

## 탈수초화 동물 모델과 $^1\text{H}$ 자기공명분광영상

유타대학교 뇌과학연구원,<sup>1</sup> 이화여자대학교 뇌융합과학연구원,<sup>2</sup> 이화여자대학교 스크랜튼대학 뇌·인지과학과,<sup>3</sup> 서울대학교 자연과학대학 뇌과학협동과정,<sup>4</sup> 가톨릭대학교 인천성모병원 영상의학과,<sup>5</sup> 이화여자대학교 약학대학원,<sup>6</sup> 이화여자대학교 의과대학 의학전문대학원 영상의학교실<sup>7</sup>

조한별<sup>1</sup> · 이수지<sup>2,3</sup> · 박신원<sup>2,3</sup> · 강일향<sup>2,3</sup> · 마지영<sup>2,4</sup> · 정현석<sup>5</sup>  
김지은<sup>2,3</sup> · 윤수정<sup>2,3</sup> · 류인균<sup>2,3,6</sup> · 임수미<sup>2,7</sup> · 김정윤<sup>2,3</sup>

### Animal Models of Demyelination and $^1\text{H}$ -Magnetic Resonance Spectroscopy

Han Byul Cho, PhD,<sup>1</sup> Suji Lee, BS,<sup>2,3</sup> Shinwon Park, MA,<sup>2,3</sup> Ilhyang Kang, MS,<sup>2,3</sup>  
Jiyoung Ma, MS,<sup>2,4</sup> Hyeonseok S. Jeong, PhD,<sup>5</sup> Jieun E. Kim, MD,<sup>2,3</sup> Sujung Yoon, MD,<sup>2,3</sup>  
In Kyoon Lyoo, MD,<sup>2,3,6</sup> Soo Mee Lim, MD,<sup>2,7</sup> Jungyoon Kim, MD<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>The Brain Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA

<sup>2</sup>Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Brain and Cognitive Sciences, Division of Convergence, Scranton College, Ewha Womans University, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Interdisciplinary Program in Neuroscience, College of Natural Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea

<sup>5</sup>Department of Radiology, The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital, Incheon, Korea

<sup>6</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

<sup>7</sup>Department of Radiology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

The proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$ -MRS) is a tool used to detect concentrations of brain metabolites such as N-acetyl aspartate, choline, creatine, glutamate, and gamma-amino butyric acid (GABA). It has been widely used because it does not require additional devices other than the conventional magnetic resonance scanner and coils. Demyelination, or the neuronal damage due to loss of myelin sheath, is one of the common pathologic processes in many diseases including multiple sclerosis, leukodystrophy, encephalomyelitis, and other forms of autoimmune diseases. Rodent models mimicking human demyelinating diseases have been induced by using virus (e.g., Theiler's murine encephalomyelitis virus) or toxins (e.g., cuprizone or lysophosphatidyl choline). This review is an overview of the MRS findings on brain metabolites in demyelination with a specific focus on rodent models.

**Key Words** Proton magnetic resonance spectroscopy · Demyelination · Animal models.

**Received:** October 6, 2016 / **Revised:** October 25, 2016 / **Accepted:** October 28, 2016

**Address for correspondence:** Jungyoon Kim, MD

Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

**Tel:** +82-2-3277-6561, **Fax:** +82-2-3277-6562, **E-mail:** jungyoon.kimm@ewha.ac.kr

## 서 론

자기공명영상(magnetic resonance image) 기술의 발전으로 체내 조직의 구조 정보를 획득하는 것에 더하여 자기공명분광영상(magnetic resonance spectroscopy)으로 조직 내 화학적 구성과 농도의 정보를 획득할 수 있게 되었다.<sup>1)</sup> 현재 자기공명분광영상은 중추신경계 질환, 특히 뇌졸중, 다발성 경화증, 데빅 병(Devic's disease)과 같은 탈수초성 질환(de-

myelinating disorders)에서의 화학적 이상, 질병 진단과 연구에 적극 활용되고 있다.<sup>2)</sup>

탈수초성 질환의 탈수초화(demyelination)는 미엘린 수초(myelin sheath)의 소실로 인한 뉴런 손상을 뜻한다.<sup>3)</sup> 독소, 미토콘드리아 기능 이상, 자가면역 및 백색질 장애(leukodystrophy) 등이 탈수초화의 원인으로 알려져 있으나 주요한 원인은 명백히 밝혀지지 않았다.<sup>4-7)</sup> 이에 자기공명분광영상을 활용한 탈수초화 연구는 계속 진행 중이며, 특히 인위적으로

탈수초화를 유도할 수 있는 동물 모델은 탈수초화 증상 재현, 탈수초화 유도 및 회복 단계의 종적 추적에 용의하여 연구에 많이 적용된다.<sup>8-13</sup>

본 논문은 <sup>1</sup>H 자기공명분광영상과 탈수초화에 대한 주요 개념과 연구 방법을 정리하고 이를 활용한 탈수초화 동물 모델 연구들을 정리한 후 향후 관련 주제의 활용 방안과 발전 방향을 생각해보고자 한다.

## 본 론

### <sup>1</sup>H 자기공명분광영상(<sup>1</sup>H-MR Spectroscopy) 개괄

핵자기공명영상의 원리를 바탕으로 개발된 자기공명분광영상은 조직의 구조적 정보를 제공하는 자기공명영상과 달리 조직의 화학적 정보를 제공한다.<sup>114</sup> 현재의 자기공명분광영상은 기존의 1.5 테슬라 이상의 자기공명영상의 설비와 시스템에서 추가 설비를 더할 필요 없이 측정이 가능하여 확장성과 경제성을 확보할 수 있다.<sup>15</sup> 자기공명분광영상은 비침습적으로 신경 대사물 농도와 변화를 정량적으로 측정하여 비침습적으로 조직의 화학 정보를 획득할 수 있어 중추신경계 연구에 적극 활용되고 있다.<sup>214</sup>

자기공명분광영상은 조직 내의 특정 원자핵을 추적하여 각 화학 물질별 농도를 선 스펙트럼 형식으로 보여준다. 자기공명분광영상은 <sup>1</sup>H(hydrogen), <sup>13</sup>C(carbon), <sup>31</sup>P(phosphorus), <sup>23</sup>Na(sodium), <sup>19</sup>F(fluorine) 원자핵을 추적할 수 있으며, 이 중 <sup>1</sup>H가 가장 보편적으로 활용되고 있다.<sup>1416</sup> 이는 1) <sup>1</sup>H가 체내 유기조직에 풍부하게 존재하고, 2) <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, <sup>23</sup>Na, <sup>19</sup>F 등 다른 원자핵과 비교하였을 때 상대적으로 민감도가 더 높으며, 3) 원자핵 신호를 증폭하기 위한 전용 RF 코일과 특정 장비가 필요 없어 경제성을 확보할 수 있기 때문이다.<sup>15</sup>

현재 <sup>1</sup>H 자기공명분광영상 획득을 위해 주요하게 적용되고 있는 기법으로는 point resolved spectroscopy(PRESS)<sup>17</sup>와 stimulated echo acquisition mode(STEAM)<sup>18</sup>가 있으며 단일 복셀 및 다수의 복셀 영역 모두에서 화학 물질별 농도 측정에 활용되고 있다.

<sup>1</sup>H 자기공명분광영상 기술을 통하여 뇌 내 다른 종류의 신경세포들의 신경대사물질의 화학적 농도의 차이와 특성을 밝힐 수 있음이 입증되었으며,<sup>19</sup> <sup>1</sup>H 자기공명분광영상을 분석하여 다발성 경화증, 뇌암 등 뇌병변의 신경대사 물질의 농도 차이와 이상을 밝힌 연구들이 발표되어 왔다.<sup>2</sup> <sup>1</sup>H 자기공명분광영상은 비침습적이며 안전성이 입증된 만큼 타 뇌영상 방법론과 연계하여 인간, 동물 모델 대상으로 중추신경계 내 병변에 따른 화학적 특성과 이상을 연구하는 데에 활용되고 있다.<sup>219</sup>

### 탈수초화(demyelination), 동물 모델 연구

탈수초화는 미엘린 수초(myelin sheath)의 소실로 인하여 뉴런이 손상되는 현상을 말한다.<sup>3</sup> 미엘린 수초 소실로 인하여 뉴런의 신호전달 효율이 감소하며 이는 손떨림과 같은 운동 기능 이상, 시각, 청각 등의 감각 기능 이상을 유발한다.<sup>7</sup>

탈수초화는 독소, 바이러스 감염, 자가면역에 의한 염증반응, 혹은 비정상적 퇴화를 보이는 백색질 장애(leukodystrophy) 등으로 인하여 유발되는 것으로 알려져 있으나 주요 원인은 명확히 알려진 바가 없다.<sup>47</sup> 중추신경계에 탈수초화를 일으키는 탈수초성 질환(demyelinating disease)으로는 다발성 경화증, 데빅 병(Devic's disease)이 있으며 이는 면역체계 이상으로 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>56</sup> 현재 <sup>1</sup>H 자기공명분광영상 연구를 통해 중추신경계 내 탈수초화로 인한 미엘린 수초 소실, 백질 이상은 신경 대사물질의 변화, 이상과 연관이 있음이 확인되고 있다.<sup>220-22</sup>

탈수초화를 연구하기 위한 동물 모델로 mouse, rat가 주요하게 동원된다. 상기의 탈수초성 질환으로 인한 증상을 재현하기 위해 타깃 동물에 실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis)을 발생시켜 면역체계 이상을 유도하는 방법, 만성적인 탈수초화 증상 재현을 위해 Theiler's murine encephalomyelitis virus(TMEV) 감염을 유발하는 방법, 독소로서 cuprizone이나 lysophosphatidyl choline(이하 LPC)을 투여하는 방법으로 탈수초화 동물 모델을 유도할 수 있다.<sup>91112</sup> 동물 모델로 탈수초화를 연구할 시 인위적으로 탈수초화를 유도, 탈수초화 이후의 미엘린 수초 재형성(remyelination) 기간의 생체 내 변화를 종적 추적 연구하는 데에 용이하여 동물 모델을 활용한 탈수초화 연구 결과가 지속적으로 보고되고 있다.<sup>81013</sup>

### 탈수초화에 따른 신경 대사 물질 변화 및 동물 모델 연구 결과

#### N-acetylaspartate(NAA)

N-acetylaspartate(이하 NAA)는 신경세포, 미토콘드리아에 다량으로 존재하여 신경 세포와 미토콘드리아의 양과 상태를 나타내는 생물표지자로 알려져 있다.<sup>2324</sup> NAA의 농도가 줄어드는 것은 신경세포의 손상과 연관이 있으며<sup>25</sup> 미토콘드리아의 기능 이상을 시사한다.<sup>2326</sup> NAA와 신경세포에 대한 많은 연구와 보고가 있었으나, 현재까지 NAA의 생체 내 역할에 대해 명확히 밝혀진 바는 없다.<sup>1415</sup>

탈수초화를 유도한 동물 모델 연구 결과, 탈수초화 시 NAA, 혹은 NAA/Cr(creatine) 농도가 감소하는 것으로 보고되었다.<sup>8-101327-29</sup> 또한 정상대조군 동물 모델과 비교하였을 때

cuprizon 투여로 탈수초화를 유도한 군의 NAA 혹은 NAA/Cr 농도가 상대적으로 유의미하게 감소하는 것으로 보고되었다.<sup>30-33</sup> 또한 탈수초화 유도 이후의 증상 회복 기간에 NAA, NAA/Cr 농도가 증가하는 것으로 보고되었다.<sup>8)10</sup> 이는 만성 다발성 경화증 환자를 대상으로 한 백질 내 NAA/Cr 농도의 감소를 보고한 연구 결과,<sup>34)35</sup> 급성 다발성 경화증 발병 이후 1개월 후의 환자의 백질 내 NAA/Cr 농도의 감소를 보고한 연구 결과<sup>36</sup> 및 다발성 경화증 환자의 탈수초화에 따른 축색돌기 밀도 감소와 함께 NAA 농도 감소가 진행됨을 보고한 연구 결과<sup>37</sup>와 유사하다. 전반적으로 NAA 농도 감소는 탈수초화에 따른 신경세포 손상을 반영하는 것으로 볼 수 있으며, NAA 농도 증가는 미엘린 수초 재형성, 혹은 신경세포의 회복을 반영하는 것으로 볼 수 있다.

### Creatine(Cr)

Creatine(이하 Cr)은 인산화된 phosphocreatine(이하 PCr)의 형태로 뇌, 근육 등에 에너지를 공급하며, 뇌 내에서는 신경세포와 신경아교세포에 주로 분포한다.<sup>38)39</sup> 이에 Cr은 에너지 대사의 생물학적 지표로 여겨진다.<sup>14</sup> Cr과 PCr의 농도는 연령이나 특정 질병 상태에서의 농도가 일정하게 유지되는 것으로 알려져 있어,<sup>39)40</sup> 뇌영상 분석 시 타 대사물질의 농도 비율을 계산하는 척도로 사용된다.<sup>15)41</sup> 그러나 일부 조직의 파괴, 암세포 발생 시 Cr 농도는 감소하는 것으로 보고되었다.<sup>15)42</sup> 또한 신장 질환 환자에서 보고되는 교뇌(pons)의 삼투성 탈수초화 증후군(osmotic demyelination syndrome)과 체내 Cr 농도 변화 간 연관이 있음이 보고되었다.<sup>43</sup>

탈수초화를 유도한 동물 모델 연구 결과에서 탈수초화 이후 Cr, 혹은 Cr + PCr 농도가 감소한 것으로 보고되었으며,<sup>13)27</sup> 정상대조군 동물 모델과의 비교에서 탈수초화 유도군은 상대적으로 Cr + PCr 농도가 감소한 것으로 보고되었다.<sup>33</sup> 이는 다발성 경화증 환자와 정상대조군의 뇌량(corpus callosum) 내 Cr 농도 변화를 비교한 결과, 다발성 경화증 환자의 Cr 농도가 유의미하게 감소한 상태임을 보고한 연구와 유사하다.<sup>44</sup> 상술한 내용 및 동물 모델 연구와 인체 대상의 연구 결과들을 통해 뇌영상 연구에서의 Cr 농도의 감소는 신경세포의 사멸이나 이상을 반영하는 것으로 해석되고 있다.

### Choline(Cho)

Choline(이하 Cho)은 수용성의 세포막 전구물질로, Cho, PCr, glycerophosphocholine(GPC), betaine의 형태로 존재한다.<sup>39)45</sup> 뇌 내 백질과 회백질 내의 Cho의 농도가 다른 것으로 밝혀져 있으며, 신경아교세포(glial cell)의 비율이 높은 백질 내 Cho 농도가 상대적으로 높다.<sup>46)47</sup> 다발성 경화증 환

자의 뇌 내 급성 병변(acute lesion) 영역은 만성 병변(chronic lesion) 영역보다 Cho 농도가 높은 것으로 보고되었으며, 이는 세포 변환 작용, 미엘린 잔해물 증가가 반영된 것으로 해석된다.<sup>48</sup>

인체를 대상으로 한 여러 연구에서 탈수초화 및 뇌경색에 대한 Cho 농도 변화는 일관되게 보고되지 않는다. 다발성 경화증 플라크 내 <sup>1</sup>H-MRS 측정 결과 일반적인 백질 내 농도에 비해 Cho/Cr 농도, Cho 농도는 증가한 것으로 보고되었다.<sup>34)37)49-54</sup> 부신백질형성장애(adrenoleukodystrophy) 환자의 경우 미엘린 파괴에 따른 Cho 농도 증가가 보고되었다.<sup>55</sup> 반면, 미토콘드리아 기능 이상, 조현병 환자, 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 뇌 내 신경 이상 연구에서는 Cho 혹은 PCr, GPC 농도의 감소가 보고되었다.<sup>56-61</sup>

탈수초화를 유도한 동물 모델 연구 결과에서도 Cho 농도 변화는 일관되게 보고되지 않는다. LPC로 탈수초화를 유도한 후 증상 회복 과정을 관찰한 연구에서는 탈수초화 시 Cho/Cr 농도가 증가, 회복 및 미엘린 수초 재형성 기간에 Cho/Cr 농도가 감소하는 것으로 보고하였다.<sup>8</sup> 반면, 상대적으로 더 많은 비중의 연구에서 탈수초화 유도 및 신경세포 손상 후 Cho 농도, tCho 농도는 감소하는 것으로 보고하였다.<sup>10)27)27-33</sup> 그리고 저비중 저산소증(hypobaric hypoxia)을 유발하여 탈수초화를 유도한 동물 연구는 탈수초화 이후 정상 산소분압 내에서의 회복기간 동안 PCr과 GPC의 농도가 증가한 것으로 보고하였다.<sup>13</sup>

즉, 동물 모델 연구와 인체 대상의 연구 모두 뇌 내 탈수초화 및 신경 세포 이상에 따른 Cho 농도 변화에 대해 일부 상반된 결과가 보고되고 있다. 탈수초화에서의 Cho 농도 증가를 탈수초화 및 신경 세포 파괴에 따른 부산물 축적 및 염증 반응으로 인한 세포막 구성의 변화가 반영된 결과로 보는 견해,<sup>8)13)37</sup> Cho 농도 감소를 미토콘드리아 기능 이상에 따른 대사 이상, 신경 세포 이상 유발 및 미엘린 수초 합성 기능 이상이 반영된 결과로 보는 견해<sup>31)57</sup>가 있다.

### Amino acids(Glutamate, Glutamine, GABA)

뇌 내 주요 아미노산(amino acids)으로 glutamate(이하 Glu), glutamine(이하 Gln)과 gamma-aminobutyric acid(GABA)가 있으며, <sup>1</sup>H 자기공명분광영상으로 측정 가능하다.<sup>15</sup> Glu는 뇌 내에 다량으로 존재하는 흥분성 신경전달물질이며, GABA의 전구물질이다.<sup>62</sup> 또한 Glu는 대사물질 합성의 주요 구성물로 뇌 내 대사작용에 관여한다.<sup>62</sup> 백질과 회백질 내 Glu 농도가 유의미하게 다르며, 회백질 내 Glu 농도가 상대적으로 더 높은 것으로 알려져 있다.<sup>63)64</sup> 다발성 경화증 환자의 급성 병변(acute lesion) 부위와 백질에서의 Glu 농도는 정상



군에 비해 높은 것으로 보고되었으며, 이는 다발성 경화증으로 인한 뇌 내 대사 이상의 변화를 시사하는 것으로 해석되고 있다.<sup>48)</sup>

Gln는 성상교세포(astroglia cell) 내에서 Glu로부터 합성되어, Glu와 함께 뇌 내 대사작용을 증대하며, 암모니아 해독에 중요한 역할을 한다.<sup>65)66)</sup> Glu와 Gln의 <sup>1</sup>H-MRS spectra는 매우 유사하여 1.5 Tesla의 <sup>1</sup>H-MRS 측정 시 Glu + Gln (Glx)의 복합적인 peak로 측정값이 보고된다.<sup>39)67)</sup> 더 높은 자기장 조건과 특정 sequences를 활용하면 Glu와 Gln의 분리된 peak 측정이 가능하다.<sup>39)68)69)</sup>

GABA는 억제성 신경전달물질이며 뇌 내 신호 전달과 함께 신경세포 분화 및 시냅스 형성에 관여한다.<sup>70)</sup> 우울증, 양극성 장애 및 조현병에서 뇌 내 GABA 농도는 상대적으로 낮은 것으로 보고되고 있으며, 많은 정신 질환에 GABA가 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>71-74)</sup>

탈수초화를 유도한 rat, mice에서 탈수초화 후 뇌 내 Glu, Gln, GABA 농도는 감소하는 것으로 보고되었다.<sup>28)30)31)</sup> 반면 Glx의 경우 탈수초화 유도 후 뇌 내 농도가 증가하였거나,<sup>29)</sup> 탈수초화 직후 약간의 농도가 증가한 후 미엘린 수초 재형성 단계에서 농도가 유의하게 감소한 경우가 보고되었다.<sup>13)</sup> Glu, Gln, GABA의 농도 감소는 신경세포의 손상, 뇌 내 측정 영역의 대사 이상 및 Glu와 Gln 간의 순환 이상을 반영하는 것으로 해석된다.<sup>13)28-31)</sup> Glu와 Gln을 모두 반영하는 Glx 농도가 일부 연구에서 탈수초화 이후 증가하는 것은, Glu 흥분독성 뇌부상(Glu excitotoxic injury)에 따른 손상을 막기 위해 Glu와 Gln 간 순환 활동 증가를 반영한 Glx 농도 증가로 해석하거나,<sup>29)</sup> 탈수초화 후 별아교세포(astrocyte) 내에 누적된 Gln의 농도가 반영되어 Glx 전체 농도가 증가한 것으로 해석한다.<sup>13)</sup>

**Glucose(Glc)**

포도당은(glucose, 이하 Glc) 생체 내 에너지 원료로서 필수 물질이며 탄수화물, 셀룰로오스 등 중요 성분의 전구 물질이다.<sup>39)</sup> 뇌 내 대사 작용과 에너지 공급에 관여하는 것으로 알려져 있으며 더 높은 자기장의 뇌자기공명분광영상 촬영과 스펙트라 편집 기술로 명료한 측정이 가능하다.<sup>39)</sup>

탈수초성 질환 동물 모델 실험에서의 동물 내 품종(strain)에 따른 영향력을 검토하기 위한 실험에서 mice 품종에 관계없이 탈수초화 유도 후 뇌 내 Glc 농도가 감소하였다.<sup>27)</sup> 이를 탈수초성 질환 유도에 따른 뇌 내 대사 이상을 반영하는 것으로 이해할 수도 있으나, 정확한 기전 이해를 위해 다양한 탈수초성 질환 유도를 대상으로 한 더 많은 연구와 자료가 필요하다.

**Myo-inositol(ml)**

Myo-inositol(이하 ml)은 신경아교세포 내에 특징적으로 존재하여 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하지 못한다.<sup>75)</sup> 이러한 특성 덕분에 ml은 뇌 내 신경아교세포의 크기나 세포 수의 증가를 가늠하는 척도로 여겨진다.<sup>75)</sup> 다발성 경화증 등으로 인하여 미엘린 수초가 파괴되어 축적된 부산물, 탈수초화에서의 별아교세포증(astrocytosis)에 의해 ml의 측정값이 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>37)48)76-78)</sup> 또한, 신경아교세포의 크기, 세포 수의 급격한 증가는 염증반응에서도 관찰되는 현상으로, ml의 증가는 염증 반응을 반영하는 것으로 해석된다.<sup>37)48)76-78)</sup> 한편, 만성 간성뇌병증(chronic hepatic encephalopathy), 저산소뇌병증(hypoxic encephalopathy) 및 뇌졸중(stroke) 환자의 경우 뇌 내 ml의 농도가 감소하는 것으로 보고되었다.<sup>47)79)</sup> 현재까지 뇌 내에서의 ml의 역할은 명확하게 밝혀지지 않았다.<sup>66)</sup>

동물 모델 연구에서 유전적 돌연변이를 통해 탈수초화를 유도한 연구 결과, 돌연변이 군은 정상대조군과 비교하였을 때 ml이 증가하였고,<sup>28)</sup> cuprizon을 투여하여 탈수초화를 유도한 모델의 경우 정상대조군과 비교하여 ml이 감소하였다.<sup>33)</sup>

임상 연구 및 동물 모델을 활용한 선행 연구에서 탈수초화에 따른 ml의 농도 변화의 양상이 일관되지 않게 보고되는 이유는, 탈수초화 발병 후 증상의 진행 단계에 따른 차이, 동물에 탈수초화를 유도할 시 유도 자극 방법의 차이에 따른 영향일 수 있다. 현재 탈수초화를 비롯한 중추신경계에서의 ml의 역할이나 탈수초성 질환 별 변화에 대한 연구 보고는 상대적으로 적다.

**Lactate(Lac)**

Lactate(이하 Lac)는 혐기성 해당작용(anaerobic glycolysis)의 산물이며<sup>39)</sup> 일찍이 임상적으로 급성 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke), 저산소증(hypoxia)과 같이 산소 공급 및 혈액의 흐름이 제한된 상태에서 뇌 내 농도 수치가 높게 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>39)80-82)</sup>

탈수초화를 유도한 mice의 자기공명분광영상 측정 결과, 뇌 내 Lac 농도가 증가하였다.<sup>27)</sup> 신경 세포의 축색돌기는 에너지 고갈 상태에서 Lac을 사용하며,<sup>83)</sup> 돌연변이 COX10 mice 모델에서 미토콘드리아 기능 이상으로 세포 내 대사에 문제가 있을 시 희소 돌기 아교 세포(oligodendrocyte)는 빠르게 Lac을 사용하여 당화작용을 진행, 미엘린 수초와 축색돌기를 유지하는 것으로 보고되었다.<sup>84)</sup> 이는 인간 대상 임상적 보고에서의 Lac 농도 증가와 유사한 결과이다.<sup>39)80-82)</sup>

이에 탈수초화에서의 Lac의 농도 증가는 탈수초화로 인한 신경 세포의 대사 기능 이상 시, 기존의 에너지 대사물질

를 대체하여 Lac이 사용되는 현상이 반영된 것으로 볼 수 있다.<sup>83)84)</sup>

### Taurine(Tau)

Taurine(이하 Tau)은 뇌 내 주요 삼투물질로 존재하여 세포의 항상성 유지, 세포 용적 조정 및 신경세포 보호에 관여한다.<sup>85)86)</sup> 체내 슈반 세포(Schwann cell)를 대상으로 한 연구 결과, Tau는 산화 스트레스(oxidative stress), 일산화질소로 인하여 슈반 세포의 성장이 저해되는 것을 방지하고 슈반 세포의 재생, 회복에 관여하는 것으로 보고되었다.<sup>87)88)</sup>

Alzheimer's disease 유도 rat 모델에서 9개월 이후의 rat의 등쪽 해마와 rat의 전두엽에서 Tau 농도 증가가 보고되었고,<sup>28)</sup> cuprizone을 투여, 탈수초화를 유도한 동물 모델에서 탈수초화 후 Tau 농도 증가가 관찰되었다.<sup>30)31)</sup> 이외에 외상성 뇌손상을 유도한 동물연구 결과에서 뇌손상 후 24시간 내에 Tau의 농도가 증가하였다.<sup>89)</sup> 선행 동물연구에서의 Tau의 농도 증가는 탈수초화 증상 자체를 반영하기보다는 탈수초화나 염증반응, 독성 및 외상 등으로 인하여 발생한 신경세포 내 삼투현상, 세포 손상에 대한 보호 반응을 반영하는 것으로 해석된다.

### <sup>1</sup>H 자기공명분광영상을 활용한 탈수초화 동물 모델 연구의 장단점

<sup>1</sup>H 자기공명분광영상을 활용한 탈수초화 동물 모델 연구는 여러 장점을 가진다. 자기공명분광영상은 기존 자기공명영상 설비와 시스템에서 별도의 전용 설비를 더하지 않고도 기술적 측정이 가능하여 기존 자기공명영상의 구조적, 기능적 자료와 함께 생화학적 자료를 얻을 수 있다.<sup>15)</sup> 그리고 상술한 기술들로 rat, mice에 인위적 탈수초화를 유도하여 탈수초화의 단계와 증상의 정도, 탈수초화 이후의 회복 단계에서의 체내 화학적 변화를 비침습적 <sup>1</sup>H 자기공명분광영상 촬영으로 추적 연구할 수 있다.<sup>8)9)11-13)</sup> 탈수초화 조건을 인위적으로 조절할 수 있고 종적 추적이 용이하다는 점에서 인간 대상의 연구가 갖는 한계를 극복할 수 있다. <sup>1</sup>H 자기공명분광영상을 통한 기존의 인체 대상의 탈수초성 질환 연구들과 동물 모델 연구의 결과에서의 화학적 변화는 상당부분 일치하며 연구의 상호 보완 및 응용 가능성을 입증하고 있다(Table 1).<sup>15)</sup>

반면 해당 연구들이 극복해야 할 문제들도 존재한다. 대부분의 임상 현장에서 사용되는 자기공명분광영상 설비는 보편적으로 1.5~3.0 Tesla 자기장을 갖는 반면, 탈수초화 동물 모델 연구에 활용되는 자기공명분광영상 설비는 4.7~11.7 Tesla의 자기장을 갖는다.<sup>11)</sup> 이러한 조건 차이는 높은 자기장의 자기공명분광영상을 통해 얻은 동물 모델 연구 결과들을 임상

병리 현장 및 임상 설비 판독 기술에 곧바로 적용하기 어려운 요인이 될 수 있다. 실제 자기공명영상과 달리 자기공명분광영상은 여러 한계로 인하여 임상 진단용보다 연구용으로 더 많이 활용되고 있다.<sup>2)</sup> 자기공명분광영상의 관심영역(region of interest, ROI)에 따른 차이, 상대적으로 낮은 해상도, 에코시간 등 여러 지표 및 대상자의 나이 등 임상지표 등에 따라 결과 해석에 주의를 요하기 때문이다.

탈수초화 동물 모델 연구에서 여러 조건 하의 인위적 탈수초화 유도, 해상도를 높이기 위한 동물 전용 특별 제작 코일의 사용, 기존 뇌자기공명분광영상 장비를 활용한 연구의 용이함은 장점이 될 수 있으나, 반대로 다양한 조건 하에서의 연구 결과는 보편적 생체 지표 및 응용 지식으로 확대하기 어려울 수 있다.<sup>2)11)</sup> 이러한 동물 모델 자기공명분광영상의 한계를 극복하기 위해서는 임상에서 사용하는 장비 및 자기장 세기와 동일한 조건에서의 동물실험 결과를 확보함으로써 임상 결과와 동물 모델에서의 결과의 비교 가능성을 높일 필요도 있을 것이다.

## 결론

<sup>1</sup>H 자기공명분광영상은 해당 기술의 발전과 보편성, 경제성 등으로 탈수초성 질환 등 중추신경계 질환에서의 화학적 변화와 이상 측정, 생체지표 발굴 등에 적극적으로 활용되고 있다.<sup>2)4)15)</sup>

중추신경계 질환 중 탈수초화 및 탈수초성 질환에 대한 <sup>1</sup>H 자기공명분광영상을 활용한 연구는 현재 지속되고 있으며, 임상 및 동물 모델을 활용한 연구 모두 꾸준히 그 결과가 보고되고 있다. 탈수초화의 일차적 발병 원인은 현재 명확히 알려지지 않고 있다.<sup>7)</sup> 탈수초화를 발생시키는 요인들 및 탈수초화로 인해 발생하는 여러 질환들이 단발적으로 보고되고 있으나<sup>4-7)</sup> 발병 기전, 탈수초성 질환 별 생물학적 차이, 치료법 등 해결해야 할 부분이 많이 남아있다.

탈수초화를 유도한 rat, mice에서의 동물 모델 연구들은 탈수초화 조건 하에서 뇌 내 NAA, Glc, Glu 농도 감소, ml, Tau, Lac 농도 증가를 보고하고 있으며 이는 인간 대상의 임상적 보고와도 유사한 결과이다.<sup>8-10)13)27-33)37)84)</sup> 반면 Cho, Glx 농도는 증가, 혹은 감소가 일관되지 않게 보고되고 있다.<sup>8)13)27-29)31-33)</sup> 이는 연구 조건 내 탈수초화 진행 단계, 뇌 내 자기공명분광영상 측정 부위, 탈수초화 유도 조건과 시기 등에서의 차이로 인한 영향, 혹은 탈수초화와 관련하여 앞으로 해결해야 할 문제와 연관된 내용에 따른 결과일 수 있다.

비침습적 <sup>1</sup>H 자기공명분광영상 기술과 탈수초화 동물 모델을 응용한 연구는 탈수초화 및 탈수초성 질환에 대한 발병

**Table 1.** <sup>1</sup>H-MRS studies in the animal model of demyelination

| Study (year)                               | Subjects  | Demyelination inducement                                 | Field strength | MRS sequence | Voxel size, ROI  | Results/main findings  |
|--|---|--|----------------|--------------|--|--|
| Degaonkar et al. (2002) <sup>8)</sup>      | 12 LPC treated rats<br>6 Saline injected rats   | LPC 0.2 μL, 1% injection                                 | 4.7 T          | PRESS        | 3 × 3 × 3 mm <sup>3</sup><br>inside the lesion   | ↓NAA/Cr ratio, ↑Cho/Cr ratio (during demyelination)<br>↑NAA/Cr ratio, ↓Cho/Cr ratio (during remyelination)   |
| Szwarcz et al. (2003) <sup>27)</sup>       | 8 NMRI mice<br>7 BALB/c mice<br>8 C57BL/6 mice  | Overdosing halothane                                     | 2.35 T         | STEAM        | 4 × 3 × 4 mm <sup>3</sup><br>CSF   | ↓Glc, ↑Lac (NMRI)<br>↓Glc, ↑Lac (BALB/c)<br>↓NAA, ↑Cr, ↓Cho, ↓Glc, ↑Lac (C57BL/6)  |
| Pirko et al. (2004) <sup>9)</sup>          | 6 TMEV mice   | TMEV infection   | 7 T            | –            | Periventricular and parahippocampal T1 black holes   | ↓NAA/Cr ratio  |
| Denic et al. (2009) <sup>10)</sup>         | 15 TMEV infected SJL mice, FVB mice   | TMEV infection   | 7 T            | PRESS        | 2.5 × 2.5 × 2.5 mm <sup>3</sup><br>brainstem   | ↓NAA at 90 days after TMEV infection<br>NAA levels recovered at 270 days after TMEV infection (only FVB mice)  |
| Fünfschilling et al. (2012) <sup>84)</sup> | 7 Cnp1 <sup>Cre/+*</sup> Cox10 <sup>flax/flax</sup> mutants mice<br>7 Cnp1 <sup>Cre/+*</sup> Cox10 <sup>flax/+</sup> controls mice  | Tamoxifen treatment                                      | 9.4 T          | STEAM        | 3.9 × 0.7 × 3.2 mm <sup>3</sup><br>cortex,<br>2.5 × 1.0 × 2.0 mm <sup>3</sup><br>corpus callosum,<br>1.2 × 1.4 × 2.0 mm <sup>3</sup><br>striatum,<br>4.0 × 3.0 × 4.0 mm <sup>3</sup><br>cerebrum | ↑Lac   |
| Nilsen et al. (2012) <sup>28)</sup>        | 30 McGill-R-Thy1-APP rats<br>28 non-transgenic rats   | Swedish mutation, Indiana mutation driven by the Thy 1.2 | 7 T            | PRESS        | 20–24 uL<br>dorsal hippocampus and frontal cortex  | ↓Glu, ↓GABA, ↓NAA, ↓tCho, ↑ml, ↑Tau than control at 9 month age (dorsal hippocampus)<br>↓Glu, ↓GABA, ↓Gln, ↓NAA than control at 9 month age; ↑NAA, ↑ml, ↑Tau, ↑tCr than control at 12 month age (frontal cortex) |
| Delli Pizzi et al. (2013) <sup>29)</sup>   | 10 PSI treated rats<br>5 only DMSO treated rat  | PSI 6.0 g/kg dissolved in DMSO injection                 | 3 T            | PRESS        | 5 × 5 × 5 mm <sup>3</sup><br>nucleus striatum  | ↓NAA/Cr ratio, ↑Glx/Cr ratio   |
| Koundal et al. (2014) <sup>13)</sup>       | 6 HH exposed rats   | HH exposure  | 7 T            | PRESS        | 2 × 4 × 3 mm <sup>3</sup><br>left hippocampus  | ↓Glu on the 4 days, 7 days, 14 days ;<br>↓NAA, ↓Cr, ↓Glx, ↑GPC + PCho on the 7 days, 14 days (HH post-exposure at normoxia)  |
| Orije et al. (2015) <sup>30)</sup>         | 15 CPZ-model mice<br>15 Control mice  | 0.2% CPZ diet  | 9.4 T          | PRESS        | 0.9 × 2.5 × 1 mm <sup>3</sup><br>corpus callosum   | ↑Tau/tCr, ↓tNAA/tCr ratio, ↓tCho-containing compounds/tCr ratio, ↓Glu/tCr (during demyelination)   |
| Praet et al. (2015) <sup>31)</sup>         | CPZ-model<br>10 CX <sup>3</sup> CR1 <sup>+/+</sup> mice<br>11 CX <sup>3</sup> CR1 <sup>-/-</sup> mice<br>Control<br>10 CX <sup>3</sup> CR1 <sup>+/+</sup> mice<br>8 CX <sup>3</sup> CR1 <sup>-/-</sup> mice | 0.2% CPZ diet  | 9.4 T          | PRESS        | 0.9 × 2.5 × 1 mm <sup>3</sup><br>sprenum   | ↓Glu, ↓tCho, ↓tNAA, ↑Tau (CX <sup>3</sup> CR1 <sup>+/+</sup> CPZ-model)<br>↓tCho, ↓tNAA (CX <sup>3</sup> CR1 <sup>-/-</sup> CPZ-model)   |

**Table 1.** 1H-MRS studies in the animal model of demyelination (continued)

| Study (year)                      | Subjects   | Demyelination inducement | Field strength | MRS sequence | Voxel size, ROI  | Results/main findings  |
|-----------------------------------|--|--------------------------|----------------|--------------|--|--|
| Xuan et al. (2015) <sup>32)</sup> | 16 CPZ-model mice (CPZ, CPZ + QTP)<br>10 Control mice (CNT, QTP) | 0.2% CPZ diet            | 7 T            | STEAM        | 5.9 × 2.6 × 2.5 mm <sup>3</sup> dorsal<br>hippocampus and thalamus                                 | ↓tCho, ↓NAA, ↓tNAA   |
| Yan et al. (2015) <sup>33)</sup>  | 10 CPZ-model mice<br>10 Control mice                             | 0.2% CPZ diet            | 7 T            | STEAM        | 2 × 2 × 2 mm <sup>3</sup> left<br>caudoputamen,<br>3 × 3 × 3 mm <sup>3</sup> thalamus and midbrain | ↓NAA, ↓tNAA, ↓tCho, ↓tCr (caudoputamen)<br>↓tCho, ↓tCr, ↓ml (thalamus, midbrain) |

PSI : proteasome inhibitor, DMSO : dimethyl sulfoxide, PRESS : point resolved spectroscopy, NAA : N-acetyl aspartate, Glx : glutamine + glutamate, Cr : creatine, LPC : lysophosphatidylcholine, Cho : choline, Thy 1.2 : thymocyte antigen promoter, Glu : glutamate, GABA : gamma-aminobutyric acid, tCho : glycerophosphorylcholine + phosphorylcholine, Gln : glutamine, ml : myo-inositol, Tau : taurine, STEAM : stimulated echo acquisition mode, CSF : cerebrospinal fluid, tNAA : NAA + N-acetyl-aspartyl-glutamate, Glc : glucose, Lac : lactate, tCr : creatine + phosphocreatine, TMEV : Theiler's Murine Encephalitis virus, HH : hypobaric hypoxia, GPC : glycerophosphocholine, PCho : phosphocholine, SJL : Swiss Jim Lambert, FVB : Friend virus B, CPZ : cuprizone, QTP : quetiapine-treated mice, CNT : controls

기전, 규명 및 기반 지식을 확보, 'H 자기공명분광영상 기술의 임상 현장 적용 확대에 기여할 수 있다.

**중심 단어:** 수소핵자기공명분광영상 · 탈수초화 · 동물 모델.

#### Acknowledgments

본 연구는 한국연구재단을 통한 미래창조과학부의 뇌과학원천 기술개발사업(2015M3C7A1028376)과 국민안전처 소방 안전 및 119 구조·구급 기술연구 개발사업(MPSS-소방안전-2016-86)의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- de Graaf RA. Basic Principles. In: de Graaf RA, editor. In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons;2007. p.1-42.
- Oz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. Radiology 2014;270:658-679.
- Waxman SG. Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis. N Engl J Med 1982;306:1529-1533.
- Poser CM. Leukodystrophy and the concept of dysmyelination. Arch Neurol 1961;4:323-332.
- Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurol 2004;3:709-718.
- Devic E. Myéélite subaiguë compliquée de névrite optique. Bull Med 1894;8:1033-1034.
- Apatoff B. Demyelinating disorders. In: Porter RS, editor. The Merck Manual. 19th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme;2011. p.1943-1948.
- Degaonkar MN, Khubchandani M, Dhawan JK, Jayasundar R, Jagannathan NR. Sequential proton MRS study of brain metabolite changes monitored during a complete pathological cycle of demyelination and remyelination in a lysophosphatidyl choline (LPC)-induced experimental demyelinating lesion model. NMR Biomed 2002;15:293-300.
- Pirko I, Johnson A, Gamez J, Macura SI, Rodriguez M. Disappearing "T1 black holes" in an animal model of multiple sclerosis. Front Biosci 2004;9:1222-1227.
- Denic A, Bieber A, Warrington A, Mishra PK, Macura S, Rodriguez M. Brainstem 1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy: marker of demyelination and repair in spinal cord. Ann Neurol 2009;66:559-564.
- Denic A, Johnson AJ, Bieber AJ, Warrington AE, Rodriguez M, Pirko I. The relevance of animal models in multiple sclerosis research. Pathophysiology 2011;18:21-29.
- Zendedel A, Beyer C, Kipp M. Cuprizone-induced demyelination as a tool to study remyelination and axonal protection. J Mol Neurosci 2013;51:567-572.
- Koundal S, Gandhi S, Kaur T, Khushu S. Neurometabolic and structural alterations in rat brain due to acute hypobaric hypoxia: in vivo 1H MRS at 7 T. NMR Biomed 2014;27:341-347.
- Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. Clin Radiol 2009;64:12-21.
- Rosen Y, Lenkinski RE. Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy. Neurotherapeutics 2007;4:330-345.
- Atlas SW. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2009.
- Bottomley PA. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. Ann N Y Acad Sci 1987;508:333-348.
- Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W. Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. J Magn Reson (1969) 1987;72:502-508.
- Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. J Neurosci 1993;13:981-989.
- Wilken B, Dechent P, Brockmann K, Finsterbusch J, Baumann M, Ebell W, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of children with adrenoleukodystrophy before and after hematopoietic stem cell transplantation. Neuropediatrics 2003;34:237-246.
- Vrenken H, Barkhof F, Uitdehaag BM, Castelijns JA, Polman CH, Pouwels PJ. MR spectroscopic evidence for glial increase but not for neuro-axonal damage in MS normal-appearing white matter. Magn Reson Med 2005;53:256-266.
- Bizzi A, Castelli G, Bugiani M, Barker PB, Herskovits EH, Danesi U, et al. Classification of childhood white matter disorders using pro-



- ton MR spectroscopic imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1270-1275.
- 23) **Clark JB.** N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* 1998;20:271-276.
  - 24) **Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT.** Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* 1991;45:37-45.
  - 25) **Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM.** N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007;81:89-131.
  - 26) **Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB.** Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for 1H MRS studies in vivo. *Neuroreport* 1996;7:1397-1400.
  - 27) **Schwarcz A, Natt O, Watanabe T, Boretius S, Frahm J, Michaelis T.** Localized proton MRS of cerebral metabolite profiles in different mouse strains. *Magn Reson Med* 2003;49:822-827.
  - 28) **Nilsen LH Melø TM, Saether O, Witter MP, Sonnewald U.** Altered neurochemical profile in the McGill-R-Thy1-APP rat model of Alzheimer's disease: a longitudinal in vivo 1H MRS study. *J Neurochem* 2012;123:532-541.
  - 29) **Delli Pizzi S, Rossi C, Di Matteo V, Esposito E, Guarnieri S, Marigiò MA, et al.** Morphological and metabolic changes in the nigrostriatal pathway of synthetic proteasome inhibitor (PSI)-treated rats: a MRI and MRS study. *PLoS One* 2013;8:e56501.
  - 30) **Orije J, Kara F, Guglielmetti C, Praet J, Van der Linden A, Ponsaerts P, et al.** Longitudinal monitoring of metabolic alterations in cuprizone mouse model of multiple sclerosis using 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage* 2015;114:128-135.
  - 31) **Praet J, Orije J, Kara F, Guglielmetti C, Santermans E, Daans J, et al.** Cuprizone-induced demyelination and demyelination-associated inflammation result in different proton magnetic resonance metabolite spectra. *NMR Biomed* 2015;28:505-513.
  - 32) **Xuan Y, Yan G, Wu R, Huang Q, Li X, Xu H.** The cuprizone-induced changes in (1)H-MRS metabolites and oxidative parameters in C57BL/6 mouse brain: effects of quetiapine. *Neurochem Int* 2015;90:185-192.
  - 33) **Yan G, Xuan Y, Dai Z, Shen Z, Zhang G, Xu H, et al.** Brain metabolite changes in subcortical regions after exposure to cuprizone for 6 weeks: potential implications for schizophrenia. *Neurochem Res* 2015;40:49-58.
  - 34) **Richards TL.** Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis: value in establishing diagnosis, monitoring progression, and evaluating therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:1073-1078.
  - 35) **Arnold DL, Matthews PM, Francis G, Antel J.** Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis: assessment of the load of disease. *Magn Reson Med* 1990;14:154-159.
  - 36) **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* 1999;122(Pt 10):1933-1939.
  - 37) **Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, Stringaris A, Lassmann H, Frahm J, et al.** Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1619-1627.
  - 38) **Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM.** Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 1992;281(Pt 1):21-40.
  - 39) **de Graaf RA.** In vivo NMR spectroscopy-static aspects. In: de Graaf RA, editor. *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons;2007. p.43-110.
  - 40) **Saunders DE, Howe FA, van den 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* 1999;9:711-716.
  - 41) **Danielsen ER, Ross B.** Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York: Marcel Dekker;1999.
  - 42) **Lowry OH, Berger SJ, Chi MM, Carter JG, Blackshaw A, Outlaw W.** Diversity of metabolic patterns in human brain tumors--I. High energy phosphate compounds and basic composition. *J Neurochem* 1977;29:959-977.
  - 43) **Tarhan NC, Agildere AM, Benli US, Ozdemir FN, Aytakin C, Can U.** Osmotic demyelination syndrome in end-stage renal disease after recent hemodialysis: MRI of the brain. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:809-816.
  - 44) **Inglese M, Li BS, Rusinek H, Babb JS, Grossman RI, Gonen O.** Diffusely elevated cerebral choline and creatine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2003;50:190-195.
  - 45) **Miller BL.** A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991;4:47-52.
  - 46) **Gill SS, Small RK, Thomas DG, Patel P, Porteous R, Van Bruggen N, et al.** Brain metabolites as 1H NMR markers of neuronal and glial disorders. *NMR Biomed* 1989;2:196-200.
  - 47) **Ross B, Bluml S.** Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001;265:54-84.
  - 48) **Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S, Pelletier D.** Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain* 2005;128(Pt 5):1016-1025.
  - 49) **Matthews PM, Francis G, Antel J, Arnold DL.** Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:1251-1256.
  - 50) **Brenner RE, Munro PM, Williams SC, Bell JD, Barker GJ, Hawkins CP, et al.** The proton NMR spectrum in acute EAE: the significance of the change in the Cho:Cr ratio. *Magn Reson Med* 1993;29:737-745.
  - 51) **Simone IL, Federico F, Trojano M, Tortorella C, Liguori M, Giannini P, et al.** High resolution proton MR spectroscopy of cerebrospinal fluid in MS patients. Comparison with biochemical changes in demyelinating plaques. *J Neurol Sci* 1996;144:182-190.
  - 52) **Venkatesh SK, Gupta RK, Pal L, Husain N, Husain M.** Spectroscopic increase in choline signal is a nonspecific marker for differentiation of infective/inflammatory from neoplastic lesions of the brain. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:8-15.
  - 53) **Tartaglia MC, Narayanan S, De Stefano N, Arnaoutelis R, Antel SB, Francis SJ, et al.** Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002;249:1382-1390.
  - 54) **Butteriss DJ, Ismail A, Ellison DW, Birchall D.** Use of serial proton magnetic resonance spectroscopy to differentiate low grade glioma from tumefactive plaque in a patient with multiple sclerosis. *Br J Radiol* 2003;76:662-665.
  - 55) **Tourbah A, Stievenart JL, Iba-Zizen MT, Lubetzki C, Baumann N, Eymard B, et al.** Localized proton magnetic resonance spectroscopy in patients with adult adrenoleukodystrophy. Increase of choline compounds in normal appearing white matter. *Arch Neurol* 1997;54:586-592.
  - 56) **De Stefano N, Matthews PM, Ford B, Genge A, Karpati G, Arnold DL.** Short-term dichloroacetate treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders. *Neurology* 1995;45:1193-1198.
  - 57) **Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, Manca ML, Mancuso M, Cioni G, et al.** Proton MR spectroscopy of mitochondrial diseases: analysis of brain metabolic abnormalities and their possible diagnostic relevance. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1958-1966.
  - 58) **Jessen F, Block W, Träber F, Keller E, Flacke S, Papassotiropoulos A, et al.** Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acet-



- ylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology* 2000;55:684-688.
- 59) **Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Pedersen A, Spitzberg K, Kersting A, et al.** Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 2007;41:625-634.
  - 60) **Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW.** Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion* 2008;8:396-413.
  - 61) **Keshavan MS, Dick RM, Diwadkar VA, Montrose DM, Prasad KM, Stanley JA.** Striatal metabolic alterations in non-psychotic adolescent offspring at risk for schizophrenia: a (1)H spectroscopy study. *Schizophr Res* 2009;115:88-93.
  - 62) **Erecińska M, Silver IA.** Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Prog Neurobiol* 1990;35:245-296.
  - 63) **Choi C, Coupland NJ, Bhardwaj PP, Kalra S, Casault CA, Reid K, et al.** T2 measurement and quantification of glutamate in human brain in vivo. *Magn Reson Med* 2006;56:971-977.
  - 64) **Srinivasan R, Cunningham C, Chen A, Vigneron D, Hurd R, Nelson S, et al.** TE-averaged two-dimensional proton spectroscopic imaging of glutamate at 3 T. *Neuroimage* 2006;30:1171-1178.
  - 65) **Kreis R, Farrow N, Ross BD.** Localized 1H NMR spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy. Analysis of changes in cerebral glutamine, choline and inositols. *NMR Biomed* 1991;4:109-116.
  - 66) **Ross BD.** Biochemical considerations in 1H spectroscopy. Glutamate and glutamine; myo-inositol and related metabolites. *NMR Biomed* 1991;4:59-63.
  - 67) **Tkác I, Andersen P, Adriany G, Merkle H, Ugurbil K, Gruetter R.** In vivo 1H NMR spectroscopy of the human brain at 7 T. *Magn Reson Med* 2001;46:451-456.
  - 68) **Mason GF, Pan JW, Ponder SL, Twieg DB, Pohost GM, Hetherington HP.** Detection of brain glutamate and glutamine in spectroscopic images at 4.1 T. *Magn Reson Med* 1994;32:142-145.
  - 69) **Ugurbil K, Adriany G, Andersen P, Chen W, Garwood M, Gruetter R, et al.** Ultrahigh field magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 2003;21:1263-1281.
  - 70) **Ben-Ari Y.** Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:728-739.
  - 71) **Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, Hare TA, Simmons-Alling S, Gershon ES, Post RM.** Reduced plasma and CSF gamma-aminobutyric acid in affective illness: effect of lithium carbonate. *Biol Psychiatry* 1983;18:185-194.
  - 72) **Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA, et al.** Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1043-1047.
  - 73) **Cotter D, Landau S, Beasley C, Stevenson R, Chana G, MacMillan L, et al.** The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;51:377-386.
  - 74) **Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC.** GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2003;8:721-737, 715.
  - 75) **Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D.** Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci* 1993;15:289-298.
  - 76) **De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL.** Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol* 1995;38:901-909.
  - 77) **Koopmans RA, Li DK, Zhu G, Allen PS, Penn A, Paty DW.** Magnetic resonance spectroscopy of multiple sclerosis: in-vivo detection of myelin breakdown products. *Lancet* 1993;341:631-632.
  - 78) **Katz-Brull R, Lenkinski RE, Du Pasquier RA, Korolnik IJ.** Elevation of myoinositol is associated with disease containment in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2004;63:897-900.
  - 79) **Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD.** Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest* 1995;95:788-793.
  - 80) **Behar KL, den Hollander JA, Stromski ME, Ogino T, Shulman RG, Petroff OA, et al.** High-resolution 1H nuclear magnetic resonance study of cerebral hypoxia in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:4945-4648.
  - 81) **Berkelbach van der Sprenkel JW, Luyten PR, van Rijen PC, Tulleken CA, den Hollander JA.** Cerebral lactate detected by regional proton magnetic resonance spectroscopy in a patient with cerebral infarction. *Stroke* 1988;19:1556-1560.
  - 82) **Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R.** Cerebral metabolism in man after acute stroke: new observations using localized proton NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1989;9:126-131.
  - 83) **Tekkök SB, Brown AM, Westenbroek R, Pellerin L, Ransom BR.** Transfer of glycogen-derived lactate from astrocytes to axons via specific monocarboxylate transporters supports mouse optic nerve activity. *J Neurosci Res* 2005;81:644-652.
  - 84) **Füfnischilling U, Supplie LM, Mahad D, Boretius S, Saab AS, Edgar J, et al.** Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature* 2012;485:517-521.
  - 85) **Pasantes-Morales H, Schousboe A.** Role of taurine in osmoregulation in brain cells: mechanisms and functional implications. *Amino Acids* 1997;12:281-292.
  - 86) **Foos TM, Wu JY.** The role of taurine in the central nervous system and the modulation of intracellular calcium homeostasis. *Neurochem Res* 2002;27:21-26.
  - 87) **Askwith T, Zeng W, Eggo MC, Stevens MJ.** Oxidative stress and dysregulation of the taurine transporter in high-glucose-exposed human Schwann cells: implications for pathogenesis of diabetic neuropathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E620-E628.
  - 88) **Askwith T, Zeng W, Eggo MC, Stevens MJ.** Taurine reduces nitrosative stress and nitric oxide synthase expression in high glucose-exposed human Schwann cells. *Exp Neurol* 2012;233:154-162.
  - 89) **Pascual JM, Solivera J, Prieto R, Barrios L, López-Larrubia P, Cerdán S, et al.** Time course of early metabolic changes following diffuse traumatic brain injury in rats as detected by (1)H NMR spectroscopy. *J Neurotrauma* 2007;24:944-959.