



Doctoral Thesis

## Detection of J-coupled metabolites in magnetic resonance spectroscopy

**Author(s):**

Lange, Thomas

**Publication Date:**

2007

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005398016> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 17140

---

DETECTION OF *J*-COUPLED METABOLITES  
IN MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

**Thomas Lange**

Dipl. phys.

born August 22<sup>nd</sup>, 1974

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Peter Boesiger

Prof. Dr. Roland Kreis

---

Zurich, 2007

# Summary

During the past twenty years, magnetic resonance spectroscopy (MRS) has emerged as a valuable method for the investigation of physiological processes in the human body. It provides useful metabolic information complementing the insight delivered by magnetic resonance imaging (MRI) in numerous applications. While the detection and quantification of uncoupled metabolites is relatively straightforward,  $J$ -coupled metabolites still present a major challenge for spectroscopists working in the medical MR field, because their resonances are usually split into multiplets and can show a phase and amplitude modulation depending on the sequence timing. In this thesis, problems arising from scalar coupling are discussed and several solutions are proposed.

Localization techniques such as the double spin-echo method called point-resolved spectroscopy (PRESS), which apply radio-frequency (RF) pulses in combination with field gradients for volume selection, suffer from chemical shift displacement artifacts, i.e., different volumes are selected for spins with different Larmor frequencies. For weakly coupled spin systems, this gives rise to a considerable signal intensity loss in echo sequences for certain echo times, an effect called anomalous  $J$ -modulation. In the first contribution to this thesis, this effect was investigated analytically and experimentally for lactate, a weakly coupled metabolite which plays a pivotal role in many brain disorders. In vivo and in vitro spectra were acquired with human imaging systems from different vendors at 1.5 T and 3 T to demonstrate the signal loss. Furthermore, the signal loss was quantified using a modified spectroscopic imaging (SI) sequence and compared with theoretical predictions. Finally, several strategies for avoiding or at least mitigating the signal cancellation are discussed.

The detection and quantification of coupled metabolites is usually im-

paired through a strong spectral overlap in one-dimensional (1D) spectra. A viable remedy are two-dimensional (2D) spectroscopy methods, which enable a better separation and resolution of multiplet resonances, hence facilitating the extraction of coupling information. A widely used 2D technique, which spreads the coupling information into a second dimension, is  $J$ -resolved spectroscopy. It can easily be implemented by acquiring PRESS spectra with an incremental echo time ( $TE$ ) variation encoding the indirect spectral dimension ( $J$ PRESS). In the second part of this thesis, an improved  $J$ PRESS method, which tackles problems arising at human MRI scanners, is presented and validated for brain spectroscopy. Through the implementation of a maximum-echo sampling scheme, the sensitivity is increased and the spectral degradation due to imperfect water suppression is alleviated. Besides, adverse eddy current effects are investigated and possible correction schemes proposed.

While  $J$ PRESS enables the separation of chemical shift and scalar coupling information, 2D S-PRESS is introduced as a novel approach for the detection of strongly coupled spin systems. Instead of varying  $TE$  for encoding all scalar coupling information in the indirect spectral dimension, the echo time is kept constant, but the two partial echo times  $TE_1$  and  $TE_2$  are varied simultaneously and  $TE_1$  is encoded in the indirect dimension. In the resulting 2D spectra, only the resonances of strongly coupled spin systems are spread into the second dimension, leading to more clearly arranged spectra. The method is particularly useful for the detection of citrate representing a strongly coupled AB spin system and was therefore analytically optimized for prostate spectroscopy at 3 T. Two-dimensional S-PRESS spectra were compared with  $J$ PRESS spectra in vitro as well as in vivo and the spectral parameters of citrate (coupling constant  $J$  and chemical shift difference  $\delta$ ) could be determined in vivo with reasonable accuracy from 2D S-PRESS spectra acquired in healthy subjects.

In the final part of this thesis, two-dimensional prior-knowledge fitting (ProFit) is used for the quantification of  $J$ PRESS spectra acquired at a field strength of 3 T from the human prostate in vivo. Since ProFit is based on the linear combination of two-dimensional basis spectra, it yields metabolite concentration ratios which are independent of sequence and echo time. Furthermore, ProFit turns out to be superior to one-dimensional fitting methods (e.g. LCMoel) for the quantification of coupled metabolites like citrate, spermine and myo-inositol. A study carried out on ten healthy subjects shows that the prostate metabolites creatine, choline, cit-

---

rate, spermine, myo-inositol and scyllo-inositol can be reliably detected in vivo. Among these especially choline and citrate have proven to be useful markers for the detection of prostate cancer.



# Zusammenfassung

In den letzten zwanzig Jahren hat sich die Magnetresonanzspektroskopie als wertvolle Methode für die Untersuchung physiologischer Prozesse im menschlichen Körper etabliert. Sie eignet sich für die Untersuchung des Stoffwechsels und ergänzt damit ideal die Magnetresonanzbildgebung, die mit einer Vielzahl von Anwendungen Einblick in die menschliche Anatomie und Physiologie gewährt. Während die Detektion und Quantifizierung von ungekoppelten Metaboliten relativ unproblematisch ist, stellen  $J$ -gekoppelte Metaboliten nach wie vor eine grosse Herausforderung für MR-Spektroskopiker dar, weil ihre Resonanzen in sogenannte Multipletts aufgespalten werden und eine sequenzabhängige Phasen- und Amplitudenmodulation durchlaufen. In dieser Dissertation werden Probleme erörtert, die sich aus der skalaren Kopplung ergeben, und Lösungswege aufgezeigt.

Lokalisierungsverfahren wie die Spin-Echo-Methode PRESS, die Radiofrequenzpulse in Verbindung mit Feldgradienten für die Volumenselektion verwenden, werden durch sogenannte "Chemical Shift"-Artefakte beeinträchtigt, d.h. verschiedene Volumina werden für Spins mit verschiedenen Larmor-Frequenzen selektiert. Für schwach gekoppelte Metaboliten führt dies zu einem erheblichen Signalverlust bei bestimmten Echozeiten, ein Effekt, der in der Literatur als "anomale  $J$ -Modulation" bezeichnet wird. Im ersten Beitrag der vorliegenden Arbeit wird dieser Effekt analytisch und experimentell für Laktat untersucht, einen schwach gekoppelten Metaboliten, der eine zentrale Rolle bei vielen zerebralen Erkrankungen spielt. MR-Spektren wurden mit medizinischen Scannern verschiedener Hersteller bei Feldstärken von 1.5 T und 3 T *in vitro* und *in vivo* akquiriert, um den Signalverlust zu demonstrieren. Darüber hinaus wurde der Signalverlust mittels einer modifizierten Sequenz für die spektroskopische Bildgebung quantifiziert und mit theoretischen Vorhersagen verglichen. Schliesslich

werden mehrere Strategien zur Vermeidung oder Reduzierung des Signalverlusts diskutiert.

Die Detektion und Quantifizierung von gekoppelten Metaboliten wird normalerweise durch die starke spektrale Überlappung in eindimensionalen Spektren beeinträchtigt. Diesem Problem kann mit zweidimensionalen (2D) Spektroskopieverfahren begegnet werden, die eine bessere Auflösung von Multipllett-Resonanzen ermöglichen und damit die Extraktion der Kopplungsinformation erleichtern. Eine weit verbreitete 2D-Technik, die die Kopplungsinformation in der zweiten spektralen Dimension auflöst, ist die  $J$ -aufgelöste Spektroskopie. Die Methode kann einfach implementiert werden, indem PRESS-Spektren mit inkrementeller Echozeit-Variation akquiriert werden und damit die indirekte spektrale Dimension kodiert wird ( $J$ PRESS). Im zweiten Teil dieser Arbeit wird eine verbesserte  $J$ PRESS-Methode für die Spektroskopie an medizinischen MR-Geräten vorgestellt und für die Hirnspektroskopie validiert. Durch sogenanntes "Maximum-Echo-Sampling" wird die Sensitivität erhöht und die Beeinträchtigung des Spektrums durch schlechte Wasserunterdrückung reduziert. Ausserdem werden Wirbelstrom-Effekte untersucht und Korrekturverfahren vorgeschlagen.

Während  $J$ PRESS die Trennung von Chemical-Shift- und Kopplungsinformation ermöglicht, wird 2D S-PRESS als neuer Ansatz für die Detektion von stark gekoppelten Spinsystemen präsentiert. Anstatt mit der Variation der Echozeit ( $TE$ ) die gesamte Kopplungsinformation in der indirekten Dimension zu kodieren, wird  $TE$  konstant gehalten, aber die partiellen Echozeiten  $TE_1$  und  $TE_2$  werden gleichzeitig variiert und mit  $TE_1$  die indirekte Dimension kodiert. In den resultierenden 2D-Spektren erfahren nur stark gekoppelte Spinsysteme eine Aufspaltung in der indirekten Dimension, was zu einer übersichtlicheren Anordnung der Resonanzen führt. Die Methode ist vor allem für die Detektion von Citrat geeignet, das ein stark gekoppeltes AB-Spinsystem besitzt, und wurde deshalb analytisch für Prostata-Spektroskopie bei 3 T optimiert. 2D-S-PRESS-Spektren wurden mit  $J$ PRESS-Spektren *in vitro* und *in vivo* verglichen, und die spektralen Parameter von Citrat (Kopplungskonstante  $J$  und Chemical-Shift-Abstand  $\delta$ ) konnten mit relativ hoher Genauigkeit aus 2D S-PRESS-Spektren bestimmt werden, die in der Prostata von gesunden Probanden aufgenommen wurden.

Im letzten Teil dieser Doktorarbeit wird 2D Prior-Knowledge-Fitting (ProFit) für die Quantifizierung von  $J$ PRESS-Spektren verwendet, die bei



einer Feldstärke von 3 T in der menschlichen Prostata aufgenommen wurden. Da ProFit auf einer Linearkombination von 2D-Basisspektren basiert, liefert der Algorithmus Metabolitenkonzentrationsverhältnisse, die unabhängig von der Sequenz und der Echozeit sind. Darüber hinaus zeigt sich ProFit der 1D-Fitting-Methode LCModel für die Quantifizierung von gekoppelten Metaboliten wie Citrat, Spermin und Myo-Inositol überlegen. Eine Studie an zehn gesunden Probanden zeigt, dass die Prostatametaboliten Kreatin, Cholin, Citrat, Spermin, Myo-Inositol und Scyllo-Inositol zuverlässig in vivo quantifiziert werden können. Von diesen sind vor allem Cholin und Citrat als nützliche Marker für Prostatakrebs bekannt.