

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА АСПАРТАТА, ГЛУТАМАТА И N-АЦЕТИЛАСПАРТАТА В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ ПО ДАННЫМ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

© 2018 г. П.Е. Меньщиков* **, Н.А. Семенова* ** ***, А.В. Манжурцев** ***, И.А. Мельников**, М.В. Ублинский** ***, Т.А. Ахадов**, С.Д. Варфоломеев***

*Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

**Научно исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, 119180, Москва, ул. Большая Полянка, 22

***Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

E-mail: peeterem@gmail.com

Поступила в редакцию 14.11.17 г.

После доработки 19.09.18 г.

Впервые *in vivo* одновременно определены церебральные концентрации N-ацетиласпартата, аспартата и глутамата при тяжелой черепно-мозговой травме в отсроченном периоде с помощью J-модулированного редактирования спектров ¹H-магнитного резонанса *in vivo*. Показано, что в отдаленном периоде тяжелой травмы мозга в лобных долях мозга достоверно снижены концентрации N-ацетиласпартата и аспартата (на 65 и 61% соответственно) при неизменной концентрации глутамата. Полученные нами данные указывают на то, что основной причиной снижения концентрации N-ацетиласпартата в отсроченном периоде травмы мозга вызвано снижением концентрации аспартата, предшественника синтеза N-ацетиласпартата. Найденное падение аспартата при неизменном уровне глутамата является следствием дисфункции одной из важнейших систем регуляции метаболизма – малат-аспартатного шаттла.

Ключевые слова: MEGA-PRESS, аспартат, глутамат, N-ацетиласпартат, тяжелая черепно-мозговая травма, протонная магнитно-резонансная спектроскопия.

DOI: 10.1134/S0006302918060200

Производное аспарагиновой кислоты N-ацетиласпартат (NAA) играет особую роль в прижизненных исследованиях метаболизма мозга. Это соединение присутствует исключительно в нейронах в высоких концентрациях (~10 мМ/кг) [1]. В спектрах протонного магнитного резонанса (¹H-MPC) мозга *in vivo* хорошо детектируется интенсивный синглетный сигнал N-ацетильной группы NAA. Показано, что интенсивность этого сигнала изменяется в соответствии с изменением уровня нормально функционирующих нейронов, присутствующих в зоне интереса [2]. Поэтому сигнал NAA используется как нейрональный маркер для прижизненной неинвазивной оценки функционального состояния нейронов в локусах мозга: чем выше интенсивность сигнала, а следовательно,

и концентрация NAA, тем выше содержание нормально функционирующих нейронов в данном локусе. И наоборот: чем меньше, согласно спектральным данным, концентрация NAA, тем ниже уровень функционально полноценных нейронов.

Большинство известных в настоящее время заболеваний центральной нервной системы, таких как черепно-мозговая травма, различные виды ишемии и гипоксии, нейродегенеративные заболевания сопровождаются уменьшением локальных концентраций NAA, измеренных в различных локусах мозга с помощью ¹H-MPC [3,4]. Рост интенсивности сигнала NAA выявлен только у больных с редкой генетической патологией, вызывающей болезнь Канаван [2].

Причиной этого эффекта может быть как инактивация синтеза, так и активация гидролиза NAA. Гидролиз протекает под действием фермента аспартоацилазы и приводит к образованию ацетилкоэнзима А (AcCoA) и аспар-

Сокращения: NAA – N-ацетиласпартат, ¹H-MPC – протонная магнитно-резонансная спектроскопия, AcCoA – ацетил-коэнзим А, Asp – аспартат, Glu – глутамат.

тата (Asp). Аспартоацилаза обнаружена в олигодендроцитах [2] и аксонах некоторых проводящих путей [5]. Этот фермент ингибируется NAA в физиологических концентрациях (10^{-3} мМ/мл) [6]. Таким образом, можно полагать, что причиной снижения концентрации NAA является нарушение его синтеза. Основное количество NAA синтезируется в митохондриях нейронов из Asp и AcCoA под действием L-аспартат-N-ацетилтрансферазы [2].

Немногочисленные данные о влиянии тяжелой травмы мозга на содержание участников синтеза NAA получены на мозге экспериментальных животных. Так, согласно работе [7], под действием повторной легкой черепно-мозговой травмы снижается уровень AcCoA. Тяжелая черепно-мозговая травма вызывает снижение Asp, глутамата (Glu) и NAA в мозге крыс, обнаруженное методом ^1H -МРС высокого разрешения на исследовательском МР-томографе с напряженностью постоянного магнитного поля 9,4 Тл [8].

В мозге человека прижизненные измерения Asp не проводились из-за отсутствия методики. Высокопольные МР-томографы для исследований человека не применяются, а в полях, разрешенных в медицине ($\leq 3\text{T}$), сигналы Asp в спектрах перекрываются интенсивными сигналами других метаболитов. Стандартные локализационные методики (PRESS, STEAM) позволяют получать спектры мозга, в которых в норме детектируется не более пяти соединений. Хорошо разрешаются сигналы N-ацетильной группы N-ацетиласпартата ($\delta = 2,0$ м.д.), протонов группы $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, N-метильных протонов холинсодержащих соединений (tCho, $\delta = 3,18$ м.д.), фосфокреатина + креатина (tCr, $\delta = 3,01$ м.д.), $-\text{CH}_2-$ групп глутамата и глутамина (Glx, $\delta = 2,20$ и $3,74$ м.д.), сигнал 1,3,4,6-протонов шестичленного кольца инозитола (mI, $\delta = 3,56$ м.д.) [9]. Сигналы Asp с $\delta = 3,89$ м.д., $2,65$ м.д. и $2,80$ м.д. перекрыты сигналами триметиламиногруппы tCr₂, сигналами CH_2 протонов NAA ($\delta = 2,67$ м.д.) и N-ацетил-аспартилглутамата ($\delta = 2,72$ м.д.) [10].

Разделение перекрывающихся сигналов может быть достигнуто методами J-редактирования. Идея J-редактирования состоит в воздействии на спиновые системы выбранных метаболитов селективными радиочастотными импульсами. Эта разностная методика включает в себя накопление двух серий спектров: On-серия спектров, в которой селективные импульсы воздействуют на спиновую систему выделяемого метаболита и Off-серия, в которой селективные импульсы не влияют на спиновые сис-

темы метаболитов в области частот 1–5 м.д. При таком воздействии в спектрах спинового эха изменяется форма мультиплетных резонансных линий, принадлежащих метаболитам, на которые было оказано действие. Вычитание спектров, зарегистрированных с различными диапазонами действия селективных импульсов, позволяет упростить спектр и провести отнесение спектральных линий. В ^1H -МРС-исследованиях это реализуется с помощью импульсной последовательности MEGA-PRESS [11].

Модификация MEGA-PRESS ($^{\text{Asp}}\text{MEGA-PRESS}$) позволила нам получить в таких спектрах неперекрытый интенсивный сигнал Asp в одной из наших предыдущих работ [12]. Кроме этого, количественная обработка априорными данными позволяет также рассчитывать концентрацию Glu по таким спектрам [13]. Помимо того, что Glu является основным нейромедиатором, он участвует в различных метаболических процессах, в частности, в образовании Asp при переаминировании оксалоацетата под действием аспартатаминотрансферазы. В мозге Glu является основным субстратом образования Asp [14].

Одновременное измерение *in vivo* внутриклеточных концентраций Asp, Glu и NAA, которое стало возможным с внедрением методики $^{\text{Asp}}\text{MEGA-PRESS}$, позволит подробнее изучить возможные причины снижения NAA. Данное исследование явило своей целью проверку гипотезы, согласно которой снижение уровня NAA в различных зонах мозга, вызванное тяжелой травмой мозга и зафиксированное многочисленными исследованиями в клинике и эксперименте, может быть следствием недостатка Glu и Asp.

МЕТОДЫ

В настоящей работе всего исследовано 19 детей в возрасте от 9 до 16 лет. В группу пациентов входили семеро детей (средний возраст $14,3 \pm 2,3$ года) с тяжелой черепно-мозговой травмой, проходивших реабилитацию в НИИ детской хирургии и травматологии. Магнитно-резонансное сканирование проводили через три месяца (82 ± 25 суток) с момента получения травмы. В группе пациентов не было ни одного пациента в вегетативном состоянии или в состоянии акинетического мутизма. Магнитно-резонансное сканирование проводили под общим наркозом. Контрольная группа нормы включала в себя двенадцать детей (средний возраст $15,0 \pm 1,9$ года). Критерием исключения из группы нормы служило наличие каких-либо неврологических и психических отклонений, ра-

нее перенесенных травм мозга разной степени тяжести в анамнезе, а также наличие структурных изменений в мозге на диагностических МР-изображениях. Родители детей подписали информационное согласие об участии в исследовании.

Сбор данных проводили на медицинском МР-сканере Achieva (Philips Healthcare, Нидерланды) с напряженностью постоянного поля 3 Тл. Для регистрации сигнала использовали головную 8-канальную приемную катушку SENSE-Head-8. Помимо стандартных изображений регистрировали спектр ^{Asp}MEGA-PRESS с следующими параметрами: время эхо (TE) = 115 мс; время повторения (TR) = 1900 мс; селективные импульсы длительностью 40 мс, применялись при $\delta_{\text{On}} = 3,89$ м.д. и $\delta_{\text{Off}} = 5,21$ м.д.; число накоплений (NSA) = 320. Также, не изменяя настроек передающей и принимающей радиочастотной системы и системы

шиммирования, регистрировали спектр PRESS (TE = 115 мс, TR = 1900 мс, NSA = 64). Оба спектра получали в объеме $25 \times 25 \times 30$ мм, расположенном в неповрежденной по данным диагностической МРТ лобной доле головного мозга (рис. 1). Для оптимального подавления сигнала воды наряду с CHESS использовали дополнительные насыщающие импульсы (REST slabs). Область их действия показана на рис. 1.

PRESS-спектры количественно обрабатывали в программе LCModel [15] с применением априорных моделированных данных. В результате получены отношения интегральных интенсивностей сигналов tNAA и tCr к сигналу не-

подавленной воды $H_2O_{\text{unsup}} \left\langle \frac{met^{\text{area}}}{H_2O_{\text{unsup}}^{\text{area}}} \right\rangle LCModel$.

Абсолютные концентрации [tNAA] и [tCr] в мМ рассчитывали по следующей формуле:

$$[met] = \left\langle \frac{met^{\text{area}}}{H_2O_{\text{unsup}}^{\text{area}}} \right\rangle LCModel \frac{0,78f_{GM}R_{GM}^{H_2O} + 0,65f_{WM}R_{WM}^{H_2O} + 0,97f_{CSF}R_{CSF}^{H_2O}}{1 - f_{CSF}} \frac{\#N_{H_2O}}{R^{met}\#N_{met}} [H_2O], [mM],$$

где $[H_2O]$ – концентрация воды в паренхиме мозга (55,556 мМ); 0,78, 0,65, 0,97 – относительные протонные плотности МР-видимого сигнала воды в сером и белом веществе мозга, а также спинномозговой жидкости соответственно; $\#N_{H_2O}$, $\#N_{met}$ – число эквивалентных протонов, вносящих вклад в сигнал воды и метаболитов, соответственно; $R_{GM}^{H_2O}$, $R_{WM}^{H_2O}$, $R_{CSF}^{H_2O}$, R^{met} – поправочные коэффициенты, учитывающие релаксационные T_1 - и T_2 -эффекты, рассчитываемые по формуле:

$$R_i = e^{-\frac{TE}{T_{2i}}} \times \left(1 - e^{-\frac{TE}{T_{1i}}} \right).$$

Используемые константы T_1 и T_2 релаксации для метаболитов и воды приведены в работе [16].

Из спектров ^{Asp}MEGA-PRESS рассчитывали отношения интегральных интенсивностей Asp/tCr и Glu/tCr с помощью априорных данных (полученных моделированием) в программе VESPA [17]. Для расчета концентрации Asp и Glu отношения Asp/tCr и Glu/tCr умножали на рассчитанное значение концентрации tCr без поправочного члена R^{tCr} . Так как не известны T_1 и T_2 , константы, а также коэффициенты J-эволюции для Asp и Glu рассчитывали в относительных единицах; f_{GM} , f_{WM} , f_{CSF} – относительные содержания серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости в соот-

ветствующем вокселе. Расчет относительных фракций осуществляли по 3DT₁-изображениям высокого разрешения (TFE – TurboFieldEcho), TR/TE = 8,1 мс/3,7 мс, размер воксела: 1,00/1,00/2,90 мм, 167 срезов) с помощью собственноручно написанной программы [18], аналогично тому, как это было сделано в одной из наших предыдущих работ [17].

Статистически данные обрабатывали в программе Statistica 10 с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни для сравнения независимых выборок. Наличие корреляционных связей оценивали по критерию Спирмена. Значимость критериев определяли на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Типичный вид экспериментальных спектров PRESS и ^{Asp}MEGA-PRESS, получаемых в данной работе, представлен на рис. 2. В спектре ^{Asp}MEGA-PRESS присутствуют неперекрываемые сигналы Asp ($\delta = 2,65$ и $2,80$ м.д.), суммарный сигнал Glu, глутамин и глутатион ($\delta = 2,03$ и $2,13$ м.д.), а также сигнал tCr₂ ($\delta = 3,89$ м.д.). Межгрупповой анализ данных, полученных из спектров нормальной по данным МРТ зоны мозга, выявил достоверное снижение (на 65%) концентрации NAA в отсроченном периоде после травмы по сравнению с контролем ($Z = 3,51$, $p < 0,001$, рис. 3а). Концентрация Asp

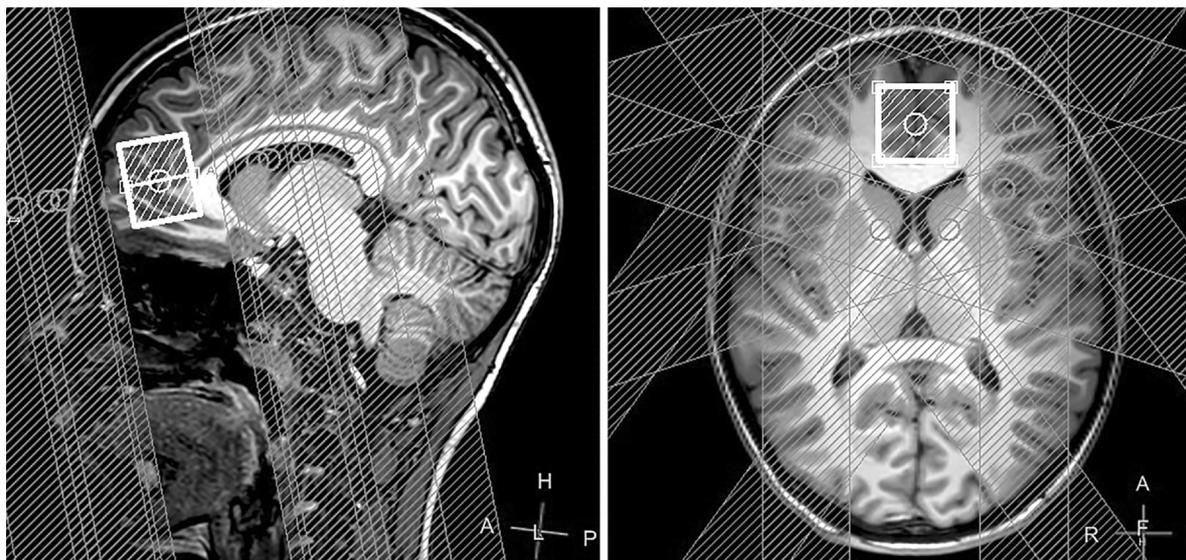


Рис. 1. Расположение объема интереса (белый прямоугольник) размерами $25 \times 25 \times 30$ мм в лобной доле головного мозга в настоящем исследовании. Заштрихованные полосы – пространственная локализация преднасыщающих импульсов для дополнительного подавления сигнала воды вне VOI.

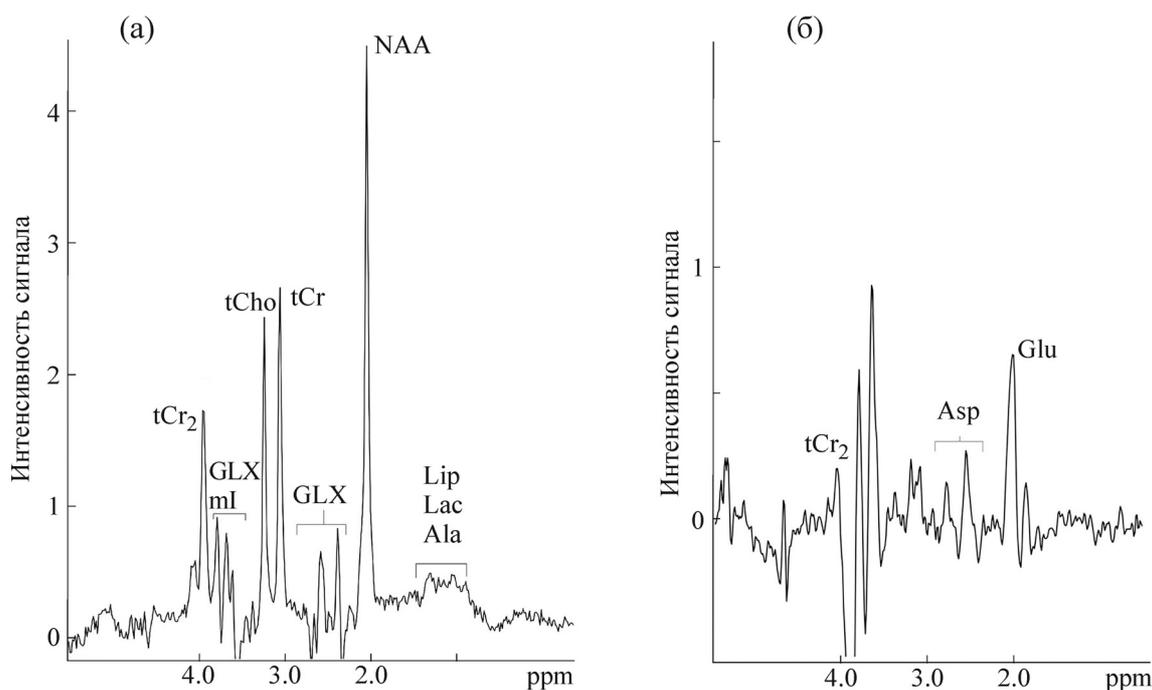


Рис. 2. Типичные экспериментальные *in vivo* спектры PRESS (а) и ^{Asp}MEGA-PRESS (б) в настоящем исследовании.

также достоверно снижена у группы пациентов ($Z = 3,50$, $p < 0,001$, рис. 3б) на 61%. Достоверного снижения концентрации Glu выявлено не было ($Z = 1,64$, $p = \text{n.s.}$, рис. 3б), однако определено достоверное снижение отношения концентраций Asp/Glu. ($Z = 2,74$, $p < 0,05$, рис. 3в). Достоверных корреляционных зависимостей между концентрациями метаболитов,

фракциями серого вещества, белого вещества и CSF выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе впервые в локусе мозга человека *in vivo* одновременно измерены концентрации NAA, Asp и Glu в норме и при

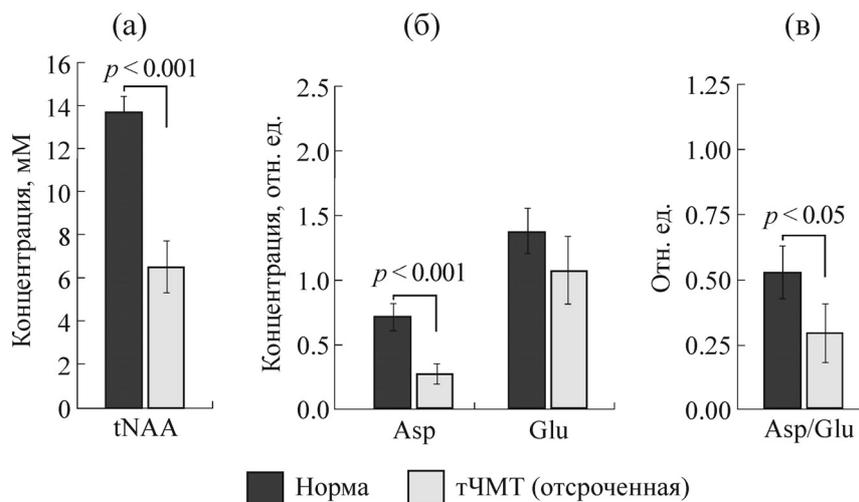


Рис. 3. Результаты межгруппового статистического анализа концентраций tNAA (а), Asp и Glu (б) и отношения Asp/Glu (в). Отмечается достоверное падение NAA, Asp и отношения Asp/Glu.

хронических последствиях тяжелой травмы головного мозга. Причиной снижения концентрации NAA может быть инактивация его синтеза и/или активация гидролиза. Активация гидролиза должна приводить к накоплению Asp. Однако мы наблюдаем его падение; кроме того, фермент гидролиза NAA, ASPA ингибируется физиологическими концентрациями субстрата (10^{-3} мМ/мл) [19]. Таким образом, можно полагать, что причиной уменьшения уровня NAA при травме мозга является нарушение его синтеза. Одновременное достоверное падение концентраций NAA и его предшественника Asp на 60–65% вследствие травмы, выявленное в нашем исследовании, подтверждают это предположение. Asp, необходимый для синтеза NAA, образуется из оксалоацетата в присутствии аспарат-аминотрансферазы путем переаминирования с участием Glu, который превращается в α -кетоглутарат. Фермент аспарат-аминотрансфераза локализован в митохондриях и цитозоле, однако основное количество Asp образуется в митохондриях [14].

Из цитозоля в митохондрии Glu, необходимый для синтеза Asp, поступает через митохондриальный глутамат-аспаратный транспортер (Aralar 1), являющийся частью малат-аспаратного шаттла [20], функция которого – перенос восстановительных эквивалентов от NADH цитозоля к NAD^+ в митохондрии. Восстановительные эквиваленты в виде малата поступают в митохондрию, где малат окисляется до оксалоацетата. Путем переаминирования из оксалоацетата и Glu образуются α -кетоглутарат и Asp. На внутренней стороне митохондриальной мембраны расположены два антипорта –

малат- α -кетоглутаратный транспортер, через который обмениваются малат, и α -кетоглутарат, и Aralar 1, через который обмениваются Glu и Asp. Выход в цитозоль Asp сопровождается стехиометрическим переносом Glu и протона в митохондрию; движущая сила этого необратимого процесса – протонный электрохимический градиент [21]. Перенос Glu и протона является скоростьюопределяющей стадией малат-аспаратного шаттла [21]. Aralar 1 в основном распространен в митохондриях нейронов [22]. Данные работы [14] показывают, что Aralar 1 играет важнейшую роль в синтезе NAA. В мозге и нейронах нокаутных по Aralar 1 мышей резко падает уровень NAA и Asp [14]. Согласно работе [14] в митохондриях этих мышей резко снижается потребление Glu и малата, а также прекращается синтез Asp.

Поскольку обмен Glu на митохондриальный Asp является обязательной стадией, в которой сохраняется стехиометрическое соотношение Asp и Glu, достоверное снижение Asp/Glu в результате травмы мозга, выявленное в нашем исследовании, указывает на нарушение малат-аспаратного шаттла в нормальной по данным диагностической МРТ лобной доле мозга в отсроченном периоде после травмы. Аналогичный эффект получен на модели кортикальной травмы: методом ^{13}C -ЯМР показано, что в экстрактах не поврежденного травмой полушария мозга крыс снижается отношение Asp/Glu [23].

Уменьшение уровня Asp относительно уровня Glu должно вызывать заметное снижение уровня NAA, что мы обнаружили как следствие тяжелой черепно-мозговой травмы. Важно отметить, что при 65%-м падении содержания

Asp содержание Glu в пределах ошибки не отличимо от нормы. Причиной постоянства Glu при хронической травме мозга может быть инактивация его транспорта в митохондрию, что приводит к угнетению митохондриального переаминирования и, как результат, к падению концентрации Asp и последующему дефициту NAA. Это означает, что синтез NAA может регулироваться транспортом Agalar 1.

Следует ожидать, что при сниженных значениях Asp/Glu снижается концентрация цитозольного оксалоацетата и возникает избыток NADH в цитозоле. Это, в свою очередь, приводит к недостатку восстановительных эквивалентов в дыхательной цепи и нарушению синтеза аденозинтрифосфата. При анализе экстрактов мозга крыс методом жидкостной хроматографии обнаружено совпадение динамик концентраций АТФ и NAA после фокальной и диффузной черепно-мозговых травм [24]. Совпадение изменений АТФ и NAA может быть обусловлено тем, что синтез обоих соединений регулируется активностью малат-аспартатного шаттла: образование NAA тормозится недостатком Asp, синтез АТФ – нарушением транспорта восстановительных эквивалентов в цепь электронного транспорта. Это объясняет, почему интенсивность сигнала NAA в спектрах *in vivo* служит индикатором уровня нормально функционирующих нейронов: уровень NAA зависит от активности Agalar 1 и связан с энергетикой нейрональных митохондрий через малат-аспартатный шаттл.

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что падение концентрации NAA в отсроченном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы вызвано недостатком концентрации Asp, предшественника синтеза NAA. Падение Asp при нормальном уровне Glu отражает, вероятно, дисфункцию одной из важнейших систем регуляции метаболизма – малат-аспартатного шаттла.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-04-01149а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Tallan, J. Biol. Chem. **224** (1), 41 (1957).
2. J. Moffett, B. Ross., P. Arun, et al., Prog. Neurobiol. **81** (2), 89 (2007).
3. B. Ross and S. Bluml, in *Neuroimaging*, Ed. by J. Greenberg (McCraw-Hill Companies Inc., NewYork, 1999), pp. 727–774.
4. Н. А. Семенова, Т. А. Ахадов, С. С. Сидорин и др., Биохимия **77** (4), 495 (2012)
5. J. Moffett, P. Arun, P. Ariyannur, et al., Frontiers in Neuroenergetics Frontiers **5**, 1 (2013)
6. E. Kots and S. Lushchekina, J. Chem. Inf. Model. **57** (8), 1999 (2017).
7. R. Vagnozzi and B. Tavazzi, Neurosurgery **61** (2), 379 (2007)
8. J. Harris, H. Yeh, I. Choi, et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. **32**, 2122 (2012)
9. N. Kobori and P. Dash, J. Neurosci. **26**, 4236 (2006)
10. V. Govndaraju, K. Young, et al., NMR Biomed. **13**, 129 (2000).
11. M. Mescher, H. Merkle, et al., NMR Biomed. **11**, 266 (1998)
12. P. Menshchikov, N. Semenova, and T. Akhadov, Bull. Lebedev Physics Institute **44** (3), 56 (2017).
13. P. Menshchikov, T. Akhadov, and N. Semenova, Magn. Reson. Mater. Phys. **27**, 5499 (2017)
14. M. Jalil, L. Begum, and L. Contreras, J. Biol. Chem. **280**, 31333 (2007).
15. S. Provencher, Magn. Reson. Med. **30**, 672 (1993).
16. П. Е. Меньщиков, Н. А. Семенова, Т. А. Ахадов и др., Биофизика **62** (6), 1221 (2017).
17. S. Smith, T. Levante, B. Meier, and R. Ernst, J. Magn. Reson. A **106**, 75 (1994)
18. П. Е. Меньщиков, Н. А. Семенова, Т. А. Ахадов и др., в сб. *Тезисы докладов VI Международной молодежной школы-конференции «Современные проблемы физики и технологий»* (2017), ч. 2, с. 49.
19. E. Kots, S. Lushchekina, S. Varfolomeev, et al., J. Chem. Inf. Model. **57** (8), 1999 (2017).
20. M. McKenna, H. Waagepetersen, A. Schousboe, et al., Biochem. Pharmacol. **71**, 399 (2006).
21. K. LaNoue and M. Tischler, J. Biol. Chem. **249**, 7522 (1974).
22. M. Ramos, A. del Arco, B. Pardo, et al., Brain Res. Dev. Brain Res. **143**, 33 (2003).
23. S. Scafidi, J. O’Brein, I. Hopkins, et al., J. Neurochem. **109** (1), 189 (2009).
24. V. Di Pietro, A. Amorini, B. Tavazzi, et al., Mol. Med. D **20**, 147 (2014).

Disturbances of Cerebral Aspartate, Glutamate and N-Acetyl Aspartate Metabolism after Traumatic Brain Injury. ^1H MRS Study

P.E. Menshchikov* **, N.A. Semenova* ** *, A.V. Manzhurtsev** ***, I.A. Melnikov**,
M.V. Ublinskii** ***, T.A. Akhadov**, and S.D. Varfolomeev*****

**Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia*

***Scientific Research Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology,
ul. Bolshaya Polyanka 22, Moscow, 119180 Russia*

****Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia*

In this study, for the first time, cerebral NAA, Asp and Glu concentrations were simultaneously estimated in patients with severe TBI several years postinjury using J-spectral editing ^1H MR *in vivo*. It has been shown that NAA and Asp concentrations in frontal lobe declined reliably (by 65% and 61%, respectively) and glutamate level remained unchanged in patients with severe TBI. The findings obtained indicate that a decrease in Asp concentration, a precursor of NAA synthesis, is the main reason for a decrease in NAA concentration in the chronic severe TBI. The observed decline in Asp concentration in the presence of unchanged Glu level is the result of dysfunction of the malate-aspartate shuttle, one of the most important metabolic regulation systems.

Keywords: MEGA-PRESS, aspartate, glutamate, N-acetyl aspartate, severe TBI, ^1H MRS