

## เมแทบอลิท์บางชนิดที่พบใน magnetic resonance spectrum ของสมอง : ความหมายและการนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิก

จินตนา สัตยาศัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Certain Metabolites Detected in Magnetic Resonance Spectrum of the Brain : Their Meaning and Clinical Applications

Jintana Sattayasai

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) เป็นเทคนิคที่ non-invasive ใช้ในการวัดระดับของสารชนิดต่างๆ ในเนื้อเยื่อของร่างกาย ซึ่งในปัจจุบันนิยมนำมาใช้ในการช่วยวินิจฉัยภาวะผิดปกติทางด้านเมแทบอลิซึมบางอย่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับสมอง ใช้ในการช่วยบอกข้อมูลเกี่ยวกับเมแทบอลิซึม รวมทั้งการดำเนินของโรคและการตอบสนองของโรคต่อการรักษาอีกด้วย เมแทบอลิท์ที่พบได้ใน MR spectrum ของสมองมีมากมายหลายชนิด เช่น N-acetyl aspartate, creatine, choline, myo-inositol, amino acids และ lipids เป็นต้น N-acetyl aspartate เป็น neuronal marker choline บ่งชี้ถึง normal energy metabolism ภายในสมอง Myo-inositol เป็นตัวบ่งชี้สำหรับการทำงานของเซลล์เกลีย ส่วน amino acids และ lipids จะพบได้ในกรณีที่มีความผิดปกติเกิดขึ้น การเข้าใจถึงบทบาทหน้าที่ของสารแต่ละชนิดทำให้สามารถนำข้อมูล MR spectrum ของสมองมาใช้ให้เป็นประโยชน์ในทางคลินิกได้

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) provides metabolite/biochemical information about tissues non-invasively in vivo. MRS has been used clinically in the investigation of neurological and neurosurgical disorders. In vivo proton spectroscopy allows the detection of certain metabolites in brain tissue, such as N-acetyl aspartate, creatine, choline, myo-inositol, amino acids and lipids. N-acetyl aspartate is a neuronal marker. Choline indicates the normal energy metabolism of the brain. Myo-inositol is considered a glial marker, while, amino acids and lipids are encountered in brain abscesses and necrotic processes. Understanding roles of these metabolites will help in defining the nature and extent of brain diseases.

---

สรินครินทร์เวชสาร 2552; 24(4): 351-4 • Srinagarind Med J 2009; 24(4): 351-4

---

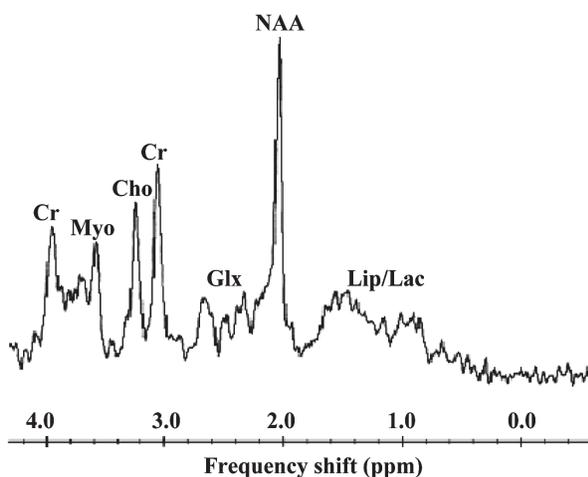
#### Magnetic resonance spectroscopy<sup>1</sup>

Magnetic resonance imaging (MRI) ได้เริ่มนำมาใช้เมื่อประมาณ 30 ปีที่ผ่านมาโดยใช้หลักการของ nuclear magnetic resonance (NMR) ที่ใช้ในทางเคมีเพื่อหาโครงสร้างของโมเลกุลต่างๆ ในปัจจุบันการใช้ MRI ทำให้ได้ soft-tissue contrast ที่ดีที่สุดในการทำ diagnostic imaging อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า

จะมีการปรับปรุงเทคนิคหลายอย่างก็ตามการตรวจสอบลักษณะของเนื้อเยื่อโดย MRI ก็ยังมีข้อจำกัด เช่น การแยกแยะระหว่าง cerebral infarction และ low grade glioma ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนาเทคนิคที่อาศัยหลักการของ NMR ได้เป็น magnetic resonance spectroscopy (MRS) ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยแยก ความแตกต่างหลักระหว่าง MRI และ MRS ก็คือความถี่

(frequency) ของ MR signal โดย MRI ใช้ high spatial resolution สร้างเป็น anatomical images ส่วน MRS จะแสดงข้อมูลทางเคมีของเนื้อเยื่อ

MRS จัดเป็นเทคนิคที่ non-invasive ใช้ในการวัดระดับของสารชนิดต่างๆ ในเนื้อเยื่อของร่างกาย ทั้งนี้โดยการที่ magnetic resonance จะทำให้เกิด spectrum of resonance ซึ่งสัมพันธ์กับการจัดเรียงโมเลกุลที่แตกต่างกัน (different molecular arrangement) สารที่สามารถตรวจหาได้ต้องละลายในน้ำจึงเรียกว่า “solutes” “metabolites (เมแทบอลิท์)” และ “osmolytes” การตรวจหาเมแทบอลิท์ด้วย MRS นั้น เมแทบอลิท์จะต้องมีความเข้มข้นอย่างน้อย 1 mM จึงจะสามารถตรวจวัดได้ (ที่ 1.5 T) ปัจจุบัน MRS ที่นิยมใช้เป็น H1 (proton) spectroscopy ข้อมูลที่ได้จาก MRS จะแสดงในรูปของ line spectra โดยที่พื้นที่ใต้ peak บ่งบอกถึงปริมาณของสารนั้นๆ ส่วนแกนนอนจะแสดงเมแทบอลิท์แต่ละตัวที่เกิด frequency shift แตกต่างกันไปโดยแสดงเป็น parts per million (ppm) (ไม่ใช่เป็นค่า absolute shift) เมื่อเทียบกับสารมาตรฐาน สารมาตรฐานที่นิยมใช้ ได้แก่ tetramethylsilane (TMS) ทั้งนี้ TMS มี 4 methyl groups นั่นคือมีโปรตอน 12 ตัวที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมทางเคมี (chemical environment) เช่นเดียวกันและมี peak ขนาดใหญ่ จึงกำหนด TMS เป็น 0 ppm (รูปที่ 1) ในปัจจุบันนิยมนำ MRS มาใช้ในการช่วยวินิจฉัยภาวะผิดปกติทางด้านเมแทบอลิซึมบางอย่างโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับสมอง และยังใช้ในการช่วยบอกข้อมูลเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของเนื้องอก (tumor) ได้อีกด้วย



รูปที่ 1 MS spectrum ที่ได้จากสมองปกติในพื้นที่ 8 ตารางเซนติเมตร บริเวณ anterior cingulate cortex (Cho=choline; Cr=creatine; Glx=glutamate และ glutamine; Lip/Lac=lipids/lactate; Myo=myoinositol; NAA=N-acetyl-aspartate (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 1)

### เมแทบอลิท์บางชนิดที่พบใน MR spectrum<sup>1-4</sup>

ใน spectrum ของสมองเมื่อใช้ echo time (TE) 30 msec จะพบ peak หลักๆ หลาย peak เริ่มจากขวาไปซ้าย ได้แก่ N-acetyl aspartate (NAA) ที่ 2.02 ppm, glutamate และ glutamine รวมทั้ง gamma amino butyric acid (GABA) ในช่วง 2.05-2.5 ppm, creatine (Cr) ที่ 3.02 ppm, choline (Cho) ที่ 3.22 ppm และ myoinositol (Myo) ที่ 3.56 ppm

#### N-acetyl aspartate (NAA)

เป็นสารที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในไมโตคอนเดรียของเซลล์ประสาทในสมองจากการเกิด acetylation ของ free aspartate ด้วยเอนไซม์ L-aspartate N-acetyltransferase และถูก catabolized โดยเอนไซม์ aspartoacylase จากนั้นจึงนำส่งสู่ไซโทพลาสซึม ในปัจจุบันนี้บทบาทของ NAA ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่า

- เป็น osmolyte ที่ช่วยกำจัดน้ำออกจากเซลล์ประสาท
- เป็น acetate contributor ในการสร้าง myelin sheath
- เป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญในไมโตคอนเดรีย
- เป็นสารตั้งต้นสำหรับ N-acetylaspartyl glutamate
- เป็น ligand สำหรับ metabotropic glutamate

ในระบบประสาทกลางของมนุษย์นั้น NAA จัดเป็นกรดอะมิโนที่พบในปริมาณที่มากเป็นอันดับสองรองจาก glutamate โดยปริมาณของ NAA คิดเป็น 0.1 % ของน้ำหนักสมอง (wet weight) NAA จะพบอยู่ภายในเซลล์ประสาทเป็นหลัก และจากการที่มีปริมาณสูงจึงสามารถตรวจวัดโดย H1-MRS ปรากฏเป็น singlet peak ที่ 2.02 ppm และเป็น peak ที่มีความเข้มสูงสุดที่พบในสมองปกติ จากการที่ NAA อยู่ภายในเซลล์ประสาท (ทั้งใน cell body และ axon) NAA จึงถูกนำมาใช้เป็น neuronal marker เพื่อบอกถึงความหนาแน่นรวมทั้งความอยู่รอด (viability) ของเซลล์ประสาท ใน gray matter และ white matter จะพบ NAA ได้ในปริมาณที่เท่าๆ กัน

#### Glx

บนবাদ้านซ้ายของ NAA peak อาจพบ peak เล็กๆ อีกหลาย peak ได้ ซึ่งอาจเกิดจาก secondary peak ของ NAA เอง หรือเป็น peak ของ glutamate และ glutamine รวมทั้ง GABA ซึ่งโดยทั่วไปแล้วแยกออกจากกันได้ง่ายที่ 1.5 T จึงมักพบเป็นกลุ่มของ peak รวมเรียกเป็น Glx ในช่วง 2.05-2.5 ppm เป็นที่ทราบกันดีว่า glutamate เป็นสารส่งผ่านประสาทชนิดกระตุ้นที่ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ประสาท และในปริมาณที่มากยังมีฤทธิ์เป็นสารพิษต่อเซลล์ประสาท (neurotoxin) อีกด้วย ดังนั้นถ้าสามารถวัดปริมาณ glutamate ได้น่าจะมีประโยชน์อย่างมากในกรณีที่เกี่ยวข้องกับ neurodegeneration, stroke และการเรียนรู้ในปัจจุบันด้วยเทคนิค phase-rotation STEAM ทำให้สามารถแยก glutamate จาก glutamine ได้โดยใช้ TE 3.7 msec

**Creatine (Cr)**

เป็นสารที่ใช้งั้งซึ่งถึง normal energy metabolism ภายในสมอง โดยปกติจะพบในความเข้มข้นสูงบริเวณ gray matter มากกว่า white matter Cr peak จะอยู่ที่ 3.02 ppm (รวม creatine และ phosphocreatine) และอาจพบ peak เพิ่มเติมที่ 3.94 ppm ได้ โดยทั่วไปแล้วในโรคต่างๆ มักไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ Cr ดังนั้นจึงนิยมใช้ peak ของ Cr เป็นค่ามาตรฐานในการเปรียบเทียบกับเมแทบอลิต์ตัวอื่นๆ เช่นอัตราส่วนของ Cho:Cr และ NAA:Cr อย่างไรก็ตามอาจมีโอกาที่จะพบว่าความสูงของ Cr peak ลดลงได้เช่นกัน เช่น ในกรณีของการเกิดเนื้องอกในสมอง เป็นต้น และจากการที่ Cr ไม่ได้ถูกสร้างขึ้นในสมอง ดังนั้นโรคในระบบอื่นของร่างกายที่เป็น systemic ก็อาจมีผลกระทบต่อ Cr ในสมองได้

**Choline (Cho)**

Choline เป็นโมเลกุลที่มีส่วนสำคัญในเมแทบอลิซึมของสารจำพวก phospholipids ในเยื่อเซลล์ จึงเป็นสารที่สะท้อนให้ทราบถึงการหมุนเวียนของเยื่อเซลล์ (membrane turnover) หรือจัดเป็นตัวบ่งชี้ความหนาแน่น และความแข็งแรง (integrity) ของเยื่อเซลล์ ความเข้มข้นของ Cho ใน white matter จะสูงกว่าใน gray matter เล็กน้อย การที่มีปริมาณของ Cho เพิ่มขึ้นจะบ่งชี้ว่ามีการสร้างเยื่อเซลล์เพิ่มขึ้นและมี cell proliferation ความเข้มข้นของ Cho อาจเพิ่มขึ้นอย่างมากในกรณีที่มีกระบวนการขยายตัวของเนื้องอกในสมอง ใน peak ของ Cho อาจมีส่วนของ phosphocholine และ glycerophosphocholine ร่วมผสมอยู่ด้วย โดย peak ของ Cho จะพบที่ 3.2 ppm

**Myoinositol (Myo)**

Myoinositol สารจำพวกน้ำตาลซึ่งจัดเป็น osmolyte หลักในสมอง โดย Myo เป็นเมแทบอลิต์ตัวแรกที่จะสูงขึ้นในกรณีที่สมองเกิดภาวะ hyperosmolar state Myo ยังจัดเป็นตัวบ่งชี้สำหรับการทำงานของเซลล์เกลีย (glial function marker) ดังนั้นจึงมักพบว่าความเข้มข้นของ Myo จะเพิ่มขึ้นในกรณีที่มีเนื้องอกของเซลล์เกลีย (glial tumors) เกิดการอักเสบ และ Alzheimer's disease peak ของ Myo จะพบที่ 3.56 ppm

นอกจากเมแทบอลิต์หลักๆ ที่กล่าวไปแล้วยังอาจพบ peak อื่นๆ ได้อีกในกรณีที่มีความผิดปกติในสมอง ตัวอย่างเช่น

- **Lipids** สารจำพวกไขมันจะพบเป็น peak ที่มีลักษณะกว้าง (broad peak) อยู่ระหว่าง 0.8-1.5 ppm สารกลุ่มนี้จัดเป็นตัวบ่งชี้ของการเกิดการสลายของเยื่อเซลล์ ซึ่งจะพบได้ในกรณีที่เกิด เนื้องอก, abscesses หรือ radiation necrosis

- **Lactate** โดยทั่วไปแล้วในสมองปกติจะพบ lactate ได้ในปริมาณที่น้อยมาก lactate เป็นเมแทบอลิต์ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการ anaerobic respiration ดังนั้นปริมาณของ lactate จึงมักจะเพิ่มขึ้นทำให้พบได้เด่นชัดในสภาวะที่มี

anaerobic glycolysis เกิดขึ้น เช่น ภาวะ brain ischemia, hypoxia, seizure, metabolic disorders และ macrophage accumulation นอกจากนี้ lactate ยังสะสมได้ในเนื้อเยื่อที่มีการไหลเวียนของเลือดน้อย เช่น ในบริเวณของ cysts, necrotic, cystic tumours และ pressure hydrocephalus เป็นต้น ใน high grade tumors เช่น glioblastomas ซึ่งเจริญเกินความสามารถของ blood supply ก็จะทำให้เกิด anaerobic glycolysis ทั้งนี้ peak ของ lactate จะมีลักษณะเป็น double peak อยู่ที่ 1.33 ppm ซึ่ง peak ของ lactate จะขึ้นในกรณีที่ใช้ TE 30 msec แต่จะกลับที่ลงถ้าใช้ TE 144 msec

- **Alanine (Ala)** Ala เป็นเมแทบอลิต์ที่ยังไม่แน่ใจนักเกี่ยวกับหน้าที่ในสมอง แต่น่าจะมีบทบาทใน citric acid cycle พบลักษณะ peak เป็น double peak อยู่ที่ 1.48 ppm บางครั้ง peak ของ Ala อาจถูกบดบังด้วย peak ของ lactate ซึ่งอยู่ใกล้กัน peak ของ Ala อาจพบได้ใน meningioma บางชนิด

**การนำ MRS ไปใช้ประโยชน์ทางคลินิก<sup>1-5</sup>**

จากการที่โรคหรือภาวะผิดปกติที่แตกต่างกันสามารถพบว่ามี MR spectrum ที่แตกต่างกันได้ และจากความเข้าใจถึงความหมายของสารแต่ละตัวว่าเป็นตัวบ่งชี้ของสิ่งใดทำให้การอ่าน MR spectrum สามารถนำมาช่วยในการวินิจฉัยหรือติดตามการดำเนินของโรคได้ ตัวอย่างเช่น

**เนื้องอกในสมอง**

MRS สามารถใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคได้ ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อเนื้องอกเพิ่มจำนวนเซลล์มากขึ้นจะส่งผลให้เกิดการแย่งที่และทำลายเซลล์ประสาท ดังนั้นจึงมักพบว่า

- มีการลดลงของ NAA และ Cr เนื่องจากเซลล์มะเร็งแย่งที่และทำลายเซลล์ประสาท NAA ซึ่งเป็น neuronal marker จึงลดลง นอกจากนี้การที่เซลล์มะเร็งมีอัตราเมแทบอลิซึมสูงจึงทำให้เกิดการขาดพลังงานสะสม ทำให้พบว่า Cr ลดลง

- มีการเพิ่มขึ้นของ Cho, lactate และ lipids การเพิ่มขึ้นของ Cho อาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ของ recurrent tumor ได้ การที่เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วทำให้ระดับ Cho เพิ่มสูงขึ้น lipids จะพบในส่วนที่มีเนื้อตาย (necrotic portion) ของมะเร็ง ส่วน lactate จะพบได้เนื่องจากการเจริญของก้อนเนื้องอกมากเกินความสามารถในการส่งออกและอาหารจนเกิด anaerobic glycolysis

- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ radiation และเกิด radiation necrosis ก็จะพบได้ทั้ง lipids และ lactate

- Meningiomas อาจทำให้พบว่ามี alanine ที่ 1.48 ppm

**Cerebral ischemia และ infarction**

ในกรณีที่สมองเกิดการขาดเลือด เซลล์จะใช้กระบวนการ anaerobic glycolysis ทำให้เกิดการสะสมของ lactate ซึ่งการที่มี lactate เพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัดจัดได้ว่าเป็นลักษณะสำคัญของ

ภาวะ cerebral hypoxia และ ischemia ถ้าเกิดการตายของ เซลล์ (infarct) ก็จะพบ lipids ได้

### Trauma

โดยทั่วไปแล้ว MRS ไม่นิยมนำมาใช้เป็นใน acute setting ของ head injuries อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา จนอยู่ในภาวะปลอดภัยแล้ว อาจใช้ MRS ในการประเมิน ความรุนแรงของอันตรายที่มีต่อเซลล์ประสาท และช่วยในการ คัดกรองผลลัพท์ในผู้ป่วยแต่ละรายอีกด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มี diffuse axonal injury การทำ imaging อาจทำให้ประเมินความรุนแรงของอันตรายที่มีต่อสมอง ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ การพบ lactate หรือ lipids จะบ่งชี้ว่า ผู้ป่วยมี prognosis ที่ไม่ดี

### Infectious disease

Brain abscesses จะทำให้เกิดการแทนที่และทำลาย เซลล์ประสาทเช่นเดียวกับ non-glial tumors ดังนั้นจึงส่งผล ให้ไม่พบ NAA

- Bacterial abscesses จะพบเมแทบอลิท์ ทั้ง lactate, cytosolic acid, alanine และ acetate

- Toxoplasmosis, tuberculoma และ cryptococcoma ทั้ง 3 กรณีจะมีตัวบ่งชี้ที่สำคัญ คือ Cho จะลดน้อยลงหรือไม่พบ ในกรณีของ toxoplasmosis จะพบ peak ของ lactate และ lipids อย่างเด่นชัด ส่วนเมแทบอลิท์ปกติตัวอื่นๆ ของ สมองจะลดลง ส่วน tuberculoma และ cryptococcoma จะมี lactate ค่อนข้างน้อย

- MRS มีประโยชน์ในการใช้ติดตามผู้ป่วย และ ประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

- มีผู้สนใจที่จะใช้ MRS ในการวัดและประเมินผล ของ HIV infection ต่อสมอง และ neuro-cognitive function อย่างไรก็ตาม MRS ยังไม่ไวพอในการที่จะตรวจเจอ HIV encephalitis ในช่วงแรกๆ ของการติดเชื้อ ในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มมี neurocognitive deficits และ AIDS dementia complex จะพบว่า MR spectrum ให้ผล positive ได้ โดยจะพบว่ามี Cho เพิ่มขึ้น และ NAA ลดลง ทั้งนี้เพราะ Cho เป็นตัวบ่งชี้ที่ ดีที่สุดของ white matter abnormalities ส่วนการลดลงของ NAA ก็จะสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของการเกิด dementia

### Pediatric metabolic disorders

MRS มีบทบาทที่สำคัญในการวินิจฉัย และติดตามดูแล ผู้ป่วยที่มี metabolic disorders ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีหลายกรณีที่มี การทำลายของ gray matter และ white matter อย่างไรก็ตาม metabolic disorders ส่วนใหญ่จะพบในเด็กก่อน ดังนั้น จึงควรต้องเปรียบเทียบกับ MR spectrum ของเด็กก่อนที่ปกติ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่จะพบว่าเด็กก่อนมี NAA น้อย แต่มีระดับของ Cho และ myoinositol สูง

### Hepatic encephalopathy

ลักษณะของ MR spectrum ที่พบใน hepatic encephalopathy จะมีระดับของ myoinositol ที่ลดลงอย่างมาก ระดับ ของ Cho ก็ลดลง แต่ระดับ glutamine เพิ่มขึ้น (การที่มีภาวะ ตับวายทำให้มี ammonia ในเลือดสูง ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น neurotoxin และทำให้เร่งการเปลี่ยน glutamate ไปเป็น glutamine)

### Alzheimer's disease

ถึงแม้ว่า MRS จะไม่มีความไวในการตรวจพบ Alzheimer's disease โดยเฉพาะในช่วงแรกเริ่ม แต่เมื่อโรคมีความรุนแรง มากขึ้นก็จะพบความผิดปกติของ MR spectrum ได้ โดยเฉพาะ ในกรณีที่โรคมีความก้าวหน้าจนอยู่ในระดับ advanced ระดับ ของ NAA จะลดลง และระดับ myoinositol จะเพิ่มขึ้น การเพิ่มขึ้นของ myoinositol จะพบได้ในกรณีของ Down's syndrome เช่นกัน ซึ่งในกลุ่มนี้มี dementia ที่มีความคล้ายคลึง กับ Alzheimer's disease ส่วน dementia ที่เกิดจากสาเหตุ อื่นๆ จะไม่พบการเพิ่มขึ้นของ myoinositol ดังนั้นจึงสามารถใช้ myoinositol เป็นตัวบ่งชี้ที่ใช้แยก Alzheimer's disease ออกจากภาวะ dementia ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ

## สรุป

จะเห็นได้ว่าความเข้าใจเกี่ยวกับเมแทบอลิท์ที่พบได้ใน MR spectrum ของสมองนับว่ามีความสำคัญในการช่วยให้ เราสามารถนำเอา MR spectrum ที่ได้จากการทำ MRS มาใช้ ช่วยในการวินิจฉัยโรค และติดตามผลการรักษาได้ดียิ่งขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Bradley WG. MR spectroscopy of the brain for radiologists. Biomed Imaging Interv J 2007; 3:112-7.
2. Malhi GS, Valenzuela MW, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. Aust N Z J Psychiatry 2002; 36:31-43.
3. Ramin SL, Tognola WA, Spotti AR. Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. Sao Paulo Med J 2003; 121:254-9.
4. Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. Clin Radiol 2009; 64:12-21.
5. Senft C, Hattingen E, Pilatus U, Franz K, Schänzer A, Lanfermann H, et al. Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in the noninvasive grading of solid gliomas: comparison of maximum and mean choline values. Neurosurgery 2009; 65:908-13.

