

DISS. ETH NO. 23838

Magnetic Resonance Imaging of the Gastrointestinal Processing of Fat Emulsions

A thesis submitted to attain the degree of

Doctor of Sciences of ETH Zurich
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Dian Liu

Dipl.-Ing., Technische Universität Darmstadt

born on 24.06.1987
citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Sebastian Kozerke
Prof. Dr. Peter A. Fischer
Dr. Andreas Steingötter

2016

Summary

The increased utilization of fat emulsions for functional foods has prompted increased efforts to correlate human fat digestion in the gastrointestinal (GI) tract to emulsion composition, structure and physiochemical properties. In particular, it has been previously shown that stable emulsions, whose structure and properties remain unchanged inside the stomach, exhibit differences in gastric emptying and satiety in comparison to unstable emulsions.

With magnetic resonance imaging (MRI), the *in vivo* processing of ingested emulsions can be visualized in order to reveal aspects of human GI function. However, conventional MRI has difficulties to quantify the changing structural properties of ingested meals during passage through the GI tract. Therefore, the use of quantitative MRI methods has been acknowledged to be of importance for nutritional science. To this day, the adaption of these quantitative methods for the study of emulsions has been very limited and thus, there is a huge potential of GI MRI that has been unused so far.

For an accurate and reliable application of quantitative methods for the *in vivo* assessment of fat emulsions, the complex structure of the emulsion needs to be taken into account. Fat emulsions can be described as a mixture of different signal compartments with different chemical shifts and relaxation times. The present work showed that this multi-compartment effect presented an important confounding factor for fast steady-state imaging sequences such as double echo steady-state (DESS) and triple echo steady-state (TESS). The measured signal intensities could

heavily depend on the choice of echo time (TE). Therefore, whenever fat was present, this had significant negative implications for quantitative parameter mapping, such as T_2 quantification.

The water–fat separation method of iterative decomposition with echo asymmetry and least squares estimation (IDEAL) allows for a robust separation of the measured signal into its water and fat compartments and can therefore be used to study the fate of fat during digestion. The method was validated *in vitro* and *in vivo*. In a cross-over study with 12 healthy subjects, gastric and duodenal fat emptying and related emulsion processing were investigated and quantified for a stable and an unstable emulsion. The study showed that, compared with the stable emulsion, the unstable emulsion indicated a faster gastric fat emptying and a strong creaming in the stomach.

The impact of the acidic gastric secretion on the ingested emulsion can be indirectly assessed by T_1 relaxation mapping. However, this is technically challenging due to the multi-compartment property of emulsions and the related bi-exponential relaxation behavior demands an additional correction. This was developed and evaluated in a combined fat fraction and secretion mapping scheme. In a parallel study with 21 healthy subjects, it was assessed how emulsion stability modulated the intragastric volumes, the layering and the mixing of emulsified fat and secretion and how the corresponding parameters were interrelated. The findings indicated that intragastric fat layering was mainly influenced by the degree of mixing rather than the overall dominance of secretion. The stable emulsion triggered a higher accumulation of gastric secretion, which in turn facilitated homogenization of intragastric content in comparison to its unstable counterpart.

The fourth study addressed the need for fast imaging sequences in GI MRI that allow the acquisition of abdominal volumes within one breath hold. Especially in clinical nutrition, these breath holds need to be sufficiently short in order to avoid artifacts from respiratory motion. This study acquired retrospectively and prospectively undersampled data from 7 healthy

Summary

subjects at a reduction factor $R = 4$. A dictionary-based signal model was integrated into image reconstruction. This allowed for the acceleration of gastric MRI at an improved image quality and increased accuracy of fat quantification in comparison to conventional parallel imaging (PI).

In conclusion, in this thesis methods for the in vivo quantification of fat emulsions in the stomach were developed, validated and their value for nutritional studies shown. The monitoring of the macrostructural behavior of ingested emulsions offers a more comprehensive analysis of human processing of food emulsion systems. The newly obtained insights have the potential to bridge the gap between current in vitro models and in vivo behavior.

Zusammenfassung

Die zunehmende Nutzung von Fettemulsionen als funktionelle Lebensmittel ist verknüpft mit zunehmenden Bestrebungen, die Zusammenhänge zwischen der menschlichen Fettverdauung im gastrointestinalen (GI) Trakt und dem Aufbau, der Struktur und der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Emulsionen zu verstehen. Im Besonderen wurde bisher gezeigt, dass stabile Emulsionen, deren Struktur und Eigenschaften unverändert im Magen bleiben, sich in der Magenentleerung und Sättigung von instabilen Emulsionen unterscheiden.

Mit Magnetresonanztomographie (MRT) kann die Verdauung von eingenommenen Emulsionen visualisiert werden, um Aspekte der menschlichen GI-Funktion zu enthüllen. Allerdings ist es mit konventioneller MRT schwierig, die veränderten strukturellen Eigenschaften von eingenommenen Mahlzeiten zu quantifizieren, während diese den GI-Trakt passieren. Daher wird der Verwendung von quantitativen MRT-Methoden eine bedeutende Stellung in den Ernährungswissenschaften eingeräumt. Bisher gibt es jedoch nur sehr wenige Anwendungen dieser quantitativen Methoden für die Studie von Emulsionen, weshalb GI-MRT ein gewaltiges Potential besitzt, das bisher ungenutzt geblieben ist.

Für eine exakte und verlässliche Anwendung der quantitativen Methoden für die in-vivo-Untersuchung von Fettemulsionen muss die komplexe Struktur der Emulsionen berücksichtigt werden. Fettemulsionen können als Gemisch verschiedener Signalkompartimente mit verschiedenen chemischen Verschiebungen und Relaxationszeiten beschrieben werden. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass dieser Multikompartimentseffekt ein

wichtiger Störfaktor für schnelle Steady-State-Sequenzen wie des Dual-Echo-Steady-States (DESS) und des Tripel-Echo-Steady-States (TESS) darstellte. Der Effekt bewirkte eine starke Abhängigkeit der gemessenen Signalintensitäten von der Wahl der Echozeiten. Sobald Fett vorhanden war, hatte dies signifikante negative Auswirkungen für quantitatives Parametermapping wie der T_2 -Quantifizierung.

Die Wasser-Fett-Separationsmethode IDEAL erlaubt eine robuste Trennung des gemessenen Signals in seine Wasser- und Fettkompartimente und kann daher genutzt werden um das Verarbeitung von Fett während der Verdauung zu studieren. In dieser Arbeit wurde die Methode *in vitro* und *in vivo* validiert. In einer Crossover-Studie mit 12 gesunden Teilnehmern wurden gastrische und duodenale Fettentleerung und die dort auftretenden Emulsionsprozesse für eine stabile und instabile Emulsion untersucht und quantifiziert. Die Studie zeigte, dass im Vergleich zur stabilen Emulsion die instabile Emulsion eine schnellere Fettentleerung und ein stärkeres Aufrahmen im Magen aufwies.

Die Bedeutung der Magensekretion auf die aufgenommene Emulsion kann mit T_1 -Relaxationsmapping untersucht werden. Dies ist jedoch aufgrund der Multikompartimentseigenschaft von Emulsionen technisch anspruchsvoll. Das einhergehende bi-exponentielle Relaxationsverhalten verlangt eine zusätzliche Korrektur, die in einem Ansatz mit kombiniertem Mapping von Fettanteil und Sekretion entwickelt und evaluiert wurde. In einer Parallel-Studie mit 21 gesunden Teilnehmern wurde untersucht, wie die Stabilität der Emulsion das intragastrische Volumen, die Schichtbildung und die Vermischung des emulgierten Fettes und auch der Sekretion moduliert und wie die dazugehörigen Parameter miteinander verknüpft waren. Es stellte sich dabei heraus, dass die intragastrische Bildung der Fettschicht vor allem durch den Vermischungsgrad anstelle der allgemeinen Dominanz von Sekretion beeinflusst wurde. Die stabile Emulsion löste im Vergleich zur instabilen eine höhere Akkumulation von Magensekretion aus, was wiederum das Homogenisieren des Mageninhalts vereinfachte.

Die vierte Studie befasste sich mit der Notwendigkeit schneller Bildgebungssequenzen in GI-MRT, bei denen das abdominale Volumen innerhalb eines Atemstopps abgebildet werden kann. Vor allem in der klinischen Ernährung sind ausreichend kurze Atemstopps erforderlich um Artefakte aufgrund der kontinuierlich vorhandenen Atembewegungen zu vermeiden. Diese Studie erfasste bei 7 gesunden Teilnehmern retrospektiv und prospektiv unterabgetastete Daten mit einem Reduktionsfaktor $R = 4$. Ein Dictionary-basiertes Signalmodell wurde in die Bildrekonstruktion integriert und erlaubte damit die Beschleunigung von gastrischer MRT. Eine verbesserte Bildqualität und erhöhte Genauigkeit der Fettquantifizierung im Vergleich zu konventioneller paralleler Bildgebung war die Folge.

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit Methoden für die in-vivo-Quantifizierung von Fettemulsionen im Magen entwickelt, validiert und deren Wert für Ernährungsstudien aufgezeigt. Diese ermöglichten die Untersuchung eingenommener Emulsionen in Bezug auf ihre makrostrukturelle Veränderung in-vivo und somit eine umfassendere Analyse der Verarbeitung von Nahrungsemulsionssystemen im menschlichen GI-Trakt. Die somit generierten neuen Einblicke in die menschliche Verdauung helfen dabei die Lücke zwischen gegenwärtigen in-vitro-Modellen und dem in-vivo-Verhalten zu schliessen.