*Journal of Radiation Industry* 12(1) : 57~64(2018)

# View Forum 분석기를 이용한 뇌 양성자 자기공명분광 연구

구 은 회[1,*]

[1]청주대학교 방사선학과

# A Study on Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy using View Forum Analyzer

Eunhoe Goo[1,*]

[1]*Department of Radiological Science, Cheongju University*

**Abstract - This study aims to obtain optimal spectrum for the proton distribution of the human brain using View Forum Analyzer with data transferred to PACS after acquiring magnetic resonance spectroscopy data using 3.0 T MRI. Spectrum resulting from magnetic resonance spectroscopy are useful for distinguishing chemical structures and different spectrum between normal and diseased tissues due to differences in biochemical information. Based on this basic theory, it is possible to obtain distinct spectral peaks by adjusting various parameters that can be changed in analyzer. Based on this study, we will provide MRS analysts with useful information on analysis methods and high diagnostic medical information for patients.**

**Key words : Brain proton MRS, View Forum Analyzer, Spectrum**

## 서 론

자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy, MRS)은 인체의 생체 내의 여러 가지 신진대사에 관여하는 물질들을 세포의 기능을 손상시키지 않고 비침습적으로(noninvasive) 분석할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 이러한 장점 때문에 현재의 신경계 계통에 진단적 보조수단으로 널리 임상에서 적용되고 있다(Seuwen *et al*. 2015; Crisi *et al*. 2017). 1990년대 초반부터 3차 의료기관으로부터 MRS가 활발하게 검사에 많은 정보를 제공하면서부터 해부학적 정보와 병기의 등급(grade)의 진단, 종양학적 치료경과 예후판정에 관하여 환자들에게 많은 임상적 정보를 제공하고 있다(O'Donnell-Luria *et al*. 2017). 또한 정상인을 대상으로 얻은 정보를 토대로 점차 MRS 검사 수가 증가하여 임상에서 많은 관심을 가지고 다양한 기법 및 매개변수 변화를 통하여 많은 연구자들의 관심사가 되어 왔다(Wan *et al*. 1998; Tognarelli *et al*. 2015). 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI)은 인체의 해부학적 정보를 영상화하는 데 주요 장점을 가지고 있지만 해부학적 정보를 동반하지 않는 질병과 이전에 발생한 질환은 혈액검사(blood cell count), 배설물(excretion), 생검(biopsy)을 통해서 질환의 정보를 관찰할 수밖에 없다. 그러나 스펙트럼을 이용하는 MRS 기법은 대사 상태의 변화와 대사물질의 구성을 비침습적인 방법으로 해결할 수 있는 장점을 가지고 있다(Chen *et al*. 2018). $^{1}$H-MRS가 임상에서 가장 활발하게 적용되는 분야는 뇌, 심장(heart) (Abdurrachim *et al*. 2017), 간(liver) (Valkovič *et al*. 2017), 자궁경부(cervix), 전립선(prostate) (Trigui *et al*. 2017), 유방(breast) (Battal *et al*. 2014) 등 다양한 분야에 적용하여 환자에 대한 정보를 제공하고 있지만 주로 인체 부

* Corresponding author: Eunhoe Goo, Tel. +82-43-229-7994, Fax. +82-43-229-7947, E-mail. eunhoegoo@gmail.com

위의 움직임이 적은 뇌(brain)를 주 대상으로 하고 있다. 최근에 3차 의료기관 및 종합병원에서 가장 일반적으로 실행되고 있는 질환은 뇌졸중(stroke), 간질(epilepsy), 종양(tumor)을 대상으로 생화학적 변화(biochemical changes), 해부학적 상태(anatomical situation), 조직의 변화(tissue changes)에 대하여 진단적 가치를 해석하고 있다(Zhao *et al*. 2016). 뇌의 MRS는 화학적 이동(chemical shift effects) 현상을 이용하여 다양한 대사물질에 대하여 신호대 잡음비(signal to noise ratio, SNR)가 높은 스펙트럼(spectrum)을 구현하는 것이 중요하다(Ramadan *et al*. 2013). 화학적 이동 현상은 양성자의 화학적 결합구조에 따라 대사물질들이 서로 다른 공명주파수를 갖는 현상으로 1.5 T에서는 물은 63 MHz이며 지방은 물보다 −220 Hz 낮은 주파수 분포를 가지게 된다. 이러한 차이는 인체조직의 대사물질에 대한 스펙트럼을 구현하는 데 기초적인 자료로서 역할을 하게 된다. 뇌의 $^{1}$H를 포함하는 물질의 양을 측정하는 데 있어서 기준이 되는 물질로서 NAA(N-acetyl aspartate), Cho(choline), Cr(creatine) 등 대표적인 대사물질이라고 할 수 있다. 이러한 대사물질을 스펙트럼으로 나타내기 위하여 일반적으로 고자기장을 이용하면 그 효과는 높으며 MRS에 영향을 주는 다양한 매개변수를 이해한다면 그 효과는 한층 더 높은 결과를 얻게 된다. 그 외에 가치 있는 스펙트럼을 획득하기 위해서는 사용자가 복셀 위치(voxel location)에 따라 크게 달라진다. 이에 본 데이터 분석은 View Forum 분석기를 이용하여 높은 SNR과 균일성(homogeneity) 및 일관성(consistency)있는 스펙트럼을 얻기 위한 기술적 정보를 제공하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 PACS 네트워크로 전송된 총 36명(남자 20, 여자 16, 평균연령 49±3.27)으로 뇌 MRS 검사를 한 환자를 무작위로 선정하여 분석을 하였다. 질환별 Spectrum 분석은 신경교종(glioma, n=18), 괴사성 종양(necrotic tumor, n=16), 대뇌 신경교종증(cerebral gliomatosis, n=2) 중심으로 뇌의 대사물질을 분석하였다. 모든 데이터는 3.0 T (Philips, Medical system, Achieva, The Netherlands) 자기공명영상기기를 이용하였고, 수신코일(received coil)로는 두부코일(head coil, 32 channel)이었다. 데이터 분석에 적용된 펄스시퀀스는 뇌 MRS 검사 시 일반적으로 적용되고 있는 PRESS (Point RESoveld Spectroscopy)이었다. MRS 펄스시퀀스의 매개변수는 다음과 같이 적용되었다(Table 1).

### 2. 화학적 이동

원자 주위의 전자분포가 다르고, 한 분자 내에서도 그 분자를 구성하는 원자의 핵 주위 전자분포가 달라서 공명주파수가 달라진다. 물과 지방에 있는 수소로 물 분자($H_2O$)에 있는 수소와 지방의 -$CH_2$에 있는 수소 주위에는 전기친화도에 의해서 전자분포가 다르게 나타난다. 세차주파수의 차이는 주자기장의 강도에 비례하게 된다. 지방과 물은 3.5 ppm의 화학적 천이를 가지고 있는데 1.5 T의 자기장에서 3.5 ppm의 scale에 따라 약 220 Hz의 주파수 차이를 갖게 되는데 지방은 물보다 220 Hz 만큼 낮은 주파수에서 공명을 하게 된다. 이러한 원인에 따라 발생되는 인공물을 영상에서는 화학적 이동 현상(Chemical shift artifact) 이라한다(Fig. 1).

**Table 1.** Scanning parameters on PRESS MRI pulse sequence

| Parameters | PRESS |
|---|---|
| TR (ms)[a] | 1500 |
| TE (ms)[b] | 35 |
| Voxel size (mm) | 1.5 × 1.5 × 1.5 cc |
| Bandwidth (Hz) | 2000 |
| NEX[c] | 128 |

[a]TR: repetition time, [b]TE: echo time, [c]NEX: number of exciting.

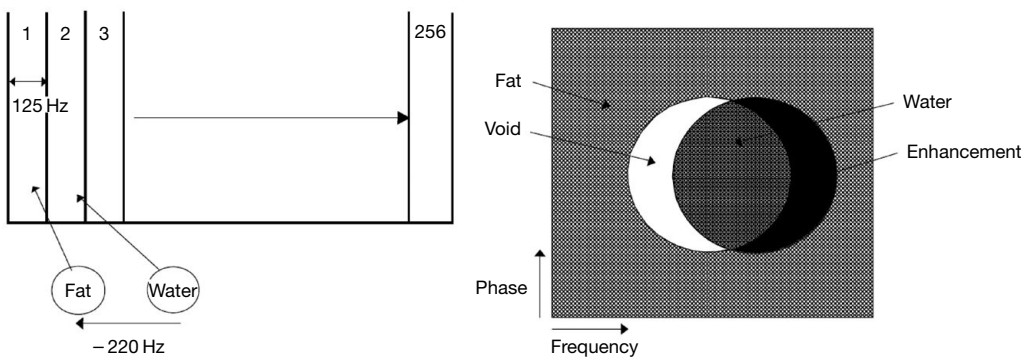


**Fig. 1.** Chemical shift artifacts caused by frequency differences on 1.5 T MRI units.

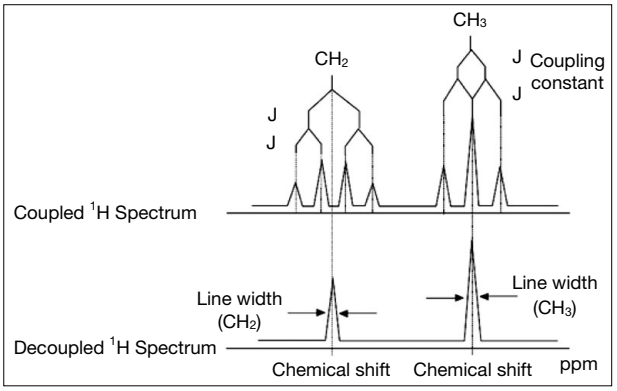


**Fig. 2.** Proton spin-spin coupling on $CH_3CH_2$.

### 3. 스핀짝지움과 비동조화

우리 몸에 수소는 전자와 양성자로 구성되어 있다. 이때 전자는 양성자 주변에서 일정한 궤도를 중심으로 회전을 한다. 즉 전자가 회전하는 것을 스핀(spin)이라고 한다. 인접한 스핀들끼리 결합전자 궤도의 약한 자기극성을 통하여 서로의 스핀상태를 경험하게 되면 각 스핀 주위의 국소자기장은 인접핵의 스핀상태에 따라 약간씩 다르게 된다. 인접한 핵의 스핀 상태수에 의해 관찰하고자 하는 스펙트럼의 다중선 수가 결정되게 된다. 다중선의 수는 스핀 양자수를 I, 짝지움하는 핵의 수를 n이라고 할 때 2nI+1의 식으로 구할 수가 있다. I+1/2인 핵은 n+1개의 다중선이 나타나며 따라서 다중선은 $^1$H NMR 스펙트럼에서 인접한 $^1$H 핵의 수를 알 수 있는 단서가 된다. 또한 짝을 이루는 두 개의 핵자는 스펙트럼상에서 짝지움 상수만큼 분리된 여러 개의 신호로 나타나게 된다. 비동조화 과정은 짝을 이루고 있는지 확인하거나 또는 여러 가지 복잡한 피크들을 단순하고 간단하게 만들기 위한 기능으로 적용된다. 화학적이동과 다르게 스핀짝지움은 자기장의 세기와 독립적인 부분의 특징을 가지고 있다(Fig. 2) (Sjolander *et al*. 2017).

### 4. 와전류

경사자기장 코일에 전류를 흘려보내어 경사자기장을 가하면 자기장의 시간에 대한 변화가 생기는데 경사자기장 코일 주변에 도체에 전류가 유도되고 이 전류는 와전류라 한다. 이때 이 전류는 다른 자기장의 변화를 상쇄시키려는 또 다른 자기장을 발생시켜 영상의 인공물을 발생하게 된다. 경사자기장 코일 주변의 도체로는 자석 내부의 금속, Shimming 코일, RF 코일이 주가 된다. 이러한 요인으로 발생되는 인공물의 해결방법으로 경사자기장의 Shield check와 능동적 차폐코일(active gradient shielding coil) 부착을 통하여 다소 해결할 수가 있다(Akram *et al*. 2014).

### 5. 데이터 처리과정

Single Voxel MRS 데이터 분석에서 View Form Tool (Philips medical system, The Netherlands) 분석 프로그램을 이용하여 높은 SNR과 균일성, 일관성 있는 최적의 스펙트럼을 구현하기 위하여 4 단계(1; Data loading, 2; Residual water subtraction, 3; Zero-Fill and FT, 4; Zero-Order Phase Correction) 과정을 거쳐 분석을 하였다.

### 6. 통계처리

본 데이터 분석에 대한 신뢰성 분석(Reliability analysis)은 크론바흐알파(Cronbach alpha)계수를 사용하였다. 신뢰성 분석방법으로는 첫째, 스펙트럼 높이(Spectrum height), 둘째, 스펙트럼 폭(Spectrum narrowing width)에 대하여 5점 척도(1=Very Bad, 2=Bad, 3=Normal, 4=Good, 5=Very Good)로 평가하였다. 모든 데이터는 알파 값이 0.7 이상일 경우 높은 신뢰도로 판정을 하였다. 본 연구에 대한 데이터 분석을 위해 사용된 프로그램은 SPSS ver. 18.0로 통계학적 분석을 실행하였다.

## 결 과

PACS 네트워크로 전송된 뇌 MRS 검사를 한 환자(36명)를 대상으로 무작위 선정하여 View Forum 분석기로 전송 후 데이터를 분석하였다. 모든 스펙트럼은 분석기를 이용하여 매개변수에 대한 반복적인 수치 변화를 통하여 최적의 값을 설정한 후 스펙트럼을 묘출하였다. 데이터 전송(data loading) 후 View Form 메뉴의 system→advanced viewing을 클릭 후 Edit script를 선택하였다.

### 1. 남아있는 물 제거

실제로 water가 조금 남아 있어서 Fitting에는 큰 영향을 주지는 않으나 SNR이 높은 스펙트럼을 나타내기 위해서 사용을 했다. Fig. 3은 물에 대한 Peak 값으로 4.67에 남아 있는 물을 제거하기 위하여 RWS 매개변수 옵션을 체크하고 선정전(left, red dot)·후(right, red dot)의 스펙트럼을 보여주고 있다. 36명 모두에게 자동으로 적용을 하였고 물의 스펙트럼 범위는 4.67~4.85±0.074 정도에서 근소한 값의 차이이고 이 차이는 스펙트럼에 영향을 주지 않으며 전과 후에 대한 RWS는 통계적 수치로는 표현하기 어렵지만 Fig. 3과 같이 남아 있는 물에 대한 Peak가 제거된 것을 알 수가 있었다.

### 2. 채움 효과 및 수학적 연산과정

퓨리어 변환으로 FT 전에 디지털 해상도를 높이기 위해

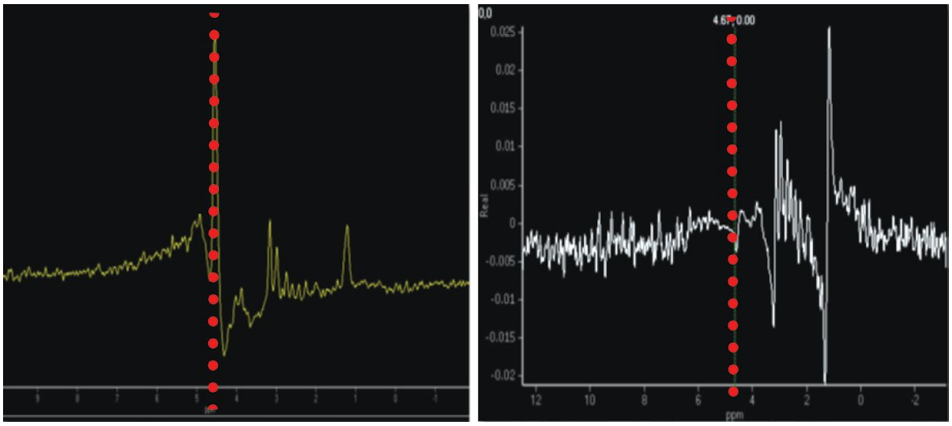

**Fig. 3.** This spectrum of without (left) and (right) with using RWS.

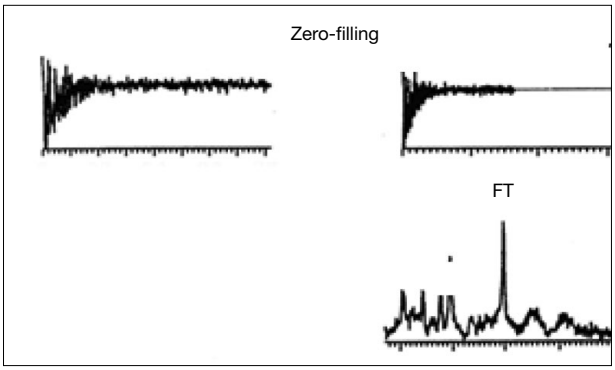


**Fig. 4.** The processing step on Zero fill and FT.

실제 측정된 신호의 끝을 보상해주는 방법으로 끝에 신호를 0으로 처리해서 임의로 획득 수가 불충분할 경우 채워서 대처해 주는 방법으로 Zero filling을 이용하여 처리하였다. Fig. 4는 Zero filling으로 끝의 점을 빈 공간으로 만든 후 FT 과정을 통하여 스펙트럼의 굴곡 부분에 대하여 부드럽게(Smooth)하여 해상도를 높게 나타나도록 조정하였다.

### 3. 중복신호 여과

자기공명신호는 FID (free induction decay)신호를 기본으로 형성하기 때문에 불연속으로 신호 크기를 발생하게 된다. 불연속적으로 보이는 특정 왜곡 부분에 대하여 부드럽게 조정해 주기 위해 실행을 하였다. 실행결과 Line peak가 높은 SNR과 분해능을 높이는 스펙트럼을 얻을 수가 있었다. 신뢰성 분석방법으로는 스펙트럼 높이, 스펙트럼의 좁은 폭에 대하여 분석한 결과 알파 값이 0.8 이상의 값으로 내적합치도(Internal consistency)가 Good 값으로 높은 값을 얻었다(Table 2). Fig. 5는 부가적인 Filter를 적용하지 않은 상태에서 Gaussian (Hz) 값 6으로 조정하였고, Exponential (Hz) 값을 −1.5 값으로 조정하여 최적의 Line peak를 얻었다. 일반적으로 Gaussian의 Hz를 올려주게 되면 Filtering의 효과를 볼 수 있다. 심한 경우 Filtering을 두 번을 하고, Edit filter의 1, 2를 Gaussian 6 Hz로 올려준다. 대부분의 양성자 스펙트럼은 Gaussian +3 Hz, Exponential −1.5 Hz로 사용되나 본 분석에서는 Gaussian을 올려 적용을 하였다.

**Table 2.** Qualitative analysis results by using View Forum Tool program

| Field | Scoring | Cronbach's α |
|---|---|---|
| Spectrum height | 3.27±0.81 | |
| Spectrum narrowing width | 3.77±0.79 | α=0.847 |
| Mean±SD | 3.52±0.01 | |

Cronbach's alpha: 0.9>α>0.8, Internal consistency: Acceptable.

### 4. 영차위상교정

전반적인 스펙트럼들의 틀어진 위상을 보정해주기 위해 실행을 하였다. Zero order term −17°로 조정하여 Phase cycling 결과에 따른 위상의 틀어진 부분을 보상하였고, First order term 0°로 지연된 신호를 맞추었다. 결과로 Phase adjustment 이후의 Spectrum에서 Unphase된 Peak들이 Correction 이후에 살아나서 보다 정확한 정량화(quantification)에 도움을 줄 수 있었다. Fig. 6은 Zero-Order Phase Correction 시행 전(left) · 후(right)의 Spectrum을 보여주고 있다. 시행 후의 Spectrum (right)에서 Baseline이 Correction 되어 정량화된 스펙트럼을 구현할 수가 있었다.

### 5. 후 처리 결과

View Forum Tool를 이용하여 데이터 분석을 했을 때 대사물질에 대한 결과로서 N-acetyl aspartate (NAA)는 2.01±0.02 ppm에서 주 peak를 보였고 대부분의 질환에서 감소하였다. Choline (cho)은 3.22±0.03 ppm에 주 peak로 나타나

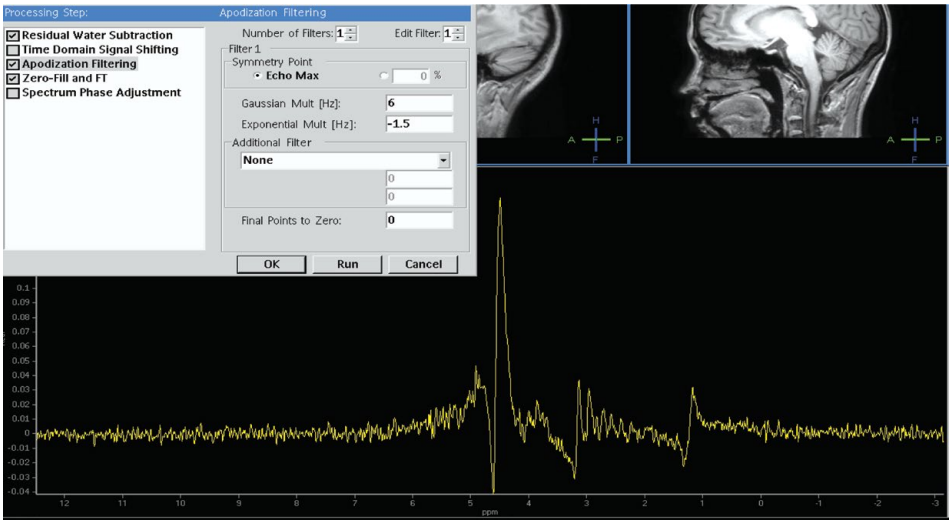


**Fig. 5.** This figure on apodization by changing Gaussian and Exponential frequency.

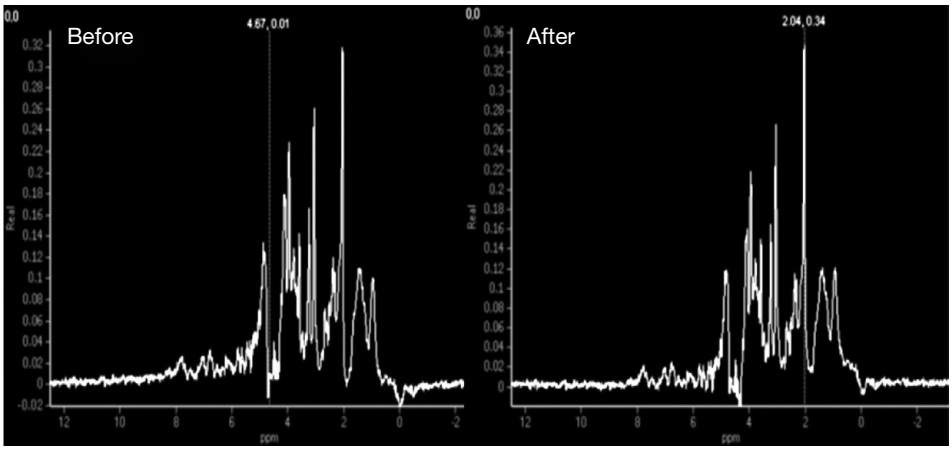


**Fig. 6.** Spectral images before and after using the Zero-Order Phase Correction.

며 종양에서 크게 증가하는 형태를 보였다. Creatine (Cr)은 3.02±0.06 ppm에서 주 peak로 나타나지만 모든 질환에서 큰 변화를 보이지 않았다. Lactate (Lac)는 1.3±0.04 ppm에서 주 peak를 보였으며 허혈성 뇌졸중과 악성 종양에서 증가하는 결과를 얻었다.

## 고 찰

총 36명을 대상으로 View Forum 분석 프로그램을 이용하여 peak를 추출했을 때 SNR, 분해능이 높고 일관성 있는 스펙트럼을 구현할 수가 있었다. 뇌 검사 시 Single Voxel MRS에서 최적의 스펙트럼을 구현하는 데 있어서 분석기를 이용하여 최적의 Line peak 스펙트럼을 얻는 것도 중요하지만 그것을 얻기 위해서는 질환 영역에 복셀을 설정하기 전에 여러 가지 주의해야 할 점이 있다. 일반적으로 질환에 따라 나타내고자 하는 스펙트럼을 얻기 위해서 검사목적에 맞는 펄스시퀀스를 적용해야 한다. 본 데이터 분석에는 PRESS 기법을 이용하여 획득한 MRS 데이터이었다. 기본보고에 의하면 PRESS 기법에서 작은 Peak로 나타낼 수 있는 대사물질이 STEAM (STimulated Echo Acquisition Method) 기법에서 큰 Peak로 나타내는 장점을 가지고 있다 (Marsman *et al*. 2017). 그 대표적 대사물질로서 Myo-Inositol (mi)는 3.6 ppm 위치에서 아주 잘 나타나며 Glutamate/Glutamine (Glx)은 2.1~2.5 ppm에서 PRESS 기법에 비해 아주 잘 나타나는 특성을 가지고 있다. 결국 SNR이 높은 스펙트럼을 얻기 위해서는 펄스시퀀스 선택도 많은 영향을 가지고 있다. 이러한 두 기법은 신경계계통 MRS 검사에서 일반적으로 Long TE와 Short TE을 기준으로 임상에서 적용을 하고 있다 (Choi *et al*. 2013). 두 TE (time to echo)

기법에 따라 대사물질 또한 다르게 나타타며 에코에 따라 장단점을 가지고 있다. 50 ms 이상의 long TE에서는 Base line이 Flat하게 나타나며 1.3 ppm에서 주 Peak를 나타내는 Lactate (Lac) 대사물질이 144 ms에서 아주 잘 나타나게 된다. 단점으로는 T2 이완물질이 짧은 대사물질은 나타나지 않는 것이다. TE가 50 ms 이하에서는 mi, Glx 등 대사물질이 잘 나타나는 특징을 가지고 있지만 WS (water suppression) 잘 되지 않는 단점을 가지고 있다(Chadzynski *et al*. 2010). 또한 최적의 스펙트럼을 구현하기 위해서는 분석 전에 검사 시 정확한 복셀 위치 선정에 따라 인공물이 발생하지 않는 스펙트럼을 구현할 수가 있다. 이질성 영역(areas of heterogeneity)을 선정 시 인공물이 발생하여 틀어진 스펙트럼이 발생하여 정량적 데이터 분석에 오차가 발생할 수가 있다. 두개골(skull) 부위가 포함된 경우에는 지질(lipid) 성분이 많이 포함되어 스펙트럼에 나타나기 때문에 복셀 선정 시 제외하고 선정할 필요가 있다(Zhu *et al*. 2011). 질환 중에는 괴사(necrosis)된 영역 또한 지질성분이 많이 포함되어 있기 때문에 복셀 선정 시 주의해서 검사할 필요가 있다.

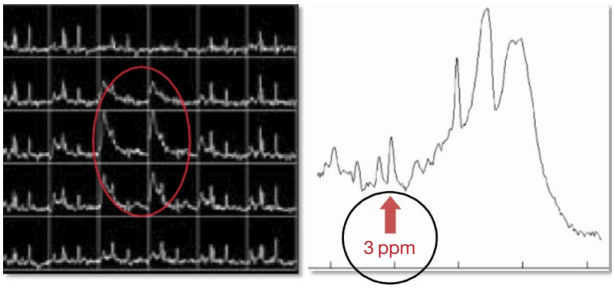


**Fig. 7.** Elevated phenomenon up to about 3 ppm due to susceptibility artifact at baseline.

혈액(blood) 부분은 철 함유(ferrous components)가 많이 포함되어 있기 때문에 절대적으로 피해서 검사해야 한다. 그 외에 정확한 peak로 나타나지 않기 때문에 빈 공간(open spaces)을 제외해야 하며 뇌실(ventricles) 부분은 뇌척수액 포함(CSF contamination)으로 인하여 자기장의 균일성을 상실하여 Shimming 잘 되지 않아 정량적인 분석이 어렵게 된다(Juchem *et al*. 2007; Juchem *et al*. 2017). 이러한 MRS 영향인자를 통하여 Line peak가 잘 나타나지 않을 수 있기 때문에 본 데이터 분석은 그러한 단점을 고려하여 분석에 중요성이 필요하였다. MRS 검사 시 주로 발생되는 인공물로는 자기감수성 인공물 발생이다(Scheidler *et al*. 2009; Henning *et al*. 2016). 자화감수성 인공물은 Fig. 7과 같이 뼈(bone), 공기(air), 지질(lipid)이 복셀 설정 시 포함되었을 때 스펙트럼이 약 3 ppm 정도 틀어지는(elevated) 현상이 발생하게 되어 정량적 분석이 어렵게 된다. 본 데이터 분석결과 View Forum Tool을 이용한 MRS 분석에서 다양한 매개변수 변화를 적용한 데이터 처리 과정에서 최적의 스펙트럼을 얻을 수가 있었다. Fig. 8은 대뇌신경아교종증(cerebral gliomatosis)을 View Forum Tool 분석기를 이용하여 분석했을 때 나타난 스펙트럼 결과이다.

## 결 론

결론적으로 본 데이터 분석을 통하여 MRS 스펙트럼을 이해할 수 있었으며 국소병소에 대하여 균일한 영역을 선택해야 인공물이 없는 스펙트럼을 구현할 수 있다는 것을 알았다. 또한 인공물이 없는 스펙트럼을 구현하기 위해서는 복셀 위치, 크기, 후처리에 영향을 크게 받으며 기존 병력에

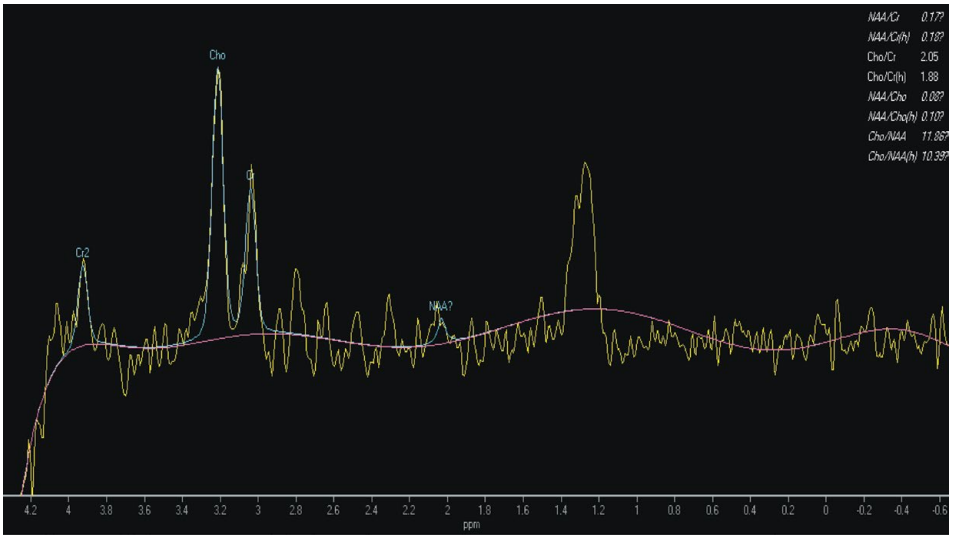


**Fig. 8.** Spectral results for cerebral gliomatosis using View Forum Tool.

도 의존한다는 것을 알게 되었다. 그 결과 신호대 잡음비가 높고 균일성(homogeneity) 있는 Line peak를 얻을 수가 있었다. 향후 이러한 정보를 토대로 신경계 MRS 검사에서 진단적 정확성을 증가시킬 것으로 생각된다.

## 사 사

본 논문은 2016.09.01.~2018.08.31에 청주대학교 보건의료과학연구소가 지원한 학술연구조성비(특별연구과제)에 의해 연구되었음.

## 참 고 문 헌

Abdurrachim D and Prompers JJ. 2017. Evaluation of cardiac energetics by non-invasive 31P magnetic resonance spectroscopy. *Biochim. Biophys. Acta*. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.11.013.

Akram MS, Terada Y, Keiichiro I and Kose K. 2014. Coupled circuit numerical analysis of eddy currents in an open MRI system. *J. Magn. Reson*. **245**:1-11.

Battal B, Bozkurt Y, Hamcan S and Akgun V. 2014. Re: Improved diagnostic accuracy in differentiating malignant and benign lesions using single-voxel proton MRS of the breast at 3 T MRI. *Clin. Radiol*. **69**(2): e108-9.

Chadzynski GL and Klose U. 2010. Chemical shift imaging without water suppression at 3 T. *Magn. Reson. Imaging* **28**(5):669-675.

Chen C, Stephenson MC, Peters A, Morris PG, Francis ST and Gowland PA. 2018. 31 P magnetization transfer magnetic resonance spectroscopy: Assessing the activation induced change in cerebral ATP metabolic rates at 3 T. *Magn. Reson. Med*. **79**(1):22-30.

Choi C, Ganji S, Hulsey K, Madan A, Kovacs Z, Dimitrov I, Zhang S, Pichumani K, Mendelsohn D, Mickey B, Malloy C, Bachoo R, Deberardinis R and Maher E. 2013. A comparative study of short- and long-TE $^{1}$H MRS at 3 T for in vivo detection of 2-hydroxyglutarate in brain tumors. *NMR Biomed*. **26**(10):1245-1250.

Crisi G, Filice S, Michiara M, Crafa P and Lana S. 2017. 2-Hydroxyglutarate Detection by Short Echo Time Magnetic Resonance Spectroscopy in Routine Imaging Study of Brain Glioma at 3.0 T. *J. Comput. Assist. Tomogr.* DOI: 10.1097/RCT.0000000000000705.

Henning A, Koning W, Fuchs A, Raaijmakers A, Bluemink JJ, van den Berg CA, Boer VO and Klomp DW. 2016. $^{1}$H MRS in the human spinal cord at 7 T using a dielectric waveguide transmitter, RF shimming and a high density receive array. *NMR Biomed*. **29**(9):1231-1239.

Juchem C and de Graaf RA. 2017. B0 magnetic field homogeneity and shimming for in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Anal. Biochem*. **15**(529):17-29.

Juchem C, Logothetis NK and Pfeuffer J. 2007. 1H-MRS of the macaque monkey primary visual cortex at 7 T: strategies and pitfalls of shimming at the brain surface. *Magn. Reson. Imaging* **25**(6):902-912.

Marsman A, Boer VO, Luijten PR, Hulshoff Pol HE, Klomp DWJ and Mandl RCW. 2017. Detection of Glutamate Alterations in the Human Brain Using 1H-MRS: Comparison of STEAM and sLASER at 7 T. *Front Psychiatry* **8**(60):DOI: 10.3389/fpsyt.2017.00060.

O'Donnell-Luria AH, Lin AP, Merugumala SK, Rohr F, Waisbren SE, Lynch R, Tchekmedyian V, Goldberg AD, Bellinger A, McFaline-Figueroa JR, Simon T, Gershanik EF, Levy BD, Cohen DE, Samuels MA, Berry GT and Frank NY. 2017. Brain MRS glutamine as a biomarker to guide therapy of hyperammonemic coma. *Mol. Genet. Metab*. **121**(1):9-15.

Ramadan S, Lin A and Stanwell P. 2013. Glutamate and glutamine: a review of in vivo MRS in the human brain. *NMR Biomed*. **26**(12):1630-1646.

Scheidler J, Vogel M, Gross P and Heuck A. 2009. Combined MRI and MRS in prostate cancer: improvement of spectral quality by susceptibility matching. *Rofo* **181**(6):531-535.

Seuwen A, Schroeter A, Grandjean J and Rudin M. 2015. Metabolic changes assessed by MRS accurately reflect brain function during drug-induced epilepsy in mice in contrast to fMRI-based hemodynamic readouts. *Neuroimage* **15**(120): 55-63.

Sjolander TF, Tayler MC, Kentner A, Budker D and Pines A. 2017. 13C-Decoupled J-Coupling Spectroscopy Using Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance at Zero-Field. *J. Phys. Chem. Lett*. **8**(7):1512-1516.

Tognarelli JM, Dawood M, Shariff MI, Grover VP, Crossey MM, Cox IJ, Taylor-Robinson SD and McPhail MJ. 2015. Magnetic Resonance Spectroscopy: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J. Clin. Exp. Hepatol*. **5**(4): 320-328.

Trigui R, Mitéran J, Walker PM, Sellami L and Ben Hamida A. 2017. Automatic classification and localization of prostate cancer using multi-parametric MRI/MRS. *Biomedical Signal Processing and Control*. **31**:189-198.

Valkovič L, Chmelik M and Krššak M. 2017. In-vivo31P-MRS of skeletal muscle and liver: A way for non-invasive assessment of their metabolism. *Anal. Biochem*. **15**(529):193-215.

Wan YL, Chang C, Ng SH, Wai YY and Wong HF. 1998. Comparison of cerebral occipital gray and parietal white matter metabolite differences using PRESS and STEAM at differ-

ent echo times. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*. **21**(2):152-157.

Zhao X, Xu M, Jorgenson K and Kong J. 2016. Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: A systematic review. *Neuroimage*. *Clin*. **24**(13):33-38.

Zhu H and Barker PB. 2011. MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain. *Methods Mol*. *Biol*. **711**:203-226.

Received: 23 January 2018
Revised: 20 February 2018
Revision accepted: 8 March 2018