

Diss. ETH No. 13446

**Magnetic resonance imaging techniques for the assessment of the control
mechanisms underlying gastric motor function**

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
Doctor of Natural Science

presented by

Henryk Michael Faas
Dipl. Phys. ETH
born January 25, 1970
citizen of Karlsruhe (Germany)

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. P. Boesiger, examiner
Prof. Dr. M. Fried, co-examiner
PD Dr. P. Enck, co-examiner

Zürich, 1999

Zusammenfassung

Das vegetative Nervensystem kontrolliert lebenswichtige Funktionen wie die Regulation der Nährstoffaufnahme, des Stoffwechsels oder des kardiovaskulären Systems. Vegetative Prozesse unterliegen nicht der willkürlichen Kontrolle und werden im Regelfall auch nicht bewusst wahrgenommen. Wie diese Regulation und Kontrolle beim Menschen erreicht wird, ist noch unzureichend verstanden. Ein Grund liegt sicher in der Schwierigkeit, geeignete physiologische Parameter zu identifizieren, und in methodischen Beschränkungen, die komplexe Interaktion verschiedener physiologischer Systeme zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit stellt einen Versuch in diese Richtung dar. Ziel war die Untersuchung grundlegender Regelmechanismen am Beispiel der glatten Magenmuskulatur. Dabei folgten die Experimente einem gemeinsamen Aufbau: Die antrale kontraktile Aktivität wurde als Antwortfunktion auf einen definierten peripheren oder zentralen Reiz betrachtet. Zur Beobachtung dieser Reaktion wurden Magnetresonanzbildgebungsverfahren (MRI) entwickelt. Zunächst wurde durch die Kombination von MRI und hochauflösender Druckmessung die Änderung der antroduodenalen Motorfunktion bei Stimulation duodенaler Nährstoffrezeptoren untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass dabei die zeitliche Koordination der Kontraktionsaktivität und der antroduodenale Druckgradient eine zentrale Rolle einnehmen. Durch Einsatz des Motilinagonisten Erythromycin wurde diese normale physiologische Funktion verändert, wobei Episoden starker Kontraktionsaktivität auftraten. Dass sich MRI verglichen mit Manometrie als wesentlich zuverlässiger zur Detektion antraler Kontraktionen erwies, muss bei der Interpretation von Druckdaten berücksichtigt werden. Gegenstand eines weiteren Teils der Arbeit war die Frage, wie die Aktivität der glatten Muskulatur durch das Zentralnervensystem moduliert wird. Als externer Reiz wurde ein Gefühl der Eigenrotation durch Bewegung des Sichtfeldes erzeugt. Es konnte gezeigt werden, dass unter diesen Bedingungen eine deutliche Hemmung der antralen Kontraktionsaktivität auftritt, die jedoch unabhängig von der Intensität der subjektiven Wahrnehmung der Versuchspersonen aufzutreten scheint. Gegenwärtig wird untersucht, welche zentralen Mechanismen für diese Auswirkungen auf das vegetative System verantwortlich sind. Ein weiterer Aspekt der Arbeit war die Identifizierung der Mechanismen, die für die Ausbreitung von oral verabreichten Medikamenten vor Absorption im

Gastrointestinaltrakt verantwortlich sind. Dazu wurde ein kolloidales Medikamentenmodell entwickelt, dessen Ausbreitungsdynamik durch den Einschluss eines MR-Kontrastmittels in eine Liposomhülle verfolgt werden konnte. Dies könnte wertvolle Hinweise für die Optimierung galenischer Formulierungen liefern.

Summary

The autonomic nervous system performs crucial tasks such as the control of the respiratory and cardiovascular system or the regulation of gastrointestinal function. Visceral functions are not subject to voluntary control and are usually not consciously perceived. Despite intensive research on how this regulation is achieved, a great amount of uncertainty prevails. Partly responsible for this are the difficulty in identifying suitable physiological parameters and methodological limitations when trying to assess the complex interaction between different physiological systems. This work aimed to address these shortcomings. The experiments followed a common basic structure: a stimulus was applied either peripherally or centrally and, disregarding the cascade of events in between, the final response was assessed by imaging antral contractile activity by dynamic MRI. For this purpose, magnetic resonance imaging techniques were developed. In the first part, the response of antral activity to caloric stimulation of duodenal nutrient receptors was studied by a combination of MR imaging and high-resolution manometry to obtain complementary information on pressure and wall motion. We found that temporal and spatial coordination of contractile activity and the antroduodenal pressure gradient play a crucial role for normal gastric function. This normal function was altered by the motilin agonist erythromycin that induced episodes of strong contractile activity. In the second part of the work, we investigated the role of the brain in the modulation of gastric motor activity. The external stimulus was illusory self-motion elicited by circularvection. We observed a characteristic inhibition of antral contractile activity, largely independent of the centrally generated symptoms of motion sickness. Currently it is investigated, which central mechanisms are responsible for this effect on the vegetative system. An additional aspect of this work was the identification of the mechanisms underlying the distribution of orally administered drugs in the gastrointestinal tract. For this purpose, we developed a colloidal drug model, whose distribution dynamics could be followed by enclosing an MR contrast agent in a phospholipid vesicle. This provides valuable information for the optimisation of galenic preparations. In summary, MRI offers unique possibilities to study visceral regulatory systems, as demonstrated on the example of gastric function, thus allowing new insights into the underlying

mechanisms. In addition, MRI can be expected to make important contributions to the design of orally administered drugs.