

**TESI DOCTORAL**  
**Paper de l'edema**  
**miocardiàc en el dany**  
**per isquèmia –**  
**reperfusió. Estudi de la**  
**distribució de l'edema**  
**mitjançant ressonància**  
**magnètica**

Autora: Mireia Andrés Villarreal

Programa de Doctorat: Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2017

Codirectors

Dr. David Garcia- Dorado

Dr. Ignasi Barba Vert



#### 4.5 Mort cel·lular (necrosi) i edema

Pel que fa a l'extensió de l'infart, mesurat en funció de l'alliberament de LDH durant la reperfusió (àrea sota la corba) [Figura 32.A], els cors sotmesos a IR van tenir alliberaments de LDH d'entre 130 i 547 unitats ajustades per pes i temps (promig de  $353 \pm 81$ ). Els cors sotmesos a IR però protegits bé amb blebbistatina, bé amb manitol, van presentar alliberaments de LDH significativament inferiors:  $119 \pm 107$  i  $96 \pm 64$  respectivament ( $p < 0.05$ ) comparat amb els cors sotmesos a IR sense protecció [Figura 32.B]. L'alliberament de LDH dels grups IR-blebbistatina i IR-manitol és de  $81 \pm 61$  i  $65 \pm 17$  respectivament.

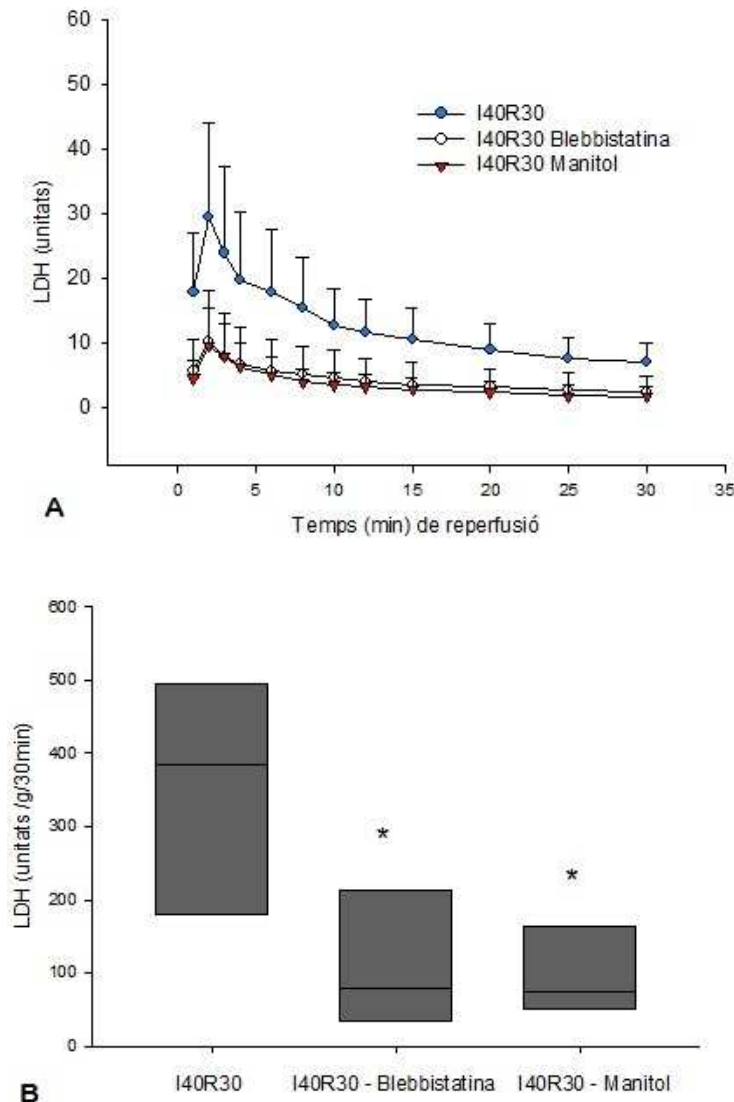
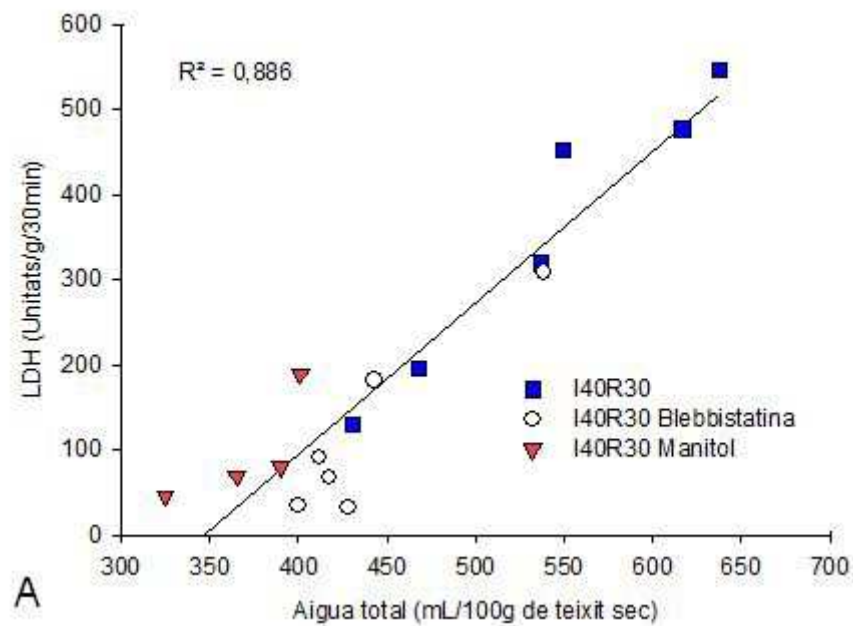


Fig 32.A. Corbes LDH (U/g·min) – temps (min) per als diferents protocols d'isquèmia reperfusió.

Fig 32.B. Àrea sota la corba (AUC) de LDH (U/g·30min) per als diferents protocols d'isquèmia reperfusió

Tant els cors sotmesos a IR protegits amb blebbistatina com els protegits amb perfusió hiperosmòtica mostren infarts menors que els control.

Tot i que els cors sotmesos a IR però protegits (amb blebbistatina o amb perfusió hiperosmòtica) presenten infarts menors, hi ha un rang important pel que fa la magnitud de l'infart. S'ha observat una molt bona correlació entre la grandària de l'infart tant amb l'edema total com amb l'extracel·lular ( $r^2 = 0.886$ ,  $p < 0.01$  i  $0.8816$ ,  $p < 0.01$  respectivament). Aquesta correlació es pot apreciar a la Figura 33 (33.A. Correlació entre aigua total i alliberament de LDH i Figura 33.B. Correlació entre aigua extracel·lular i alliberament de LDH).



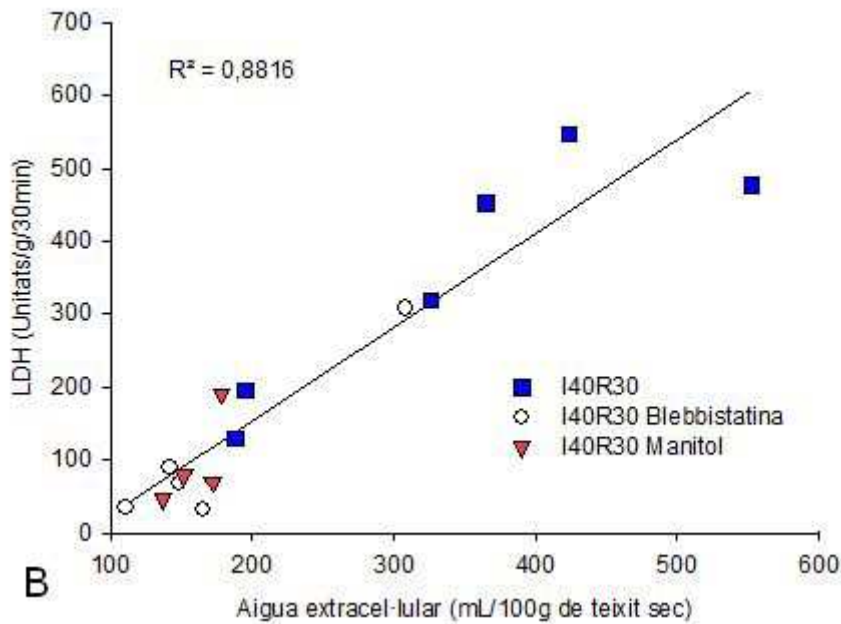


Figura 33. A. Correlació entre Aigua total i alliberament de LDH (àrea sota la corba en unitats arbitràries) en els diferents experiments de cor aïllat de rata sotmès a isquèmia reperfusió. Els punts blaus es corresponen amb els experiments d'isquèmia reperfusió, els cercles blancs amb els d'isquèmia reperfusió protegits amb blebbistatina i els triangles vermells amb els d'isquèmia reperfusió protegits amb perfusió hiperosmòtica B. Correlació entre Aigua extracel·lular i alliberament de LDH (àrea sota la corba en unitats arbitràries) en els diferents experiments de cor aïllat de rata sotmès a isquèmia reperfusió. Els punts blaus es corresponen amb els experiments d'isquèmia reperfusió, els cercles blancs amb els d'isquèmia reperfusió protegits amb blebbistatina i els triangles vermells amb els d'isquèmia reperfusió protegits amb perfusió hiperosmòtica.

## 4.6 Imatges de RM en el cor de rata

### 4.6.1 Obtenció de les imatges de ressonància magnètica

Un cop finalitzat l'experiment *in vivo* o de perfusió al Lagendorff els cors ha estat analitzat a l'iman de ressonància magnètica. En tots els casos estudiats s'ha pogut realitzar l'estudi d'imatge previst, adquirint les seqüències especificades per a mesurar T2, difusió (ADC) i densitat protònica.

A continuació es mostren unes imatges representatives de cadascuna de les seqüències adquirides: cada figura conté un tall transversal de cada protocol experimental estudiat (Figura 34. Seqüència potenciada en T2; Figura 35. Seqüència potenciada en difusió. Figura 36.

Seqüència potenciada en densitat protònica. Per a les figures 34, 35 i 36: A: cor intacte; B: cor perfós amb tampó normosmòtic; C: cor perfós amb tampó hiposmòtic; D: cor perfós amb tampó hiperosmòtic).

Es pot apreciar visualment un increment en el gruix del miocardi en tots els cors sotmesos a perfusió salina comparat amb el cor intacte. Aquest fet és atribuïble a l'edema miocardiàc generat amb la perfusió salina.

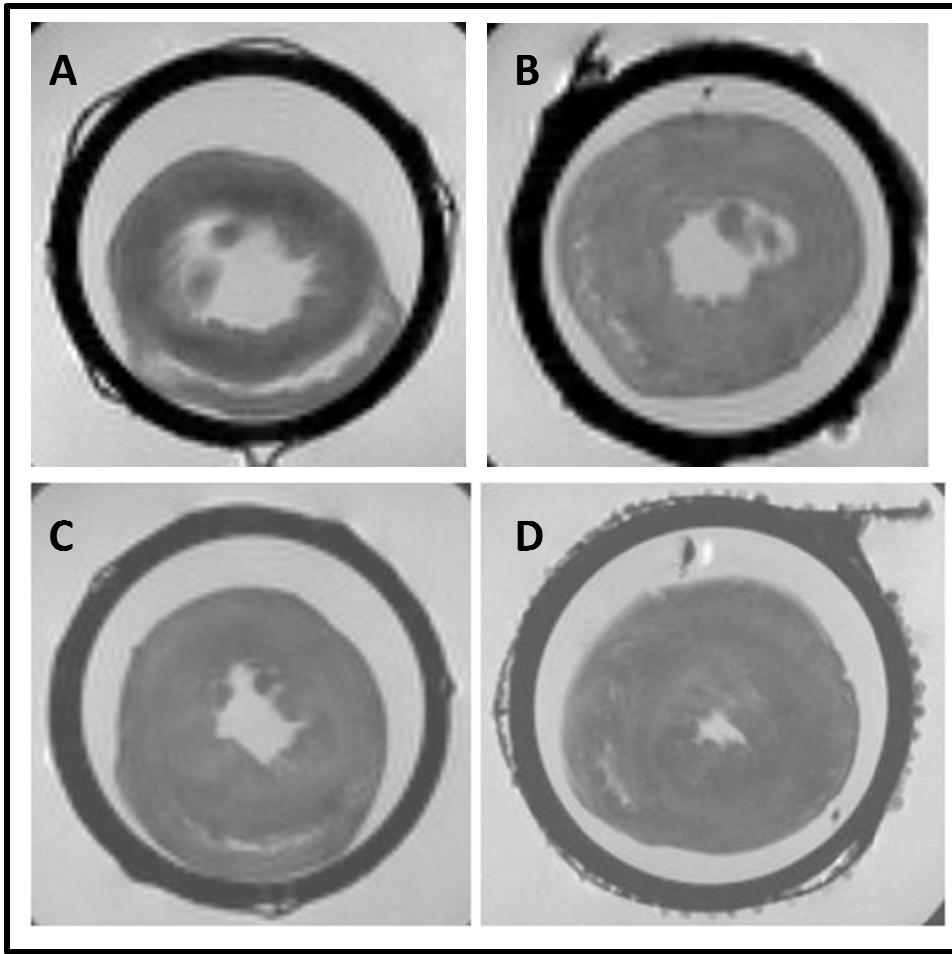


Fig 34. Talls transversals adquirits amb la seqüència potenciada en T2. A. Cor intacte. B. Cor perfós amb tampó normosmòtic. C. Cor perfós amb tampó hiposmòtic. D. Cor perfós amb tampó hiperosmòtic

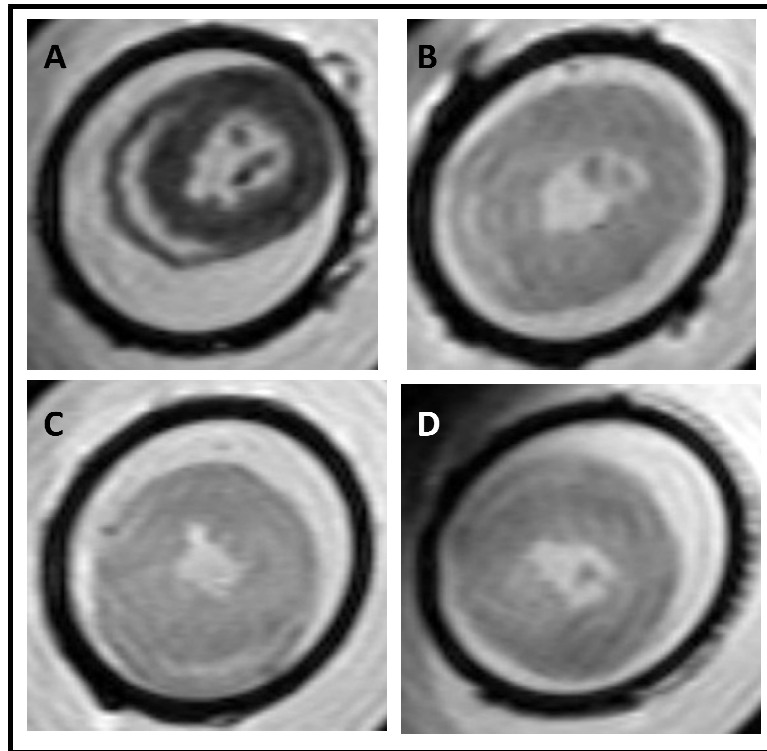
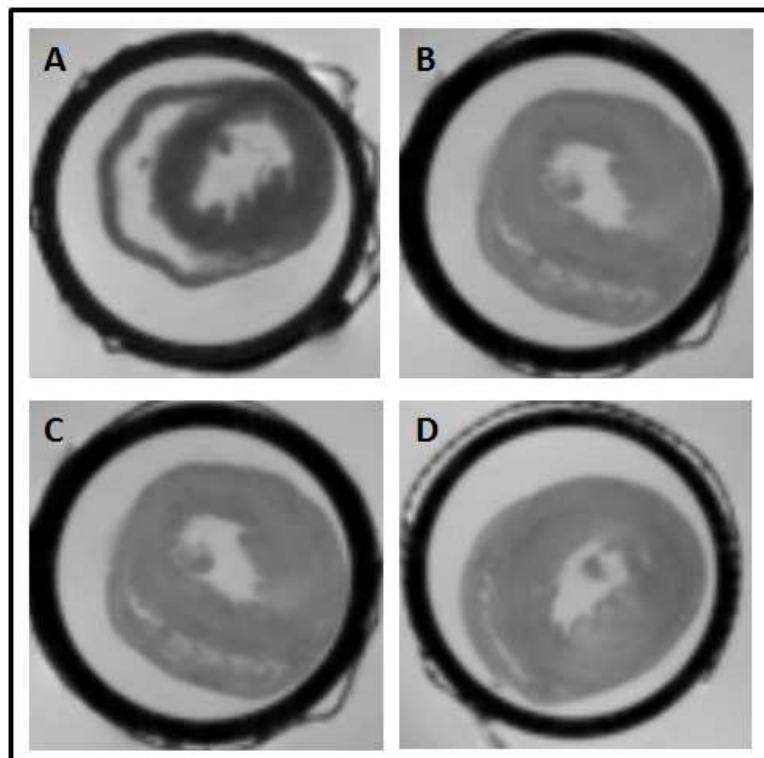


Fig 35. Talls transversals adquirits amb la seqüència potenciada en difusió. A. Cor intacte. B. Cor perfós amb tampó normosmòtic. C. Cor perfós amb tampó hiposmòtic. D. Cor perfós amb tampó hiperosmòtic



Paper de l'edema miocardiàc en el dany per isquèmia – reperfusió. Estudi de la distribució de l'edema mitjançant ressonància magnètica

Figura 36. Imatges dels cors explantats adquirides amb seqüència RARE: TR 10.000ms i TE 13 ms. A: correspon al cor intacte, no perfós. B: Cor perfós amb tampó normosomòtic. C: cor perfós amb tampó hiposmòtic. D: Cor perfós amb tampó hiperosmòtic. Es pot apreciar com tots els cors perfosos aparenten tenir un grau d'edema superior al cor intacte. Els cors apareixen envoltats d'un cercle negre que correspon al tub Falcon de plàstic emprat per centrar l'organ i mantenir-lo en posició estable durant l'adquisició. RARE significa: *rapid acquisition with relaxation enhancement*.

#### 4.6.2 Mesura dels paràmetres T2, ADC i DP

En finalitzar l'adquisició de les imatges es procedeix a mesurar els paràmetres de T2, difusió i densitat protònica. Se selecciona un tall a nivell mesoventricular i totes les mesures es fan en el mateix tall. S'han pres les mesures en 8 "regions d'interès" (ROI) de cada cor, regularment distribuïdes de manera que fossin representatives del conjunt del cor [Figura 37X].

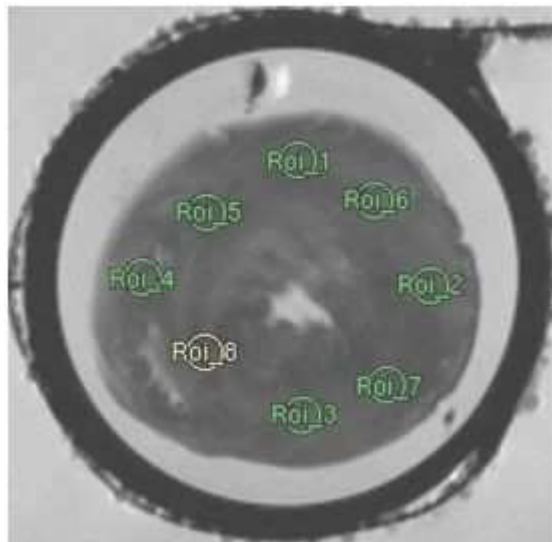


Fig 37. Tall transversal d'un cor sotmès a perfusió amb tampó hiperosmòtic. Es determina manualment 8 regions d'interès (ROI) representatives del miocardi per obtenir la mesura de T2, ADC o DP.

Els valors de T2 i ADC son proporcionats de forma directa pel software informàtic mentre que el valor emprat per estimar la densitat protònica és la relació entre els promitjos de la intensitat del senyal del primer eco i la intensitat de senyal de l'aigua i és per això que s'expressa en percentatge. La Figura 38 mostra, a tall d'exemple, les funcions de T2, ADC i densitat protònica respectivament en un experiment.

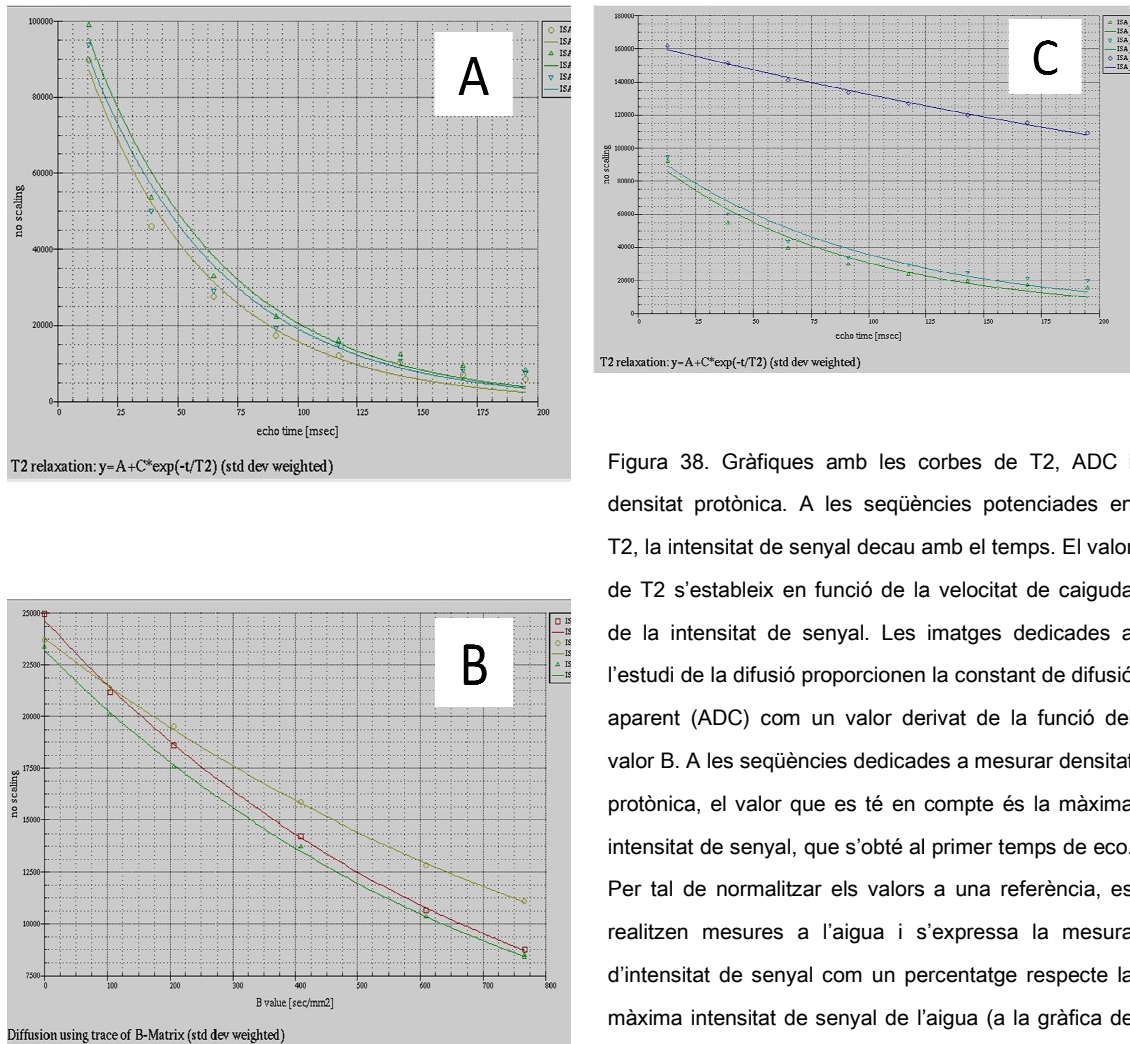


Figura 38. Gràfiques amb les corbes de T2, ADC i densitat protònica. A les seqüències potenciades en T2, la intensitat de senyal decau amb el temps. El valor de T2 s'estableix en funció de la velocitat de caiguda de la intensitat de senyal. Les imatges dedicades a l'estudi de la difusió proporcionen la constant de difusió aparent (ADC) com un valor derivat de la funció del valor B. A les seqüències dedicades a mesurar densitat protònica, el valor que es té en compte és la màxima intensitat de senyal, que s'obté al primer temps de eco. Per tal de normalitzar els valors a una referència, es realitzen mesures a l'aigua i s'expressa la mesura d'intensitat de senyal com un percentatge respecte la màxima intensitat de senyal de l'aigua (a la gràfica de la figura 38.C, la línia blau fosc correspon a un ROI de l'aigua i les línees verda i blau cel corresponen a ROIs de teixit miocardiàc).

També és possible generar imatges paramètriques amb el valor de T2 [Figura 39]. Si bé aquests mapes aporten una representació visual molt gràfica dels valors de T2, no han estat emprades en l'anàlisi perquè no permeten una anàlisi numèrica tan acurada com la que proporciona la funció del valor de T2 generat a partir de les regions d'interès.