

Diss. ETH-Z No 10783

**Determination of the Absolute Metabolite Concentrations in
Human Tissue by Quantitative Phosphorus-31 Magnetic
Resonance Spectroscopy In-Vivo**

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH
for the degree of Doctor of Natural Sciences

presented by

Reto Buchli

Dipl. Phys. ETH

born 15.Nov.1956

citizen of Safen (GR)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. P. Bösiger, examiner

Prof. Dr. M. Anliker, co-examiner

PD. Dr. E. Martin, co-examiner

1994

SUMMARY

Molar concentrations of metabolites reflect aspects of the physiology and biochemistry of living tissue and are, therefore, of fundamental scientific interest for the understanding of metabolism and of clinical relevance for the diagnosis of certain diseases. Unprecedented possibilities in the non-invasive determination of metabolite concentrations are offered by magnetic resonance spectroscopy (MRS). The present work deals both, with the elaboration of methods for the determination of absolute metabolite concentrations by ^{31}P MRS *in vivo*, and with the assessment of the physiological range of the absolute metabolite concentrations as well as their pathological deviations in certain diseases.

Different quantification methods were developed and compared in order to improve the reliability of the absolute metabolite concentrations estimated by ^{31}P MRS. Special attention was focused on the calibration strategies, the localization techniques, and the data-processing procedures. Calibration strategies using a phosphorus solution as an external homonuclear concentration standard yielded more accurate (mean error $\approx 4\%$) and more reproducible (standard deviation $\approx 6\%$) concentration estimates than strategies utilizing tissue water as an internal heteronuclear standard (mean error $\approx 10\%$; standard deviation $\approx 12\%$). Almost identical mean concentrations were obtained if localization was achieved with a surface coil or with the volume-selective sequence ISIS, but the former provided less reproducible results than the latter. Some crucial systematic errors of data processing could be avoided by fitting the data in the time instead of the frequency domain.

Taking the preceding methodological findings into consideration, all absolute concentrations of human metabolites were assessed by means of a phosphorus calibration phantom, the ISIS localization technique, and a time-domain processing procedure. The measured concentrations of phosphocreatine (PCr) were 34% higher, whereas those of adenosine triphosphate (ATP) 10% lower in the cerebellum than in the cerebrum. The membrane metabolites phosphomonoester (PME) and phosphodiester (PDE) were both 40% higher in deep white matter than in cortical grey matter. High-energy phosphates (PCr and ATP) were 20% higher in male than in female muscles. The changes of hepatic metabolite concentrations observed after an intravenous fructose bolus were drastically different in healthy controls and in patients with essential fructosuria, hereditary fructose intolerance, and fructose-1,6-diphosphatase deficiency. An investigation on healthy neonates and adults showed that cerebral ATP increased by 80% during postnatal maturation, which is remarkable since ATP has been assumed to be age-independent. About 30% lower cerebral ATP and PCr concentrations were found in asphyctic neonates than in healthy controls. The significant correlation observed between these pathologic concentrations decreases and the neurological assessments validated ^{31}P MRS as a possible tool for the diagnosis and even the prognosis of neonates after perinatal asphyxia.

ZUSAMMENFASSUNG

Molare Metabolitenkonzentrationen spiegeln relevante Aspekte der Physiologie und Biochemie von lebendem Gewebe wider, und sind somit von fundamentalem wissenschaftlichen Interesse zum Verständnis des Metabolismus und von klinischer Relevanz für die Diagnose bestimmter Krankheiten. Mit der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) eröffnen sich einmalige Möglichkeiten zur nichtinvasiven Bestimmung von Metabolitenkonzentrationen. Die vorliegende Arbeit befasst sich sowohl mit der Erarbeitung von Methoden zur Bestimmung absoluter Metabolitenkonzentrationen mittels *in vivo* ^{31}P MRS, als auch mit der Ermittlung des physiologischen Bereichs der Konzentrationen und deren pathologischen Abweichungen bei bestimmten Krankheiten.

Um die Zuverlässigkeit der absoluten Metabolitenkonzentrationen zu verbessern, wurden verschiedene Quantifizierungsmethoden entwickelt und verglichen, wobei den Kalibrierungsstrategien, Lokalisierungstechniken, und Datenverarbeitungsprozeduren besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Kalibrierungsstrategien, in welchen eine Phosphatlösung als externer, heteronuklearer Standard benutzt wurde, erlaubten eine genauere (mittlerer Fehler $\approx 4\%$) und reproduzierbarere (Standardabweichung $\approx 6\%$) Konzentrations einschätzung, als Strategien, in welchen Gewebewasser als interner, homonuklearer Standard verwendet wurde (mittlerer Fehler $\approx 10\%$; Standardabweichung $\approx 12\%$). Beinahe identische mittlere Konzentrationen wurden bestimmt, wenn die Lokalisierung mittels einer Oberflächenspule oder einer volumenselektiven Pulssequenz (ISIS) bewerkstelligt wurde, wobei die zweite Methode eine bessere Reproduzierbarkeit der Resultate erlaubte. Um systematische Fehler der Datenverarbeitung zu vermeiden, wurden, anstatt der Resonanzlinien im Frequenzbereich, die FID-Signale im Zeitbereich iterativ verarbeitet.

Unter Berücksichtigung der gewonnenen methodischen Erkenntnisse wurden alle absoluten Konzentrationen menschlicher Metaboliten mittels eines phosphorhaltigen Kalibrierungsphantoms, der ISIS Lokalisierungstechnik, und einer Datenverarbeitung im Zeitbereich bestimmt. Im Kleinhirn waren die ermittelten Konzentrationen an Phosphokreatin (PCr) um 34% höher und die an Adenosintriphosphat (ATP) um 10% tiefer als im Grosshirn. Die Membranmetaboliten Phosphomonoester (PME) und Phosphodiester (PDE) waren beide um 40% höher in der tiefen weissen Hirnsubstanz als in der kortikalen grauen Substanz. Die Konzentrationen der energiereichen Phosphatverbindungen (PCr und ATP) waren im männlichen Skelettmuskel um 20% höherer als im weiblichen Muskel. Nach intravenöser Fruktoseinfusion wurden gänzlich verschiedene Konzentrationsveränderungen der Lebermetaboliten beobachtet, je nach dem ob ein gesunder Freiwilliger oder ein Patient mit Essenzieller Fruktosurie, Hereditärer Fruktoseintoleranz, oder Fruktose-1,6-Diphosphatasemangel gemessen wurde. Eine Untersuchung an gesunden Neugeborenen und Erwachsenen zeigte, dass zerebrales ATP während der postnatalen Entwicklung um etwa 80%

steigt; ein erstaunlicher Befund in Anbetracht der bisherigen Annahme einer konstanten altersunabhängigen ATP Konzentration. In asphyktischen Neugeborenen wurden etwa 30% tiefere Konzentrationen von zerebralem ATP und PCr gefunden als in gesunden Neonaten. Eine hochsignifikante Korrelation wurde zwischen diesen Konzentrationsabfällen und dem Schweregrad der neurologischen Ausfälle gefunden. Dies zeigt, dass ^{31}P MRS eine brauchbare Methode zur Diagnose und möglicherweise sogar zur Prognose von Neugeborenen nach perinataler Asphyxie darstellt.