

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NORMAL SEREBRAL METABOLİT DÜZEYLERİNİN  
MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ İLE ÖLÇÜMÜ  
VE  
LİTERATÜRÜN MULTİFAKTORİYEL META ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ  
**DR. MURAT USLU**

TEZ DANIŞMANI  
**DOÇ. DR. SERGİN AKPEK**

ANKARA-2006

Uzmanlık eğitimim sırasında benden yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Erhan Ilgıt olmak üzere sayın hocalarım Prof. Dr. Sedat Işık, Prof. Dr. E. Turgut Talı, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Ayşegül Özdemir, Doç. Dr. Öznur Boyunağa, Doç. Dr. Baran Önal, Yrd. Doç. Dr. Nil Tokgöz, Öğr. Gör. Dr. Gonca Erbaş, Öğr. Gör. Dr. Yusuf Öner, Uzm. Dr. Serap Gültekin ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin hazırlanma sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yardımcı olan Doç. Dr. Sergin Akpek'e, manevi desteklerini benden esirgemeyen anne ve babama çok teşekkür ederim.

Dr. Murat Uslu

## İÇİNDEKİLER :

|  |            |
|--|------------|
| <b>I. GİRİŞ.....</b>                                     | <b>1</b>   |
| <b>II. GENEL BİLGİLER.....</b>                           | <b>3</b>   |
| A. PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS).....      | 3          |
| B. PROTON MRS FİZİĞİ.....                                | 5          |
| C. PROTON MRS'DE METABOLİTLER.....                       | 16         |
| D. PROTON MRS'NİN KLİNİKTE KULLANIMI.....                | 24         |
| E. METABOLİTLERİN MUTLAK SAYISAL ÖLÇÜMÜ.....             | 32         |
| F. MRS'DE YENİ YÖNTEMLER.....                            | 35         |
| <b>III. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                         | <b>37</b>  |
| A. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ.....                             | 37         |
| B. VERİ SINIFLAMASI.....                                 | 37         |
| C. VERİ ANALİZİ.....                                     | 39         |
| <b>IV. BULGULAR.....</b>                                 | <b>42</b>  |
| A. METABOLİT MUTLAK DERİŞİMLERİNİN ANALİZİ.....          | 42         |
| B. METABOLİT ORANLARININ ANALİZİ.....                    | 54         |
| <b>V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>                         | <b>85</b>  |
| <b>VI. ÖZET.....</b>                                     | <b>96</b>  |
| <b>VII. İNGİLİZCE ÖZET.....</b>                          | <b>97</b>  |
| <b>VIII. KISALTMALAR.....</b>                            | <b>98</b>  |
| <b>IX. EK-1. META ANALİZDE KULLANILAN KAYNAKLAR.....</b> | <b>100</b> |
| <b>X. KAYNAKLAR.....</b>                                 | <b>127</b> |
| <b>XI. ETİK KURUL KARARI.....</b>                        | <b>147</b> |

## I. GİRİŞ:

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelenen sağlıklı ya da hastalıklı dokunun biyokimyasal yapısı ve doku özelliklerini bir spektrumda gösteren tanı yöntemidir. Proton MRS ile incelenen bölgedeki metabolitler tanımlanabilir, metabolitlerin mutlak sayısal analizi gerçekleştirilebilir ve dahası metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler gösterilebilir (110).

MRS incelemeler insan bedeninin hemen her yerinde uygulanabilmekle birlikte, klinik çalışmalar en fazla beyine yönelik yapılmaktadır. Günümüzde en sık klinik deneyimler tümör, inme, beyin apsesi, demyelinizan hastalıklar ve metabolik hastalıklar gibi değişik kafa içi patolojilerde izlenen metabolit değişikliklerini saptama ve bunların ayırıcı tanısı üzerine gerçekleştirilen çalışmalardır. Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda, proton MRS ile serebral metabolit düzeylerinin ölçümü birçok araştırmaya konu olmuştur (59).

Mutlak metabolit derişimlerinin sayısal ölçümü, klinik uygulamadaki güçlükleri ve zaman alıcı olması nedeniyle genellikle araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda göreceli spektroskopik yöntemler yararlı olsa da bazı sınırlamaları vardır. Metabolit düzeyleri oranlar şeklinde ifade edildiğinden değişikliğin iki metabolitten hangisinde olduğu kesin olarak ayırt edilemez (154).

Klinik çalışmalar, hasta gruplarından elde edilen sonuçların karşılaştırılacağı, normal metabolit düzey ve oranlarına gereksinim duymaktadır. Literatürde, sağlıklı olguların incelendiği birçok çalışma bulunmasına rağmen, kullanılan aygıt, inceleme, incelenen bölge ve olgu özellikleri nedeniyle oldukça farklı ve bazen birbiriyle uyumsuz sonuçları barındıran geniş bir veri havuzu oluşmuştur (80). Metabolit düzeylerindeki geniş sayısal değişkenlik göz önünde bulundurulduğunda, serebral hastalıkların araştırıldığı bir klinik çalışmada sonuçların, hangi doğru normal sonuç ile karşılaştırılacağı tartışmalıdır.

Bu çalışmada, literatürde 1.5 Tesla (T) ve üzerindeki aygıtlarda, sağlıklı olgulardan elde edilen metabolit derişim ve oranlarının, incelenen olguların yaş ve cinsiyetine, kullanılan yankı süresi (TE) ve incelenen anatomik bölgeye göre gruplandırılarak analizi gerçekleştirilmiştir.

Amaç; literatürdeki proton MRS çalışmalarında, sağlıklı olgularda saptanan normal serebral metabolit düzeylerinin ve sonuçlardaki değişkenliklerin tanımlayıcı biçimde sunulması, inceleme elemanlarının, olgu özelliklerinin ve incelenen anatomik bölgelerin bu değişkenliğe etkilerinin araştırılması ve ileride gerçekleştirilecek çalışmalara yol gösterici olabilecek geniş kontrol grubu verileri oluşturmaktır.

## II. GENEL BİLGİLER:

### A. PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)

MRS, kimyasal analiz için 1940'larda geliştirilmiş ve günümüzde hala kimyasal yapıların analizi için kullanılmakta olan bir yöntemdir (101). MRS'nin biyokimyasal uygulamaları, Eakin ve arkadaşlarının  $^{13}\text{C}$  MRS'nin maya süspansiyonu glikoz metabolizmasında *in vivo* metabolik çalışmalarda uygulanabileceğini bulmaları ile başlamıştır. Daha sonra eritrosit süspansiyonunda hücre içi pH belirlenmesinde yüzey sargıları kullanılarak  $^{31}\text{P}$  rezonansları elde edilmiş ve bu sıralarda ilk manyetik rezonans görüntüleri oluşturulmuş, bunun sonucunda normal ve hastalıklı dokularda ilk MRS uygulamaları yapılmıştır. Klinikte kullanılmakla birlikte,  $^{31}\text{P}$  MRS'nin duyarlılığı düşüktür çünkü fosfor düşük jiromanyetik katsayıya sahiptir ve fosfor içeren bileşikler düşük derişimlerde bulunurlar (81).

Proton MRS, manyetik rezonans görüntülemeye incelenen normal ya da hastalıklı dokunun biyokimyasal yapısı ve doku özelliklerini bir spektrumda gösteren, girişimsel ya da hasarlandırıcı olmayan bir tanı yöntemi olup bu spektrumun elde edilmesinde hidrojen çekirdeği ( $^1\text{H}$ ) kullanılmaktadır (110). Proton MRS ile küçük alanlardan daha kısa sürede yüksek çözünürlüklü spektrumlar elde edilebilmektedir. Protonun yüksek jiromanyetik katsayısı, yüksek metabolit derişimleri ve daha uygun gevşeme süreleri (T1, T2) duyarlılığı artırır (81).

MRS'nin temel prensipleri, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) benzemekle birlikte bu iki uygulama arasında önemli farklar vardır. Klinik olarak en önemli fark MRG'de görsel görüntüler oluşurken, MRS sayısal değerlerle gösterilen kimyasal metabolit bilgileri içerir. Fiziksel olarak farklar ise, MRG sinyali bir manyetik alan gradiyentinde su

protonlarında elde edilirken, MRS sinyalleri küçük derişimdeki metabolitlerden elde edilir (110).

MRS temelde kimyasal kayma etkisine dayanılarak geliştirilmiş bir uygulamadır. Kompleks moleküller içindeki protonların davranışları çevredeki elektronlar tarafından değiştirilebilmektedir. Bu kapsamda MRS'de doku kimyası ve fiziksel çevresi hakkında bilgi edinmek için aynı protonların su, laktat, yağ gibi farklı ortamlarda farklı salınım frekansı göstermesinden yararlanılmaktadır (110).

Manyetik alan gücü bilinen bir ortamda farklı çekirdekler rezonans frekansları ile tanımlanabilmektedir. Gönderilen radyofrekans (RF) dalgası protonlar ile aynı frekansta ise protonlarda rezonans oluşur. Protonların rezonans frekansı dış manyetik alan gücü yanı sıra, kimyasal moleküler yapılarına da bağlıdır. Bu nedenle su ve yağ moleküllerindeki hidrojen farklı rezonansa sahiptir. MRG'de artefakt nedeni olan bu kimyasal kayma etkisi, MRS'de bilginin kaynağını oluşturmaktadır. Yüksek güçteki aygıtlar (1.5 T ve üzeri) ve geliştirilmiş programlarla bu etki daha iyi değerlendirilmektedir. Klinikte kullanılan 1.5 T ve üzeri aygıtlarda en az bir çözümleme sekansının ardından MRS incelemesi yapılabilir. Yeterli nitelikte bir spektrum 5-10 dakika gibi kısa sürede elde edilebilmektedir (74).

Yaygın olarak spektrumun elde edilmesinde hidrojen çekirdeği kullanılmaktadır. Bu tip incelemeye proton MRS adı verilmektedir. Ancak MRS'de klasik MRG'de kullanılan  $^1\text{H}$ 'den farklı olarak  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$  ve  $^{13}\text{C}$  gibi atomlar da kullanılabilir. Günümüz uygulamalarında MRS genellikle  $^1\text{H}$  ve  $^{31}\text{P}$  atomları ile gerçekleştirilen ve başlıca beyin, kas, karaciğer ya da kalp gibi organları kapsayan spektroskopik çalışmaları kapsamaktadır (110).

MRS incelemeler insan bedeninin hemen her yerinde uygulanabilmekle birlikte, klinik çalışmalar en fazla beyine yönelik yapılmaktadır. Bunun nedeni beyin dokusunun daha

benzeşik yapıda olması, yalıtım (shimming) kolaylığı, MRS'nin daha kolay uygulanması ve hareket artefaktlarının daha az olmasıdır (59).

MRS ile elde olunan sinyaller ile doku hakkında şu bilgiler elde edilebilir:

1. Metabolitlerin tanımlanması
2. Metabolitlerin sayısal analizi
3. Metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler
4.  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  gibi dış metabolitlerin belirlenmesi
5. Doku ve hücrel çevre hakkında bilgi edinmek (pH, ısı, hücre içi katyonlar)
6. Manyetizasyon aktarımının neden olduğu kimyasal tepkimeler ve ilişkilerinin kinetiği hakkında bilgi edinmek (110).

## **B. PROTON MR SPEKTROSKOPİ FİZİĞİ**

### **LARMOR DENKLEMİ**

Nükleer Manyetik Rezonans prensipleri 1946'da Purcell ve Bloch tarafından belirlenmiştir. 5 yıl sonra Proctor ve Yu, bir çekirdeğin rezonans frekansının kimyasal ortama bağlı olduğunu, bu ortamın çekirdeğin Larmor frekansında küçük farklılıklar oluşturduğunu öne sürmüştür (20).

Manyetik rezonansa, bir çekirdeğin rezonans frekansı ( $f$ ), çekirdeğin jromanyetik katsayısının  $\gamma$ , dış manyetik alan gücünün ise  $B_0$  ile simgelendiği Larmor denklemi ile tanımlanır (44).

$$f = \gamma B_0$$



Protonlar için  $\gamma$ , 42.58 MHz/Tesla'ya eşittir. Farklı molekül karışımında tüm proton çekirdekleri aynı Larmor frekansına sahip olsalardı, MR spektrumu tek bir yükselti (pik) ile sınırlanırdı. Bir çekirdeği çevreleyen elektronlar, uygulanan manyetik güç alanında çekirdeğe kalkan işlevi görmektedir. Bu nedenle farklı kimyasal komşuluktaki çekirdekler, düşük derecede farklı rezonans frekansları ( $f$ ) gösterirler (44).

$$f = \gamma B_0 (1 - \sigma_{cs})$$

Bu denklemde  $\sigma_{cs}$  bir eleme sabitidir ( $|\sigma_{cs}| \leq 1$ ). Rezonans frekansındaki bu küçük değişiklik MRS'nin temelini oluşturur. Nükleusu saran elektronların manyetik alanları ile oluşan bu nükleer davranış kimyasal kayma olarak adlandırılmıştır. Bir diğer tanımlama ile kimyasal kayma, karmaşık moleküller içindeki proton davranışlarının çevredeki elektronlar tarafından değiştirilmesidir (20). Tüm moleküler yapının ve molekül içindeki her protonun belli  $\sigma_{cs}$  ya da  $f$  değeri vardır (44).

Protonların rezonans frekansı dış manyetik alan gücü yanında kimyasal molekül yapılarına da bağlıdır. Bu nedenle su ve yağ molekülü bileşiminde bulunan hidrojen farklı rezonansa sahiptir. MRG, su frekansına ayarlı olduğu için yağın frekansı doğru tanımlanamaz ve kimyasal kayma artefaktı meydana gelir. Kimyasal kayma, MRG'de artefakt nedeni iken MRS'de bilgi kaynağının temelini oluşturmaktadır (110).

### **PPM (PARTS PER MILLION) SKALASI**

MRS, dokunun biyokimyasal bileşenlerini ve bu bileşenlerin mutlak ya da göreceli miktarını x ve y eksenli bir grafik (spektrum) üzerinde göstermektedir. Spektrumdaki her yükselti ile, hangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu saptanır. MRS'de su ve yağ

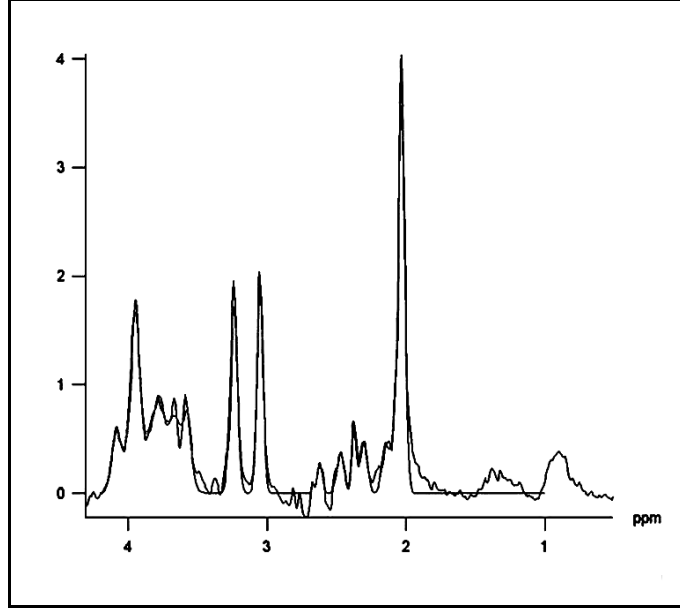
dışındaki daha az miktardaki metabolitlerin sinyallerini ölçmek amaçlanır. Benzeşik bir manyetik alana RF dalgası gönderilip kesildikten sonra, protonların sinyalleri toplanırken metabolitlerin oluşturduğu farklı Larmor frekansları ve gevşeme süreleri saptanmaktadır. Proton MRS’de çoğu metabolit su ve yağ arasında rezonans yapar. Spektral grafikte su yüksek frekansta (sağ), yağ düşük frekansta (sol), metabolitler ise bunların arasında yer almaktadır. Yükseltinin yeri metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı temel düzenekte MR frekansı ile farkını (kimyasal kaymayı) gösterir ve metabolite özgüdür (110).

Benzeşik bir manyetik alandaki protonların RF dalgası ile uyarımları sonrasında, alıcı sarmallar gevşeme süresi içerisinde farklı noktalardaki voltaj değişikliklerini saptar. Bu farklılık “sinyal gücü-zaman eksponansiyel eğrisi” şeklinde olup, bu sürede toplanan verilerin Fourier dönüşümü ile, değişik Larmor frekanslarına sahip farklı yükselti aynı spektrumda ortaya çıkar (Şekil 1). Spektrumda yatay doğru Larmor frekanslarındaki değişiklikleri yani kimyasal kaymaları milyonda bir parçacıklar (parts per million, ppm) halinde, dikey doğru ise metabolitlerin göreceli sinyal büyüklüğünü seçilen birimlere göre belirler (110).

Proton MRS’de N-asetil aspartat (NAA), kreatin/fosfokreatin (Cr/PCr), kolin (Cho), glukoz (Glu), miyoinozitol (mI), laktat (Lac), alanin (Ala), glutamat ve glutamin (Glx), sitrat ve etanol gibi biyokimyasal metabolitler spektrumda izlenebilirler (110).

Her bir yükseltiyi karakterize eden elemanlar; rezonans frekansı, yüksekliği ve yarı yükseklikteki genişliğidir. Proton derişiminin göreceli ölçütü olan maksimum yükselti gücü, yükselti altındaki alanın hesaplanması ile bulunur (20). Proton MRS sekanslarında  $TR=\infty$  ve  $TE=0$  olmadığından hesaplanan alanın doyunluk ve gevşeme etkilerine karşı düzeltilmesi gereklidir (44). Yarı yükseklikteki genişlik  $1/T_2$  ile orantılıdır ve gevşeme süresi hakkında bilgi verir. Taban çizgisini gürültü ve çözünemeyen metabolitler oluşturur. Metabolitlerin

özünür hale gelebilmeleri ve diğer metabolitlerden ayrılabilmeleri için zemin gürültüsünün en az beş katı fazla sinyal gücüne sahip olmaları gerekir (20).



**Şekil 1:** Normal serebral dokudan elde olunan tipik proton MRS spektrumu (TE=30 msn).

### **MANYETİK ALAN GÜCÜ VE BENZEŞİKLİĞİ**

Voksel içindeki manyetik alan noktadan noktaya farklılık gösteriyorsa aynı kimyasal ortamdaki proton farklı noktalarda farklı davranmakta ve yükseltilerde genişlemeye, çözünürlükte ve sinyal gürültü oranında (SNR) azalmaya, sudan gelen sinyallerin az baskılanmasına neden olmaktadır. Bunun için yalıtım adı verilen voksel içerisinde manyetik alanın x, y ve z aksında benzeştirilmesini sağlayan, sekans içerisinde su baskılanmadan önce otomatik olarak uygulanabilen bir yöntem kullanılır (110).

Manyetik alan benzeşikliğinin geliştirilmesi, sinyal gürültü oranında artış ve yükselti genişliklerinde daralma sağlar. Bu nedenle yalıtım, hem duyarlılığı hem de spektrumun

çözünürlüğünü artırır (44). Ana manyetik alanın gücü ne kadar fazla olursa spektrumun çözünürlüğü o kadar artar (110).

### **SU VE YAĞ BASKILAMA**

Klasik bir proton spektroskopisinde su yüksek frekansta (sağda), yağ düşük frekansta (solda), metabolitler ise bunların arasında yer almaktadır. Yükseltelerin en güçlü ve büyüğü, araştırılmak istenilen metabolitlere göre yaklaşık 10.000 kat daha fazla derişime sahip sudan oluşmaktadır. Su ve yağ yükselteleri arasındaki farklılık 1.5 T gücündeki MRG aygıtlarında yaklaşık 250 Hz olup daha düşük güçteki aygıtlarla ayırt edilemez. Biyolojik düzeneklerde bulunan yüksek su derişimi sinyal elde edilmesini kolaylaştırmakla birlikte, proton MRS incelemede ters etki gösterir. Spektrumda daha düşük güçteki sinyaller suyun oluşturduğu yükselti içinde kaybolduğundan saptanamazlar (110).

CHESS (Chemical shift selective excitation), sudan gelen sinyallerin baskılanması için sıklıkla kullanılan yöntemdir. Bu yöntem, STEAM ya da PRESS sekansının başında, bir ya da daha fazla dar bantlı (60Hz), frekans seçici RF dalgası ile uygulanır. Su baskılamasının niteliği in vivo yalıtıma, RF güçlendiricisinin düşük elektrik çıkışındaki (<0.3 W) sabitliğine ve CHESS atımlarının uygulama ve sayısına bağlıdır (44). Su çizgisi gölgeleme ve baskılama sonucu 0.2 ppm'den daha küçük olmalıdır (110).

Yağ baskılaması değişik yöntemler ile sağlanabilir. Yağın spektruma katılımı TE'nin yükseltilmesiyle engellenebilirse de, bu yöntem spektrumdaki tüm yükseltelerin sinyal gürültü oranında düşüşe neden olur. Yağ baskılamada, VOI'nin kalvaryumdan uzaklaştırılması, dış hacim doygunluk bantları, ters çevirme atımları (inversion pulse) ya da spektroskopik görüntüleme öncesi *k*-space veri işlenmesi gibi yöntemler kullanılabilir. Ters çevirme atımları

proton metabolitlerine T1 ağırlığı katacağından, metabolit sinyal gürültü oranında azalma göz önünde tutulmalıdır (44).

### **MRS'DE UZAYSAL ÇÖZÜMLEME SEKANSLARI**

MRS'de spektrumun görünümü yalnızca metabolit derişimlerine değil, aynı zamanda kullanılan özel atım sekanslarına, TE ve TR gibi inceleme elemanlarına da bağlıdır (110). Proton MRS uygulamalarında uzaysal çözümleme için, DRESS (Depth resolved surface coil spectroscopy), PRESS (Point resolved surface coil spectroscopy), STEAM (Stimulated echo acquisition mode), SPARS (Spatially resolved spectroscopy) yöntemleri kullanılmaktadır. Tek-voksel spektroskopisi (single voxel spectroscopy, SVS) genellikle PRESS ve STEAM atım sekansları ile yapılmaktadır. Diğer bir yöntem “kimyasal kayma görüntüleme” (Chemical Shift Imaging, CSI) olarak da bilinen, iki boyutlu spin eko ve PRESS yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilen “multi-voksel spektroskopisi”dir (MVS). SVS genellikle kısa TE, MVS ise genellikle uzun TE ile yapılmaktadır (81).

Voksel terimi örneklenecek hacim elemanı için kullanılır. Bir vokselin genişliği, uzunluğu ve derinliği vardır. Klinik spektroskopide voksel büyüklüğü genellikle 2-8 cm<sup>3</sup> arasında değişir. Voksel büyüklüğü STEAM sekansında 1 cm<sup>3</sup> kadar küçük olabilir. Küçük voksellerden daha az doku içerdikleri için daha az sinyal alınır. Azalmış sinyallerde daha fazla uyarı sayısı ile toplanan sinyal miktarı artırılmalıdır (81).

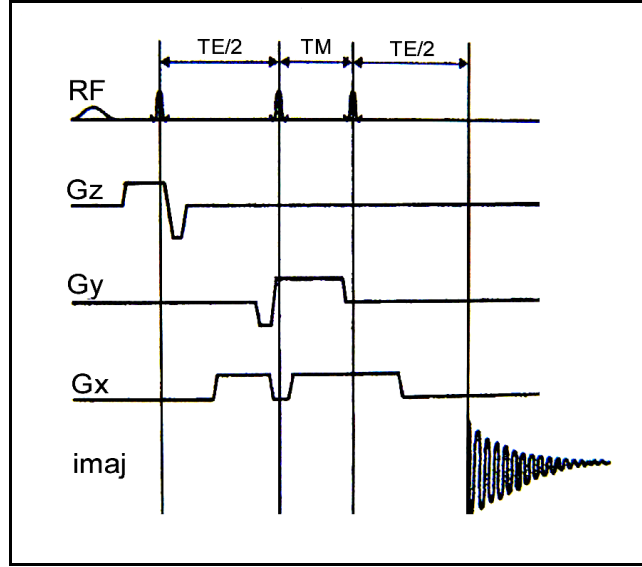
İstenilen bilgi ve uygulama olanaklarına göre SVS ya da MVS seçilir. Örneğin inme ya da epileptik odak araştırılırken, farklı bölgelerdeki metabolitleri göstermek için MVS seçilmelidir. Glutamat, glutamin, miyoinozitol gibi metabolitleri göstermek için kısa TE'li SVS kullanılmalıdır (10).

SVS ve MVS yöntemleri karşılaştırıldığında, SVS'de uzaysal çözümleme, manyetik alan benzeşikliği ve su baskılama daha iyi olmaktadır. MVS'nin üstünlüğü ise geniş bir kesitte birçok bölgeden çok sayıda spektral inceleme yapılabilmesidir (110). SVS'nin edinme zamanı göreceli olarak kısadır. Bu da T1 ve T2 ölçümlerine izin vererek metabolit sayımlarını kolaylaştırır. SVS'nin en önemli elverişsizliği beynin küçük bir kısmının değerlendirilebilmesidir (10).

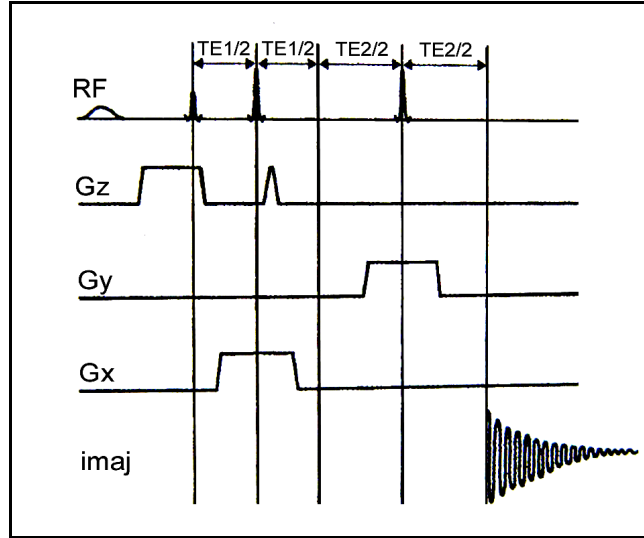
Proton MRS'de en sık kullanılan sekanslar STEAM ve PRESS'dir. Her iki sekans da SVS yönteminde kullanılmaktadır. Her iki yöntemde de uzaysal çözümleme, birbirine dik üç kesit düzleminin ardışık uyarımı ile gerçekleşmektedir. STEAM yönteminde önce üç kesit duyarlı  $90^\circ$  RF dalgası uygulanır. Daha sonra uygulanan ikinci RF dalgası ile XZ ve YZ manyetizasyon planları sıra ile %50 kadar geriye döndürülür. XY planında kalan manyetizasyonun yarısı ise, ikinci ve üçüncü RF dalgaları arasındaki süreçte faz bozulumuna uğratarak, uyarılmış yankı (stimulated echo) sinyaline katkıda bulunması engellenir. Aralık süresince X ya da Y planlarındaki manyetizasyon yalnızca T1 gevşeme etkilerine duyarlı olup, üçüncü RF dalgası uygulaması ardından manyetizasyon yeniden XY planına döndürülür (Şekil 2) (110).

PRESS yönteminde ise birinci  $90^\circ$  RF dalgası uygulandıktan sonra, arka arkaya iki kesit duyarlı  $180^\circ$  RF dalgası gönderilir. Böylece bütün atım sekansı içinde manyetizasyon XY planında kalarak ikinci yankıya katkıda bulunur (Şekil 3) (110).

Bu sekanslarda uzaysal spektral çözünürlükte denge sağlamak için uygun TE kullanmak gereklidir. Kullanımı önerilen etkili TE değerleri PRESS için 40 msn, STEAM için 20 msn'dir (110).

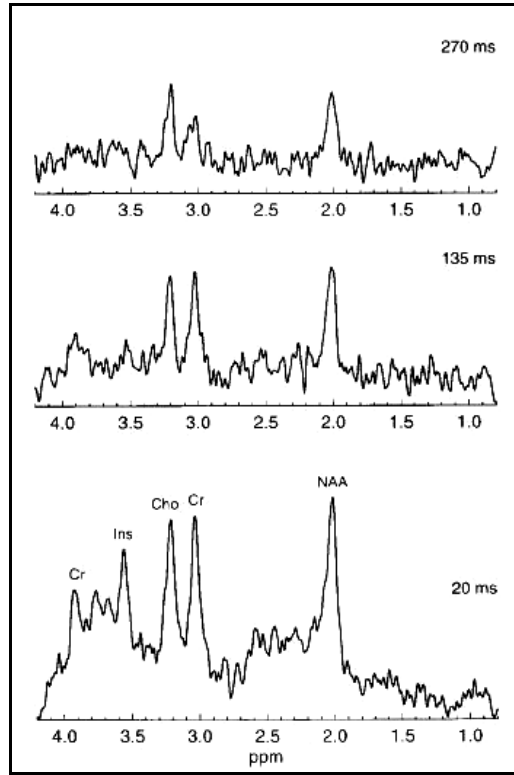


**Şekil 2:** STEAM sekansında, RF ve gradiyent (G) uygulamalarının şematize edilmiş işleyişi (110).



**Şekil 3:** PRESS sekansında, RF ve gradiyent uygulamalarının şematize edilmiş işleyişi (110).

Her iki sekansın elverişli ve elverişsiz yönleri vardır. STEAM daha küçük alanların (1-3 cm<sup>3</sup>) örnekleme ve kısa TE kullanıldığından (20 ms), kısa gevşeme süreli metabolitlerin (miyoinozitol, glutamat, glutamin, glisin) saptanmasını sağlar (Şekil 4). Bu sekansın sınırlılığı ise harekete daha duyarlı olması ve metabolitlerin T2 gevşeme sürelerinde bir miktar kayıp oluşturmasıdır. STEAM'de uygun sinyal gürültü oranı için uyarı sayısı yüksek tutulmalıdır. Yağ dokusu her iki sekansda kirlenme oluştursa da STEAM sekansında voksel dışından kirlenme daha fazladır (81,110).



**Şekil 4:** Sağlıklı genç erişkin hipokampusundan üç farklı TE değeri (20, 135, 270) ile elde olunan lokalize <sup>1</sup>H MR spektrumları (STEAM, TR/TM 6000/10 msn) (31).



PRESS kolay uygulanabilir bir sekans olup daha geniş voksellerden örnekleme sağlar (3-27 cm<sup>3</sup>). PRESS'te sinyal gürültü oranı daha yüksektir ve daha düşük uyarı sayısı yeterlidir. Harekete daha az duyarlıdır. PRESS'te uzun gevşeme süresi olan metabolitler, uzun TE kullanıldığında görülebilir. Uzun TE'li spektrumda sinyal gürültü oranı daha düşüktür, daha az metabolit görünür hale gelir ancak daha düzgün bir taban çizgisi elde edilir. Kısa TE'de daha fazla metabolitten sinyal alınmakta fakat daha fazla su ve yağ kirlenmesi olmaktadır (81,110).

MVS yöntemi konumun belirlenmesi için faz doğrultusundaki gradientlerin kullanıldığı bir diğer MRS yöntemidir. Bu yöntemin SVS yönteminden farklılığı, tek vokselde spektrum elde etmek için gereken zamanda birden fazla komşu vokselde de spektrum elde edilebilmesidir. Bu sayede MVS yöntemi ile elde edilen voksel verilerinin komşu voksel verileri ile karşılaştırılması da mümkün olabilmektedir. MVS yönteminin bir diğer yararı da inceleme sonrasında voksellerin faz yönü boyunca değiştirilebilmesidir. Tüm bu yararlarına rağmen MVS yöntemi çok fazla veri işlemek zorunda olması nedeniyle daha uzun işleme sürelerine ve SVS yöntemine göre daha benzeşik manyetik alana ihtiyaç göstermektedir. Bu durum, oldukça yüksek benzeşikliğin gerekli olduğu proton MVS yönteminde daha da önemli bir sorun ortaya çıkarmaktadır. MVS yöntemi 2D ya da 3D görüntüleme ile gerçekleştirilmektedir. 3D yöntemi 2D'ye çok benzemekle birlikte, 3D'de uzaysal çözümleme için faz doğrultusundaki gradientler her üç yönde de uygulanmakta; gecikme süresinin daha kısa olması için kesit duyarlı RF dalgası yerine dikdörtgen dalga kullanılmaktadır (81).

Bir boyutlu (1B), iki boyutlu (2B) ya da 3 boyutlu (3B) spektroskopi bilgisi elde etmek için bir, iki ve üç boyutlu gradient faz kodlama kullanılabilir. Bir boyutlu olan en az

zaman gerektirdiğinden en kolaydır. *k*-space örnekleme kullanılarak, 2B ve 3B yöntemleri ile görüntüler kısa sürede elde edilebilir (81).

2B MVS yöntemi ile, geniş bir doku hacmi ile çevreli birbirine komşu bölmelerdeki metabolitleri değerlendirmek mümkündür. İleri yazılımlarla donatılmış bilgisayarlar aracılığıyla metabolit derişimlerini haritalandırmak ve incelenen bölge üzerinde metabolitlerin izdüşümünü göstermek mümkündür. Her metabolit farklı renkte kodlanarak metabolit dağılımı renkli olarak gösterilebilmektedir (52).

3B Fourier dönüşümü ile spektrum yeniden yapılandırılabilir. Bu çalışmalarda matrisler küçük ve *k*-space örnekleme sınırlı olduğundan oluşabilecek artefaktları azaltmak için süzme ve ek yeniden yapılandırma süreleri gerekebilir (81). 3D proton MRS yöntemi ile tek ya da birçok voksel kullanılarak, PRESS sekansı ile yapılan değişik beyin MRS çalışmalarında vokselin skalpe 1 cm kadar yakın yerleştirilmesine rağmen spektrumun yağdan etkilenmediği, voksel sinyal gürültü oranının yüksek olduğu ancak inceleme süresinin de uzun olduğu (27-45 dk) belirtilmektedir (45,55).

MRS incelemede kullanılan yöntemden bağımsız bazı sınırlamalar vardır. İncelenen doku içinde ya da komşuluğundaki kemik, hava, yağ ve kanama gibi beyin dokusu ile karşılaştırıldığında manyetik duyarlılıkta yüksek farklılıklara neden olan dokuların varlığında MRS inceleme zorlaşır. Bu yapılardan kaynaklanan artefaktlar iyi bir MRS inceleme için gerekli olan benzeşik manyetik alan elde edilmesini güçleştirir. Ayrıca kafa tabanı, kalvaryum, paranasal sinüs ve mastoid hava hücreleri komşuluğundan yeterli nitelikte spektrum elde etmek zordur. Bu nedenle ventriküllere ve kalvaryuma yakın lezyonları değerlendirmede duyarlılık artefaktlarına daha az duyarlı olan SVS tercih edilebilir (59). 2B MVS incelemede, lezyon dışına hacim baskılama kesitleri ve doyunluk bantları uygulanarak lezyona komşu hava, yağ ve kemik yapılar baskılanarak bu sorun ortadan kaldırılabilir (53).

## J ÇİFTLEŞMESİ

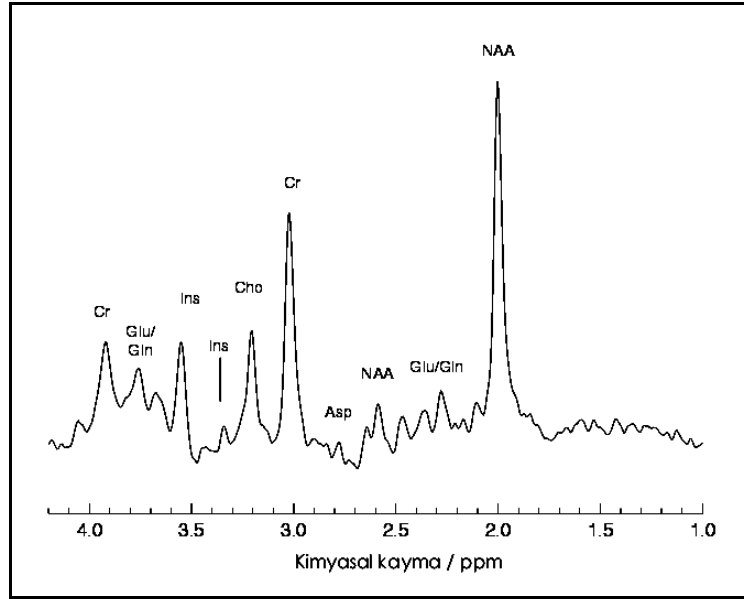
J çiftleşmesi, nükleer manyetik enerji düzeylerinin, manyetik vektörleri ana manyetik alana paralel ya da antiparalel olan diğer çekirdeklere bağlı elektronların yol açtığı kuantum etkileşimleri ile ayrışmasıdır. A çekirdeğinin B çekirdeğine bağlı olduğunu ve B çekirdeğinin eşit olasılıkla paralel ya da antiparalel spin durumunda olduğu varsayılın. Bu durumda A çekirdeği iki eşit yükseltiye ayrılacaktır. Ana manyetik alana paralel durumdaki B çekirdeğine bağlı A çekirdeği yükseltisi daha yüksek frekansa, antiparalel durumdaki B çekirdeğine bağlı A çekirdeği yükseltisi ise daha düşük frekansa sahip olacaktır. Laktat için 1.31 ppm'deki  $\text{CH}_3$  çekirdeği, 4.10 ppm'deki CH çekirdeği ile bağlıdır ve  $\text{CH}_3$  çekirdeği 6.93 Hz farkla iki eşit yükseltiye ayrılır (56).

J çiftleşmesi ile ayrılan yükselti, ana manyetik alan gücünden bağımsız olarak Hz cinsinden aynı mutlak değere sahiptir. J çiftleşme farklı TE ve manyetik alan gücü ile değişen yükselti ve taban çizgisi bozulmalarına neden olur. J çiftleşmesi, TE'si ~140 ms seçilen PRESS sekansında iyi bilinen laktat ters çift yükseltisinin izlenmesini açıklar. Az bilinen ise; J çiftleşmenin bir ya da birden fazla metabolit arasında, uzun TE'de ortaya çıkan faz bozulmasına bağlı birbirlerini silen çoklu yükseltilere neden olmasıdır. Bu nedenle glutamin, glutamat ve GABA gibi metabolitler, in vivo proton MRS'de uzun TE (>50 ms) kullanılarak ölçülemez (44).

## C. PROTON MR SPEKTROSKOPİDE METABOLİTLER

Proton MRS'de ana rezonanslar şu kimyasal kaymalarda ortaya çıkar. 2.01 ppm'de N-asetil grupları, özellikle N-asetil aspartat (NAA); 3.22 ppm'de tetrametilaminler, gliserofosfokolin, fosfokolin ve kolin (Cho); 3.04 ppm'de kreatin ya da fosfokreatin (Cr); 3.56 ve 4.06 ppm'de myoinizitol (mI); 2.1-2.4 ppm'de glutamat-glutamin kompleksi (Glx);

1.33 ppm'de laktatin metil içeriği ortaya çıkar (Şekil 5). 4.7 ppm'de izlenen su yükseltisi göreceli büyüklüğünden dolayı diğer yükselteleri gölgeleyeceği için genellikle baskılanır. Baskılanmamış su yükseltisi, hücre içi suyun yanında esas olarak hücre dışı sudan, özellikle de beyin omurilik sıvısından oluşur. Bazen Cr yükseltisi gibi, farklı beyin bölgelerinde belirgin değişkenlik göstermediği varsayılarak, iç referans olarak kullanılır (129).



**Şekil 5:** Kısa TE'de SVS yöntemi ile elde olunan spektrum.

#### **N-ASETİL ASPARTAT (NAA):**

NAA, erişkin santral sinir sisteminde yalnızca nöronlarda bulunan bir aminoasit olup bu nedenle nöron yoğunluğunun ölçütü olarak kullanılmıştır (143,157). Daha doğru bir deyişle nöronal canlılığın belirteçidir çünkü NAA azalması her zaman geri dönüşsüz değildir (39,133). NAA yükseltisi aynı zamanda yükseltinin % 10-15'ini oluşturan N-asetil aspartat glutamatı (NAAG) da içerir (117).

Nöronların mitokondrisinde Asetil-KoA ve aspartattan sentezlenen NAA'nın, mitokondride ATP üretimi ve oksijen tüketimi ile birebir bağlantısı ve NAA derişimi ile

metabolik kazanç arasındaki ilişki gösterilmiştir (7, 149). Büyük çoğunluğu nöron içinde olmak üzere NAA derişimi 1.5-15  $\mu\text{M}$ 'dır (156). Gri madde NAA derişimi beyaz maddedekine eşit ya da ondan daha yüksek bulunmuştur (118, 130, 145). Serebral iskemide ve in vitro hücre canlılığında ihmal edilebilir değışikliklerin olduğu durumlarda NAA'nın ozmolit görevi yaparak hücre dışında yükseldiği gösterilmiştir (11, 134). NAA metabolizmasındaki kalıtsal bir bozukluk olan Canavan hastalığında myelinizasyonun ileri derecede bozulması, NAA'nın aynı zamanda myelin sentezi ya da korunmasında rolü olabileceğini düşündürmektedir (24).

Malign tümörler nöronlarda hasar oluşturarak NAA'da belirgin azalmaya neden olur. Tümör ilerlemesi ile birlikte NAA'da azalma devam eder. NAA varlığı infiltratif tümör içindeki canlı nöronların varlığını gösterir. Başarılı tedaviden sonra canlı kalan mitokondrilerin rejenere olmasıyla NAA artabilir. Ayrıca NAA'da geri dönüşümlü azalma multipl skleroz, mitokondriyal hastalıklar, AIDS, temporal lob epilepsisi ya da amyotrofik lateral sklerozda görülebilir. Benign tümörler normal beyin dokusuna göre normal ya da düşük NAA yükseltisi gösterir. Beyni infiltre etmeyen ya da nöroglial doku içermeyen ekstraaksiyel lezyonlar NAA yükseltisi içermez. Radyasyon nekrozunda NAA yükseltisi izlenmez. Tümör gerilemesinde NAA yükseltisi stabil kalabilir. Skar dokusunda NAA yükseltisi yoktur ya da düşüktür (71, 108). Akut multipl sklerozda (MS) aksonlar henüz kaybolmadığı için NAA normaldir. Kronik MS'de NAA azalır (101). Akut ve kronik serebral enfarktta NAA'nın azaldığı gösterilmiştir. Fokal beyin enfeksiyonlarında NAA azalır. NAA'da artış, Canavan hastalığı, orak hücreli anemi, Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, familial bipolar I bozukluğunda saptanmıştır (41, 146,147).

### **KOLİN (Cho):**

3.22 ppm'de izlenen Cho yükseltisi, fosfokolin (PCho), gliserofosfokolin (GPCho) ve göreceli olarak ihmal edilebilir düzeydeki serbest kolinin dahil olduğu çözünür hücre zarı fosfolipidlerinden oluşur (103). PCho çözünmez zar fosfolipidlerinin sentezinde yer alırken, GPCho ise bir zar yıkım ürünüdür (14). Serbest kolin, zar yapımı yanında bir nörotransmitter olan asetil kolinin sentezinde görev alır. Kolin yükseltisinde büyüme hücre sayısında, zar sentezinde ve zar yıkımında artışın göstergesidir (128). NAA yalnızca nöronal yoğunluğun ölçütüken, Cho yükseltisinin hücresel yoğunluğu yasıttığı düşünülür (103).

Primer ve metastatik beyin tümörlerinde Cho artar. Yüksek evreli malign tümörlerde olduğu gibi, hücre içeriği artmış ancak histolojik olarak benign tümörlerde de Cho yükseltisinde artış izlenebilir (23). En büyük Cho yükseltisi menenjiyom ve oligodendrogliyom gibi benign tümörlerde saptanabilir (101). Cho gliyomların hücresel çoğalma etkinliğinde güvenilir bir göstergedir (104). Tümörün hücresel kısımlarında, nekrotik ve kistik kısımlarına göre daha yüksek Cho seviyesi izlenir (20). Nekrotik tümörler yüksek Cho seviyesi ile abselerden ayrılabilirler (124). Artık ve ilerleyen tümörlerde Cho artar (108). Radyasyon nekrozunda Cho yükseltisi izlenmez. Tümör gerilemesinde Cho azalır. Etkin MS plaklarında Cho artar. Serebral enfarkt, beyin absesi ve demyelinizan hastalıklar gibi neoplastik olmayan lezyonlarda Cho azalır (10).

### **KREATİN (Cr):**

3.04 ppm'de izlenen Cr yükseltisi, birbirinden ayrılabilir yüksek manyetik alan güçleri dışında kreatin ve fosfokreatin (PCr) toplamını yansıtır (129). MRS'de NAA'dan sonra izlenen en geniş ikinci yükseltidir. İkinci bir Cr yükseltisi 3,94 ppm'de görülür. Krebs siklusundan gelen enerji kaynağı yetersiz olduğunda, adenosin trifosfat (ATP) glukoz yerine

adenozin difosfattan (ADP) üretilir. Bu tepkime PCr'nin Cr'ye dönüşümü sırasında bir fosfat grubunu bağışladığı, PCr-Cr düzeneği ile tamponlanır. Bu nedenle Cr yükseltisinin enerji kullanımını gösterdiği varsayılmıştır (136). Ancak Cr yükseltisi etkilenmeden de PCr/Cr oranında büyük değişikliklerin olması mümkündür. Hücrel ödem gelişen durumlarda Cr, ozmolit görevi yapabilir (11).

Cr yükseltisinin bireyler ve beyindeki çoğu bölge arasında göreceli olarak sabit olduğu düşünülür ve bu nedenle sıklıkla iç standart olarak kullanılır (8,118). Ancak Cr'nin iç standart olarak güvenilirliği tartışmalıdır çünkü patolojik durumlarda Cr derişimleri de değışkenlik gösterebilir (97). Cr gri maddede beyaz maddeye göre daha yüksek derişimde bulunur (28).

Cr yükseltisi, nöroektodermal tümörlerde sabit kalırken nöroektodermal olmayan tümörlerde azalır (82). Cr astrositomlarda azalır, menenjiyom, schwannom ve metastazlarda oldukça düşük seviyelerde izlenebilir (70, 73, 105). Cr yükseltisinde küçülmenin tümör metabolizmasındaki önemi net değildir (71). Tümör içindeki oksidatif fosforilasyon ya da anaerobik glikoliz yolları kesintiye uğrarsa fosfokreatin tükenir ve Cr yükseltisi kaybolur (29). Doku ölümü ya da nekrozda diğer ana metabolitlerle birlikte Cr yükseltisinde de azalma ya da kaybolma görülür. Karaciğerde sentezlendiğinden kronik karaciğer hastalığında serebral Cr derişimleri de azalır (59).

### **LAKTAT (Lac):**

1.33 ppm'de "yükselti çifti" olarak izlenir. 4.1 ppm'de ikinci bir laktat yükseltisi oluşur ancak su yükseltisine çok yakın olduğundan genellikle baskılanır. Normal beyinde laktat, saptanabilir düzeyde ya da altındadır. Laktat, genellikle enerji metabolizmasının önemli derecede etkilendiği durumlarda saptanır. Laktat, anaerobik enerji yolunun son ürünü

olup iskemi ya da hipokside artar. Laktatın artışı, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun azaldığını ve anaerobik glikolizin başladığını gösterir (59).

Laktat yükseltisi, düşük (20-35 ms) ya da yüksek (270-288) TE'de taban çizgisinin üzerinde, orta TE'de (135-144) ise taban çizgisinin altında izlenir. Bu özellik laktatın lipidlerden ve bu alanda izlenen bazı makromoleküllerden ayrılmasını sağlar (59).

Malign tümörler içindeki nekrozda, radyasyon nekrozunda ve mitokondriyal hastalıklarda laktat yükseltisi izlenir. Laktat yükseltisi, yüksek evreli tümörlerde çok belirgindir ancak tümör evresi ve metabolik hızla ilişkili değildir (88).

### **MİYOİNOZİTOL (mI):**

Miyoinozitol, kısa TE değerleri kullanılarak 3.56 ppm'de gösterilebilen bir basit şekeralkoldür. Etkin gliyal hücrelerde yüksek derişimde bulunduğu ve ozmotik düzenleyici olarak görev aldığı düşünülmektedir (2). Gliyal belirleyici olduğu düşünülür ancak santral sinir sistemindeki dağılımı hakkında değişik yazılar vardır. Miyoinozitol, inozitol lipid sentezinde ön madde olup zar lipidlerinin yapıtaşdır (49, 131).

Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, demyelinizan hastalıklar, renal yetmezlik, diabetes mellitus, bipolar hastalık, lityum kullanımı, hipoksi, hiperozmolar durumlar, progresif multifokal lökoensefalopati ve bazı Canavan hastalarında mI'da artış izlenir. Kronik hepatik ensefalopati, inme, tümör, enfeksiyon ve düşük evreli malignensilerde azalabilir (17, 115).

### **GLİSİN (Gly):**

3.56 ppm'de, mI ile aynı alanda izlenir. Bazı tümörlerde mI'nın 3.56 ppm'deki yükseltisine katkıda bulunur ve mIG olarak tanımlanır. Astrositomlarda uzun TE'de 3.56



ppm'de küçük bir yükselti saptanmış ve bu yükseltinin uzun T2 zamanından dolayı Gly'den kaynaklandığı düşünülmüştür (70). Tümör biopsi çalışmalarında astrositomlarda küçülen evre ile birlikte hem mI hem de Gly'de artış saptanmıştır (29).

### **GLUTAMAT ve GLUTAMİN (Glx):**

Glutamat (Glu) ve glutamin (Gln) MRS ile saptanabilen esansiyel olmayan aminoasitlerdir. Glutamat tetikleyici nöronların %90'undan salınan ve beyinde en çok bulunan aminoasittir (94). Glutamat ve glutamin kısa TE'de 2.1 ve 2.4 ppm arasında üstüste binen çoklu yükselti olarak izlenir ve birbirinden çözümleri güç olduğu için toplamları Glx ile gösterilir (59). Ancak 3T gibi yüksek manyetik alan güçlerinde rezonansları ayrılmaya başlar.

Glutamin, glutamin sentetaz katalizi ile glutamattan oluşur. Glutamin, glutamat-glutamin döngüsünün daha kesin bir ölçütü olabilir çünkü proton MRS spektrumuna, metabolik glutamat havuzundaki glutamat da katılmaktadır (5). Glutamat-glutamin dönüşümünün astrositlerde glukoz kullanımı ile birebir ilişkili olduğunu ifade eden "astrosit-nöron laktat mekiği" teorisi MRS'de ilgi alanı olmuştur ancak bu teori, tartışma konusudur (30, 94, 132, 140, 141).

Glutamat ve glutaminin Alzheimer hastalığı, epilepsi ve alkolizm gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda önemli rolü vardır (100). Glutamat-glutamin döngüsü astrositlerde ve hepatositlerde amonyağın detoksifiye edilmesi için ana mekanizma oluşturur. Karaciğer yetmezliğine bağlı hepatik ensefalopatide beyinde Glx düzeyi artar (41).

**ALANİN (Ala):**

Pirüvattan aminotransferaz enzimi ile sentezlenen esansiyel olmayan bir aminoasittir. 1.47 ppm'de yükselti yapar. Çoğu menenjiyomlarda alanin yükseltisi izlenir. Menenjiyomların, diğer benign ve malign tümörlerden ayırıcı tanısında yararlıdır. Laktat yükseltisine benzer biçimde, orta TE'de (135-144) taban çizgisinin altında izlenir. Meningeal hücrelerde Ala/Cr oranı, astrosit, nöron ve oligodendrositlerdeki oranların 3-4 katıdır. Tümör içinde nekrozun artışıyla Ala yükseltisi küçülür (22).

**LİPİD (Lip):**

Serbest lipid protonları 0.9, 1.3, 2.0, 2.8 ve 5.3 ppm'de yükselti oluşturur. Makromoleküller kısa T2 gevşeme süreleri nedeniyle kısa TE'li spektrumda izlenirler. Belirgin yükseltileri 0.9 ve 1.3 ppm'de izlenir. Normal beyin dokusundaki lipidler zarlarda ve myelinde makromoleküllere bağlı oldukları için MRS incelemede izlenmezler. Lipid deviniminde artışa neden olan bozukluklarda MRS'de saptanabilen serbest lipidler açığa çıkar. 1.3 ppm'de izlenen lipid yükseltisi 0.9 ppm'dekinin 2-3 katı genişlikte olup, laktat ya da alanin yükseltisi ile üst üste binebilir. Bu durumda uzun TE'li incelemeler tercih edilir (3, 71).

Apoptozis, mikroskobik hücre düzeyinde nekroz ve hücre çoğalması, serbest lipid sinyallerine katkıda bulunur. Beyin tümörlerinde, inflamatuvar ve iskemik hastalıklarda ve multipl sklerozda lipid yükseltisi izlenebilir. Biyopsi çalışmaları lipid yükseltisinin nekrozla ilişkili olduğunu göstermiştir (3, 87). Lipid yükseltisi, yüksek evreli gliyomlarda özellikle nekroz alanlarında görülür. Ayrıca tümörün histolojik tipinden bağımsız olarak tedavi edilmiş tümörlerde de lipid yükseltisi izlenir (23, 115).

**TAURİN (Tau):**

Tau, 3.3 ppm'de yükselti oluşturur. TE=30 ms'de yükselti oluştururken, TE=135 ms'de taban çizgisinin altında izlenir. Primitif nöroepitelyal tümör (PNET) ve medulloblastomlarda saptanır (82, 154).

**D. PROTON MR SPEKTROSKOPİNİN KLİNİKTE KULLANIMI**

Klinikte proton MRS;

1. Tümör, inme, apse, demyelinizan hastalıklar ve metabolik hastalıklar gibi değişik kafa içi patolojilerde izlenen metabolit değişikliklerini saptama ve bunların ayırıcı tanısında
2. Tümörün evresini belirlemede
3. Tedaviyi planlamada
4. Tedaviye yanıt ve ilerlemeyi izlemede
5. Artık ya da yineleyen tümörün radyasyon nekrozundan ayırımında yardımcıdır.

Ayrıca MRS stereotaksik biyopsilerde de yardımcıdır. Kitlelerin nekrotik kısımlarında sıklıkla lipid ve laktat içeren bileşikler izlenir. MRS lezyonların etkin, durağan ve nekrotik kısımlarını ayırmada kullanılabilir (17).

**NEOPLAZİLER**

Genel olarak astrositomlarda, yüksek hücre sayısı ve hücre devinimine bağlı Cho artışı, nöronlar kitle tarafından hasara uğradığı ya da nöronların yerini tümör hücreleri aldığı için NAA düşüşü izlenir. Yüksek glikolitik etkinliğe bağlı laktat yükseltisi saptanabilir. Hücre yıkımı ve nekroza bağlı lipid yükseltisi izlenebilir (18, 59).

Bazı çalışmalar yüksek evreli astrositom gibi infiltratif lezyonların metastaz, menenjiyom, apse gibi yuvarlak lezyonlardan MRS ile ayrılabilceğinden söz etmektedir.

İnfiltratif lezyonlarda lezyona komşu normal görünümlü beyin dokusunda NAA/Cho oranı azalırken (<1), yuvarlak lezyonlar komşu dokuya seyrek infiltrasyon gösterdiği için NAA/Cho oranı yüksek (>1) saptanır (17).

Cho yükseltisi, yüksek evreli gliyomlarda düşük evreli gliyomlara göre daha büyüktür. Ancak tümör evresi için belirleyici değildir; çünkü nekrotik lezyonlarda etkin hücre devinimi olmadığından Cho azalır (10).

Klinik çalışmalarda, evre 4 astrositomlarda Cho/NAA ve Cho/Cr oranları, evre 2-3 astrositomlara göre 2-3 kat yüksek bulunmuştur. En düşük Cho/NAA oranı evre 1 astrositomlarda saptanmıştır. Bunun sebebi Cho'de en az yükselmenin, NAA'da ise en az düşüşün evre 1 astrositomlarda görülmesidir (93). Cho/Cr oranı en fazla glioblastoma multiformede (GBM) yükselmektedir. Bunu sırasıyla anaplastik astrositom ve düşük evreli astrositom izlemektedir. mI/Cr oranı, kontrol grubunda en yüksek olup bunu düşük evreli astrositomer izler. GBM ve anaplastik astrositomda ise mI/Cr oranında düşüş saptanmıştır. Cho/Cr oranı ile mI/Cr oranları arasında ters ilişki gösterilmiştir (23). Laktat, yüksek evreli gliyomlarda daha fazla izlenir ancak varlığı malignite için güvenilir bir gösterge değildir (10). Tümörün normal beyin dokusundan ayrımında; TE=135 msn'deki Cho/Cr oranı, TE=30 msn'deki orandan daha iyi bilgi vermektedir. Bunun nedeni gliyomlarda Cho'nin T2'sinin daha uzun olmasıdır (70).

Lipid, yüksek ve düşük evreli tümörlerin ayrımında kullanılan ikinci en iyi metabolittir. Kısa TE'de saptanan lipid derişimi tümör evresi ile birlikte artar ve eğer uzun TE'de de varsa yüksek evrenin göstergesidir. Yüksek Cho/Cr oranı ve artmış lipid seviyeleri malign menenjiyom ve metastazlar için de tipiktir (70, 104).

Tümör tedaviye yanıt veriyorsa Cho'da azalma, lipid ve laktatta artış izlenebilir (58). Bu, canlı tümör hücrelerinin yerini nekrozun aldığını gösterir. Tüm metabolitlerin yokluğu

nekrotik-kistik tümör ile ilişkilidir. Kontrastlı MRG, yineleyen tümörlerin saptanmasında kullanılır. Ancak gecikmiş radyasyon nekrozu da kontrast tutulumu gösterir. Gecikmiş radyasyon nekrozunda tüm metabolitlerde azalma izlenir. Proton MRS, birincil tümörlerin saptanmasında yüksek duyarlılığa sahipken, nekrozun eşlik ettiği yineleyen tümörlerde duyarlılığı azalır. Cho/Cr oranındaki tümör ilerleyişini gösteren değişiklikler erken dönemde, MRG'de kontrast tutulumu görülmeden önce saptanır. Tedaviyi takiben yapılan çalışmalarda Cho artışı tümör ilerleyişi ile ilişkilendirilmiştir. Evre 2-4 gliyomlu hastalarda %45 üzerinde Cho artışı ilerlemeyi gösterirken, durağan hastalarda Cho'de %35'ten az artış ya da azalma saptanmıştır (58, 71, 150).

Yineleyen ya da artık tümörlerde Cho/Cr ve Cho/NAA oranları radyasyon nekrozuna ve normal görünümlü ak maddeye göre daha yüksektir. NAA/Cr oranı tümörde radyasyon nekrozuna göre düşüktür (160). Radyasyon nekrozunda NAA, Cho ve Cr düzeylerinde belirgin baskılanma ve 0.0-2.0 ppm arasında geniş tabanlı bir yükselti izlenir. Bu yükselti doku nekrozu ile ilişkili olup serbest yağ asitleri, laktat ve aminoasitleri içerir (20). Lipid yükseltisi, tümör ilerleyişine ya da radyasyon hasarına eşlik eden nekrozun göstergesi olabilir (137).

Oligodendrogliyomlarda, beyin tümörlerinde genellikle izlenen metabolik özelliklere ek olarak belirgin Glx yükseltisi izlenir (126).

Metastazların değişik oranlarda Cho artışı, Cr ve NAA düşüşü gösterdikleri bilinmektedir (109). Metastazlar belirgin lipid yükseltisi gösterirler. Lipid/Cr oranı metastazları yüksek evreli astrositomdan ayırmada en önemli spektroskopik bulgudur. Lipid nekrozun göstergesidir ve artışı genellikle astrositik olmayan tümörlerde ve metastazlarda belirgindir (21, 22,115). Biyopsi sonrası yapılan in vitro çalışmalarda, Gly artışının GBM'yi metastazlardan ayırmada yararlı olduğu saptanmıştır. Gly/mI oranı, GBM'de metastazlara göre daha yüksek olma eğilimindedir (82, 96).

Metastazlarda NAA yükseltisi genellikle izlenmez. İzlenmesi durumunda spektrumun normal beyin dokusu tarafından kirletildiği düşünülür. Ancak bazı çalışmalarda voksel oldukça küçük olmasına rağmen metastazlarda NAA yükseltisi gösterilmiştir. Metastazlarda Cr yükseltisi genellikle küçülür ya da izlenmez. Bunun sebebi olarak; metastazlarda hızlı hücre artışına ya da beyin hücrelerinde farklı enerji yollarının kullanımına bağlı enerji depolarının tükenmesi öne sürülmüştür (73).

Primitif nöroektodermal tümörlerde (PNET) Cho, Tau, Gly ve mI yükseltisi izlenir. Gliyomlardan Tau yükseltisi ile ayrılabilirler (154). Yüksek oranda hücresel olduklarından büyük Cho yükseltisi, az miktarda nekroz içermelerinden dolayı da küçük lipid yükseltisi saptanır (95).

Primer santral sinir sistemi lenfomasında (PSSL) artmış Cho/Cr oranı, azalmış NAA/Cho ve NAA/Cr oranları izlenir. Bazı hastalarda Cho artışı tek bulgu olabilir. Gliyomlarla karşılaştırıldığında PSSL'de izlenen belirgin Cho ve lipid yükseltisi bu iki tümörün birbirinden ayırımında yardımcı olabilir (122,66). Gliyomlarda evrenin yükselmesiyle Cho/Cr oranında artış, NAA/Cho ve NAA/Cr oranlarında azalma izlenir (121). PSSL'de Cho/Cr oranında artış, NAA/Cho ve NAA/Cr oranlarındaki azalma tümör ilerleyişi ile ilişkili ancak tümör evresi ile ilişkili değildir. PSSL'de normal beyin parankiminin yerini tümör dokusunun alması ile NAA yükseltisinde azalma ve bazen kaybolma saptanır (122). PSSL'de lipid ve laktat yükseltisi sık izlenir. PSSL'de lipid yükseltisi malign gliyomlardan daha belirgin olabilir. PSSL'de nekroz görülmez ancak zar yıkımı ve hücre devinimi sırasında sentezlenen yağ açıl bileşenleri salınır. Tedavi sonrası lipid ve laktat yükseltisinde azalma görülür (66, 122, 126).

Menenjiyomlarda Ala yüksekliği en tipik bulgudur. Diğer tümör grupları ile karşılaştırıldığında Ala yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgu özellikle

serebellopontin köşede yerleşmiş nörinomlardan ayırıcı tanıda kullanılabilir. Cho yükseltisinin diğer tümörlere göre yüksek olması menenjiomlar için bir diğer bulgudur. Menenjiomlarda NAA yükseltisinde azalma ya da kaybolma, Cr yükseltisinde azalma izlenir. Ala yükseltisi izlenmediği zaman yüksek Cho/Cr ve Cho/NAA oranları tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca düşük lipid yükseltisi ya da yokluğu GBM'den ayırıcı tanısında önemlidir (95, 104).

Nörinomlarda artmış mI yükseltisi izlenir (82). Cho yükseltisinde artış, NAA yükseltisinde azalma ya da kaybolma saptanabilir. Cr yükseltisinde belirgin azalma izlenir (82, 104).

### **BEYİN APSELERİ**

Beyin apselerinde NAA, Cho, Cr gibi tipik nöronal doku yükseltileri yoktur ya da azalmıştır. Asetat (1.92 ppm), alanin (1.5 ppm), laktat, aminoasit (valin, lözin, izolözin) (0.8-1.1 ppm), lipid, süksinat (2.42 ppm) yükseltileri izlenebilir. Asetat, süksinat ve aminoasit yükseltileri beyin apseleri için anahtar metabolitlerdir. Aminoasit yükseltisi TE=135 msn'de tersine döner ve bu da lipid sinyalinden ayırmada kolaylık sağlar. Aminoasitler nötrofillerden salınan enzimlerin neden olduğu proteoliz son ürünleridir (25, 47, 76). Asetat ve süksinat çeşitli bakteri gruplarında protein ve karbonhidrat metabolizmalarının son ürünleridir (42). Asetat ve süksinat, tek yükselti yaptıkları ve diğer metabolitlerle karışmadıkları için saptanmaları kolaydır (76). Asetat, aminoasit ve süksinat yükseltilerinin varlığı enfeksiyonları beyin tümörlerinden ayırmada yardımcıdır. Nörosistiserkozda asetat, aminoasit ve süksinat yükseltileri izlenebilir (25). Özellikle toksoplazma ve tüberküloz apselerinde belirgin lipid yükseltisi izlenir (60).

## **İSKEMİ**

Akut iskemide ilk 24 saat içinde laktat yükseltisinde artış izlenir. İskeminin derecesine bağlı olarak NAA yükseltisinde tama yakın kayıp olabilir. Cho/Cr oranı değişmez (71). Kronik dönemde NAA, Cho, Cr ve laktatta azalma izlenir. Ancak bazı çalışmalarda erken dönemde hücre zarı yıkımına bağlı hücre dışı aralıkta serbest Cho artışı nedeniyle Cho/Cr oranında artış saptanmıştır. Bazı olgularda asetat yükseltisi izlenmiştir. Çalışmalarda enfarkt ortasında NAA'da azalma, etrafında laktat artışı ve normal NAA düzeyleri saptanmıştır. Bu bölge iskemik "penumbra" olarak tanımlanmıştır (4, 78, 104).

Gliyozişte genellikle mI ve Cho yükseltisinde orta derecede artış, NAA yükseltisinde hafif azalma izlenir. Ancak önemli tepkisel gliyozişte değişiklikler daha belirgindir ve düşük evreli tümörlerle karışabilir (71).

## **MULTİPL SKLEROZ**

Akut plaklarda inflamatuvar tepkimenin derecesine bağlı olarak laktat yükseltisi izlenir. Ayrıca akut myelin yıkımına bağlı olarak Cho ve lipid artışı saptanır (40). Akut dönemde NAA normal düzeyde olabilir. Kronik plaklarda NAA yükseltisinde küçülme saptanır. Cho yükseltisi alçalmaya başlar. mI yükseltisinde akut ve kronik dönemde artış izlenir (92).

## **TRAVMATİK BEYİN HASARI**

Travmatik beyin hasarından sonra normal görünümlü ak maddede mI/Cr ve Cho/Cr oranlarında artış, NAA/Cr oranında azalma izlenir. mI ve Cho miktarındaki artışın gliyal hücre çoğalmasına bağlı olduğu düşünülür. Ayrıca Glx miktarında da artış saptanır. Kötü prognozlu hastalarda, daha fazla mI artışı ve daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır (17).



### **HEPATİK ENSEFALOPATİ**

Hepatik ensefalopatide artmış kan amonyak düzeyleri sonucunda glutamin sentezinde artış izlenir. Buna bağlı olarak MRS incelemede Glx düzeyi artar (67). Astrositlerde artan glutamin, hücrelerde şişme ve işlev bozukluğuna neden olur. Astrositlerde bulunan mI, organik elektrolit görevi yaparak hücrelerden serbestleşir. MRS incelemede mI düzeyi belirgin azalır. Ayrıca Cho yükseltisinde de azalma saptanabilir (41).

### **EPİLEPSİ**

Temporal lob epilepsisi nedenlerinin başında gelen meziyal temporal skleroz olgularında nöronal kayıp ya da işlev bozukluğunun göstergesi olarak NAA'da azalma izlenir. Atrofik hipokampusta NAA/Cho, NAA/Cr oranları azalır (46, 59). Nöbet odağında birkaç saat süren laktat artışı, nöbet etkinliğini göstermek için kullanılabilir. Nöbet sonrası dönemde laktat varlığı nöbet odağının saptanmasında yardımcıdır. Cho'de belirgin değişiklik izlenmez (18, 125).

### **HETEROTOPI**

Klinikte epilepsi ile semptom veren heterotopi, MRG'de bazen tümörleri taklit eder. MRS incelemesinde normal beyin dokusu ile benzer yükseltilerin izlenmesi ile tümörlerden ayrılabilir (89).

## **METABOLİK HASTALIKLAR**

### **Mitokondriyal hastalıklar**

Leigh hastalığı, Kearns-Sayre sendromu, mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz, MELAS ve MERRF bu grupta yer alan hastalıklardır. Oksidatif fosforilasyonda bozulma ve anaerobik glikoliz sonucu beyinde laktat birikimi görülür. Normal görünümlü beyin dokusunda laktat yükseltisi izlenir (19).

### **Peroksizomal hastalıklar**

X'e bağlı adrenolökodistrofi (ALD), neonatal ALD, Zellweger sendromu bu grupta yer alan hastalıklardır. X'e bağlı ALD'de nöronal hasar ve kayıpla uyumlu olarak NAA ve glutamatta azalma, myelin kaybı ve gliyal hücre çoğalmasına bağlı olarak mI, glutamin, Cho artışı görülür. Laktat varlığı inflamasyon ya da makrofaj infiltrasyonu ile uyumludur (119).

### **Lizozomal hastalıklar**

Metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı, Nieman-Pick hastalığı ve mukopolisakkaridozlar bu grup hastalıklar içinde yer alır. Krabbe hastalığında NAA'da azalma, Cho/NAA oranında artış gösterilmiştir. Ayrıca mI'de artış saptanmıştır (48, 164). Metakromatik lökodistrofi, mI ve laktat artışı, NAA düşüşü ile karakterizedir (86).

### **Aminoasit bozuklukları**

Fenilketonüride kısa TE'li incelemelerde 7.37 ppm'de fenilalanin yükseltisi izlenebilir (148). Metilmalonik asidemide proton MRS incelemede globus pallidusta laktat artışı saptanabilir (155).

## E. METABOLİTLERİN MUTLAK SAYISAL ÖLÇÜMÜ

İn vivo proton MRS, hem sağlıklı hem de hastalıklı olgularda beyin metabolit içeriğini gösteren, hasarlandırıcı olmayan değerlendirme yöntemidir. İn vivo göreceli spektroskopik yöntemlerin klinik çalışmalar için önemli yararları olsa da bazı sınırlamaları vardır. Örneğin metabolit düzeyleri, oranlar biçiminde ifade edildiğinden, iki metabolitin oranı küçüldüğünde, bunun metabolitlerden birinde artışa ya da diğerinde azalmaya bağlı olduğu ayırt edilemez. Bu nedenle in vivo mutlak spektroskopik yöntemler önemlidir. Mutlak in vivo metabolit derişimleri, işleyen insan beyninin kimyasına daha çok ışık tutmaktadır(154).

Çok sayıda mutlak MRS yöntemi öne sürülmüştür. Çoğu, bir ilgi alanındaki in vivo sinyallerin, saptanabilir ve derişimi bilinen iç ya da dış standartlara göre kalibrasyonu ile gerçekleştirilir. Bir dış standart, dedektör sarmalın içine hasta ile birlikte yerleştirildiğinden referans sinyaller, metabolit sinyalleri ile birlikte aynı çalışmada ancak farklı bir VOI kullanılarak elde edilir. Sarmal duyarlılığında uzaysal değişkenlik için ek ölçümler gerekli olabilir. Bir diğer yaklaşım, fantom kullanımı olup hasta ile dış standart yer değiştirdikten sonra aynı VOI kullanılarak uygulanan yöntemdir. Metabolit ve referans sinyalleri aynı VOI'den ancak farklı çalışmalarda elde edilir. Bu nedenle sarmal yüklemesi sırasındaki farklılıklar nedeniyle düzeltmelere gerek duyulabilir. Bir diğer seçenek, dokuda doğal olarak bulunan, in vivo derişimi bilinen ya da kabul edilebilir ölçülerde tahmin edilebilen bir bileşiğin kullanıldığı iç standart yöntemleridir. Bu yöntemde, in vivo referans sinyalinin toplandığı VOI, şart olmamakla birlikte genellikle metabolit sinyalinin toplandığı VOI ile aynıdır (63, 80, 153).

Mükemmel olan, iç standartın in vivo derişiminin bilinmesi, değişik fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda sabit olmasıdır. Ayrıca metabolit derişimlerinin hesaplanmasında dizgesel yanırlara düşülmemesi için, referans sinyalinin ölçümü doğru ve çoğaltılabilir

olmalıdır. Bu nedenle, iç standart olarak su sinyalini kullanmak tercih edilen bir yöntemdir (32).

Dış fantoma göre kalibrasyon, suyun iç standart olarak kullanımı ve dış standart-kompartman analizi insan beyinde proton MRS'de ölçüm yöntemlerinden sık kullanılanlarıdır. Dış standart-kompartman analizi, iç ve dış standart yöntemlerindeki özellikleri biraraya getiren, in vivo su sinyalinin beyin ve BOS kompartmanlarına ayrılarak kullanıldığı farklı bir yöntemdir (80).

Suyun iç standart olarak kullanıldığı çalışmalarda, metabolit derişimleri aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanabilir (154).

$$M_{\text{metabolitler}} (\mu\text{M}) = M_{\text{beyin}} \times 1000 \times (S1_{\text{metabolitler}}/S1_{\text{beyin}}) \times (2/n) \times (V_{\text{VOI}}/V_{\text{beyin}})$$

$M_{\text{metabolitler}}$ : metabolit derişimleri

$M_{\text{beyin}}$ : beyindeki su derişimi (mM)

$S1_{\text{metabolitler}}$ : metabolitlerin  $TE = 0$  msn,  $TR = \infty$  msn'deki sinyal güçleri

$S1_{\text{beyin}}$ : beyindeki suyun  $TE = 0$  msn,  $TR = \infty$  msn'deki sinyal gücü

$n$ : metabolit sayısını oluşturan proton sayısı

$V_{\text{VOI}}$ : ilgi alanı hacmi

$V_{\text{beyin}}$ : beyin hacmi

Beyindeki su derişimini ( $M_{\text{beyin}}$ ) hesaplamak için dış standart olarak kullanılacak su derişimi ( $M_{\text{su}}$ ), beyin dokusundaki suyun sinyal gücü ( $S0_{\text{beyin}}$ ) ve dış standart olarak kullanılan suyun sinyal gücü ( $S_{\text{su}}$ ) bilinmelidir (154).

$$M_{\text{beyin}} = M_{\text{su}} \times (S0_{\text{beyin}} / S_{\text{su}}) (\text{mM})$$

Bir metabolitin beyindeki sinyal gücü, metabolitin T1 ve T2 gevşeme süreleri kullanılarak hesaplanabilir. Proton MRS sekanslarında  $TR=\infty$  ve  $TE=0$  seçeneği olmadığından hesaplanan alanın doygunluk ve gevşeme etkilerine karşı, PRESS ve STEAM sekansları için ayrı denklemler kullanılarak düzeltilmesi gereklidir (44). Aşağıdaki denklem, PRESS yönteminde bir metabolitin beyindeki sinyal gücünün hesaplanmasını sağlamaktadır. Denklemden  $S0_{\text{metabolitler}}$ , metabolitin beyindeki sinyal gücünü ifade etmektedir (154).

$$S1_{\text{metabolitler}} = S0_{\text{metabolitler}} / [1 - \exp(-TR/T1) / \exp(-TE/T2)]$$

Literatürde farklı çalışmalarda ölçülmüş metabolit T1 ve T2 gevşeme süreleri bulunmaktadır. Aşağıda Kreis ve ark. (84) ve Frahm ve ark. (50) tarafından yayınlanan bazı proton MRS metabolitlerinin T1 ve T2 gevşeme süreleri sunulmuştur (Tablo I).

**Tablo I:** Normal beyinde NAA, Cre, Cho ve suyun T1 ve T2 gevşeme süreleri (50, 84).

| Metabolit      | T1 (msn) | T2 (msn) |
|----------------|----------|----------|
| NAA            | 1380     | 483      |
| Cre            | 1300     | 209      |
| Cho            | 1440     | 325      |
| Su (ak madde)  | 1700     | 270      |
| Su (gri madde) | 510      | 67       |

Az sayıda çalışmacı metabolit T1 ve T2 değerlerini ölçmüştür; çünkü bu işlem birkaç TR/TE'de spektrum eldesi gerektirdiğinden oldukça zaman alıcıdır (84, 102, 144). J çiftleşmesine bağlı yükselti bozulma etkileri TE bağımlı olduğundan, J çiftleşmesinin görüldüğü metabolitler için T2 ölçümleri güçtür (37).

Uzun TE’li çalışmalarla, spektrumda daha düzgün bir taban çizgisi elde edilir ve metabolit mutlak düzeyleri daha doğru hesaplanabilir. Ancak uzun TE’de sinyal gürültü oranı azalmakta ve yalnızca uzun T2’li metabolitler saptanabilmektedir. Kısa TE, daha yüksek sinyal gürültü oranı ve daha fazla sayıda metabolitin saptanabilmesini sağlar ancak spektrumda belirsiz taban çizgisine bağlı olarak metabolit düzeylerinin hesaplanmasında yanlışlık oranını yükseltir. SVS’de geniş voksellerin kullanılması kısmi hacim etkilerine neden olabilir. Bu nedenle, bir voksel içindeki farklı doku türlerinin belirlenmesi (gri madde, ak madde, BOS), metabolit derişimlerinin ölçümündeki kesinliği artırır (106).

## **F. MR SPEKTROSKOPİDE YENİ YÖNTEMLER**

MRS gelişimini sürdüren, göreceli olarak yeni bir uygulamadır. Güçlü magnetlerin ve standardize inceleme yöntemlerinin bunda payı vardır (36, 68, 69). Spektroskopik görüntüleme, MRG’de suya benzer biçimde, uzaysal metabolit dağılımını gösterir. “Proton yankı-düzlemsel spektroskopik görüntüleme” (proton echo-planar spectroscopic imaging, PEPSI) ve “çift yankı-süzek metabolit görüntüleme” (double echo-filter metabolite imaging, DEFMI) gibi yeni spektroskopik görüntüleme yöntemleri ile edinme zamanı kısalmış, işleme yöntemlerinin karmaşıklığı azaltılmıştır (28, 116). Bu yöntemler, farklı beyin bölgelerinde, gri ve ak madde arasındaki metabolik farklılıkların karşılaştırılmasında ve bazı hastalıklarda beynin hangi alanlarının ağırlıklı olarak etkilendiğini göstermeye çalışan deneysel çalışmalar için yararlıdır (161). Hücre içi ortamdaki değişiklikleri göstermek üzere nörometabolitlerin difüzyon katsayılarının (ADC) saptanmasına olanak veren “difüzyon ağırlıklı MRS” (DW-MRS) diğer gelişmeler içinde yer alır (107). İskemi ve tümörlerde, NAA ve Cr’nin ADC değerleri arasında saptanan farklılıklar, bu yöntemin ayırıcı tanıda yararlı olabileceğini göstermiştir (65).

Gelişen uygulamalı bilimsel metodlar ile farklı yöntemlerin birarada kullanıldığı araştırmalar yaygınlaşmaktadır. MRS'nin PET, işlevsel MRG ve skalp elektroensefalografi ile birarada kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır (9, 98). NAA oranlarıyla glikoz metabolizması ve laktat ile kan oksijenizasyonu arasında bölgeye özgü ilişkiler gösterilmiştir (51, 91). Bilişsel testlerin de dahil edildiği çalışmalar biliş, nörometabolizma ve nöral etkinleşme arasındaki ilişki hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır (129).

### **III. GEREÇ VE YÖNTEM:**

#### **A. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ**

National Library of Medicine's Medline'da (PubMed) "cerebral proton magnetic resonance spectroscopy" anahtar kelimeleri kullanılarak, 1996 - Ağustos 2006 tarihleri arasında yayınlanan İngilizce yazılar bilgisayar desteğiyle tarandı. Çalışma özetleri taranarak, sağlıklı normal olguların incelendiği, beyin üzerinde gerçekleştirilen in vivo proton MRS çalışmaları incelendi.

Manyetik alan gücü 1.5 T ve üzerindeki aygıtların kullanıldığı çalışmalar analize dahil edildi. Sağlıklı olguların yaş sınırları ya da ortalama yaş ve standart sapmalarının, proton MRS inceleme parametrelerinin (uzaysal çözümüleme yöntemi, TR, TE) belirtildiği, metabolit mutlak derişimlerinin (NAA, Cho, Cr, mI) ya da metabolit oranlarının (NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr, mI/Cr) belirli bir anatomik bölgede araştırıldığı çalışmalar seçildi. Uygulanan kısıtlamalar sonucunda, toplam 3567 sayıda sağlıklı normal olgunun incelendiği 204 çalışma analize katıldı (Ek: Meta analizde kullanılan kaynaklar).

Değerlendirmeye katılan çalışmalarda incelenen sağlıklı olguların bireysel sonuçları elde olunamadığından, her çalışmada incelenen kontrol grubundaki sağlıklı olgu sayısı, bu grubun ortalama değerleri ve standart sapmaları veri olarak kullanıldı.

#### **B. VERİ SINIFLAMASI**

Değerlendirmeye katılan çalışmalardan elde edilen veriler sınıflandırılarak "Microsoft Office XP, Excel" yazılımı ile ana veri tabloları oluşturuldu. Sağlıklı olguların toplam sayısı ve cinsiyet belirten çalışmalar için erkek ve kadın olgu sayıları veri tablosuna girildi. Sağlıklı



olguların yaş sınırları ya da yaş ortalama ve standart sapmaları veri tablosuna işlendikten sonra, çocukluk yaş grubu (0-18 yaş), erişkin yaş grubu (19-50 yaş) ve yaşlı grup (51 ve üzeri yaş) olmak üzere üç yaş grubu belirlendi. Birden fazla yaş grubundan sağlıklı olgunun incelendiği çalışmalarda olgular, yaş ortalamalarının uyduğu gruba yerleştirildi.

Kullanılan aygıtlar manyetik alan gücü 1.5 T ve üzerindeki biçiminde sınıflandırıldı. Uzaysal çözümleme sekansları STEAM, PRESS ve diğerleri olarak gruplandırıldı. Çalışmalarda kullanılan TE'ler, kısa (<40 msn), orta (70-144 msn) ve uzun (250-288 msn) TE olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Supratentoriyal alanda ak madde, gri madde ve derin gri madde olmak üzere üç ana anatomik bölge belirlendi. Ak madde; frontal ak madde (FAM), pariyetal ak madde (PAM), oksipital ak madde (OAM), korpus kallozum (KK), pariyeto-oksipital ak madde (POAM) ve periventriküler ak madde (PVAM) olmak üzere altı, gri madde; frontal gri madde (FGM), pariyetal gri madde (PGM), oksipital gri madde (OGM), temporal gri madde (TGM), pariyeto-oksipital gri madde (POGM), pariyetotemporal gri madde (PTGM), dorsolateral prefrontal korteks (DLPK), anterior singulat korteks (ASK), hipokampus (HK), duyusal-motor korteks (DMK) ve insular korteks (İK) olmak üzere 11, derin gri madde; bazal gangliyon (BG), kaudat çekirdek (KÇ), lentiform çekirdek (LÇ) ve talamus (T) olmak üzere dört alt anatomik bölgeye ayrıldı. İnfratentoriyal alan, serebellar yarıküre (SBL), serebellar vermis (V) ve beyin sapı (BS) olmak üzere üç anatomik bölgeye ayrıldı. Her çalışmanın incelediği anatomik bölge harflerle kodlanarak tabloya işlendi.

Çalışmalardan elde edilen NAA, Cho, Cr ve mI ortalama mutlak derişimleri, ortalama metabolit oranları (NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr, mI/Cr) ve bunların standart sapmaları veri tablosuna yerleştirildi.

### C. VERİ ANALİZİ

Metabolit mutlak derişimlerinin analizi, derişimlerin milimolar (mM, mmol/L) cinsinden ölçüldüğü ve en çok anatomik bölge ve metabolitin incelenmesine olanak tanıyan erişkin yaş grubunda gerçekleştirildi. Supratentoriyal alanın analizinde, derin gri maddede 305, ak maddede 988, gri maddede 1164 sağlıklı olgudan elde edilen ortalama metabolit derişimleri kullanıldı. İnfratentoriyal alanın analizinde, serebellar yarımküre ve beyin sapında 113 sağlıklı olgudan elde edilen ortalama metabolit derişimleri kullanıldı.

Derin gri madde; bazal gangliyon, kaudat çekirdek ve talamus olmak üzere üç bölgeye, ak madde; frontal ak madde, parietal ak madde, oksipital ak madde, parieto-oksipital ak madde ve periventriküler ak madde olmak üzere beş bölgeye ve gri madde; frontal gri madde, parietal gri madde, oksipital gri madde, temporal gri madde, parieto-oksipital gri madde, parieto-temporal gri madde, dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve hipokampus olmak üzere dokuz bölgeye ayrılarak incelendi.

Her anatomik bölge için sağlıklı olgu sayısı ve ölçülen ortalama metabolit derişimleri kullanılarak, ağırlıklı ortalamalar hesaplandı. Metabolit oranlarının analizinden elde edilen sonuçlarla karşılaştırmak üzere, metabolit derişimlerinin ağırlıklı ortalamalarından Cr'ye göre düzeltilmiş NAA/Cr, Cho/Cr, ml/Cr oranları ve NAA/Cho oranları hesaplandı. Erişkin yaş grubunda, metabolit mutlak derişim ağırlıklı ortalamaları ve bunlardan hesaplanan metabolit oranlarının farklı anatomik bölgelerde değişkenliği değerlendirildi.

Metabolit oranlarının analizine, çocukluk yaş grubundan 642, erişkin yaş grubundan 2139 ve yaşlı gruptan 921 sağlıklı olgunun ölçümleri dahil edildi. Farklı yaş gruplarında, her bölgeden veri elde edilememesi nedeniyle farklı anatomik bölge gruplamaları yapıldı. Tüm yaş gruplarında, ortalama metabolit oranları ve olgu sayıları kullanılarak anatomik bölgelerin ağırlıklı ortalamaları hesaplandı.

Çocukluk yaş grubunda supratentoriyal alanın analizinde, derin gri maddede 183, ak maddede 244, gri maddede 115 sağlıklı olgudan elde edilen ortalama metabolit oranları kullanıldı. İnfratentoriyal alanın analizinde, serebellar yarıküre, serebellar vermis ve beyin sapında toplam 77 sağlıklı olgudan elde edilen ortalama metabolit oranları kullanıldı. Elde edilen çocukluk yaş grubu ortalama metabolit oranları derin gri maddede; bazal gangliyon ve talamus olmak üzere iki, ak maddede; frontal ak madde, paryetal ak madde, oksipital ak madde ve periventriküler ak madde olmak üzere dört, gri maddede ise; frontal gri madde, paryetal gri madde, oksipital gri madde, dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampus olmak üzere beş bölgeye ayrılarak incelendi.

Erişkin yaş grubunda supratentoriyal alanın analizinde, derin gri maddede 502, ak maddede 440, gri maddede 1019 sağlıklı olgudan elde edilen ortalama metabolit oranları kullanıldı. İnfratentoriyal alanın incelenmesinde, serebellar yarıküre, serebellar vermis ve beyin sapında toplam 178 sağlıklı olgudan elde edilen ortalama metabolit oranları kullanıldı. Literatürden elde edilen erişkin yaş grubu ortalama metabolit oranları derin gri maddede; bazal gangliyon, lentiform çekirdek, kaudat çekirdek ve talamus olmak üzere dört, ak maddede; frontal ak madde, paryetal ak madde, oksipital ak madde, korpus kallozum ve periventriküler ak madde olmak üzere beş, gri maddede ise; frontal gri madde, paryetal gri madde, oksipital gri madde, temporal gri madde, dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus, duyusal-motor korteks ve insular korteks olmak üzere dokuz bölgeye ayrılarak incelendi.

Yaşlı grupta supratentoriyal alanın analizinde, derin gri maddede 130, ak maddede 296, gri maddede 480 sağlıklı olgudan elde edilen ortalama metabolit oranları kullanıldı. İnfratentoriyal alanın değerlendirmesi, 15 sağlıklı olguda beyin sapından elde edilen ortalama metabolit oranları ile sınırlı kaldı. Literatürden elde edilen yaşlı grup ortalama metabolit

oranları derin gri maddede; bazal gangliyon, lentiform çekirdek ve talamus olmak üzere üç, ak maddede; frontal ak madde, paryetal ak madde, oksipital ak madde ve periventriküler ak madde olmak üzere dört, gri maddede ise; frontal gri madde, paryetal gri madde, oksipital gri madde, dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampus olmak üzere beş bölgeye ayrılarak incelendi.

Metabolit oranlarının, yaş grupları arasında, anatomik bölgelere göre değişkenlikleri incelendi. Kullanılan TE'nin benzer anatomik bölge ve yaş gruplarında metabolit oranları üzerine etkisi araştırıldı. Karşılaştırmaya olanak veren çalışma sonuçlarına dayanarak, bazı yaş grupları ve anatomik bölgeler için asimetri ve cinsiyet farklılıkları değerlendirildi. Anatomik asimetrinin analizinde, kontrol gruplarını yalnızca sağ elini kullanan sağlıklı olgulardan oluşturan çalışmalar kullanıldı.

## **IV. BULGULAR:**

### **A. METABOLİT MUTLAK DERİŞİMLERİNİN ANALİZİ**

Erişkin yaş grubunda metabolit mutlak derişimlerinin analizi sonucunda, ortalama metabolit derişimleri ve bunların standart sapmalarının farklı anatomik bölgelerde farklı düzeylerde değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. NAA, Cr, Cho ve mI ortalama mutlak derişimleri için en geniş farklılıklar, frontal ak madde, dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus ve beyin sapında izlenmiştir.

Mutlak metabolit derişim ağırlıklı ortalamaları, ortalama ve standart sapma değişkenlikleri ve incelenen sağlıklı olgu sayıları Tablo II'de sunulmuştur. Ayrıca bu tabloda, mutlak derişimlerden hesaplanan metabolit oranları da bulunmaktadır.

#### **N-Asetil Aspartat (NAA):**

Mutlak NAA derişimlerinin değişik bölgelere göre analizinde literatürdeki en düşük ağırlıklı ortalamalar sırasıyla frontal ak madde (8,12 mM), serebellar yarıküre (8,37 mM) ve bazal gangliyonda (8,51 mM), en yüksek ağırlıklı ortalamalar ise beyin sapı (13,44 mM), anterior singulat korteks (11,83 mM), kaudat çekirdek (11,53 mM) ve dorsolateral prefrontal kortekste (11,39 mM) saptanmıştır (Şekil 6).

**Tablo II:** Erişkin yaş grubunda metabolit mutlak derişimlerinin ağırlıklı ortalamaları (M), ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Erişkin yaş grubu |                                 | NAA (mM) | Cr (mM)       | Cho (mM)    | mI (mM)     | NAA/Cr      | NAA/Cho | Cho/Cr | mI/Cr |      |
|-------------------|---------------------------------|----------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------|--------|-------|------|
| Anatomik bölge    | <b>Bazal gangliyon (BG)</b>     | n        | 126           | 126         | 126         |             |         |        |       |      |
|                   |                                 | M        | 8,51          | 8,52        | 2,11        | 6,50        | 1,00    | 4,03   | 0,25  | 0,76 |
|                   |                                 | R        | 6,79 - 9,15   | 6,18 - 9,24 | 1,45 - 2,38 | 3,24 - 7,81 |         |        |       |      |
|                   |                                 | r        | 0,13 - 1,09   | 0,17 - 1,11 | 0,05 - 0,40 | 0,21 - 1,26 |         |        |       |      |
|                   | <b>Kaudat çekirdek (KÇ)</b>     | n        | 32            | 32          | 32          | -           |         |        |       |      |
|                   |                                 | M        | 11,53         | 6,06        | 1,40        | -           | 1,90    | 8,24   | 0,23  | -    |
|                   |                                 | R        | 11,40 - 11,60 | 5,60 - 6,30 | 1,20 - 1,50 | -           |         |        |       |      |
|                   |                                 | r        | 1,00 - 1,50   | 0,70 - 0,80 | 0,20 - 0,30 | -           |         |        |       |      |
|                   | <b>Talamus (T)</b>              | n        | 147           | 119         | 119         | 81          |         |        |       |      |
|                   |                                 | M        | 9,23          | 6,53        | 1,95        | 3,77        | 1,41    | 4,73   | 0,30  | 0,58 |
|                   |                                 | R        | 7,30 - 10,80  | 6,00 - 7,70 | 1,50 - 2,30 | 3,40 - 4,80 |         |        |       |      |
|                   |                                 | r        | 0,50 - 1,90   | 0,40 - 2,50 | 0,20 - 0,70 | 0,40 - 1,50 |         |        |       |      |
|                   | <b>Frontal ak madde (FAM)</b>   | n        | 252           | 261         | 252         | 225         |         |        |       |      |
|                   |                                 | M        | 8,12          | 6,14        | 1,62        | 5,65        | 1,32    | 5,01   | 0,26  | 0,92 |
|                   |                                 | R        | 7,20 - 12,70  | 4,30 - 9,20 | 1,00 - 2,30 | 3,10 - 7,30 |         |        |       |      |
|                   |                                 | r        | 0,14 - 1,60   | 0,12 - 1,30 | 0,04 - 0,50 | 0,16 - 0,95 |         |        |       |      |
|                   | <b>Paryetal ak madde (PAM)</b>  | n        | 212           | 212         | 212         | 178         |         |        |       |      |
|                   |                                 | M        | 9,19          | 5,88        | 1,61        | 5,10        | 1,56    | 5,71   | 0,27  | 0,87 |
|                   |                                 | R        | 8,20 - 12,38  | 4,80 - 7,47 | 1,39 - 1,71 | 4,19 - 6,80 |         |        |       |      |
|                   |                                 | r        | 0,50 - 1,40   | 0,30 - 1,60 | 0,10 - 0,40 | 0,60 - 1,46 |         |        |       |      |
|                   | <b>Oksipital ak madde (OAM)</b> | n        | 116           | 171         | 159         | 129         |         |        |       |      |
|                   |                                 | M        | 10,94         | 6,02        | 1,70        | 4,60        | 1,82    | 6,44   | 0,28  | 0,76 |
|                   |                                 | R        | 8,30 - 12,72  | 4,90 - 7,90 | 1,60 - 2,00 | 4,19 - 6,30 |         |        |       |      |
|                   |                                 | r        | 0,50 - 1,30   | 0,44 - 0,83 | 0,10 - 0,40 | 0,60 - 1,05 |         |        |       |      |

**Tablo II (devam):** Erişkin yaş grubunda metabolit mutlak derişimlerinin ağırlıklı ortalamaları (M), ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Erişkin yaş grubu               |  | NAA (mM)      | Cr (mM)      | Cho (mM)    | mI (mM)     | NAA/Cr      | NAA/Cho | Cho/Cr | mI/Cr |      |
|---------------------------------|--|---------------|--------------|-------------|-------------|-------------|---------|--------|-------|------|
| Anatomik bölge                  | <b>Paryeto-oksipital ak madde (POAM)</b> | n             | 148          | 148         | 148         | 108         |         |        |       |      |
|                                 |  | M             | 9,67         | 6,47        | 1,63        | 4,27        | 1,49    | 5,93   | 0,25  | 0,66 |
|                                 |  | R             | 8,20 - 12,40 | 4,80 - 7,67 | 1,53 - 1,81 | 4,19 - 4,57 |         |        |       |      |
|                                 |  | r             | 0,50 - 0,93  | 0,30 - 0,83 | 0,10 - 0,40 | 0,60 - 1,05 |         |        |       |      |
|                                 | <b>Periventriküler ak madde (PVAM)</b>   | n             | 218          | 189         | 217         | 183         |         |        |       |      |
|                                 |  | M             | 9,22         | 6,10        | 1,54        | 3,91        | 1,51    | 5,99   | 0,25  | 0,64 |
|                                 |  | R             | 7,72 - 12,48 | 3,80 - 7,67 | 1,20 - 1,70 | 3,00 - 4,57 |         |        |       |      |
|                                 |  | r             | 0,50 - 0,93  | 0,30 - 0,83 | 0,10 - 0,40 | 0,30 - 1,05 |         |        |       |      |
|                                 | <b>Frontal gri madde (FGM)</b>           | n             | 296          | 254         | 285         | 199         |         |        |       |      |
|                                 |  | M             | 9,56         | 7,87        | 2,13        | 7,54        | 1,21    | 4,49   | 0,27  | 0,96 |
|                                 |  | R             | 8,20 - 11,92 | 6,90 - 8,50 | 1,42 - 2,90 | 4,81 - 8,77 |         |        |       |      |
|                                 |  | r             | 0,16 - 2,30  | 0,12 - 2,50 | 0,20 - 0,90 | 0,18 - 1,77 |         |        |       |      |
|                                 | <b>Paryetal gri madde (PGM)</b>          | n             | 94           | 108         | 108         | 77          |         |        |       |      |
|                                 |  | M             | 9,53         | 7,43        | 1,45        | 4,95        | 1,28    | 6,57   | 0,20  | 0,67 |
|                                 |  | R             | 9,10 - 10,70 | 6,40 - 9,10 | 1,20 - 2,20 | 4,30 - 7,26 |         |        |       |      |
|                                 |  | r             | 0,30 - 1,90  | 0,20 - 2,80 | 0,10 - 0,50 | 0,40 - 1,41 |         |        |       |      |
|                                 | <b>Oksipital gri madde (OGM)</b>         | n             | 141          | 148         | 166         | 105         |         |        |       |      |
|                                 |  | M             | 10,17        | 8,01        | 1,44        | 6,43        | 1,27    | 7,06   | 0,18  | 0,80 |
|                                 |  | R             | 9,24 - 12,90 | 7,15 - 8,86 | 0,90 - 1,80 | 4,46 - 7,35 |         |        |       |      |
|                                 |  | r             | 0,60 - 1,90  | 0,46 - 2,60 | 0,11 - 0,70 | 0,54 - 1,79 |         |        |       |      |
| <b>Temporal gri madde (TGM)</b> | n  | 118           | 107          | 107         | 61          |             |         |        |       |      |
|                                 | M  | 10,62         | 8,47         | 2,16        | 6,90        | 1,25        | 4,92    | 0,26   | 0,81  |      |
|                                 | R  | 10,00 - 11,30 | 8,00 - 9,10  | 1,90 - 2,50 | 6,68 - 7,47 |             |         |        |       |      |
|                                 | r  | 0,39 - 2,30   | 2,00 - 3,30  | 0,40 - 1,20 | 0,67 - 1,46 |             |         |        |       |      |

**Tablo II (devam):** Erişkin yaş grubunda metabolit mutlak derişimlerinin ağırlıklı ortalamaları (M), ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Erişkin yaş grubu      |   | NAA (mM)            | Cr (mM)              | Cho (mM)           | mI (mM)            | NAA/Cr             | NAA/Cho     | Cho/Cr      | mI/Cr       |             |
|------------------------|---|---------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Anatomik bölge         | <b>Paryeto-oksipital gri madde (POGM)</b>     | n                   | 36                   | 36                 | 36                 |                    |             |             |             |             |
|                        |   | M                   | <b>10,66</b>         | <b>8,31</b>        | <b>1,40</b>        | <b>6,91</b>        | <b>1,28</b> | <b>7,61</b> | <b>0,17</b> | <b>0,83</b> |
|                        |   | R                   | <b>9,24 - 12,90</b>  | <b>8,04 - 8,73</b> | <b>1,34 - 1,43</b> | <b>6,68 - 7,26</b> |             |             |             |             |
|                        |   | r                   | 0,77 - 1,03          | 0,46 - 1,02        | 0,16 - 0,30        | 1,13 - 1,41        |             |             |             |             |
|                        | <b>Paryeto-temporal gri madde (PTGM)</b>      | n                   | 34                   | 34                 | 34                 | -                  |             |             |             |             |
|                        |   | M                   | <b>10,65</b>         | <b>8,95</b>        | <b>2,15</b>        | -                  | <b>1,19</b> | <b>4,95</b> | <b>0,24</b> | -           |
|                        |   | R                   | <b>10,00 - 11,30</b> | <b>8,80 - 9,10</b> | <b>2,10 - 2,20</b> | -                  |             |             |             |             |
|                        |   | r                   | 1,80 - 2,20          | 2,30 - 2,60        | 0,60 - 0,70        | -                  |             |             |             |             |
|                        | <b>Dorsolateral prefrontal korteks (DLPK)</b> | n                   | 77                   | 77                 | 77                 | -                  |             |             |             |             |
|                        |   | M                   | <b>11,39</b>         | <b>8,64</b>        | <b>2,58</b>        | -                  | <b>1,32</b> | <b>4,41</b> | <b>0,30</b> | -           |
|                        |   | R                   | <b>7,97 - 13,70</b>  | <b>6,09 - 9,90</b> | <b>1,14 - 2,90</b> | -                  |             |             |             |             |
|                        |   | r                   | 0,70 - 2,60          | 0,77 - 3,10        | 0,34 - 0,90        | -                  |             |             |             |             |
|                        | <b>Anterior singulat korteks (ASK)</b>        | n                   | 129                  | 129                | 129                | 37                 |             |             |             |             |
|                        |   | M                   | <b>11,83</b>         | <b>8,97</b>        | <b>2,21</b>        | <b>7,56</b>        | <b>1,32</b> | <b>5,35</b> | <b>0,25</b> | <b>0,84</b> |
|                        |   | R                   | <b>7,93 - 13,69</b>  | <b>7,46 - 9,70</b> | <b>1,90 - 3,20</b> | <b>6,97 - 8,66</b> |             |             |             |             |
|                        |   | r                   | 0,38 - 2,80          | 0,74 - 3,60        | 0,24 - 1,10        | 0,20 - 1,38        |             |             |             |             |
| <b>Hipokampus (HK)</b> | n   | 210                 | 205                  | 222                | 70                 |                    |             |             |             |             |
|                        | M   | <b>9,94</b>         | <b>8,49</b>          | <b>2,52</b>        | <b>5,45</b>        | <b>1,17</b>        | <b>3,94</b> | <b>0,30</b> | <b>0,64</b> |             |
|                        | R   | <b>6,80 - 12,00</b> | <b>3,72 - 9,75</b>   | <b>1,43 - 3,50</b> | <b>4,50 - 6,20</b> |                    |             |             |             |             |
|                        | r   | 0,70 - 2,60         | 0,64 - 3,10          | 0,20 - 1,00        | 0,63 - 0,90        |                    |             |             |             |             |



**Tablo II (devam):** Erişkin yaş grubunda metabolit mutlak derişimlerinin ağırlıklı ortalamaları (M), ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Erişkin yaş grubu |                                  | NAA (mM) | Cr (mM)      | Cho (mM)     | mI (mM)     | NAA/Cr      | NAA/Cho | Cho/Cr | mI/Cr |      |
|-------------------|----------------------------------|----------|--------------|--------------|-------------|-------------|---------|--------|-------|------|
| Anatomik bölge    | <b>Ak madde</b>                  | n        | 946          | 981          | 988         | 823         |         |        |       |      |
|                   |                                  | M        | 9,17         | 6,11         | 1,61        | 4,80        | 1,50    | 5,70   | 0,26  | 0,79 |
|                   |                                  | R        | 7,20 - 12,72 | 3,80 - 9,20  | 1,00 - 2,30 | 3,00 - 7,30 |         |        |       |      |
|                   |                                  | r        | 0,14 - 1,60  | 0,12 - 1,60  | 0,04 - 0,50 | 0,16 - 1,46 |         |        |       |      |
|                   | <b>Gri madde</b>                 | n        | 1135         | 1098         | 1164        | 585         |         |        |       |      |
|                   |                                  | M        | 10,26        | 8,25         | 2,06        | 6,65        | 1,24    | 4,98   | 0,25  | 0,81 |
|                   |                                  | R        | 6,80 - 13,70 | 3,72 - 9,90  | 1,80 - 3,07 | 3,70 - 8,97 |         |        |       |      |
|                   |                                  | r        | 0,16 - 2,80  | 0,90 - 2,78  | 0,30 - 0,71 | 0,18 - 1,41 |         |        |       |      |
|                   | <b>Derin gri madde</b>           | n        | 305          | 277          | 277         | 207         |         |        |       |      |
|                   |                                  | M        | 9,17         | 7,38         | 1,96        | 5,43        | 1,24    | 4,68   | 0,27  | 0,74 |
|                   |                                  | R        | 6,79 - 11,60 | 5,60 - 9,24  | 1,20 - 2,38 | 3,24 - 7,81 |         |        |       |      |
|                   |                                  | r        | 0,13 - 1,90  | 0,17 - 2,50  | 0,05 - 0,70 | 0,21 - 1,50 |         |        |       |      |
|                   | <b>Serebellar yarıküre (SBL)</b> | n        | 41           | 41           | 41          | 41          |         |        |       |      |
|                   |                                  | M        | 8,37         | 8,32         | 2,09        | 5,24        | 1,01    | 4,00   | 0,25  | 0,63 |
|                   |                                  | R        | 7,80 - 9,70  | 8,20 - 8,50  | 2,00 - 2,20 | 5,20 - 5,30 |         |        |       |      |
|                   |                                  | r        | 0,50 - 0,90  | 0,50 - 0,90  | 0,20 - 0,40 | 0,30 - 1,60 |         |        |       |      |
|                   | <b>Beyin sapı (BS)</b>           | n        | 72           | 58           | 58          | 30          |         |        |       |      |
|                   |                                  | M        | 13,44        | 8,23         | 3,45        | 8,01        | 1,63    | 3,90   | 0,42  | 0,97 |
|                   |                                  | R        | 6,73 - 19,72 | 6,70 - 11,13 | 3,10 - 4,12 | 4,30 - 9,87 |         |        |       |      |
|                   |                                  | r        | 0,51 - 4,04  | 2,00 - 3,71  | 0,80 - 0,86 | 0,86 - 3,23 |         |        |       |      |

NAA ve Cr derişimlerinin ağırlıklı ortalamalarından hesaplanan NAA/Cr oranları incelendiğinde en düşük oranların bazal gangliyon ve serebellumda, en yüksek oranların ise sırasıyla kaudat çekirdek, oksipital ak madde ve beyin sapında olduğu görülmüştür. Ayrıca NAA/Cr oranlarının bölgelere göre dağılımını gösteren grafik incelendiğinde gri madde alanlarının, ak madde alanlarına göre düşey aksın sol (düşük NAA/Cr) tarafında yerleştiği izlenmiştir (Şekil 7).

#### **Kreatin (Cr):**

Mutlak Cr derişimlerinin değişik bölgelere göre analizinde en düşük ağırlıklı ortalamalar paryetal (5,88 mM) ve oksipital ak maddede (6,02 mM), en yüksek ağırlıklı ortalamalar ise anterior singulat korteks (8,97 mM) ve paryeto-temporal gri maddede (8,95 mM) saptanmıştır. Ayrıca Cr derişim ağırlıklı ortalamalarının bölgelere göre dağılımını gösteren grafikte ak madde alanları düşey aksın sol (düşük Cr derişimi) tarafında yerleşmektedir (Şekil 8).

#### **Kolin (Cho):**

Mutlak Cho derişimlerinin bölgelere göre analizinde en düşük ağırlıklı ortalamalar sırasıyla kaudat çekirdek (1,40 mM), paryeto-oksipital gri madde (1,40 mM), oksipital gri madde (1,44 mM) ve paryetal gri maddede (1,45 mM), en yüksek ağırlıklı ortalamalar ise beyin sapı (3,45 mM), dorsolateral prefrontal korteks (2,58 mM) ve hipokampusta (2,52 mM) saptanmıştır. Cho derişimlerinin düşük saptandığı gri madde alanları dışında diğer gri madde alanları, Cho derişimlerinin bölgelere göre dağılımını gösteren grafikte yüksek tarafta yer almıştır (Şekil 9).

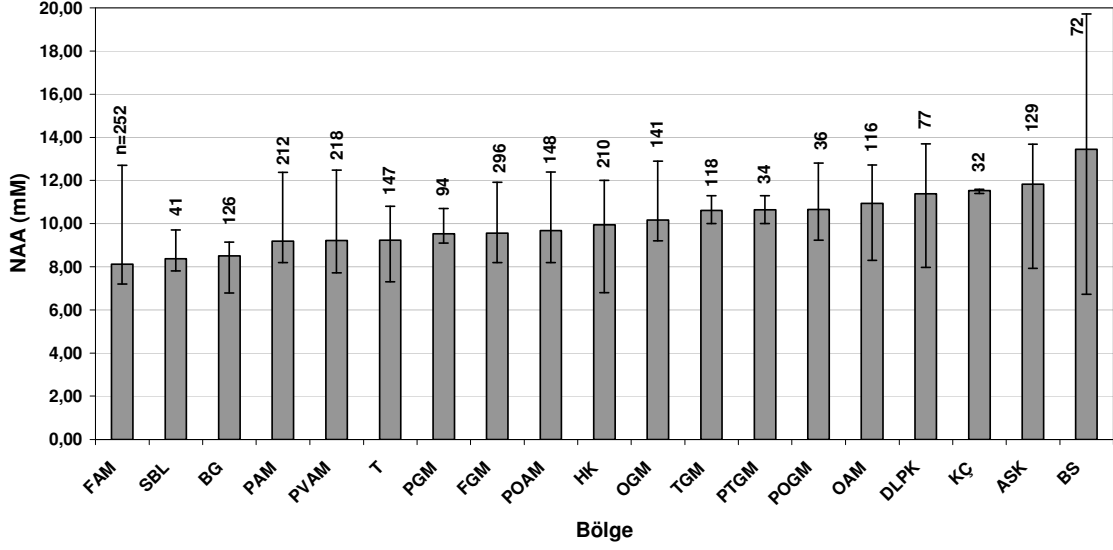
Cho ve Cr mutlak derişimlerinden hesaplanan Cho/Cr oranlarının analizinde en düşük oranlar, Cho derişimleri ile benzer biçimdedir. Farklı olarak en yüksek oranlar içinde talamus da yer almıştır. Cho/Cr oranlarının bölgelere göre dağılımını gösteren grafikte ak ve gri madde alanlarının rastgele dizildiği görülmüştür (Şekil 10).

NAA ve Cho mutlak derişimlerinden hesaplanan NAA/Cho oranlarının analizinde, beyin sapı, hipokampus, serebellar yarıküre ve bazal gangliyon en düşük oranların saptandığı bölgelerdir. Yüksek NAA/Cho oranları ise kaudat çekirdek, paryeto-oksipital gri ve ak madde ve periventriküler ak maddede saptanmıştır (Şekil 11).

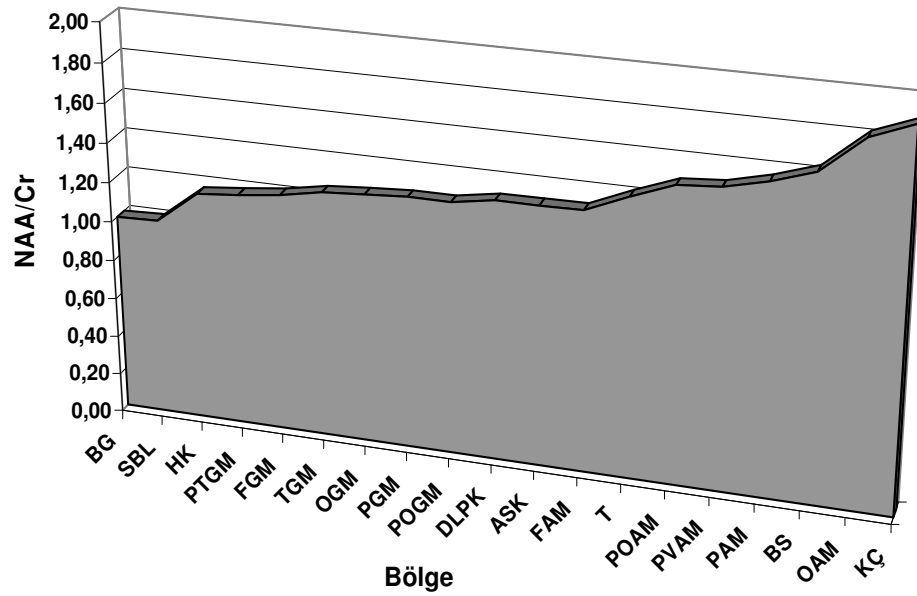
#### **Miyoinozitol (mI):**

Mutlak mI derişimlerinin bölgelere göre analizinde en düşük ağırlıklı ortalamalar talamus (3,77 mM) ve periventriküler ak maddede (3,91 mM), en yüksek ağırlıklı ortalamalar ise beyin sapı (8,01 mM), anterior singulat korteks (7,56 mM) ve frontal gri maddede (7,54 mM) saptanmıştır. mI derişim ağırlıklı ortalamalarının bölgelere göre dağılımını gösteren grafikte ak madde alanları, düşey aksın sol (düşük mI) tarafında yerleşme eğilimi göstermiştir (Şekil 12).

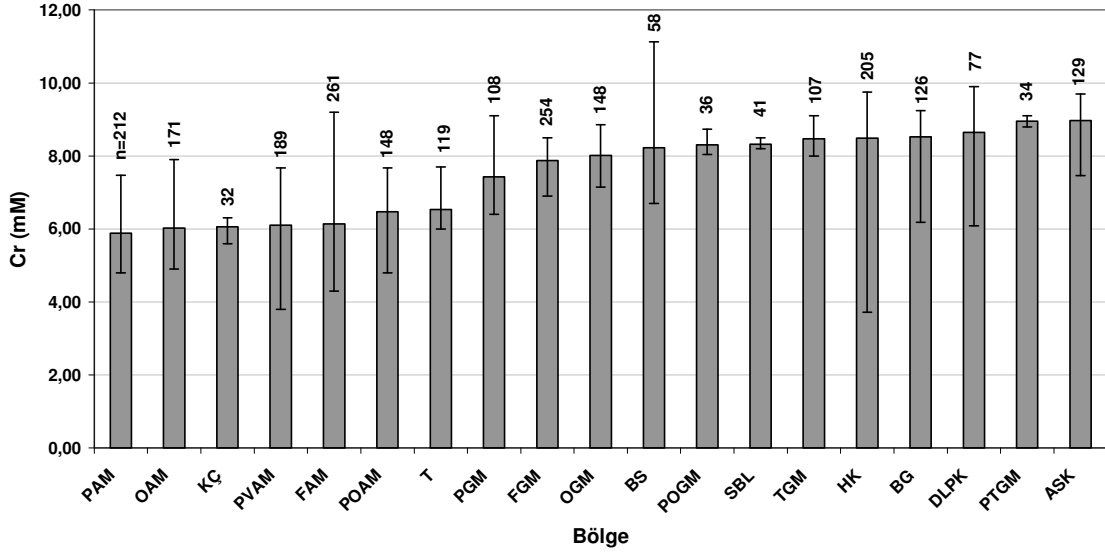
mI ve Cr mutlak derişimlerinden hesaplanan mI/Cr oranları incelendiğinde, en düşük oranlar talamusta, en yüksek oranlar ise beyin sapı, frontal gri ve ak maddede izlenmiştir (Şekil 13).



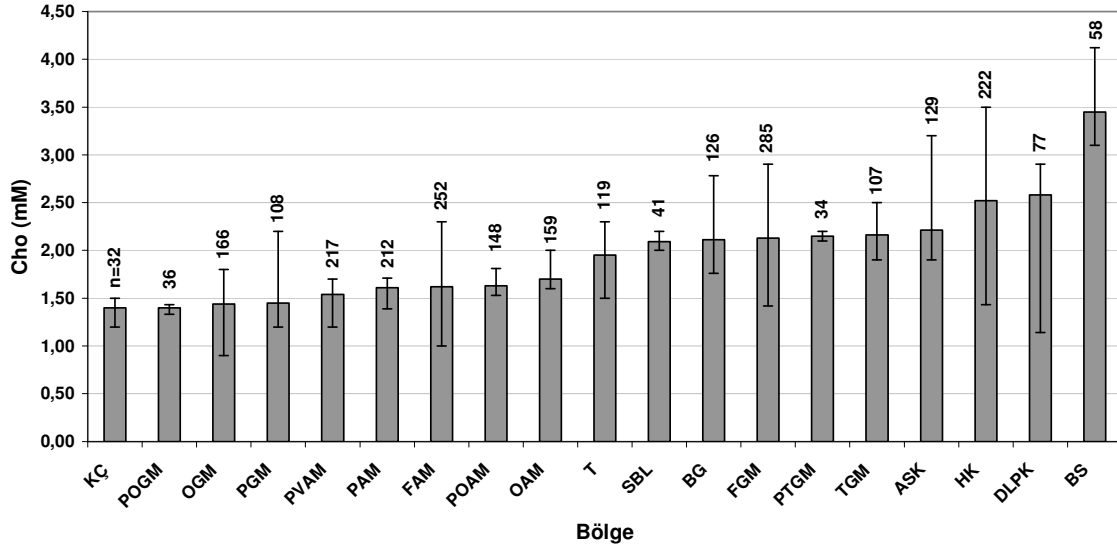
**Şekil 6:** Erişkin yaş grubunda NAA mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarının bölgelere göre dağılımı (n: olgu sayısı).



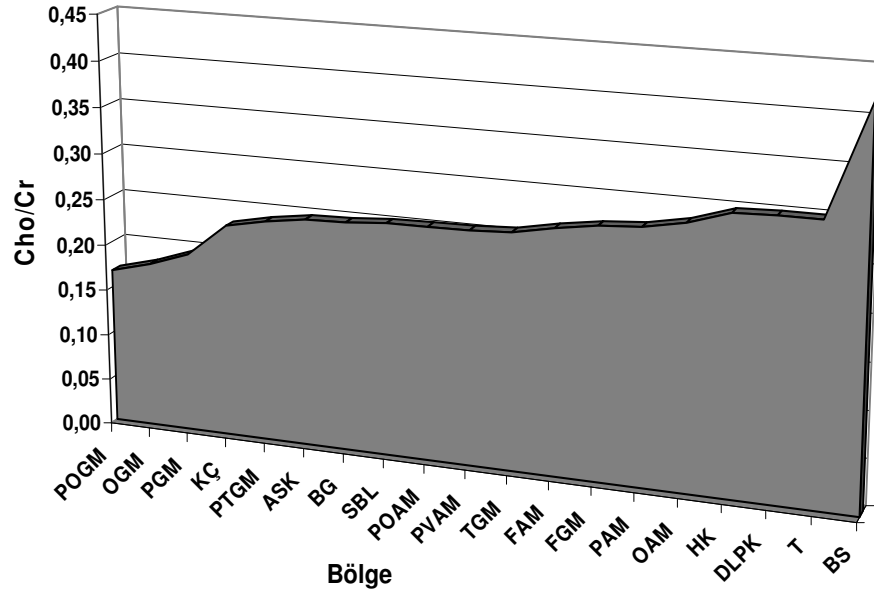
**Şekil 7:** Erişkin yaş grubunda mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarından hesaplanan NAA/Cr oranlarının bölgelere göre dağılımı.



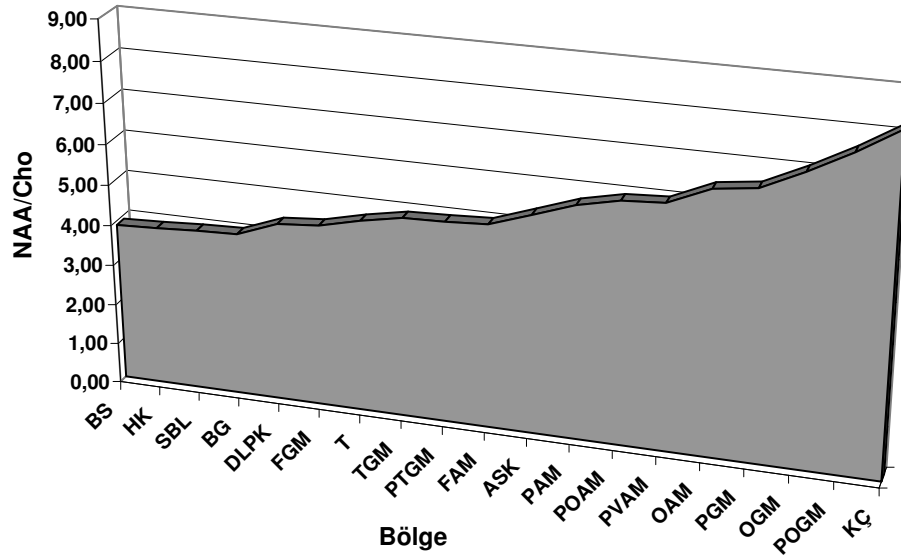
**Şekil 8:** Erişkin yaş grubunda Cr mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarının bölgelere göre dağılımı (n: olgu sayısı).



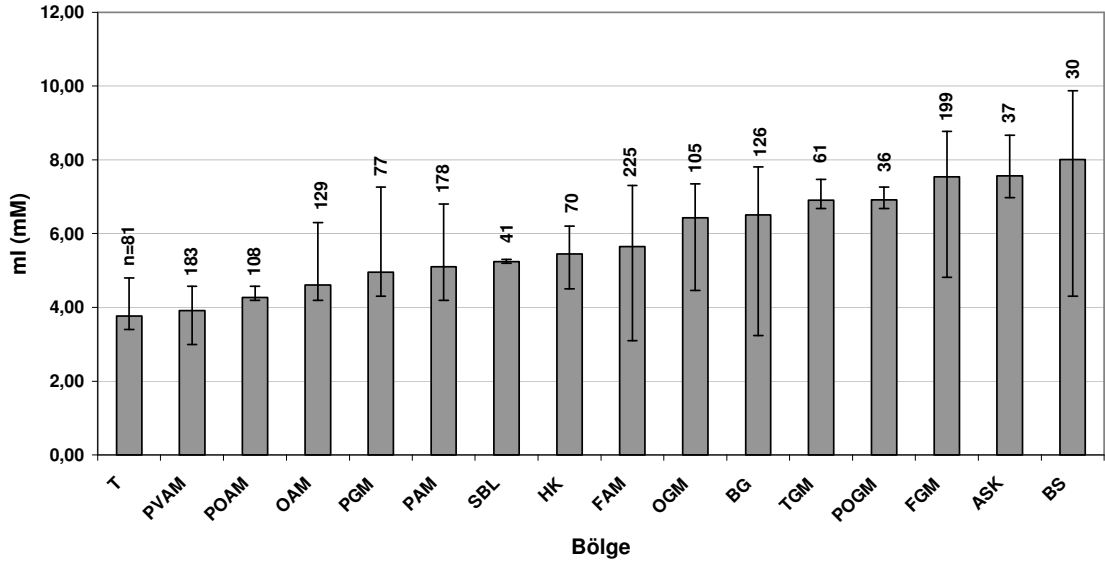
**Şekil 9:** Erişkin yaş grubunda Cho mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarının bölgelere göre dağılımı (n: olgu sayısı).



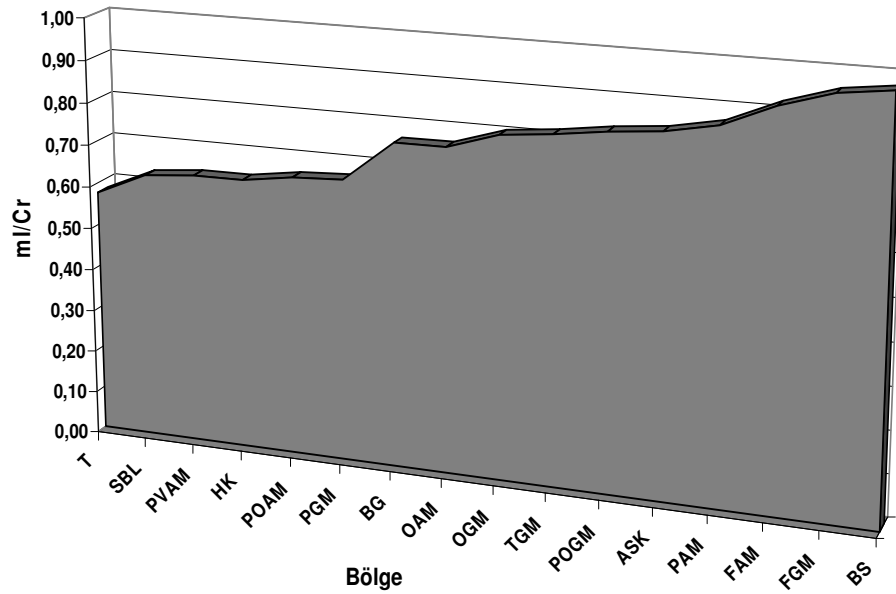
**Şekil 10:** Erişkin yaş grubunda mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarından hesaplanan Cho/Cr oranlarının bölgelere göre dağılımı.



**Şekil 11:** Erişkin yaş grubunda mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarından hesaplanan NAA/Cho oranlarının bölgelere göre dağılımı.



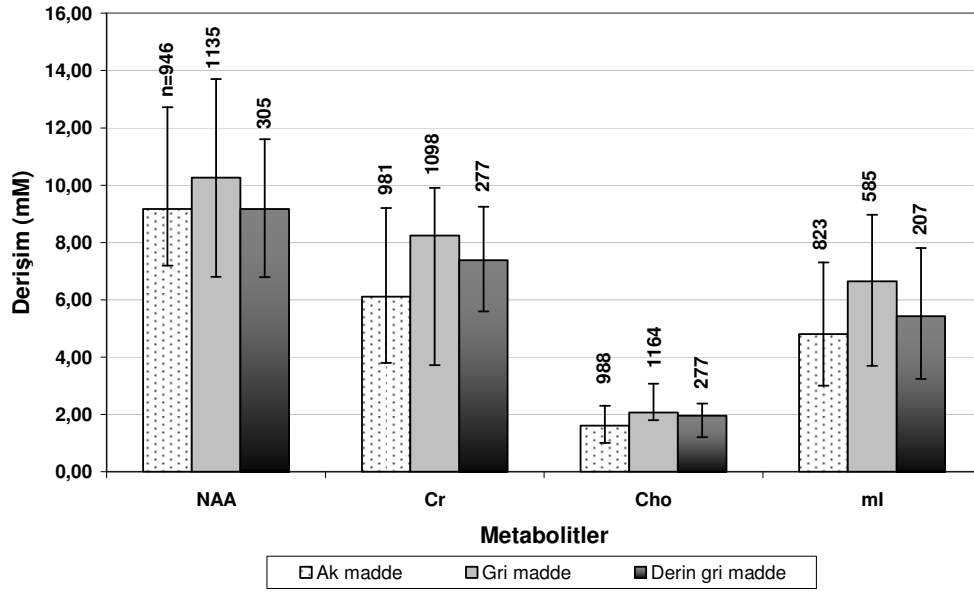
**Şekil 12:** Erişkin yaş grubunda ml mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarının bölgelere göre dağılımı (n: olgu sayısı).



**Şekil 13:** Erişkin yaş grubunda mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarından hesaplanan mI/Cr oranlarının bölgelere göre dağılımı.

### Metabolit Mutlak Derişimlerinin Ak, Gri ve Derin Gri Maddede Karşılaştırılması:

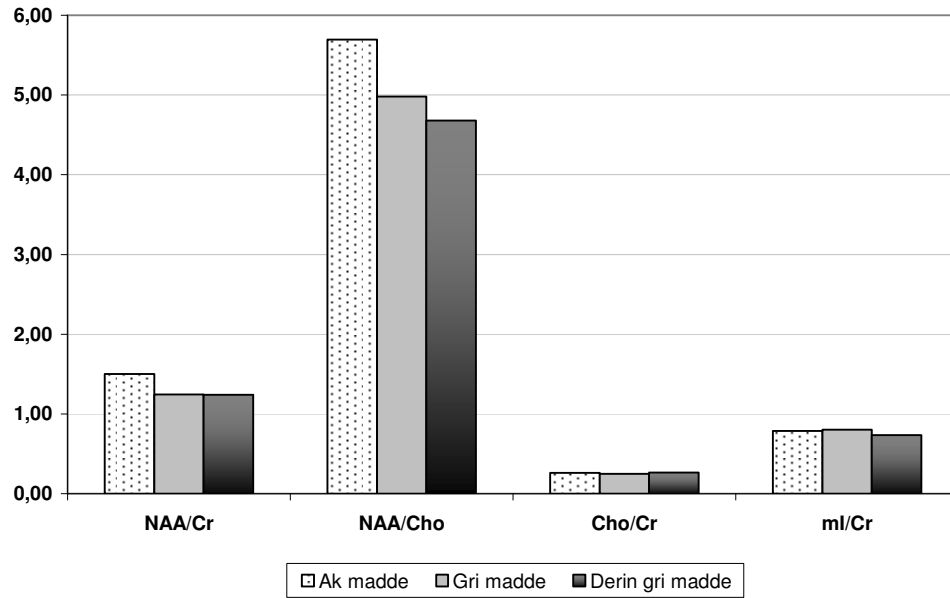
Metabolit mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarının, ak, gri ve derin gri madde ana grupları arasında dağılımları incelendiğinde, NAA derişimi ak ve derin gri maddede hemen hemen eşit, gri maddede ise diğerlerine göre daha yüksek saptanmıştır. Cr ve mI derişimleri, gri maddede daha yüksek, ak maddede daha düşük olup derin gri maddede ise diğer ikisinin arasında yer almaktadır. Ak madde Cho derişimi, gri ve derin gri maddeye göre daha düşük, gri ve derin gri maddede ise birbirine yakın bulunmuştur (Şekil 14).



**Şekil 14:** Erişkin yaş grubunda ak, gri ve derin gri maddede ortalama metabolit mutlak derişimlerinin karşılaştırması (n: olgu sayısı).



Erişkin yaş grubunda, mutlak metabolit derişimlerinden hesaplanan metabolit oranlarının, ak, gri ve derin gri maddede dağılımları incelendiğinde, NAA/Cr oranlarının ak maddede daha yüksek, gri ve derin gri maddede ise birbirine yakın olduğu saptanmıştır. NAA/Cho oranlarının analizinde en yüksek ağırlıklı ortalama ak maddede, en düşük ise derin gri maddede bulunmuştur. Cho/Cr ve mI/Cr oranlarında, ak, gri ve derin gri madde arasında büyük bir farklılık saptanmamıştır (Şekil 15).



**Şekil 15:** Erişkin yaş grubunda mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarından hesaplanan metabolit oranlarının ak, gri ve derin gri maddede karşılaştırması.

## B. METABOLİT ORANLARININ ANALİZİ

Her üç yaş grubunda metabolit oranlarının ağırlıklı ortalamaları, literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri, analize katılan sağlıklı olgu sayıları ile birlikte tablolar biçiminde sunulmaktadır (Tablo III, IV, V ).

**Tablo III:** Çocukluk yaş grubunda metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Çocukluk yaş grubu |                          | NAA/Cre |                    |                    | NAA/Cho            |             |                    | Cho/Cre            |                    |                    | mI/Cre      |                    |
|--------------------|--------------------------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|--------------------|
|                    |                          | TE      | Kısa               | Orta               | Uzun               | Kısa        | Orta               | Uzun               | Kısa               | Orta               | Uzun        | Kısa               |
| Anatomik bölge     | Bazal gangliyon (BG)     | n       | 160                | 39                 | -                  | 25          | 43                 | -                  | 160                | 39                 | -           | 124                |
|                    |                          | M       | <b>1,30</b>        | <b>1,50</b>        | -                  | <b>1,60</b> | <b>1,66</b>        | -                  | <b>0,55</b>        | <b>0,99</b>        | -           | <b>0,56</b>        |
|                    |                          | R       | <b>0,93 - 2,40</b> | <b>1,28 - 1,63</b> | -                  | -           | <b>1,50 - 1,89</b> | -                  | <b>0,18 - 0,81</b> | <b>0,82 - 1,09</b> | -           | <b>0,37 - 0,68</b> |
|                    |                          | r       | 0,03 - 0,27        | 0,13 - 0,23        | -                  | 0,37        | 0,15 - 0,17        | -                  | 0,02 - 0,10        | 0,15 - 0,15        | -           | 0,03 - 0,20        |
|                    | Talamus (T)              | n       | 23                 | -                  | 32                 | -           | -                  | 32                 | 23                 | -                  | -           | 23                 |
|                    |                          | M       | <b>1,30</b>        | -                  | <b>2,64</b>        | -           | -                  | <b>2,08</b>        | <b>0,18</b>        | -                  | -           | <b>0,45</b>        |
|                    |                          | R       | -                  | -                  | <b>2,61 - 2,69</b> | -           | -                  | <b>2,02 - 2,13</b> | -                  | -                  | -           | -                  |
|                    |                          | r       | 0,15               | -                  | 0,28 - 0,30        | -           | -                  | 0,23 - 0,31        | 0,04               | -                  | -           | 0,15               |
|                    | Frontal ak madde (FAM)   | n       | 135                | 12                 | 19                 | 13          | 18                 | 19                 | 135                | 12                 | 3           | 123                |
|                    |                          | M       | <b>1,58</b>        | <b>1,92</b>        | <b>3,25</b>        | <b>2,00</b> | <b>1,97</b>        | <b>1,93</b>        | <b>0,74</b>        | <b>1,42</b>        | <b>2,08</b> | <b>0,76</b>        |
|                    |                          | R       | <b>1,27 - 1,89</b> | -                  | <b>2,97 - 3,30</b> | -           | -                  | <b>1,41 - 2,03</b> | <b>0,31 - 1,10</b> | -                  | -           | <b>0,48 - 1,08</b> |
|                    |                          | r       | 0,06 - 0,31        | 0,31               | 0,24 - 1,05        | 0,44        | 0,16               | 0,20 - 0,42        | 0,02 - 0,24        | 0,33               | 0,11        | 0,06 - 0,48        |
|                    | Paryetal ak madde (PAM)  | n       | 28                 | 51                 | 3                  | -           | -                  | 3                  | 28                 | 51                 | 3           | 20                 |
|                    |                          | M       | <b>1,62</b>        | <b>2,10</b>        | <b>3,02</b>        | -           | -                  | <b>1,37</b>        | <b>0,74</b>        | <b>1,13</b>        | <b>2,18</b> | <b>0,68</b>        |
|                    |                          | R       | <b>1,50 - 1,67</b> | <b>1,98 - 2,42</b> | -                  | -           | -                  | -                  | <b>0,71 - 0,75</b> | <b>1,06 - 1,31</b> | -           | -                  |
|                    |                          | r       | 0,10 - 0,13        | 0,21 - 0,61        | 0,71               | -           | -                  | 0,09               | 0,17 - 0,18        | 0,19 - 0,43        | 0,38        | 0,13               |
|                    | Oksipital ak madde (OAM) | n       | -                  | 37                 | -                  | -           | -                  | -                  | -                  | 37                 | -           | -                  |
|                    |                          | M       | -                  | <b>1,98</b>        | -                  | -           | -                  | -                  | -                  | <b>1,06</b>        | -           | -                  |
|                    |                          | R       | -                  | -                  | -                  | -           | -                  | -                  | -                  | -                  | -           | -                  |
|                    |                          | r       | -                  | 0,21               | -                  | -           | -                  | -                  | -                  | 0,19               | -           | -                  |

**Tablo III (devam):** Çocukluk yaş grubunda metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Çocukluk yaş grubu |                                 | NAA/Cre |             |      | NAA/Cho     |             |      | Cho/Cre     |             |      | mI/Cre      |             |
|--------------------|---------------------------------|---------|-------------|------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|
|                    |                                 | TE      | Kısa        | Orta | Uzun        | Kısa        | Orta | Uzun        | Kısa        | Orta | Uzun        | Kısa        |
| Anatomik bölge     | Periventriküler ak madde (PVAM) | n       | 81          | -    | 10          | 18          | 17   | 10          | 70          | -    | 10          | 70          |
|                    |                                 | M       | 1,74        | -    | 2,64        | 2,25        | 1,73 | 1,65        | 0,46        | -    | 1,63        | 0,71        |
|                    |                                 | R       | 1,49 - 2,09 | -    | 2,49 - 3,02 | 2,08 - 2,51 | -    | 1,47 - 1,73 | 0,25 - 1,09 | -    | 1,45 - 2,05 | 0,66 - 0,84 |
|                    |                                 | r       | 0,15 - 0,20 | -    | 0,39 - 0,67 | 0,15 - 0,30 | 0,51 | 0,14 - 0,51 | 0,05 - 0,17 | -    | 0,08 - 0,39 | 0,16 - 0,20 |
|                    | Frontal gri madde (FGM)         | n       | 45          | -    | 16          | 10          | -    | 16          | 44          | -    | -           | 44          |
|                    |                                 | M       | 1,52        | -    | 2,44        | 2,28        | -    | 2,18        | 0,70        | -    | -           | 0,75        |
|                    |                                 | R       | 1,38 - 1,67 | -    | -           | -           | -    | -           | 0,22 - 0,96 | -    | -           | 0,60 - 0,86 |
|                    |                                 | r       | 0,17 - 0,22 | -    | 0,23        | 0,36        | -    | 0,25        | 0,03 - 0,12 | -    | -           | 0,10 - 0,18 |
|                    | Paryetal gri madde (PGM)        | n       | -           | 5    | 19          | -           | -    | 19          | -           | 5    | 3           | -           |
|                    |                                 | M       | -           | 1,84 | 2,90        | -           | -    | 2,62        | -           | 0,60 | 1,21        | -           |
|                    |                                 | R       | -           | -    | 2,72 - 2,93 | -           | -    | 2,24 - 2,69 | -           | -    | -           | -           |
|                    |                                 | r       | -           | 0,09 | 0,25 - 0,29 | -           | -    | 0,25 - 0,40 | -           | 0,53 | 0,03        | -           |
|                    | Oksipital gri madde (OAM)       | n       | 35          | -    | 23          | 35          | -    | 23          | 35          | -    | 23          | 15          |
|                    |                                 | M       | 1,70        | -    | 2,80        | 3,06        | -    | 2,27        | 0,74        | -    | 0,99        | 0,60        |
|                    |                                 | R       | 1,35 - 2,00 | -    | 2,72 - 3,08 | 3,04 - 3,09 | -    | 2,24 - 2,28 | 0,55 - 0,89 | -    | 0,96 - 1,21 | -           |
|                    |                                 | r       | 0,15 - 0,25 | -    | 0,24 - 0,25 | 0,50 - 0,56 | -    | 0,20 - 0,25 | 0,06 - 0,11 | -    | 0,10 - 0,25 | 0,16        |
|                    | Anterior singulat korteks (ASK) | n       | 35          | -    | 80          | -           | -    | 40          | 35          | -    | 80          | 24          |
|                    |                                 | M       | 1,20        | -    | 2,20        | -           | -    | 1,94        | 0,39        | -    | 1,20        | 0,73        |
|                    |                                 | R       | 1,06 - 1,35 | -    | 2,14 - 2,26 | -           | -    | 1,91 - 1,97 | 0,20 - 0,80 | -    | 1,12 - 1,30 | 0,66 - 0,82 |
|                    |                                 | r       | 0,11 - 0,23 | -    | 0,20 - 0,38 | -           | -    | 0,15 - 0,25 | 0,02 - 0,17 | -    | 0,12 - 0,25 | 0,06 - 0,15 |

**Tablo III (devam):** Çocukluk yaş grubunda metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Çocukluk yaş grubu | TE                        | NAA/Cre |             |             | NAA/Cho     |             |             | Cho/Cre     |             |             | mI/Cre      |             |
|--------------------|---------------------------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                    |                           | Kısa    | Orta        | Uzun        | Kısa        | Orta        | Uzun        | Kısa        | Orta        | Uzun        | Kısa        |             |
| Anatomik bölge     | Ak madde                  | n       | 244         | 100         | 32          | 31          | 35          | 32          | 233         | 100         | 16          | 213         |
|                    |                           | M       | 1,64        | 2,03        | 3,04        | 2,15        | 1,85        | 1,79        | 0,66        | 1,14        | 1,82        | 0,74        |
|                    |                           | R       | 1,27 - 2,09 | 1,92 - 2,42 | 2,49 - 3,30 | 2,00 - 2,51 | 1,73 - 1,97 | 1,37 - 2,03 | 0,25 - 1,10 | 1,06 - 1,42 | 1,45 - 2,18 | 0,48 - 1,08 |
|                    |                           | r       | 0,06 - 0,31 | 0,21 - 0,61 | 0,24 - 1,05 | 0,15 - 0,44 | 0,16 - 0,51 | 0,09 - 0,51 | 0,02 - 0,24 | 0,19 - 0,43 | 0,08 - 0,39 | 0,06 - 0,48 |
|                    | Gri madde                 | n       | 115         | 5           | 138         | 45          | -           | 98          | 114         | 5           | 106         | 83          |
|                    |                           | M       | 1,48        | 1,84        | 2,42        | 2,89        | -           | 2,19        | 0,62        | 0,60        | 1,15        | 0,71        |
|                    |                           | R       | 1,06 - 2,00 | -           | 2,14 - 3,08 | 2,28 - 3,09 | -           | 1,91 - 2,69 | 0,20 - 0,96 | -           | 0,96 - 1,30 | 0,60 - 0,86 |
|                    |                           | r       | 0,11 - 0,25 | 0,09        | 0,20 - 0,38 | 0,36 - 0,56 | -           | 0,15 - 0,40 | 0,02 - 0,17 | 0,53        | 0,03 - 0,25 | 0,06 - 0,18 |
|                    | Derin gri madde           | n       | 183         | 39          | 32          | 25          | 43          | 32          | 183         | 39          | -           | 147         |
|                    |                           | M       | 1,30        | 1,50        | 2,65        | 1,60        | 1,66        | 2,08        | 0,50        | 0,99        | -           | 0,51        |
|                    |                           | R       | 0,93 - 2,40 | 1,28 - 1,63 | 2,61 - 2,69 | -           | 1,50 - 1,89 | 2,02 - 2,13 | 0,18 - 0,81 | 0,82 - 1,09 | -           | 0,37 - 0,68 |
|                    |                           | r       | 0,03 - 0,27 | 0,13 - 0,23 | 0,28 - 0,30 | 0,37        | 0,15 - 0,17 | 0,23 - 0,31 | 0,02 - 0,10 | 0,15 - 0,15 | -           | 0,03 - 0,20 |
|                    | Serebellar yarıküre (SBL) | n       | 12          | 37          | -           | 12          | -           | 7           | 12          | 37          | -           | 12          |
|                    |                           | M       | 1,36        | 1,38        | -           | 2,02        | -           | 1,75        | 0,69        | 0,92        | -           | 0,57        |
|                    |                           | R       | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           |
|                    |                           | r       | 0,15        | 0,19        | -           | 0,33        | -           | 0,19        | 0,10        | 0,14        | -           | 0,10        |
|                    | Serebellar vermis (V)     | n       | 10          | -           | -           | 10          | -           | -           | 10          | -           | -           | 10          |
|                    |                           | M       | 1,09        | -           | -           | 1,37        | -           | -           | 0,79        | -           | -           | 0,61        |
|                    |                           | R       | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           |
|                    |                           | r       | 0,09        | -           | -           | 0,08        | -           | -           | 0,06        | -           | -           | 0,04        |
|                    | Beyin sapı (BS)           | n       | -           | 30          | -           | -           | 16          | -           | -           | 14          | -           | -           |
|                    |                           | M       | -           | 2,32        | -           | -           | 1,36        | -           | -           | 2,01        | -           | -           |
|                    |                           | R       | -           | 2,27 - 2,41 | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           |
|                    |                           | r       | -           | 0,34 - 0,70 | -           | -           | 0,10        | -           | -           | 0,63        | -           | -           |

**Tablo IV:** Erişkin yaş grubunda mutlak derişimlerden hesaplanan oranlar (TE=0), metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Erişkin yaş grubu |                         | NAA/Cre |      |             |             | NAA/Cho     |      |             |             | Cho/Cre     |      |             |             | mI/Cre      |      |             |
|-------------------|-------------------------|---------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|
|                   |                         | TE      | (=0) | Kısa        | Orta        | Uzun        | (=0) | Kısa        | Orta        | Uzun        | (=0) | Kısa        | Orta        | Uzun        | (=0) | Kısa        |
| Anatomik bölge    | Bazal gangliyon (BG)    | n       |      | 109         | 129         | -           |      | 42          | 117         | -           |      | 151         | 110         | -           |      | 109         |
|                   |                         | M       | 1,00 | 1,43        | 1,48        | -           | 4,03 | 1,87        | 1,95        | -           | 0,25 | 0,78        | 1,23        | -           | 0,76 | 0,55        |
|                   |                         | R       |      | 1,30 - 1,56 | 1,36 - 1,71 | -           |      | 1,72 - 1,98 | 1,64 - 3,12 | -           |      | 0,70 - 0,84 | 0,52 - 1,83 | -           |      | 0,37 - 0,85 |
|                   |                         | r       |      | 0,12 - 0,26 | 0,18 - 0,65 | -           |      | 0,23 - 0,48 | 0,09 - 0,40 | -           |      | 0,07 - 0,14 | 0,18 - 0,28 | -           |      | 0,06 - 0,24 |
|                   | Lentiform çekirdek (LÇ) | n       |      | 54          | 43          | 16          |      | 40          | 43          | 16          |      | 54          | 62          | -           |      | -           |
|                   |                         | M       | -    | 1,37        | 1,88        | 2,61        | -    | 1,84        | 1,84        | 2,13        | -    | 0,75        | 0,93        | -           | -    | -           |
|                   |                         | R       |      | 1,24 - 1,50 | 1,82 - 1,94 | -           |      | 1,72 - 1,95 | 1,67 - 2,07 | -           |      | 0,68 - 0,82 | 0,52 - 1,21 | -           |      | -           |
|                   |                         | r       |      | 0,14 - 0,20 | 0,28 - 0,31 | 0,30        |      | 0,21 - 0,48 | 0,24 - 0,42 | 0,31        |      | 0,05 - 0,14 | 0,12 - 0,30 | -           |      | -           |
|                   | Kaudat çekirdek (KÇ)    | n       |      | 43          | 50          | -           |      | -           | 30          | -           |      | 27          | 69          | -           |      | 16          |
|                   |                         | M       | 1,90 | 1,35        | 1,83        | -           | 8,24 | -           | 1,74        | -           | 0,23 | 0,63        | 0,83        | -           | -    | 0,52        |
|                   |                         | R       |      | 1,20 - 1,53 | 1,87 - 1,94 | -           |      | -           | 1,67 - 1,81 | -           |      | 0,26 - 1,09 | 0,52 - 1,21 | -           |      | 0,47 - 0,56 |
|                   |                         | r       |      | 0,12 - 0,59 | 0,28 - 0,65 | -           |      | -           | 0,24 - 0,42 | -           |      | 0,05 - 0,83 | 0,26 - 0,30 | -           |      | 0,08 - 0,11 |
|                   | Talamus (T)             | n       |      | 286         | 98          | 56          |      | 13          | 42          | 56          |      | 270         | 40          | 59          |      | 206         |
|                   |                         | M       | 1,41 | 1,36        | 1,92        | 2,65        | 4,73 | 1,49        | 1,52        | 1,76        | 0,30 | 0,89        | 1,15        | 1,45        | 0,58 | 0,75        |
|                   |                         | R       |      | 1,09 - 1,72 | 1,71 - 2,18 | 2,10 - 2,79 |      | -           | 0,99 - 1,81 | 1,50 - 2,02 |      | 0,71 - 1,11 | 0,55 - 1,96 | 1,40 - 1,50 |      | 0,54 - 0,91 |
|                   |                         | r       |      | 0,05 - 0,94 | 0,15 - 0,65 | 0,28 - 0,50 |      | 0,47        | 0,12 - 0,42 | 0,23 - 0,30 |      | 0,05 - 0,26 | 0,26 - 0,39 | 0,20 - 0,40 |      | 0,04 - 0,30 |
|                   | Frontal ak madde (FAM)  | n       |      | 259         | 37          | 16          |      | 45          | -           | 16          |      | 192         | 23          | -           |      | 200         |
|                   |                         | M       | 1,32 | 1,70        | 2,26        | 3,30        | 5,01 | 2,28        | -           | 2,03        | 0,26 | 0,97        | 1,23        | -           | 0,92 | 0,66        |
|                   |                         | R       |      | 1,50 - 2,13 | 2,19 - 2,36 | -           |      | 2,00 - 2,39 | -           | -           |      | 0,79 - 1,09 | 0,90 - 1,37 | -           |      | 0,48 - 0,78 |
|                   |                         | r       |      | 0,10 - 0,42 | 0,22 - 0,37 | 0,24        |      | 0,44 - 0,65 | -           | 0,20        |      | 0,09 - 0,18 | 0,18 - 0,19 | -           |      | 0,05 - 0,18 |
|                   | Paryetal ak madde (PAM) | n       |      | 44          | 77          | -           |      | -           | 77          | -           |      | 44          | 77          | -           |      | 32          |
|                   |                         | M       | 1,56 | 1,69        | 2,39        | -           | 5,71 | -           | 2,44        | -           | 0,27 | 0,88        | 1,01        | -           | 0,87 | 0,92        |
|                   |                         | R       |      | 1,62 - 1,80 | 2,37 - 2,41 | -           |      | -           | 2,43 - 2,45 | -           |      | 0,75 - 1,09 | 1,01 - 1,01 | -           |      | 0,68 - 1,53 |
|                   |                         | r       |      | 0,10 - 0,33 | 0,37 - 0,51 | -           |      | -           | 0,42 - 0,51 | -           |      | 0,08 - 0,21 | 0,23 - 0,30 | -           |      | 0,13 - 0,80 |

**Tablo IV (devam):** Erişkin yaş grubunda mutlak derişimlerden hesaplanan oranlar (TE=0), metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Erişkin yaş grubu | NAA/Cre                         |      |      |             |             | NAA/Cho     |      |      |             | Cho/Cre     |      |             |             | ml/Cre      |             |
|-------------------|---------------------------------|------|------|-------------|-------------|-------------|------|------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                   | TE                              | (=0) | Kısa | Orta        | Uzun        | (=0)        | Kısa | Orta | Uzun        | (=0)        | Kısa | Orta        | Uzun        | (=0)        | Kısa        |
| Anatomik bölge    | Oksipital ak madde (OAM)        | n    | -    | 85          | -           | -           | -    | 85   | -           | -           | -    | 85          | -           | -           | -           |
|                   |                                 | M    | 1,82 | -           | 2,35        | -           | 6,44 | -    | 2,45        | -           | 0,28 | -           | 0,99        | -           | 0,76        |
|                   |                                 | R    | -    | -           | 1,90 - 2,41 | -           | -    | -    | 2,43 - 2,50 | -           | -    | -           | 0,80 - 1,01 | -           | -           |
|                   |                                 | r    | -    | -           | 0,20 - 0,51 | -           | -    | -    | 0,30 - 0,51 | -           | -    | -           | 0,10 - 0,30 | -           | -           |
|                   | Korpus kallozum (KK)            | n    | -    | -           | 96          | -           | -    | -    | 96          | -           | -    | -           | 96          | -           | -           |
|                   |                                 | M    | -    | -           | 1,91        | -           | -    | -    | 2,01        | -           | -    | -           | 1,01        | -           | -           |
|                   |                                 | R    | -    | -           | 1,69 - 2,13 | -           | -    | -    | 1,53 - 2,54 | -           | -    | -           | 0,85 - 1,20 | -           | -           |
|                   |                                 | r    | -    | -           | 0,37 - 0,60 | -           | -    | -    | 0,48 - 0,58 | -           | -    | -           | 0,18 - 0,50 | -           | -           |
|                   | Periventriküler ak madde (PVAM) | n    | -    | 122         | 145         | 32          | -    | -    | 128         | 32          | -    | 82          | 128         | 16          | 60          |
|                   |                                 | M    | 1,51 | 1,81        | 2,14        | 3,47        | 5,99 | -    | 2,05        | 2,28        | 0,25 | 0,94        | 1,06        | 1,50        | 0,64        |
|                   |                                 | R    | -    | 1,41 - 2,12 | 1,78 - 2,61 | 3,46 - 3,48 | -    | -    | 1,82 - 2,34 | 2,21 - 2,34 | -    | 0,75 - 1,09 | 0,93 - 1,26 | -           | 0,68 - 1,53 |
|                   |                                 | r    | -    | 0,15 - 0,60 | 0,21 - 0,71 | 0,34 - 0,40 | -    | -    | 0,20 - 0,75 | 0,28 - 0,35 | -    | 0,08 - 0,29 | 0,11 - 0,57 | 0,19        | 0,13 - 0,80 |
|                   | Frontal gri madde (FGM)         | n    | -    | 286         | 32          | 52          | -    | -    | 32          | 52          | -    | 277         | 20          | 36          | 207         |
|                   |                                 | M    | 1,21 | 1,61        | 2,12        | 2,47        | 4,49 | -    | 3,04        | 1,89        | 0,27 | 0,82        | 0,80        | 1,40        | 0,96        |
|                   |                                 | R    | -    | 1,16 - 2,80 | 2,10 - 2,14 | 2,20 - 2,84 | -    | -    | 2,60 - 3,76 | 1,70 - 2,18 | -    | 0,31 - 1,05 | -           | 1,40 - 1,40 | 0,67 - 1,00 |
|                   |                                 | r    | -    | 0,03 - 1,54 | 0,21 - 0,50 | 0,23 - 0,40 | -    | -    | 0,50 - 0,60 | 0,25 - 0,40 | -    | 0,04 - 0,26 | 0,20        | 0,30 - 0,30 | 0,05 - 0,30 |
|                   | Paryetal gri madde (PGM)        | n    | -    | 81          | 13          | 50          | -    | -    | 8           | 50          | -    | 24          | 13          | 34          | 24          |
|                   |                                 | M    | 1,28 | 1,40        | 1,90        | 2,86        | 6,57 | -    | 2,00        | 2,48        | 0,20 | 0,61        | 0,86        | 1,20        | 0,67        |
|                   |                                 | R    | -    | 1,37 - 1,42 | 1,84 - 1,92 | 2,60 - 3,08 | -    | -    | -           | 2,20 - 2,69 | -    | 0,55 - 0,66 | 0,60 - 1,02 | 1,19 - 1,20 | 0,55 - 0,67 |
|                   |                                 | r    | -    | 0,10 - 0,15 | 0,10 - 0,38 | 0,29 - 0,40 | -    | -    | 0,11        | 0,30 - 0,40 | -    | 0,07 - 0,10 | 0,10 - 0,53 | 0,11 - 0,20 | 0,05 - 0,10 |
|                   | Oksipital gri madde (OAM)       | n    | -    | 88          | 37          | 32          | -    | 15   | 8           | 32          | -    | 65          | 19          | 32          | 52          |
|                   |                                 | M    | 1,27 | 1,74        | 1,98        | 2,65        | 7,06 | 3,09 | 2,43        | 2,85        | 0,18 | 0,55        | 0,70        | 0,90        | 0,80        |
|                   |                                 | R    | -    | 1,15 - 2,62 | 1,54 - 2,30 | 2,40 - 2,80 | -    | -    | -           | 2,50 - 3,20 | -    | 0,53 - 0,62 | 0,65 - 0,76 | 0,80 - 1,00 | 0,60 - 0,65 |
|                   |                                 | r    | -    | 0,06 - 1,00 | 0,07 - 0,58 | 0,40 - 0,50 | -    | 0,56 | 0,11        | 0,50 - 0,60 | -    | 0,06 - 0,15 | 0,04 - 0,14 | 0,20 - 0,30 | 0,09 - 0,16 |

**Tablo IV(devam):** Erişkin yaş grubunda mutlak derişimlerden hesaplanan oranlar (TE=0), metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Erişkin yaş grubu | NAA/Cre                                |      |      |             |             | NAA/Cho     |      |             |             | Cho/Cre     |      |             |             | mI/Cre      |      |             |
|-------------------|--|------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|
|                   | TE                                     | (=0) | Kısa | Orta        | Uzun        | (=0)        | Kısa | Orta        | Uzun        | (=0)        | Kısa | Orta        | Uzun        | (=0)        | Kısa |             |
| Anatomik bölge    | Temporal gri madde (TGM)               | n    |      | 57          | -           | 133         |      | 18          | -           | 133         |      | 57          | -           | 107         |      | 38          |
|                   |  | M    | 1,25 | 1,39        | -           | 2,55        | 4,92 | 3,13        | -           | 2,29        | 0,26 | 1,06        | -           | 1,14        | 0,81 | 0,79        |
|                   |  | R    |      | 1,33 - 1,47 | -           | 2,20 - 2,71 |      | -           | -           | 2,10 - 2,58 |      | 0,87 - 1,46 | -           | 1,00 - 1,20 |      | 0,78 - 0,80 |
|                   |  | r    |      | 0,06 - 0,16 | -           | 0,41 - 0,90 |      | 0,09        | -           | 0,30 - 0,67 |      | 0,04 - 0,13 | -           | 0,20 - 0,40 |      | 0,14 - 0,18 |
|                   | Dorsolateral prefrontal korteks (DLPK) | n    |      | 155         | -           | 47          |      | 91          | -           | 34          |      | 145         | -           | 34          |      | 96          |
|                   |  | M    | 1,32 | 1,43        | -           | 2,50        | 4,41 | 2,52        | -           | 2,20        | 0,30 | 0,75        | -           | 1,10        | -    | 0,73        |
|                   |  | R    |      | 1,10 - 1,79 | -           | 2,30 - 2,90 |      | 2,30 - 2,67 | -           | 2,10 - 2,30 |      | 0,55 - 1,16 | -           | 1,10 - 1,10 |      | 0,61 - 0,85 |
|                   |  | r    |      | 0,04 - 0,18 | -           | 0,30 - 0,50 |      | 0,31 - 0,80 | -           | 0,30 - 0,50 |      | 0,04 - 0,18 | -           | 0,20 - 0,30 |      | 0,05 - 0,11 |
|                   | Anterior singulat korteks (ASK)        | n    |      | 189         | 38          | 44          |      | 13          | -           | 44          |      | 189         | 17          | 44          |      | 79          |
|                   |  | M    | 1,32 | 1,39        | 1,68        | 2,70        | 5,35 | 1,82        | -           | 1,85        | 0,25 | 0,65        | 0,99        | 1,48        | 0,84 | 0,98        |
|                   |  | R    |      | 1,13 - 1,59 | 1,39 - 1,89 | 2,40 - 2,80 |      | -           | -           | 1,83 - 1,90 |      | 0,23 - 1,36 | 0,99 - 0,99 | 1,30 - 1,53 |      | 0,77 - 1,29 |
|                   |  | r    |      | 0,05 - 0,26 | 0,09 - 0,20 | 0,33 - 0,70 |      | 0,23        | -           | 0,21 - 0,50 |      | 0,04 - 0,29 | 0,09 - 0,10 | 0,16 - 0,50 |      | 0,05 - 0,24 |
|                   | Hipokampus (HK)                        | n    |      | 73          | 174         | 101         |      | 38          | 174         | 84          |      | 62          | 54          | 67          |      | 36          |
|                   |  | M    | 1,17 | 1,75        | 1,44        | 2,67        | 3,94 | 2,37        | 1,21        | 1,75        | 0,30 | 0,85        | 1,26        | 1,87        | 0,64 | 0,88        |
|                   |  | R    |      | 1,14 - 3,65 | 1,30 - 1,81 | 2,00 - 2,95 |      | 1,45 - 3,29 | 1,10 - 1,62 | 1,20 - 2,11 |      | 0,59 - 1,10 | 1,18 - 1,35 | 1,40 - 2,20 |      | 0,67 - 1,07 |
|                   |  | r    |      | 0,13 - 2,29 | 0,22 - 0,77 | 0,25 - 0,51 |      | 0,13 - 1,84 | 0,18 - 0,52 | 0,22 - 0,40 |      | 0,06 - 0,51 | 0,35 - 0,45 | 0,20 - 0,40 |      | 0,13 - 0,34 |
|                   | Duyusal-Motor korteks (DMK)            | n    |      | 35          | -           | 36          |      | -           | -           | 36          |      | 35          | -           | 36          |      | 35          |
|                   |  | M    | -    | 1,17        | -           | 2,25        | -    | -           | -           | 2,10        | -    | 0,91        | -           | 1,10        | -    | 0,83        |
|                   |  | R    |      | 1,12 - 1,22 | -           | 2,20 - 2,30 |      | -           | -           | 2,10 - 2,10 |      | 0,89 - 0,92 | -           | 1,10 - 1,10 |      | 0,79 - 0,87 |
|                   |  | r    |      | 0,02 - 0,03 | -           | 0,30 - 0,40 |      | -           | -           | 0,40 - 0,40 |      | 0,03 - 0,02 | -           | 0,20 - 0,20 |      | 0,04 - 0,02 |
|                   | İnsular korteks (İK)                   | n    |      | 55          | -           | 58          |      | -           | -           | 58          |      | 55          | -           | 38          |      | 55          |
|                   |  | M    | -    | 1,29        | -           | 2,43        | -    | -           | -           | 1,78        | -    | 1,05        | -           | 1,45        | -    | 0,82        |
|                   |  | R    |      | 1,11 - 1,54 | -           | 2,30 - 2,57 |      | -           | -           | 1,60 - 2,04 |      | 0,91 - 1,25 | -           | 1,40 - 1,50 |      | 0,75 - 0,94 |
|                   |  | r    |      | 0,02 - 0,19 | -           | 0,24 - 0,50 |      | -           | -           | 0,30 - 0,40 |      | 0,03 - 0,30 | -           | 0,30 - 0,30 |      | 0,03 - 0,18 |

**Tablo IV(devam):** Erişkin yaş grubunda mutlak derişimlerden hesaplanan oranlar (TE=0), metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Erişkin yaş grubu | NAA/Cre                   |      |      |             |             | NAA/Cho     |      |             |             | Cho/Cre     |      |             |             | mI/Cre      |      |             |
|-------------------|---------------------------|------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|
|                   | TE                        | (=0) | Kısa | Orta        | Uzun        | (=0)        | Kısa | Orta        | Uzun        | (=0)        | Kısa | Orta        | Uzun        | (=0)        | Kısa |             |
| Anatomik bölge    | Ak madde                  | n    |      | 425         | 440         | 48          |      | 45          | 386         | 48          |      | 318         | 409         | 16          |      | 292         |
|                   |                           | M    | 1,50 | 1,73        | 2,18        | 3,41        | 5,70 | 2,28        | 2,21        | 2,19        | 0,26 | 0,95        | 1,03        | 1,50        | 0,79 | 0,73        |
|                   |                           | R    |      | 1,41 - 2,13 | 1,69 - 2,61 | 3,30 - 3,48 |      | 2,00 - 2,39 | 1,53 - 2,54 | 2,03 - 2,34 |      | 0,75 - 1,09 | 0,80 - 1,37 | -           |      | 0,48 - 1,53 |
|                   |                           | r    |      | 0,10 - 0,60 | 0,20 - 0,71 | 0,24 - 0,40 |      | 0,44 - 0,65 | 0,20 - 0,75 | 0,20 - 0,35 |      | 0,08 - 0,29 | 0,10 - 0,57 | 0,19        |      | 0,05 - 0,80 |
|                   | Gri madde                 | n    |      | 1019        | 294         | 553         |      | 175         | 222         | 523         |      | 909         | 123         | 428         |      | 622         |
|                   |                           | M    | 1,24 | 1,50        | 1,64        | 2,66        | 4,98 | 2,71        | 1,55        | 2,10        | 0,25 | 0,78        | 1,02        | 1,32        | 0,81 | 0,79        |
|                   |                           | R    |      | 1,10 - 3,65 | 1,30 - 2,30 | 2,00 - 3,08 |      | 1,45 - 3,29 | 1,10 - 3,76 | 1,20 - 3,20 |      | 0,23 - 1,46 | 0,60 - 1,35 | 0,80 - 1,80 |      | 0,55 - 1,29 |
|                   |                           | r    |      | 0,02 - 2,29 | 0,07 - 0,77 | 0,23 - 0,90 |      | 0,09 - 1,84 | 0,11 - 0,60 | 0,21 - 0,67 |      | 0,03 - 0,51 | 0,04 - 0,53 | 0,11 - 0,50 |      | 0,03 - 0,34 |
|                   | Derin gri madde           | n    |      | 492         | 320         | 72          |      | 95          | 232         | 72          |      | 502         | 281         | 59          |      | 331         |
|                   |                           | M    | 1,24 | 1,38        | 1,72        | 2,64        | 4,68 | 1,81        | 1,82        | 1,84        | 0,27 | 0,83        | 1,05        | 1,45        | 0,74 | 0,67        |
|                   |                           | R    |      | 1,09 - 1,72 | 1,36 - 2,18 | 2,10 - 2,79 |      | 1,49 - 1,98 | 0,99 - 3,12 | 1,50 - 2,13 |      | 0,26 - 1,11 | 0,52 - 1,96 | 1,40 - 1,50 |      | 0,37 - 0,91 |
|                   |                           | r    |      | 0,05 - 0,94 | 0,15 - 0,65 | 0,28 - 0,50 |      | 0,21 - 0,48 | 0,09 - 0,42 | 0,23 - 0,31 |      | 0,05 - 0,83 | 0,12 - 0,39 | 0,20 - 0,40 |      | 0,04 - 0,30 |
|                   | Serebellar yarıküre (SBL) | n    |      | 41          | 58          | 38          |      | 12          | 68          | 54          |      | 41          | 38          | -           |      | 41          |
|                   |                           | M    | 1,01 | 1,21        | 1,60        | 2,10        | 4,00 | 2,04        | 1,40        | 1,64        | 0,25 | 0,55        | 1,10        | -           | 0,63 | 0,66        |
|                   |                           | R    |      | 1,15 - 1,36 | 1,60 - 1,60 | -           |      | -           | 1,39 - 1,40 | 1,60 - 1,75 |      | 0,28 - 0,95 | -           | -           |      | 0,57 - 0,74 |
|                   |                           | r    |      | 0,15 - 0,27 | 0,14 - 0,50 | 0,30        |      | 0,33        | 0,13 - 0,20 | 0,19 - 0,30 |      | 0,05 - 0,10 | 0,20        | -           |      | 0,10 - 0,14 |
|                   | Serebellar vermis (V)     | n    |      | 35          | -           | -           |      | -           | -           | -           |      | 35          | -           | -           |      | 35          |
|                   |                           | M    | -    | 1,00        | -           | -           | -    | -           | -           | -           | -    | 0,51        | -           | -           | -    | 0,67        |
|                   |                           | R    |      | 0,96 - 1,05 | -           | -           |      | -           | -           | -           |      | 0,25 - 0,86 | -           | -           |      | 0,67 - 0,67 |
|                   |                           | r    |      | 0,15 - 0,27 | -           | -           |      | -           | -           | -           |      | 0,04 - 0,16 | -           | -           |      | 0,10 - 0,14 |
|                   | Beyin sapı (BS)           | n    |      | 40          | 75          | -           |      | -           | 75          | -           |      | 40          | 75          | -           |      | 40          |
|                   |                           | M    | 1,63 | 2,07        | 2,39        | -           | 3,90 | -           | 1,43        | -           | 0,42 | 1,10        | 1,64        | -           | 0,97 | 1,06        |
|                   |                           | R    |      | 1,75 - 2,38 | 1,95 - 2,62 | -           |      | -           | 1,25 - 1,48 | -           |      | 0,60 - 1,60 | 1,58 - 1,66 | -           |      | 0,87 - 1,24 |
|                   |                           | r    |      | 0,09 - 0,79 | 0,14 - 0,78 | -           |      | -           | 0,17 - 0,41 | -           |      | 0,07 - 0,20 | 0,28 - 0,68 | -           |      | 0,13 - 0,43 |



**Tablo V:** Yaşlı grupta metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Yaşlı grup     | TE                       | NAA/Cre |             |             | NAA/Cho     |             |             | Cho/Cre     |             |             | mI/Cre      |             |
|----------------|--------------------------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                |                          | Kısa    | Orta        | Uzun        | Kısa        | Orta        | Uzun        | Kısa        | Orta        | Uzun        | Kısa        |             |
| Anatomik bölge | Bazal gangliyon (BG)     | n       | 45          | -           | -           | -           | -           | -           | 45          | -           | -           | 20          |
|                |                          | M       | 1,38        | -           | -           | -           | -           | -           | 0,83        | -           | -           | 0,73        |
|                |                          | R       | 1,30 - 1,50 | -           | -           | -           | -           | -           | 0,79 - 0,89 | -           | -           | 0,61 - 0,85 |
|                |                          | r       | 0,11 - 0,26 | -           | -           | -           | -           | -           | 0,12 - 0,14 | -           | -           | 0,15 - 0,24 |
|                | Lentiform çekirdek (LÇ)  | n       | 20          | -           | -           | 20          | -           | -           | 20          | -           | -           | -           |
|                |                          | M       | 1,34        | -           | -           | 1,78        | -           | -           | 0,81        | -           | -           | -           |
|                |                          | R       | 1,32 - 1,35 | -           | -           | 1,72 - 1,84 | -           | -           | 0,79 - 0,82 | -           | -           | -           |
|                |                          | r       | 0,15 - 0,19 | -           | -           | 0,40 - 0,48 | -           | -           | 0,12 - 0,14 | -           | -           | -           |
|                | Talamus (T)              | n       | 65          | 32          | -           | -           | 32          | -           | 51          | 32          | -           | 11          |
|                |                          | M       | 1,26        | 1,79        | -           | -           | 1,14        | -           | 0,84        | 1,08        | -           | 0,86        |
|                |                          | R       | 1,09 - 1,47 | 1,71 - 1,94 | -           | -           | 0,99 - 1,23 | -           | 0,82 - 0,93 | 0,55 - 1,96 | -           | -           |
|                |                          | r       | 0,26 - 0,94 | 0,27 - 0,65 | -           | -           | 0,12 - 0,20 | -           | 0,06 - 0,15 | 0,26 - 0,28 | -           | 0,09        |
|                | Frontal ak madde (FAM)   | n       | 95          | -           | 27          | -           | -           | 27          | 87          | -           | 27          | 94          |
|                |                          | M       | 1,54        | -           | 2,87        | -           | -           | 2,02        | 0,69        | -           | 1,40        | 0,66        |
|                |                          | R       | 1,30 - 1,95 | -           | 2,73 - 2,93 | -           | -           | 1,87 - 2,08 | 0,36 - 0,85 | -           | 1,29 - 1,44 | 0,63 - 0,73 |
|                |                          | r       | 0,10 - 0,22 | -           | 0,06 - 0,35 | -           | -           | 0,10 - 0,38 | 0,04 - 0,16 | -           | 0,04 - 0,17 | 0,11 - 0,15 |
|                | Paryetal ak madde (PAM)  | n       | 123         | -           | -           | 8           | -           | -           | 74          | -           | -           | 111         |
|                |                          | M       | 1,60        | -           | -           | 2,02        | -           | -           | 0,98        | -           | -           | 0,67        |
|                |                          | R       | 1,44 - 1,69 | -           | -           | -           | -           | -           | 0,81 - 1,09 | -           | -           | 0,56 - 0,80 |
|                |                          | r       | 0,11 - 0,22 | -           | -           | 0,19        | -           | -           | 0,11 - 0,18 | -           | -           | 0,04 - 0,17 |
|                | Oksipital ak madde (OAM) | n       | 10          | -           | -           | -           | -           | -           | 10          | -           | -           | 10          |
|                |                          | M       | 1,69        | -           | -           | -           | -           | -           | 1,03        | -           | -           | 0,56        |
|                |                          | R       | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           |
|                |                          | r       | 0,11        | -           | -           | -           | -           | -           | 0,18        | -           | -           | 0,04        |

**Tablo V (devam):** Yaşlı grupta metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri

(R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Yaşlı grup                             |                                 | NAA/Cre     |             |             | NAA/Cho     |             |             | Cho/Cre     |             |             | mI/Cre      |             |
|--|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  |                                 | TE          | Kısa        | Orta        | Uzun        | Kısa        | Orta        | Uzun        | Kısa        | Orta        | Uzun        | Kısa        |
| Anatomik bölge                         | Periventriküler ak madde (PVAM) | n           | 68          | 69          | 32          | -           | 55          | 32          | 58          | 69          | 32          | 68          |
|  |                                 | M           | 1,69        | 2,11        | 2,73        | -           | 2,01        | 2,00        | 0,99        | 1,08        | 1,37        | 0,63        |
|  |                                 | R           | 1,63 - 2,06 | 1,96 - 2,25 | 2,32 - 2,85 | -           | 1,93 - 2,09 | 1,95 - 2,06 | 0,97 - 1,00 | 1,02 - 1,15 | 1,05 - 1,54 | 0,60 - 0,75 |
|  |                                 | r           | 0,15 - 0,59 | 0,18 - 0,64 | 0,09 - 0,37 | -           | 0,17 - 0,51 | 0,06 - 0,36 | 0,15 - 0,16 | 0,10 - 0,41 | 0,04 - 0,23 | 0,08 - 0,24 |
|  | Frontal gri madde (FGM)         | n           | 144         | 28          | 8           | -           | 28          | 8           | 113         | 28          | 8           | 64          |
|  |                                 | M           | 1,31        | 2,04        | 2,42        | -           | 2,04        | 1,74        | 0,81        | 0,93        | 1,36        | 0,77        |
|  |                                 | R           | 1,16 - 1,48 | 1,89 - 2,10 | -           | -           | 1,52 - 2,60 | -           | 0,77 - 0,85 | 0,80 - 1,26 | -           | 0,74 - 0,80 |
| r                                      |                                 | 0,13 - 0,20 | 0,20 - 0,35 | 0,43        | -           | 0,25 - 0,50 | 0,24        | 0,08 - 0,15 | 0,20 - 0,24 | 0,20        | 0,06 - 0,16 |             |
| Paryetal gri madde (PGM)               | n                               | 121         | 8           | 32          | 116         | 8           | 32          | 128         | 8           | 32          | 49          |             |
|  | M                               | 1,35        | 1,61        | 2,66        | 2,11        | 1,63        | 2,19        | 0,61        | 1,00        | 1,27        | 0,65        |             |
|  | R                               | 1,19 - 1,60 | -           | 2,37 - 2,85 | 2,07 - 2,18 | -           | 1,98 - 2,28 | 0,59 - 0,66 | -           | 1,20 - 1,45 | 0,62 - 0,68 |             |
|  | r                               | 0,10 - 0,15 | 0,14        | 0,09 - 0,31 | 0,14 - 0,25 | 0,21        | 0,15 - 0,36 | 0,10 - 0,15 | 0,13        | 0,06 - 0,28 | 0,06 - 0,11 |             |
| Oksipital gri madde (OAM)              | n                               | 189         | 71          | 16          | 52          | -           | 16          | 87          | 71          | 16          | 79          |             |
|  | M                               | 1,43        | 1,80        | 2,35        | 2,66        | -           | 2,06        | 0,59        | 0,64        | 1,17        | 0,60        |             |
|  | R                               | 1,28 - 2,54 | 1,61 - 1,82 | 2,33 - 2,37 | 2,18 - 3,79 | -           | 1,98 - 2,14 | 0,53 - 0,73 | 0,59 - 1,00 | 1,12 - 1,22 | 0,53 - 0,65 |             |
|  | r                               | 0,14 - 1,07 | 0,14 - 0,17 | 0,10 - 0,31 | 0,50 - 1,12 | -           | 0,14 - 0,29 | 0,06 - 0,45 | 0,10 - 0,13 | 0,06 - 0,28 | 0,09 - 0,10 |             |
| Dorsolateral prefrontal korteks (DLPK) | n                               | 11          | -           | -           | -           | -           | -           | 11          | -           | -           | 11          |             |
|  | M                               | 1,10        | -           | -           | -           | -           | -           | 0,83        | -           | -           | 0,78        |             |
|  | R                               | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           | -           |             |
|  | r                               | 0,10        | -           | -           | -           | -           | -           | 0,01        | -           | -           | 0,02        |             |
| Hipokampus (HK)                        | n                               | 15          | 60          | 34          | -           | 26          | 26          | 15          | 38          | 34          | -           |             |
|  | M                               | 1,51        | 1,32        | 2,61        | -           | 1,11        | 1,67        | 1,10        | 1,30        | 1,63        | -           |             |
|  | R                               | -           | 1,17 - 1,56 | 2,48 - 2,73 | -           | 1,00 - 1,21 | 1,47 - 1,91 | -           | 1,02 - 1,58 | 1,43 - 1,81 | -           |             |
|  | r                               | 0,20        | 0,18 - 0,34 | 0,44 - 0,58 | -           | 0,16 - 0,26 | 0,25 - 0,29 | 0,20        | 0,21 - 0,42 | 0,26 - 0,27 | -           |             |

**Tablo V (devam):** Yaşlı grupta metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), literatürdeki ortalama ve standart sapma değişkenlikleri

(R,r) ve analize katılan sağlıklı olgu sayılarının (n) bölgelere göre dağılımı.

| Yaşlı grup     |                 | NAA/Cre |                    |                    | NAA/Cho            |                    |                    | Cho/Cre            |                    |                    | mI/Cre             |                    |
|----------------|-----------------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                |                 | TE      | Kısa               | Orta               | Uzun               | Kısa               | Orta               | Uzun               | Kısa               | Orta               | Uzun               | Kısa               |
| Anatomik bölge | Ak madde        | n       | 296                | 69                 | 59                 | 8                  | 55                 | 59                 | 229                | 69                 | 59                 | 283                |
|                |                 | M       | <b>1,60</b>        | <b>2,11</b>        | <b>2,79</b>        | <b>2,02</b>        | <b>2,01</b>        | <b>2,01</b>        | <b>0,87</b>        | <b>1,08</b>        | <b>1,38</b>        | <b>0,65</b>        |
|                |                 | R       | <b>1,30 - 2,06</b> | <b>1,96 - 2,25</b> | <b>2,32 - 2,93</b> | -                  | <b>1,93 - 2,09</b> | <b>1,87 - 2,08</b> | <b>0,81 - 1,09</b> | <b>1,02 - 1,15</b> | <b>1,05 - 1,54</b> | <b>0,56 - 0,80</b> |
|                |                 | r       | 0,10 - 0,59        | 0,18 - 0,64        | 0,06 - 0,37        | 0,19               | 0,17 - 0,51        | 0,06 - 0,38        | 0,11 - 0,18        | 0,10 - 0,41        | 0,04 - 0,23        | 0,04 - 0,24        |
|                | Gri madde       | n       | 480                | 167                | 90                 | 168                | 62                 | 82                 | 354                | 145                | 90                 | 203                |
|                |                 | M       | <b>1,37</b>        | <b>1,59</b>        | <b>2,56</b>        | <b>2,28</b>        | <b>1,58</b>        | <b>1,96</b>        | <b>0,70</b>        | <b>0,89</b>        | <b>1,40</b>        | <b>0,68</b>        |
|                |                 | R       | <b>1,10 - 2,54</b> | <b>1,17 - 2,10</b> | <b>2,33 - 2,85</b> | <b>2,07 - 3,79</b> | <b>1,00 - 2,60</b> | <b>1,47 - 2,28</b> | <b>0,53 - 1,10</b> | <b>0,59 - 1,58</b> | <b>1,12 - 1,81</b> | <b>0,53 - 0,80</b> |
|                |                 | r       | 0,10 - 1,07        | 0,14 - 0,35        | 0,09 - 0,58        | 0,14 - 1,12        | 0,16 - 0,50        | 0,14 - 0,36        | 0,06 - 0,45        | 0,10 - 0,42        | 0,06 - 0,28        | 0,06 - 0,16        |
|                | Derin gri madde | n       | 130                | 32                 | -                  | 20                 | 32                 | -                  | 116                | 32                 | -                  | 31                 |
|                |                 | M       | <b>1,31</b>        | <b>1,79</b>        | -                  | <b>1,78</b>        | <b>1,14</b>        | -                  | <b>0,83</b>        | <b>1,08</b>        | -                  | <b>0,78</b>        |
|                |                 | R       | <b>1,09 - 1,50</b> | <b>1,71 - 1,94</b> | -                  | <b>1,72 - 1,84</b> | <b>0,99 - 1,23</b> | -                  | <b>0,79 - 0,93</b> | <b>0,55 - 1,96</b> | -                  | <b>0,61 - 0,86</b> |
|                |                 | r       | 0,11 - 0,94        | 0,27 - 0,65        | -                  | 0,40 - 0,48        | 0,12 - 0,20        | -                  | 0,06 - 0,15        | 0,26 - 0,28        | -                  | 0,09 - 0,24        |
|                | Beyin sapı (BS) | n       | 15                 | 15                 | -                  | -                  | -                  | -                  | 15                 | 15                 | -                  | 15                 |
|                |                 | M       | <b>1,58</b>        | <b>2,26</b>        | -                  | -                  | -                  | -                  | <b>1,43</b>        | <b>1,87</b>        | -                  | <b>0,99</b>        |
|                |                 | R       | -                  | -                  | -                  | -                  | -                  | -                  | -                  | -                  | -                  | -                  |
|                |                 | r       | 0,37               | 0,34               | -                  | -                  | -                  | -                  | 0,31               | 0,36               | -                  | 0,27               |

**Tablo VI:** Tüm anatomik bölgelerde metabolit oranlarının, TE ve yaş gruplarında dağılımları (n: sağlıklı olgu sayısı, M: metabolit oran ağırlıklı ortalamaları).

| Metabolit oranları |   | NAA/Cre |      |      | NAA/Cho |      |      | Cho/Cre |      |      | mI/Cr |
|--------------------|---|---------|------|------|---------|------|------|---------|------|------|-------|
| TE                 |   | Kısa    | Orta | Uzun | Kısa    | Orta | Uzun | Kısa    | Orta | Uzun | Kısa  |
| Çocukluk yaş grubu | n | 564     | 211  | 202  | 123     | 94   | 169  | 552     | 195  | 122  | 465   |
|                    | M | 1,48    | 1,85 | 2,56 | 2,23    | 1,68 | 2,08 | 0,60    | 0,97 | 1,24 | 0,65  |
| Erişkin yaş grubu  | n | 2052    | 1187 | 711  | 327     | 983  | 697  | 1845    | 926  | 503  | 1361  |
|                    | M | 1,52    | 1,91 | 2,68 | 2,36    | 1,85 | 2,04 | 0,82    | 1,09 | 1,34 | 0,75  |
| Yaşlı grup         | n | 921     | 283  | 149  | 196     | 149  | 141  | 714     | 261  | 149  | 532   |
|                    | M | 1,44    | 1,77 | 2,65 | 2,22    | 1,64 | 1,98 | 0,79    | 1,02 | 1,39 | 0,68  |

### **Metabolit oranlarının farklı TE zamanlarında karşılaştırması:**

Tüm anatomik bölgelerden elde edilen metabolit oranlarının, TE ve yaş grupları arasında analizinde, tüm yaş gruplarında TE uzadıkça, NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamalarında da yükselme saptanmıştır. Benzer biçimde tüm yaş gruplarında, Cho/Cr oranları da TE uzadıkça yükselmektedir. Literatürün analizinde, yüksek NAA/Cho oranları kısa TE’de elde edilirken, orta TE’de düşük, uzun TE’de ise bu ikisinin arasında oranlar saptanmıştır (Tablo VI). Bu farklılık, klinik çalışmalarda saptanan metabolit oranlarının, kullanılan TE ve TR’ye göre düzeltilmemiş olmasından kaynaklanmakta olup bu konuya tartışma bölümünde yer verilmiştir.

### **Metabolit oranlarının anatomik bölge ve yaş gruplarına göre analizi:**

#### **a. NAA/Cr:**

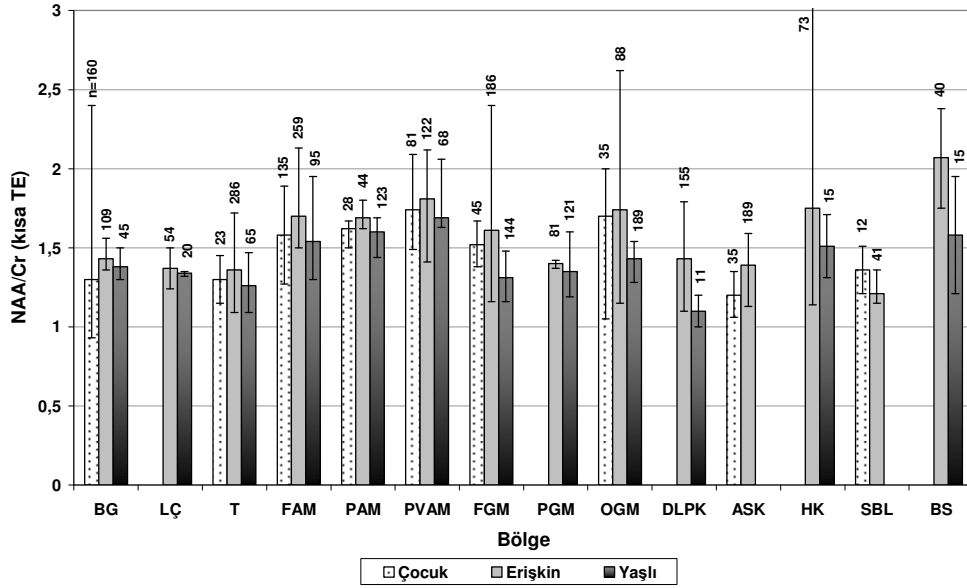
NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamalarının farklı anatomik bölge ve birden fazla yaş grubunda, en fazla sayıda sağlıklı olguda değerlendirildiği çalışmalar kısa TE’de gerçekleştirilmiş olup bu nedenle öncelikle kısa TE’li çalışmalardan elde edilen sonuçlar sunulmuş, bunlar daha sonra orta ve uzun TE’li çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Kısa, orta ve uzun TE’de NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş gruplarında farklı anatomik bölgelere göre dağılımları grafikler biçiminde sunulmaktadır (Şekil 16-18).

Derin gri madde alanlarının kısa TE’de analizinde, erişkin ve yaşlı grupta bazal gangliyon, lentiform çekirdek ve talamus içinde en yüksek oranlar bazal gangliyonda olup, yaşlı grupta erişkinlere göre daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır. Çocukluk yaş grubunda kısa TE’de bazal gangliyon ve talamustan elde edilen NAA/Cr oranları birbirine yakın düzeydedir.

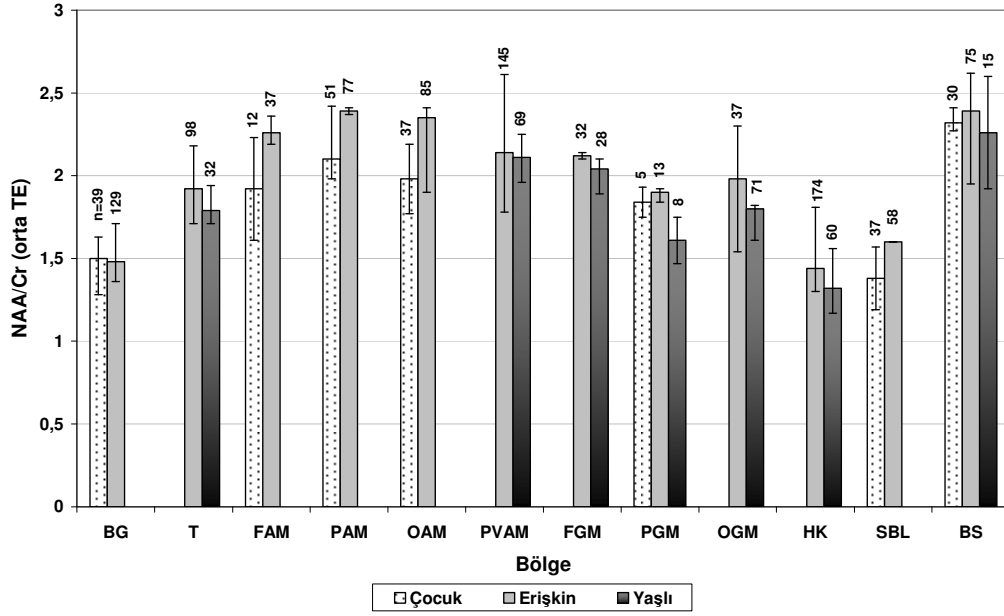
Ak madde alanlarının kısa TE'de analizinde, frontal, paryetal ve periventriküler ak madde içinde tüm yaş gruplarında en yüksek NAA/Cr oranları periventriküler ak maddede saptanmıştır. NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamaları, erişkin yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir. Orta TE'de kısa TE'den farklı olarak; erişkinlerde periventriküler ak maddede, frontal, paryetal ve oksipital ak maddeye göre daha düşük NAA/Cr oranları saptanmış olup en yüksek oranlar bu anatomik bölgeler içinde paryetal ak maddede bulunmaktadır.

Gri madde alanlarının kısa TE'de analizinde, erişkin ve yaşlı grup karşılaştırıldığında, frontal, paryetal, oksipital gri madde, dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampusta NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamalarının yaşlı grupta daha düşük olduğu saptanmıştır. Kısa TE'de erişkin ve yaşlı grup karşılaştırıldığında NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamaları arasındaki en büyük farklılıklar sırasıyla dorsolateral prefrontal korteks, oksipital ve frontal gri maddededir. Çocukluk yaş grubunda, oksipital gri maddede NAA/Cr oranları, anterior singulat korteks ve frontal gri maddeye göre daha yüksek olup tanımlanan her üç bölgede de erişkin yaş grubundan daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır. Kısa TE'de, NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamalarında, çocukluk ve erişkin yaş grupları arasında izlenen en büyük farklılık anterior singulat kortekste saptanmıştır. Çocukluk ve erişkin yaş gruplarında, gri maddede yüksek NAA/Cr oranları oksipital ve frontal gri maddede bulunurken, yaşlı grupta hipokampus ve oksipital gri maddede bulunmaktadır. Literatürde orta ve uzun TE'de incelenen gri madde alanları erişkin ve yaşlı grupta karşılaştırıldığında, kısa TE ile uyumlu olarak yaşlılarda daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır. Uzun TE'de kısa TE'den farklı olarak, paryetal ve oksipital gri madde NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamaları çocukluk yaş grubunda erişkin yaş grubuna göre daha yüksektir.

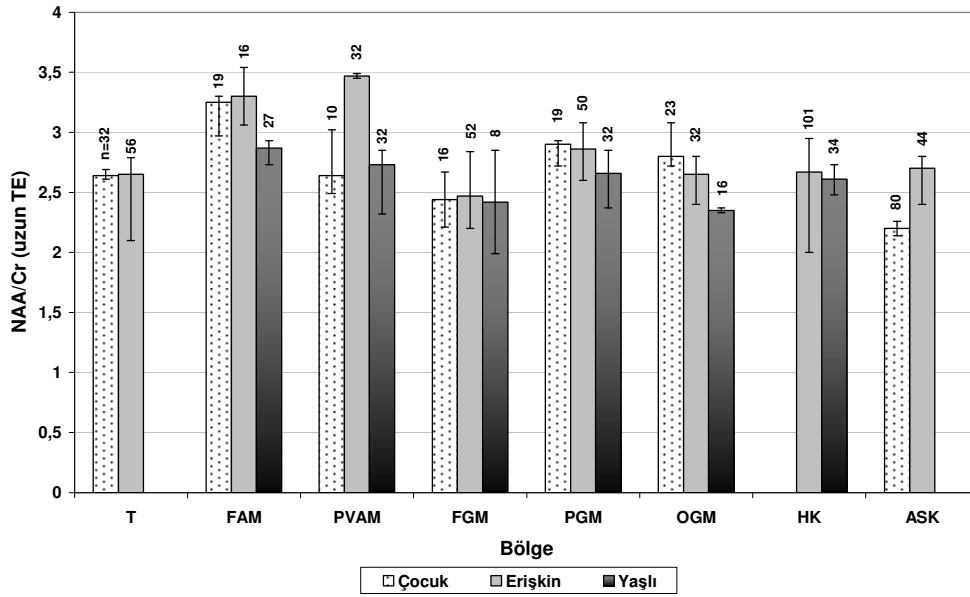
İnfratentoriyal alandan toplanan veriler literatürdeki kısa ve orta TE'li çalışmalardan elde edilmiş olup, orta TE'de tüm yaş gruplarında beyin sapında diğer tüm anatomik bölgelerden daha yüksek NAA/Cr oranları saptanmıştır. Orta TE'de beyin sapında NAA/Cr oranları erişkin yaş grubunda çocuklardan, çocuklarda da yaşlı gruptan daha yüksek bulunmuştur. Kısa TE'de de yaşlı grupta beyin sapında erişkinlere göre daha düşük NAA/Cr oranları elde edilmiştir.



**Şekil 16:** Kısa TE'de literatürdeki ortalama NAA/Cr oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).



**Şekil 17:** Orta TE’de literatürdeki ortalama NAA/Cr oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).



**Şekil 18:** Uzun TE’de literatürdeki ortalama NAA/Cr oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).



### **b. NAA/Cho:**

Kısa, orta ve uzun TE’de NAA/Cho oran ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş gruplarında farklı anatomik bölgelere göre dağılımları grafikler biçiminde sunulmuştur (Şekil 19-21).

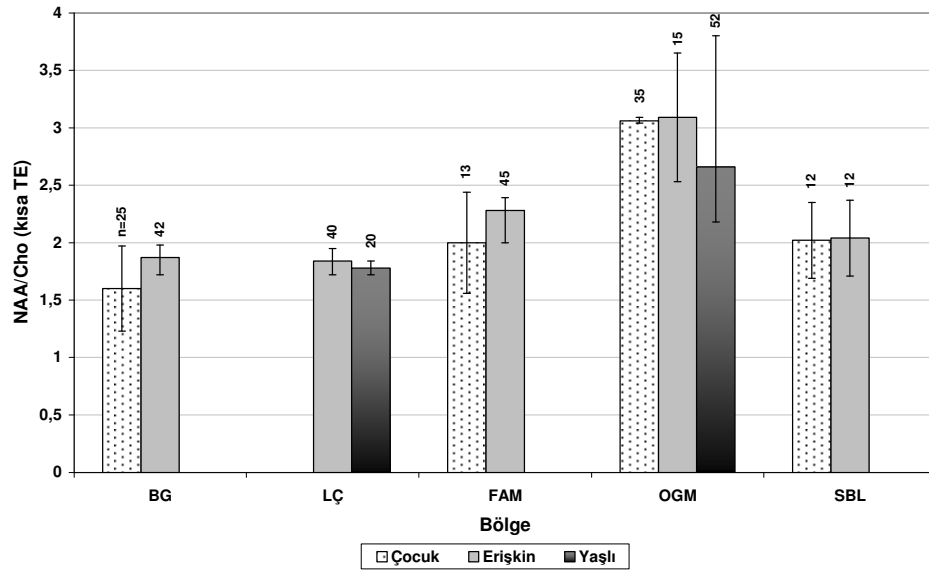
Derin gri madde alanlarının kısa TE’de analizinde, çocukluk yaş grubunda bazal gangliyon, yaşlı grupta ise lentiform çekirdek NAA/Cho oranları, erişkin yaş grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Orta TE’de erişkin talamusunda da yaşlı gruba göre yüksek oranlar gözlenmiştir. Orta TE’de çocukluk ve erişkin yaş gruplarında bazal gangliyon NAA/Cho oranlarının karşılaştırması kısa TE ile uyumludur. Uzun TE’de erişkin talamusunda, çocukluk yaş grubuna göre düşük NAA/Cho oranları saptanmıştır.

Ak maddede NAA/Cho oranlarının analizinde, frontal ak madde ve periventriküler ak madde oranları farklı yaş gruplarında karşılaştırılmıştır. Çocukluk yaş grubunda kısa ve uzun TE’de frontal ak maddede, orta ve uzun TE’de ise periventriküler ak maddede erişkinlere göre daha düşük NAA/Cho oranları saptanmıştır. Yaşlı grupta, orta ve uzun TE’de periventriküler ak madde NAA/Cho oranları erişkinlere göre daha düşüktür. Yaşlı grupta uzun TE’de frontal ak madde oranları, erişkin oranlarına yakın düzeydedir

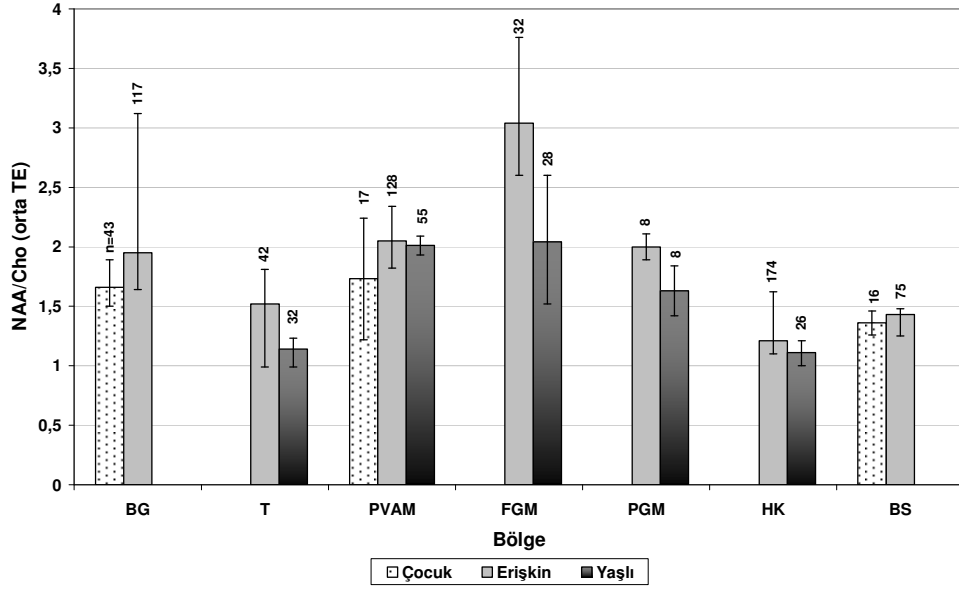
Gri maddede .NAA/Cho oran ağırlıklı ortalamalarının analizinde, orta ve uzun TE’de, frontal, paryetal, oksipital gri madde ve hipokampusta yaşlı grup NAA/Cho oranları erişkinlere göre daha düşüktür. Erişkin ve yaşlı grupta orta TE’de gri maddede en yüksek NAA/Cho oranları frontal gri maddede iken, uzun TE’de erişkin grupta oksipital, yaşlı grupta ise paryetal gri maddeye kaymaktadır. Çocukluk yaş grubunda uzun TE’de frontal ve paryetal gri maddede erişkin ve yaşlı gruplara göre, anterior singulat kortekste ise erişkin gruba göre daha yüksek oranlar saptanmıştır. Oksipital gri madde NAA/Cho oranları incelendiğinde kısa TE’de çocukluk ve erişkin yaş gruplarında birbirine yakın, uzun TE’de ise çocukluk yaş

grubunda daha düşük oranlar gözlenmiştir. NAA/Cho oran ağırlıklı ortalamaları arasında TE değerinden bağımsız en büyük farklılık, erişkin ve yaşlı gruplar arasında oksipital gri maddede saptanmıştır.

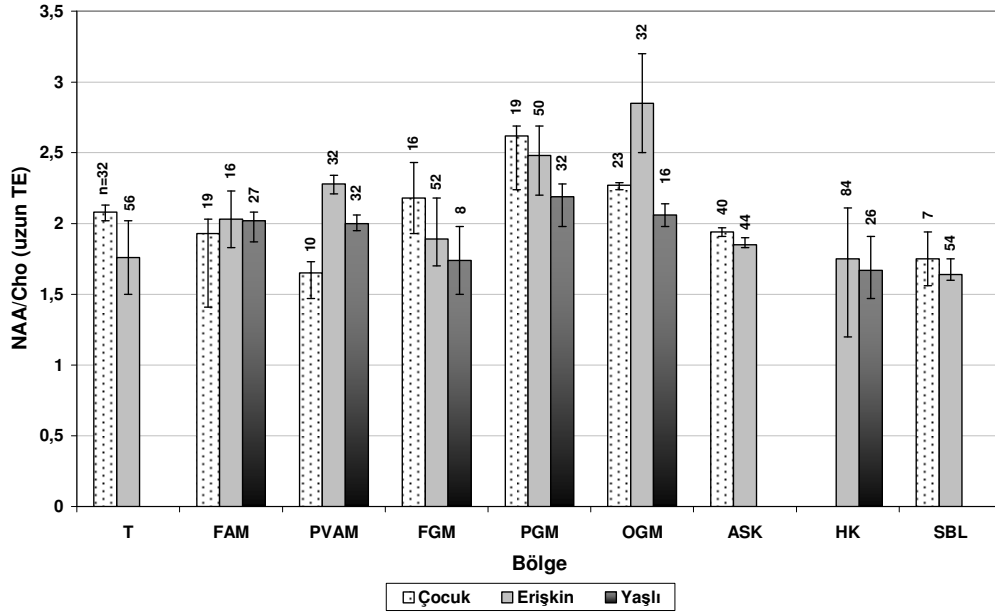
İnfratentoriyal alanın analizinde; serebellar yarıküre NAA/Cho oranları, çocukluk ve erişkin yaş grubunda birbirine yakınken, uzun TE’de çocukluk yaş grubunda oranlar daha yüksektir. Kısa ve uzun TE’de serebellar yarıküre NAA/Cho oranlarının erişkinlerde tüm ak ve gri madde alanlarından, çocukluk yaş grubunda ise periventriküler ak madde dışındaki diğer ak ve gri madde alanlarından daha düşük olduğu gözlenmiştir.



**Şekil 19:** Kısa TE’de literatürdeki ortalama NAA/Cho oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).



**Şekil 20:** Orta TE’de literatürdeki ortalama NAA/Cho oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).



**Şekil 21:** Uzun TE’de literatürdeki ortalama NAA/Cho oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).

### c. Cho/Cr:

Cho/Cr oran ağırlıklı ortalamalarının farklı anatomik bölge ve birden fazla yaş grubunda, en fazla sayıda sağlıklı olguda değerlendirildiği çalışmalar kısa TE'de gerçekleştirilmiş olup bu nedenle öncelikle kısa TE'li çalışmalardan elde edilen sonuçlar sunulmuş, bunlar daha sonra orta ve uzun TE'li çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Kısa, orta ve uzun TE'de Cho/Cr oran ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş gruplarında farklı anatomik bölgelere göre dağılımları grafikler biçiminde sunulmuştur (Şekil 22-24).

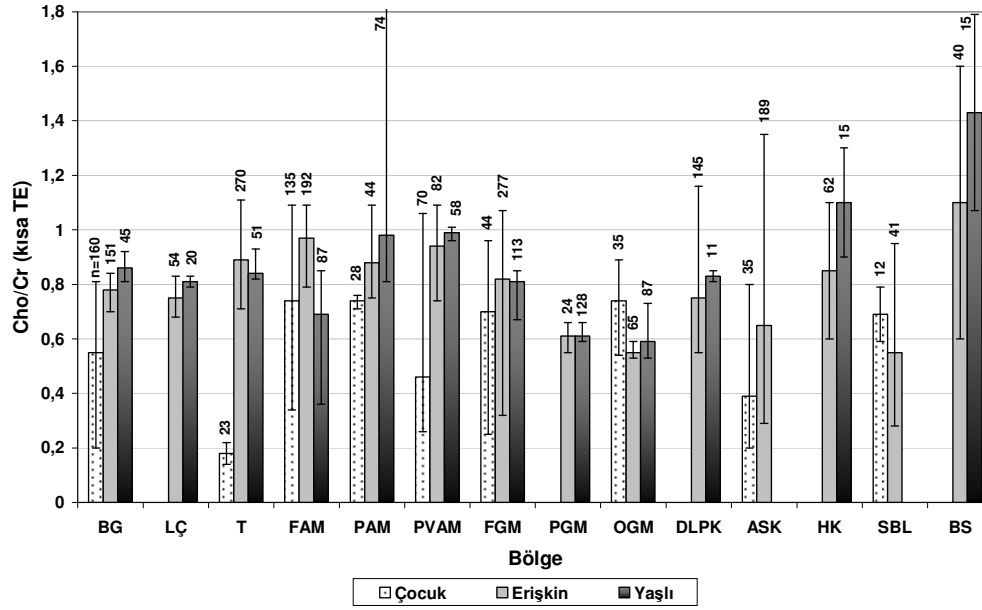
Derin gri madde Cho/Cr oran ağırlıklı ortalamalarının yaş grupları ve anatomik bölgelere göre analizinde, kısa TE'de, erişkin yaş grubunda bazal gangliyon ve lentiform çekirdekte birbirine yakın oranlar elde edilirken, talamusta ise göreceli olarak daha yüksek Cho/Cr oranları vardır. Yaşlı grupta, bazal gangliyon ve lentiform çekirdekte erişkin yaş grubuna göre daha yüksek, talamusta ise erişkin yaş grubuna göre daha düşük Cho/Cr oranları saptanmıştır. Çocukluk yaş grubunda, kısa ve orta TE'de bazal gangliyonda, kısa TE'de ise talamusta erişkin yaş grubuna göre düşük oranlar gözlenmektedir.

Ak madde Cho/Cr oran ağırlıklı ortalamalarının analizinde, kısa TE'de frontal, paryetal ve periventriküler ak maddede çocukluk yaş grubunda, erişkinlere göre daha düşük Cho/Cr oranları saptanmıştır. Erişkin yaş grubunda ak maddede yüksek oranlar frontal ve periventriküler bölgede iken, çocukluk yaş grubunda frontal ve paryetal bölgededir. Kısa TE'de frontal bölge dışındaki ak madde alanlarında yaşlı grup Cho/Cr oranları erişkin gruba göre yüksektir. Frontal ak maddede ise yaşlı grup Cho/Cr oranları hem erişkin hem de çocukluk yaş grubuna göre düşük bulunmaktadır. Orta TE'de ise yaşlı grup frontal ve periventriküler ak madde Cho/Cr oranları erişkinlere göre yüksektir. Kısa TE'ye göre daha az sayıda sağlıklı olgunun dahil olduğu orta ve uzun TE'li çalışmalar incelendiğinde, çocukluk

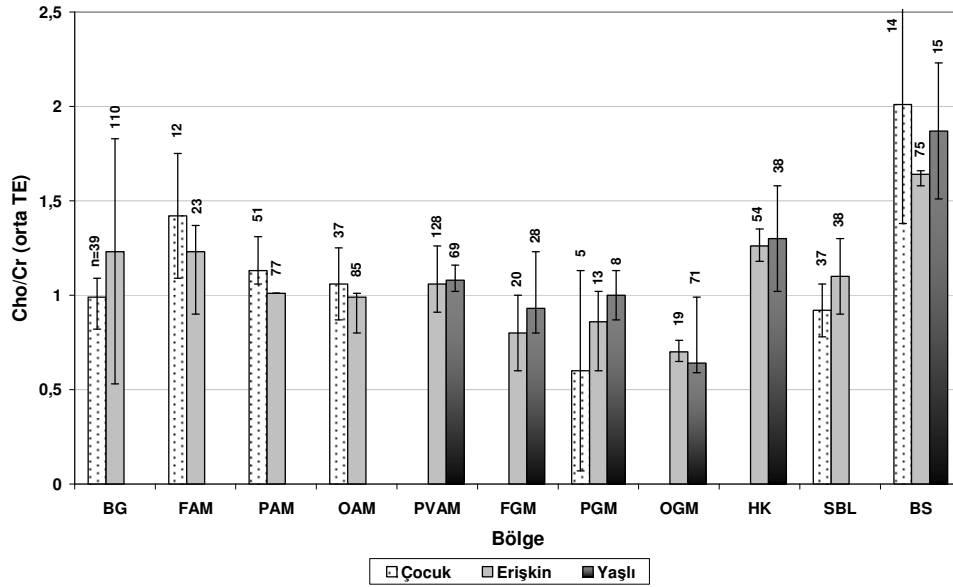
yaş grubunda orta TE'de frontal, parietal ve oksipital, uzun TE'de ise periventriküler ak maddede, erişkin yaş grubuna göre yüksek Cho/Cr oranları gözlenmektedir. Kısa TE ile uyumlu olmayan bir diğer sonuç ise, yaşlı grupta uzun TE'de periventriküler ak maddede erişkinlere göre daha düşük oranların saptanmasıdır.

Gri madde Cho/Cr oranlarının farklı yaş gruplarında farklı anatomik bölgelere göre dağılımları incelendiğinde, kısa TE'de erişkin ve yaşlı gruplarda gri maddede yüksek Cho/Cr oranlarının saptandığı bölgeler, hipokampus, dorsolateral prefrontal korteks ve frontal bölgededir. Kısa TE'de erişkin yaş grubu ile karşılaştırıldığında, yaşlı grup Cho/Cr oranları, hipokampus ve dorsolateral prefrontal kortekste yüksek, frontal gri maddede hafif düşük, parietal gri maddede ise birbirine yakındır. Ayrıca erişkin yaş grubu ile karşılaştırıldığında, çocukluk yaş grubu oranları, frontal gri madde ve anterior singulat kortekste düşük, oksipital gri maddede ise yüksektir. Orta TE'de erişkin yaş grubu ile karşılaştırıldığında, yaşlı grup oranları frontal, parietal, oksipital gri madde ve hipokampusta daha yüksektir. Çocukluk yaş grubunda, orta TE'de parietal ak maddede erişkinlere göre daha düşük Cho/Cr oranları saptanmıştır. Daha az sayıda sağlıklı olgunun analize katıldığı uzun TE'de yukarıdakilerden farklı olarak, yaşlı grupta frontal gri madde ve hipokampusta erişkin gruba göre daha düşük Cho/Cr oranları saptanmıştır.

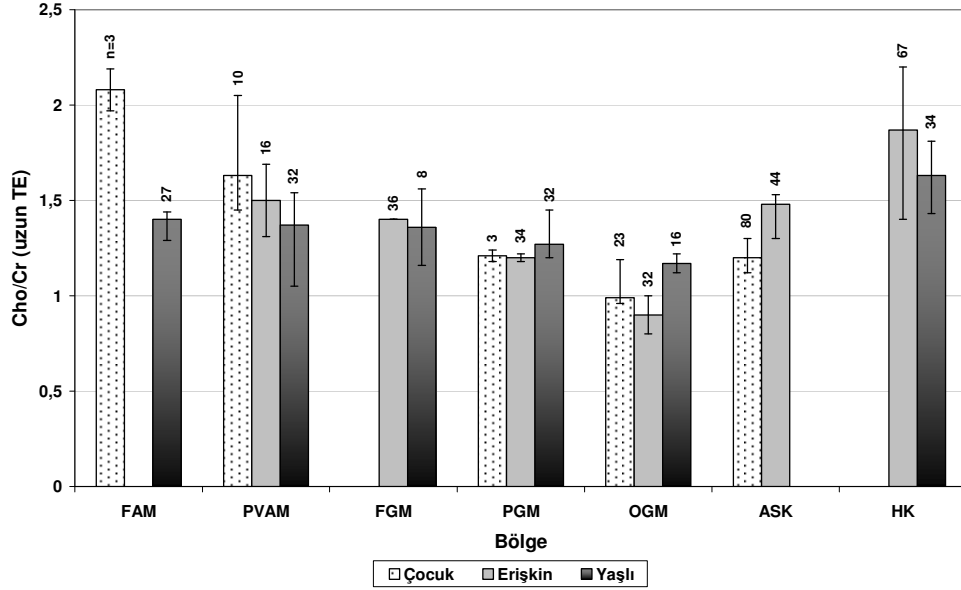
İnfratentoriyal alan incelendiğinde, kısa TE'de serebellar yarıkürede erişkin gruba göre çocuklarda daha yüksek oranlar gözlenirken, orta TE'de ise erişkinlerde daha yüksek oranlar saptanmıştır. Kısa ve orta TE'li çalışmalarda beyin sapı Cho/Cr oranları, yaşlı grupta erişkinlere göre daha yüksektir. Orta TE'de, beyin sapında, çocukluk yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek Cho/Cr oranları saptanmıştır.



**Şekil 22:** Kısa TE’de literatürdeki ortalama Cho/Cr oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).



**Şekil 23:** Orta TE’de literatürdeki ortalama Cho/Cr oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).



**Şekil 24:** Uzun TE’de literatürdeki ortalama Cho/Cr oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).

#### d. mI/Cr:

Kısa TE’de mI/Cr oran ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş gruplarında farklı anatomik bölgelere göre dağılımları grafik biçiminde sunulmuştur. (Şekil 25).

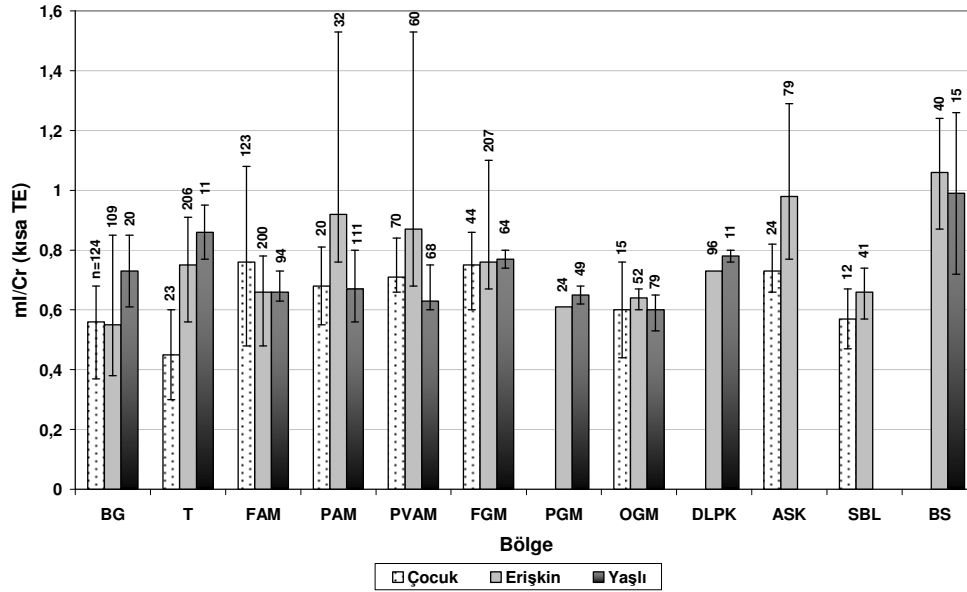
Derin gri madde mI/Cr oran ağırlıklı ortalamaları değerlendirildiğinde, yaşlı grupta, bazal gangliyon ve talamusta, erişkin yaş grubuna göre daha yüksek oranlar saptanmıştır. Çocukluk yaş grubunda talamusta erişkinlere göre daha düşük, bazal gangliyonda ise hafif yüksek oranlar gözlenmiştir.

Ak madde mI/Cr oranlarının analizinde, erişkin yaş grubunda paryetal ve periventriküler ak maddede, frontal ak maddeye göre daha yüksek oranlar saptanırken, çocuk ve yaşlı gruplarda bu üç bölgede birbirine yakın oranlar elde edilmiştir. Paryetal ve periventriküler ak

maddede, mI/Cr oranları erişkinlerde diğer gruplara göre daha yüksek olup, frontal ak maddede ise çocukluk yaş grubunda daha yüksektir.

Gri madde alanlarının analizinde, yaşlı grupta frontal, pariyetal gri madde ve dorsolateral prefrontal kortekste, erişkin grupta ise oksipital gri maddede daha yüksek mI/Cr oranları saptanmıştır. Çocukluk yaş grubu ile erişkin yaş grubu karşılaştırıldığında en büyük farklılık anterior singulat kortekste olup, çocuklarda oranlar daha düşüktür.

İnfratentoriyal alan incelendiğinde; serebellar yarıkürede de çocuklarda erişkinlere göre daha düşük mI/Cr oranları saptanmıştır. Beyin sapı, erişkin ve yaşlı gruplarda incelenen diğer bölgelere göre daha yüksek oranlara sahip olup, yaşlı grupta erişkinlere göre daha düşük mI/Cr oranları gözlenmiştir.



**Şekil 25:** Kısa TE'de literatürdeki ortalama mI/Cr oranları ve bunların ağırlıklı ortalamalarının farklı yaş grupları ve farklı anatomik bölgelerde dağılımı (n: olgu sayısı).



### **Metabolit oranlarının ak, gri ve derin gri maddede analizi:**

Farklı yaş gruplarında, ak, gri ve derin gri madde metabolit oranlarının kısa, orta ve uzun TE'li çalışmalarda bölgelere göre dağılımları grafikler biçiminde sunulmaktadır. (Şekil 26-29).

Ak, gri ve derin gri madde NAA/Cr oranlarının analizinde, erişkin yaş grubunda, tüm TE'lerde en yüksek NAA/Cr oranları ak maddede bulunmaktadır. Erişkinlerde gri ve derin gri madde karşılaştırıldığında, kısa TE'de gri, orta TE'de ise derin gri maddede daha yüksek oranlar saptanırken, uzun TE'de ise birbirine yakın oranlar gözlenmektedir (Şekil 26).

Çocukluk yaş grubunda tüm TE gruplarında en yüksek NAA/Cr oranları ak maddeden elde edilmiştir. Kısa ve orta TE'de gri madde, uzun TE'de ise derin gri maddedeki karşılaştırmalar dışında, çocuklarda erişkin yaş grubuna göre daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır (Şekil 26).

Yaşlı grupta, uzun TE'de derin gri maddeden NAA/Cr oranları elde edilememiş olup kısa ve orta TE'de en yüksek NAA/Cr oranları ak maddede bulunmuştur. Orta TE'de derin gri maddede karşılaştırma dışında, yaşlı grupta erişkin yaş grubuna göre daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır (Şekil 26).

Ak, gri ve derin gri madde NAA/Cho oranlarının analizinde, erişkin yaş grubunda en yüksek NAA/Cho oranları kısa TE'de gri maddede, daha çok sayıda sağlıklı olgunun analize katıldığı orta ve uzun TE'de ise ak maddede bulunmaktadır. Erişkinlerde kısa TE'de ak maddede, derin gri maddeye göre daha yüksek NAA/Cho oranları saptanmıştır. Erişkin yaş grubunda gri ve derin gri madde karşılaştırıldığında, kısa ve uzun TE'de gri, orta TE'de ise derin gri maddede daha yüksek oranlar gözlenmektedir (Şekil 27).

Çocukluk yaş grubunda, orta TE’de gri maddeden NAA/Cho oranları elde edilememiş olup kısa ve uzun TE’de en yüksek NAA/Cho oranları gri maddede bulunmuştur. Çocukluk yaş grubunda ak madde, derin gri madde ile karşılaştırıldığında, kısa ve orta TE’de ak maddede, uzun TE’de ise derin gri maddede daha yüksek oranlar gözlenmiştir. Erişkin yaş grubu ile çocukluk yaş grubu karşılaştırıldığında, kısa TE’de gri madde, uzun TE’de ise gri ve derin gri madde dışındaki anatomik bölgelerde, çocuklarda daha düşük NAA/Cho oranları saptanmıştır (Şekil 27).

Yaşlı grupta, uzun TE’de derin gri maddeden NAA/Cho oranları elde edilememiş olup en yüksek NAA/Cho oranları, kısa TE’de gri madde, orta TE’de ise ak maddede bulunmaktadır. Yaşlı grupta, orta TE’de gri madde dışındaki diğer bölgelerde erişkin yaş grubuna göre daha düşük NAA/Cho oranları saptanmıştır (Şekil 27).

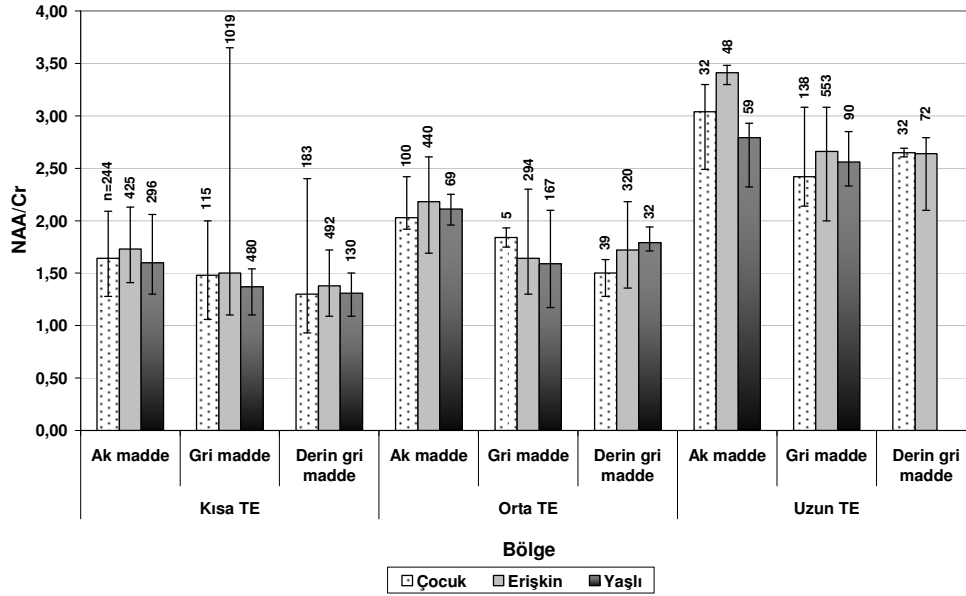
Literatürdeki ak, gri ve derin gri madde Cho/Cr oranlarının analizinde, erişkin yaş grubunda, en yüksek Cho/Cr oranları, kısa ve uzun TE’de ak madde, orta TE’de ise derin gri maddede bulunmaktadır (Şekil 28).

Çocuklarda ve yaşlı grupta uzun TE’de derin gri maddeden Cho/Cr oranları elde edilememiştir. Çocukluk yaş grubunda, kısa ve orta TE’de en yüksek Cho/Cr oranları ak maddede bulunmaktadır. Çocukluk ve erişkin yaş grupları karşılaştırıldığında, orta ve uzun TE’de ak maddedeki karşılaştırmalar dışında, çocuklarda daha düşük Cho/Cr oranları saptanmıştır. Ak maddedeki analize çocukluk yaş grubundan daha az sayıda sağlıklı olgunun katıldığı orta ve uzun TE’de, çocuklarda, erişkinlere göre daha yüksek Cho/Cr oranları saptanmıştır (Şekil 28).

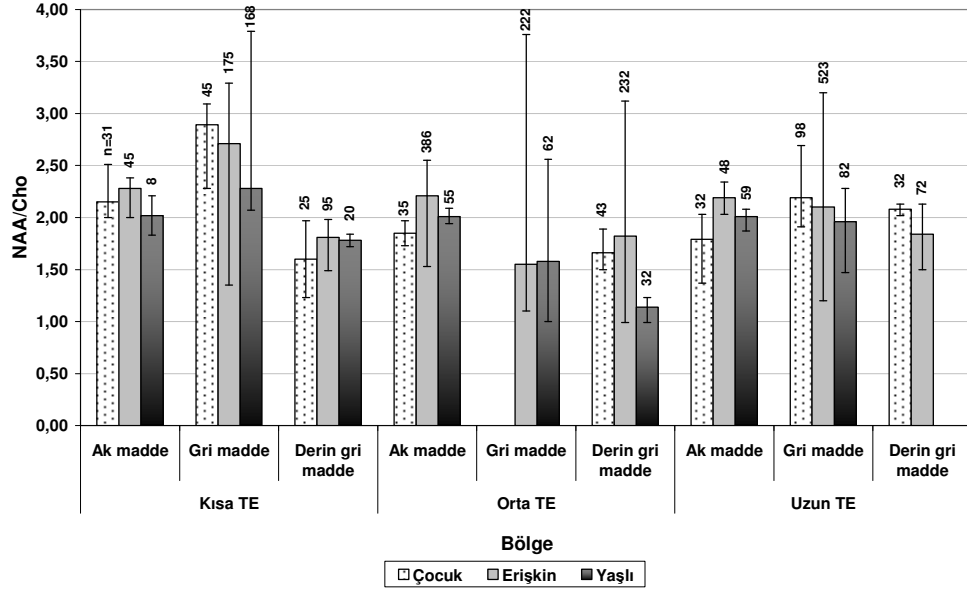
Yaşlı grupta, kısa ve orta TE’de Cho/Cr oranlarının analizinde, ak ve derin gri maddede birbirine yakın, gri maddede ise daha düşük Cho/Cr oranları saptanmıştır. Yaşlı grupta, erişkin yaş grubu ile karşılaştırıldığında, kısa TE’de ak ve gri maddede, orta TE’de gri

maddede, uzun TE’de ise ak maddede daha düşük Cho/Cr oranları saptanmıştır. Yaşlı grupta, orta TE’de ak ve derin gri madde, uzun TE’de ise gri maddede erişkinlere göre daha yüksek Cho/Cr oranları gözlenmiş olup tanımlanan TE zamanları ve anatomik bölgelerin analizi yaşlı gruptan daha az sayıda sağlıklı olgu ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 28).

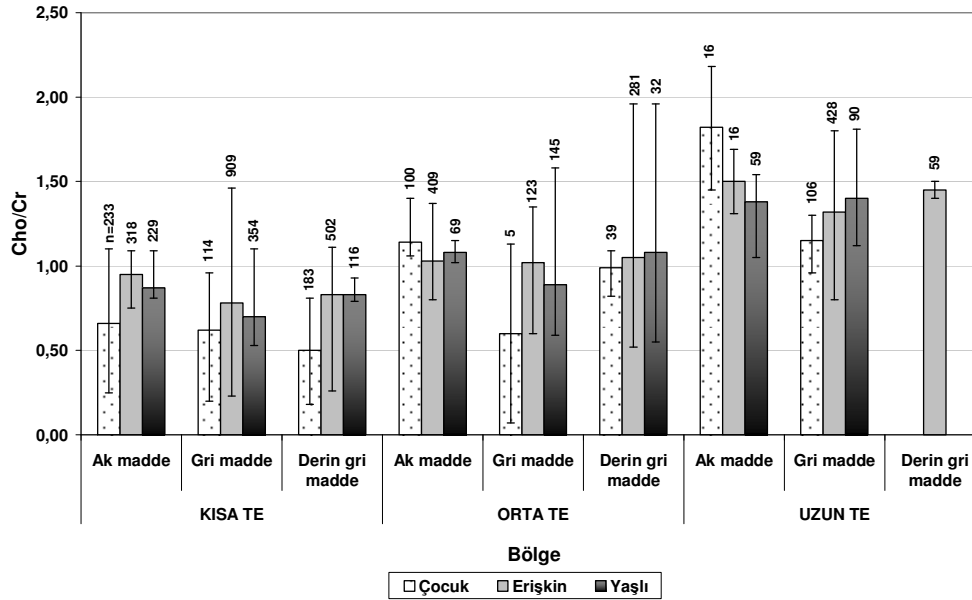
Literatürdeki ak, gri ve derin gri madde mI/Cr oranlarının kısa TE’de analizinde, en yüksek oranlar erişkinlerde gri maddede, çocuklarda ak maddede, yaşlı grupta ise derin gri maddede bulunmaktadır. Yaşlı grupta mI/Cr oranları, ak ve gri maddede erişkin ve çocukluk yaş grubuna göre daha düşük, derin gri maddede ise daha yüksek saptanmıştır (Şekil 29).



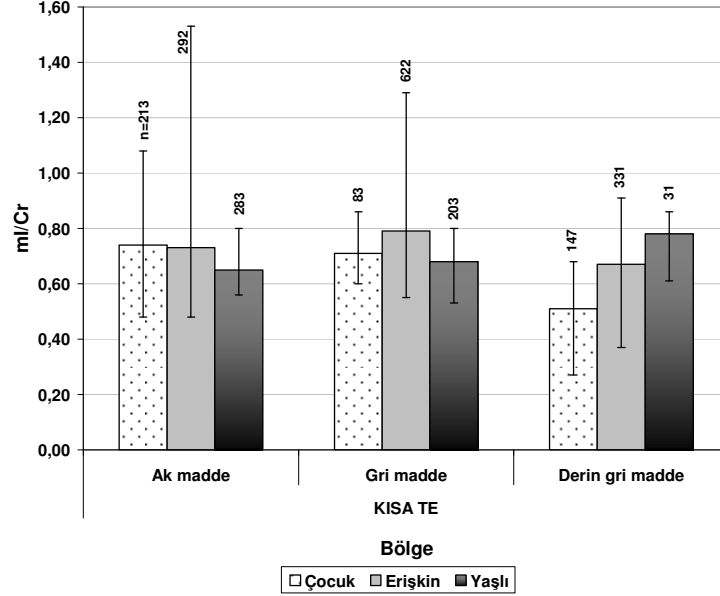
**Şekil 26:** Farklı yaş gruplarında ortalama NAA/Cr oranları ve ağırlıklı ortalamalarının, farklı TE ve anatomik bölgelerde dağılımı (n:olgu sayısı).



**Şekil 27:** Farklı yaş gruplarında ortalama NAA/Cho oranları ve ağırlıklı ortalamalarının, farklı TE ve anatomik bölgelerde dağılımı (n:olgu sayısı).



**Şekil 28:** Farklı yaş gruplarında ortalama Cho/Cr oranları ve ağırlıklı ortalamalarının, farklı TE ve anatomik bölgelerde dağılımı (n:olgu sayısı).



**Şekil 29:** Farklı yaş gruplarında ortalama mI/Cr oranları ve ağırlıklı ortalamalarının, farklı TE ve anatomik bölgelerde dağılımı (n:olgu sayısı).

#### **Metabolit oranlarının sağ ve sol yarıkürelerde analizi:**

Tümü sağ elini kullanan sağlıklı olgularda, erişkin yaş grubunda, bazal gangliyon, talamus, hipokampus ve temporal gri madde, çocukluk yaş grubunda ise bazal gangliyon ve frontal ak madde NAA/Cr ve Cho/Cr oranları, sağ ve sol yarıkürelerde karşılaştırılmıştır. NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında incelenen hiçbir anatomik bölge için sağ ya da sol yarıküre baskınlığı saptanmamıştır. Sağ ve sol yarıküreden hesaplanan metabolit oran ağırlıklı ortalamalarının, incelenen yaş grubu, anatomik bölge ve TE'ye göre dağılımları tablo biçiminde sunulmuştur (Tablo VII).

**Tablo VII:** Sağ ve sol yarıküreden hesaplanan metabolit oran ağırlıklı ortalamaları (M), metabolit oran ortalama ve standart sapma değişkenlikleri (R,r), ve incelenen sağlıklı olgu sayılarının (n), yaş grubu, anatomik bölge ve TE zamanına göre dağılımları.

| Yaş                | TE                       | Bölge               |                    | NAA/Cre            |                    | Cho/Cre            |                    |
|--------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                    |                          |                     |                    | Sağ                | Sol                | Sağ                | Sol                |
| Erişkin yaş grubu  | Kısa                     | Bazal gangliya (BG) | n                  | 68                 | 112                | 68                 | 112                |
|                    |                          |                     | M                  | <b>1,29</b>        | <b>1,29</b>        | <b>0,76</b>        | <b>0,79</b>        |
|                    |                          |                     | R                  | <b>1,26 - 1,32</b> | <b>1,13 - 1,56</b> | <b>0,70 - 0,78</b> | <b>0,71 - 0,84</b> |
|                    |                          |                     | r                  | 0,14 - 0,19        | 0,12 - 0,26        | 0,07 - 0,10        | 0,10 - 0,14        |
|                    |                          | Talamus (T)         | n                  | 55                 | 121                | 55                 | 121                |
|                    |                          |                     | M                  | <b>1,32</b>        | <b>1,33</b>        | <b>0,87</b>        | <b>0,88</b>        |
|                    | R                        |                     | <b>1,21 - 1,41</b> | <b>1,23 - 1,60</b> | <b>0,79 - 0,92</b> | <b>0,79 - 1,11</b> |                    |
|                    | r                        |                     | 0,09 - 0,13        | 0,09 - 0,26        | 0,10 - 0,16        | 0,09 - 0,26        |                    |
|                    | Orta                     | Hipokampus (HK)     | n                  | 24                 | 28                 | 24                 | 23                 |
|                    |                          |                     | M                  | <b>1,36</b>        | <b>1,35</b>        | <b>0,80</b>        | <b>0,75</b>        |
|                    |                          |                     | R                  | <b>1,17 - 1,58</b> | <b>1,14 - 1,70</b> | <b>0,66 - 0,92</b> | <b>0,59 - 1,10</b> |
|                    |                          |                     | r                  | 0,13 - 0,76        | 0,14 - 0,23        | 0,17 - 0,51        | 0,06 - 0,26        |
| Hipokampus (HK)    |                          | n                   | 78                 | 78                 | -                  | -                  |                    |
|                    |                          | M                   | <b>1,44</b>        | <b>1,42</b>        | -                  | -                  |                    |
| Uzun               | Hipokampus (HK)          | n                   | 36                 | 31                 | 36                 | 31                 |                    |
|                    |                          | M                   | <b>2,05</b>        | <b>1,94</b>        | <b>1,50</b>        | <b>1,56</b>        |                    |
|                    |                          | R                   | <b>2,00 - 2,10</b> | <b>1,90 - 2,00</b> | <b>1,40 - 1,60</b> | <b>1,40 - 1,80</b> |                    |
|                    |                          | r                   | 0,30 - 0,50        | 0,30 - 0,40        | 0,20 - 0,40        | 0,40 - 0,40        |                    |
|                    | Temporal gri madde (TGM) | n                   | 36                 | 37                 | 36                 | 37                 |                    |
|                    |                          | M                   | <b>2,55</b>        | <b>2,59</b>        | <b>1,15</b>        | <b>1,20</b>        |                    |
| Çocukluk yaş grubu | Kısa                     | Bazal gangliya (BG) | n                  | 31                 | 47                 | 18                 | 47                 |
|                    |                          |                     | M                  | <b>1,55</b>        | <b>1,55</b>        | <b>0,70</b>        | <b>0,80</b>        |
|                    |                          |                     | R                  | <b>1,05 - 2,28</b> | <b>1,32 - 2,40</b> | <b>0,60 - 0,79</b> | <b>0,80 - 0,81</b> |
|                    |                          |                     | r                  | 0,11 - 0,24        | 0,12 - 0,19        | 0,05 - 0,07        | 0,07 - 0,10        |
|                    | Frontal ak madde (FAM)   | n                   | 74                 | 28                 | -                  | -                  |                    |
|                    |                          | M                   | <b>1,60</b>        | <b>1,70</b>        | -                  | -                  |                    |
|                    |                          | R                   | <b>1,50 - 1,81</b> | <b>1,70 - 1,71</b> | -                  | -                  |                    |
|                    |                          | r                   | 0,15 - 0,31        | 0,20 - 0,24        | -                  | -                  |                    |

### Metabolit oranlarının cinsiyetler arasında analizi:

Erişkin yaş grubunda, kısa TE’de bazal gangliyon, talamus, frontal ak madde, frontal gri madde ve hipokampus NAA/Cr ve Cho/Cr oranları, cinsiyetler arasında karşılaştırılmıştır. NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında analize katılan hiçbir bölge için farklılık saptanmamıştır (Tablo VIII).

**Tablo VIII:** Erişkin yaş grubunda erkek ve kadın NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarının, incelenen anatomik bölgelere göre dağılımları (n: sağlıklı olgu sayısı, M: metabolit oran ağırlıklı ortalamaları, R,r: ortalama metabolit oranlarının ve bunların standart sapmalarının değişkenliği).

| Yaş               | TE   | Bölge                   |   | NAA/Cre     |             | Cho/Cre     |             |
|-------------------|------|-------------------------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                   |      |                         |   | Erkek       | Kadın       | Erkek       | Kadın       |
| Erişkin yaş grubu | Kısa | Bazal gangliya (BG)     | n | 36          | 26          | 36          | 26          |
|                   |      |                         | M | 1,18        | 1,18        | 0,79        | 0,75        |
|                   |      |                         | R | 1,13 - 1,26 | 1,16 - 1,21 | 0,77 - 0,80 | 0,70 - 0,77 |
|                   |      |                         | r | 0,12 - 0,16 | 0,18 - 0,18 | 0,08 - 0,13 | 0,12 - 0,14 |
|                   |      | Talamus (T)             | n | 32          | 36          | 32          | 36          |
|                   |      |                         | M | 1,40        | 1,37        | 0,86        | 0,79        |
|                   |      |                         | R | 1,40 - 1,41 | 1,35 - 1,40 | 0,84 - 0,88 | 0,75 - 0,81 |
|                   |      |                         | r | 0,13 - 0,18 | 0,13 - 0,14 | 0,12 - 0,12 | 0,12 - 0,16 |
|                   |      | Frontal ak madde (FAM)  | n | 37          | 42          | 37          | 42          |
|                   |      |                         | M | 1,70        | 1,71        | 0,96        | 0,96        |
|                   |      |                         | R | 1,67 - 1,79 | 1,63 - 1,89 | 0,86 - 1,00 | 0,96 - 0,97 |
|                   |      |                         | r | 0,11 - 0,42 | 0,11 - 0,26 | 0,09 - 0,10 | 0,12 - 0,16 |
|                   |      | Frontal gri madde (FGM) | n | 43          | 54          | 43          | 54          |
|                   |      |                         | M | 1,52        | 1,47        | 0,85        | 0,79        |
|                   |      |                         | r | 1,33 - 1,97 | 1,32 - 1,58 | 0,83 - 0,94 | 0,77 - 0,81 |
|                   |      |                         | r | 0,12 - 0,29 | 0,07 - 0,25 | 0,09 - 0,19 | 0,05 - 0,26 |
|                   |      | Hipokampus (HK)         | n | 20          | 17          | 20          | 17          |
|                   |      |                         | M | 1,37        | 1,23        | 0,79        | 0,87        |
|                   |      |                         | R | 1,17 - 1,70 | 1,14 - 1,24 | 0,59 - 0,93 | 0,86 - 0,88 |
|                   |      |                         | r | 0,23 - 0,76 | 0,13 - 0,14 | 0,06 - 0,51 | 0,15 - 0,17 |

## V. TARTIŞMA ve SONUÇ:

MRS’de mutlak ya da göreceli hesaplamaların doğruluğu ve kesinliği, aygıt ve olgu özellikleri (alıcının doğruluğu, sarmal özellikleri gibi), atım sekansının yapısı, su baskılama ve uzaysal çözümleme gibi sekans elemanlarının etkinliği, ve spektrumdan sinyal gücü elde edilirken kullanılan yöntemin özellikleri gibi birçok deneysel etkene bağlıdır (35, 79). Aygıt, yazılım, metodolojik etkenler ve çalışılan dokunun özellikleri (gevşeme süreleri ve J-çiftleşme gibi) arasında karmaşık bir etkileşim vardır. Bu etkileşim, herbiri farklı edinme ve ölçüm yöntemini ilgilendiren ve herbiri farklı MRS aygıt ve yazılımıyla değişken oranda ortaya çıkan bir dizi hata olasılığına neden olur. Klinik spektroskopide, bu yanlışların farkedilmesi ve ortadan kaldırılması güç olduğundan, farklı merkezlerde farklı yöntemler kullanılarak elde edilen sonuçlar arasında belirgin tutarsızlıklar vardır (80).

Bu tutarsızlıklar göz önünde bulundurulduğunda, serebral hastalıkların araştırıldığı bir çalışmada bulguların, hangi doğru sonuçlar ile karşılaştırılacağı tartışmalıdır. Bu nedenle, proton MRS çalışmalarında sağlıklı olgulardan elde edilen veriler aygıt, inceleme özellikleri, incelenen bölge ve olgu değişkenlerine göre sınıflandırılarak standartlaştırılmalıdır.

Çalışmamızda, 204 araştırmada incelenmiş toplam 3567 sağlıklı olgunun beyin metabolit düzeyleri ve bunların değişkenlikleri tablolar biçiminde sunulmuştur . Değerlendirmeye katılan çalışmalarda kontrol grubunda incelenen sağlıklı olguların bireysel sonuçları elde olunamadığından, bulgular istatistiksel inceleme yapılmaksızın tanımlayıcı biçimde ortaya koyulmuştur.

Olgu yaşı, incelenen anatomik bölge ve farklı TE’lerin, metabolit düzeylerindeki değişkenliklere etkileri sunulmuştur. Analiz sonucunda elde edilen bazı bulgular, bu bölümde literatürden örnek çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.



### A. Metabolit Düzeylerinde Yaşa Bağlı Farklılıklar

Serebral metabolit derişimlerinde hızlı değişiklikler yaşamın erken dönemlerinde gerçekleşir. Ana değişiklikler ilk yaşta olmakla birlikte yaş ilerledikçe yavaşlar. Yeni doğanda mI yükseltisi baskınken daha büyük infantlarda en büyük yükseltiyi Cho oluşturur. NAA ve Cr neonatal dönemde erişkinlere göre daha düşük derişimde izlenir. Hayatın ilk birkaç haftasında NAA ve Cr düzeyleri artarken, Cho ve mI düzeyleri ise azalır. Beyin olgunlaşmasını tamamladıkça NAA/Cho ve NAA/Cr oranları artar, Cho/Cr oranı azalır (85, 120, 158). Bu değişiklikler nöronal olgunlaşmayı ve ilk yaşlarda akson, dendrit ve sinapslardaki artışı yansıtır. Uygulamada, iki yaşın üzerindeki çocuklarda yetişkine benzer metabolit dağılımı izlenir. Gri ve ak maddede benzer spektrumlar elde edilirken, NAA ak maddede daha yüksek, Cho ve Cr gri maddede daha yüksektir. Literatürde 2-16 yaş arasında NAA'nın görel derişimindeki yükselmeyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır (16, 113, 151, 152).

Çalışmamızda, çocukluk yaş grubunda NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamaları hem ak hem de gri madde alanlarında erişkinlere göre düşük bulunmuştur. Çocukluk yaş grubunda kısa ve uzun TE'de frontal ak maddede, orta ve uzun TE'de ise periventriküler ak maddede erişkinlere göre daha düşük NAA/Cho oran ağırlıklı ortalamaları saptanmıştır. Kısa ve orta TE'li çalışmalarda bazal gangliyonda da çocuklarda daha düşük NAA/Cho oranları saptanmıştır. Bu bulgular, literatürde yaşa bağlı beyin metabolit oran değişikliklerinin araştırıldığı çalışma bulguları ile uyumludur.

Erişkin yaş dönemi boyunca NAA/Cr ve Cho/Cr oranları, sırasıyla küçük fakat anlamlı olmayan artış ve azalma gösterirken, NAA/Cho oranları ise artış gösterir (13). Kadota ve ark., 4-88 yaş arası 90 sağlıklı normal olgunun incelendiği çok vokselli MRS çalışmasında, ak maddede NAA/Cho oranlarının ilk dekatta hızlı yükselme gösterdiğini ve maksimum

değerlere ikinci dekatta ya da üçüncü dekatin erken dönemlerinde ulaşıldığını göstermiştir (77).

Yaşamın daha sonraki dönemindeki spektral değişiklikler tartışma konusudur. Bazı çalışmacılar yaşlılarda NAA'nın azaldığı görüşünü ortaya sürerken (33, 90), diğerleri NAA'nın sabit kaldığını bildirmiştir (26, 135). Bir çalışmada NAA kaybı yalnız atrofi olan hastalarda gösterilmiştir (158). Yaşlanma ile birlikte Cr düzeyleri artarken, Cho düzeyleri ise artar ya da değişmez (26, 114, 135). Braun ve arkadaşlarının çalışmasında, yaş ile NAA/Cr ve Cho/Cr oranları arasındaki ilişkiden yola çıkılarak Cr'nin yaşamın geç dönemindeki artışı gösterilmiştir (13). Charles ve ark., yaşlı olgularda kortikal ve subkortikal gri maddede daha düşük NAA, Cho ve Cr derişimleri elde etmiştir (27). Kadota ve ark., ak madde NAA/Cho oranlarında geç üçüncü dekattan başlayan ve ileri yaşlara kadar devam eden, sabit bir düşüş saptamıştır (77).

Bu çalışmada da yukarıdaki bulgular ile uyumlu olarak; yaşlı grupta incelenen tüm anatomik bölgelerde erişkinlerden daha düşük NAA/Cr oran ağırlıklı ortalamaları saptanmıştır. Ayrıca kısa TE'li çalışmalarda bu düşüklüğün gri madde alanlarında daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir. Yaşlı grupta, NAA/Cho oran ağırlıklı ortalamaları da benzer biçimde, gri madde alanlarında daha belirgin olmak üzere erişkin yaş grubundan daha düşük bulunmuştur. Farklı TE'li çalışmalar arasında uyumsuzluklar olsa da çoğu anatomik bölgede yaşlı grupta daha yüksek Cho/Cr oranları saptanmıştır.

Yaşlanma, kortikal nöronların sayısında, serebral ve kortikal gri madde hacimlerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (34, 111) Yaşlanmaya bağlı en belirgin gerileme prefrontal gri madde hacimlerinde gösterilmiştir (123). Serebral kan akımı, glikoz metabolizması ve oksijen tüketiminde de yaşlanmaya bağlı azalmalar bildirilmiştir (139). Yaşlılarda beyinde artmış Cho ve Cr düzeylerinin olasılıkla gliyozisi yansıttığı düşünülmüştür. Bu farklılıklar değişik bilgi

toplama ve inceleme yöntemlerine bağı olabileceği gibi yaşlanan beynin fizyolojik varyasyonları da olabilir (158).

### **B. Metabolit Düzeylerinde Anatomik Bölgeye Bağlı Farklılıklar**

Serebral ak ve gri maddede metabolit derişimleri karşılaştırıldığında, mutlak NAA derişimleri her iki bölgede yakın düzeylerde bulunurken, Cr derişimi gri maddede, Cho derişimi ise ak maddede biraz daha yüksektir (12).

Çalışmamızda, erişkin yaş grubunda, incelenen tüm metabolitlerin (NAA, Cr, Cho, mI) mutlak derişim ağırlıklı ortalamaları gri maddede daha yüksek saptanmıştır. Serebral ak ve gri madde arasındaki en büyük farklılık Cr derişimindedir ve Cr gri maddede daha yüksek derişimde saptanmıştır. Erişkinde mutlak derişim ağırlıklı ortalamalarından hesaplanan NAA/Cr ve NAA/Cho oranları ak maddede daha yüksek bulunurken, Cho/Cr ve mI/Cr oranları ise ak ve gri maddede birbirine yakın düzeylerde saptanmıştır.

Özellikle genç erişkinlerde olmak üzere beyin spektrumunda anatomik varyasyonlara yönelik çalışmalar yapılmıştır. Kullanılan tekniğe göre değişmekle birlikte, supraventriküler ak maddede Cho, gri maddeye göre genellikle daha fazla bulunur. Ayrıca ponsta diğer serebral alanlara göre daha fazla Cho saptanmıştır. Cho ve Cr düzeyleri talamus ve serebellumda, serebral ak maddeye göre daha yüksek bulunmuştur. Hipokampus ve serebellumda NAA düzeyleri daha düşük olarak rapor edilmektedir (12).

Bu çalışmada erişkin yaş grubunda, periventriküler ak maddede, paryetal ve oksipital gri maddeye göre daha yüksek Cho derişimleri saptanmıştır. Beyin sapında diğer anatomik bölgelere göre daha yüksek NAA ve Cho derişimleri izlenmiştir. Talamus ve serebellumda, serebral ak madde alanlarına göre daha yüksek Cho ve Cr derişimleri saptanmıştır. Ayrıca

frontal ak madde, serebellar yarıküre ve bazal gangliyonda NAA derişimleri, diğer serebral alanlar ve beyin sapına göre düşük bulunmuştur.

Geurtz ve ark., 1.5 T'de, 21-45 yaş arası 15 sağlıklı normal insanda, korteks, hipokampus ve talamus arasında Glu dışındaki tüm metabolitler için küçük, anlamlı farklar saptamıştır. Talamusta Cr derişimi korteks ve hipokampustan daha yüksek, kortekste NAA derişimi hipokampustan daha yüksek, talamustan daha düşük bulunmuştur. Talamus ve hipokampusta Cho derişimleri kortekse göre daha yüksek saptanmış, bunun nedeni olarak da talamus ve hipokampusun yüksek myelin içeriği öne sürülmüştür (54).

Yukarıdaki çalışma ile uyumlu olarak; bu çalışmada da erişkin yaş grubunda hipokampusta, dorsolateral prefrontal korteks dışındaki diğer gri madde alanlarına göre daha yüksek Cho derişimleri saptanmıştır. Ancak yukarıdaki çalışma bulgularının tersine; erişkin yaş grubunda, talamus Cr derişimleri, gri madde alanlarına göre daha düşük saptanmıştır.

Nagae-Poetscher ve arkadaşlarının farklı bölgeleri kapsayan proton MRS çalışmasında, dorsolateral prefrontal korteks, singulat girus ve anterior insular kortekste yüksek NAA derişimleri saptanırken, talamus ve hipokampusta NAA'nın daha düşük derişimlerde bulunduğu gösterilmiştir. En yüksek Cho derişimi hipokampusta, en düşük ise birincil ve ikincil görme kortekslerinde saptanmıştır. Cr derişiminin singulat girusta en yüksek, talamusta ise en düşük derişimde bulunduğu bildirilmektedir. Ayrıca metabolit derişimleri ve oranları için cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (106).

Çalışmamızda da, erişkin yaş grubunda dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste, talamus ve hipokampusa göre daha yüksek NAA derişimleri, hipokampusta da oksipital gri maddeye göre daha yüksek Cho derişimleri saptanmıştır. Yukarıdaki çalışma ile uyumlu olarak; erişkin yaş grubunda en yüksek Cr derişimi, anterior singulat kortekste bulunmuştur.

Tong ve arkadaşlarının sağlıklı normal insanlarda, frontal, paryetal, oksipital loblar, pons ve serebellumdan metabolit mutlak değerlerini ölçtüğü çalışmada, NAA ve Cr derişimlerinin oksipital gri madde ve bazal çekirdeklerde, Cho derişimlerinin ise pons ve bazal çekirdeklerde göreceli olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (154).

Komoroski ve arkadaşlarının 1.5 T'de, 19-67 yaşları arasında 37 erkek, 53 kadın üzerinde gerçekleştirdiği, bazal gangliyon, frontal lob, temporal lob, talamus ve hipokampusu kapsayan proton MRS çalışmasında, bazal gangliyon ve hipokampustan ölçülen NAA/Cr oranlarının, frontal lob, temporal lob ve talamustan ölçülenlere göre anlamlı biçimde düşük olduğu saptanmıştır. Bazal gangliyondan ölçülen Cho/Cr oranlarının, kendi aralarında anlamlı fark bulunmayan diğer bölgelere göre düşük olduğu gösterilmiştir. Bazal gangliyon ve talamusta ml/Cr oranları, korteks ve hipokampusa göre daha düşük bulunmuştur (83).

Bu çalışmada erişkin yaş grubunda, kısa TE'de bazal gangliyonda, serebral ak madde alanlarına göre daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır. Orta TE'li çalışmaların analizinde, bazal gangliya ve hipokampusta, serebral ak ve gri madde alanlarından daha düşük NAA/Cr oranları bulunmuştur. Ayrıca uzun TE'de hipokampusta, serebral ak maddeye göre daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır.

### **C. Metabolit Düzeylerinde Anatomik Asimetri ve Cinsiyet Farklılıkları**

Sağlıklı beyinde yapısal, işlevsel ve anatomik asimetri ler ya da cinsiyet farklılıkları hem postmortem hem de in vivo görüntüleme yöntemleri ile ortaya koyulmuştur (159). Yüksek çözünürlüklü proton MRS görüntüleme, beyin yarıküreleri arasındaki metabolit düzey farklılıklarının saptanmasına olanak tanıyan duyarlı ve hasarlandırıcı olmayan bir araçtır (106). İki yarıküre karşılaştırıldığında, metabolit düzeyleri arasında bazı yayınlarda fark

saptanmazken (83, 138), bazı yayınlarda ise küçük ancak anlamlı farklar gösterilmiştir (75, 77).

Komoroski ve ark., her iki yarıküre arasında talamus ve hipokampus için asimetri saptamazken, Nagae-Poetscher ve ark., sol yarıkürede ortalama talamik NAA derişimi ve NAA/Cho oranını, sağa göre sırasıyla %21.9 ve %20 oranlarında yüksek bulmuştur. Aynı çalışmada sağ yarıkürede Wernicke alanında ortalama NAA derişiminin %13 oranında yüksek olduğu gösterilmiştir. İki yarıküre arasında Cho, Cr derişimleri, Cho/Cr ve NAA/Cr oranları için anlamlı farklılık saptanmamıştır (83, 106).

Çalışmamızda, incelenen yaş grupları ve anatomik bölgelerde, metabolit oranlarında anatomik asimetri saptanmamıştır.

Cinsiyetin proton MRS metabolit düzeyleri üzerine etkisi de araştırılmıştır. Ancak bu çalışmaların bazıları geniş VOI kullanırken (77, 162), yalnızca az bir kısmı da mutlak metabolit derişimlerini değerlendirmiştir (64, 118). Morfometrik MRG çalışmalarında cinsiyetin önemli olduğu gösterilmiş olsa da sağlıklı bireylerde cinsiyetin proton MRS metabolit derişimleri üzerine etkisini araştıran az sayıdaki çalışmanın sonuçları tartışmalıdır (1, 38, 61).

Charles ve arkadaşlarının ak ve gri maddeyi, Komoroski ve arkadaşlarının bazal çekirdekler, frontal lob, temporal lob, talamus ve hipokampusu inceleyen çalışmalarında, proton MRS metabolit oranlarında cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (27, 83).

Pouwels ve Frahm'ın 18-39 yaş arası erişkinlerde, farklı beyin bölgelerini kapsayan proton MRS çalışmasında, metabolit derişimlerinde kadın paryetal ak maddesinde mI düzeylerinde, erkeğe göre %31'lik yükseklik dışında cinsiyet farklılığı saptanmamıştır (118).

Bu çalışmada, incelenen yaş grupları ve anatomik bölgelerde, metabolit oranlarında cinsiyet farklılıkları saptanmamıştır.

Grachev ve Apkarian, cinsiyet ve yaşa bağlı değişikliklerin bölge duyarlı olduğunu ve esas olarak duyuşal-motor korteks ve orbitofrontal kortekste görüldüğünü bildirmiştir. Kadın duyuşal-motor korteksinde NAA düzeyleri %20 oranında yüksek, dorsolateral prefrontal korteksinde ise laktat düzeyleri %27 oranında düşük saptanmıştır (57).

Wilkinson ve ark., 23-56 yaşları arasındaki erişkinlerde, paryetooksipital ak maddede 8 cm<sup>3</sup>'lük vokselden yapılan ölçümlerde kadınlarda NAA/Cho, erkeklerde ise Cho/Cr oranlarının diğeri cinsiyete göre daha yüksek olduğunu, NAA/Cho oranlarında ise cinsiyetler arasında farklılık olmadığını saptamıştır. Aynı çalışmada ayrıca, erkeklerde her iki yarıküre arasındaki metabolit oranlarında da anlamlı farklılık saptanmamıştır (162).

Kadota ve ark., çok-vokselli çalışmalarında, gelişim ve yaşlanma sırasında metabolit düzeylerinde anlamlı cinsiyet farklılıkları bulmuştur. Gelişim sırasında NAA/Cho oranlarının erkeklerde daha lateralize, kadınlarda ise daha simetrik olduğu ve üçüncü dekattan başlayarak gri ve ak maddede NAA/Cho oranlarındaki azalmanın erkeklerde daha fazla ve daha lateralize olduğu bulunmuştur (77).

İnsan beynindeki nörotransmitterlerin özel görev ve etkilerinde, cinsiyet ve yaş bağımlı farklılıklar yeterince anlaşılmamıştır. Cinsiyet hormonlarının, büyüme faktörleri, nörotransmitterler, nöropeptidler, sinirsel-etkin steroidler ve sinirsel ikincil habercilerle etkileşerek ya da bunları düzenleyerek nöron farklılaşması, büyüme ve sinaps oluşumunu etkiledikleri sayılı verilerle gösterilmiştir. Büyüme hormonu, testosteron ve dehidroepiandrosteron gibi endokrin etkenler yaşlanmayla birlikte azalmaktadır. Sonuç olarak, bölgesel metabolit derişimlerinin cinsiyet ve yaş grupları arasında değışimi, nöron olgunlaşması ile ilişkilendirilebilir (57). Paus ve ark., morfometrik MRG çalışmalarında yaşları 4-17 arasında değışen çocuk ve genç erişkinlerde kortikospinal ve frontotemporal yolların yapısal olgunlaşmasını göstermişlerdir (112). Gur ve ark., sağlıklı genç erişkinler

üzerindeki yapısal MRG çalışmalarında, kadınların daha yüksek oranda gri madde, erkeklerin ise daha yüksek oranda ak madde ve beyin omurilik sıvısına sahip olduğunu ve hem ak hem de gri madde hacimlerinin cinsiyet grupları arasında bilişsel beceriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (62). Gelecekteki çalışmalar, beyin kimyasındaki cinsiyet, yaş ve bölgesel farklılıkların yaşayan insan beynindeki bilişsel gelişimle ilgili olup olmadığını araştırmayı amaçlamaktadır.

#### **D. TR, TE ve Metabolit Gevşeme Sürelerine (T1,T2) Bağlı Farklılıklar**

Proton MRS sekanslarında  $TR=\infty$  ve  $TE=0$  seçeneği olmadığından hesaplanan alanın doygunluk ve gevşeme etkilerine karşı, farklı sekanslar için ayrı denklemler kullanılarak düzeltilmesi gereklidir. Birçok klinik çalışmada T1 ve T2 etkilerine karşı düzeltme yapılmaz çünkü ya zaman içinde tipik spektral değişiklikler çalışılır ya da bir grup sağlıklı kontrolden elde edilen sonuçlarla hasta grubunun sonuçları karşılaştırılır. Bu nedenle T1 ve T2 gevşeme sürelerine göre sabit bir düzeltme uygulaması sonuçları değiştirmez. Ancak metabolit düzeyleri hastalık sürecinde ya da zamanla düzelirse, değişikliğin metabolit T1 ve T2 gevşeme sürelerindeki değişikliklere bağlı olduğu ya da metabolit düzeylerindeki gerçek değişiklikler olduğu hakkında yorum yapılamaz (44).

Çalışmamızda; TE uzadıkça, NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında yükselme saptanmıştır. Kısa TE'li çalışmalarda yüksek NAA/Cho oranları elde edilirken, orta TE'li çalışmalarda düşük, uzun TE'lilerde ise bu ikisinin arasında oranlar izlenmiştir.

Bulgular değerlendirildiğinde; metabolit mutlak derişimlerinden hesaplanan oranların, farklı TE gruplarında elde edilen metabolit oranlarından sayısal olarak farklı olduğu görülmüştür. Ancak grafikler üzerinden yapılan karşılaştırmalarda elde edilen bulgular arasında uyum olduğu görülmektedir. Örnek olarak; metabolit mutlak derişimlerinden



hesaplanan erişkin NAA/Cr oranları incelendiğinde, kısa ve orta TE'li çalışma sonuçları ile uyumlu olarak en düşük oranlar bazal gangliyon, serebellum ve hipokampusta, en yüksek oranlar ise beyin sapı ve serebral ak madde alanlarında bulunmaktadır (Şekil 7,16,17). Benzer biçimde erişkinlerde metabolit mutlak derişimlerinden hesaplanan NAA/Cho oranları incelendiğinde, orta ve uzun TE'li çalışmalardan elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak en düşük oranlar, beyin sapı, hipokampus ve serebellar yarıkürede, en yüksek oranlar ise paryeto-okspital gri madde ve serebral ak madde alanlarında saptanmaktadır (Şekil 11, 20, 21). Hem mutlak derişimlerden hesaplanan, hem de literatürdeki kısa ve orta TE'li çalışmalardan elde edilen Cho/Cr oranları incelendiğinde erişkinlerde en yüksek oranlar beyin sapında, en düşük oranlar ise paryeto-okspital gri maddede bulunmaktadır (Şekil 10, 22, 23).

### **E. MRS'de Ölçüm Duyarlılığı ve Çoğaltılabilirlik**

Literatürde sağlıklı olgularda metabolit derişim ve oranlarının ölçümünde ortaya çıkan sayısal farklılıklar, ölçüm duyarlılığını belirleyen etkenler ve düşük çoğaltılabilirliğe de bağlı olabilir. Bilimsel yöntemin ana ilkelerinden biri olan çoğaltılabilirlik, MRS'de aynı düzenek ve olgu kullanılarak, farklı zamanlarda aynı kesin sonuçların yeniden elde edilebilmesi olarak tanımlanır. Spektrumun niteliği, çoğaltılabilirliği etkileyen en önemli etmendir (54).

MRS'de çoğaltılabilirliğin tartışıldığı çalışmalar genellikle NAA, Cr, Cho ve az oranda mI üzerine odaklanmıştır. Çoğaltılabilirlik, NAA ve Cr gibi yüksek derişimli ve tek yükseltiyeye sahip metabolitler için daha yüksekken, Glu ve Gln gibi üstüste binen çoklu yükseltilere sahip metabolitler için daha düşüktür (6, 163).

MRS'de ölçüm duyarlılığı ve çoğaltılabilirlik için bölgesel farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Kortikal gri madde hata tahminlerinin, hipokampus ve talamusa göre daha küçük olduğu gösterilmiştir. Bu farklılık, talamus ve hipokampusun daha geniş spektral çizgi

genişliğine sahip olmasıyla açıklanmıştır. Bunun nedeni olarak da hemoglobine bağlı olmayan demir derişimlerdeki farklılıklar, hücre mimarisi, su içeriği ve kafa tabanına komşu alanlardaki suseptibilite etkileri öne sürölmektedir (54).

Proton MRS görüntüleme, bazı anatomik bölgelerde suseptibilite artefaktları nedeniyle spektrumun niteliği azalabilir. Singulat girus bu bölgelere bir örnek olup, sıklıkla frontal sinüsün yakın komşuluğu nedeniyle spektrumun niteliği azalmaktadır (106).

Bu çalışmada erişkin yaş grubunda, metabolit ortalama mutlak derişimleri için en geniş farklılıklar, frontal ak madde, dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus ve beyin sapında izlenmiştir. Erişkin yaş grubu metabolit oranlarında en geniş farklılıklar, frontal gri madde, oksipital gri madde, hipokampus ve anterior singulat kortekste saptanmıştır. Bu anatomik bölgelerde metabolit düzeylerindeki büyük değişkenlikler, bu alanlardan yeterli nitelikte spektrum elde edilememesine bağlanabilir.

Literatürde metabolit derişimleri, yükselti altı alanları ya da metabolit oranları kullanılarak saptanan değişkenlik katsayıları; gri maddede %8-21 (161), %4-8 (127), %2.5-6 (142), hipokampusta %15-23 (163), %14-20 (99), %15-32 (72) ve %11-44 (43) arasında değişmektedir.

Bazı araştırmacılar, olguya yeniden pozisyon verilmesinin, aygıt farklılıklarının ve olgular arasındaki fizyolojik değişkenlerin de MRS'de düşük çoğaltılabilirliğe neden olabileceğini göstermişlerdir (15, 97, 163).

## VI: ÖZET

**AMAÇ:** Literatürdeki proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmalarında, sağlıklı olgularda saptanan normal serebral metabolit düzey ve oranlarının ve sonuçlardaki değişkenliklerin tanımlayıcı biçimde sunulması, incelemeye ve olguya ait özelliklerin ve incelenen anatomik bölgelerin bu değişkenliğe etkilerinin araştırılması ve ileride gerçekleştirilecek çalışmalara yol gösterici olabilecek geniş kontrol grubu verileri oluşturulması.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** National Library of Medicine's Medline'da (PubMed), 1996 - Ağustos 2006 tarihleri arasında yayınlanan in vivo beyin proton MRS çalışmaları bilgisayar desteğiyle tarandı. Kontrol grubunun olgu sayısı ve yaş bilgisinin, proton MRS inceleme elemanlarının belirtildiği, N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr), miyoinozitol (mI) mutlak derişimlerinin ya da oranlarının (NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr, mI/Cr) belirli bir anatomik bölgede araştırıldığı, toplam 3567 sağlıklı olgunun incelendiği 204 çalışma analize katıldı. Metabolit mutlak derişimleri ve metabolit oranlarına ait ağırlıklı ortalamalar hesaplandı. Bunlar, olguların yaş ve cinsiyeti, kullanılan yankı süresi (TE) ve incelenen anatomik bölgeye göre gruplandırılarak incelendi.

**BULGULAR:** Literatürde, beyin proton MRS metabolitlerinin mutlak ya da göreceli ölçümlerinden elde edilen sonuçlar geniş değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliklerin bir kısmı aygıt ve olguya ait özellikler, bir kısmı da proton MRS inceleme elemanlarının ve incelenen anatomik bölgenin özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

**SONUÇ:** Proton MRS çalışmalarında sağlıklı olgulardan elde edilen sonuçlar aygıt, olgu, inceleme elemanları ve incelenen anatomik bölge farklılıklarına göre sınıflandırılarak standartlaştırılmalıdır.

## **VI: SUMMARY**

**PURPOSE:** To present, in a descriptive way, normal concentrations and ratios of cerebral metabolites which were determined from healthy subjects in proton magnetic resonance spectroscopic studies in literature. To define the effect of examination parameters, subject properties and anatomic region characteristics on the results and to provide control group data for future studies.

**MATERIALS AND METHODS:** A computer assisted literature search of the National Library of Medicine's Medline (PubMed) system was conducted to find proton MRS studies of in vivo human brain, restricting dates for publications between 1996-August 2006. 204 studies studying 3567 healthy subjects, which documented the number and age of the control subjects, examination parameters and absolute concentrations of N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), myo-inositol (mI) or metabolite ratios (NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr, mI/Cr), were included in the analysis. Weighted averages of absolute metabolite concentrations and of metabolite ratios were calculated. These were analyzed after grouping for age and sex of the subjects, echo time (TE) and for the anatomic region studied.

**RESULTS:** Results revealed from qualitative and quantitative studies of cerebral proton MRS metabolites differ in a wide range in literature. Some of these differences depend on the properties of devices and subjects, parameters of proton MRS examination and anatomic region characteristics.

**CONCLUSION:** Results revealed from proton MRS studies in healthy subjects should be standardized by classifying for device and subject properties, examination parameters and anatomic region characteristics.

## VIII. KISALTMALAR

Bulgular bölümündeki açıklayıcı şekillerde anatomik bölgeler için kullanılan kısaltmalar aşağıda sıralanmıştır:

|      |   |                                 |
|------|---|---------------------------------|
| ASK  | : | Anterior singulat korteks       |
| BG   | : | Bazal gangliyon                 |
| BS   | : | Beyin sapı                      |
| DLPK | : | Dorsolateral prefrontal korteks |
| DMK  | : | Duyusal-motor korteks           |
| FAM  | : | Frontal ak madde                |
| FGM  | : | Frontal gri madde               |
| HK   | : | Hipokampus                      |
| İK   | : | İnsular korteks                 |
| KÇ   | : | Kaudat çekirdek                 |
| KK   | : | Korpus kallozum                 |
| LÇ   | : | Lentiform çekirdek              |
| OAM  | : | Oksipital ak madde              |
| OGM  | : | Oksipital gri madde             |
| PAM  | : | Paryetal ak madde               |
| PGM  | : | Paryetal gri madde              |
| POAM | : | Paryeto-oksipital ak madde      |
| POGM | : | Paryeto-oksipital gri madde     |
| PTGM | : | Paryeto-temporal gri madde      |
| PVAM | : | Periventriküler ak madde        |
| SBL  | : | Serebellar yarıküre             |

T : Talamus  
TGM : Temporal gri madde  
V : Serebellar vermis

**IX. EK:****META ANALİZDE KULLANILAN KAYNAKLAR**

1. Abe K, Terakawa H, Takanashi M, Watanabe Y, Tanaka H, Fujita N, Hirabuki N, Yanagihara T: Proton magnetic resonance spectroscopy of patients with parkinsonism. *Brain Res Bull* 52:589-95, 2000
2. Ackl N, Ising M, Schreiber YA, Atiya M, Sonntag A, Auer DP: Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 384:23-8, 2005
3. Alkan A, Sarac K, Kutlu R, Yakinci C, Sigirci A, Aslan M, Ozcan H, Yologlu S: Proton MR spectroscopy features of normal appearing white matter in neurofibromatosis type 1. *Magn Reson Imaging* 21:1049-53, 2003
4. Ando K, Takei N, Matsumoto H, Iyo M, Isoda H, Mori N: Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res* 57:273-9, 2002
5. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud PM, Mallet JJ, Sappey-Marini D: Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:119-27, 2001
6. Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F: Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 47:305-13, 2000
7. Auer DP, Schirmer T, Heidenreich JO, Herzog J, Putz B, Dichgans M: Altered white and gray matter metabolism in CADASIL: a proton MR spectroscopy and 1H-MRSI study. *Neurology* 56:635-42, 2001

8. Auer DP, Wilke M, Grabner A, Heidenreich JO, Bronisch T, Wetter TC: Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by 1H-MRS and tissue segmentation. *Schizophr Res* 52:87-99, 2001
9. Bathen TF, Sjobakk TE, Skranes J, Brubakk AM, Vik T, Martinussen M, Myhr GE, Gribbestad IS, Axelson D: Cerebral metabolite differences in adolescents with low birth weight: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Pediatr Radiol* 36:802-9, 2006
10. Baysal T, Ozisik HI, Karlidag R, Sarac K, Baysal O, Dusak A, Hazneci E, Ozcan C: Proton MRS in Behçet's disease with and without neurological findings. *Neuroradiology* 45:860-4, 2003
11. Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, Berman KF, Weinberger DR. Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:26-33, 2000
12. Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J, et al: Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 53:906-13, 2003
13. Bhatara VS, Tripathi RP, Sankar R, Gupta A, Khushu S: Frontal lobe proton magnetic-resonance spectroscopy in Graves' disease: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 23:605-12, 1998
14. Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, Stringaris A, Lassmann H, Frahm J, Bruck W: Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:1619-27, 1999



15. Blasi G, Bertolino A, Brudaglio F, Sciota D, Altamura M, Antonucci N, et al: Hippocampal neurochemical pathology in patients at first episode of affective psychosis: a proton MRS imaging study. *Psychiatry Res* 131:95-105, 2004
16. Block W, Bayer TA, Tepest R, Traber F, Rietschel M, Muller DJ, Schulze TG, Honer WG, Maier W, Schild HH, Falkai P: Decreased frontal lobe ratio of N-acetyl aspartate to choline in familial schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 289 :147-51, 2000
17. Bonavita S, Schiffmann R, Moore DF, Frei K, Choi B, Patronas MD N, Virta A, Boespflug-Tanguy O, Tedeschi G: Evidence for neuroaxonal injury in patients with proteolipid protein gene mutations. *Neurology* 56:785-8, 2001
18. Bradley WG, Bowen BC, Pattany PM, Rotta F: <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 169:84-6, 1999
19. Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti M, Harenski K, Wells KF, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC: <sup>1</sup>H MRS brain measures and acute lorazepam administration in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology* 26:546-51, 2002
20. Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al: <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy investigation of the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 86:61-7, 2005
21. Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC: <sup>1</sup>H Magnetic resonance spectroscopy study of dorsolateral prefrontal cortex in unipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 138:131-9, 2005
22. Braun KP, Gooskens RH, Vandertop WP, Tulleken CA, van der Grond J: <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy in human hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging* 17:291-9, 2003

23. Brex PA, Gomez-Anson B, Parker GJ, Molyneux PD, Miszkiel KA, Barker GJ, MacManus DG, Davie CA, Plant GT, Miller DH: Proton MR spectroscopy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 166:16-22, 1999
24. Brooks WM, Hodde-Vargas J, Vargas LA, Yeo RA, Ford CC, Hendren RL: Frontal lobe of children with schizophrenia spectrum disorders: a proton magnetic resonance spectroscopic study. *Biol Psychiatry* 43:263-9, 1998
25. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Jung RE, Petropoulos H, Hart BL, Blanchard J, Keith SJ, Brooks WM: Effects of chronic haloperidol and clozapine treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatry Res* 107:135-49, 2001
26. Bustillo JR, Rowland LM, Lauriello J, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM: High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:130-3, 2002
27. Caetano SC, Fonseca M, Olvera RL, Nicoletti M, Hatch JP, Stanley JA, Hunter K, Lafer B, Pliszka SR, Soares JC: Proton spectroscopy study of the left dorsolateral prefrontal cortex in pediatric depressed patients. *Neurosci Lett* 384:321-6, 2005
28. Capizzano AA, Vermathen P, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Soher BJ, Schuff NW, Weiner MW: Multisection proton MR spectroscopy for mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1359-68, 2002
29. Carbonnell L, Hasbroucq T, Grapperon J, Vidal F: Response selection and motor areas: a behavioural and electrophysiological study. *Clin Neurophysiol* 115:2164-74, 2004
30. Castellino G, Govoni M, Padovan M, Colamussi P, Borrelli M, Trotta F: Proton magnetic resonance spectroscopy may predict future brain lesions in SLE patients: a functional multi-imaging approach and follow up. *Ann Rheum Dis* 64:1022-7, 2005

31. Catani M, Mecocci P, Tarducci R, Howard R, Pelliccioli GP, Mariani E, Metastasio A, Benedetti C, Senin U, Cherubini A: Proton magnetic resonance spectroscopy reveals similar white matter biochemical changes in patients with chronic hypertension and early Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 50:1707-10, 2002
32. Catani M, Piccirilli M, Cherubini A, Tarducci R, Sciarma T, Gobbi G, Pelliccioli G, Petrillo SM, Senin U, Mecocci P: Axonal injury within language network in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 53:242-7, 2003
33. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM: Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 4:357-65, 2002
34. Cecil KM, DelBello MP, Sellars MC, Strakowski SM: Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adol Psychopharmacol* 13:545-55, 2003
35. Chang KD, Adleman N, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T: Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 53:1059-65, 2003
36. Chang KH, Kim HD, Park SW, Song IC, Yu IK, Han MH, Lee SK, Chung CK, Park YH: Usefulness of single voxel proton MR spectroscopy in the evaluation of hippocampal sclerosis. *Korean J Radiol* 1:25-32, 2000
37. Chang L, Ernst T, Grob CS, Poland RE: Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users. *J Magn Reson Imaging* 10:521-6, 1999
38. Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, Walot I, Singer E: Cerebral metabolite abnormalities correlate with clinical severity of HIV-1 cognitive motor complex. *Neurology* 52:100-8, 1999

39. Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, Witt M, Speck O, Walot I, Miller EN: Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia. *Neurology* 53:782-9, 1999
40. Chang L, Ernst T, Strickland T, Mehringer CM: Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. *Am J Psychiatry* 156:716-22, 1999
41. Chang L, Ernst T, Witt MD, Ames N, Gaiefsky M, Miller E: Relationships among brain metabolites, cognitive function, and viral loads in antiretroviral-naive HIV patients. *Neuroimage* 17:1638-48, 2002
42. Choi CG, Frahm J: Localized proton MRS of the human hippocampus: metabolite concentrations and relaxation times. *Magn Reson Med* 41:204-7, 1999
43. Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, Johnson CL, Duncan JS, Gadian DG: Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 51:61-6, 1998
44. Cordery RJ, Macmanus D, Godbolt A, Rossor MN, Waldman AD: Short TE quantitative proton magnetic resonance spectroscopy in variant creutzfeldt-jakob disease. *Eur Radiol* 16:1692-8, 2006
45. Costa MO, Lacerda MT, Garcia Otaduy MC, Cerri GG, Da Costa Leite C: Proton magnetic resonance spectroscopy: normal findings in the cerebellar hemisphere in childhood. *Pediatr Radiol* 32:787-92, 2002
46. Cwik VA, Hanstock CC, Allen PS, Martin WR: Estimation of brainstem neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis with in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 50:72-7, 1998

47. Daumann J, Fischermann T, Pilatus U, Thron A, Moeller-Hartmann W, Gouzoulis-Mayfrank E: Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neurosci Lett* 362:113-6, 2004
48. Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, McCracken J: Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 24:359-69, 2001
49. Davanzo P, Yue K, Thomas MA, Belin T, Mintz J, Venkatraman TN, Santoro E, Barnett S, McCracken J: Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 160:1442-52, 2003
50. Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller D: 1H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:736-42, 1997
51. De Bellis MD, Keshavan MS, Spencer S, Hall J: N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry* 157:1175-7, 2000
52. Dechent P, Pouwels PJ, Frahm J: Neither short-term nor long-term administration of oral choline alters metabolite concentrations in human brain. *Biol Psychiatry* 46:406-11, 1999
53. Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Fein G, Weiner MW: Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 43:483-8, 1998
54. Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R, Schuff N: Increased thalamic N-acetyl aspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 106:35-45, 2001

55. Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwell R, Soher B: Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 160:873-82, 2003
56. Delamillieure P, Constans J, Fernandez J, Brazo P, Dollfus S: Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of the thalamus in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 15:489-91, 2000
57. DeBello MP, Cecil KM, Adler CM, Daniels JP, Strakowski SM: Neurochemical effects of olanzapine in first-hospitalization manic adolescents: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology* 31:1264-73, 2006
58. Dichgans M, Herzog J, Freilinger T, Wilke M, Auer DP: 1H-MRS alterations in the cerebellum of patients with familial hemiplegic migraine type 1. *Neurology* 64:608-13, 2005
59. Dixon RM, Bradley KM, Budge MM, Styles P, Smith AD: Longitudinal quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Brain* 125:2332-41, 2002
60. Duc CO, Trabesinger AH, Weber OM, Meier D, Walder M, Wieser HG, Boesiger P: Quantitative 1H MRS in the evaluation of mesial temporal lobe epilepsy in vivo. *Magn Reson Imaging* 16:969-79, 1998
61. Elberling TV, Danielsen ER, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Waldemar G, Thomsen C: Reduced myo-inositol and total choline measured with cerebral MRS in acute thyrotoxic Graves' disease. *Neurology* 60:142-5, 2003
62. Ellis CM, Simmons A, Andrews C, Dawson JM, Williams SC, Leigh PN: A proton magnetic resonance spectroscopic study in ALS: correlation with clinical findings. *Neurology* 51:1104-9, 1998
63. Ernst T, Chang L, Leonido-Yee M, Speck O: Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A 1H MRS study. *Neurology* 54:1344-9, 2000

64. Ernst T, Itti E, Itti L, Chang L: Changes in cerebral metabolism are detected prior to perfusion changes in early HIV-CMC: A coregistered (1)H MRS and SPECT study. *J Magn Reson Imaging* 12:859-65, 2000
65. Fatemi A, Barker PB, Ulug AM, Nagae-Poetscher LM, Beauchamp NJ, Moser AB, Raymond GV, Moser HW, Naidu S: MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 60:1301-7, 2003
66. Fayed N, Modrego PJ: Comparative study of cerebral white matter in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder by means of magnetic resonance spectroscopy. *Acad Radiol* 12:566-9, 2005
67. Fayed N, Morales H, Modrego PJ, Munoz-Mingarro J: White matter proton MR spectroscopy in children with isolated developmental delay: does it mean delayed myelination? *Acad Radiol* 13:229-35, 2006
68. Federico F, Lucivero V, Simone IL, Defazio G, De Salvia R, Mezzapesa DM, Petruzzellis M, Tortorella C, Livrea P: Proton MR spectroscopy in idiopathic spasmodic torticollis. *Neuroradiology* 43:532-6, 2001
69. Fernando KT, McLean MA, Chard DT, MacManus DG, Dalton CM, Miszkiel KA, Gordon RM, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH: Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 127:1361-9, 2004
70. Foong J, Rozewicz L, Davie CA, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA: Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:45-50, 1999
71. Freeman T, Kimbrell T, Booe L, Myers M, Cardwell D, Lindquist DM, Hart J, Komoroski RA: Evidence of resilience: neuroimaging in former prisoners of war. *Psychiatry Res* 146:59-64, 2006

72. Friedman SD, Brooks WM, Jung RE, Chiulli SJ, Sloan JH, Montoya BT, Hart BL, Yeo RA: Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury. *Neurology* 52:1384-91, 1999
73. Fukui S, Matsuno M, Inubushi T, Nosaka S: N-Acetylaspartate concentrations in the thalami of neuropathic pain patients and healthy comparison subjects measured with (1)H-MRS. *Magn Reson Imaging* 24:75-9, 2006
74. Geurts JJ, Barkhof F, Castelijns JA, Uitdehaag BM, Polman CH, Pouwels PJ: Quantitative 1H-MRS of healthy human cortex, hippocampus, and thalamus: metabolite concentrations, quantification precision, and reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 20:366-71, 2004
75. Godbolt AK, Waldman AD, MacManus DG, Schott JM, Frost C, Cipolotti L, Fox NC, Rossor MN: MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease. *Neurology* 66:718-22, 2006
76. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV: Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 89:7-18, 2000
77. Grachev ID, Apkarian AV: Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 76:582-93, 2001
78. Gruber S, Frey R, Mlynarik V, Stadlbauer A, Heiden A, Kasper S, Kemp GJ, Moser E: Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol*. 38:403-8, 2003
79. Hamakawa H, Kato T, Murashita J, Kato N: Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:53-8, 1998



80. Hamakawa H, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N: Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 29:639-44, 1999
81. Hammen T, Stadlbauer A, Tomandl B, Ganslandt O, Pauli E, Huk W, Neundorfer B, Stefan H: Short TE single-voxel <sup>1</sup>H-MR spectroscopy of hippocampal structures in healthy adults at 1.5 Tesla--how reproducible are the results? *NMR Biomed* 18:195-201, 2005
82. Haselhorst R, Dursteler-MacFarland KM, Scheffler K, Ladewig D, Muller-Spahn F, Stohler R, Seelig J, Seifritz E: Frontocortical N-acetylaspartate reduction associated with long-term i.v. heroin use. *Neurology* 58:305-7, 2002
83. Helms G, Frahm J: Magnetization transfer attenuation of creatine resonances in localized proton MRS of human brain in vivo. *NMR Biomed* 12:490-4, 1999
84. Herminghaus S, Frolich L, Gorriz C, Pilatus U, Dierks T, Wittsack HJ, Lanfermann H, Maurer K, Zanella FE: Brain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 123:183-90, 2003
85. Heun R, Schlegel S, Graf-Morgenstern M, Tintera J, Gawehn J, Stoeter P: Proton magnetic resonance spectroscopy in dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 12:349-58, 1997
86. Holopainen IE, Valtonen ME, Komu ME, Sonninen PH, Manner TE, Lundbom NM, Sillanpaa ML: Proton spectroscopy in children with epilepsy and febrile convulsions. *Pediatr Neurol* 19:93-9, 1998
87. Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Morris RG, Clough C, Brooks DJ, Turjanski N: Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with

- Parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:20-6, 1999
88. Huang W, Alexander GE, Chang L, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI, Schapiro MB: Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: a (1)H MRS study. *Neurology* 57:626-32, 2001
89. Huang W, Alexander GE, Daly EM, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI, Schapiro MB: High brain myo-inositol levels in the prodementia phase of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: a 1H MRS study. *Am J Psychiatry* 156:1879-86, 1999
90. Iranzo A, Santamaria J, Pujol J, Moreno A, Deus J, Tolosa E: Brainstem proton magnetic resonance spectroscopy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 25:867-70, 2002
91. Jarvik JG, Lenkinski RE, Saykin AJ, Jaans A, Frank I: Proton spectroscopy in asymptomatic HIV-infected adults: initial results in a prospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13:247-53, 1996
92. Jessen F, Block W, Traber F, Keller E, Flacke S, Papassotiropoulos A, Lamerichs R, Heun R, Schild HH: Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology* 55:684-8, 2000
93. Jessen F, Scherk H, Traber F, Theyson S, Berning J, Tepest R, Falkai P, Schild HH, Maier W, Wagner M, Block W: Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 87:81-8, 2006
94. Jin Z, Zang YF, Zeng YW, Zhang L, Wang YF: Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 315:45-8, 2001

95. Jung RE, Brooks WM, Yeo RA, Chiulli SJ, Weers DC, Sibbitt WL Jr: Biochemical markers of intelligence: a proton MR spectroscopy study of normal human brain. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 266:1375-9, 1999
96. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A <sup>1</sup>H MRS study. *Neurology*, 55:210-7, 2000
97. Kapeller P, Ropele S, Enzinger C, Lahousen T, Strasser-Fuchs S, Schmidt R, Fazekas F: Discrimination of white matter lesions and multiple sclerosis plaques by short echo quantitative <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol* 252:1229-34, 2005
98. Kato T, Hamakawa H, Shioiri T, Murashita J, Takahashi Y, Takahashi S, Inubushi T: Choline-containing compounds detected by proton magnetic resonance spectroscopy in the basal ganglia in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 21:248-54, 1996
99. Kegeles LS, Shungu DC, Anjilvel S, Chan S, Ellis SP, Xanthopoulos E, Malaspina D, Gorman JM, Mann JJ, Laruelle M, Kaufmann CA: Hippocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. *Psychiatry Res* 98:163-75, 2000
100. Keller MA, Venkatraman TN, Thomas A, Deveikis A, LoPresti C, Hayes J, Berman N, Walot I, Padilla S, Johnston-Jones J, Ernst T, Chang L: Altered neurometabolite development in HIV-infected children: correlation with neuropsychological tests. *Neurology* 62:1810-7, 2004
101. Khat A, Bard C, Lacroix A, Rousseau J, Boulanger Y: Brain metabolic alterations in Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed* 12:357-63, 1999

102. Khiat A, Bard C, Lacroix A, Boulanger Y: Recovery of the brain choline level in treated Cushing's patients as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res* 862:301-7, 2000
103. Khiat A, Yared Z, Bard C, Lacroix A, Boulanger Y: Long-term brain metabolic alterations in exogenous Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res* 911:134-40, 2001
104. Kizu O, Yamada K, Ito H, Nishimura T: Posterior cingulate metabolic changes in frontotemporal lobar degeneration detected by magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 46:277-81, 2004
105. Komoroski RA, Heimberg C, Cardwell D, Karson CN: Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain. *Magn Reson Imaging* 17:427-33, 1999
106. Kusumakar V, MacMaster FP, Gates L, Sparkes SJ, Khan SC: Left medial temporal cytosolic choline in early onset depression. *Can J Psychiatry* 46:959-64, 2001
107. Laakso MP, Hiltunen Y, Kononen M, Kivipelto M, Koivisto A, Hallikainen M, Soininen H: Decreased brain creatine levels in elderly apolipoprotein E epsilon 4 carriers. *J Neural Transm* 110:267-75, 2003
108. Leary SM, Davie CA, Parker GJ, Stevenson VL, Wang L, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ: <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 246:1023-6, 1999
109. Lee CW, Lee JH, Kim JJ, Park SW, Hong MK, Kim ST, Lim TH, Park SJ: Cerebral metabolic abnormalities in congestive heart failure detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 33:1196-202, 1999

110. Lee SK, Kim DW, Kim KK, Chung CK, Song IC, Chang KH: Effect of seizure on hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy: an MRS study. *Neuroradiology* 47:916-23, 2005
111. Lim MK, Suh CH, Kim HJ, Kim ST, Lee JS, Kang MH, Kim JH, Lee JH: Fire-related post-traumatic stress disorder: brain <sup>1</sup>H-MR spectroscopic findings. *Korean J Radiol* 4:79-84, 2003
112. Lim SM, Choi HY, Suh JS, Lee JH, Lim KH, Suh DC, Lee HK, Lim TH, Ra YS: Localized <sup>1</sup>H-MR spectroscopy in moyamoya disease before and after revascularization surgery. *Korean J Radiol.* 4:71-8, 2003
113. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, Magnifico F, Cortelli P, Montagna P, Barbiroli B: Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 66:1264-6, 2006
114. Lucato LT, Otaduy MC, Barbosa ER, Machado AA, McKinney A, Bacheschi LA, Scaff M, Cerri GG, Leite CC: Proton MR spectroscopy in Wilson disease: analysis of 36 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:1066-71, 2005
115. Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, Bernardini S, Bianchi MC, Tosetti M, Bonuccelli U: Proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) of motor cortex and basal ganglia in de novo Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* 22:69-70, 2001
116. Lundberg S, Weis J, Eeg-Olofsson O, Raininko R: Hippocampal region asymmetry assessed by <sup>1</sup>H-MRS in rolandic epilepsy. *Epilepsia* 44:205-10, 2003
117. Mader I, Karitzky J, Klose U, Seeger U, Sperfeld A, Naegele T, Schick F, Ludolph A, Grodd W: Proton MRS in Kennedy disease: absolute metabolite and macromolecular concentrations. *J Magn Reson Imaging* 16:160-7, 2002

118. Mahmutyazicioglu K, Konuk N, Ozdemir H, Atasoy N, Atik L, Gundogdu S: Evaluation of the hippocampus and the anterior cingulate gyrus by proton MR spectroscopy in patients with post-traumatic stress disorder. *Diagn Interv Radiol* 11:125-9, 2005
119. Maneru C, Junque C, Bargallo N, Olondo M, Botet F, Tallada M, Guardia J, Mercader JM: (1)H-MR spectroscopy is sensitive to subtle effects of perinatal asphyxia. *Neurology* 57:1115-8, 2001
120. Mascalchi M, Brugnoli R, Guerrini L, Belli G, Nistri M, Politi LS, Gavazzi C, Lolli F, Argenti G, Villari N: Single-voxel long TE 1H-MR spectroscopy of the normal brainstem and cerebellum. *J Magn Reson Imaging* 16:532-7, 2002
121. Mascalchi M, Michelucci R, Cosottini M, Tessa C, Lolli F, Riguzzi P, Lehesjoki AE, Tosetti M, Villari N, Tassinari CA: Brainstem involvement in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): An MRI and (1)H MRS study. *Neurology* 58:1686-9, 2002
122. Massana G, Gasto C, Junque C, Mercader JM, Gomez B, Massana J, Torres X, Salamero M: Reduced levels of creatine in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage* 16:836-42, 2002
123. Mendes-Ribeiro JA, Soares R, Simoes-Ribeiro F, Guimaraes ML: Reduction in temporal N-acetylaspartate and creatine (or choline) ratio in temporal lobe epilepsy: does this 1H-magnetic resonance spectroscopy finding mean poor seizure control? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:518-22, 1998
124. Metastasio A, Rinaldi P, Tarducci R, Mariani E, Feliziani FT, Cherubini A, Pelliccioli GP, Gobbi G, Senin U, Mecocci P: Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging* 27:926-32, 2006

125. Meyerhoff DJ, Bloomer C, Cardenas V, Norman D, Weiner MW, Fein G: Elevated subcortical choline metabolites in cognitively and clinically asymptomatic HIV+ patients. *Neurology* 52:995-1003, 1999
126. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfliederer B: Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 33:1277-84, 2003
127. Miyaoka T, Yasukawa R, Mizuno S, Sukegawa T, Inagaki T, Horiguchi J, Seno H, Oda K, Kitagaki H: Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of hippocampus, basal ganglia, and vermis of cerebellum in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Psychiatr Res* 39:29-34, 2005
128. Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F: Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 44:1402-5, 2003
129. Munakata M, Haginoya K, Soga T, Yokoyama H, Noguchi R, Nagasaka T, Murata T, Higano S, Takahashi S, Inuma K: Metabolic properties of band heterotopia differ from those of other cortical dysplasias: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Epilepsia* 44:366-71, 2003
130. Nagae-Poetscher LM, Bonekamp D, Barker PB, Brant LJ, Kaufmann WE, Horska A: Asymmetry and gender effect in functionally lateralized cortical regions: a proton MRS imaging study. *J Magn Reson Imaging* 19:27-33, 2004
131. Nordahl TE, Salo R, Possin K, Gibson DR, Flynn N, Leamon M, Galloway GP, Pfefferbaum A, Spielman DM, Adalsteinsson E, Sullivan EV: Low N-acetyl-aspartate and high choline in the anterior cingulum of recently abstinent methamphetamine-dependent subjects: a preliminary proton MRS study. *Psychiatry Res* 116:43-52, 2002

132. Obata T, Someya Y, Suhara T, Ota Y, Hirakawa K, Ikehira H, Tanada S, Okubo Y: Neural damage due to temporal lobe epilepsy: dual-nuclei (proton and phosphorus) magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Clin Neurosci* 58:48-53, 2004
133. Ohara K, Isoda H, Suzuki Y, Takehara Y, Ochiai M, Takeda H, et al: Proton magnetic resonance spectroscopy of the lenticular nuclei in bipolar I affective disorder. *Psychiatry Res* 84:55-60, 1998
134. Ohara K, Isoda H, Suzuki Y, Takehara Y, Ochiai M, Takeda H, Hattori K, Igarashi Y, Ohara K: Proton magnetic resonance spectroscopy of lenticular nuclei in simple schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 24:507-19, 2000
135. Ohrmann P, Kersting A, Suslow T, Lalee-Mentzel J, Donges US, Fiebich M, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B: Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition. *Neuroreport* 15:549-53, 2004
136. Omori M, Murata T, Kimura H, Koshimoto Y, Kado H, Ishimori Y, Ito H, Wada Y: Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 98:155-62, 2000
137. O'Neill J, Schuff N, Marks WJ Jr, Feiwell R, Aminoff MJ, Weiner MW: Quantitative <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy and MRI of Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:917-27, 2002
138. O'Neill J, Levitt J, Caplan R, Asarnow R, McCracken JT, Toga AW, Alger JR: <sup>1</sup>H MRSI evidence of metabolic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Neuroimage* 21:1781-9, 2004
139. Oz G, Tkac I, Charnas LR, Choi IY, Bjoraker KJ, Shapiro EG, Gruetter R: Assessment of adrenoleukodystrophy lesions by high field MRS in non-sedated pediatric patients. *Neurology* 64:434-41, 2005



140. Parnetti L, Tarducci R, Presciutti O, Lowenthal DT, Pippi M, Palumbo B, Gobbi G, Pelliccioli GP, Senin U: Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev* 97:9-14, 1997
141. Phan KL, Fitzgerald DA, Cortese BM, Seraji-Bozorgzad N, Tancer ME, Moore GJ: Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport* 16:183-6, 2005
142. Pizzini F, Fatemi AS, Barker PB, Nagrae-Poetscher LM, Horska A, Zimmerman AW, Moser HW, Bibat G, Naidu S: Proton MR spectroscopic imaging in Pelizaeus-Merzbacher disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1683-9, 2003
143. Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B, Wilken B, Wick M, Hanefeld F, Frahm J: Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. *Pediatr Res* 46:474-85, 1999
144. Puri BK, Counsell SJ, Zaman R, Main J, Collins AG, Hajnal JV, Davey NJ: Relative increase in choline in the occipital cortex in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 106:224-6, 2002
145. Puri BK, Smith HC, Cox IJ, Sargentoni J, Savic G, Maskill DW, Frankel HL, Ellaway PH, Davey NJ: The human motor cortex after incomplete spinal cord injury: an investigation using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:748-54, 1998
146. Rasgon NL, Thomas MA, Guze BH, Fairbanks LA, Yue K, Curran JG, Rapkin AJ: Menstrual cycle-related brain metabolite changes using 1H magnetic resonance spectroscopy in premenopausal women: a pilot study. *Psychiatry Res* 106:47-57, 2001

147. Ricci R, Barbarella G, Musi P, Boldrini P, Trevisan C, Basaglia N: Localised proton MR spectroscopy of brain metabolism changes in vegetative patients. *Neuroradiology* 39:313-9, 1997
148. Robertson DM, van Amelsvoort T, Daly E, Simmons A, Whitehead M, Morris RG, Murphy KC, Murphy DG. Effects of estrogen replacement therapy on human brain aging: an in vivo <sup>1</sup>H MRS study. *Neurology* 57:2114-7, 2001
149. Roser W, Bubl R, Buergin D, Seelig J, Radue EW, Rost B: Metabolic changes in the brain of patients with anorexia and bulimia nervosa as detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Int J Eat Disord* 26:119-36, 1999
150. Ross AJ, Sachdev PS, Wen W, Valenzuela MJ, Brodaty H: <sup>1</sup>H MRS in stroke patients with and without cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 26:873-82, 2005
151. Ross AJ, Sachdev PS, Wen W, Valenzuela MJ, Brodaty H: Cognitive correlates of <sup>1</sup>H MRS measures in the healthy elderly brain. *Brain Res Bull* 66:9-16, 2005
152. Rovira A, Grive E, Pedraza S, Rovira A, Alonso J: Magnetization transfer ratio values and proton MR spectroscopy of normal-appearing cerebral white matter in patients with liver cirrhosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1137-42, 2001
153. Salvan AM, Lamoureux S, Michel G, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Vion-Dury J: Localized proton magnetic resonance of the brain in children infected with human immunodeficiency virus with and without encephalopathy. *Pediatr Res* 44:755-62, 1998
154. Sanchez-Pernaute R, Garcia-Segura JM, del Barrio Alba A, Viano J, de Yebenes JG: Clinical correlation of striatal <sup>1</sup>H MRS changes in Huntington's disease. *Neurology* 53:806-12, 1999

155. Sarac K, Akinci A, Alkan A, Aslan M, Baysal T, Ozcan C: Brain metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Neuroradiology* 47:562-5, 2005
156. Sarchielli P, Pelliccioli GP, Tarducci R, Chiarini P, Presciutti O, Gobbi G, Gallai V: Magnetic resonance imaging and <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology* 43:189-97, 2001
157. Sasaki O, Hattori N, Nakahama H, Inoue N, Nakamura S, Inenaga T, Kohno S, Sawada T, Kawano Y: Positive correlations between cerebral choline and renal dysfunction in chronic renal failure. *Neuroradiology* 48:300-6, 2006
158. Savic I, Osterman Y, Helms G: MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *Neuroimage* 21:163-72, 2004"
159. Schubert F, Gallinat J, Seifert F, Rinneberg H: Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage* 21:1762-71, 2004
160. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Videen JS, Brown GG, Patterson TL, Berger F, Grant I: Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: a <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated frontal lobe injury. *Alcohol Clin Exp Res* 25:924-34, 2001
161. Seedat S, Videen JS, Kennedy CM, Stein MB: Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in women with and without intimate partner violence-related posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 139:249-58, 2005
162. Sekine Y, Minabe Y, Kawai M, Suzuki K, Iyo M, Isoda H, Sakahara H, Ashby CR Jr, Takei N, Mori N: Metabolite alterations in basal ganglia associated with methamphetamine-

related psychiatric symptoms. A proton MRS study. *Neuropsychopharmacology* 27:453-61, 2002

163. Shim TS, Lee JH, Kim SY, Lim TH, Kim SJ, Kim DS, Kim WD: Cerebral metabolic abnormalities in COPD patients detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 120:1506-13, 2001

164. Shimizu E, Hashimoto K, Ochi S, Fukami G, Fujisaki M, Koike K, Okamura N, Ohgake S, Koizumi H, Matsuzawa D, Zhang L, Watanabe H, Nakazato M, Shinoda N, Komatsu N, Morita F, Iyo M: Posterior cingulate gyrus metabolic changes in chronic schizophrenia with generalized cognitive deficits. *J Psychiatr Res* in press, Epub 2005 July 1

165. Siger-Zajdel M, Selmaj KW: Proton magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in familial and sporadic multiple sclerosis. *J Neurol.* 252:830-2, 2005

166. Sigmundsson T, Maier M, Toone BK, Williams SC, Simmons A, Greenwood K, Ron MA: Frontal lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 64:63-71,2003

167. Silverstone PH, Hanstock CC, Rotzinger S: Lithium does not alter the choline/creatine ratio in the temporal lobe of human volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatry Neurosci* 24:222-6, 1999

168. Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC: Chronic treatment with both lithium and sodium valproate may normalize phosphoinositol cycle activity in bipolar patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 17:321-7, 2002

169. Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC: Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *Int Clin Psychopharmacol* 18:73-9, 2003

170. Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, Duncan JS: Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 61:897-902, 2003
171. Simmons A, Smail M, Moore E, Williams SC: Serial precision of metabolite peak area ratios and water referenced metabolite peak areas in proton MR spectroscopy of the human brain. *Magn Reson Imaging* 16:319-30, 1998
172. Simone IL, Federico F, Tortorella C, Andreula CF, Zimatore GB, Giannini P, Angarano G, Lucivero V, Picciola P, Carrara D, Bellacosa A, Livrea P: Localised <sup>1</sup>H-MR spectroscopy for metabolic characterisation of diffuse and focal brain lesions in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:516-23, 1998
173. Simone IL, Tortorella C, Federico F, Liguori M, Lucivero V, Giannini P, Carrara D, Bellacosa A, Livrea P: Axonal damage in multiple sclerosis plaques: a combined magnetic resonance imaging and <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Sci* 182:143-50, 2001
174. Smith LM, Chang L, Yonekura ML, Gilbride K, Kuo J, Poland RE, Walot I, Ernst T: Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics* 107:227-31, 2001
175. Smith LM, Chang L, Yonekura ML, Grob C, Osborn D, Ernst T: Brain proton magnetic resonance spectroscopy in children exposed to methamphetamine in utero. *Neurology* 57:255-60, 2001
176. Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nashimoto T, Harada A, Ito Y, Tanaka R: Recanalization by mechanical embolus disruption during intra-arterial thrombolysis in the carotid territory. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:1391-402, 2004

177. Staffen W, Zauner H, Mair A, Kutzelnigg A, Kapeller P, Stangl H, Raffer E, Niederhofer H, Ladurner G: Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17:357-63, 2005
178. Steen RG, Ogg RJ: Abnormally high levels of brain N-acetylaspartate in children with sickle cell disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:463-8, 2005
179. Suhy J, Miller RG, Rule R, Schuff N, Licht J, Dronsky V, Gelinas D, Maudsley AA, Weiner MW: Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI. *Neurology* 58:773-9, 2002
180. Sun L, Jin Z, Zang YF, Zeng YW, Liu G, Li Y, Seidman LJ, Faraone SV, Wang YF: Differences between attention-deficit disorder with and without hyperactivity: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Brain Dev* 27:340-4, 2005
181. Suwanwela N, Phanuphak P, Phanthumchinda K, Suwanwela NC, Tantivatana J, Ruxrungtham K, Suttipan J, Wangsuphachart S, Hanvanich M: Magnetic resonance spectroscopy of the brain in neurologically asymptomatic HIV-infected patients. *Magn Reson Imaging* 18:859-65, 2000
182. Takanashi J, Inoue K, Tomita M, Kurihara A, Morita F, Ikehira H, Tanada S, Yoshitome E, Kohno Y: Brain N-acetylaspartate is elevated in Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 duplication. *Neurology* 58:237-41, 2002
183. Takanashi J, Kurihara A, Tomita M, Kanazawa M, Yamamoto S, Morita F, Ikehira H, Tanada S, Kohno Y: Distinctly abnormal brain metabolism in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Neurology* 59:210-4, 2002
184. Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, Suhara T, Okubo Y, Nishikawa T: Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship

between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Clin Neurosci* 60:365-72, 2006

185. Tarasow E, Wiercinska-Drapalo A, Kubas B, Dzienis W, Orzechowska-Bobkiewicz A, Prokopowicz D, Walecki J: Cerebral MR spectroscopy in neurologically asymptomatic HIV-infected patients. *Acta Radiol* 44:206-12, 2003

186. Tedeschi G, Bonavita S, Banerjee TK, Virta A, Schiffmann R: Diffuse central neuronal involvement in Fabry disease: a proton MRS imaging study. *Neurology* 52:1663-7, 1999

187. Tibbo P, Hanstock C, Valiakalayil A, Allen P: 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:1116-8, 2004

188. Tourbah A, Stievenart JL, Gout O, Fontaine B, Liblau R, Lubetzki C, Cabanis EA, Lyon-Caen O: Localized proton magnetic resonance spectroscopy in relapsing remitting versus secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 53:1091-7, 1999

189. Urrila AS, Hakkarainen A, Heikkinen S, Huhdankoski O, Kuusi T, Stenberg D, Hakkinen AM, Porkka-Heiskanen T, Lundbom N: Preliminary findings of proton magnetic resonance spectroscopy in occipital cortex during sleep deprivation. *Psychiatry Res* 147:41-6, 2006

190. van der Grond J, van Everdingen KJ, Eikelboom BC, Kenez J, Mali WP: Assessment of borderzone ischemia with a combined MR imaging-MR angiography-MR spectroscopy protocol. *J Magn Reson Imaging* 9:1-9, 1999

191. van Zandvoort MJ, van der Grond J, Kappelle LJ, de Haan EH: Cognitive deficits and changes in neurometabolites after a lacunar infarct. *J Neurol* 252:183-90, 2005

192. Varho T, Komu M, Sonninen P, Holopainen I, Nyman S, Manner T, Sillanpaa M, Aula P, Lundbom N: A new metabolite contributing to N-acetyl signal in <sup>1</sup>H MRS of the brain in Salla disease. *Neurology* 52:1668-72, 1999
193. Viau M, Marchand L, Bard C, Boulanger Y: (<sup>1</sup>H) magnetic resonance spectroscopy of autosomal ataxias. *Brain Res* 12:191-202, 2005
194. Villarreal G, Petropoulos H, Hamilton DA, Rowland LM, Horan WP, Griego JA, Moreshead M, Hart BL, Brooks WM: Proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus and occipital white matter in PTSD: preliminary results. *Can J Psychiatry* 47:666-70, 2002
195. Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, Blitchington T, Kelly L, Krishnan KR: Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 54:744-50, 2003
196. Waldman AD, Cordery RJ, Macmanus DG, Godbolt A, Collinge J, Rossor MN: Regional brain metabolite abnormalities in inherited prion disease and asymptomatic gene carriers demonstrated in vivo by quantitative proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 48:428-33, 2006
197. Whiteside SP, Port JD, Deacon BJ, Abramowitz JS: A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res* 146:137-47, 2006
198. Wilkinson ID, Miller RF, Miskiel KA, Paley MN, Hall-Craggs MA, Baldeweg T, Williams IG, Carter S, Newman SP, Kendall BE, Catalan J, Chinn RJ, Harrison MJ: Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in asymptomatic HIV infection. *AIDS* 11:289-95, 1997
199. Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA: Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 47:475-81, 2000



200. Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC, Silverstone PH: Brain choline concentrations may not be altered in euthymic bipolar disorder patients chronically treated with either lithium or sodium valproate. *Ann Gen Hospital Psychiatry* 3:13, 2004
201. Wylezinska M, Cifelli A, Jeppard P, Palace J, Alecci M, Matthews PM: Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 60:1949-54, 2003
202. Yamasue H, Fukui T, Fukuda R, Yamada H, Yamasaki S, Kuroki N, Abe O, Kasai K, Tsujii K, Iwanami A, Aoki S, Ohtomo K, Kato N, Kato T: <sup>1</sup>H-MR spectroscopy and gray matter volume of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroreport* 13:2133-7, 2002
203. Yasukawa R, Miyaoka T, Mizuno S, Inagaki T, Horiguchi J, Oda K, Kitagaki H: Proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate gyrus, insular cortex and thalamus in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Psychiatry Neurosci* 30:416-22, 2005
204. Zheng XN, Zhu XC, Ruan LX, Zhang LJ, Yuan M, Shang DS, Liu Y: MRS study on lentiform nucleus in idiopathic Parkinson's disease with unilateral symptoms. *J Zhejiang Univ Sci* 5:246-50, 2004

**X. KAYNAKLAR :**

1. Agartz I, Saaf J, Wahlund LO, Wetterberg L: Quantitative estimations of cerebrospinal fluid spaces and brain regions in healthy controls using computer-assisted tissue classification of magnetic resonance images: relation to age and sex. *Magn Reson Imaging* 10:217-26, 1992
2. Ashwal S, Holshouser B, Tong K, Serna T, Osterdock R, Gross M, Kido D: Proton spectroscopy detected myoinositol in children with traumatic brain injury. *Pediatr Res* 56:630-8, 2004
3. Auer DP, Gossel C, Schirmer T, Czisch M: Improved analysis of <sup>1</sup>H-MR spectra in the presence of mobile lipids. *Magn Reson Med* 46:615-8, 2001
4. Barker PB, Gillard JH, van Zijl PC, Soher BJ, Hanley DF, Agildere AM, Oppenheimer SM, Bryan RN: Acute stroke: evaluation with serial proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 192:723-32, 1994
5. Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, Canaran G, Rylett RJ, Neufeld RW: Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 54:959-65, 1997
6. Bartha R, Drost DJ, Menon RS, et al: Comparison of the quantification precision of human short echo time (<sup>1</sup>H) spectroscopy at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med* 44:185-192, 2000
7. Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB: Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for <sup>1</sup>H MRS studies in vivo. *Neuroreport* 7:1397-400, 1996

8. Bertolino A, Callicott JH, Nawroz S, Mattay VS, Duyn JH, Tedeschi G, Frank JA, Weinberger DR: Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 18:1-9, 1998
9. Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, Berman KF, Weinberger DR: Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:26-33, 2000
10. Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G: Proton MRS in neurological disorders. *Eur J Radiol* 30:125-31, 1999
11. Bothwell JH, Rae C, Dixon RM, Styles P, Bhakoo KK: Hypo-osmotic swelling-activated release of organic osmolytes in brain slices: implications for brain oedema in vivo. *J Neurochem* 77:1632-1640, 2001
12. Brandao LA, Domingues RC: *MR Spectroscopy of the Brain* (Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia). 2004. S:2-15
13. Braun KPJ, Gooskens RHJM, Vandertop WP, Tulleken CAF, van der Grond J: <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy in human hydrocephalus. *J Magn Reson* 17:291-299, 2003
14. Brenner RE, Munro PM, Williams SC, Bell JD, Barker GJ, Hawkins CP, Landon DN, McDonald WI: The proton NMR spectrum in acute EAE: the significance of the change in the Cho:Cr ratio. *Magn Reson Med* 29:737-45, 1993
15. Brooks WM, Friedman SD, Stidley CA: Reproducibility of <sup>1</sup>H MRS in vivo. *Magn Reson Med* 41:193-197, 1999
16. Bruhn H, Kruse B, Korenke GC, Hanefeld F, Hanicke W, Merboldt KD, Frahm J: Proton NMR spectroscopy of cerebral metabolic alterations in infantile peroxisomal disorders. *J Comput Assisted Tomogr* 16:335-344, 1992

17. Burtscher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Stahlberg F, Holtas S: Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:84-93, 2000
18. Burtscher IM, Holtas S: Proton MR spectroscopy in clinical routine. *J Magn Reson Imaging* 13:560-7, 2001
19. Castillo M, Kwock L, Green C: MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:233-9, 1995
20. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK: Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1-15, 1996
21. Castillo M, Kwock L: Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 8:733-52, 1998
22. Castillo M, Kwock L: Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Top Magn Reson Imaging* 10:104-13, 1999
23. Castillo M, Smith JK, Kwock L: Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1645-9, 2000
24. Chakraborty G, Mekala P, Yahya D, Wu G, Ledeen RW: Intra-neuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *J Neurochem* 78:736-45, 2001
25. Chang KH, Song IC, Kim SH, Han MH, Kim HD, Seong SO, Jung HW, Han MC: In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:401-405, 1998
26. Chang L, Ernst T, Poland RE, Jenden DJ: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the normal aging human brain. *Life Sci* 22:2049-2056, 1996

27. Charles HC, Lazeyras F, Krishnan KR, Boyko OB, Patterson LJ, Doraiswamy PM, McDonald WM: Proton spectroscopy of human brain: effects of age and sex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18:995-1004, 1994
28. Chen W, Hu J: Mapping brain metabolites using a double echo-filter metabolite imaging (DEFMI) technique. *J Magn Reson* 140:363-370, 1999
29. Cheng LL, Chang I-Wen, Louis DN, Gonzalez RG: Correlation of high-resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy with histopathology of intact human brain tumor specimens. *Cancer Res* 58:1825-1832, 1998
30. Chih CP, Lipton P, Roberts JEL: Do active cerebral neurons really use lactate rather than glucose? *Trends Neurosci* 24:573-578, 2001
31. Choi CG, Frahm J: Localized proton MRS of the human hippocampus: metabolite concentrations and relaxation times. *Magn Reson Med* 41:204-7, 1999
32. Christiansen P, Henriksen O, Stubgaard M, Gideon P, Larsson HBW: In vivo quantification of brain metabolites by <sup>1</sup>H MRS using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging* 11:107-18, 1993
33. Christiansen P, Toft P, Larsson HBW, Stubgaard M, Henriksen O: The concentration of N-acetyl aspartate, creatine + phosphocreatine, and choline in different parts of the brain in adulthood and senium. *Magn Reson Imaging* 11:799-806, 1993
34. Coffey CE, Lucke JF, Saxton JA, Ratcliff G, Uetas LJ, Billig B, Bryan RN: Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 55: 169-179, 1998
35. De Beer R, Bachert-Baumann P, Bovee WM, Cady E, Chambron J, Dommissie R, van Echteld CJ, Mathur-de Vre R, Williams SR: Quality assessment in in vivo NMR

- spectroscopy: VI. Multicentre quantification of MRS test signals. *Magn Reson Imaging* 13:169-76, 1995
36. De Beer R, Barbiroli B, Gobbi G, Knijn A, Kugel H, Langenberger KW, Tkac I, Topp S: Absolute metabolite quantification by in vivo NMR spectroscopy: III. Multicentre <sup>1</sup>H MRS of the human brain addressed by one and the same data-analysis protocol. *Magn Reson Imaging* 16:1107-11, 1998
37. De Graaf RA, Rothman DL: In vivo detection and quantification of scalar coupled <sup>1</sup>H NMR resonances. *Concepts Magn Reson* 13:32-76, 2001
38. De Lacoste MC, Adesanya T, Woodward DJ: Measures of gender differences in the human brain and their relationship to brain weight. *Biol Psychiatry* 28:931-942, 1990
39. De Stefano N, Matthews PM, Arnold DL: Reversible decreases in N-acetyl aspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med* 34:721-727, 1995
40. De Stefano N, Narayanan S, Matthews PM, Francis GS, Antel JP, Arnold DL: In vivo evidence for axonal dysfunction remote from focal cerebral demyelination of the type seen in multiple sclerosis. *Brain* 122:1933-9, 1999
41. Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R, Schuff N: Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 106:35-45, 2001
42. Demaerel P, Van Hecke P, Van Oostende S, Baert AL, Jaeken J, Declercq PE, Eggermont E, Plets C: Bacterial metabolism shown by magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 344:1234-5, 1994
43. Dixon RM, Bradley KM, Budge MM, et al: Longitudinal quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Brain* 125:2332-2341, 2002

44. Drost DJ, Riddle WR, Clarke GD: Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: Report of AAPM MR task group #9. *Med Phys* 29:2177-97, 2002
45. Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW: 3D phase encoding <sup>1</sup>H spectroscopic imaging of human brain. *Magn Reson Imaging* 10:315-9, 1992
46. Ende GR, Laxer KD, Knowlton RC, Matson GB, Schuff N, Fein G, Weiner MW: Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 202:809-17, 1997
47. Faria AV, Reis F, Zanardi VA, Menezes JR, Cendes F: The pattern of proton magnetic resonance spectroscopy in non-neoplastic encephalic lesions. *Arq Neuropsiquiatr* 62:429-36, 2004
48. Farina L, Bizzi A, Finocchiaro G, Pareyson D, Sghirlanzoni A, Bertagnolio B, Savoiaro M, Naidu S, Singhal BS, Wenger DA: MR imaging and proton MR spectroscopy in adult Krabbe disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1478-82, 2000
49. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW: Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *J Neurochem* 82:736-54, 2002
50. Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, Sauter R: Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. *Magn Reson Med* 11:47-63, 1989
51. Frahm J, Krueger G, Merboldt KD, Kleinschmidt A: Dynamic NMR studies of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation. *Adv Exp Med Biol* 413:195-203, 1997
52. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HH, Raman R, Sobering GS, Frank JA, Dwyer AJ, Alger JR, Di Chiro G: Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 185:675-86, 1992

53. Galanaud D, Le Fur Y, Nicoli F, Denis B, Confort-Gouny S, Ranjeva JP, Viout P, Pelletier J, Cozzone PJ: Regional metabolite levels of the normal posterior fossa studied by proton chemical shift imaging. *MAGMA* 13:127-33, 2001
54. Geurtz JJG, Barkhof F, Castelinjs JA, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Pouwels PJW: Quantitative <sup>1</sup>H MRS of healthy human cortex, hippocampus, and thalamus: Metabolite concentrations, quantitation precision, and reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 20:366-371, 2004
55. Gonen O, Arias-Mendoza F, Goelman G: 3D localized in vivo <sup>1</sup>H spectroscopy of human brain by using a hybrid of 1D-Hadamard with 2D-chemical shift imaging. *Magn Reson Med* 37:644-50, 1997
56. Govindaraju V, Young K, Maudsley AA: Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 13:129-53, 2000
57. Grachev ID, Apkarian AV: Chemical heterogeneity of the living human brain: A proton MR spectroscopy study on the effects of sex, age and brain region. *Neuroimage* 11:554-563, 2000
58. Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, Verhey L, McDermott M, Larson D, Chang S, Prados MD, Dillon WP: Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:613-24, 2001
59. Gujar SK, Maheshwari S, Bjorkman-Burtscher I, Sundgren PC: Magnetic resonance spectroscopy. *J Neuroophthalmol.* 25:217-26, 2005
60. Gupta RK, Poptani H, Kohli A, Chhabra DK, Sharma B, Gujral RB: In vivo localized proton magnetic resonance spectroscopy of intracranial tuberculomas. *Indian J Med Res* 101:19-24, 1995



61. Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, Gottlieb GL, Kohn M, Zimmerman R, Herman G, Atlas S, Grossman R, Berretta D, Erwin R, Gur RE: Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2845-2849, 1991
62. Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P, Gur RE: Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: Correlations with cognitive performance. *J Neurosci* 19:4065-4072, 1999
63. Hajek M: Quantitative NMR spectroscopy. Comments on methodology of in vivo MR spectroscopy in medicine. *Quart Magn Reson Biol Med* 2:165-193, 1995
64. Hamakawa H, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N: Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 29:639-644, 1999
65. Harada M, Uno M, Hong F, Hisaoka S, Nishitani H, Matsuda T: Diffusion-weighted in vivo localized proton MR spectroscopy of human cerebral ischemia and tumor. *NMR Biomed* 15:69-74, 2002
66. Harting I, Hartmann M, Jost G, Sommer C, Ahmadi R, Heiland S, Sartor K: Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localised proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* 342:163-6, 2003
67. Haussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, Ernst T, Bayer S, Langer M, Gerok W, Hennig J: Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 107:1475-80, 1994
68. Helms G: Analysis of 1.5 Tesla proton MR spectra of human brain using LCModel and an imported basis set. *Magn Reson Imaging* 17:1211-1218, 1999

69. Helms G: A precise and user-independent quantification technique for regional comparison of single volume proton MR spectroscopy of the human brain. *NMR Biomed* 13:398-406, 2000
70. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, Wilkins P, Opstad KS, Doyle VL, McLean MA, Bell BA, Griffiths JR: Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 49:223-32, 2003
71. Howe FA, Opstad KS: <sup>1</sup>H MR spectroscopy of brain tumors and masses. *NMR Biomed* 16:123-131, 2003
72. Hsu YY, Chen MC, Lim KE, et al: Reproducibility of hippocampal single-voxel proton MR spectroscopy and chemical shift imaging. *AJR Am J Roentgenol* 176:529-536, 2001
73. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K: Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 11:1784-91, 2001
74. İncesu L: Proton MR-spektroskopi ve kranyal patolojilerde klinik uygulamalar. *Tanıs ve Girişimsel Radyoloji* 4:305-311, 1998
75. Jayasundar R, Raghunatan P: Evidence for left-right asymmetries in the proton MRS of brain in normal volunteers. *Magn Reson Imaging* 15:223-234, 1997
76. Kadota O, Kohno K, Ohue S, Kumon Y, Sakaki S, Kikuchi K, Miki H: Discrimination of brain abscess and cystic tumor by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 41:121-6, 2001
77. Kadota T, Horinouchi T, Kuroda C: Development and aging of the cerebrum: assesment with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:128-135, 2001

78. Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, Abe H, Kashiwaba T: Metabolic and neurological patterns in chronic cerebral infarction: a single-voxel  $^1\text{H}$ -MR spectroscopy study. *Neuroradiology* 39:560-5, 1997
79. Keevil SF, Barbiroli B, Collins DJ, Danielsen ER, Hennig J, Henriksen O, Leach MO, Longo R, Lowry M, Moore C, et al: Quality assessment in in vivo NMR spectroscopy: IV. A multicentre trial of test objects and protocols for performance assessment in clinical NMR spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 13:139-57, 1995
80. Keevil SF, Barbiroli B, Brooks JC, Cady EB, Canese R, Carlier P, Collins DJ, Gilligan P, Gobbi G, Hennig J, Kugel H, Leach MO, Metzler D, Mlynarik V, Moser E, Newbold MC, Payne GS, Ring P, Roberts JN, Rowland IJ, Thiel T, Tkac I, Topp S, Wittsack HJ, Podo F, et al: Absolute metabolite quantification by in vivo NMR spectroscopy: II. A multicentre trial of protocols for in vivo localised proton studies of human brain. *Magn Reson Imaging* 16:1093-106, 1998
81. Kienlin von M: The basics of magnetic resonance spectroscopy: Methodology, spectroscopy and clinical MRI. 15th Annual Scientific Meeting 1998, S:3-7
82. Kinoshita Y, Yokota A: Absolute concentrations of metabolites in human brain tumors using in vitro proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed* 10:2-12, 1997
83. Komoroski RA, Heimberg C, Cardwell D, Karson CN: Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain. *Magn Reson Imaging* 17:427-433, 1999
84. Kreis R, Ernst T, Ross BD: Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain. II. Metabolite concentrations. *J Magn Reson* 102:9-19, 1993
85. Kreis R, Ernst T, Ross BD: Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 30:424-437, 1993

86. Kruse B, Hanefeld F, Christen HJ, Bruhn H, Michaelis T, Hanicke W, Frahm J: Alterations of brain metabolites in metachromatic leukodystrophy as detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. *J Neurol* 241:68-74, 1993
87. Kuesel AC, Sutherland GR, Halliday W, Smith IC: <sup>1</sup>H MRS of high grade astrocytomas: mobile lipid accumulation in necrotic tissue. *NMR Biomed* 7:149-55, 1994
88. Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, Bunke J, du Mesnil R, Friedmann G: Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 183:701-9, 1992
89. Li LM, Cendes F, Bastos AC, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL: Neuronal metabolic dysfunction in patients with cortical developmental malformations: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurology* 50:755-9, 1998
90. Lim KO, Spielman DM: Estimating NAA in cortical gray matter with applications for measuring changes due to aging. *Magn Reson Med* 37:372-377, 1997
91. Lu D, Margouleff C, Rubin E, Labar D, Schaul N, Ishikawa T, Kazumata K, Antonini A, Dhawan V, Hyman RA, Eidelberg D: Temporal lobe epilepsy: correlation of proton magnetic resonance spectroscopy and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Magn Reson Med* 37:18-23, 1997
92. Mader I, Roser W, Kappos L, Hagberg G, Seelig J, Radue EW, Steinbrich W: Serial proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques: absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1220-7, 2000
93. Magalhaes A, Godfrey W, Shen Y, Hu J, Smith W. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors correlated with pathology. *Acad Radiol* 12:51-57, 2005

94. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG: Energy on demand. *Science* 283:496-497, 1999
95. Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Coll S, Acebes JJ, Arus C, Gili J: Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology* 45:129-36, 2003
96. Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Perez-Martin J, Acebes JJ, Arus C, Gili J: Proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 13:582-91, 2003
97. Marshall I, Wardlaw J, Cannon J, Slattery J, Sellar RJ: Reproducibility of metabolite peak areas in  $^1\text{H}$  MRS of brain. *Magn Reson Imaging* 14:281-92, 1996
98. Maton B, Gilliam F, Sawrie S, Faught E, Hugg J, Kuzniecky R: Correlation of scalp EEG and  $^1\text{H}$ -MRS metabolic abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 42:417-22, 2001
99. Maton B, Londono A, Sawrie S, et al: Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopy imaging measurements of normal human hippocampus at 1.5 T: clinical implications. *J Neuroimaging* 11:194-201, 2001
100. Mayer D, Spielman DM: Detection of glutamate in the human brain at 3 T using optimized constant time point resolved spectroscopy. *Magn Reson Med* 54:439-42, 2005
101. McBride DQ, Miller BL, Nikas DL, Buchthal S, Chang L, Chiang F, Booth RA: Analysis of brain tumors using  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopy. *Surg Neurol* 44:137-44, 1995
102. Michaelis T, Merboldt KD, Bruhm H, Hanicke W, Frahm J: Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: Quantification of localized proton MR spectra. *Radiology* 187:219-227, 1993

103. Miller BL, Chang L, Booth R, Ernst T, Cornford M, Nikas D, McBride D, Jenden DJ: In vivo <sup>1</sup>H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sci* 58:1929-35, 1996
104. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U, Zanella FE: Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 44:371-81, 2002
105. Murphy M, Loosemore A, Clifton AG, Howe FA, Tate AR, Cudlip SA, Wilkins PR, Griffiths JR, Bell BA: The contribution of proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) to clinical brain tumour diagnosis. *Br J Neurosurg* 16:329-34, 2002
106. Nagae-Poetscher LM, Bonekamp D, Barker PB, Brant LJ, Kaufmann WE, Horska A: Asymmetry and gender effect in functionally lateralized cortical regions: a proton MRS imaging study. *J Magn Reson Imaging* 19:27-33, 2004
107. Nicolay K, Braun KP, Graaf RA, Dijkhuizen RM, Kruiskamp MJ: Diffusion NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 14:94-111, 2001
108. Norfray JF, Tomita T, Byrd SE, Ross BD, Berger PA, Miller RS: Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors. *AJR Am J Roentgenol* 173:119-25, 1999
109. Ott D, Hennig J, Ernst T: Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 186:745-52, 1993
110. Oyar O: Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS): Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. Birinci baskı. Oyar O (ed) Nobel, İstanbul 1998, S:198-205
111. Pakkenberg B, Gundersen HJ: Neurocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol* 384:312-320, 1997

112. Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL, Evans AC: Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science* 283:1908-1911, 1999
113. Peden CJ, Cawan FM, Bryant DJ, Sargentoni J, Cox IJ, Menon DK, Gadian DG, Bell JD, Dubowitz LM: Proton MR spectroscopy of the brain in infants. *J Comput Assisted Tomogr* 14:886-894, 1990
114. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Lim KO: In vivo spectroscopic quantification of the N-acetyl moiety, creatine, and choline from large volumes of gray and white matter: effects of normal aging. *Magn Reson Med* 41:276-284, 1999
115. Poptani H, Gupta RK, Roy R, Pandey R, Jain VK, Chhabra DK: Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:1593-603, 1995
116. Posse S, Dager SR, Richards TL, Yuan C, Ogg R, Artru AA, Muller-Gartner HW, Hayes C: In vivo measurement of regional brain metabolic response to hyperventilation using magnetic resonance: proton echo planar spectroscopic imaging (PEPSI). *Magn Reson Med* 37:858-65, 1997
117. Pouwels PJ, Frahm J: Differential distribution of NAA and NAAG in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *NMR Biomed* 10:73-78, 1997
118. Pouwels PJ, Frahm J: Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson Med* 39:53-60, 1998
119. Pouwels PJ, Kruse B, Korenke GC, Mao X, Hanefeld FA, Frahm J: Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of childhood adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 29:254-64, 1998

120. Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B, et al: Regional age dependency of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. *Pediatr Res* 46:474-485, 1999
121. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, Villemure JG, Leblanc R, Olivier A, Pokrupa R, Arnold DL: Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nat Med* 2:323-5, 1996
122. Raizer JJ, Koutcher JA, Abrey LE, Panageas KS, DeAngelis LM, Lis E, Xu S, Zakian KL: Proton magnetic resonance spectroscopy in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 71:173-80, 2005
123. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD: Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex* 7:268-82, 1997
124. Remy C, Grand S, Lai ES, Belle V, Hoffmann D, Berger F, Esteve F, Ziegler A, Le Bas JF, Benabid AL, et al: <sup>1</sup>H MRS of human brain abscesses in vivo and in vitro. *Magn Reson Med* 34:508-14, 1995
125. Riederer F, Bittsanksy M, Schmidt C, Mlynarik V, Baumgartner C, Moser E, Serles W: <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy at 3 T in cryptogenic and mesial temporal lobe epilepsy. *NMR Biomed* 19:544-53, 2006
126. Rijpkema M, Schuurin J, van der Meulen Y, van der Graaf M, Bernsen H, Boerman R, van der Kogel A, Heerschap A: Characterization of oligodendrogliomas using short echo time <sup>1</sup>H MR spectroscopic imaging. *NMR Biomed* 16:12-8, 2003
127. Rose SE, de Zubicaray GI, Wang D, et al: A <sup>1</sup>H-MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 17:291-299, 1999



128. Roser W, Hagberg G, Mader I, Brunnschweiler H, Radue EW, Seelig J, Kappos L: Proton MRS of gadolinium-enhancing MS plaques and metabolic changes in normal-appearing white matter. *Magn Reson Med* 33:811-7, 1995
129. Ross AJ, Sachdev PS: Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Brain Res Rev* 44:83-102, 2004
130. Ross B, Michaelis T: Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q* 10:191-247, 1994
131. Ross BD, Bluml S, Cowan R, Danielsen E, Farrow N, Gruetter R: In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia. *Biophys Chem* 68:161-72, 1997
132. Rothman DL, Sibson NR, Hyder F, Shen J, Behar KL, Shulman RG: In vivo nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of the relationship between the glutamate-glutamine neurotransmitter cycle and functional neuroenergetics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354:1165-77, 1999
133. Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, van der Grond J: Cerebral metabolic changes in patients with a symptomatic occlusion of the internal carotid artery: a longitudinal <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging* 11:279-86, 2000
134. Sager TN, Fink-Jensen A, Hansen AJ: Transient elevation of interstitial N-acetylaspartate in reversible global brain ischemia. *J Neurochem* 68:675-82, 1997
135. Saunders DE, Howe FA, van der Boogaart A, Griffiths JR, Brown MM: Aging of the adult human brain: in vivo quantitation of metabolite content with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 9:711-716, 1999

136. Sauter A, Rudin M: Determination of creatine kinase kinetic parameters in rat brain by NMR magnetization transfer. Correlation with brain function. *J Biol Chem* 268:13166-71, 1993
137. Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, Zuna I, Debus J, van Kaick G: Proton MR spectroscopic evaluation of suspicious brain lesions after stereotactic radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1316-24, 2001
138. Schuff N, Amend DL, Knowlton R, Norman D, Fein G, Weiner MW. Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Neurobiol Aging* 20:279-285, 1999
139. Schultz SK, O'Leary DS, Boles Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD, Andreasen NC: Age-related changes in regional cerebral blood flow among young to mid-life adults. *Neuroreport* 10:2493-6, 1999
140. Shen J, Petersen KF, Behar KL, Brown P, Nixon TW, Mason GF, Petroff OA, Shulman GI, Shulman RG, Rothman DL: Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo <sup>13</sup>C NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:8235-40, 1999
141. Shulman RG: Functional imaging studies: linking mind and basic neuroscience. *Am J Psychiatry* 158:11-20, 2001
142. Simmons A, Smail M, Moore E, et al: Serial precision of metabolite peak area ratios and water referenced metabolite peak areas in proton MR spectroscopy of the human brain. *Magn Reson Imaging* 16:319-330, 1998
143. Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT: Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* 45:37-45, 1991

144. Soher BJ, Hurd RE, Sailasuta N, Barker PB: Quantitation of automated single-voxel proton MRS using cerebral water as an internal reference. *Magn Reson Med* 36:335-339, 1996
145. Stanley JA, Drost DJ, Williamson PC, Thompson RT: The use of a priori knowledge to quantify short echo in vivo <sup>1</sup>H MR spectra. *Magn Reson Med* 34:17-24, 1995
146. Steen RG, Ogg RJ: Abnormally high levels of brain N-acetyl aspartate in children with sickle cell disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:463-468, 2005
147. Takanashi J, Inoue K, Tomita M, Kurihara A, Morita F, Ikehira H, Tanada S, Yoshitome E, Kohno Y: Brain N-acetylaspartate is elevated in Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 duplication. *Neurology* 58:237-41, 2002
148. Taybi H: *Handbook of syndromes and metabolic disorders: radiologic and clinical manifestations* (Mosby, St. Louis). 1998. S:336-341
149. Taylor DL, Davies SE, Obrenovitch TP, Doheny MH, Patsalos PN, Clark JB, Symon L: Investigation into the role of N-acetylaspartate in cerebral osmoregulation. *J Neurochem* 65:275-81, 1995
150. Taylor JS, Langston JW, Reddick WE, Kingsley PB, Ogg RJ, Pui MH, Kun LE, Jenkins JJ 3rd, Chen G, Ochs JJ, Sanford RA, Heideman RL: Clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy for differentiating recurrent or residual brain tumor from delayed cerebral necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:1251-61, 1996
151. Toft PB, Christiansen P, Pryds O, Lou HC, Henriksen O: T1, T2 and concentrations of brain metabolites in neonates and adolescents estimated with H-1 MR spectroscopy. *J MRI* 4:1-5, 1994
152. Toft PB, Leth H, Lou HC, Pryds O, Henriksen O: Metabolite concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy. *J MRI* 4:674-680, 1994

153. Tofts PS, Wray S: A critical assesment of methods of measuring metabolite concentrations by NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 1:1-10,1988
154. Tong Z, Yamaki T, Harada K, Houkin K: In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging* 22:1017-24, 2004
155. Trinh BC, Melhem ER, Barker PB: Multi-slice proton MR spectroscopy and diffusion weighted imaging in methylmalonic acidemia: report of two cases and rewiev of the literature. *AJNR* 22:831-833, 2001
156. Tsai G, Coyle JT: N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 46:531-40, 1995
157. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M: Specific expression of N-acetylaspartate in neurons, oligodendrocyte-type-2 astrocyte progenitors, and immature oligodendrocytes in vitro. *J Neurochem* 59:55-61, 1992
158. van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, Faber JAJ, Valk J, Willemsse J: Age dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. *Radiology* 176:509-515, 1990
159. Watkins KE, Paus T, Lerch JP, et al: Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. *Cereb Cortex* 11:868-877, 2001
160. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, Junck L: Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 185:1471-6, 2005
161. Wiedermann D, Schuff N, Matson GB, Soher BJ, Du AT, Maudsley AA, Weiner MW: Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. *Magn Reson Imaging* 19:1073-80, 2001

162. Wilkinson ID, Paley MN, Miszkiel KA, Hall-Craggs MA, Kendall BE, Chinn RJ, Harrison MJ: Cerebral volumes and spectroscopic proton metabolites on MR: is sex important? *Magn Reson Imaging* 15:243-8, 1997
163. Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, et al: Short echo time single-voxel 1H-magnetic resonance spectroscopy in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy: different biochemical profile compared with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 45:369-376, 1999
164. Zarifi MK, Tzika AA, Astrakas LG, Poussaint TY, Anthony DC, Darras BT: Magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging findings in Krabbe's disease. *J Child Neurol* 16:522-6, 2001

**XI. ETİK KURUL KARARI:**

Doç. Dr. Sergin Akpek'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Normal serebral metabolit düzeylerinin manyetik rezonans spektroskopisi ile ölümü ve literatürün multifaktöriyel meta analizi" başlıklı çalışma, 16.06.2006 tarihinde Prof. Dr. Trkiz Grsel başkanlığında toplanan T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulunca incelenerek, 205 sayılı etik kurul kararı ile araştırmaya uygun bulunmuştur.