sowie im zentralen Studienregister der Charité-Universitätsmedizin Berlin registriert (ePA 300136). Auf eine Einwilligungserklärung für diese Studie konnte im Einklang mit geltenden Regelungen aufgrund der retrospektiven Auswertung verzichtet werden.

Um eine Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Studien [10,30] zu gewährleisten, in denen vor allem ältere Kinder untersucht wurden, aber auch um die Datenlücken bei Probanden der unter Zweijährigen zu füllen, wurden Patienten im Alter von bis zu sechs Jahren in die Untersuchung eingeschlossen. Es wurden in diesem Zeitraum 158 Patienten dieser Altersgruppe mit der MP2RAGE untersucht. Die Studienpopulation wurde durch eine Fachärztin für Neuroradiologie mit neun Jahren Berufserfahrung in allgemeiner Neuroradiologie und vier Jahren Berufserfahrung in pädiatrischer Neuroradiologie in zwei Subgruppen eingeteilt. Eine Gruppe mit 94 Patienten (60 Jungen, 34 Mädchen) zeigte keine Pathologien in der Beurteilung und wird im Folgenden als „MRT-negative“ Patienten bezeichnet.

Die Indikation für die MRT-Untersuchung dieser 94 Patienten wurde aufgrund des Verdachts auf Krampfanfälle, ersten Krampfanfall, Absencen, Ticstörungen, Affektkrämpfen, Verdacht auf vergrößerte subarachnoidale Räume, Hydrozephalus, Mundkiefergaumenspalten, Fehlbildungen des (Gesichts-)Schädels, Kopfschmerzen, Traumata, Verdacht auf akute Infektionen und Entwicklungsstörungen gestellt (Tab. 1). Bei der Auswahl wurde besonderes Augenmerk auf die Krankengeschichte und andere bildgebende und nicht-bildgebende Befunde gelegt, um eine zerebrale „low-risk“ Gruppe für Myelinisierungsstörung zu erhalten.

Eine Untersuchung von gänzlich gesunden Kindern ist aus ethischen Gründen nur schwer realisierbar, da der Aufenthalt im MRT-Gerät eine Belastung für die Probanden bedeuten kann und darüber hinaus bei Kindern unter sechs Jahren eine Durchführung des MRTs oftmals eine Sedierung oder Allgemeinanästhesie zur Durchführung der Untersuchung notwendig ist. Die MRT-Untersuchung lässt sich somit nur durch eine klinisch-rechtfertigende Indikation für eine

Bildgebung legitimieren, da andernfalls der allgemeine Erkenntnisgewinn hinter dem individuellen Risiko einer Anästhesie zurückgestellt werden muss.

Tab. 1: Indikationen zur MRT-Untersuchung der 94 MRT-negativen Probanden.
Quelle: Von Kühne et al. (2021), Tab.1

Indikation	Anzahl der Patienten
Verdacht auf Krampfanfall oder ersten Krampfanfall, Absencen, Ticstörungen	62
Kopfschmerzen	10
Verdacht auf internen oder externen Hydrozephalus	6
Entwicklungsverzögerung	6
(Gesichts-)Schädelfehlbildungen	4
Verdacht auf akute Infektion	2
Affektkrämpfe	2
Trauma	1
Mund-Kiefer-Gaumen-Spalte	1
Summe	94

Zur MRT-positiven Gruppe wurden Patienten mit verschiedensten Veränderungen des Gehirns, wie auch nur geringfügigen Signaländerungen, in der MP2RAGE oder anderen erstellten Sequenzen zusammengefasst. Zu den bei den Patienten beschriebenen Auffälligkeiten zählten fokale kortikale Dysplasien der Typen IIa und IIb, Heterotopien, Polymikrogyrien, Pachygyrien, tuberös-skerotische Veränderungen, periventrikuläre Gliosen, Atrophien des Gehirns, Hypoplasien des Corpus callosums, Mikroblutungen und periventrikuläre Kalzifikationen sowie Enzephalitiden verschiedener Genese, wobei die Kinder teilweise auch von mehreren Veränderungen betroffen waren (Tab. 2). Es wurden insgesamt 36 Patienten (24 Jungen, 12 Mädchen) eingeschlossen, die im Folgenden als „pathologisch“ bezeichneten wurden.

Aus der Studie mussten 28 MP2RAGE Serien ausgeschlossen werden, da bei diesen die Auswertung von mehr als einer der auszuwertenden Strukturen nicht möglich war. Gründe dafür lagen in ungenügender Bildqualität, Bewegungs- und Fremdmaterial-Artefakten, unterbrochenen Untersuchungen oder Patienten mit weitreichenden Verlusten der Hirnsubstanz, beispielsweise aufgrund von massiven Hydrozephalien.

Tab. 2: Häufigkeit der verschiedenen Pathologien der 36 pathologischen Probanden. Die Patienten können auch mehrere Veränderungen aufweisen.

Quelle: Von Kühne et al. (2021). Tab.1

Pathologien nach visueller Beurteilung	Anzahl der Patienten
Atrophien	12
Heterotopien	7
Periventrikuläre Gliose	6
Mikroblutungen und periventrikuläre Kalzifikationen	5
Hypoplasie des Corpus callosum	4
Hypo- and Dysmyelinisierung (1x 18q-Deletionssyndrom, 1x M.Pelizaesus-Merzbacher)	3
Pachygyrie	3
Tuberöse Sklerose	2
Fokale kortikale Dysplasie Typ IIa und IIb	3
Polymikrogyrie	2
Enzephalitis	2

2.2 MRT-Daten

2.2.1 MRT-Untersuchungsparameter

Die MRT-Untersuchungen wurden mit einem 3T MRT-Gerät (Siemens Magnetom Skyra, Erlangen, Deutschland) mit 64 Spulenelementen oder bei Säuglingen unter zwei Monaten mit einer 8-Kanal Kopfspule in der Kinderklinik des CVKs durchgeführt. Die Kinder erhielten während der Untersuchung einen Gehörschutz.

Die MP2RAGE wurde mit folgenden Parametern durchgeführt: Sagittale Messung, Voxelgröße = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$; field of view = 256 mm^2 ; TR = 5000 ms; TE 2,98 ms; TI1 = 700 ms; TI2 = 2500 ms; Flipwinkel₁ = 4 Grad; Flipwinkel₂ = 5 Grad; 7,1 ms echo spacing; 176 Schnitte, GRAPPA Akzelerationsfaktor 3.

Die MP2RAGE dauerte je 5 Minuten und 47 Sekunden und somit kaum länger als die häufig standardmäßig durchgeführte MPRAGE, die in der Kinderklinik des CVKs 5 Minuten 21 Sekunden beansprucht. Des Weiteren enthielten die MRT-Protokolle, je nach Indikation, alle oder einige der folgenden Sequenzen: sagittale MPRAGE (Voxelgröße von $0,9 \times 0,9 \times 0,9 \text{ mm}^3$), axiale 2D T2 turbo spin echo (TSE)-Sequenz (Voxelgröße von $0,4 \times 0,4 \times 3 \text{ mm}^3$), 2D oder 3D FLAIR-

Sequenz, T2*-Sequenz sowie diffusionsgewichtete Sequenzen. Eine Kontrastmittelgabe erfolgte dabei nicht.

Zur Durchführung der Magnetresonanztomografie erfolgte zumeist eine Sedierung mit Chloralhydrat (Dosierung 50 bis 100 mg/kg oral) bei Kindern bis maximal vier Jahren. Eine balancierte Allgemeinanästhesie mit kombinierter Gabe von Propofol intravenös und Isofluran inhalativ in Standarddosen kam bei älteren Kindern oder bei nicht ausreichender Sedierung zur Anwendung.

2.2.2 MRT-Datenanalyse

Es erfolgte die Konvertierung der MRT-Bilder in das nifti-Format und das Erstellen von T1-Maps mithilfe des Programms MatLab Version 9.5 (Mathworks, Natick, MA, USA) nach dem Skript von Jose P. Marques (<https://github.com/JosePMarques/MP2RAGE-related-scripts>) (abgerufen 10.03.2021, 18:00 Uhr) [31]. Diese beiden Schritte nahmen jeweils nur wenige Sekunden in Anspruch.

2.2.3 Messung der T1-Zeiten in verschiedenen Hirnregionen

Die Bearbeitung der T1-Maps erfolgte im Bildbearbeitungsprogramm ITK-SNAP (GNU General Public License) (12). Folgende WM und GM Regionen („regions of interest“, ROIs) wurden händisch mit dem Pinseltool definiert: Crus posterior (PLIC) und anterior (ALIC) der Capsula interna, zentrale WM mediokaudal vom Handknäuel /Gyrus praecentralis (CWM), frontales Marklager (FWM), das Genu (ACC) und Splenium (PCC) corporis callosi, posteriore Pons (PP), Putamen (PN), Nucleus caudatus (CN), lateraler Thalamus/ Pulvinar (TH) (Abb. 6). Bei paarigen Strukturen erfolgte die Auswertung jeweils beidseits. Es wurden die durchschnittlichen T1-Werte mit Standardabweichung in jeder ROI erfasst, wobei darauf geachtet wurde, die Anzahl der Voxel für die einzelnen Regionen möglichst konstant zu halten. Teilweise war aufgrund der noch sehr schwach ausgebildeten Strukturen oder Pathologien nur die Auswertung in geringfügig kleineren Volumina möglich.

Bei der ROI Wahl wurden repräsentative und einfach auffindbare WM- und GM-Regionen ausgewählt, die auch in vergleichbaren Studien [10,11] bereits analysiert worden sind.

Zur Untersuchung der Intrarater- und Interrater-Reliabilität wurden die ROIs der linken Hemisphäre stichprobenartig bei 30 der MRT-negativen Patienten mit einem mittleren Alter entsprechend der MRT-negativen Kinder erneut untersucht. Für die Interrater-Reliabilität wurden die MRTs von einer zertifizierten Neuroradiologin ausgewertet.

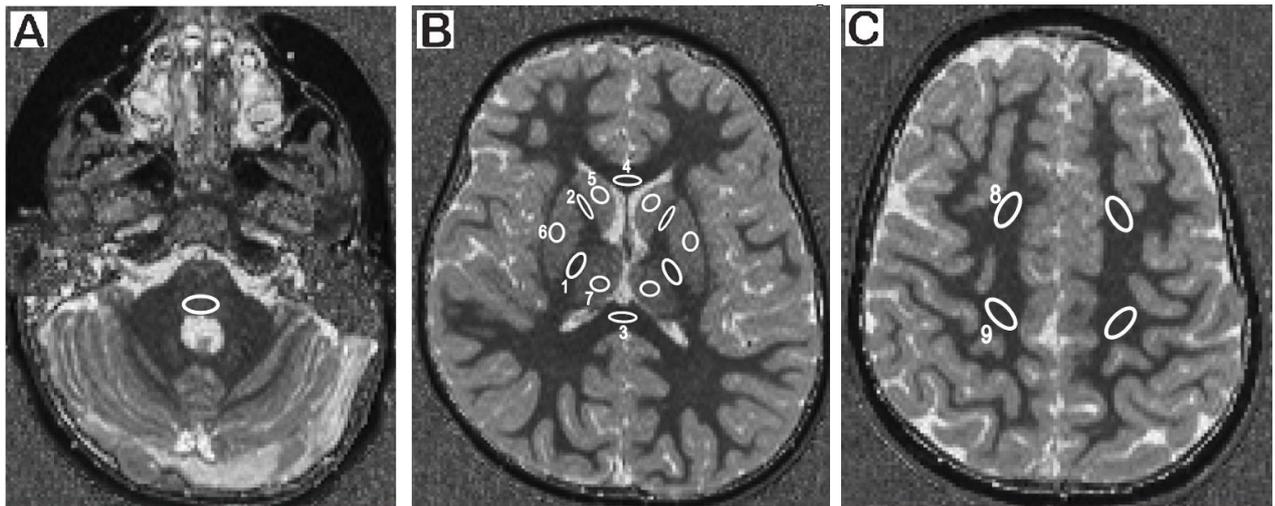


Abb. 6: Untersuchte ROIs. Die T1-Werte wurden in folgenden Regionen (ROIs) in der Studie gemessen:
A dorsale Pons;
B Crus posterior der Capsula interna (1), das Crus anterior der Capsula interna (2), Splenium (3) und Genu corporis callosi (4), Nucleus caudatus (5), Putamen (6), Thalamus (7);
C frontale weiße Substanz (8), corticospinale Bahnen im Centrum semiovale (9).
 Quelle: Von Kühne et al. (2021). Fig. 1

2.3 Qualitative Auswertung

Neben der quantitativen Untersuchung erfolgte eine qualitative Beurteilung des Grads der Myelinisierung in der MP2RAGE, der MPRAGE und einer T2-gewichteten Sequenz durch die oben genannte Neuroradiologin. Ebenso wurde die Myelinisierung in den bei der Aufnahme der MP2RAGE generierten INV1 und INV2 eingeschätzt. Hierbei wurde besonders auf den Kontrast zwischen myelinisierter und unmyelinisierter WM und GM geachtet. Dabei wurden die Patientenbilder mit den durch Metaanalysen [3,6,21] definierten Altersgrenzen für das Auftreten des ersten myelintypischen Signals und Erreichen eines homogenen Signals in den T1- und T2-gewichteten Aufnahmen verglichen. Zu den in Abb.7 gezeigten Zeitpunkten mussten die ROIs bei normaler Myelinisierung in der T1w/T2w erstmals myelinisiert bzw. die Myelinisierung abgeschlossen sein. Es erfolgte der Vergleich der Kontraständerung mit dem UNI-Bild, der INV1 und der INV2 der MP2RAGE.

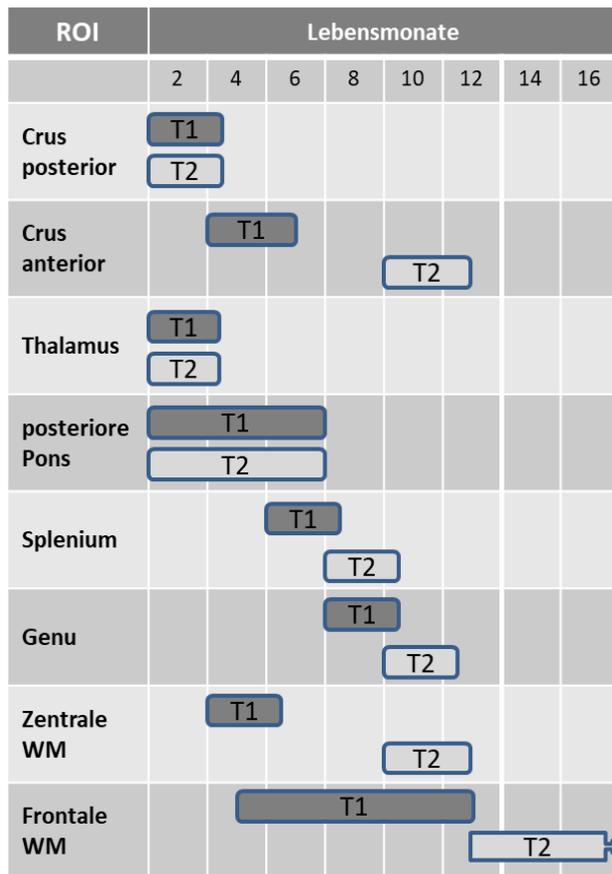


Abb. 7: Myelin-Kontraständerung in der MRT. Definierte Zeitpunkte bei normaler Myelinisierung für erstmalige Signaländerung und Erreichen eines homogenen Signals der verschiedenen ROIs für T1- und T2- gewichteten Aufnahmen. Quelle: In Anlehnung an Staudt et al. (2000)

2.4 Statistische Auswertung

Bei der Analyse wurden die T1-Zeiten in T1-Relaxation $R1$ umgerechnet. Die T1-Relaxation bezeichnet die Wiederherstellung des niedrigeren Energiezustandes der Protonen nach Einwirkung des Radiofrequenzpulses, also das Zurückkippen zur longitudinalen Magnetisierung, die parallel mit dem Hauptmagnetfeld verläuft. T1 ist dabei die Zeit, die benötigt wird, bis ca. 63% der longitudinalen Relaxation erlangt ist, wobei $R1=1/T1$ (in s^{-1}) ist. Unter Verwendung des Datenanalyseprogramms „Igor Pro“ (WaveMetrics, Lake Oswego, OR 97035, USA) wurde $R1=1/T1$ in s^{-1} in den verschiedenen ROIs als Funktion des Alters aufgetragen.

Als Näherungsgleichungen wurden Exponentialfunktionen und ein zeitunabhängiger Offset nach der folgenden Formel an die Daten angepasst:

$$R1 = R1_{\infty} + Ae^{-\frac{t}{\tau}}$$

Dabei ist A eine negative Konstante, t das Alter und τ die Myelinisierungsrate.

In dieser Beschreibung ist $R1_{\infty}$ der R1-Wert in einem unendlichen, fiktiven Alter (R nähert sich mit steigendem Alter asymptotisch diesem Wert an). $R1_{\infty} + A$ entspricht dem R1-Wert bei der Geburt. Das Kurvenfitting erfolgte durch die Methode der kleinsten Abstandsquadrate, bei der ein Graph durch die Optimierung des kleinsten quadratischen Abstands der Datenpunkte zur Kurve unter Berücksichtigung der individuellen Messunsicherheiten der Werte erhalten wird. Der aus dieser Auswertung resultierende Schlüsselparameter ist die Zeitkonstante τ mit ihrer Messunsicherheit.

Die Berechnung wurde für das vorliegende Datenmaterial aller Patienten durchgeführt, und es wurden Subanalysen für männliche und weibliche Patienten getrennt durchgeführt. Die $R1(t)$ - Werte für Kinder mit Pathologien wurde zusammen mit den Daten für die MRT-negativen Kinder eingezeichnet.

Zur Beurteilung der Interrater- und Intrarater-Reliabilität wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) unter Verwendung von R berechnet (R: A language and environment for statistical computing. Version 3.4.1. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Der ICC nimmt Werte von 0 =keine Übereinstimmung bis 1 =perfekte Übereinstimmung an. Es wurde zur Darstellung ein Bland-Altman-Diagramm in R erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die Untersuchung wurden 94 MRT-negative Kinder, darunter 60 Jungen und 34 Mädchen, sowie 36 Kinder mit verschiedensten Pathologien, darunter 24 Jungen und 12 Mädchen (vgl. Tab. 2), einbezogen. Fünf MRT-negative und vier Kinder mit Pathologien in der MRT sind ehemalige Frühgeborene. Ihr Alter wurde anhand des errechneten Geburtstermins korrigiert.

Das Durchschnittsalter der Gruppe der MRT-Negativen betrug 2,9 Jahre ($SD \pm 1,7$ Jahre; Spannweite 3 Monate – 6 Jahre; 38 Probanden ≤ 2 Jahre + 2 Tage). Das Durchschnittsalter der pathologischen Gruppe betrug 3,3 Jahre ($SD \pm 1,8$ Jahre; Spannweite 3,5 Monate – 6 Jahre; 11 ≤ 2 Jahre + 2 Wochen). 37,7 % (insgesamt 49) aller eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung unter zwei Jahre alt. Das Durchschnittsalter der für die Interrater- und Intrarater-Reliabilität verwendeten Untergruppe betrug 2,9 Jahre ($SD \pm 1,8$ Jahre; Spannweite 4 Monate – 6 Jahre; 13 ≤ 2 Jahre + 5 Wochen).

3.2 R1 Messungen in weißer und grauer Substanz

Die ROIs konnten bei allen MRT-negativen Probanden problemlos in den zu messenden Strukturen platziert werden. Bei den Patienten mit Pathologien mussten die Größen der ROIs teilweise aufgrund vorliegender Atrophie leicht angepasst werden. Bei zwei Patienten mit Hypoplasie des Corpus callosum konnten keine ROIs in PCC und ACC definiert werden, da die zu messende Hirnstruktur schlecht definierbar war. Die durchschnittliche Anzahl von Voxeln für ROIs für beide Gruppen betrug minimal 13,94 ($\pm 2,04$) Voxel im ALIC und maximal 65,16 ($\pm 1,99$) Voxel im PCC (Tab. 3).

Tab. 3: Durchschnittliche Voxelanzahl mit SD in den gemessenen ROIs der MRT-negativen sowie der pathologischen Gruppe, bei paarigen Strukturen jeweils für die linke und die rechte Seite angegeben.
Quelle: Von Kühne et al. (2021). Tab. A

Region of Interest (ROI)	Mittlere Voxelanzahl (\pm SD) der MRT-negativen Gruppe		Mittlere Voxelanzahl (\pm SD) der pathologischen Gruppe	
	rechts	links	rechts	links
Crus posterior der Capsula interna (PLIC)	38 (0)	38 (0)	33,14 (7,42)	33,14 (7,42)
Crus anterior der Capsula interna (ALIC)	15,99 (0,24)	15,98 (0,15)	13,97 (2,10)	13,94 (2,04)
zentrale weiße Substanz (CWM)	44 (0)	44,12 (0,87)	41 (7,92)	40,97 (7,99)
frontale weiße Substanz (FWM)	44 (0)	44 (0)	44 (0)	44 (0)
Genu corporis callosi (ACC)	58,6 (1,88)		49,82 (14,37)	
Splenium corporis callosi (PCC)	65,16 (1,99)		53,18 (17,07)	
Posteriore Pons (PP)	24,01 (0,11)		23,56 (1,58)	
Putamen (PN)	21 (0)	21 (0)	21 (0)	21 (0)
Nucleus caudatus (CN)	50 (0)	50 (0)	50 (0)	50 (0)
Thalamus (TH)	44 (0)	44 (0)	44 (0)	44 (0)

In Abb.8 sind die R1-Werte in den jeweiligen Regionen als Funktion des Alters dargestellt. Die dunkelblauen Datenpunkte repräsentieren die Werte der MRT-negativen Kinder, die Hellblauen die Werte der pathologischen Kinder mit ihrer jeweiligen Messunsicherheit. Die dickere schwarze Linie zeigt die gefittete Exponentialfunktion. Die Myelinisierungsrate $\tau \pm$ Messunsicherheit ist für jede Region ist den jeweiligen Kacheln angegeben. Dabei zeigt ein niedriges τ Regionen mit schnellem Fortschritt der Myelinisierung; ein hohes τ entspricht einer langsamen Reifung.

Am schnellsten (niedrigster τ -Wert) verläuft die Myelinisierung im Corpus Callosum, am langsamsten (höchster τ -Wert) im Putamen. Des Weiteren verhält sich in der vorliegenden Studie die Myelinisierung in absteigender Geschwindigkeit (zunehmendem τ -Wert) wie folgt: ALIC rt, PP, ALIC lt, PLIC, FWM, CWM, TH, CN, PN.

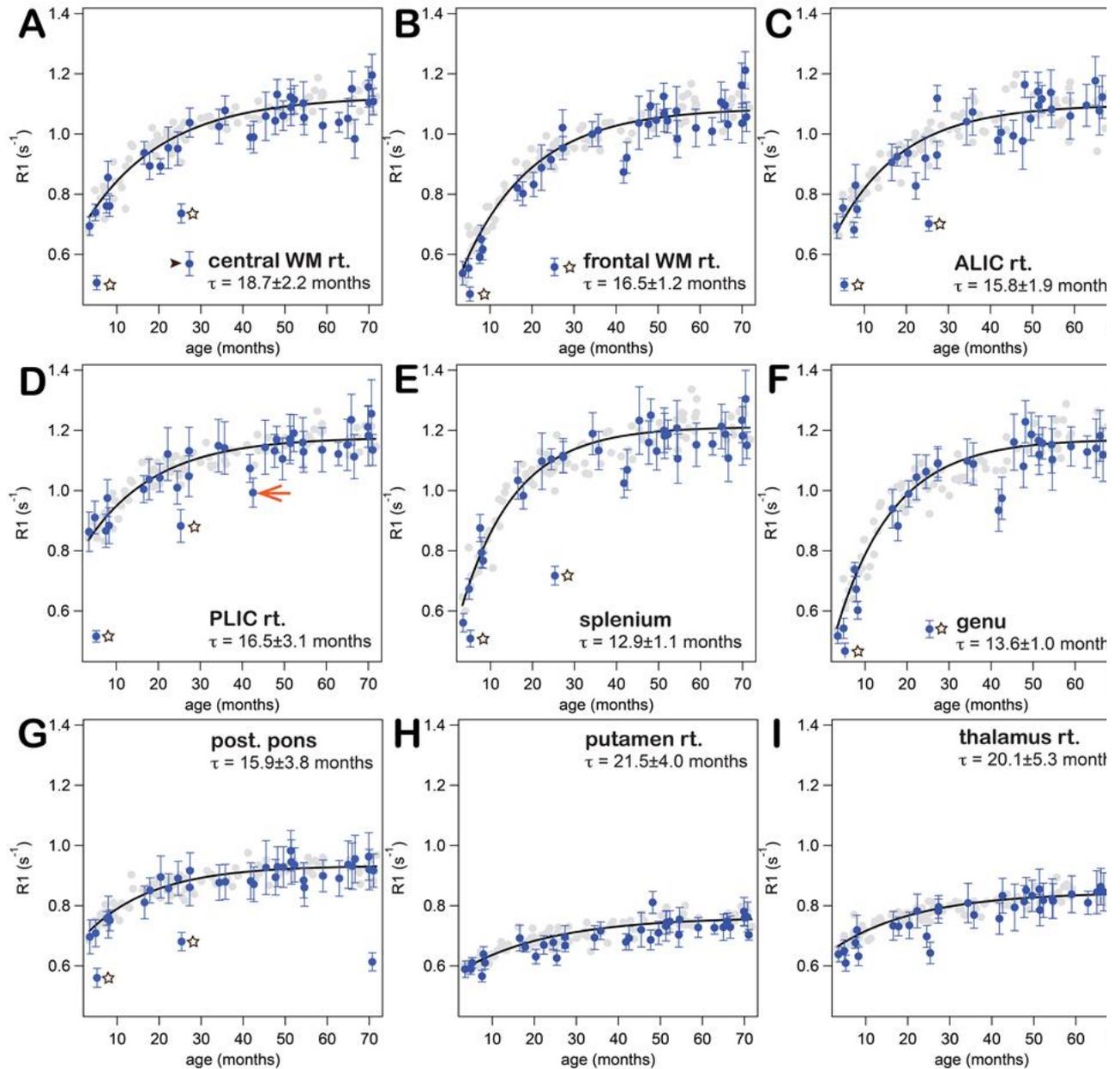


Abb. 8: R1-Sättigungsfunktionen.

Mittlere R1-Werte mit jeweiliger Standardabweichung in den verschiedenen Regionen. Dunkelblaue Datenpunkte= MRT-negative Kinder, hellblaue Datenpunkte= pathologische Kinder. Die gefittete Exponentialfunktion (Zeitkonstante τ) ist als schwarze Linien eingezeichnet. Jede Kachel (A-I) steht für eine Region. Bei bihemisphärischen Regionen ist jeweils nur die rechte Seite abgebildet. Sterne: Patient (5,3 Monate) mit 18q-Deletionssyndrom und Patient (25,7 Monate) mit Morbus Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit. schwarze Pfeilspitze: Patient (27,6 Monate) mit Dysmyelinisierung nach kongenitaler Cytomegalievirusinfektion.

orangener Pfeil: Patient (43 Monate) mit erniedrigten R1-Werten, was in den konventionellen Sequenzen nicht erkennbar ist. (siehe auch Abb. 11).

Quelle: Von Kühne et al. (2021). Fig. 3

Die R1-Normalwerte mit Standardabweichung zum Zeitpunkt der Geburt, im Alter von 12 und 24 Monaten berechnet aus den Daten der MRT-negativen Kinder für die jeweiligen Regionen sind in Tab. 4 angegeben.

Tab. 4: R1-Normalwerte mit Standardabweichung berechnet aus Abb. 8 zum Zeitpunkt der Geburt, im Alter von 12 und 24 Monaten in den verschiedenen ROIs bei paarigen Strukturen jeweils für die linke und rechte Seite angegeben. SD in allen Regionen $<0,01 \text{ s}^{-1}$
Quelle: Von Kühne et al. (2021). Tab. 2

Region of Interest (ROI)	R1 in s^{-1} zur Geburt		R1 in s^{-1} mit 12 LM		R1 in s^{-1} mit 24 LM	
	Rechts	links	rechts	links	rechts	links
Crus posterior der Capsula interna (PLIC)	0,76	0,74	0,97	0,97	1,08	1,08
Crus anterior der Capsula interna (ALIC)	0,57	0,58	0,85	0,86	0,98	0,99
zentrale weiße Substanz (CWM)	0,64	0,63	0,87	0,87	0,99	0,99
frontale weiße Substanz (FWM)	0,43	0,43	0,77	0,76	0,93	0,93
Genu corporis callosi (ACC)	0,37		0,84		1,03	
Splenium corporis callosi (PCC)	0,44		0,91		1,09	
posteriore Pons (PP)	0,66		0,81		0,87	
Thalamus (TH)	0,63	0,64	0,73	0,73	0,78	0,78
Putamen (PN)	9,56	0,57	0,65	0,65	0,70	0,69
Nucleus caudatus (CN)	0,56	0,57	0,63	0,63	0,66	0,66

Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Myelinisierung am weitesten im PLIC (hoher R1-Wert), in der posterioren Pons (PP) und in der zentralen weißen Substanz (CWM) fortgeschritten. Der R1-Anstieg verläuft am schnellsten in ACC, PCC und FWM und besonders langsam in PP sowie in der tiefen, grauen Substanz (PN, CN, TH). Der R1-Wert überschreitet $1,0 \text{ s}^{-1}$ in allen weißen Substanzregionen mit Ausnahme der posterioren Pons (PP), während in allen grauen Substanzregionen der R1-Wert $< 0,8 \text{ s}^{-1}$ bleibt.

Die Auswertung der τ -Werte erfolgte auch nach Geschlechtern getrennt. Dabei stimmten die τ -Werte der weiblichen und männlichen Probanden innerhalb einer Region mit ihren jeweiligen Messunsicherheiten weitestgehend überein, mit Ausnahme vom Corpus callosum und rechter ALIC. Hier überlappten die Messunsicherheiten nur knapp nicht, was nahelegt, dass die Unterschiede nicht relevant sind (Abb. 9).

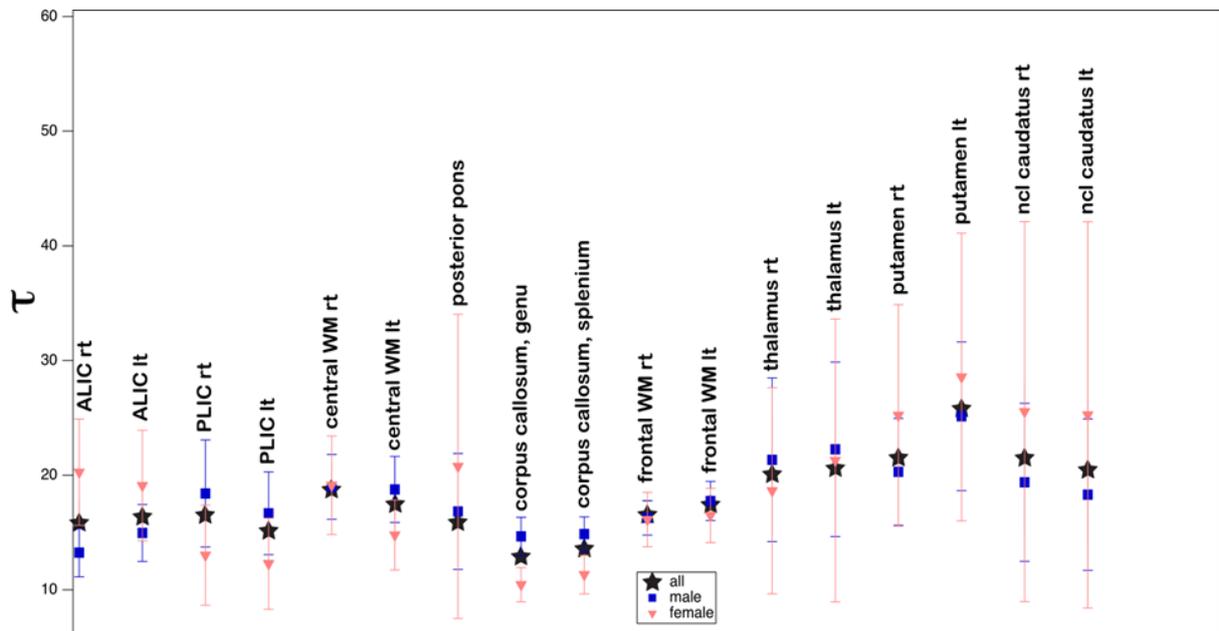


Abb. 9: τ -Wert in Abhängigkeit des Geschlechts. τ -Werte von männlichen (blau) und weiblichen (rot) Probanden mit Messunsicherheiten für die verschiedenen ROIs. Schwarze Sterne: mittlerer τ -Wert beider Geschlechter; nur Unsicherheiten für Frauen und Männer)
Quelle: eigene Abbildung

Die Interrater-Reliabilität war mit einem durchschnittlichen ICC von 0,992 ($SD \pm 0,01$; min. für PP: 0,946 und max. für FWM: 0,99) sehr gut. Das Bland-Altman-Diagramm (Abb. 10) zeigt die gute Übereinstimmung.

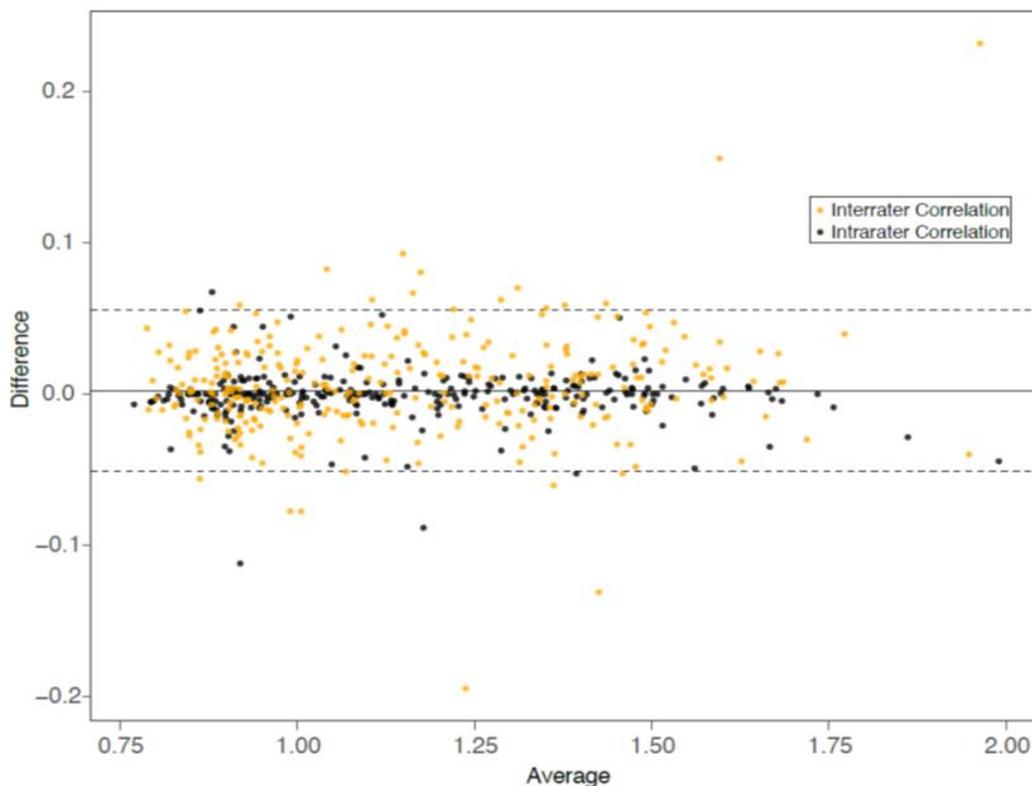


Abb. 10: Bland-Altman-Diagramm. Übereinstimmung für alle Regionen bei 30 MRT-negativen Probanden für die Inter- (schwarze Punkte) und Intrarater- (orange Punkte) Korrelation (für bilaterale Regionen wurde nur die linke Seite gemessen)
Quelle: Von Kühne et al. (2021). Fig. 2

Der weit überwiegende Anteil der R1-Werte der Kinder mit diversen Pathologien stimmt mit den Messwerten der MRT-negativen Probanden überein oder fallen innerhalb der Messunsicherheiten. Das bedeutet, dass sie eine altersgerechte Myelinisierung und keine messbare Veränderung der weißen Substanz zeigen.

Zwei Patienten mit besonders niedrigen R1-Werten sind in Abb. 8 mit einem * markiert. Beide sind stark hypomyelinisiert. Bei dem 5,3 Monate alten Patient wurde die Diagnose eines 18q-Deletionssyndroms gestellt, der 25,7 Monate alte Patient ist am Morbus Pelizaeus-Merzbacher erkrankt. Der mit der schwarzen Pfeilspitze markierte 27,6 Monate alte Patient zeigt eine Dysmyelinisierung besonders in der zentralen WM nach kongenitaler Cytomegalievirusinfektion und daraus resultierend niedrigen R1-Werten. Ein Patient im Alter von 71,7 Monaten (nicht in der Abbildung markiert) zeigte in der PP Signalanomalien, resultierend aus einer stattgehabten Rhombenzephalitis.

Während diese Pathologien in herkömmlichen MRT-Sequenzen normalerweise offensichtlich sind, können subtile R1-Veränderungen aufgrund von Dys- oder Hypomyelinisierung vor allem für den weniger routinierten Betrachter schwieriger zu erkennen sein. Im Falle des mit dem orangenen Pfeil markierten, 42,5 Monaten alten Patienten mit Atrophie des Gehirns und einer Epilepsie sind R1-Werte in PLIC, FWM und ACC leicht erniedrigt, was in den konventionellen Sequenzen nicht erkennbar war. Dies ist in Abb. 11 dargestellt, wo $TI_1=INV1$, MP2RAGE, MPRAGE und T2-TSE mit einem fast gleichaltrigen Probanden im Alter von 43 Monaten verglichen werden.

Die R1-Werte in der PLIC, unterscheiden sich stark zwischen dem 42,5 Monate alten Patienten (rechts: $1,01 \pm 0,05 \text{ s}^{-1}$, links: $1,01 \pm 0,06 \text{ s}^{-1}$) und der MRT-negativen 43 Monate alten Person (rechts: $0,92 \pm 0,03 \text{ s}^{-1}$, links: $0,94 \pm 0,03 \text{ s}^{-1}$), obwohl der Unterschied in den herkömmlichen Sequenzen nicht sichtbar ist.

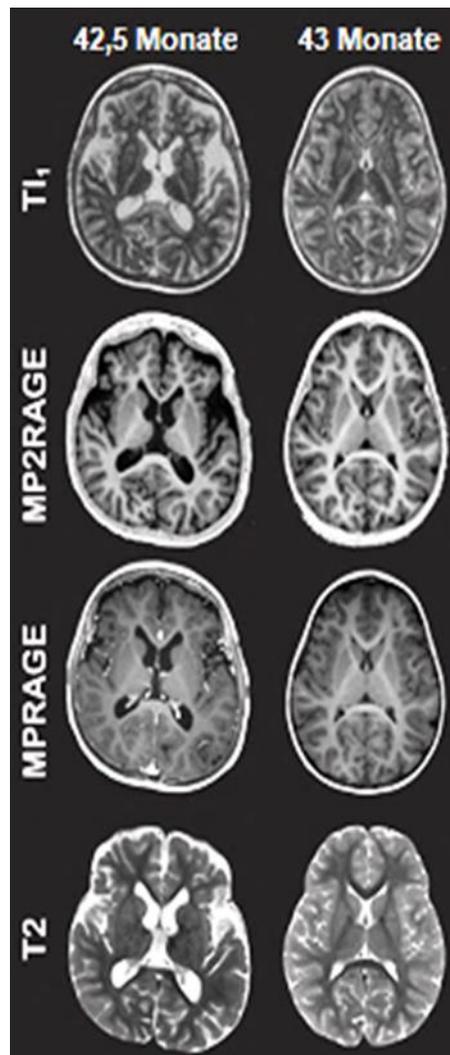


Abb. 10: Bildvergleich des pathologischen Patienten im Alter von 42,5 Monaten mit auffälligen R1-Werten in PLIC, FWM und ACC , mit einem MRT-negativen 43 Monate alten Patienten in der $T1$ = INV1, MP2RAGE, MPRAGE und T2-TSE-Sequenz.

Es sind keine bildmorphologischen Unterschiede zwischen den Patienten in der Signalintensität sichtbar.
Quelle: In Anlehnung an Kühne et al. (2021). Fig. 4

3.3 Qualitative Auswertung

Die Signaländerungen bei allen MRT-negativen Kindern folgen in allen konventionellen Sequenzen und Hirnregionen dem erwarteten Zeit- und Verteilungsmuster (siehe Kapitel 2.3). In der pathologischen Gruppe fielen vier Patienten mit unerwartetem Myelinisierungsmuster auf. Die bereits oben beschriebenen Patienten mit 18q-Deletionssyndrom (5,3 Monate) (siehe Abb. 12) und Morbus Pelizaeus-Merzbacher (25,7 Monate) zeigten keine myelintypischen Signalveränderungen in der T1- und T2-gewichteten Aufnahme. Der 5,3 Monate alte Patient hätte erste Veränderung der Intensität in im Crus posterior, Thalamus, Pons in der T1w und im Thalamus in der T2w zeigen müssen.

Der 25,7 Monate alte Patient hätte im Crus posterior und anterior der Capsula interna, im Thalamus, im Pons und Corpus callosum in der T1w und T2w eine myelintypisches Signal erreichen müssen.

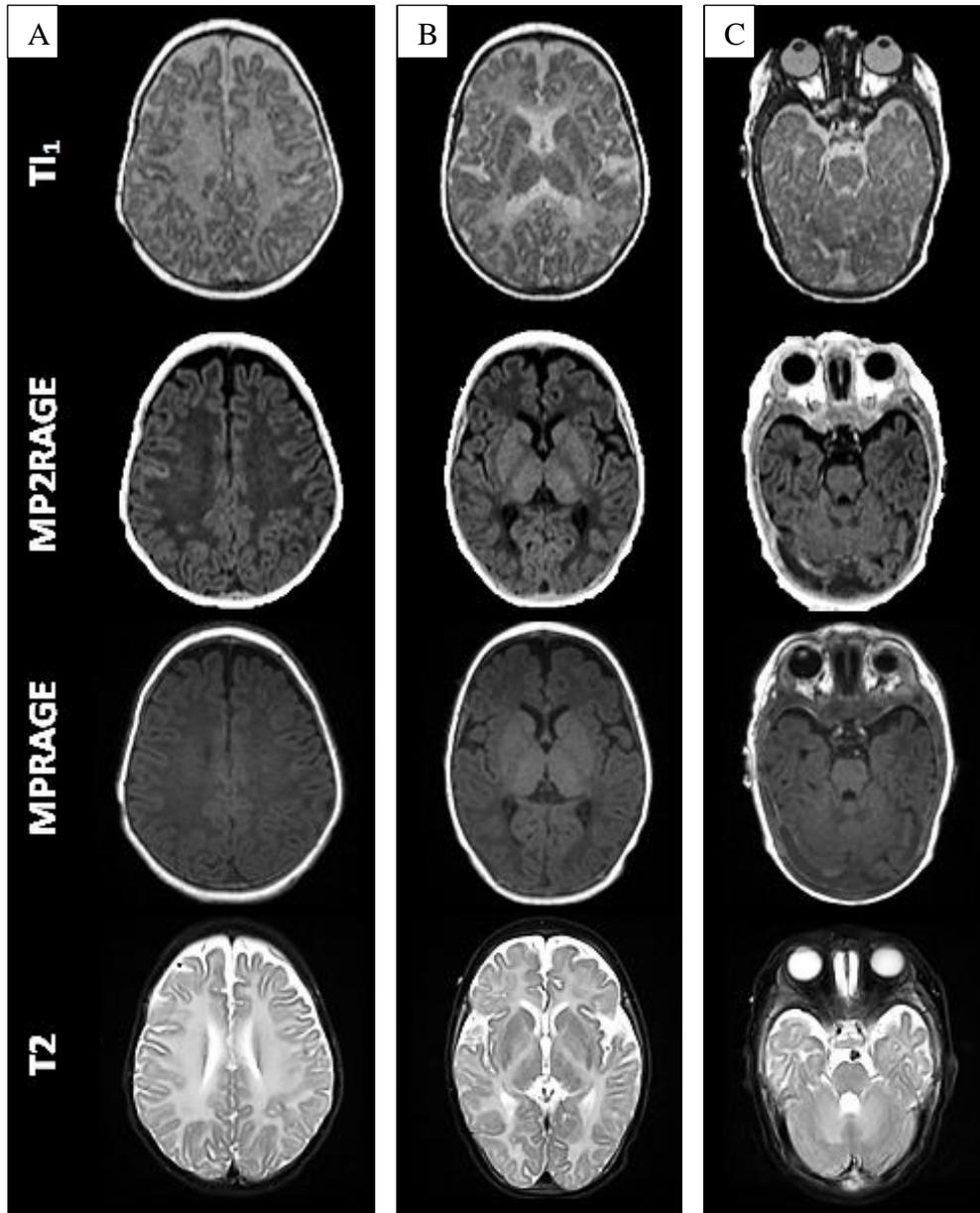


Abb. 12: MRT eines pathologischen Patienten. Axiale MRT-Bilder des 5,3 Monate alten Patienten mit 18q Deletionssyndrom Sequenz: T1_w=INV1, MP2RAGE; MPRAGE und T2; Darstellung A Subkortikal , B auf Höhe der Basalganglien, C auf Höhe der Pedunculi cerebellaris superiores
Quelle: eigene Abbildung

Der 27,6 Monate alte Patient zeigt eine Dysmyelinisierung im posterioren Centrum semiovale in allen Sequenzen.

Der 71,7 Monate alte Patient zeigte Signalanomalien im posterioren Pons, obwohl dieser bereits mit sechs Monaten ein homogenes Signal in der T1w und T2w hätte aufweisen müssen.

Auch in der MP2RAGE zeigt sich die Myelinisierung den vorbeschriebenen zeitlichen und räumlichen Abläufen folgend. In der MP2RAGE und besonders in der INV1-Aufnahme ließ sich im Vergleich zur MPRAGE und der T2 TSE ein deutlich besserer Kontrast zwischen der myelinisierten weißen Substanz und grauer Substanz bzw. Kortex erkennen. Hier wird deutlich, dass insbesondere das INV1-Bild das Erkennen von früher Myelinisierung (<12 Monate) im Vergleich zu herkömmlichen Sequenzen (MPRAGE, T2w) erheblich erleichtert.

Die weiße Substanz ist während der frühen Myelinisierung in der INV1 hypointens zur grauen Substanz. Die Intensität nimmt im Laufe der Zeit zu, um im Alter von einem Jahr fast isointens im Vergleich zum Kortex zu werden. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Signalumkehr, was sehr gut in Abb. 14 im PLIC beim Vergleich des vier Monate und des 30 Monate alten Patienten sichtbar wird. Dass diese späteren Myelinisierungsschritte, nämlich bis zum Alter von sechs Jahren, zur Darstellung kommen, steht in Kontrast zu der Darstellung der MPRAGE oder T2w, wo diese verborgen bleiben. Die INV2-Bilder scheinen keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn zu liefern.

Beispiele der MRT-negativen Kindern im Alter von 4, 6, 8, 12, 30, 50 und 72 Monaten für verschiedene Regionen sind Abb. 13, Abb. 14 sowie Abb. 15 dargestellt.

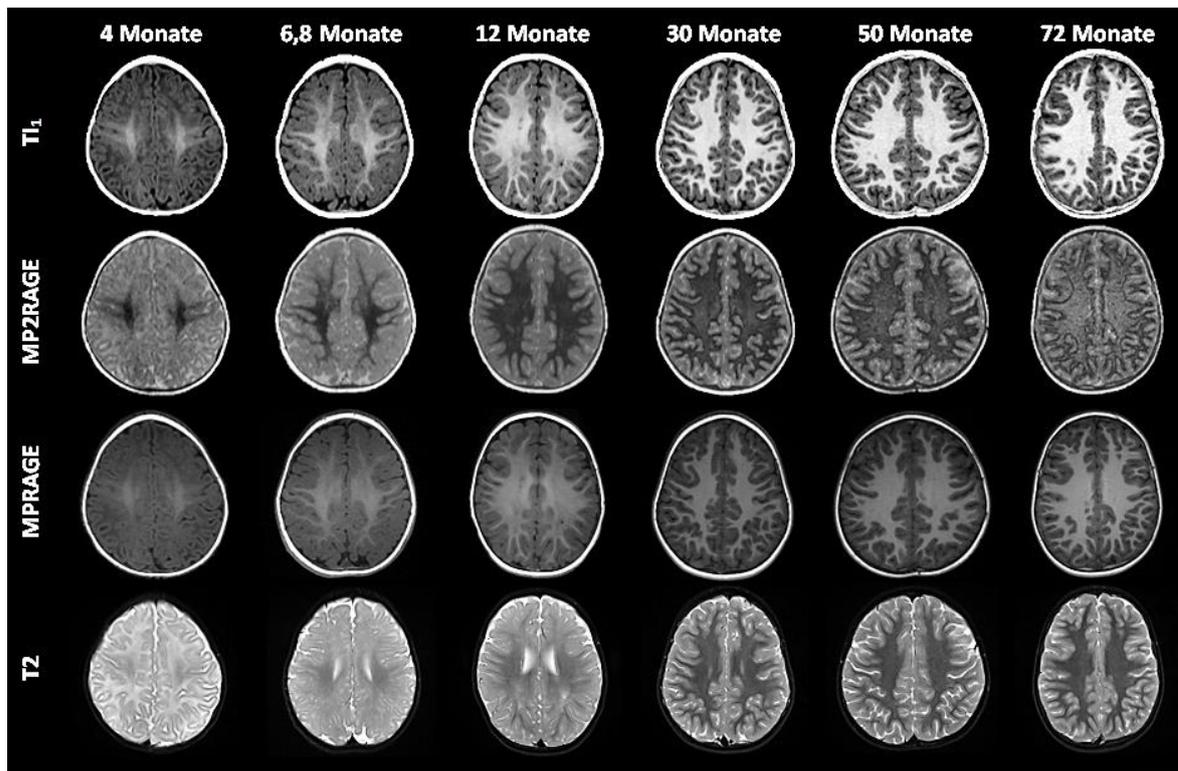


Abb. 14: Beispiele für MRT-negative Probanden im Alter von 4, 6, 8, 12, 30, 50 und 72 Monaten. Axiale MRT-Bilder der Sequenzen: T_{I_1} = INV1, MP2RAGE; MPRAGE und T2 subkortikal
 Quelle: In Anlehnung an Kühne et al. (2021). Fig. B

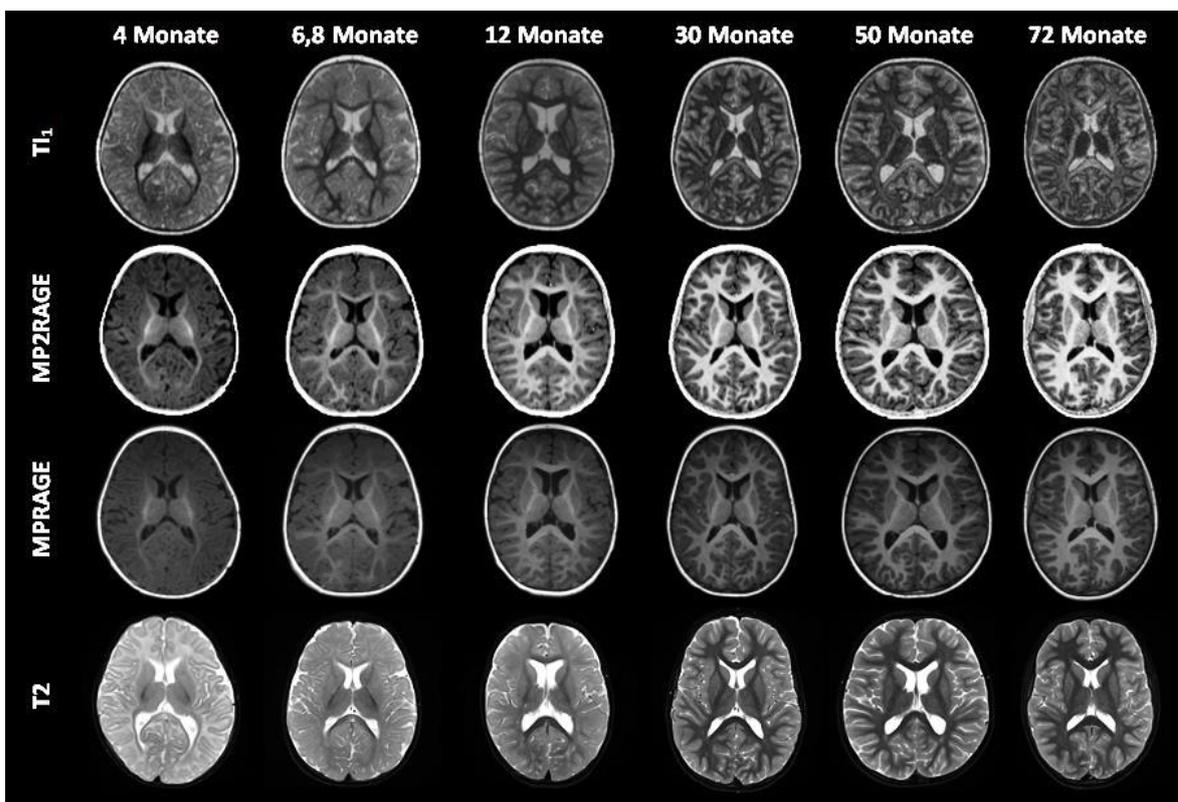


Abb. 15: Beispiele für MRT-negative Probanden im Alter von 4, 6, 8, 12, 30, 50 und 72 Monaten. Axiale MRT-Bilder der Sequenzen: T_{I_1} = INV1, MP2RAGE; MPRAGE und T2 auf Höhe der Basalganglien
 Quelle: In Anlehnung an Kühne et al. (2021). Fig. 5

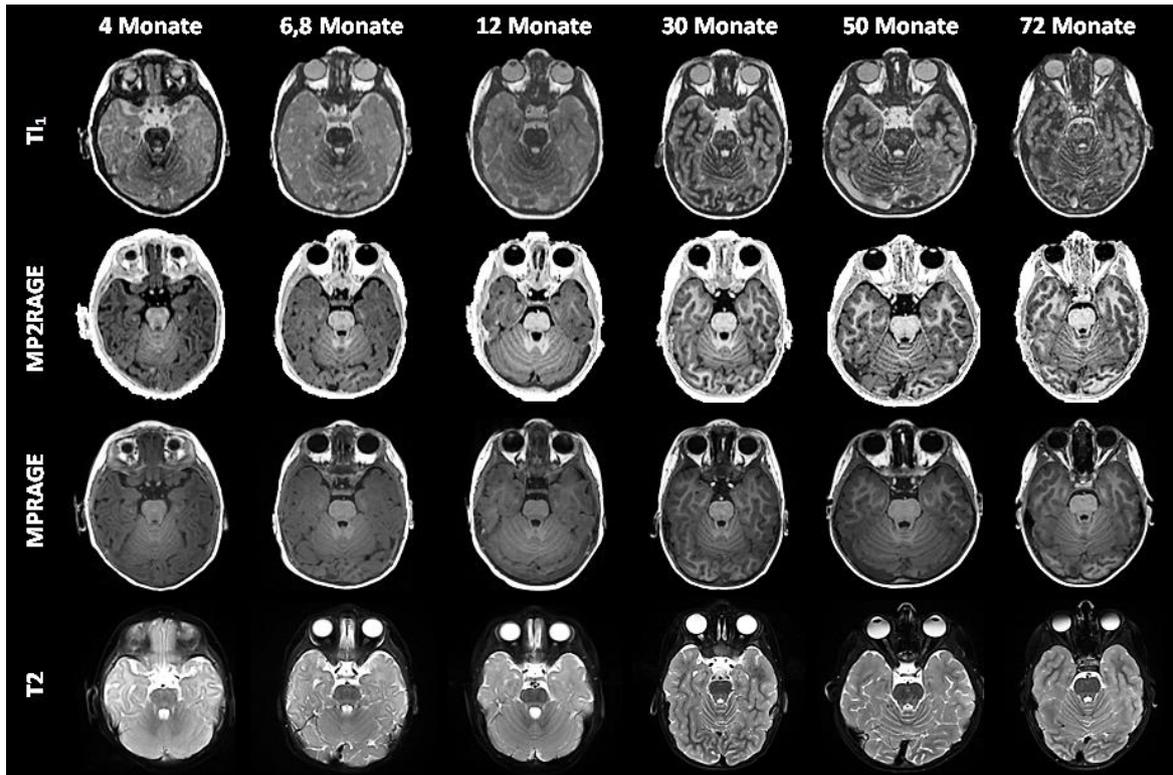


Abb. 16: Beispiele für MRT-negative Probanden im Alter von 4, 6, 8, 12, 30, 50 und 72 Monaten. Axiale MRT-Bilder der Sequenzen: T_{I_1} = INV1, MP2RAGE; MPRAGE und T2 auf Höhe der Pedunculi cerebellaris superiores
Quelle: eigene Abbildung

4. Diskussion

4.1 Resultate und Vergleich zu Vorarbeiten

In der vorgelegten Studie wurde sich auf die Evaluation der kindlichen Myelinisierung in der MP2RAGE fokussiert, um die diagnostischen Möglichkeiten im Hinblick auf vorliegende Anomalien oder altersgerechte Entwicklung zu verbessern und eine quantitative Beurteilung in der Praxis zu vereinfachen. Hierfür wurden zwei Methoden aus der klinischen Anwendung genauer betrachtet: Die qualitative Bewertung des Fortschritts der Myelinisierung in der MP2RAGE im Vergleich zu konventionellen Sequenzen und die objektive Quantifizierung des Entwicklungsfortschrittes ausgewählter Hirnareale mittels T1-Mapping.

Bei 94 quasinormalen Kindern, im Alter von bis sechs Jahren, wurde T1-Mapping als Marker für den Fortschritt der Myelinisierung in der MP2RAGE-Sequenz untersucht, um R1- Verlaufsdigramme von sechs Regionen in der weißen und vier Regionen in der grauen Substanz zu erstellen. Bei paarigen Strukturen erfolgte die Auswertung in beiden Hemisphären. Es konnte so die Datenlücke der unter Zweijährigen, bei denen der Großteil der Myelinisierung erfolgt,

geschlossen werden und die Daten der Zwei- bis Sechsjährigen konnten für einen Vergleich mit den Ergebnissen früherer Studien erhoben werden [10,30].

Der R1-Wert stieg während der ersten 500 Lebensstage in fast allen ROIs rapide an, um dann allmählich ein Entwicklungsplateau zu erreichen. Regionen wie das Corpus callosum (ACC, PCC), zeigten dabei den höchsten Anstieg der Myelinisierungsrate, da sie zum Zeitpunkt der Geburt noch wenig myelinisiert, von sehr niedrigen R1-Werten starteten. Dagegen waren die Myelinisierungsraten der bereits zum Geburtszeitpunkt schon gut myelinisierten PLIC und der PP am niedrigsten, da sie früh hohe R1-Werte aufwiesen. Die ROIs in der weißen Substanz erreichten R1-Werte von $> 1,0 \text{ s}^{-1}$, bis auf den PP, bei der es vermutlich aufgrund der ebenfalls dort verteilten Hirnnervenkerne V-VIII zur Mitmessung grauer Substanz kam. Die ROIs in der grauen Substanz zeigten, wie erwartet, wenig Veränderung der R1-Werte, da hier hauptsächlich die Kerne der Nervenzellen und nur wenige zu myelinisierende Axone liegen. Die Standardabweichung bei den Messungen in der weißen Substanz war geringer als in der grauen Substanz und dem PP, was sich wahrscheinlich auf Inhomogenitäten in der grauen Substanz zurückführen lässt. Seitenunterschiede der weißen Substanz, besonders subkortikal, könnten auf der funktionalen Lateralisierung beruhen [28].

Der räumliche und zeitliche Anstieg der R1-Werte entsprach dem zu erwartenden physiologischen Ablauf der kindlichen Hirnmyelinisierung [3,21]. Die erhobenen Werte waren vergleichbar mit denen von Eminian et al. bei 15 Kindern unter fünf Jahren (davon fünf Kinder unter zwei Jahre) gemessenen Werten [10]. Auch liegen die R1-Werte ehemaliger Frühgeborenen, die zum Zeitpunkt des termingerechten Geburtstermins untersucht wurden, innerhalb des festgestellten 95 %-Konfidenzintervalls [11].

Um den diagnostischen Mehrwert zu evaluieren, wurden R1-Werte auch bei 36 Kindern mit verschiedensten, in konventionellen Sequenzen sichtbaren Pathologien, hierbei primär neuronale Erkrankungen, gemessen. Diese zeigten sehr ähnliche R1-Werte wie die MRT-negative Untersuchungsgruppe. Bei vier Kindern ergaben sich R1-Werte, die aus dem 95 %-Konfidenzintervall herausfielen, was sich mit einer Hypo- oder Dysmyelinisierung verschiedener Genese erklären lässt. Diese Myelinisierungsstörungen waren nur bei drei dieser Kinder aus anderen Sequenzen vorbekannt. Bei den beiden anderen Patienten fanden sich auch nach wiederholter Begutachtung des Bildmaterials keine visuellen Auffälligkeiten der Myelinisierung.

T1-Mapping als eine Option zur objektiven, geräteunabhängigen Quantifizierung der Myelinisierung erwies sich als eine schnelle, einfach durchführbare und leicht zu etablierende Methode. Es

bietet, ähnlich wie andere qMRT-Methoden, gerade für in der Bewertung weniger erfahrene Radiologen eine Hilfestellung, um auch nur geringfügig ausgeprägte, symmetrische Veränderungen zu detektieren.

Die Entwicklung der oben genannten Formel für den Fortschritt der Myelinisierung mit der regionsabhängigen τ -Myelinisierungsrate erlaubt anderen Wissenschaftlern und Klinikern durch Einsetzen des Alters zu überprüfen, ob die Hirnareale ihrer Probanden altersgerecht entwickelt sind.

Es substituiert darüber hinaus den arbeitsintensiven Vergleich mit Altersgrenzen für Beginn und Abschluss der Myelinreifung und erleichtert die qualitative Beurteilung der Myelinisierung in der MRT. Als zusätzlicher Vorteil können auch geringfügige Veränderungen diagnostiziert werden, die in den Bildaufnahmen nicht dargestellt werden, da T1-Mapping objektive Bezugswerte und keine subjektiven Eindrücke liefert [8].

Um die T1-Maps aus der MP2RAGE zu generieren, waren wenige programmgestützte Schritte notwendig, die nur einige Sekunden in Anspruch nahmen und auf einem Standardcomputer durchführbar sind. Dieser Arbeitsschritt könnte vermieden werden, wenn auf den MRT-Geräten hinterlegte Berechnungsprogramme T1-Maps direkt generieren und ausgeben würden. Zusätzlich wäre es hierdurch möglich, verschiedenste qMRT Methoden direkt zu vergleichen und ihre jeweiligen Vorteile bei der Darstellung zu kombinieren.

Die MP2RAGE, als Bestandteil einiger Routineprotokolle, ist eine hochauflösende, wenig stör anfällige Sequenz, die einen hervorragenden Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz bietet. Sowohl die UNI-, als auch die INV1-Bilder sind sehr hilfreich zur Beurteilung der Myelinisierung und zeigen Kontrastveränderungen bis ungefähr zum 6. Lebensjahr, wo die Myelinisierung in konventionellen Sequenzen schon abgeschlossen scheint. Die INV2-Bilder brachten in dieser Studie keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn, werden aber benötigt, um daraus zusammen mit den INV1-Bildern die UNI-Bilder zu berechnen und um Feldinhomogenitäten zu korrigieren. Es ist denkbar, dass diese Daten für andere Zwecke einen zusätzlichen diagnostischen Wert haben, wie beispielsweise die Erfassung knöcherner Strukturen, da das INV2-Bild eine Protonengewichtung aufweist.

In den INV1-Bildern ist die frühe Myelinisierung hypointens, da das Signal der nichtmyelinisierten weißen Substanz durch den Inversionspuls genullt wird. Dadurch ergibt sich ein starker Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz. Mit Fortschreiten der Myelinisierung

wird das Myelinsignal nicht mehr ausgelöscht und stellt sich zunächst isointens, dann hyperintens dar. Die räumliche und zeitliche Reihenfolge entspricht den Abläufen aus herkömmlich T1- und T2-gewichteten Aufnahmen. Jedoch sind die Signalveränderungen deutlich länger sichtbar als bei T1w- und T2w-Bildern, auf denen ab dem 12. bzw. 24. LM nur noch geringfügige Änderungen sichtbar sind. Über die Ursache dieser anhaltenden Veränderung kann nur spekuliert werden, wobei aus anderen Bildgebungstechniken bekannt ist, dass die Myelinisierung bis zum Erwachsenenalter andauert [25,34]. Eine mögliche Erklärung ist, dass diese Effekte durch die Veränderung des Wassergehalts in den Myelinscheiden und dem Interstitium und der daraus resultierenden Veränderung in der Interaktion zu Bestandteilen des Myelins generiert werden [4].

4.2 Limitationen der Studie

4.2.1 Patientenkollektiv

In der vorgelegten Studie wurden Bilder von 94 Kindern, die in MRT-Untersuchungen keine Pathologien aufwiesen, als normal bezeichnet und in die Studie mit einbezogen. Bei der Auswahl wurde zusätzlich besonderer Wert auf die Vorgeschichte und weitere normale Entwicklung der Kinder gelegt. Trotzdem gab es Indikationen wie der Verdacht auf ein erstes Krampfeignis, Entwicklungsverzögerung, Kopfschmerzen, usw. Der Einschluss von normalen Kindern ohne Indikation für ein MRT des Kopfes wäre ethisch nicht vertretbar gewesen, da eine Sedierung oder Allgemeinanästhesie für die Untersuchung von Säuglingen und Kleinkindern benötigt wird. Die externe Validität könnte hierdurch reduziert sein.

Die Werte von Mädchen und Jungen stimmen weitestgehend überein, außer in ACC, PCC und rechter ALIC, wo es leichte Abweichungen gab. Insgesamt wurden jedoch fast doppelt so viele männliche (84 Jungen) wie weibliche (46 Mädchen) Probanden in die Untersuchung mit einbezogen, was diese Schwankungen erklären könnte. Abschließend kann eine unterschiedliche Myelinisierung bei den Geschlechtern nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Untersuchung einer größeren Anzahl von Probanden, besonders von mehr Probanden unter zwei Jahren, könnte es zu geringfügigen Veränderungen der Myelinisierungsrate τ kommen, da nur 38 Patienten dieser Altersklasse eingeschlossen wurden. Die Anzahl dieser Patienten erscheint unter dem Gesichtspunkt der statistischen Unsicherheit aus der Stichprobengröße als niedrig, allerdings ist sie dennoch deutlich höher als in anderen vorangegangenen Studien.

Es fehlen weitere Daten von Patienten mit Hypo- und Dysmyelinisierungsstörungen, um den diagnostischen Mehrwert noch differenzierter beurteilen zu können.

Bei der qualitativen Auswertung ließen sich noch keine klaren Altersgrenzen für Beginn und Ende der Signalveränderungen in der MP2RAGE festlegen. Hierfür wäre die Betrachtung eines deutlich größeren Patientenkollektivs notwendig.

4.2.2 Bildqualität

Die Daten wurden im Rahmen von neuen Routineprotokollen unter klinischen Bedingungen erfasst. Somit musste abgewogen werden zwischen: verfügbarer Untersuchungszeit bei hohem Patientenaufkommen in der kinderradiologischen Abteilung der Charité Universitätsmedizin, möglichst kurzer Sedierungs- und Vollnarkosezeit, einem guten Signal-Rausch-Verhältnis und daraus resultierender guter Bildqualität.

Die vom Entwickler der MP2RAGE vorgegebenen Parameter wurden für diese Randbedingungen optimiert. Die Phasenauflösung wurde von 100 % auf 80 % verringert, woraus eine leicht verkürzte Untersuchungszeit resultiert. Dies führt zwangsläufig zu erhöhtem Rauschen und demzufolge auch zu einer höheren Standardabweichung der R1-Werte. Die Präzision der Messungen ist dennoch sehr hoch, die SD-Abweichung beträgt zumeist weniger als 10 % des gemessenen Wertes. Dieses Ergebnis ist vermutlich auf eine hohe Qualität der verwendeten Kopfspulen zurückzuführen.

Die MP2RAGE ist anfällig für Bewegungsartefakte. Im PACS wurden stark verwackelte Sequenzen als nicht diagnostisch eingestuft und folgerichtig konnten diese Bilder nicht in die Untersuchung aufgenommen werden.

4.2.3 ROIs und R1-Werte

Die ROIs wurden händisch an die anatomischen Strukturen angepasst. Auch wenn die Interraterrealibilität hoch war (durchschnittlicher ICC von 0,970), ergeben sich hier Fehlerquellen im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Daten sowie die Möglichkeit der Verunreinigung der Messergebnisse durch Miterfassen anderer als der gewünschten Strukturen bei zu großen ROIs. Bei zu klein gewählten ROIs ergibt sich die Möglichkeit, etwaige Inhomogenitäten, die nur einen Teil der zu messenden Struktur betreffen, nicht mit zu erfassen.

4.3 Ausblick auf künftige Forschung

Die Fortschritte in der Quantifizierung erlauben eine in vivo Beurteilung der biologischen Prozesse der Myelinisierung des Gehirns. Dabei sind die Methoden von unterschiedlichen Parame-

tern abhängig. Das automatische, leicht umsetzbare T1- Mapping könnte neben anderen Kartierungsmethoden in die MRT-Bilddaten direkt eingespeist werden und durch den Vergleich mit anderen Daten ein Verständnis der genauen Abläufe und Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung ermöglichen [5]. Dies würde eine weitaus objektivere Beurteilung der Untersuchung erlauben und dem weniger erfahrenen Radiologen ein zusätzliches Werkzeug zur Verfügung stellen. Weiterhin sollte in zukünftigen Studien geklärt werden, welche molekularen Mechanismen für die lang anhaltenden Signalveränderungen in der MP2RAGE verantwortlich sind, was mit anderen, avancierten MRT Methoden (Traktographie, Magnetisierungstransfer-MRT, quantitative Susceptibility Imaging etc.) erfolgen könnte. Letztendlich könnten diese quantitativen Verfahren bei verschiedenen Pathologien und vor allem Therapieverfahren Schädigungen oder Verzögerungen des Myelinisierungsprozesses in Klinik und Forschung angewandt werden. Darüber hinaus wäre es denkbar, die MP2RAGE zur Krankheitsdetektion und Diagnosestellung von verschiedensten Hypo- und Dysmyelinisierungsstörungen zu nutzen. Hierfür wären der Einschluss einer noch größeren Referenzpopulation und ein semiquantitatives Verfahren wie beispielsweise das Scoring von Kontrast und Bildqualität durch mehrere Radiologen mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad erforderlich.

4.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend wurden Normaldaten für die Änderung der T1-Relaxation in Abhängigkeit vom Alter erhoben, die in künftigen Studien als Referenzdaten genutzt werden können. Dabei wurde besonders die in vorherigen Studien kaum berücksichtigte Gruppe der unter zweijährigen Kinder untersucht, die die stärksten Veränderungen des Myelinisierungsgrades aufweisen. Die Anwendung von T1-Mapping in der MP2RAGE ist ein einfach zu etablierendes Tool zur schnellen, zuverlässigen und quantitativen Evaluation der frühkindlichen Myelinisierung. Patienten mit Pathologien zeigten bis auf die von Hypo- und Dysmyelinisierung betroffenen Kinder sehr ähnliche Werte wie MRT-negative Probanden. Die MP2RAGE und die INV1-Aufnahmen zeigen zusätzliche Veränderungen der Bildkontraste bereits in der frühen Entwicklung und bis zum Alter von sechs Jahren, was möglicherweise auf eine detailliertere Darstellung der Myelinisierungsschritte hindeutet. Dies steht im Gegensatz zu T1- und T2-gewichteten Aufnahmen, in denen die Myelinisierung in den meisten Regionen mit ca. 20 Monaten abgeschlossen zu sein scheint. Die Verwendung der MP2RAGE-Sequenz vereint die Vorteile einer qualitativen Auswertung mit der Möglichkeit eines schnellen Quantifizierungsverfahrens, des T1-Mappings, und erlaubt somit zusätzliche diagnostische Erkenntnisse im Vergleich zu Standardsequenzen.

5. Literaturverzeichnis

1. Kühne F, Neumann W, Hofmann P, Marques J, Kaindl AM, Tietze A. Assessment of myelination in infants and young children by T1 relaxation time measurements using the Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes sequence. *Pediatr Radiol.*, Juli 2021;
2. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenbuch Histologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 726 S.
3. Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the Mammalian Central Nervous System. *Physiological Reviews.* 1. April 2001;81(2):871–927.
4. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol.* Juli 2000;21(6):1099–109.
5. Yeatman JD, Wandell BA, Mezer AA. Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nat Commun.* Dezember 2014;5(1):4932.
6. Staudt M, Krägeloh-Mann I, Grodd W. Die normale Myelinisierung des kindlichen Gehirns in der MRT - eine Metaanalyse. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* Oktober 2000;172(10):802–11.
7. Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DE, Norman D. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. *Radiology.* Januar 1988;166(1):173–80.
8. Cho S, Jones D, Reddick WE, Ogg RJ, Steen RG. Establishing norms for age-related changes in proton T1 of human brain tissue in vivo. *Magnetic Resonance Imaging.* Januar 1997;15(10):1133–43.
9. Sanchez CE, Richards JE, Almlí CR. Neurodevelopmental MRI brain templates for children from 2 weeks to 4 years of age. *Dev Psychobiol.* Januar 2012;54(1):77–91.
10. Eminian S, Hajdu SD, Meuli RA, Maeder P, Hagmann P. Rapid high resolution T1 mapping as a marker of brain development: Normative ranges in key regions of interest. Pouratian N, Herausgeber. *PLoS ONE.* 14. Juni 2018;13(6):e0198250.
11. Schneider J, Kober T, Bickle Graz M, Meuli R, Hüppi PS, Hagmann P, Truttmann AC. Evolution of T1 Relaxation, ADC, and Fractional Anisotropy during Early Brain Maturation: A Serial Imaging Study on Preterm Infants. *AJNR Am J Neuroradiol.* Januar 2016;37(1):155–62.
12. Boullerne AI. The history of myelin. *Experimental Neurology.* September 2016;283:431–45.
13. Bercury KK, Macklin WB. Dynamics and Mechanisms of CNS Myelination. *Developmental Cell.* Februar 2015;32(4):447–58.
14. Morell P. Myelin [Internet]. 2. Aufl. Boston, MA: Springer US; 1984 [zitiert 24. Mai 2020]. Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:1111-20130103731>

15. Bunge RP. Glial cells and the central myelin sheath. *Physiological Reviews*. Januar 1968;48(1):197–251.
16. Nave K-A, Werner HB. Myelination of the Nervous System: Mechanisms and Functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 11. Oktober 2014;30(1):503–33.
17. Steen RG, Ogg RJ, Reddick WE, Kingsley PB. Age-related changes in the pediatric brain: quantitative MR evidence of maturational changes during adolescence. *AJNR Am J Neuroradiol*. Mai 1997;18(5):819–28.
18. Dittmayer C, Goebel H-H, Heppner FL, Stenzel W, Bachmann S. Preparation of large-scale digitization samples for automated electron microscopy of tissue and cell ultrastructure [Internet]. *Neuroscience*; 2021 März [zitiert 6. März 2021]. Verfügbar unter: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.02.433512>
19. Sherman DL, Brophy PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. *Nat Rev Neurosci*. September 2005;6(9):683–90.
20. Guleria S, Kelly TG. Myelin, Myelination, and Corresponding Magnetic Resonance Imaging Changes. *Radiologic Clinics of North America*. März 2014;52(2):227–39.
21. Welker K, Patton A. Assessment of Normal Myelination with Magnetic Resonance Imaging. *Semin Neurol*. Februar 2012;32(01):015–28.
22. Brant-Zawadzki M, Enzmann DR. Using computed tomography of the brain to correlate low white-matter attenuation with early gestational age in neonates. *Radiology*. April 1981;139(1):105–8.
23. Holland BA, Haas DK, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH. MRI of normal brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol*. April 1986;7(2):201–8.
24. Le Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. April 2001;13(4):534–46.
25. Löbel U, Sedlacik J, Güllmar D, Kaiser WA, Reichenbach JR, Mentzel H-J. Diffusion tensor imaging: the normal evolution of ADC, RA, FA, and eigenvalues studied in multiple anatomical regions of the brain. *Neuroradiology*. April 2009;51(4):253–63.
26. van Buchem MA, Steens SC, Vrooman HA, Zwinderman AH, McGowan JC, Rassek M, Engelbrecht V. Global estimation of myelination in the developing brain on the basis of magnetization transfer imaging: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol*. April 2001;22(4):762–6.
27. Kim HG, Moon W-J, Han J, Choi JW. Quantification of myelin in children using multiparametric quantitative MRI: a pilot study. *Neuroradiology*. Oktober 2017;59(10):1043–51.
28. Deoni SCL, Dean DC, O’Muircheartaigh J, Dirks H, Jerskey BA. Investigating white matter development in infancy and early childhood using myelin water fraction and relaxation time mapping. *NeuroImage*. November 2012;63(3):1038–53.

29. Soun JE, Liu MZ, Cauley KA, Grinband J. Evaluation of neonatal brain myelination using the T1- and T2-weighted MRI ratio: Neonatal Brain Myelination Using MRI Ratio. *J Magn Reson Imaging*. September 2017;46(3):690–6.
30. Lee SM, Choi YH, You S-K, Lee WK, Kim WH, Kim HJ, Lee SY, Cheon H. Age-Related Changes in Tissue Value Properties in Children: Simultaneous Quantification of Relaxation Times and Proton Density Using Synthetic Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol*. April 2018;53(4):236–45.
31. Marques JP, Kober T, Krueger G, van der Zwaag W, Van de Moortele P-F, Gruetter R. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *NeuroImage*. Januar 2010;49(2):1271–81.
32. Marques JP, Gruetter R. New Developments and Applications of the MP2RAGE Sequence - Focusing the Contrast and High Spatial Resolution R1 Mapping. Yacoub E, Herausgeber. *PLoS ONE*. 16. Juli 2013;8(7):e69294.
33. Tanner M, Gambarota G, Kober T, Krueger G, Erritzoe D, Marques JP, Newbould R. Fluid and white matter suppression with the MP2RAGE sequence. *J Magn Reson Imaging*. Mai 2012;35(5):1063–70.
34. Ding X-Q, Sun Y, Braaß H, Illies T, Zeumer H, Lanfermann H, Fiehler J. Evidence of Rapid Ongoing Brain Development Beyond 2 Years of Age Detected by Fiber Tracking. *AJNR Am J Neuroradiol*. August 2008;29(7):1261–5.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fabienne Murielle Kühne, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Quantifizierung der Myelinisierung des Gehirns von Säuglingen und Kindern mithilfe der T1-Relaxationszeit in der MP2RAGE-MRT-Sequenz“ – „Quantifying myelination of infants and young children through MP2RAGE-MRI-based T1 relaxation time measurements“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Fabienne Kühne hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Kühne F, Neumann W, Hofmann P, Marques J, Kaindl AM, Tietze, A. Assessment of myelination in infants and young children by T1 relaxation time measurements using the Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes sequence. (2021). *Pediatric Radiology*

Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung der Fragestellung in Zusammenarbeit mit Dr. med. Anna Tietze, PhD
- Planung der Studie in Zusammenarbeit mit Dr. med. A. Tietze, PhD, und Prof. Dr. med. A.M. Kaindl
- selbstständig durchgeführte Datenerhebung, aus der u.a. die Tabelle 1 des Artikels entstanden ist (Korrekturen durch Dr. med. A. Tietze, PhD)
- selbstständige Befundung & Messung der radiologischen Bildgebung, hier wurden die Daten für die R1-Werte generiert (Supervision & interrater reliability durch Dr. med. A. Tietze, PhD)
- Durchführung der Analysen & Erstellung der Graphiken (Abbildung 1-5) und Tabellen (Tabelle 1&2) in Zusammenarbeit mit Dr. med. Anna Tietze, PhD und Prof. Dr. Dr. P. Hofmann, Dr. med. W.-J. Neumann
- Mithilfe bei der Erstellung des Manuskriptes und Literaturrecherche (Korrekturen & Supervision durch Dr. med. Anna Tietze, Prof. Dr. Dr. P. Hofmann, Dr. med. W.-J. Neumann, PhD J.P. Marques und Prof. Dr. med. A.M. Kaindl)
- Teilhabe an der Einreichung und Revision des Papers (Korrektur des Papers und Beantwortung der Fragen der Reviewer)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PEDIATRICS"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 123 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Pediatrics	8,016	12.004	0.044320
2	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,942	6.391	0.019370
3	PEDIATRICS	80,070	5.401	0.109340
4	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	4,360	4.654	0.006520
5	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	15,535	3.957	0.029260
6	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	2,428	3.846	0.004670
7	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	4,193	3.776	0.008410
8	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	5,186	3.740	0.009270
9	JOURNAL OF PEDIATRICS	32,002	3.739	0.045030
10	Pediatric Obesity	1,944	3.713	0.005650
11	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	12,256	3.532	0.013840
12	PEDIATRIC DIABETES	4,182	3.347	0.008070
13	PEDIATRIC DENTISTRY	3,000	3.312	0.001950
14	Maternal and Child Nutrition	2,829	3.305	0.006390
15	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	16,646	3.158	0.014630
16	JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION	12,812	3.015	0.016910
17	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,334	2.883	0.005240
18	PEDIATRIC RESEARCH	13,760	2.880	0.014760
19	PEDIATRIC NEPHROLOGY	8,796	2.816	0.010470
20	PEDIATRIC PULMONOLOGY	6,746	2.801	0.010550

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,468	2.798	0.003890
21	Pediatric Critical Care Medicine	6,375	2.798	0.011150
23	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,240	2.681	0.004580
24	Pediatric Rheumatology	1,290	2.673	0.003320
25	Paediatric Respiratory Reviews	1,575	2.615	0.002780
26	Neonatology	2,539	2.554	0.005840
27	Academic Pediatrics	2,405	2.537	0.008410
28	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,764	2.496	0.005830
29	PEDIATRIC BLOOD & CANCER	10,879	2.486	0.024130
30	International Breastfeeding Journal	855	2.475	0.001230
31	Seminars in Pediatric Surgery	1,604	2.462	0.002680
32	Childhood Obesity	1,233	2.426	0.004060
33	Frontiers in Pediatrics	1,692	2.349	0.006430
33	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,031	2.349	0.002870
35	CURRENT OPINION IN PEDIATRICS	3,328	2.333	0.005680
35	Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care	686	2.333	0.001420
37	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,398	2.326	0.009570
38	Hormone Research in Paediatrics	1,892	2.324	0.005050
39	PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL	11,681	2.317	0.019500
40	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,119	2.298	0.004360
41	Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	942	2.269	0.004450
42	PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	3,413	2.266	0.004830

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	ACTA PAEDIATRICA	12,973	2.265	0.014210
44	JOURNAL OF DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS	4,062	2.256	0.005320
45	EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS	7,604	2.188	0.008900
46	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	4,167	2.170	0.007920
47	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,719	2.160	0.004100
48	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,346	2.129	0.002130
49	JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY	6,113	2.092	0.008940
49	JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY	17,032	2.092	0.015610
51	International Journal of Paediatric Dentistry	2,205	2.057	0.002010
52	JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPAEDICS	7,447	2.046	0.007000
52	Journal of Perinatology	6,276	2.046	0.011170
54	PEDIATRIC ANESTHESIA	4,828	2.037	0.005220
55	PEDIATRIC RADIOLOGY	6,212	2.022	0.007040
56	BMC Pediatrics	5,314	1.983	0.013840
57	CHILD CARE HEALTH AND DEVELOPMENT	3,675	1.918	0.004890
58	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	6,167	1.853	0.007990
59	PEDIATRIC DRUGS	1,118	1.760	0.001860
60	Journal of Pediatric Urology	2,807	1.736	0.005590
61	Italian Journal of Pediatrics	1,466	1.726	0.003000
62	PEDIATRIC EXERCISE SCIENCE	1,874	1.707	0.002020
63	Jornal de Pediatria	1,878	1.689	0.003010
64	JOURNAL OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH	4,374	1.688	0.006630



Assessment of myelination in infants and young children by T1 relaxation time measurements using the magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echoes sequence

Fabienne Kühne¹ · Wolf-Julian Neumann^{2,3} · Philip Hofmann⁴ · José Marques⁵ · Angela M. Kaindl¹ · Anna Tietze³

Received: 18 July 2020 / Revised: 18 March 2021 / Accepted: 17 May 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Background Axonal myelination is an important maturation process in the developing brain. Increasing myelin content correlates with the longitudinal relaxation rate ($R1=1/T1$) in magnetic resonance imaging (MRI).

Objective By using magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echoes (MP2RAGE) on a 3-T MRI system, we provide R1 values and myelination rates for infants and young children.

Materials and methods Average R1 values in white and grey matter regions in 94 children without pathological MRI findings (age range: 3 months to 6 years) were measured and fitted by a saturating-exponential growth model. For comparison, R1 values of 36 children with different brain pathologies are presented. The findings were related to a qualitative evaluation using T2, magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MP-RAGE) and MP2RAGE.

Results R1 changes rapidly in the first 16 months of life, then much slower thereafter. R1 is highest in pre-myelinated structures in the youngest subjects, such as the posterior limb of the internal capsule ($0.74\text{--}0.76\pm 0.04\text{ s}^{-1}$) and lowest for the corpus callosum ($0.37\text{--}0.44\pm 0.03\text{ s}^{-1}$). The myelination rate is fastest in the corpus callosum and slowest in the deep grey matter. R1 is decreased in hypo- and dysmyelination disorders. Myelin maturation is clearly visible on MP2RAGE, especially in the first year of life.

Conclusion MP2RAGE permits a quantitative R1 mapping method with an examination time of approximately 6 min. The age-dependent R1 values for children without MRI-identified brain pathologies are well described by a saturating-exponential function with time constants depending on the investigated brain region. This model can serve as a reference for this age group and to search for indications of subtle pathologies. Moreover, the MP2RAGE sequence can also be used for the qualitative assessment of myelinated structures.

Keywords Children · Infants · Magnetic resonance imaging · Magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echoes · Myelination · R1 relaxometry · Reference measurements · T1 measurements

✉ Anna Tietze
anna.tietze@charite.de

¹ Department of Pediatric Neurology,
Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany

² Movement Disorder and Neuromodulation Unit,
Department of Neurology, Charité – University Medicine Berlin,
Berlin, Germany

³ Institute of Neuroradiology, Charité - University Medicine Berlin,
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

⁴ Department of Physics and Astronomy, Interdisciplinary
Nanoscience Center (iNANO), Aarhus University, Aarhus, Denmark

⁵ Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Radboud University,
Nijmegen, Netherlands

Introduction

Myelination is a highly regulated process, primarily taking place in early childhood but continuing at a slower pace in older children and adolescents [1, 2]. It is even detectable in adults [3]. In the process, myelin sheaths are generated by oligodendrocytes in the central nervous system. They are indispensable for the proper function of neurons, axonal signaling, and synaptic plasticity.

The assessment of myelination is an integral part of any magnetic resonance imaging (MRI) examination in young children in order to detect myelination disorders and to evaluate potential secondary injuries in the brain. This is performed by qualitatively comparing predefined white matter

regions of the patient's brain with corresponding regions in normal individuals, using T1- and T2-weighted series [4]. In view of the subjectivity of this method and in order to explore the process of myelination in more detail, MRI-based approaches to quantify myelination have been proposed. Among these are magnetization transfer imaging [5], myelin water fraction imaging [6], diffusion-weighted and diffusion tensor imaging measuring fractional anisotropy, and apparent diffusion coefficient values [7, 8], as well as techniques measuring proton density, T1, and T2 relaxation times [9, 10], or simply the ratio of pixel intensity on T1- and T2-weighted images [11].

Mature white matter is characterized by an increased myelin content, which results in an increased longitudinal relaxation rate (R1) (where $R1=1/T1$, thus shorter relaxation time), due to the interaction of free water molecules with macromolecules [2]. Therefore, T1 mapping is a sensitive quantification method for myelination and has been investigated in previous studies of preterm babies [12], normal infants [13], children and adolescents [14]. The magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echoes (MP2RAGE) sequence, which is a modification of MP-RAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo) with two inversion times (termed $T1_1$ and $T1_2$) is one of the techniques that can be used for rapid and high spatial resolution mapping of quantitative relaxation map times [15, 16]. The resulting images are essentially free of radiofrequency B1 field inhomogeneity and T2* effects and are thus ideal for segmentation, tissue classification and quantification methods. Additionally, the standard weighted images obtained at each inversion time can have clinical and diagnostic value per se, even though the contrast obtained is highly dependent on the particular choice of inversion times and flip angles [17]. Once these weighted images are combined to obtain T1 maps, this parameter dependency is mostly removed, resulting in high-resolution MRI data for diagnostic purposes, largely independent of the exact parameters used at 3 tesla (T) [15].

The MP2RAGE sequence has been used to assess grey and white matter maturation in small cohorts of young children and adults showing a strong relationship between increasing R1 and advancing myelination [12, 18, 19]. These studies included either preterm infants imaged at term-equivalent or primarily older children with scant data on children under the age of 2 years, thus excluding the most relevant time for the myelination process. The aim of our study is to explore this age group in more detail, based on the following hypotheses: (1) MP2RAGE allows reliable R1 measurements in a reasonable acquisition time, (2) R1 changes in a well-defined temporal and spatial pattern in white and grey matter, (3) R1 can be altered in diseases affecting white matter and (4) R1 mapping can provide useful diagnostic information that cannot be obtained by qualitative assessment alone. We want to draw attention to the power of quantitative imaging in clinical

practice that can be achieved by using a diagnostic sequence without adding extra scan time. We illustrate this by presenting R1s of children without pathologies discernible in MRI and of patients with different pathologies supposedly affecting white matter.

Materials and methods

Subjects

The subjects for this study were identified by a board-certified neuroradiologist (A.T., with 9 years of experience in general neuroradiology, 4 years exclusively in pediatric neuroradiology). The picture archiving and communication system (PACS) was searched for examinations including the MP2RAGE sequence from July 2017 (the time at which MP2RAGE was introduced as a standard sequence at our department) to April 2020. The only search criterion was MP2RAGE. With the aim of comparing our results to the available studies of older children, we included children up to the age of 6 years.

The result of the search was then divided into two subgroups by evaluating previous or subsequent clinical history documented in the electronic medical record system of our hospital as well as all previous or subsequent imaging findings. The first group included cerebral low-risk (termed MRI-negative) children examined for tics, suspected or first seizure, absence seizures, suspected benign enlargement of the subarachnoid spaces or hydrocephalus, cleft palate, scalp malformations, suspected acute infections, trauma, headaches, breath-holding spells, or developmental delay (indications for MRI examinations, see Table 1). These children did not show any MRI pathology, not even subtle white matter signal abnormalities on any sequence acquired as part of our routine imaging protocol (including MP2RAGE). The second, MRI-positive group consisted of patients who were diagnosed with various pathologies affecting the white matter. We excluded 28 patients with extensive white matter loss or severely motion- or artifact-degraded series.

This retrospective study is part of a different study in children with brain tumors, where data for comparison are needed and as such approved by the local ethics committee. Informed consent was waived due to the retrospective nature of this study.

MRI acquisition

MRI was performed on a Skyra 3-T system (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) with a 64-element or an 8-element neonatal head coil (babies <2 months). The MP2RAGE sequence took 5 min, 47 s (sagittal, voxel size $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, field of view 256 mm^2 , repetition time

Table 1 Frequencies of abnormalities in the 33 MRI-positive patients, and MRI indications for MRI-negative subjects^a

Abnormality	Number of MRI-positive patients	Number of MRI-negative patients
Focal cortical dysplasia, types IIa and IIb	3	0
Heterotopias	7	0
Polymicrogyria	2	0
Pachygyria	3	0
Tuberous sclerosis complex	2	0
Hypo- and dysmyelination	3	0
Periventricular gliosis	6	0
Atrophy	12	0
Corpus callosum hypoplasia	4	0
Microbleeds/periventricular calcifications	5	0
Encephalitis	2	0
Suspected seizure or first seizure, including absence seizures and tics	0	62
Suspected benign enlargement of the subarachnoid spaces or hydrocephalus	0	7
Cleft palate	0	1
Developmental delay	0	6
Scalp malformations	0	4
Suspected acute infections	0	2
Breath-holding spells	0	2
Headaches	0	10
Trauma	0	1

^a Note that patients can be affected by several pathologies

[TR]=5,000 ms, echo time [TE]=2.98 ms, $TI_1=700$ ms, $TI_2=2,500$ ms, flip angle₁=4°, flip angle₂=5°, 7.1 ms echo spacing, 176 slices, generalized autocalibrating partial parallel acquisition [GRAPPA] acceleration factor 3). The MRI protocol also included an axial, two-dimensional (2-D), fat-saturated T2 turbo spin echo (TSE) sequence (voxel size 0.4×0.4×3 mm³; field of view 230 mm²; TR=5,000 ms; TE=100 ms; flip angle=150°; GRAPPA acceleration factor 2; duration 2 min, 12 s) and sagittal MP-RAGE (voxel size 0.9×0.9×0.9 mm³, field of view 240 mm², TR=2,300 ms, TE=2.32 ms, $TI=900$ ms, flip angle=8°, GRAPPA acceleration factor 2) as well as 2-D or three-dimensional (3-D) T2 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), T2*, and diffusion-weighted imaging (DWI) sequences. Contrast agent was rarely administered for the MP-RAGE, but never for the MP2RAGE. MRI was usually performed under sedation (50–100 mg/kg chloralhydrate perorally) in children <4 years old and in general anesthesia (combined intravenous propofol and isoflurane per inhalation) for older children if necessary.

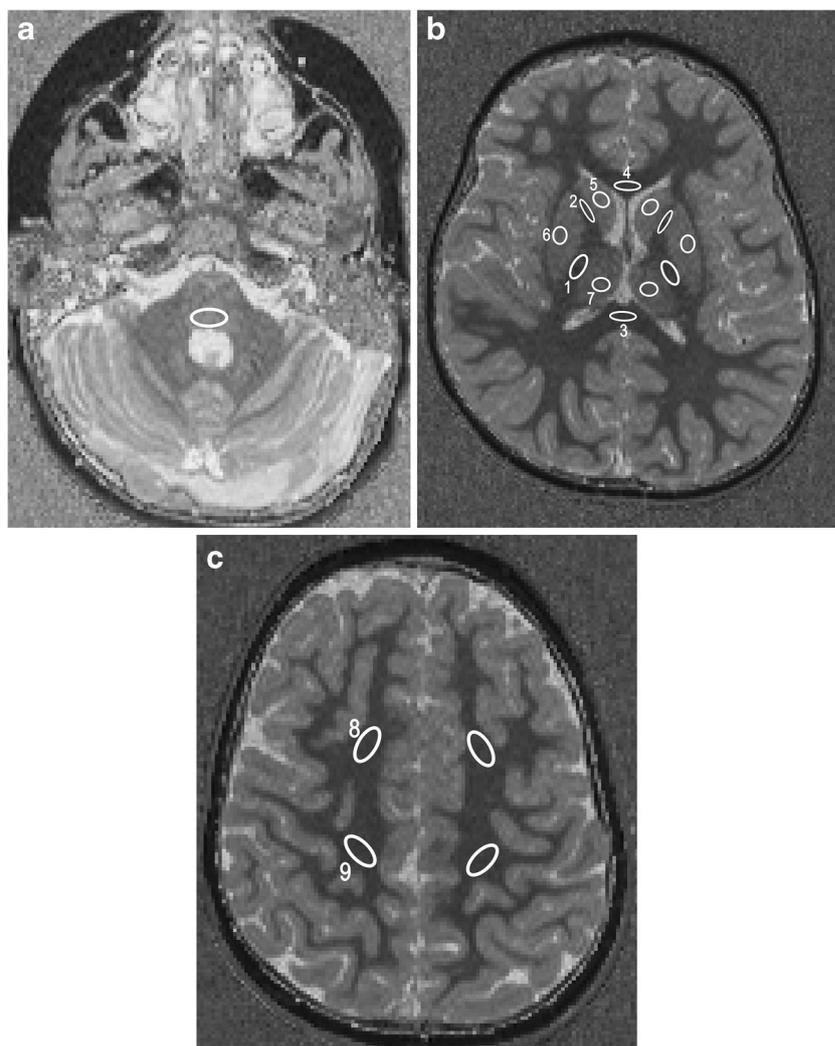
MRI data analysis

The bias-field corrected MP2RAGE data were converted to NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) format and T1 maps were generated using MatLab 9.5

(Mathworks, Natick, MA) [15]. The T1 map generation step is computationally inexpensive and takes a few seconds on a standard PC. The T1 maps were then loaded into the image viewer ITK-SNAP [20]. The following regions of interest (ROIs) were defined manually using the paintbrush tool: bilateral posterior limb of the internal capsule (PLIC), anterior limb of the internal capsule (ALIC), central white matter and frontal white matter in the centrum semiovale, the genu and splenium of the corpus callosum, and the posterior pons. Moreover, grey matter ROIs were defined in the putamen, the caudate nucleus, and the thalamus/pulvinar (Fig. 1). This task was performed by a medical student (F.K.) blinded to clinical information. The ROI sizes within one region were kept as stable as possible between subjects, with some degree of constraint imposed by the anatomical structure. Mean T1 values (\pm standard deviation [SD]) were extracted for each ROI and subject.

In order to assess inter- and intra-rater reliability, a subset of 30 MRI-negative subjects was reanalyzed (for bilateral structures, the left hemisphere only) by the same medical student and the board-certified neuroradiologist. We included subjects with the same age distribution by dividing the entire cohort into 12 bins per 6 months of age and randomly choosing the same number of subjects from each bin.

Fig. 1 Axial T1 maps in a 2-year-old girl. **a–c** T1 values were measured in the dorsal pons (**a**); the posterior limb of the internal capsule (1), the anterior limb of the internal capsule (2), the splenium (3) and genu (4) of the corpus callosum, the caudate nucleus (5), the putamen (6), and the thalamus (7) (**b**); and the frontal (8) and central (9) white matter of the centrum semiovale (**c**). For illustration purposes, the regions are not drawn using the paintbrush tool in ITK-SNAP



Finally, we assessed whether the additional examination time of almost 6 min for the MP2RAGE sequence can be diagnostically justified, even in the absence of a quantitative analysis. To this end, we qualitatively described the myelination progression as represented on the MP2RAGE sequence compared to a standard T2-weighted sequence and MP-RAGE. The scanner routinely also generates the TI_1 and TI_2 data from the MP2RAGE acquisition and both were included in this evaluation. Images were compared to standard T1- and T2-weighted images by the experienced neuroradiologist with regard to myelinated/unmyelinated white matter and white/grey matter and whether the MP2RAGE signal temporally and spatially followed the established patterns on conventional T1- and T2-weighted images [4].

Statistical analysis

$R1$ for the MRI-negative subjects was plotted for different brain regions as a function of age using Igor Pro

(WaveMetrics, Lake Oswego, OR). A saturating-exponential model was fitted to the data according to

$$R1 = R1_{\infty} + Ae^{-t/\tau}$$

where A is a (negative) constant, t is the age and τ is the time constant for the myelination process. In this description, $R1_{\infty}$ is the $R1$ value at infinite age and $R1_{\infty}+A$ is the $R1$ value at birth. The fit is performed by minimizing the sum of the squared distances between data points and the model (least-square fit), taking into account the individual uncertainties of the data points.

The key parameter resulting from this analysis is the time constant τ and its uncertainty. The same analysis was performed individually for male and female subjects. The $R1(t)$ values for the MRI-positive group were plotted along with the data for the MRI-negative subjects.

For the assessment of the inter-/intra-rater reliability, the intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated using the ‘irr’ package in R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Bland-Altman plots were generated using the ‘ggplots2’ and ‘BlandAltmanLeh’ packages in R.

Results

Subjects

Ninety-four MRI-negative children (60 males, 34 females) and 36 MRI-positive children (24 males, 12 females) were included (Table 1). Five MRI-negative and four MRI-positive children were born prematurely and ages were corrected accordingly. The mean age of the MRI-negative group was 34.4 months (SD 20.9 months, range: 3 months-6 years; 38 subjects ≤ 24 months+2 days). The mean age of the MRI-negative group was 39.7 months (SD 22.1 months, range: 3.5 months to 6 years; 11 subjects ≤ 24 months+2 weeks). The mean age of the subset used for the inter-rater reliability assessment was 34.5 months (SD 21.1 months, range: 4 months to 6 years; 13 subjects ≤ 24 months+5 weeks).

R1 measurements in white and grey matter ROIs

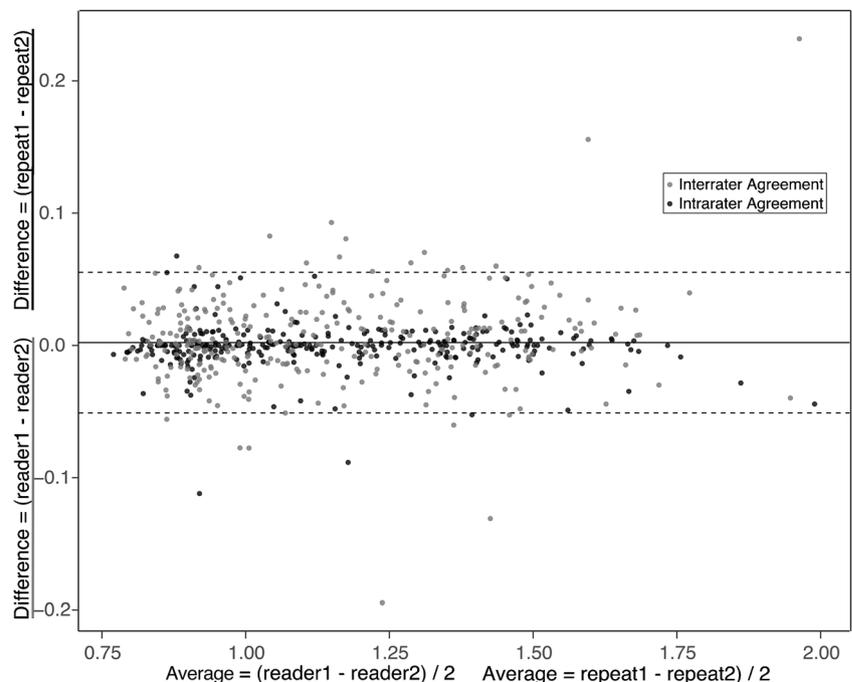
The ROIs could be easily outlined in all MRI-negative subjects, whereas, in the MRI-positive group, the ROI size had to be adjusted in some patients due to atrophy or could not be defined at all if a structure was not present (e.g., the splenium

in the case of corpus callosum hypoplasia). The average number of voxels for ROIs ranged between 13.94 (± 2.04) for small structures such as the ALIC in MRI-positive subjects and 65.16 (± 1.99) in larger structures such as the splenium in MRI-negative subjects. Details are reported in Online Supplementary Material 1. The ICC of the inter-rater reliability was on average 0.970 (SD 0.02; minimum for the posterior pons: 0.946 and maximum for the frontal white matter: 0.99). For the intra-rater reliability, the ICC was on average 0.992 (SD 0.01; minimum for the thalamus: 0.977 and maximum for the frontal white matter: 0.99). A Bland-Altman plot showed good agreement and no bias was found (Fig. 2).

Plots of R1 as a function of age in different ROIs are shown in Fig. 3, along with myelination rates for each region. Regions with low τ achieve maturation fast as opposed to regions with high τ , where myelin matures slowly. The maturation in the corpus callosum is faster than that in the frontal/central white matter or in the deep grey matter. In a sub-analysis, we addressed potential gender differences regarding myelination rates. The values of male and female subjects agree within their respective uncertainties except for the corpus callosum and right ALIC, where the uncertainties do not overlap, but only just, thus not suggesting any relevant differences. Expected R1 value as a measure for myelination state for all MRI-negative individuals as calculated from the best-fit model at birth, at 12 months, and at 24 months are given in Table 2. R1 \pm SD for each ROI in all MRI-negative subjects are given as Online Supplementary Material 2.

The R1 values of the subjects in the MRI-positive group are mostly consistent with the model derived from the MRI-negative subjects in that the best-fit model lies within the

Fig. 2 A Bland-Altman plot shows unbiased agreement for all regions (for bilateral regions, only the left side is measured) for the inter-rater (black dots) and the intrarater (grey dots) correlation in a subset of 30 MRI-negative subjects



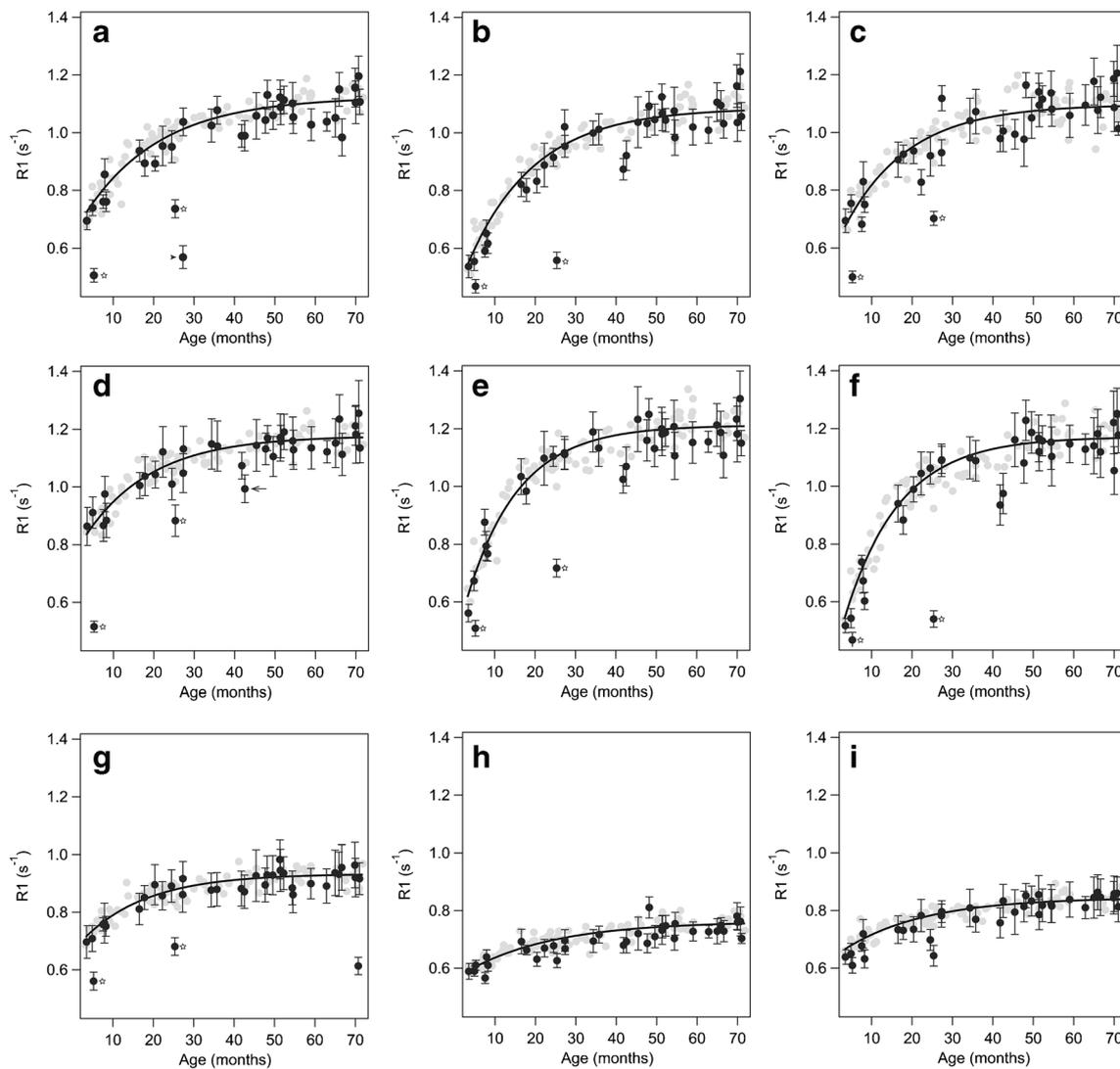


Fig. 3 Average relaxation rate (R1) values for MRI-negative patients (*grey dots*) and for patients with different pathologies (*black dots*, including the standard deviations as error bars). The *solid black lines* are the best fit of a saturating-exponential model to the grey data points. For bilateral structures, only the right side is shown (additional data is in Online Supplementary Material 3). The myelination rate is given as the time constant $\tau \pm$ uncertainty. **a** Central white matter (WM), $\tau = 18.7 \pm 2.2$ months. **b** Frontal WM, $\tau = 16.5 \pm 1.2$ months. **c** Anterior limb of the internal capsule, $\tau = 15.8 \pm 1.9$ months. **d** Posterior limb of the internal capsule, $\tau = 16.5 \pm 3.1$ months. **e** Splenium of the corpus callosum, $\tau = 12.9 \pm 1.1$ months. **f** Genu of the corpus

callosum, $\tau = 13.6 \pm 1.0$ months. **g** Posterior pons, $\tau = 15.9 \pm 3.8$ months. **h** Putamen, $\tau = 21.5 \pm 4.0$ months. **i** Thalamus, $\tau = 20.1 \pm 5.3$ months. Two patients have particularly low R1 in white matter and are marked by *stars* (**a–g**). A younger boy (5.2 months old) has a 18q deletion syndrome, the older boy (25.3 months old) has Pelizaeus-Merzbacher disease. A 27.3-month-old boy (*arrowhead* in **a**) has low R1 due to dysmyelination after a congenital cytomegalovirus infection. A 42.5-month-old boy (*arrow* in **d**) with brain atrophy and nonspecified epilepsy has relatively low R1 in the posterior limb of the internal capsule, which is not recognizable on conventional series (see Fig. 4)

uncertainties of the corresponding data points. This means that the individuals in question show appropriate myelination and no measurable white matter disease. Two patients, marked with stars in Fig. 3, showed lower R1 values in all white matter ROIs; both patients were severely hypomyelinated. The younger patient (5.2 months old) had been diagnosed with a 18q deletion syndrome and the older one (25.3 months old) with Pelizaeus-Merzbacher disease. The 27.3-month-old child had extensive lesions in the central white matter due to a congenital cytomegalovirus infection (Fig. 3). The 70.7-

month-old child (5.9 years old) showed low R1 in the posterior pons due to signal abnormalities as a result of rhombencephalitis. While these pathologies are usually obvious on conventional MRI sequences, subtle R1 changes due to dys- or hypomyelination can be more difficult to recognize. This is illustrated in Fig. 4, where the bias field corrected MP2RAGE, conventional MP-RAGE (contrast enhanced for the MRI-positive subject) and T2 TSE images are shown in a 42.5-month-old boy (3.5 years old) with global brain atrophy and non-specified epilepsy, and a 42.9-month-old (3.6 years

Table 2 Relaxation rate (R1) values for each region in MRI-negative children at birth, 12 months and 24 months, calculated from the best-fit models in Fig. 3 and Online Supplementary Material 2

Region of interest	R1 at birth, right side (s ⁻¹)	R1 at birth, left side (s ⁻¹)	R1 at 12 months, right side (s ⁻¹)	R1 at 12 months, left side (s ⁻¹)	R1 at 24 months, right side (s ⁻¹)	R1 at 24 months, left side (s ⁻¹)
Posterior limb of the internal capsule	0.76	0.74	0.97	0.97	1.08	1.08
Anterior limb of the internal capsule	0.57	0.58	0.85	0.86	0.98	0.99
Central white matter	0.64	0.63	0.87	0.87	0.99	0.99
Frontal white matter	0.43	0.43	0.77	0.76	0.93	0.93
Genu of the corpus callosum	0.37		0.84		1.03	
Splenium of the corpus callosum	0.44		0.91		1.09	
Posterior pons	0.66		0.81		0.87	
Thalamus	0.63	0.64	0.73	0.73	0.78	0.78
Putamen	0.56	0.57	0.65	0.65	0.70	0.69
Caudate nucleus	0.57	0.56	0.63	0.63	0.66	0.66

The standard deviation for all values is $\leq 0.01 \text{ s}^{-1}$

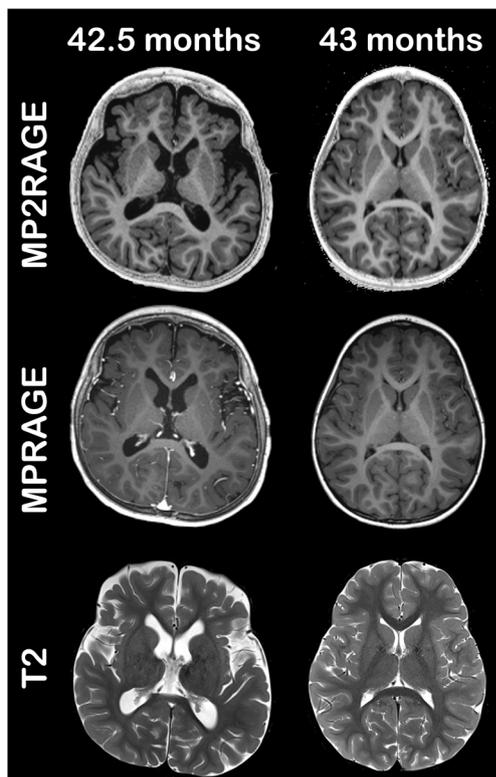
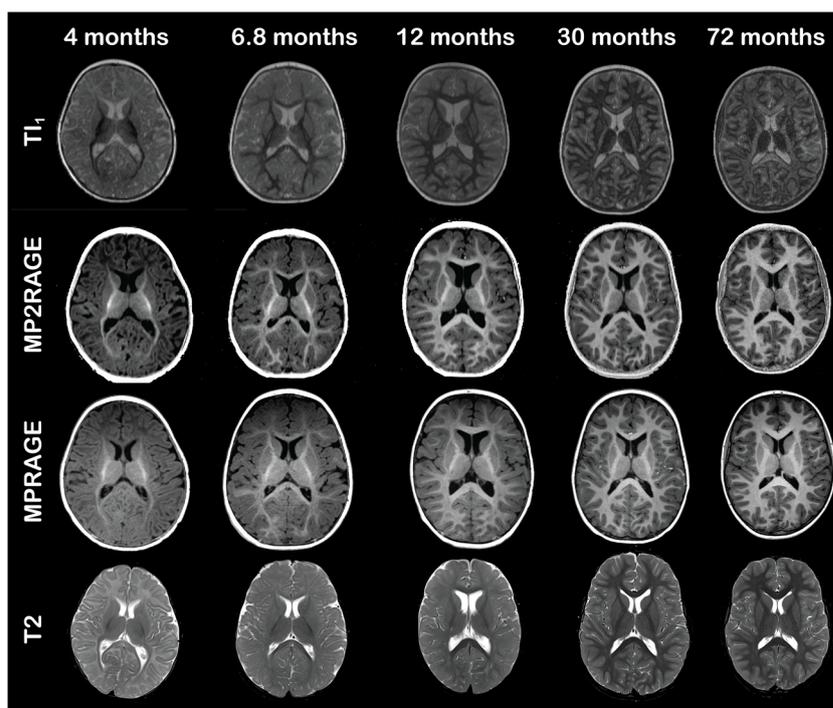


Fig. 4 A 42.5-month-old boy with brain atrophy and unspecified epilepsy. Axial MP2RAGE (magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echoes), contrast-enhanced MP-RAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo) and T2-weighted images show very similar signal intensities in the posterior limb of the internal capsule as in an MRI-negative peer (a 43-month-old girl; her MP-RAGE image is not contrast enhanced). Note the different relaxation rate (R1) values in the posterior limb of the internal capsule in Fig. 3, which cannot be appreciated qualitatively on conventional sequences (right: $0.99 \pm 0.05 \text{ s}^{-1}$, left: $1.00 \pm 0.05 \text{ s}^{-1}$ for the boy; right: $1.08 \pm 0.04 \text{ s}^{-1}$, left: $1.07 \pm 0.04 \text{ s}^{-1}$ for the MRI-negative girl)

old) MRI-negative peer. There are no clear differences in the conventional images, but the R1 values in the PLIC differ between MRI-positive and MRI-negative children (Figs. 3 and 4).

In a qualitative evaluation, the myelinated structures are easily recognized on MP2RAGE and especially on TI_1 at a young age (<12 months) due to the excellent contrast between myelinated and unmyelinated white matter, as well as between grey and white matter. Examples for MRI-negative subjects (4 months, 6.8 months, 12 months, 30 months and 72 months) are given in Fig. 5; the TI_1 images of the MP2RAGE, bias-field-corrected MP2RAGE, conventional MP-RAGE and T2 TSE are shown (for the same individuals at the centrum semiovale, see Online Supplementary Material 2). Early myelination under the age of 12 months is well discernible on the TI_1 (hypointense) and MP2RAGE (hyperintense) as demonstrated in Fig. 5 and Online Supplementary Material 4. Myelin maturation follows the established spatiotemporal pattern and shows an increasing hyperintensity on MP2RAGE with excellent contrast between white and grey matter at an older age. The TI_1 images appear to be especially useful for ages <12 months, when the striking hypointensity of early myelination slowly changes to isointensity for mature myelin, again following the well-known spatiotemporal sequence. Early myelin is TI_1 -hypointense and becomes TI_1 -isointense at a later stage (Fig. 5). This results in signal inversion when comparing the 4-month-old infant to the 12-month-old child (Fig. 5). In contrast to conventional MP-RAGE and T2 TSE data where signal changes are very subtle >24 months, the TI_1 signal first reaches an adult pattern around the age of 6 years. The TI_2 images did not contribute additional anatomical

Fig. 5 Axial T1, MP2RAGE (magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echoes), MP-RAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo) and T2-weighted images at the level of the posterior limb of the internal capsule for five MRI-negative children (boys ages 4 months, 6.8 months and 30 months, and girls ages 12 months and 72 months)



information compared to conventional MP-RAGE data and are not shown in the figure.

Discussion

We measured R1 values in the white and deep grey matter of MRI-negative children using a high-resolution MP2RAGE sequence with the aim of describing the change in R1 in young children as a result of increasing myelination, and evaluating a quantitative R1 mapping method that is easily applicable in the clinical practice. We were particularly interested in children <24 months old, but included children between 2 years old and 6 years old in order to compare our results with previous studies [10, 18]. The R1 values of the MRI-negative children were further compared to those of patients with different pathologies affecting the white matter.

T1 mapping in children has been performed in preterm newborns at term-equivalent, as well as in children and adolescents, but few data are available for children between term and 24 months old, when the bulk of myelination takes place [10, 12, 18, 19]. We showed a rapid increase of R1 in white matter in almost all predefined ROIs during this period, leveling off between 2 years of age and 6 years of age. Areas with densely packed axons, like the corpus callosum, showed the greatest R1 increase, starting with low values of $0.37 \pm 0.01 \text{ s}^{-1}$ (genu of the corpus callosum) and $0.44 \pm 0.01 \text{ s}^{-1}$ (splenium) when myelination is not yet initiated (note that the quoted values and uncertainties refer to the result of the best-fit model given in Table 2). By contrast, the R1 increase in white matter

was lowest in the PLIC where early myelination stages are present at birth with correspondingly higher R1 ($0.76 \pm 0.01 \text{ s}^{-1}$ and $0.74 \pm 0.01 \text{ s}^{-1}$ for the right and left side, respectively). The pontine tegmentum (posterior pons) is another early myelinated structure, with an R1 value of $0.66 \pm 0.01 \text{ s}^{-1}$ at birth and little increase over time, never exceeding 1.0 s^{-1} . This might be caused by intermingled grey matter structures, such as the nuclei of the 5th–8th cranial nerves. We found that the myelination rate in the corpus callosum is faster than that in the centrum semiovale. As expected, the deep grey matter shows little change. In general, the anatomical distribution and temporal evolution of R1 in our population corresponds well with the expected pattern in infants and young children [10, 21, 22]. The R1 values are also comparable to those measured with the same technique in the 15 children <5 years old by Eminian et al. [18], but that study included only 5 children under the age of 2 years. Our values also appear to be consistent with a study of preterm infants scanned at term-equivalent [12] when extrapolating the results of that study to an older age.

The post-processing of MP2RAGE data to produce T1 maps is computationally inexpensive and took only seconds on a standard PC. It would be helpful to calculate the T1 maps directly on the scanner console to make them available in line with other diagnostic results, in the same way as diffusion-weighted images. Ideally, the results could be displayed as difference maps between the individual patient data and an age-matched template originating from a large set of normal data. This would directly highlight the T1 value discrepancies on a voxel-wise basis.

The quantitative nature of T1 mapping directly lends itself to longitudinal and cross-center comparisons, making the approach superior to semiquantitative methods as, for example, recently described by Flood et al. [23], where T1 signal intensities were normalized to cerebrospinal fluid. The most important shortcoming of such approaches is the lack of bias field corrections that inevitably leads to inaccurate measurements. Moreover, such intensity ratios cannot be compared across different MRI systems and different radiofrequency coils.

We calculated R1 for patients with disorders of neuronal proliferation, migration or organization as well as for patients with atrophy as a result of different underlying pathologies. Not surprisingly, myelination is very similar in MRI-negative patients with many of these pathologies, but is altered in gliotic tissue or in hypomyelination disorders. It is conceivable that R1 or difference maps can alert the less experienced radiologist to subtle and symmetrically distributed pathologies. Moreover, some pathologies might not be captured by the eye at all, but could be detected on quantitative maps (Fig. 3). This would help in diagnostic contexts but could also serve as an important tool for research purposes, especially if longitudinal, inter-subject and cross-center data are to be compared.

Quantitative relaxometry allows a detailed and objective tissue characterization reflecting physiology and pathophysiology by providing absolute biophysical parameters on a voxel-wise level. T1 mapping is largely independent of the parameter setting in the MP2RAGE sequence. While this undoubtedly represents an advance in imaging diagnostics, quantitative imaging will always be an additional tool to the qualitative evaluation of standard weighted images in the clinical context. Myelin maturation has been described extensively on T1- and T2-weighted images ([4] serves as just one example), but to the best of our knowledge, MP2RAGE image contrasts have so far not been described. Therefore, we have compared the contrast between myelinated and unmyelinated white matter as well as the grey/white matter contrast in MP2RAGE images (including TI₁ and TI₂ used for bias field correction) to that in conventional sequences. This was done on a descriptive basis and not as the primary focus of this study. We found that TI₁ images, especially, are very useful for the visual assessment of myelination in infants <12 months old due to the sharp contrast between myelinated and unmyelinated white matter. The reason for this is that early myelination is very hypointense, i.e. the signal is nulled by the inversion pulse and contrasts excellently with unmyelinated white matter as well as with grey matter. As myelination proceeds, the signal reverts on TI₁ because more mature myelin is no longer suppressed and becomes isointense to cortex. This sequence of first hypointensity and then isointensity is not observed in T1- and T2-weighted images, but the spatial order of the changes on T1- and T2-weighted images follows the well-established pattern. Moreover, the observed myelination process in TI₁ images extends over a much longer

period of time than in the corresponding conventional sequences. Indeed, while few changes are seen after the age of 24 months on conventional T1- and T2-weighted images, the adult pattern on TI₁ appears first to be reached around the age of 6 years. We can only speculate as to the causes of the signal inversion and time dependence of the TI₁ images. It is likely that these mirror the development described by Barkovich [2]; myelin formation starts with primary transitional membranes formed by oligodendrocytes, followed by a highly regulated maturation process, in which the myelin composition is constantly changing before it is becoming more and more compacted [24]. These changes continue until adulthood and have been tracked by other techniques, such as diffusion tensor or kurtosis imaging [7, 25–27]. In a clinical context, we also use the TI₁ to find subtle pathologies in children >24 months old, such as focal cortical dysplasias or gliosis, where the myelin composition is altered, causing signal suppression again and making these changes very obvious on this series. It has, however, to be kept in mind that the detailed signal contrasts of TI₁ and TI₂ are highly dependent on parameter settings, in particular inversion times and flip angles, as is the case for other standard sequences as well.

There are some important limitations of our study. First of all, in this retrospective study we did not include entirely healthy individuals due to ethical reservations. We selected patients primarily referred for suspected first-time seizures, headaches, trauma, etc. If no morphological pathology was found, the corresponding individuals were included in the MRI-negative group. Theoretically, minor pathologies might be present and cause less accurate measurements. We included 38 children <24 months old, which is not a large number, but is considerably higher than in a comparable existing study [18]. The myelination time constants, an important result of our study, might change when increasing the number of individuals, but we do not expect substantial changes. An indication for the stability of the τ values is the fact that similar results are obtained for the subsets of male and female patients. A further limitation of this study is that data were acquired under clinical conditions, where quality has to be balanced between available scanning time in a busy imaging department, the need for short sedation, and general anesthesia time. To account for these constraints, the MP2RAGE sequence provided by the vendor was adapted by decreasing the phase resolution from 100% to 80%. This leads inevitably to increased noise. On the other hand, the signal-to-noise ratio is possibly improved by the high-quality 64-channel head coil used in this study. A source of systematic bias could be B1 field inhomogeneities. It should be noted, however, that such effects are small on 3-T scanners (variations of $\pm 10\%$ are typically expected in the brain) and should be even smaller when imaging young children with small heads. When analyzing our specific protocol, the bias introduced by a 10% change in transmitted radiofrequency power resulted in 2.5%

and 2.7% changes of grey and white matter R1 values, respectively, while the temporal changes in R1 observed in our study varied between 14% (right putamen) and 50% (splenium). The minor significance of field homogeneities further allows us to conclude that our data can be directly compared to other maturation studies using MP2RAGE [18]. Although MP2RAGE is only able to remove received field biases, while transmit fields are only partially accounted for [16], it has recently been shown that MP2RAGE has a high reproducibility and provides precise T1 maps even at 7 T, where a higher B1 field inhomogeneity has to be accounted for [28]. Finally, the qualitative description of image contrasts during different myelination steps using MP2RAGE is subjective in nature; however, this part of the study is merely intended to draw attention to the additional diagnostic benefit of the sequence.

Conclusion

We have provided reference data for myelination rates in different regions of the brain. We have also presented data from children with different pathologies and found that myelination in these children is very similar to that of MRI-negative individuals in most patients, apart from those with global hypomyelination conditions. In addition, we stress the diagnostic benefit of the T_{I_1} images that not only enable the easy identification of early myelination stages, but also appear to show later myelination steps.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05109-5>.

Acknowledgments This work was supported by the German Research Foundation. Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL. Raw data is available via repository at <https://doi.org/10.5281/zenodo.4906565>.

Declarations

Conflicts of interest None

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain

permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Bercery KK, Macklin WB (2015) Dynamics and mechanisms of CNS myelination. *Dev Cell* 32:447–458
2. Barkovich AJ (2000) Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1099–1109
3. Yeatman JD, Wandell BA, Mezer AA (2014) Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nat Commun* 5: 4932
4. Welker K, Patton A (2012) Assessment of normal myelination with magnetic resonance imaging. *Semin Neurol* 32:15–28
5. van Buchem MA, Steens SC, Vrooman HA et al (2001) Global estimation of myelination in the developing brain on the basis of magnetization transfer imaging: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:762–766
6. Deoni SCL, Dean DC 3rd, O’Muircheartaigh J et al (2012) Investigating white matter development in infancy and early childhood using myelin water fraction and relaxation time mapping. *Neuroimage* 63:1038–1053
7. Löbel U, Sedlacik J, Güllmar D et al (2009) Diffusion tensor imaging: the normal evolution of ADC, RA, FA, and eigenvalues studied in multiple anatomical regions of the brain. *Neuroradiology* 51:253–263
8. Watanabe M, Sakai O, Ozonoff A et al (2013) Age-related apparent diffusion coefficient changes in the normal brain. *Radiology* 266: 575–582
9. Kim HG, Moon W-J, Han J, Choi JW (2017) Quantification of myelin in children using multiparametric quantitative MRI: a pilot study. *Neuroradiology* 59:1043–1051
10. Lee SM, Choi YH, You S-K et al (2018) Age-related changes in tissue value properties in children: simultaneous quantification of relaxation times and proton density using synthetic magnetic resonance imaging. *Investig Radiol* 53:236–245
11. Soun JE, Liu MZ, Cauley KA, Grinband J (2017) Evaluation of neonatal brain myelination using the T1- and T2-weighted MRI ratio. *J Magn Reson Imaging* 46:690–696
12. Schneider J, Kober T, Graz MB et al (2016) Evolution of T1 relaxation, ADC, and fractional anisotropy during early brain maturation: a serial imaging study on preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 37:155–162
13. Cho S, Jones D, Reddick WE et al (1997) Establishing norms for age-related changes in proton T1 of human brain tissue in vivo. *Magn Reson Imaging* 15:1133–1143
14. Steen RG, Ogg RJ, Reddick WE, Kingsley PB (1997) Age-related changes in the pediatric brain: quantitative MR evidence of maturational changes during adolescence. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 819–828
15. Marques JP, Kober T, Krueger G et al (2010) MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *Neuroimage* 49:1271–1281
16. Marques JP, Gruetter R (2013) New developments and applications of the MP2RAGE sequence - focusing the contrast and high spatial resolution R1 mapping. *PLoS One* 8:e69294
17. Tanner M, Gambarota G, Kober T et al (2012) Fluid and white matter suppression with the MP2RAGE sequence. *J Magn Reson Imaging* 35:1063–1070

18. Eminian S, Hajdu SD, Meuli RA et al (2018) Rapid high resolution T1 mapping as a marker of brain development: normative ranges in key regions of interest. *PLoS One* 13:e0198250
19. Friedrichs-Maeder CL, Griffa A, Schneider J et al (2017) Exploring the role of white matter connectivity in cortex maturation. *PLoS One* 12:e0177466
20. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC et al (2006) User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 31:1116–1128
21. Sanchez CE, Richards JE, Almlí CR (2012) Neurodevelopmental MRI brain templates for children from 2 weeks to 4 years of age. *Dev Psychobiol* 54:77–91
22. Deoni SCL, Mercure E, Blasi A et al (2011) Mapping infant brain myelination with magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 31:784–791
23. Flood TF, Bhatt PR, Jensen A et al (2019) Age-dependent signal intensity changes in the structurally normal pediatric brain on unenhanced T1-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 40:1824–1828
24. Baumann N, Pham-Dinh D (2001) Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev* 81: 871–927
25. Ding X-Q, Sun Y, Braass H et al (2008) Evidence of rapid ongoing brain development beyond 2 years of age detected by fiber tracking. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1261–1265
26. Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK (2002) Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology* 222:212–218
27. Paydar A, Fieremans E, Nwankwo JI et al (2014) Diffusional kurtosis imaging of the developing brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 808–814
28. Voelker MN, Kraff O, Brenner D et al (2016) The traveling heads: multicenter brain imaging at 7 tesla. *MAGMA* 29:399–415

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Zeitschriftenartikel:

1. Kühne F, Neumann W, Hofmann P, Marques J, Kaindl AM, Tietze, A. Assessment of myelination in infants and young children by T1 relaxation time measurements using the Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes sequence. *Pediatric Radiology* (2021). Impact factor 2019: 2.169

Danksagung

Zunächst möchte ich mich für die Betreuung und die Überlassung des Themas bei meiner Doktormutter Frau Prof. Angela M. Kaindl bedanken, wodurch erst die Möglichkeit bestand, diese Arbeit anfertigen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Anna Tietze für die umfangreiche Unterstützung und Beratung zu jeder Tages- und Nachtzeit. Ihre Hilfsbereitschaft, die netten Worte mitsamt der freundschaftlichen Arbeitsatmosphäre haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meinen Eltern sowie meinem Bruder möchte ich ganz herzlich für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit danken. Auch während meines Studiums waren sie stets an meiner Seite. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Ratgebern aus Familie, Freunden und meinem Arbeitsumfeld, die mich während der Erstellung dieser Arbeit begleitet haben.

Abschließend danke ich den Patienten und Angehörigen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.