

KLINIČKA PRIMENA PROTONSKE MR SPEKTROSKOPIJE NA 3T SISTEMU

KLINIČKA PROTONSKA MR SPEKTROSKOPIJA - PRIMENA U BOLESTIMA CENTRALNOG NERVENOG SISTEMA

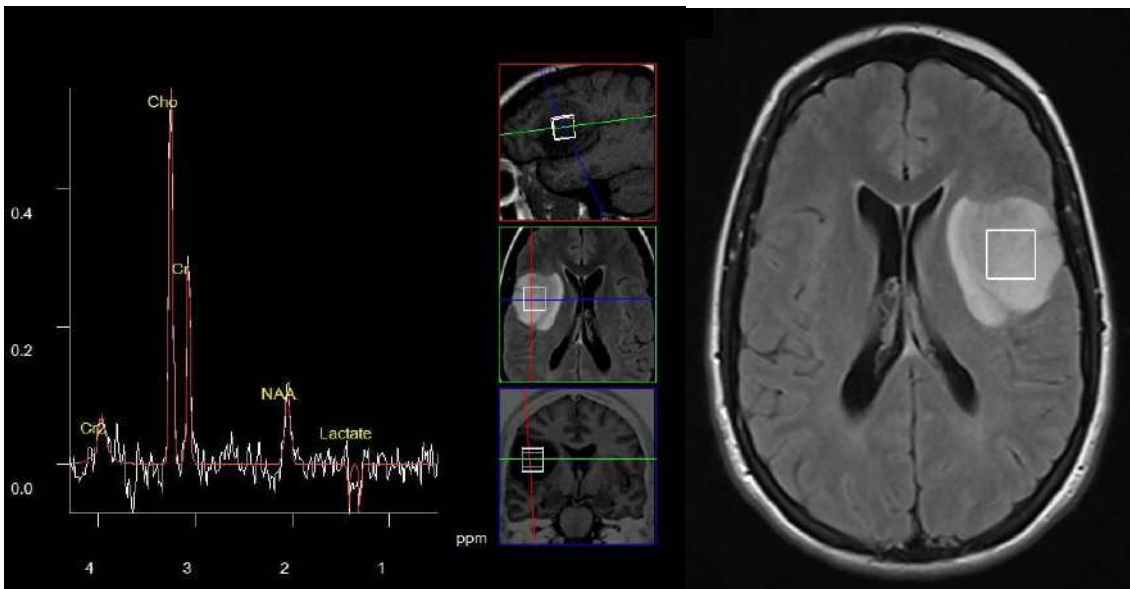
Protonska magnetnorezonantna (MR) spektroskopija (MRS) je jedna od naprednih MR imidžing tehnika, koristi se za neinvazivnu analizu metabolizma u tkivima. Najviše se primenjuje za procenu i interpretaciju promena metabolizma u centralnom nervnom sistemu, u različitoj intrakranijalnoj patologiji, kao što su tumori, multipla skleroza, ishemija, infekcije, epilepsija, metaboličke i nasledne bolesti mozga, i traumatske povrede. Klinička primena MR spektroskopije se stalno proširuje, tako da sada uključuje dojku, prostatu, štitastu žlezdu itd. (1-4). MRS se radi kao dodatna sekvenca uz rutinski MRI i daje dopunske informacije o metabolizmu i funkciji tkiva. Daje doprinos dijagnozi, uspešnijem lečenju, praćenju terapijskog odgovora posebno kod tumora mozga, i pomaže da se ostvari najbolji mogući ishod za pacijenta. Dijagnoza neuroloških bolesti je često kompleksna, vreme za efikasnu terapiju može biti ograničeno. MR imidžing sa svojim odličnim mekotkivnim kontrastom je metoda izbora za detektovanje lezija mozga. I pored toga konvencionalni MRI ne može da detektuje promene u ćelijskoj gustini, tipu ćelija, ili biohemijskom sastavu- a sve ove informacije mogu da se dobiju primenom MR spektroskopije. Pored toga, lezije koje imaju različitu patofiziologiju često izgledaju isto na MRI morfološkim snimcima. Zbog toga je spektroskopija potrebna kao dopunska metoda, tj. MR imidžing i MR spektroskopija su komplementarne tehnike za dijagnostikovanje bolesti, praćenju progresije i odgovora na terapiju. Na magnetima jačine 3T u poređenju sa 1,5T je zabeležen značajan porast odnosa signala i šuma, bolje razdvajanje pikova metabolita i mogućnost da se isti klinički kvalitet spektra postigne u kraćem vremenu, što je posebno važno u neuroonkologiji, pedijatriji i kod sediranih pacijenata (5, 32, 33). U ordinacijama koje koriste 3T sisteme ove prednosti omogućavaju pouzdaniju kvantifikaciju metabolita, stabilniju baznu liniju i veću sigurnost u interpretaciji MRS nalaza.

Neurološke bolesti kod kojih MR spektroskopija daje značajan doprinos donošenju kliničkih odluka

Tumori mozga

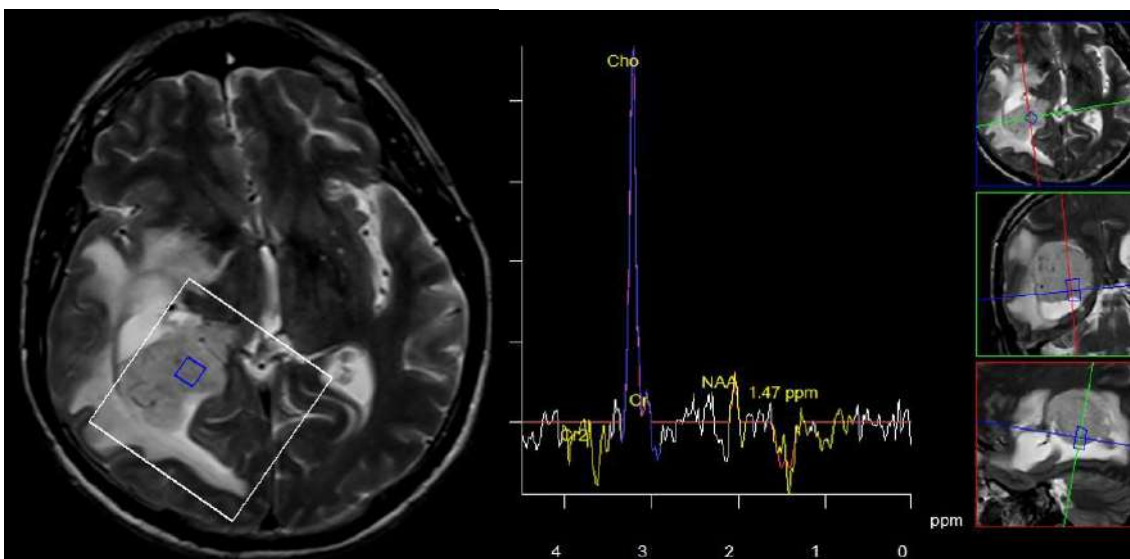
Kliničke odluke u neuroonkologiji donosi multidisciplinarni tim kombinovanjem informacija iz više izvora, uključujući MR imidžing. Iako MR imidžing ima centralnu ulogu u odlučivanju o terapiji za pacijente sa tumorima mozga, postoje važna klinička pitanja na koja ne daje odgovor. Tu se ubraja: razlikovanje tumora od drugih fokalnih lezija (velikog plaka demijelinizacije, encefalitisa, i drugih), postavljanje definitivne dijagnoze atipičnih fokalnih lezija koje se prstenasto boje (na primer, visokogradusnih glioma, metastaza i apscesa), identifikovanje optimalnog mesta za biopsiju kod

heterogenih glioma, praćenje terapijskog odgovora i razlikovanje posledica terapije (postterapijska nekroza) od recidiva tumora. MR spektroskopija može da obezbedi dodatne informacije u svim ovim kliničkim dilemama i često se koristi kao dopunska metoda uz konvencionalni MR imidžing (5). Od početka primene MR spektroskopije je uočen veliki potencijal ove metode za neinvazivno ispitivanje neoplazije mozga. Na primer MR spektroskopija zajedno sa perfuzijom obezbeđuje senzitivnost 72% i specifičnost 92% u razlikovanju tumora od drugih lezija (6). Slično tome, postiže se senzitivnost 93% i specifičnost 60% kada se ove dve metode koriste za razlikovanje visokogradusnih od niskogradusnih glioma, što predstavlja suštinsko unapređenje u senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na primenu samo konvencionalnog MRI (7). Velike multicentrične studije su odredile tačnost singl-voksel MR spektroskopije za dijagnostikovanje histologije i gradusa tumora mozga (8-10). Spektroskopija sa kratkim vremenom eha ima tačnost od 90% za razlikovanje tipova tumora (meningeomi, niskogradusni gliomi, glioblastom multiforme, metastaze), za razlikovanje glioblastoma multiforme od metastaze je preciznost 78% (8,10). Kombinovanje spektroskopije sa kratkim i dugim vremenom eha daje visoku dijagnostičku preciznost 98% za tipove tumora koji se najčešće javljaju kod dece (pilocitični astrocitom, meduloblastom i ependimom) (9). Spektroskopija može da pomogne i u razlikovanju molekularnih podtipova glioma sa mutacijom izocitrat dehidrogenaze (vidi se pik izocitrat dehidrogenaze na spektru). Enzim izocitrat dehidrogenaza se ne detektuje direktno već onkometabolit 2-hidroksiglutarat (2HG), čija akumulacija i kvantifikacija pomoću MRS pouzdano ukazuje na prisustvo IDH mutacije i omogućava neinvazivnu molekularnu karakterizaciju glioma in vivo (11). Na ovaj način se određuje genetika tumora in vivo na bazi prisustva 2-hidroksiglutarata (11). Prisustvo metilacije tj. prisustvo 2-hidroksiglutarata na spektru predviđa povoljan odgovor na terapiju kod glioma. Brojni radovi su potvrdili da kvantitativno praćenje 2HG tokom lečenja ima prognostičku vrednost, može da predvidi progresiju bolesti (11, 18). Kada su vršena poređenja dijagnostičke tačnosti MR spektroskopije i konvencionalnog MR imidžinga u multicentričnim studijama spektroskopija je značajno poboljšala preciznost dijagnoze nisko- i visokogradusnih tumora (12). Povišen holin (Cho) i snižen N-acetilaspartat (NAA) su tipične spektroskopske odlike tumora mozga (13) (Slika 1). Pored toga, prisustvo signala na oko 1.3 ppm, koji potiču od lipida i laktata su znak nekroze ili hipoksije, što se povezuje sa višim gradusom i lošijom prognozom (14-16) (Fig 2). Suprotno tome, lezije netumorske prirode kao što su apscesi i tuberkulomi imaju sasvim drugačije spektre, bez porasta holina, sa pojavom brojnih aminokiselina (17). Drugi metaboliti koji se registruju kod tumora mozga su: taurin kod primitivnog neuroektodermalnog tumora (18), alanin kod meningeoma (13), i glicin kod visokogradusnih tumora kod dece (19). Na 3T sistemima porast odnosa signal-šum i bolja spektroskopska rezolucija dodatno unapređuju identifikaciju ovih biohemijskih obrazaca, kao i detekciju 2HG, što čini 3T MRS posebno pogodnom platformom za svakodnevnu kliničku primenu u neuroonkologiji (5, 32, 33).

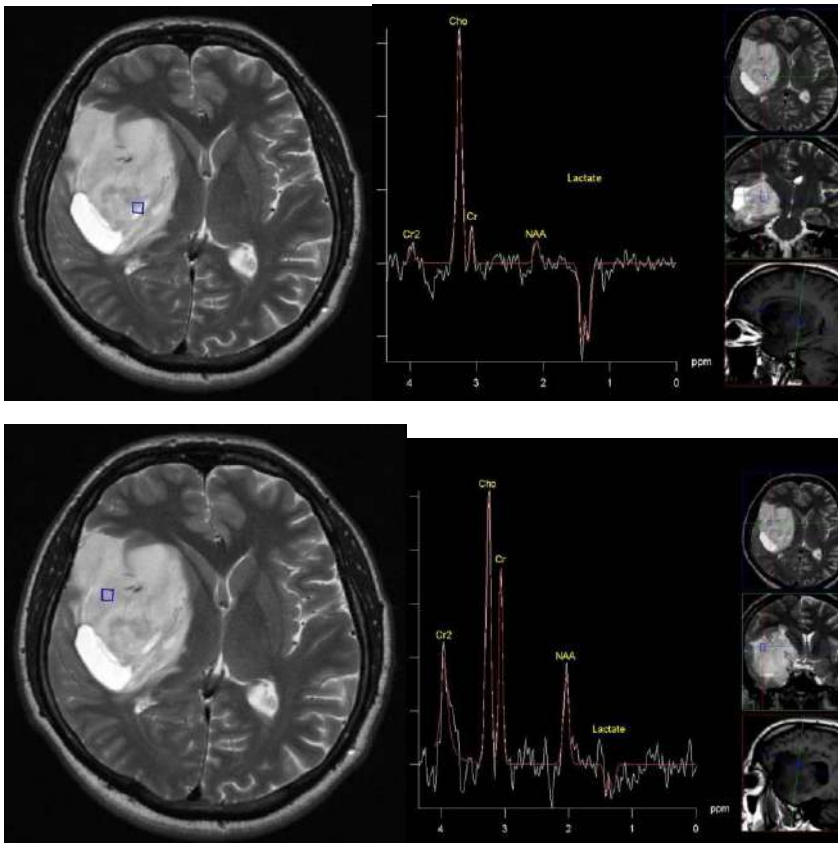


Slika 1. Prikazan je tipičan spektar glijalnog tumora: pik holina je povišen u odnosu na kreatin, a N-acetilaspertat je snižen. Prisutan je dublet laktata.

Spektroskoiija može da pomogne kod razlikovanja glijalnih od neglijalnih tumora. Dešava se da neglijalni i ekstraaksijalni tumori na primer meningeom izgledaju infiltrativno na MRI (Slika 2). U ovakvim situacijama spektroskopija potpuno menja dijagnozu i lečenje.

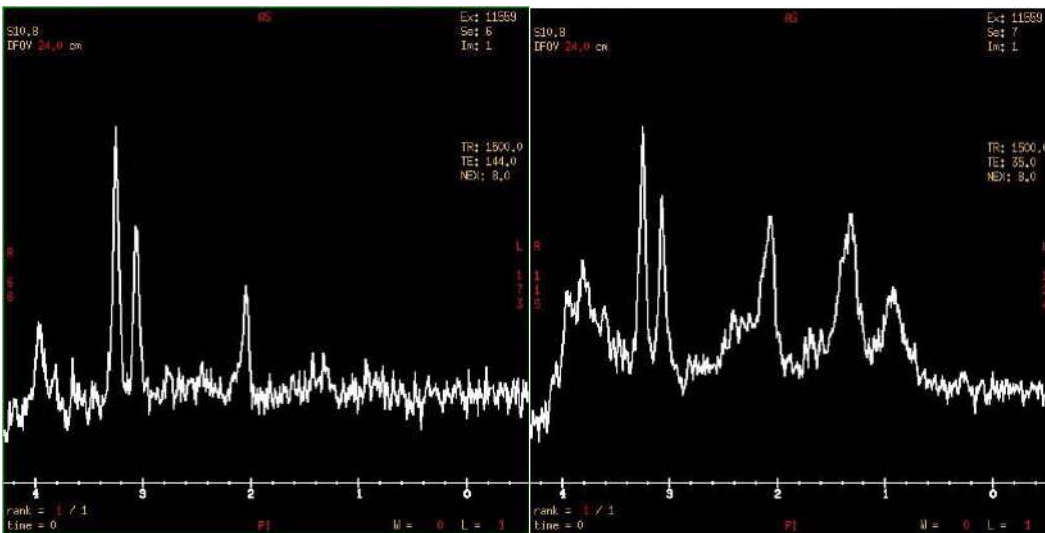
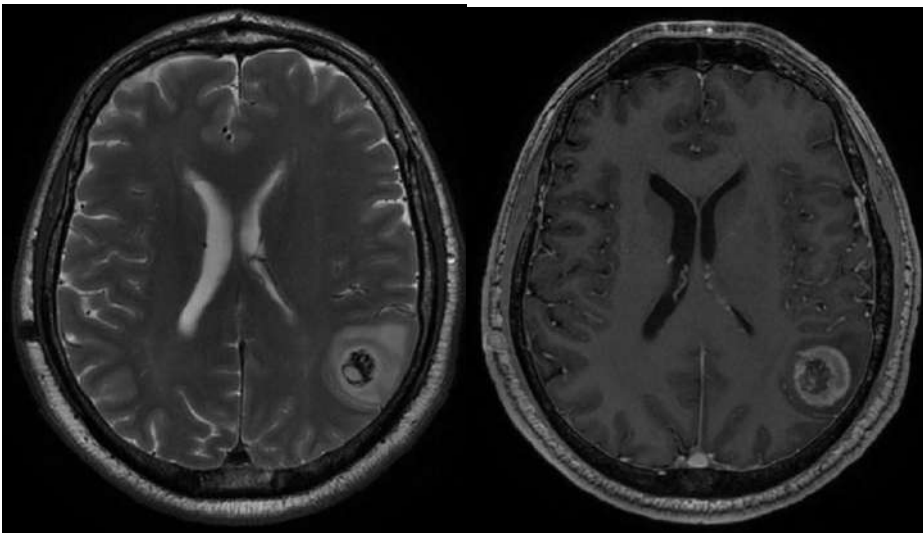


Slika 2. Intraventrikularni meningeom. Neglijalni tumori imaju drugačije spektre od glijalnih. Za tumor koji je prikazan na slici se pre pregleda spektroskopijom smatralo da je glioblastom multiforme. Spektroskopijom smo utvrdili da se radi o meningeomu, što je potvrđeno posle operacije.



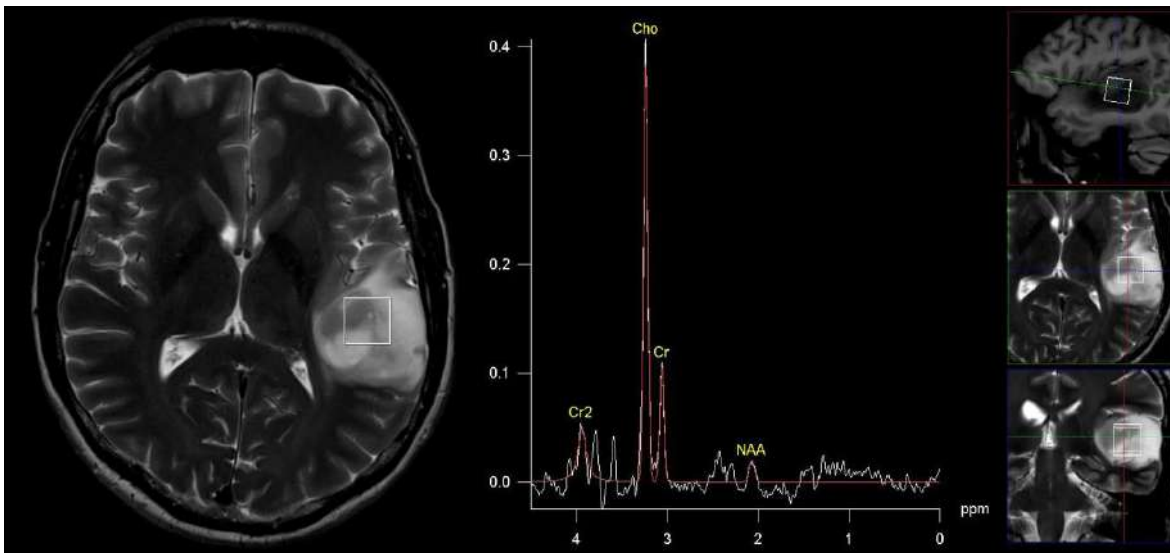
Slika 3. Trodimenzionalne tehnike spektroskopije omogućavaju da se ispita prostorna raspodela koncentracija metabolita u celom tumoru i da se utvrde mesta sa najvećim stepenom malignosti. Spektri pojedinih zona u prikazanom tumoru se značajno razlikuju. Na taj način možemo da definišemo lokacije u tumoru sa najvećim stepenom malignosti i da precizno utvrdimo gradus.

Spektroskopija može da definiše zonu u tumoru sa najvećim stepenom malignosti i da sugeriše lokacije za biopsiju (20,21) (Slika 3). Detektovanje povišenog holina u peritumorskoj regiji pokazuje infiltrativnost tumora i može da se koristi za razlikovanje visokogradusnih glioma od metastaza mozga (spektar je normalan ili sa veoma malim odstupanjima u tkivu koje okružuje metastazu) (22,23). MR spektroskopija često ima odlučujuću ulogu u razlikovanju niskogradusnih od visokogradusnih tumora kao i u razlikovanju visokogradusnih tumora od metastaza (Slika 4). Najčešće se koristi kao deo dijagnostičkog algoritma uz konvencionalni MRI sa gadolinijumom, difuzijom i perfuzijom (24).



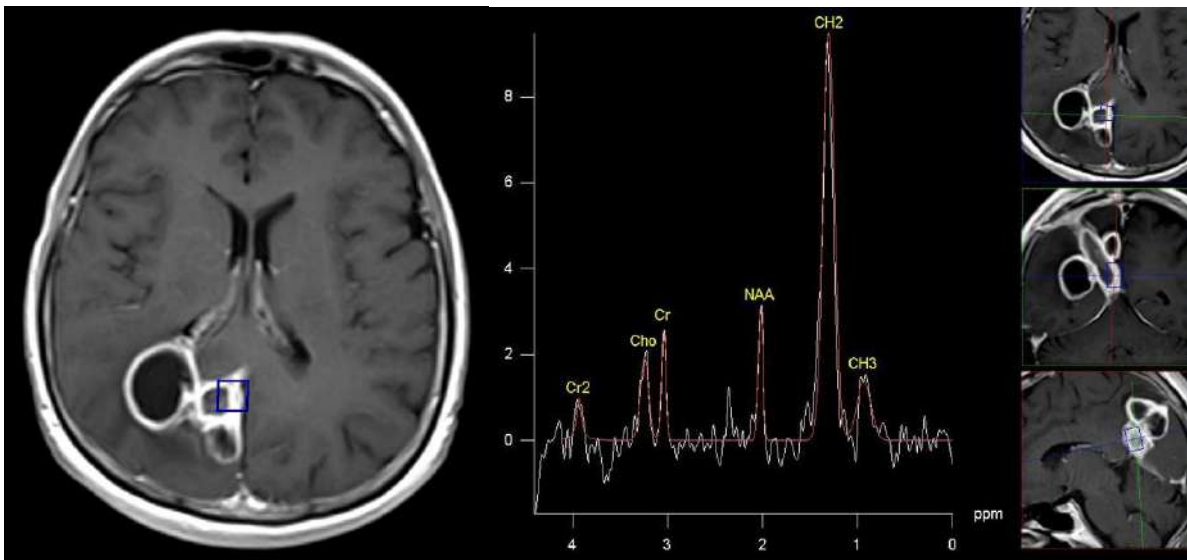
Slika 4 Ilustruje mogućnosti spektroskopije u razlikovanju glijalnih tumora od drugih lezija koje mogu da izgledaju slično na konvencionalnom MRI. Prve dve slike prikazuju T2 i postkontrastni MR imidž lezije koja po morfološkim odlikama više liči na metastazu ili infekciju. Na trećoj i četvrtoj slici su dati rezultati spektroskopije koji su karakteristični za visokogradusni glijalni tumor što je potvrđeno posle operacije.

MR spektroskopija može da odredi prognozu i da vodi planiranje terapije kod onkoloških bolesnika kod kojih se ne sprovodi hirurško lečenje, na primer kod difuznih glioma moždanog stabla i intramedularnih tumora kičmene moždine (25). Utvrđeno je da odnos amplituda pikova Cho/NAA od minimalno 2.1 (vreme eha TE od 144 ili 270) znači lošu prognozu kod pedijatrijskih difuznih pontinih glioma (26).



Slika 5 Na prvoj slici je prikazana pozicija voksel za spektroskopiju na T2 imidžu. Tumor koji smo ispitivali spektroskopijom nije pokazivao znake postkontrastnog bojenja pa je na MRI pregledu koji je prethodio prikazanoj spektroskopiji, opisan kao niskogradusni. Rezultat spektroskopije prikazan na drugoj slici odgovara infiltrativnom tumoru gr III, što je i potvrđeno biopsijom.

Prognostički markeri koje obezbeđuje MR spektroskopija su važni u odlučivanju za terapijski pristup jer mogu da pomognu da se identifikuju pacijenti kojima je potreban intenzivniji tretman (11,27,28). Brojna vrednost odnosa holina i N-acetilaspargata Cho/NAA veća od 2.1 na spektroskopskom imidžingu ili tzv. multi-voksel spektroskopiji se koristi za identifikovanje regija agresivnijeg fenotipa unutar heterogenih glioblastoma multiforme, što unapređuje radiohirurgiju gama nožem (29). Spektroskopija može da pomogne u planiranju neurohirurškog lečenja tako što određuje granice tumora i zajedno sa drugim MR imidžing metodama, u utvrđivanju odnosa sa okolnim moždanim strukturama (21). Infiltrativni gliomi se prostiru izvan granica koje definišu T2 imidži. Zona infiltracije koju utvrđuje spektroskopija je u proseku 24% veća od zone T2 hiperintenziteta i potvrđena je podudarnost povišenog Cho/NAA odnosa sa rezultatima histoloških i imunohistohemijskih analiza (30). Registrovan je povišen mioinozitol (mI) i glutamin (Gln) u kontralateralnoj hemisferi kod osoba sa nelečenim glioblastomom multiforme, što govori o ranoj neoplastičkoj infiltraciji (31). Pored toga, tumori svih gradusa mogu da budu heterogeni (32), i kada imaju homogene imidžing karakteristike. Često spektroskopija utvrdi niskogradusni oligodendrogliom i pored malignih karakteristika na konvencionalnom MRI. Ili suprotno tome, za tumore koji se ne boje na kontrast i imaju benigne karakteristike na konvencionalnom MRI, spektroskopijom se utvrdi da se radi o visokom gradusu (Slika 5). Kod niskogradusnih tumora je važno detektovanje zona infiltracije izvan granica lezije vidljive na konvencionalnom MRI jer su to primarne zone u kojima se pojavljuje recidiv. Dokazano je da rezultati MR spektroskopije odgovaraju histološkom tipu i gradusu i da mogu da definišu prostornu heterogenost tumora mozga pre hirurgije (Slika 3) (21). Upotreba MR spektroskopije može da pomogne da ne dođe do pogrešne procene progresije tumora, što može da dovede do neadekvatne hirurgije u slučajevima postterapijske nekroze koju je često nemoguće razlikovati od recidiva ako se koristi samo MRI (Slika 6).



Na slici 6 je dat postkontrastni T1 imidž posle operacije visokogradusnog tumora i hemo-radio terapije. I pored postkontrastnog bojenja, vidimo tipičnu spektroskopsku sliku postterapijske sekvele.

Odnos pikova holina i N-acetilaspata (Cho/NAA) na spektru najpouzdanije razlikuje recidiv glioma od postterapijskih sekvela (33). Slično tome, praćenje promena pika holina, u kombinaciji sa konvencionalnim MRI može dalje da doprinese praćenju terapijskog odgovora (34). MR spektroskopija (odnos NAA/Cho i koncentracija Cho) u kombinaciji sa perfuzijom ima pozitivnu prediktivnu vrednost 100% za razlikovanje postterapijskih promena od recidiva tumora, dok je pozitivna prediktivna vrednost konvencionalnog MRI 50%, a pozitronska emisija tomografija (PET) sa fluordezoksiglukozom (PET) ima pozitivnu prediktivnu vrednost 67% (35). MR spektroskopija, kao dodatak MR imidžingu daje značajan doprinos dijagnozi i prognozi, planiranju terapije i praćenju tumora mozga.

Pedijatrijski poremećaji: Nasledne bolesti metabolizma i traumatska povreda mozga

MR spektroskopija se od samih početaka primene (36-38) koristi u pedijatrijskom imidžingu mozga i radi se kao deo rutinskih imidžing protokola u mnogim dečijim bolnicama.

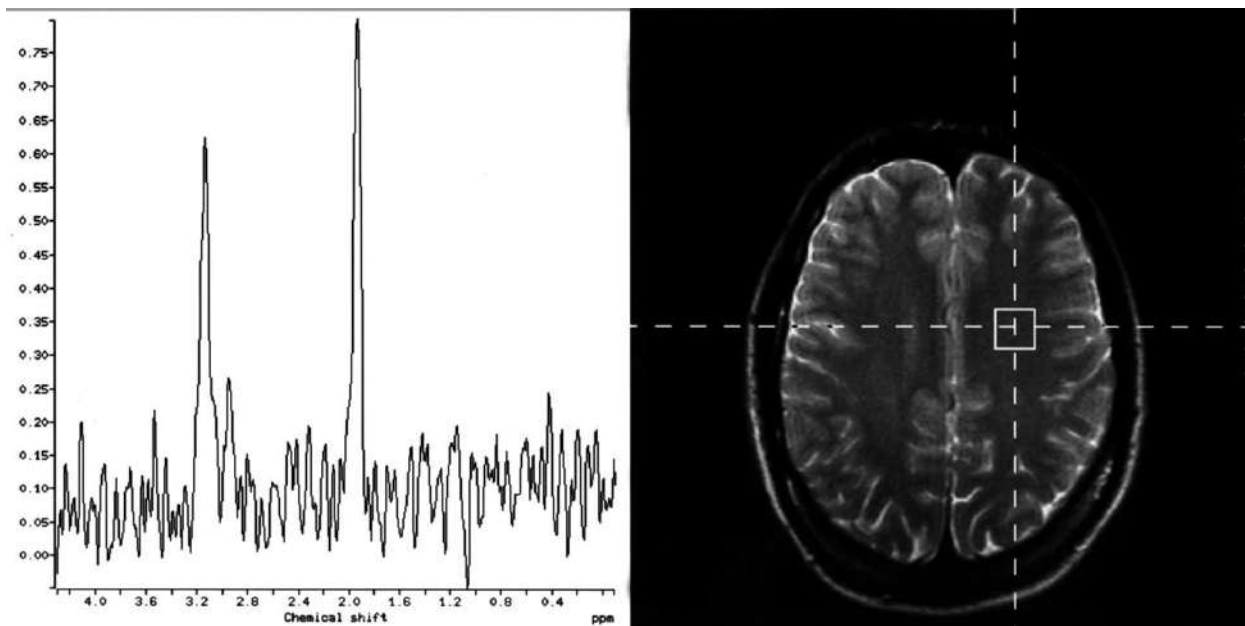
U ovom tekstu neću govoriti o ulozi MR spektroskopije u hipoksiji-ishemiji kod novorođenih beba zbog složenosti anestezije u magnetnoj rezonanci.

Nasledne metaboličke bolesti, iako veoma retke su značajan entitet u neuropedijatriji.

Klinički simptomi u određenim naslednim bolestima metabolizma nastaju kao posledica nakupljanja metabolita koji su neurotoksični ili utiču na normalnu funkciju. Prisustvo ili porast te supstance se koristi za dijagnozu, ako je supstanca koja se akumulira vidljiva MR spektroskopijom. MR spektroskopija se pokazala kao klinički korisna metoda kod dece sa sumnjom na metabolički poremećaj (39-41) zbog jedinstvene mogućnosti da neinvazivno detektuje metabolički defekt in vivo (42-45). Na primer, prisustvo piruvata (plus laktat i/ili alanin) i sukcinata su rani indikatori kompleksnih poremećaja piruvat i sukcinat dehidrogenaze

(39,46-48). Detekcija povišenog glicina ukazuje na neketotičku hiperglicinemiju (42). Značajno povišen N-acetilaspata je znak Kanavanove bolesti (49). Kod drugih naslednih bolesti MR spektroskopija može da detektuje pad koncentracija metabolita do kog dolazi zbog redukcije sinteze ili transporta (Slika 7). Odsutan ili značajno snižen kreatin (Cr) u mozgu predstavlja diferencijalnu

dijagnozu nekoliko genetskih poremećaja (50): najniži nivo kreatina je izmeren kod dece sa defektom sinteze kreatina (guanidinoacetate methyltransferase deficiency), terapija normalizuje kreatin u mozgu (51,52).



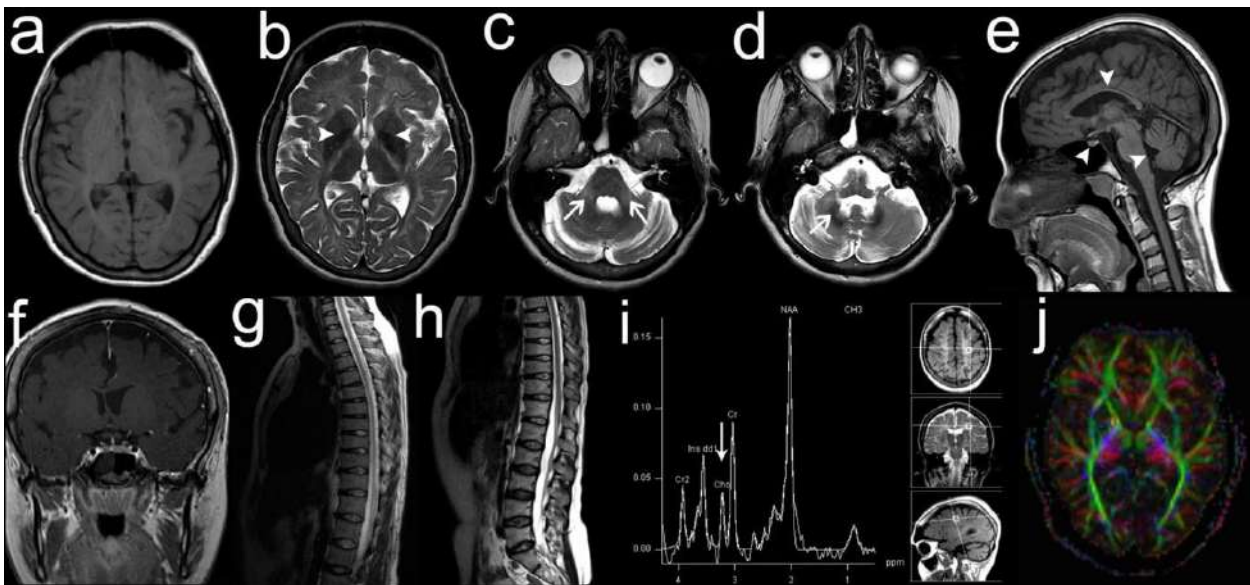
Slika 7 Patološka spektroskopija u beloj masi koja izgleda zdravo kod osobe sa genetski potvrđenom bolesti mitohondrija (Leberova hereditarna optička neuropatija). Konvencionalni MR imidžing je bio potpuno uredan. Slika je iz publikacije: Ostojic J, Jancic J, Kozic D, Semnic R, Koprivsek K, Prvulovic M, Kostic V. Brain white matter 1 H MRS in Leber optic neuropathy mutation carriers. Acta Neurol. Belg. 2009; 109:305-309.

Kod muškaraca sa poremećajem transporta kreatina su koncentracije kreatina u mozgu snižene 4-5 puta u odnosu na koncentracije kod zdravih dobrovoljaca. Kod ovih pacijenata terapija kreatinom ne dovodi do poboljšanja (53, 54). Opisano je i potpuno odsustvo N-acetilaspargata zbog poremećaja sinteze (55, 56). Tokom razvoja dolazi do promena u koncentracijama metabolita mozga (57), tako da je neophodno poznavati normalne opsege koncentracija metabolita za određeni uzrast. Sa ovim pristupom mogu da se utvrde i blaža biohemijska odstupanja i tako dijagnostikuje Mukopolisaharidoza (58), i propionska acidemija (59). MRS može da predvidi ishod kod traumatske povrede mozga (60) i da razlikuje obrasce metabolizma koji su povezani sa blagim, umerenim ili teškim hipoksično-ishemijskim oštećenjem mozga, čime doprinosi proceni prognoze i očekivanog kliničkog ishoda (61).

Bolesti bele mase

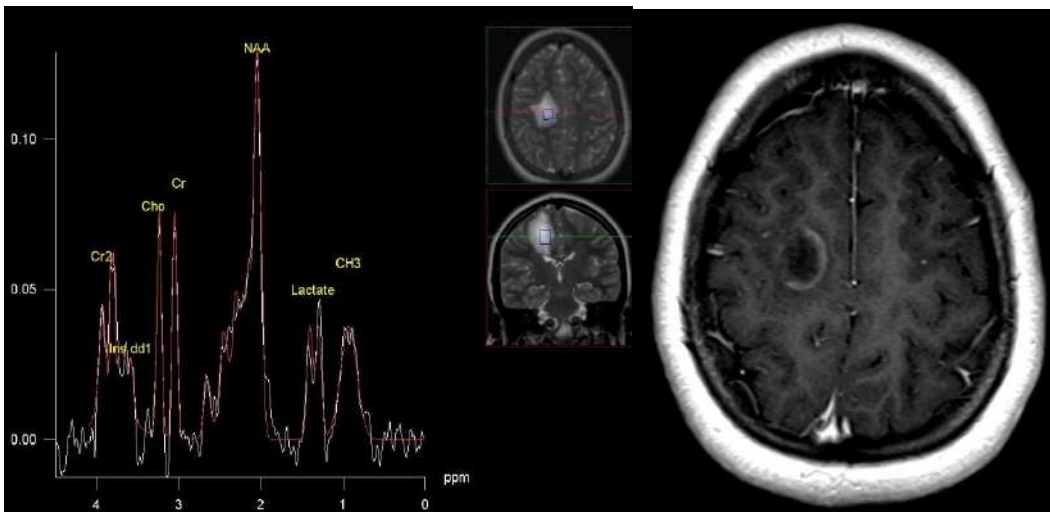
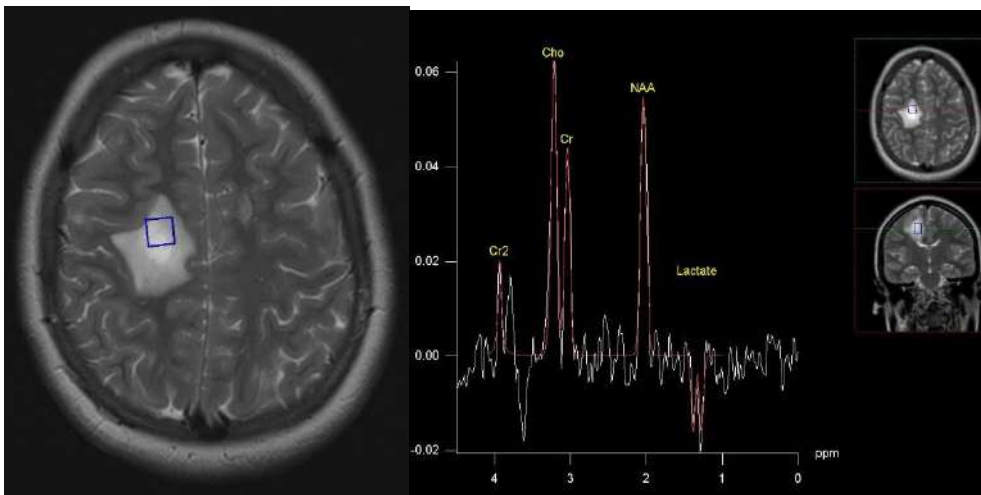
MRS ima značajnu ulogu u evaluaciji bolesti bele mase, bilo da se radi o naslednim leukodistrofijama, hipomijelinizacijama ili stečenim demijelinizacionim i inflamatornim procesima. Kao metoda koja pruža uvid u biohemijski sastav tkiva igra važnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi naslednih leukoencefalopatija, sama (62) ili zajedno sa drugim naprednim tehnikama magnetne rezonance (63). Spektroskopija obezbeđuje važne podatke o patofiziologiji tkiva. To su informacije o (a) hipomijelinaciji, (b) razređenju bele mase, i (c) demijelinizaciji, ove pojave se razlikuju na bazi odnosa metabolita Cho/Cr i NAA/Cr (62). Hematopoetska transplantacija matičnih ćelija je trenutno jedina terapijska opcija za nasledne demijelinizacione bolesti kao što je X-vezana

adrenoleukodistrofija, metahromatska leukodistrofija, i globoidna leukodistrofija (64). MRS se koristi za praćenje pojave demijelinizacije kod neurološki asimptomatskih pacijenata sa X-vezanom adrenoleukodistrofijom (65,66). Intervalni porast mioinozitola i holina na spektru (mI/NAA, Cho/NAA) u beloj masi koja izgleda zdravo na konvencionalnoj magnetnoj rezonanci su indikacija za terapiju hematopoetske transplantacije matičnih ćelija. Do stabilizacije dolazi ako se ova terapija primeni pre značajne degeneracije tkiva (što se procenjuje na osnovu koncentracije NAA) (67). Kod novodijagnostikovanih pacijenata sa juvenilnom ili metahromatskom leukodistrofijom odraslih, kombinovanjem MR imidžinga i MR spektroskopije može da se proceni status inflamacije moždanog tkiva (68,69). Mioinozitol (mI) je povišen čak i u ranim stadijumima metahromatske leukodistrofije, ali dokle god je koncentracija N-acetilaspargata u normalnom opsegu, hematopoetska transplantacija matičnih ćelija je indikovana (70,71).



Slika 8 Multiparametrijski pristup kod pacijenta sa leukodistrofijom. (a) T1 aksijalni snimak mozga koji prikazuje hipomijelinizaciju (b) T2 vidi se hipointenzitet globusa palidusa (c) T2, zahvatanje srednjeg cerebelarnog pedunkla; (d) T2 hipointenzitet nukleusa dentatusa (e) T1 sagitalni presek: atrofija cerebeluma, moždanog stabla, korpusa kalozuma (f) koronalni T1 sa kontrastom vidi se mala adenohipofiza (g) Snižen odnos holina prema kreatinu na MR spektru; (h) Difuzioni tenzorski imidžing potvrđuje hipomijelinizaciju (i, j) normalni snimci kičme. Slika je iz publikacije doktorke Ane Potić sa Klinike za dečiju neurologiju u Beogradu: Potić A, Popović V, Ostojčić J, Pečić S, Kozčić D, Guerrero K, Schiffmann R, Bernard G. Neurogenic bladder and neuroendocrine abnormalities in Pol III-related leukodystrophy. *BMC Neurol.* 2015 Mar 4;15:22. doi: 10.1186/s12883-015-0283-7.

Klinička primena MR spektroskopije kod multiple skleroze se odnosi pre svega na doprinos razlikovanju multiple skleroze i demijelinizacije u širem smislu od drugih lezija. Na primer tumefaktivni plak se primenom konvencionalnog MRI u nekim situacijama teško razlikuje od tumora, ponekad postoji dilema da li su lezije demijelinizacione ili vaskularne prirode itd. U takvim kliničkim situacijama, spektroskopija kao dopuna MR imidžingu povećava specifičnost pregleda i olakšava dijagnozu (Slika 9).



Slika 9 Prikazuje primenu spektroskopije u razlikovanju demijelinizacije od ostalih lezija. Ako postoji samo jedan veći plak, može da postoji dijagnostička dilema. Na prvoj slici je T2 imidž na kom je postavljen vokal za spektroskopiju. Spektri isključuju neoplaziju kao diferencijalno dijagnostičku mogućnost. U prilog demijelinizacije govori i način na koji se lezija boji (četvrta slika).

MR spektroskopija hroničnih plakova multiple skleroze u beloj masi pokazuje konzistentno snižen odnos NAA/tCr (72,73) i ponekad povišen Cho/Cr (73). Spektri plakova koji su u fazi aktivne inflamacije pokazuju povišen odnos Cho/Cr, normalan ili snižen NAA/Cr (73), i povišene signale makromolekula koji nastaju iz produkata raspada mijelina (74). Odnos NAA/Cr u beloj masi koja izgleda zdravo na konvencionalnom MRI kod pacijenata sa kliničkom prezentacijom koja varira može da napravi razliku između osoba koje imaju multiplu sklerozu i zdravih ispitanika (75,76). Ovaj biohemijski parametar je u inverznoj korelaciji sa stepenom onesposobljenosti (77). Pored toga, odnos Cho/Cr je povišen u beloj masi koja izgleda zdravo mesecima pre nego što lezije postanu vidljive na konvencionalnom MRI (78, 79). MR spektroskopija igra važnu ulogu i u razlikovanju multiple skleroze od akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM), gde dolazi do oporavka NAA što je znak dobre prognoze.

Neurodegenerativne bolesti

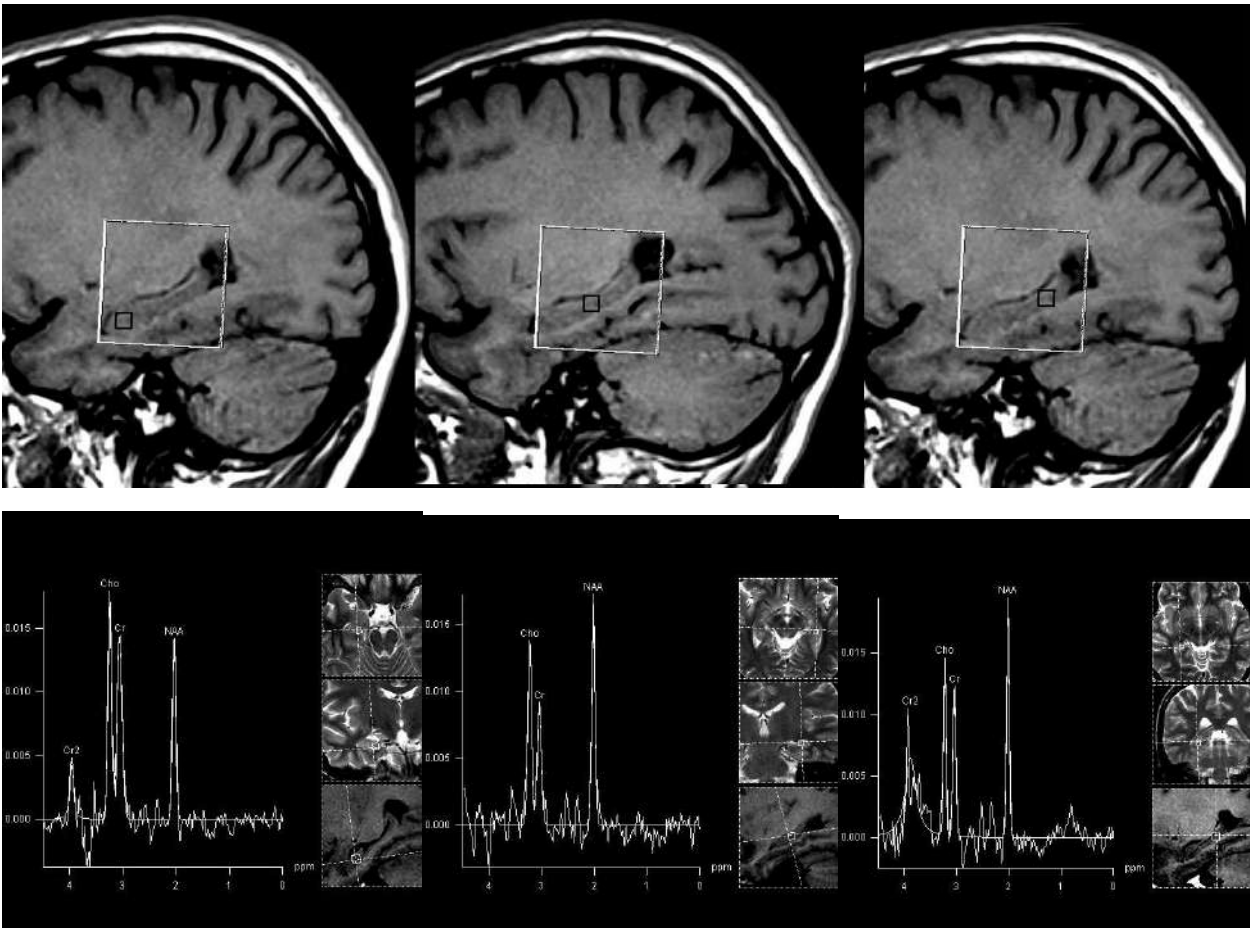
Karakteristika neurodegenerativnih bolesti na MR spektru je pad koncentracije N-acetilaspartata (NAA), u regijama zahvaćenim degenetivnim procesom (83,84). Nivo NAA govori o težini bolesti

(85) i korelira sa kliničkim parametrima (86,87). Odnos NAA/Cr je niži kod osoba sa blagim kognitivnim oštećenjem koji prelaze u demenciju u poređenju sa onima koji ostaju stabilni (88). Zbog toga je NAA/tCr odnos ili koncentracija NAA indikator prognoze bolesti (89). Druge promene koje nastaju u neurodegeneraciji su smanjen nivo glutamata (Glu) (87,90,91), povišen holin (Cho) (84), i povišen mioinozitol (mI) (91,92). Porast mioinozitola odražava glijalnu ili mikroglialnu aktivaciju (93). Do porasta mioinozitola dolazi veoma rano kod demencije, pre pada koncentracije NAA, pre atrofije, gubitka neurona i kognitivnog oštećenja što je dokazano kod presimptomatskih nosilaca nasledne Alchajmerove bolesti (94) i kod pacijenata sa mutacijom za frontotemporalnu lobarnu degeneraciju (95). MR spektroskopija može da se koristi i za praćenje odgovora na terapiju u neurodegenerativnim bolestima.

Epilepsija

Od ukupnog broja osoba sa epilepsijom 60%–70% reaguje na lekove (96,97). Hirurška intervencija može da bude efikasna kod preostalih 30%–40% (98,99). Ishod hirurgije kod najčešćih tipova fokalne epilepsije se unapređuje ako može jasno da se definiše fokus epilepsije (98,99). Konvencionalni MR imidžing može precizno da lokalizuje fokus epilepsije ako postoji jednostrana atrofija hipokampusa ili malformacije kortikalnog razvoja. Ali imidžing je često negativan kod epilepsije ili dvosmislen, ponekad se lezije koje vidimo na MR imidžingu ne poklapaju sa fokusom epilepsije utvrđenim elektroencefalografskim metodama. Pored utvrđivanja fokusa epilepsije, MR spektroskopija se intenzivno koristi i za bolje razumevanje epilepsije zbog fiziološke povezanosti funkcije i metabolizma mozga (100, 101).

Koncentracija NAA i odnos NAA/tCr su korisni biomarkeri za utvrđivanje moždanih oštećenja do kojih dovode napadi epilepsije (101-105). Najčešći poremećaj kod epilepsije temporalnog lobusa je mezijalna temporalna skleroza, koja često može efikasno da se leči hirurški. Na slici 11 je prikazana spektroskopija hipokampusa. Multimodalni pristup koji uključuje elektroencefalografiju, konvencionalni MR imidžing, i PET metabolički imidžing se obično koriste za lateralizovanje epileptogene zone u slučaju mezijalne temporalne skleroze. Velika analiza koja je objedinila 22 studije MR spektroskopije od kojih su 19 izvedene na uređajima od 1.5-T pokazuje da istostrani biohemijski poremećaj registrovan MR spektroskopijom predviđa dobar ishod hirurgije (106). Sniženi parametri MR spektroskopije: NAA/Cr i NAA/(Cr + Cho) su najbolji pokazatelji epileptogene zone. Spektroskopija može da pomogne u donošenju odluka o hirurškom lečenju i kod pacijenata kod kojih nema MR vidljivih lezija i kod onih sa obostranim epileptogenim zonama ali se još uvek ne primenjuje na ovaj način u rutinskoj kliničkoj praksi (106). Koristi se i za analizu epilepsije kod dece, gde je koncentracija NAA pokazatelj statusa bolesti (107).



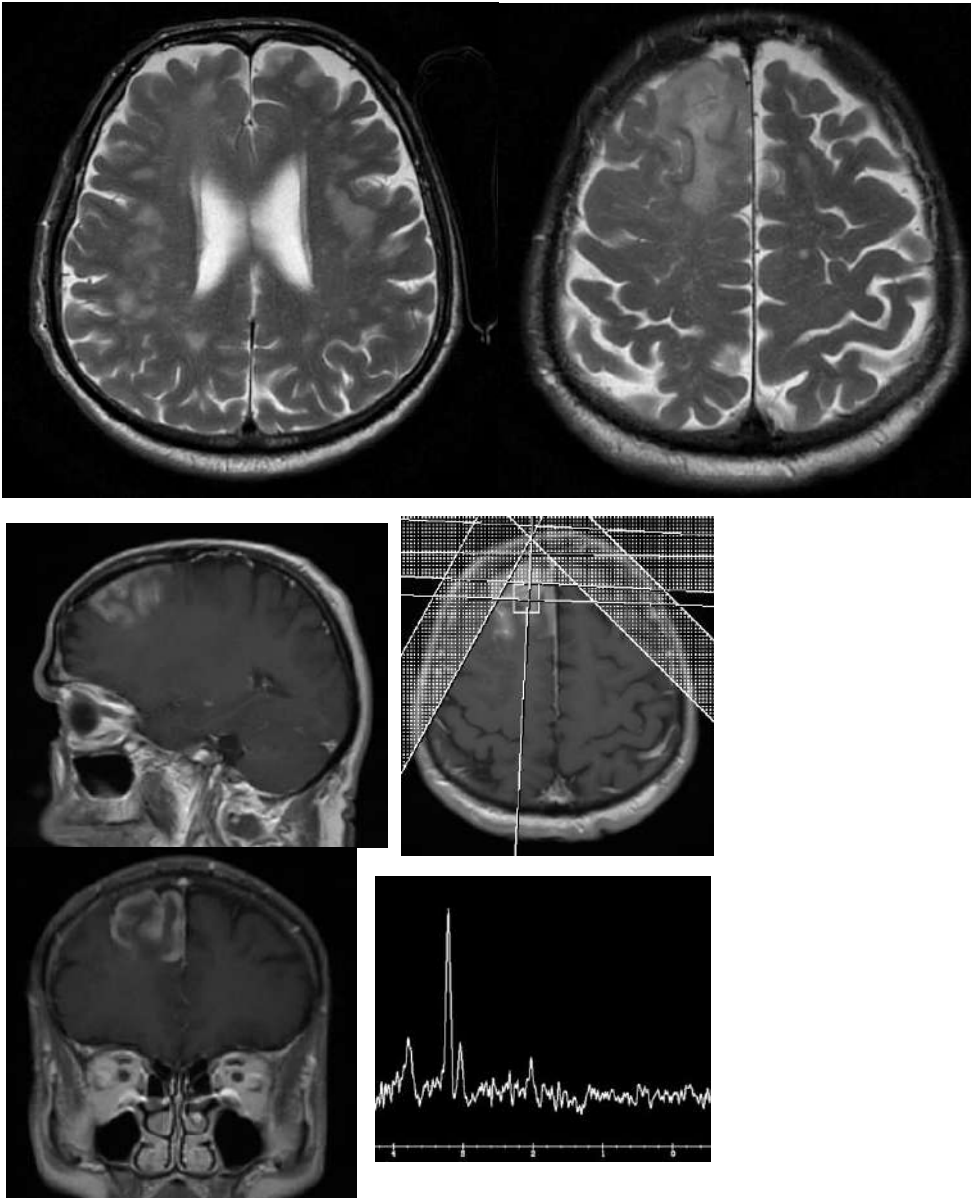
Slika 11 Spektroskopija hipokampusa snimljena trodimenzionalnom tehnikom kod zdravog dobrovoljca. Na ovaj način može da se ispita ceo hipokampus, prikazani su spektri snimljeni u glavi, telu i repu.

Ishemija

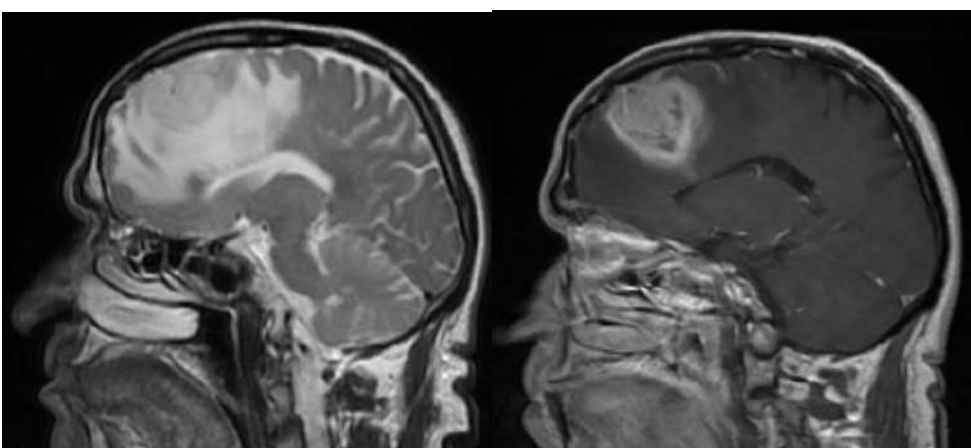
MR spektroskopija daje veliki doprinos razlikovanju ishemijskih od ostalih lezija. Na slici 12a su dati MR imidži bolesnika sa vaskularnim lezijama koje su praćene tokom dužeg vremenskog perioda. Pacijent je razvio kliničku sliku koja je najviše odgovarala akutnoj ishемiji, u urgentnom centru je nakon CT i kliničkog pregleda dobio dijagnozu akutnog ishemijskog moždanog udara. Lezija u frontalnom lobusu desne hemisfere na konvencionalnim MR imidžima takođe ima sve karakteristike akutne ishемije, međutim spektroskopija govori u prilog visokogradusnog tumora. Na kontrolnom MRI pregledu (slika 12b) posle mesec dana vidimo značajnu progresiju i tipičnu sliku visokogradusnog tumora, što je potvrdilo nalaz spektroskopije.

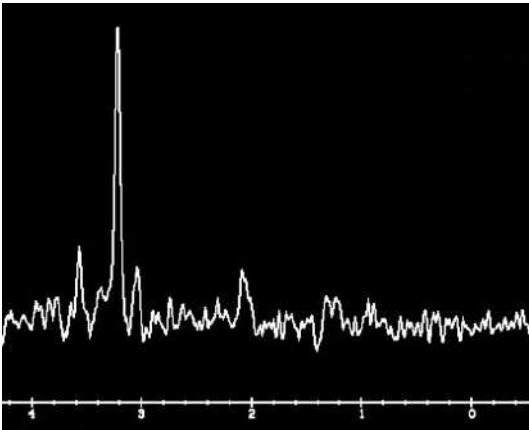
Što se tiče detektovanja akutne ishемije i penumbre difuzioni i perfuzioni MRI su superiorne imidžing tehnike, ali i MR spektroskopija ima veliki potencijal za analizu nekoliko ključnih karakteristika mozga posle hiperakutne faze ishемije (4.5 sati). To su težina ishemijskog oštećenja, disfunkcija i stepen oštećenja neurona. Koncentracija NAA linearno opada u području ishемije tokom prvih 6 sati, što se usporava tokom narednih 24 sata. Koncentracija NAA u zahvaćenom parenhimu mozga može da padne ispod nivoa detekcije (108, 109). Veliki pad koncentracije NAA govori o ekstenzivnom infarktu i sindromu kliničke ishемije tj. lošijem kliničkom ishodu (110). Pad NAA na kontrolnoj MR spektroskopiji znači progresiju ishемije (111). Prisustvo laktata je znak

hipoksije/ishemije, zato ovaj metabolit ima kliničku vrednost za analizu ishemije. Pojava laktata je karakteristična za akutnu ishemiju. Porast laktata u ishemijskom tkivu korelira sa finalnom veličinom ishemije i kliničkim ishodom (111).



Slika 12. Na prvoj slici je MR imidž bolesnika sa vaskularnim lezijama koje su praćene tokom dužeg vremenskog perioda. Pacijent je razvio kliničku sliku koja je najviše odgovarala akutnoj ishemiji, u urgentnom centru je nakon CT i kliničkog pregleda dobio dijagnozu akutnog ishemijskog moždanog udara. Lezija u frontalnom lobusu desne hemisfere na konvencionalnim MR imidžima takođe ima sve karakteristike akutne ishemije, međutim spektroskopija govori u prilog visokogradusnog tumora.





Slika 12b Na kontrolnom MRI pregledu posle mesec dana vidimo značajnu tumorsku progresiju i tipičnu sliku visokogradusnog tumora, što je potvrdilo nalaz spektroskopije.

1. Aydin H, Sipahioğlu S, Oktay NA, Altin E, Kizilgöz V, Hekimoğlu B. The value of proton MR-spectroscopy in the differentiation of brain tumours from non-neoplastic brain lesions. *JBR-BTR*. 2011;94(1):1–10.
2. Wilson M, Andronesi O, Barker PB, et al. Methodological consensus on clinical proton MRS of the brain: Review and recommendations. *Magn Reson Med*. 2019;82(2):527-550.
doi:10.1002/mrm.27742.
3. Maudsley AA, Andronesi OC, Barker PB, et al. Advanced magnetic resonance spectroscopic neuroimaging: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed*. 2021;34(5):e4309.
doi:10.1002/nbm.4309.
4. Barker PB. Fundamentals of MR spectroscopy. In: Gillard JH, Waldman AD, Barker PB, editors. *Clinical MR Neuroimaging: Diffusion, Perfusion and Spectroscopy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
5. Öz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*. 2014;270(3):658–679.
6. Hourani R, Brant LJ, Rizk T, Weingart JD, Barker PB, Horská A. Can proton MR spectroscopic and perfusion imaging differentiate between neoplastic and nonneoplastic brain lesions in adults? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(2):366–372.
7. Abdelgawad MS, Kayed MH, Reda MIS, Abdelzaher E, Farhoud AH, Elsebaie N. Contribution of advanced neuro-imaging (MR diffusion, perfusion and proton spectroscopy) in differentiation between low grade gliomas GII and MR morphologically similar non neoplastic lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022;53(1):20.

8. Garcia-Gomez JM, Luts J, Julià-Sapé M, Krooshof P, Tortajada S, Robledo JV, et al. Multiproject–multicenter evaluation of automatic brain tumor classification by magnetic resonance spectroscopy. *MAGMA*. 2009;22(1):5–18.
9. Vicente J, Fuster-Garcia E, Tortajada S, García-Gómez JM, Davies NP, Wilson M, et al. Accurate classification of childhood brain tumours by in vivo 1H MRS: a multi-centre study. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):658–667.
10. Tate AR, Underwood J, Acosta DM, Julià-Sapé M, Majós C, Moreno-Torres A, et al. Development of a decision support system for diagnosis and grading of brain tumours using in vivo magnetic resonance single voxel spectra. *NMR Biomed*. 2006;19(4):411–434.
11. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat Med*. 2012;18(4):624–629.
12. Julià-Sapé M, Coronel I, Majós C, Candiota AP, Serrallonga M, Aguilera C, et al. Prospective diagnostic performance evaluation of single-voxel 1H MRS for typing and grading of brain tumours. *NMR Biomed*. 2012;25(4):661–673.
13. Hattingen E, Jurcoane A, Bähr O, Rieger J, Steinbach JP, Pilatus U, et al. Multiparametric metabolic characterization of gliomas using high-field proton MR spectroscopy. *Neuro Oncol*. 2020;22(4):552–561.
14. Opstad KS, Ladroue C, Bell BA, Griffiths JR, Howe FA. Linear discriminant analysis of brain tumour 1H MR spectra: a comparison of classification using whole spectra versus metabolite quantification. *NMR Biomed*. 2007;20(8):763–770.
15. Crawford FW, Khayal IS, McGue C, Saraswathy S, Pirzkall A, Chang S, et al. Relationship of pre-surgery metabolic and physiological MR imaging parameters to survival for patients with untreated glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009;91(3):337–351.
16. Chawla S, Krejza J, Vossough A, Wang S, Woo JH, Wolf RL, O'Rourke DM, Poptani H. Role of lipid and lactate peaks on proton MR spectroscopy in grading and predicting survival in gliomas. *J Neurooncol*. 2021;153(2):269–278. doi:10.1007/s11060-021-03768-0.
17. Co APC, Imperial MAL, Dantes A, Balette WBO, Clemente CQ. Utility of Magnetic Resonance Spectroscopy and Perfusion Imaging in Differentiating Brain Tumors From Mimics in a Tertiary Government Hospital. *Cureus*. 2025; [epub ahead of print]. doi:10.7759/cureus.81258.
18. Kovanlikaya A, Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Judkins AR, Panigrahy A, et al. Untreated pediatric primitive neuroectodermal tumor in vivo: quantitation of taurine with MR spectroscopy. *Radiology*. 2005;236(3):1020–1025.
19. Davies NP, Wilson M, Natarajan K, Sun Y, MacPherson L, Brundler MA, et al. Non-invasive detection of glycine as a biomarker of malignancy in childhood brain tumours using in-vivo 1H MRS at 1.5 Tesla confirmed by ex-vivo high-resolution magic-angle spinning NMR. *NMR Biomed*. 2010;23(1):80–87.

20. McKnight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS, Chang S, Dillon WP, et al. Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within grades II and III gliomas. *J Neurosurg.* 2007;106(4):660–666.
21. Chang SM, Nelson S, Vandenberg S, Cha S, Prados M, Butowski N, et al. Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of newly diagnosed glioma. *J Neurooncol.* 2009;92(3):401–415.
22. Chawla S, Zhang Y, Wang S, Chaudhry A, Wang Y, Brem S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating glioblastomas from primary cerebral lymphomas and brain metastases. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34(6):836–841.
23. Wijnen JP, Idema AJ, Stawicki M, Eelkman Rooda SJ, Schuurung J, ter Laan M, et al. Quantitative short echo time 1H MRSI of the peripheral edematous region of human brain tumors in the differentiation between glioblastoma, metastasis, and meningioma. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(5):1072–1082.
24. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH, Wolf RL, O'Rourke DM, Judy KD, et al. Intraaxial brain masses: MR imaging–based diagnostic strategy–initial experience. *Radiology.* 2007;243(2):539–550.
25. Hock A, Henning A, Boesiger P, Kollias SS. 1H-MR spectroscopy in the human spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(9):1682–1689.
26. Steffen-Smith EA, Shih JH, Hipp SJ, Bent R, Warren KE. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts survival in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2011;105(2):365–373.
27. Blüml S, Panigrahy A, Laskov M, Krieger MD, Nelson MD, Gilles FH, et al. Elevated citrate in pediatric astrocytomas with malignant progression. *Neuro Oncol.* 2011;13(10):1107–1117.
28. Wilson M, Cummins CL, Macpherson L, Sun Y, Brundler MA, Grundy RG, et al. Magnetic resonance spectroscopy metabolite profiles predict survival in paediatric brain tumours. *Eur J Cancer.* 2013;49(2):457–464.
29. Einstein DB, Wessels B, Bangert B, Maresh EL, Nelson MD Jr, Warnick RE, et al. Phase II trial of radiosurgery to magnetic resonance spectroscopy-defined high-risk tumor volumes in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):668–674.
30. Chawla S, Bukhari S, Afridi OM, Wang S, Yadav SK, Akbari H, et al. Metabolic and physiologic magnetic resonance imaging in distinguishing true progression from pseudoprogression in patients with glioblastoma. *NMR Biomed.* 2022;35(7):e4719. doi:10.1002/nbm.4719.
31. Kallenberg K, Bock HC, Helms G, Jung K, Wrede A, Buhk JH, et al. Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. *Radiology.* 2009;253(3):805–812.
32. Scheenen TW, Klomp DW, Wijnen JP, Heerschap A. Short echo time 1H-MRSI of the human brain at 3T with minimal chemical shift displacement errors using adiabatic refocusing pulses. *Magn Reson Med.* 2008;59(1):1–6.

33. Fink JR, Carr RB, Matsusue E, Iyer RS, Weinberger E, Kassarian A, et al. Comparison of 3 Tesla proton MR spectroscopy, MR perfusion and MR diffusion for distinguishing glioma recurrence from posttreatment effects. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(1):56–63.
34. Guillemin R, Menuel C, Taillibert S, Capelle L, Costalat R, Abud L, Habas C, De Marco G, Hoang-Xuan K, Chiras J, Vallée JN. Predicting the outcome of grade II glioma treated with temozolomide using proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer*. 2011 Jun 7;104(12):1854-1861. doi:10.1038/bjc.2011.174. PMID: 21610707.
35. Prat R, Galeano I, Lucas A, Ramon y Cajal S, Marti-Bonmati L. Relative value of magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance perfusion, and 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for detection of recurrence or grade increase in gliomas. *J Clin Neurosci*. 2010;17(1):50–53.
36. Kendall GS, Melbourne A, Johnson S, Gunny R, Robertson NJ. Advanced MRI and proton MR spectroscopy in neonatal brain injury: biomarkers of outcome. *Pediatr Res*. 2022;92(4):1059–1069. doi:10.1038/s41390-021-01959-9.
37. Rossi Espagnet MC, Pasquini L, Napolitano A, Romano A, Tomà P. Proton MR spectroscopy of the pediatric brain: clinical applications and age-related changes. *Neuroradiology*. 2023;65(8):1481–1496. doi:10.1007/s00234-023-03154-6.
38. Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in early multiple sclerosis: review of the current evidence. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221099566.
39. van der Knaap MS, Pouwels PJ. Magnetic resonance spectroscopy: basic principles and application in white matter disorders. In: van der Knaap MS, Valk J, editors. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2005. p. 859–880.
40. Rossi Espagnet MC, Pasquini L, Napolitano A, Romano A, Tomà P. Proton MR spectroscopy of the pediatric brain: clinical applications and age-related changes. *Neuroradiology*. 2023;65(8):1481–1496. doi:10.1007/s00234-023-03154-6. PMID: 37229573.
41. Engelke U, Moolenaar S, Hoenderop S, Jakobs C, Wevers RA. *Handbook of 1H NMR Spectroscopy in Inborn Errors of Metabolism: Body Fluid NMR Spectroscopy and in vivo MR Spectroscopy*. 2nd ed. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft; 2007.
42. Lai LM, Gropman AL, Whitehead MT. MR neuroimaging in pediatric inborn errors of metabolism. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4):861.
43. Blüml S, Panigrahy A, Saunders A, Wisnowski JL, Nelson MD. 1H-MR spectroscopy of the early developmental brain, neonatal encephalopathies, and neurometabolic disorders. *Radiographics*. 2021;41(6):1811–1830.
44. Tamrazi B, Almubarak S, Blüml S. Proton MR spectroscopy of pediatric brain disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1462.
45. Liu X, Zhang M, Li Y, Zhang S, Wu H, Hu L, et al. Magnetic resonance spectroscopy versus arterial spin labeling in differentiating MELAS from acute ischemic stroke. *Brain Dev*. 2018;40(8):693–700.

46. Zand DJ, Simon EM, Pulitzer SB, Wang DJ, Baker EH, Burrowes DM, et al. In vivo pyruvate detected by MR spectroscopy in neonatal pyruvate dehydrogenase deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(7):1471–1474.
47. Ghezzi D, Goffrini P, Uziel G, Horvath R, Klopstock T, Lochmüller H, et al. SDHAF1, encoding a LYR complex-II specific assembly factor, is mutated in SDH-defective infantile leukoencephalopathy. *Nat Genet.* 2009;41(6):654–656.
48. Ohlenbusch A, Edvardson S, Skorpen J, Saada A, Shaag A, Tamimi K, et al. Leukoencephalopathy with accumulated succinate is indicative of SDHAF1 related complex II deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):69.
49. Proton MR spectroscopy in Canavan disease revisited: diagnostic value and correlation with disease severity. *J Inher Metab Dis.* 2021;44(6):1430–1442.
50. Mercimek-Mahmutoglu S, Stockler-Ipsiroglu S, Salomons GS. Creatine deficiency syndromes. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, Seattle; 2009.
51. Mercimek-Andrews S, Coulter-Mackie MB, Connolly MB, et al. Clinical spectrum of guanidinoacetate methyltransferase deficiency and outcomes of treatment. *Neurology.* 2019;92(11):e1277–e1285.
52. Ndika JD, Johnston K, Barkovich JA, Yasuda CL, Montouris G, Hayflick SJ, et al. Developmental progress and creatine restoration upon long-term creatine supplementation of a patient with arginine:glycine amidinotransferase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):48–54.
53. van de Kamp JM, Pouwels PJ, Aarsen FK, ten Hoopen LW, Knol DL, de Klerk JB, et al. Long-term follow-up and treatment in nine boys with X-linked creatine transporter defect. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(1):141–149.
54. Bizzi A, Bugiani M, Salomons GS, Hunneman DH, Moroni I, Estienne M, et al. X-linked creatine deficiency syndrome: a novel mutation in creatine transporter gene SLC6A8. *Ann Neurol.* 2002;52(2):227–231.
55. Wiame E, Tyteca D, Pierrot N, Collard F, Amyere M, Noel G, et al. Molecular identification of aspartate N-acetyltransferase and its mutation in hypoacetylaspartia. *Biochem J.* 2010;425(1):127–136.
56. Sijensma HW, Lequin MH, van der Knaap MS, et al. Hypoacetylaspartia: clinical, biochemical and neuroradiological phenotype of congenital N-acetylaspartate deficiency. *Brain.* 2020;143(4):1232–1243.
57. Rossi Espagnet MC, Pasquini L, Napolitano A, Romano A, Tomà P. „Proton MR spectroscopy of the pediatric brain: clinical applications and age-related changes.“ *Neuroradiology.* 2023;65(8):1481–1496.
58. Davison JE, Hendriksz CJ, Sun Y, Davies NP, Gissen P, Peet AC. Quantitative in vivo brain magnetic resonance spectroscopic monitoring of neurological involvement in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *J Inher Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):395–399.

59. Davison JE, Davies NP, Wilson M, Sun Y, Chakrapani A, Gissen P, et al. MR spectroscopy–based brain metabolite profiling in propionic acidemia: metabolic changes in the basal ganglia during acute decompensation and effect of liver transplantation. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:19.
60. Aaen GS, Holshouser BA, Sheridan C, Colbert C, Kido D, Ashwal S. Magnetic resonance spectroscopy predicts outcomes for children with nonaccidental trauma. *Pediatrics.* 2010;125(2):295–303.
61. Proton MR spectroscopy in hypoxic-ischemic brain injury: current applications and future directions. *Neuroradiology.* 2021;63(10):1595–1612.
62. Bizzi A, Castelli G, Bugiani M, Barker PB, Herskovits EH, Danesi U, et al. Classification of childhood white matter disorders using proton MR spectroscopic imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(7):1270–1275.
63. van der Voorn JP, Pouwels PJ, Hart AA, Serrarens J, Wilmink JT, Barkhof F, et al. Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy. *Radiology.* 2006;241(2):510–517.
64. Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell gene therapy in Hurler syndrome, globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and X-adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Mol Ther.* 2008;10(5):471–478.
65. Öz G, Tkáč I, Charnas LR, Kraenow KR, Ritter JL, Vaughan JT, et al. Assessment of adrenoleukodystrophy lesions by high field MRS in non-sedated pediatric patients. *Neurology.* 2005;64(3):434–441.
66. Eichler FS, Barker PB, Cox C, Edwin D, Ulug AM, Moser HW, et al. Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2002;58(6):901–907.
67. Wilken B, Dechent P, Brockmann K, Finsterbusch J, Trampe-Jaschik B, Wilken B, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of children with adrenoleukodystrophy before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Neuropediatrics.* 2003;34(5):237–246.
68. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, Pohl D, Wolf NI. Clinical 1H-MRS in childhood neurometabolic diseases-Part 2: MRS signatures. *Childs Nerv Syst.* 2022;38(6):1095–1118.
69. Eichler F, Grodd W, Grant E, Sessa M, Bembi B, Zampieri S, et al. Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(10):1893–1897.
70. Dali C, Hanson LG, Barton NW, Fogh J, Nair N, Lund AM. Brain N-acetylaspartate levels correlate with motor function in metachromatic leukodystrophy. *Neurology.* 2010;75(21):1896–1903.
71. Ding XQ, Bley A, Kölschütter A, Fiehler J, Lanfermann H. Long-term neuroimaging follow-up on an asymptomatic juvenile metachromatic leukodystrophy patient after hematopoietic stem cell transplantation: evidence of myelin recovery and ongoing brain maturation. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(1):257–260.

72. Arnold DL, Matthews PM, Francis G, Antel J. Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis: assessment of the load of disease. *Magn Reson Med*. 1990;14(1):154–159.
73. (ZAMENA) Tur C, Prados F, Chard D, Kanber B, Jenkins TM, Cardoso MJ, et al. Imaging correlates of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144(7):1919–1935.
74. Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, Brennan A, Tofts PS, Thompson AJ, et al. Detection of myelin breakdown products by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet*. 1993;341(8845):630–631.
75. Hannoun S, Bagory M, Durand-Dubief F, Ibarrola D, Comte JC, Confavreux C, et al. Correlation of diffusion and metabolic alterations in different clinical forms of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(3):e32525.
76. Vrenken H, Barkhof F, Uitdehaag BM, Castelijns JA, Polman CH, Pouwels PJ. MR spectroscopic evidence for glial increase but not for neuro-axonal damage in MS normal-appearing white matter. *Magn Reson Med*. 2005;53(2):256–266.
77. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Smith S, Mortilla M, Tartaglia MC, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol*. 2001;58(1):65–70.
78. Tartaglia MC, Narayanan S, De Stefano N, Arnaoutelis R, Antel SB, Francis SJ, et al. Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002;249(10):1382–1390.
79. De Stefano N, Filippi M, Miller D, Pouwels PJ, Rovaris M, Comi G, et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology*. 2007;69(20):1942–1952.
80. Gupta RK. Magnetic resonance spectroscopy in intracranial infection. In: Gillard JH, Waldman AD, Barker PB, editors. *Clinical MR Neuroimaging*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 426–454.
81. Chang KH, Song IC, Kim SH, Han MH, Kim IO, Han MC, et al. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(3):401–405.
82. Agarwal M, Chawla S, Husain N, Jaggi RS, Husain M, Gupta RK. Higher succinate than acetate levels differentiate cerebral degenerating cysticerci from anaerobic abscesses on in-vivo proton MR spectroscopy. *Neuroradiology*. 2004;46(3):211–215.
83. Sturrock A, Laule C, Decolongon J, Dar Santos R, Coleman AJ, Creighton S, et al. Magnetic resonance spectroscopy biomarkers in premanifest and early Huntington disease. *Neurology*. 2010;75(19):1702–1710.
84. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study. *Neurology*. 2000;55(2):210–217.

85. Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinmans N, Spielman DM, Pfefferbaum A. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet*. 2000;355(9216):1696–1697.
86. Öz G, Hutter D, Tkáč I, Clark HB, Gross MD, Jiang H, et al. Neurochemical alterations in spinocerebellar ataxia type 1 and their correlations with clinical status. *Mov Disord*. 2010;25(9):1253–1261.
87. Unschuld PG, Edden RA, Carass A, Liu X, Shanahan M, Wang X, et al. Brain metabolite alterations and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Mov Disord*. 2012;27(7):895–902.
88. Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Parisi JE, et al. Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007;28(9):1330–1339.
89. Griffith HR, Stewart CC, den Hollander JA. Proton magnetic resonance spectroscopy in dementias and mild cognitive impairment. *Int Rev Neurobiol*. 2009;84:105–131.
90. Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Wells JL, Bartha R. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(5):802–810.
91. Öz G, Iltis I, Hutter D, Thomas W, Bushara KO, Gomez CM. Distinct neurochemical profiles of spinocerebellar ataxias 1, 2, 6, and cerebellar multiple system atrophy. *Cerebellum*. 2011;10(2):208–217.
92. Edden RAE, Plant C, Lenz R, Dewey BE, Barker PB. Magnetic resonance spectroscopy in dementia: a systematic review of biomarkers. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022;14:e12305.
93. Ross BD, Blüml S, Cowan R, Danielsen E, Farrow N, Tan J. In vivo MR spectroscopy of human dementia. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998;8(4):809–822.
94. Godbolt AK, Waldman AD, MacManus DG, van der Flier WM, Scheltens P, Fox NC, et al. MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(5):718–722.
95. Kantarci K, Boeve BF, Wszolek ZK, Rademakers R, Whitwell JL, Baker M, et al. MRS in presymptomatic MAPT mutation carriers: a potential biomarker for tau-mediated pathology. *Neurology*. 2010;75(9):771–778.
96. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–319.
97. Del Felice A, Beghi E, Boero G, Bogliun G, Gelisse P, Crespel A, et al. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(1):37–42.
98. Wiebe S, Jette N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why? *Curr Opin Neurol*. 2012;25(2):187–193.
99. Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, Shih TT, Chang EF. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2012;116(5):1042–1048.

100. Jalloh I, Helmy A, Carpenter KLH, Carpenter TA, Menon DK, Hutchinson PJ. Glucose metabolism following human traumatic brain injury: a review of the literature and study of cerebral microdialysis and bedside biochemical monitoring. *J Neurochem.* 2019;151(6):671–702.
101. Ristić AJ, Ostojić J, Kozić D, Vojvodić NM, Popović LJ, Janković S, et al. Hippocampal metabolic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: 3D multivoxel spectroscopy study. *J Neurol Sci.* 2011;305(1–2):139–142.
102. Capizzano AA, Vermathen P, Laxer KD, Schuff N, Matson GB, Weiner MW. Temporal lobe epilepsy: qualitative reading of 1H MR spectroscopic images for presurgical evaluation. *Radiology.* 2001;218(1):144–151.
103. Cui X, Zhong D, Zheng J. A meta-analysis to investigate the role of magnetic resonance spectroscopy in the detection of temporal lobe epilepsy. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(2):163–173. doi:10.17219/acem/152943.
104. Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, Duncan JS. Proton MR spectroscopy of metabolite concentrations in temporal lobe epilepsy and effect of temporal lobe resection. *Epilepsy Res.* 2009;83(2–3):168–176.
105. Maudsley AA, Domenig C, Ramsay RE, Bowen BC. Application of volumetric MR spectroscopic imaging for localization of neocortical epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010;88(2–3):127–138.
106. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The role of 1H magnetic resonance spectroscopy in preoperative evaluation for epilepsy surgery: a meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2006;71(2–3):149–158.
107. Azab SF, Sherief LM, Saleh SH, Elshafeiy MM, Siam AG, Elsaheed WF, Arafa MA, Bendary EA, Sherbiny HS, Elbehedy RM, Aziz KA. Childhood temporal lobe epilepsy: correlation between electroencephalography and magnetic resonance spectroscopy: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2015 Apr 18;41:32. doi: 10.1186/s13052-015-0138-2.
108. Lin A, Shou J, Li X, Ma L, Zhu X. Metabolic changes in acute cerebral infarction: findings from proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Exp Ther Med.* 2014 Feb;7(2):451–455. doi:10.3892/etm.2013.1418.
109. Saunders DE. MR spectroscopy in stroke. *Br Med Bull.* 2000;56(2):334–345.
110. Yuan C, Liu Z, Pan Y, Dong Q, Yang T, Chen X, Gao L. Multiparametric MRI including MR spectroscopy in acute ischemic stroke: correlation with clinical outcome. *J Magn Reson Imaging.* 2022;55(1):90–100. doi:10.1002/jmri.27857.
111. Sharma R, Mahajan N, Kumar A, Goyal MK, Ahuja CK, Lal A. Proton MR Spectroscopy in Acute Ischemic Stroke: Correlation of Metabolite Ratios With Severity and Early Clinical Outcome. *J Neuroimaging.* 2023;33(1):94–102. doi: 10.1111/jon.13095. PMID: 36200413.