



Doctoral Thesis

Magnetic resonance imaging for the analysis of human gastric motor activity, intragastric distribution and related emptying

Author(s):

Steingötter, Andreas

Publication Date:

2005

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005126402> →

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 16239

MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR THE ANALYSIS OF
HUMAN GASTRIC MOTOR ACTIVITY,
INTRAGASTRIC DISTRIBUTION AND RELATED EMPTYING

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
DOCTOR OF TECHNICAL SCIENCES

presented by

Andreas Steingötter
Dipl. El. Ing.
born June 26th, 1973
citizen of Kaiserslautern, Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Peter Bösiger
PD Dr. Werner Schwizer

Zürich 2005

Summary

The mechanical function of the stomach plays a central role in nutrition and delivery of orally administered drugs. Control of nutrient delivery into the small intestines is achieved over wide ranges of gastric volumes and nutrient compositions by the coordinated stimulation or inhibition of active pumping and flow resisting motor mechanisms.¹ Hormonal or autonomic feedback signals from the small intestine (chemo- and mechanoreceptors) are the dominant control mechanisms of mechanical activity of the stomach.^{2,3} The relative contribution of the three potential motor mechanisms determining the rate of gastric emptying, i.e. pressure pump,^{4,5} peristaltic pump⁴ and pyloric resistance,⁶ to gastric emptying is still controversial. So far, these driving forces have been insufficiently delineated in humans and solely investigated with invasive methods such as intraluminal manometry and gastric barostat. These techniques however, do not provide data on emptying rates, stomach and gastric air volumes and intragastric meal distribution and therefore need to be combined with imaging techniques.^{4,7}

Magnetic resonance imaging (MRI) has evolved as the imaging modality of choice for the detection of soft tissue tumours⁸⁻¹¹ and the diagnosis of brain function¹² and diseases.¹³ Because of the fast and continuous improvements in MRI gradient technology over last years, the innovative sequencing and the advent of parallel imaging (a recently introduced rapid imaging method), MRI has recently been recognised as powerful and inevitable method for high quality imaging of human organ function. Therefore, MRI was also introduced and evaluated for the use in gastrointestinal (GI) research, i.e. the measurement of gastric emptying, secretion and motility and the intragastric distribution of macronutrient and specific MRI marker.¹⁴⁻¹⁹ The non-invasive character, the flexible and excellent soft tissue contrast and the real-time capabilities of this technique make MRI an almost 'ideal' method for the investigation of human GI function.²⁰

The first studies, described in chapter 2, aimed on introducing MRI as a valid and non-invasive tool for pharmaceutical research in humans, i.e. to develop and evaluate MRI based methods for the monitoring and assessment of the *in vivo* performance of oral drug delivery systems. These projects studied the feasibility of two different MRI markers for tablet labelling and analysed the intragastric position, residence time and movement of different orally administered tablets as well as the meal dependency of intragastric tablet performance. Also, the dependency of the tablet *in vivo* performance on meal composition and the time point of administration was successfully determined. Data showed that the labelling of tablets with Fe_3O_4 and Gd -DOTA is feasible and that visualisation and quantification of tablet residence time, floating/sinking performance and the intragastric release and distribution of the drug model Gd -DOTA within the human stomach can be

reliably performed using MRI. Results supported previous findings that gastro-retention of tablets is closely related to their overall size, but also showed that even size is no safe parameter for controlled retention, since exceptions exist due to anatomical and physiological variations.

This was the first investigation demonstrating the feasibility of MRI to study the impact of formulation density and size and meal emptying on the dynamics and behaviour of ingested gastric-retentive tablets in the human stomach. This knowledge is of paramount importance for controlling and improving the effectiveness and bioavailability of orally administered drugs and studying the gastrointestinal pharmacodynamics and kinetics. Studies demonstrated that MRI has the potential to replace γ -scintigraphy (the current gold standard) in this research field and highlighted that commonly performed *in vitro* or animal studies alone will not be sufficient to reliably predict these parameters in the human body.

The second set of studies, described in chapter 3, comprised the development of MRI techniques, applicable to MRI systems of different architecture and field strength, allowing simultaneous assessment of important mechanical parameters of human gastric function in various body positions. The physiological aim was to extend and improve the understanding of the (above mentioned) potential driving forces and regulatory mechanisms (pressure pump, peristaltic pump and pyloric resistance) of human gastric emptying. Imaging protocols were developed for a 0.5 Tesla open-configuration and/or a 1.5 Tesla whole-body MRI system and gastric motor function and emptying was investigated and compared in the upside down (UDP), the right decubitus lying (RP) body position and normal post-prandial, i.e. seated position (SP). In addition, gastric volume response and sensory response of the gastric system (in SP and RP) after ingestion of different macronutrient (fat, glucose, protein) was analysed. Data provided further support to the hypothesis that the stomach rather resembles a 'pressure pump' (low-pressure tonic contractions of the stomach with the formation of a gastro-duodenal pressure gradient) than a 'peristaltic pump' (propagating high-pressure waves). Small changes were observed in the volume responses and emptying patterns for the different positions. These alterations in gastric physiology may not be considered of clinical relevance, since the changes usually observed for meal emptying in patients diagnosed with gastroparesis are of much larger extent. However, the capability to detect such subtle differences, in a physiological process of large inter-individual variation, highlights the excellent sensitivity of MRI for the diagnostic imaging of gastric (patho-)physiology.

For the first time, the most important mechanical parameters of human gastric motor function were measured and analysed simultaneously and their dependency on body position were investigated. Also for the first time, the relationship and the posture dependency of the human gastric volume and sensory response to the three different macronutrient, administered as isocaloric meals, was analysed. Data demonstrated that gastric MRI performed in the right decubitus lying body position is feasible for GI clinical research on gastric motor function and diagnosis of gastroparesis and gastric motility disorders.

This thesis report reinforces the large potential of MRI for the non-invasive measurement and evaluation of gastric physiology and a variety of pathophysiology and anticipates this powerful and flexible imaging technique as the future "method of choice" for the assessment of GI function in humans.

Zusammenfassung

Die Mechanik des Magens spielt eine zentrale Rolle in der Ernährung wie auch der oralen Einnahme von Medikamenten. Eine koordinierte Stimulation oder Hemmung aktiver Pumpfunktionen und Ausflusswiderstände des Magens ermöglicht eine kontrollierte Abgabe des verarbeiteten Nahrungsbreis in den Dünndarm.¹ Rückwirkend hormonelle oder autonome Signale des Duodenums bzw. Dünndarms (mittels Chemo- und Mechanorezeptoren) sind hierbei die wohl bedeutendsten Kontrollmechanismen der Magenaktivität.^{2,3} Die Bedeutung und das Mitwirken der drei prinzipiellen Mechanismen zum Antrieb und zur Regelung der Magenentleerung, nämlich das Prinzip der Druckpumpe,^{4,5} das Prinzip der Peristaltikpumpe⁴ und das Prinzip des Pyloruswiderstands,⁶ sind immer noch umstritten. Bis jetzt wurden diese Mechanismen, welche die treibenden Kräfte der Magenentleerung darstellen, nur ungenügend im Menschen untersucht und beschrieben und fast ausschliesslich mittels invasiver Methoden wie intraluminarer Manometrie und Magenbarostat untersucht. Diese Technologien liefern jedoch keinerlei Informationen über Magenentleerung, Magen- und Mahlzeitvolumen und Mahlzeitverteilung im Magen und müssen daher mit bildgebenden Verfahren kombiniert werden.^{4,7}

Die Magnetresonanzbildgebung hat sich zum bildgebenden Verfahren der Wahl bei der Detektion von Tumoren des Weichteilgewebes⁸⁻¹¹ und der Diagnose von Hirnfunktionen¹² und Gehirnerkrankheiten¹³ entwickelt. Wegen der schnellen und kontinuierlichen Verbesserung der MRI Gradiententechnologie, der innovativen Sequenzentwicklung und der Einführung der parallelen Bildgebung wurde MRI nun als leistungsstarke und unumgängliche Methode zur hochaufgelösten Visualisierung menschlicher Organfunktion anerkannt. MRI wurde deshalb bereits in die gastrointestinale (GI) Forschung eingeführt und für die Messung der Magenentleerung, -sekretion und -motilität und der intragastralen Verteilung von Nährstoffen und spezifischen MRI-Markern evaluiert.¹⁴⁻¹⁹ Die Nichtinvasivität, der flexible und exzellente Kontrast für Weichteilgewebe und die Möglichkeit der Echtzeit-Bildgebung dieser Technik machen MRI zu einer fast idealen Methode zur Untersuchung von menschlicher GI Funktion.²⁰

Die ersten in Kapitel 2 beschriebenen Studien zielten darauf ab, MRI als wertvolles und nicht invasives Verfahren in die pharmakologische Forschung einzuführen, indem eine MRI basierte Methode zur Verfolgung und Beurteilung des *in vivo* Verhaltens oraler Transportsysteme für Medikamente entwickelt und evaluiert wurde. Diese Studien untersuchten die Anwendbarkeit zweier verschiedener MRI Kontrastmittel für die Tablettenmarkierung und analysierten die intragastrale Position, Verweildauer und Bewegung oral verabreichter unterschiedlicher Tablettenformen sowie deren mahlzeitabhängiges Verhalten. Ausserdem wurde auch die Abhängigkeit des *in vivo* Verhaltens der Tablette von der

Mahlzeitzusammensetzung und des Zeitpunktes der Tabletteneinnahme erfolgreich bestimmt. Die Daten verdeutlichen die Anwendung von Fe_3O_4 und Gd -DOTA als neutrale MRI-Markierung gastro-retentiver Tabletten, welche die zuverlässige Visualisierung und Quantifizierung der Verweildauer, des Schwimm- und Sinkverhaltens der Tabletten sowie die Abgabe und Verteilung eines Medikamentenmodells (Gd -DOTA) im menschlichen Magen erlauben. Die Resultate bestärken frühere Ergebnisse, welche zeigten, dass die Gastroretention von Tabletten in enger Beziehung zu deren Grösse steht. Sie zeigen jedoch auch, dass die Tablettengrösse kein sicherer Parameter für eine kontrollierte Magenverweilzeit darstellt, da Ausnahmen aufgrund anatomischer und physiologischer Variabilität existieren.

Dies war die erste Studie, welche die Anwendung von MRI zur Studie der Auswirkungen von Tablettengrösse und -dichte sowie von Mahlzeitentleerung auf die Dynamik und das Verhalten verabreichter gastro-retentiver Tabletten im menschlichen Magen demonstrierte. Solches Wissen ist von enormer Bedeutung, um die Effektivität und biologische Verfügbarkeit oral verabreichter Medikamente zu kontrollieren bzw. zu verbessern und die GI Pharmadynamik und/oder -kinetik zu studieren. Im weiteren verdeutlichen die Ergebnisse dieser Studien auch, dass *in vitro*- oder Tierversuche, wie sie üblicherweise zur Beurteilung von Tablettensystemen durchgeführt werden, nur ungenügende Erkenntnisse über das tatsächliche Verhalten dieser Systeme im Menschen liefern können.

Das zweite in dieser Arbeit vorgestellte Studienprojekt zielte darauf ab, die wichtigsten mechanischen Parameter der menschlichen Magenfunktion in verschiedenen Körperhaltungen gleichzeitig zu analysieren und somit das Verständnis über die oben genannten treibenden Kräfte der menschlichen Magenentleerung (Druckpumpe, Peristaltikpumpe und Pyloruswiderstand) und deren Kontrollmechanismen zu erweitern und zu verbessern. Zu diesem Zweck wurden zunächst vergleichbare MRI-Messprotokolle für zwei verschiedene MRI-Scanner entwickelt, nämlich für ein 0.5 Tesla offenes MRI-System und ein 1.5 Tesla Ganzkörper-MRI-System. An beiden Systemen wurde dann die menschliche Magenmotorfunktion und -entleerung in *Kopf über* Position (UDP - upside down position) und in rechter Seitenlage (RP - right decubitus position) gemessen und mit der normalen Essposition, also der aufrecht sitzenden Position (SP - seated position) verglichen. Zudem wurde in diesem Projekt die Volumenantwort des Magens und die sensorische Antwort des gastrischen Systems (in SP und RP) nach Einnahme verschiedener Grundnährstoffe (Fett, Glukose, Protein) untersucht.

Die Daten dieser Studien unterstützen die Hypothese, dass der Magen eher nach dem Prinzip der Druckpumpe (schwache tonische Magenkontraktionen mit dem Effekt eines sich aufbauenden gastro-duodenalen Druckgradienten) als dem der Peristaltikpumpe (distal bewegende, stark einschnürende Kontraktionen, welche kurzfristig hohe Druckwellen erzeugen) funktioniert. Dies wurde grösstenteils durch die Beobachtung bestätigt, dass die peristaltische Magenaktivität keinen Einfluss auf die Entleerungsgeschwindigkeit zu haben scheint. Es wurden unterschiedliche Entleerungsmuster für UDP im Vergleich zu SP beobachtet. Dies deutet auf Änderungen in den treibenden Kräften der Magenentleerung in dieser Position hin. Diese Veränderungen sind wahrscheinlich auf die sich radikal geänderte Mahlzeitverteilung im Magen und den somit stark unterschiedlichen hydrostatischen Druck im Magen zurückzuführen. Eine Änderung der Mahlzeitverteilung im Magen wurde auch für RP festgestellt, was wiederum leichte Unterschiede in der Dynamik der Entleerung und auch der Volumina verursachte. Diese Unterschiede waren jedoch

klein und wurden als klinisch nicht relevant angesehen, da die üblicherweise beobachteten Veränderungen dieser Parameter in Patienten mit Gastroparese wesentlich grösser sind. Die Erfassung solcher feinen Unterschiede, in einem physiologischen Prozess von grosser inter-individueller Variation, zeigt die exzellente Sensitivität von MRI für die diagnostische Bildgebung gastrischer (Patho-)Physiologie. Für die Grundnährstoff-Studie wurde eine optimierte Analysemethode zur Bestimmung der Charakteristik der Magenentleerung von Nährstofflösungen angewendet, um die Entleerungskurven von Magen und Mahlzeit zu modellieren und mögliche Unterschiede in der Dynamik von Magenakkommodation und Entleerung zu detektieren. Die Volumenantwort des Magens und die sensorische Antwort des gastrischen Systems auf die Fett-, Glukose- und Protein-Mahlzeiten sowie entsprechende Magenentleerungen waren unabhängig von der Körperposition (SP versus RP). Es wurden auch keine Unterschiede in der sensorischen Antwort für Völlegefühl, Sättigkeit und Blähungen zwischen den Grundnährstoffen gefunden. Unterschiede zwischen den Nährstoffen wurden jedoch detektiert für Magenakkommodation, Magen- und Mahlzeitdynamik und Entleerungsgeschwindigkeit. Obwohl die (nicht invasiv) gemessenen MRI Daten nicht uneingeschränkt mit denen aus üblich verwendeten invasiven Methoden verglichen werden können, zeigen diese Ergebnisse dennoch erneut die überlegene Sensitivität von MRI zur vollständigen Erfassung der Magenmotorfunktion, welche unter Einbeziehung optimierter Analysemethoden weiter verbessert werden kann.

In diesem zweiten Forschungsprojekt wurden zum ersten Mal die wichtigsten mechanischen Parameter der menschlichen Magenfunktion gleichzeitig erfasst und analysiert und deren Abhängigkeit von der Körperhaltung untersucht. Ausserdem wurde die Beziehung und auch die Positionsabhängigkeit der Volumenantwort und der sensorischen Antwort des Magens zu den in isokalorischen Mahlzeiten verabreichten Grundnährstoffen studiert. Die gewonnenen Daten zeigen, dass auch in rechter Seitenlage durchgeführtes Magen-MRI uneingeschränkt für die klinische Forschung der menschlichen Magenmotorfunktion und auch für die Diagnose von Gastroparese und Magenmotilitätsstörungen angewendet werden kann.

Diese Dissertationsarbeit bekräftigt das grosse Potential von MRI zur nicht invasiven Messung und Evaluierung von normaler und abnormaler Magenphysiologie und antizipiert diese leistungsfähige und flexible Bildgebungstechnik als die zukünftige Methode der Wahl zur Beurteilung menschlicher gastrointestinaler Funktion.