

**Diss. ETH No. 12679**

**Localized  $^1\text{H}$  Magnetic Resonance Spectroscopy  
of the Human Brain:  
New Methods for Spectrum Acquisition and Processing**

A dissertation submitted to the  
**SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH**

for the degree of  
**Doctor of Natural Sciences**

presented by  
**Oliver Michael Weber**

Dipl. Phys. ETH  
born June 2, 1968  
citizen of Maur (ZH)

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. P. Boesiger, examiner  
Prof. Dr. M. Cuénod, co-examiner  
Prof. Dr. K. Hepp, co-examiner

Zurich 1998

## Summary

Many aspects of brain function and dysfunction are poorly understood. A better knowledge of the biochemical processes involved in brain metabolism is of great interest for both basic research and clinical applications. In recent years, magnetic resonance spectroscopy (MRS) has shown its great potential as an outstanding research tool to examine biochemical aspects of the human brain *in vivo*. However, major problems exist that set severe limitations to the applicability of the *in vivo* method: The metabolites of interest are in low concentration, thus examination time can be long and the obtainable signal-to-noise ratio (SNR) is poor. Chemical shift differences cause the signals of different metabolites to originate from slightly shifted volumes, allowing only a restricted spatial resolution. In conventionally acquired spectra, certain metabolites are not visible because their resonance lines are overlapped by stronger signals of other metabolites. Once acquired, spectrum quantification is a time intensive and often unreliable procedure, especially when short echo time spectra are to be processed. Finally, interpretation of the spectra requires a strong biochemical background.

The aim of the present thesis was the development of new methods for the acquisition and the processing of *in vivo*  $^1\text{H}$  MR spectra of the human brain. The goal of these efforts was to overcome some limitations set by spectral overlap, to simplify the spectrum processing, and to enhance its reliability.

Several approaches exploiting physical properties of the nuclei concerned were used to reveal hidden metabolites. Methods to selectively suppress overlapping signals by means of a difference editing, a multiple quantum filter, and a two-dimensional sequence, were combined with a reliable localization technique. The subsequent *in vitro* and *in vivo* evaluation showed the potential as well as the limitations of the three methods. The spectral difference editing sequence was applied for the investigation of changes in brain  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) levels during treatment with a drug preventing GABA catabolism. A significant increase in the brain GABA levels was demonstrated by MRS, whereas no significant change in benzodiazepine receptor binding was found by PET. The effect of the same drug in epilepsy patients was investigated in a second study. It was shown that patients with reduced GABA concentration before treatment and increased GABA concentration during treatment profited from improved seizure control.

For spectral quantification, usually an iterative adaptation of a strongly simplified model function is performed. The conventional Gauss-Newton optimization process involved, which risks early termination in a suboptimal local extremum, was replaced by two heuristic approaches, the simulated annealing and the genetic algorithm. They found better minima than the conventional Gauss-Newton algorithm in several cases and thus provided better estimations for signal intensities, frequency shifts, and damping factors. The benefit was especially prominent in spectra with low SNR, as they are usually available *in vivo*.

For a drastic reduction of the number of independent variables in the fitting process, the use of *in vitro* measured model functions was investigated. These spectra include a maximum of prior knowledge. This approach led to an excellent correlation of the optimized models with the measured spectra, and *in vitro* spectra were quantified accurately. The method even allowed the distinction of very similar spectral patterns and the detection of metabolite signals that were overlapped by the stronger signals of other metabolites. *In vivo*, the method allowed the accurate quantification of metabolites that are present in high concentrations or have very simple spectral patterns. Concentrations of the other metabolites were determined rather unreliably and with large deviations from reasonable values.

A calibration method using an external phantom was developed to convert the metabolite signals extracted from the spectra into absolute measures of concentrations. The influences of volume size and position, suboptimal coil load reproduction, and reproducibility on the calculated metabolite concentrations were investigated. The method proved to be highly reliable and is now available as a standard calibration tool needing only a minor extra effort by the examiner.

Examination of reproducibility of  $^1\text{H}$  MRS revealed that error estimations based exclusively on the noise level underestimate the possible errors and that consequently deviations from normal values must be larger than assumed.

In conclusion, the presented methods in acquisition and processing of *in vivo* MR spectra are valuable methods which are able to support basic and clinical research of brain metabolism leading to a better understanding of the brain and its functionality.

## Zusammenfassung

Viele Aspekte der Hirnfunktionalität und deren Störungen sind noch kaum erforscht. Ein besseres Verständnis der am Hirnmetabolismus beteiligten biochemischen Prozesse ist sowohl in der Grundlagenforschung als auch für klinische Anwendungen von grossem Interesse. Während der letzten Jahre hat die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ihre Fähigkeit bewiesen, biochemische Aspekte des menschlichen Hirns *in vivo* zu untersuchen. Es existieren jedoch verschiedene Faktoren, welche die Anwendung *in vivo* einschränken. Die Konzentrationen der zu untersuchenden Metaboliten sind klein, was zu langen Messzeiten und kleinem Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) führt. Unterschiede in den Resonanzfrequenzen infolge chemischer Verschiebung bewirken, dass die effektiven Messvolumina für verschiedene Metaboliten leicht gegeneinander verschoben sind und daher nur eine begrenzte örtliche Auflösung möglich ist. In konventionell aufgenommenen Spektren sind die Resonanzlinien einiger Metaboliten nicht sichtbar, da sie von anderen, stärkeren Signalen überlagert sind. Die Auswertung der gemessenen Daten benötigt viel Zeit und ist insbesondere für Kurzechozeit-Spektren oft unzuverlässig. Die aussagekräftige Interpretation der Daten schliesslich ist nur mit einer fundierten Kenntnis der zugrundeliegenden biochemischen Vorgänge möglich.

Das Ziel vorliegender Dissertation war die Entwicklung neuer Methoden zur Messung und Auswertung von *in vivo*  $^1\text{H}$  MR Spektren des menschlichen Hirns, um die Einschränkungen aufgrund von überlagerten Resonanzlinien zu umgehen, die Spektrenverarbeitung zu vereinfachen und die Zuverlässigkeit der Methode zu verbessern.

Um verdeckte Resonanzen sichtbar zu machen, wurden verschiedene Ansätze verwendet, durch die bestimmte physikalische Eigenschaften der Atomkerne genutzt werden konnten. Methoden, welche überlagernde Signale mittels einer Spektrendifferenz oder eines Multi Quanten Filters unterdrücken, sowie zweidimensionale Sequenzen wurden mit einer zuverlässigen Lokalisationsprozedur kombiniert. *In vitro* und *in vivo* Experimente zeigten die Möglichkeiten wie auch die Limitationen der Ansätze auf. Die Differenzenmethode wurde verwendet, um Änderungen in der GABA-Konzentration im Hirn während der Einnahme eines den GABA-Abbau verhindernden Medikamentes zu untersuchen. MRS konnte einen signifikanten

Anstieg in der GABA-Konzentration nachweisen, während mittels PET keine eindeutige Änderung in der Rezeptor-Bindung gefunden wurde. In einer zweiten Studie wurden die Auswirkungen desselben Medikamentes bei Epilepsiepatienten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche vor Behandlungsbeginn eine reduzierte GABA-Konzentration aufwiesen, während der Behandlung von einer Abnahme der Anfallhäufigkeit profitieren konnten, falls sich die GABA-Konzentration erhöhte.

Für die Spektrenauswertung wird normalerweise ein Algorithmus verwendet, welcher stark vereinfachte Modellfunktionen in einem iterativen Verfahren an die gemessenen Daten anpasst. Klassische Optimierungsalgorithmen laufen Gefahr, in einem lokalen Minimum hängen zu bleiben. Diese Algorithmen wurden durch zwei heuristische Lösungsansätze ersetzt, den genetischen Algorithmus und das simulierte Auskühlen, welche in einigen Fällen tiefere Minima fanden als der konventionelle Gauss-Netwon-Algorithmus und somit genauere Werte für die Grössen Signalintensität, Frequenzverschiebung und Dämpfungsfaktor lieferten. Die Verbesserungen waren besonders ausgeprägt in Spektren mit tiefem SNR, wie sie unter *in vivo* Bedingungen normalerweise angetroffen werden.

Des Weiteren wurde untersucht, wie sich die Verwendung von *in vitro* gemessenen Modellspektren auf die Spektrenauswertung auswirkt. Da diese Modellfunktionen viele Informationen über das Spektrum beinhalten, lässt sich die Zahl der freien Variablen im Optimiervorgang drastisch verkleinern. Es ergab sich eine hervorragende Übereinstimmung zwischen gemessenen Spektren und optimierten Modellfunktionen. *In vitro* Spektren wurden mit grosser Genauigkeit quantifiziert. Die Methode ermöglichte sogar die Unterscheidung zwischen Metaboliten mit ähnlichen spektralen Mustern sowie die Erfassung von Metaboliten, deren Signale von anderen Resonanzlinien überdeckt werden. *In vivo* war die genaue Quantifizierung jener Metaboliten möglich, welche in relativ hohen Konzentrationen vorliegen oder deren spektrale Muster einfach sind. Die restlichen Metaboliten wurden ungenau und mit grossen Abweichungen von physiologisch sinnvollen Werten bestimmt.

Um die Signalintensitäten, welche nach der Verarbeitung der Spektren vorliegen, in absolute Konzentrationen zu konvertieren, wurde eine Kalibrationsmethode entwickelt, welche sich eines externen Phantoms bedient. Die Einflüsse von Volumengrösse und -position, nicht-idealer Spulenbelastung sowie Reproduzierbarkeit auf die berechneten Metabolitenkonzentrationen wurden untersucht. Die Methode erwies sich als äusserst zuverlässig und erlaubt bei geringem Mehraufwand eine standardmässige Kalibration der Messungen.

Bei der Untersuchung der Reproduzierbarkeit von  $^1\text{H}$  MRS zeigte sich, dass durch Fehlerabschätzungen, welche ausschliesslich auf dem Rauschanteil beruhen, die möglichen Fehler unterschätzt werden. Für eine zuverlässige

Identifizierung allfälliger Abweichungen von den Normwerten sind infolgedessen grössere Unterschiede nötig als bisher angenommen.

Die vorgestellten Methoden zur Messung und Verarbeitung von *in vivo* MR-Spektren erlauben es, die Grundlagenforschung sowie die klinische Forschung im Bereich des Hirnmetabolismus zu unterstützen und damit zu einem besseren Verständnis des Hirns und seiner Funktionsweise beizutragen.