

Journal für  
**Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**23Na-Magnetresonanztomographie-Untersuchungen  
zum Verlauf der Narbenentwicklung  
nach Myokardinfarkt**

Scheffer H, De Groot M, Horn M

Meininger M, Neubauer S, Remkes H

Weidensteiner C

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2001; 8 (9)*

345-348

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

## 2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

**Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.**

**Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.**

**Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.**

**Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.**

**Bestellung kostenloses e-Journal Abo**



# <sup>23</sup>Na-Magnetresonananzspektroskopie-Untersuchungen zum Verlauf der Narbenentwicklung nach Myokardinfarkt

H. Scheffer<sup>1</sup>, M. de Groot<sup>1</sup>, H. Remkes<sup>1</sup>, C. Weidensteiner<sup>2</sup>, M. Meininger<sup>1</sup>, S. Neubauer<sup>1</sup>, M. Horn<sup>1</sup>

Magnetresonananzspektroskopie (MRS) erlaubt die nichtinvasive Untersuchung der Konzentrationen von Stoffwechselprodukten und Ionen im Herzen. Der Gesamtnatrium (Na)-Gehalt könnte für die Untersuchung der Vitalität von Myokardgewebe verwendet werden, jedoch gibt es keine Berichte über die Entwicklung des Na-Gehalts in der chronischen Infarkt Narbe im Vergleich zum normalen Myokard. Die vorliegende Studie untersucht die Änderungen des myokardialen Na-Gehalts während der Narbenentwicklung nach einem Myokardinfarkt (MI) am Modell der Koronarligatur in der Ratte. Ratten wurden einer Ligatur des Ramus intraventricularis anterior unterzogen. Myokardgewebe von Kontrolltieren sowie infarziertes Gewebe wurden 1, 3, 7, 28 und 56 Tage postoperativ entnommen und der Na-Gehalt mittels <sup>23</sup>Na-MRS und Ionenchromatographie bestimmt. Der Na-Gehalt nach MI war zu allen Zeitpunkten bei beiden Bestimmungsmethoden auf Werte zwischen 306 und 160 % des Kontrollwertes erhöht (n = 6–8 je Gruppe, p < 0,01 vs. Kontrolle). Der Na-Gehalt ist im chronisch infarzierten Myokardgewebe zu allen Zeitpunkten erhöht. Damit kann überlebendes Myokard von einer Infarkt Narbe anhand des Na-Gehalts unterschieden werden. Diese Information könnte in der <sup>23</sup>Na-Magnetresonananzbildgebung (MRI) zur Bestimmung der Infarkt Narbe eine klinische Anwendung finden.

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) allows the non invasive examination of metabolite and ion concentrations in the heart. Total sodium (Na) content potentially allows analysis of myocardial viability, but information on Na content in chronic scar vs. normal myocardial tissue is absent. Thus, the purpose of this work was to study the changes of total myocardial Na content during scar formation after myocardial infarction in a rat model of coronary artery ligation. Rats were subjected to ligation of the left anterior descending coronary artery. At control and 1, 3, 7, 28, and 56 days post-operatively, infarcted tissue was excised, and total Na content was determined with <sup>23</sup>Na-MRS and ion chromatography. Na content by <sup>23</sup>Na-MRS and ion chromatography was increased to levels between 306 and 160 % of control at all time points after MI (n = 6–8 each group, p < 0.01 vs. control). Na content is increased in scar tissue after chronic MI at all time points. Thus, surviving myocardium and scar can be distinguished by total Na content. This information might be used in <sup>23</sup>Na-magnetic resonance imaging for the detection of myocardial scar as a clinical tool. *J Kardiol* 2001; 8: 345–348.

Die Vitalität des Herzmuskels nach Myokardinfarkt ist von entscheidender Bedeutung für den weiteren Behandlungsweg. Gewebe, das von einem stenosierte Koronargefäß versorgt wird, kann bei vorliegender Akinesie entweder irreversibel geschädigt (avital) oder aber vital sein. Hierbei kann es am vitalen Myokard zu den Phänomenen „stunning“ und „hibernation“ [1] kommen, d. h., bei reduziertem metabolischem Umsatz unterstützt das betroffene Myokard die Pumpfunktion nicht. Diese Phänomene sind nach Revaskularisierung (PTCA oder Bypass) reversibel und führen zur erneuten Teilnahme des Myokards an der Pumpfunktion. Wie von Iskandrian et al. [2] gezeigt wurde, ist die präoperative Vitalitätsdiagnostik entscheidend für die postoperative Prognose. Die heute verfügbaren Methoden zur Bestimmung der myokardialen Vitalität besitzen intrinsische Probleme, z. B. Streß des Patienten bei inotroper Stimulation im Rahmen von Echokardiographie [3] oder MRI [4], Einschränkungen durch schlechte Schallbedingungen bei Echokardiographie, geringe Spezifität (<sup>201</sup>Tl-Szintigraphie) oder limitierte Verfügbarkeit (PET) [5].

<sup>23</sup>Na ist der Kern, der aufgrund seiner natürlichen Eigenschaften eine hohe räumliche Auflösung bei der Anwendung der <sup>23</sup>Na-MRI erwarten läßt. Experimentelle <sup>23</sup>Na-MRI wurde bereits früh von DeLayre [6] und Ra et al. [7] am Herzen angewendet. Im Gegensatz zu <sup>1</sup>H bestehen hier sehr kurze Relaxationszeiten, die eine schnelle Pulsabfolge erlauben. Durch das Versagen der Ionenhomeostase kommt es nach Myokardinfarkt zu einer schnellen Zunahme des Na-Gehalts im Verlauf von Stunden [8–10]. Die vorliegende Arbeit untersucht den Verlauf des Na-Gehalts nach Myokardinfarkt über einen Zeitraum von 2 Monaten am Modell des Myokardinfarkts [11] in der Ratte.

## Methoden

### Experimenteller Myokardinfarkt

Der Ramus intraventricularis anterior (RIVA) männlicher Wistar-Ratten wurde nach dem Modell von Pfeffer [11, 12] unterbunden. Es kommt zur Ausbildung eines Infarktes mit Remodelling des linken Ventrikels [13] innerhalb von 2 Monaten. Kontrolltiere wurden nicht operiert. Alle Tiere wurden bei freier Verfügbarkeit von Wasser und Futter in einem 12-Stunden-Hell-Dunkel-Zyklus gehalten. Die Versuche waren von der Regierung von Unterfranken auf die Einhaltung der tierschutzrechtlichen Bestimmungen geprüft und genehmigt worden.

### Protokoll und Probennahme

Es wurde Gewebe aus 6 Gruppen untersucht: Kontrollmyokard sowie Myokard 1, 3, 7, 28 oder 56 Tage nach MI (n = 6, 8, 8, 6, 7, 8 je Gruppe). Die Ratten wurden durch i.p. Gabe von Natriumpentobarbital betäubt, die Herzen entnommen und in kalter (4 °C) iso-osmolarer LiCl/CaCl<sub>2</sub>-Lösung geschwenkt. Das infarzierte Gewebe wurde anhand von Farbveränderungen bestimmt. Nichtinfarziertes Gewebe ist rötlich, wohingegen infarziertes Gewebe innerhalb der ersten 3 Tage rotbraun ist. Ab einer Woche nach MI erscheint das Gewebe gelb, später weiß. Das Infarktgewebe wurde ausgeschnitten und zur Entfernung von eventuell anhaftendem Blut nochmals in LiCl/CaCl<sub>2</sub>-Lösung gespült. Aus dem so entnommenen Gewebe wurden 3 Teilstücke gewonnen: für (1) Bestimmung des Na-Gehalts mit <sup>23</sup>Na-MRS, (2) Trocken-/Naßgewichtanalyse (Ödembildung) und anschließender Ionenchromatographie (Na-Gehalt) und (3) Bestimmung der Creatinkinase (CK)- und LDH-Enzymaktivitäten und Isoenzymverteilungen. Die Biopsien hatten ein durchschnittliches Gewicht von 27,8 ± 1,4 mg (Bereich 6,8–61,8 mg).

Eingelangt am: 25. 1. 2001, angenommen am: 19. 3. 2001.

Aus der <sup>1</sup>Medizinischen Universitätsklinik und dem <sup>2</sup>Physikalischen Institut der Universität Würzburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. rer. nat. Michael Horn, Wallenberg Laboratoriet, Sahlgrenska Sjukhuset, S-41345 Göteborg, Schweden; E-Mail: m.horn@wlab.gu.se

### Standardlösungen und Chemikalien

Für die  $^{23}\text{Na}$ -MRS wurde eine Lösung von 119,7 mg NaCl in 60 %  $\text{D}_2\text{O}$ /40 %  $\text{H}_2\text{O}$  mit 10 mM Dysprosium-Shiftreagenz ( $\text{Tris}_3[\text{Dy}(\text{TTHA})]$ ) [14] als Standard verwendet. Das Gewebe wurde in eine iso-osmolare Lösung von 149,6 mM LiCl und der physiologischen  $[\text{Ca}^{2+}]$  von 1,25 mM eingebracht. Alle verwendeten Chemikalien wurden von Sigma-Aldrich Chemie (Deisenhofen, Deutschland) erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

### $^{23}\text{Na}$ -NMR-Spektroskopie

Die  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Spektren wurden an einem Bruker AM 300 SWB (Bruker, Rheinstätten, Deutschland) mit einem 10 mm-Multinuklear-NMR-Probenkopf (Bruker, Fällanden, Schweiz) erhalten. Vor der Spektrenaufnahme wurde das  $B_0$ -Feld durch Shim des  $^2\text{D}$ -lock levels optimiert. Die Biopsie aus der Infarktnarbe wurde im Inneren von zwei konzentrischen NMR-Röhrchen (Wilma, Buena Vista, NJ, USA) in einer LiCl/ $\text{CaCl}_2$ -Lösung plaziert. Im äußeren NMR-Röhrchen (10 mm) wurde die oben beschriebene Standardlösung verwendet. Mit einem Aspect 3000 Computer (Bruker, Rheinstätten, FRG) wurden bei einer Frequenz von 79,50 MHz 100 freie Induktionszerfälle (FIDs) innerhalb von 8 min 37 sec aufgezeichnet. Es wurden ein Hochfrequenzpuls von 20  $\mu\text{sec}$ , das entspricht einem Pulswinkel von ca.  $80^\circ$ , und ein Puls-Puls-Abstand von 0,52 sec verwendet. Die erhaltenen FIDs wurden mit einer symmetrischen Gaussfunktion (Maximum der Gausskurve bei 25 % der FID-Länge,  $t_{1/e} = 143$  msec) multipliziert, fouriertransformiert und spektrenspezifisch phasenkorrigiert. Die Signalflächen der erhaltenen  $^{23}\text{Na}$ -Spektren wurden mit der Bruker DISNMR89 Integrationsroutine bestimmt und über die Konzentration des Standards in Absolutkonzentrationen umgerechnet. Aufgrund kurzer longitudinaler Relaxationszeiten ( $T_1$ ) von  $^{23}\text{Na}$  (28,8 msec bei 8,5 T [15];  $T_1 = 34,2$  msec [8] im Myokard und  $T_1 = 26,2$  msec [8] im Infarkt bei 4,7 T) waren alle erhaltenen Spektren voll relaxiert.

### Trocken-/Naßgewicht

Die erhaltenen Biopsien wurden gewogen, bei  $55^\circ\text{C}$  für 3 Tage getrocknet, auf Raumtemperatur abgekühlt und erneut gewogen. Aus den erhaltenen Gewichten wurde das jeweilige Trocken-/Naßgewicht-Verhältnis berechnet.

### Ionenchromatographie

Getrocknete Gewebeprobe wurden in einem Platinum-Iridium-Tiegel (ÖGUSSA, Wien, Österreich) dreimal mit 1–2 ml Salpetersäure (TraceSelect grade, Fluka, Deisenhofen, Deutschland) versetzt und bei  $300^\circ\text{C}$  ab-

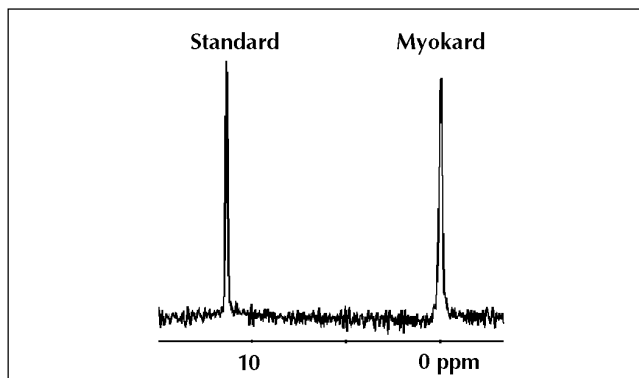


Abbildung 1:  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Spektrum einer Infarktbiopsie (21,7 mg) mit den Resonanzen von Myokardgewebe (0 ppm) und Standard (12 ppm). Das mittlere Signal/Rausch-Verhältnis der Geweberesonanz war  $14,5 \pm 1,3$ .

geraucht. Beim letzten Durchgang wurde die Probe jedoch nur bis zu hoher Viskosität eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 ml Wasser aufgenommen und filtriert (35  $\mu\text{m}$ ). 1,5 ml der Lösung wurden verdünnt und der Natriumgehalt mit Ionenchromatographie bestimmt. Hierzu wurde die vollständige Probe auf eine IonPac C12-Chromatographiesäule (Stationäre Phase) aufgebracht und mit 1%iger Salzsäure (Mobile Phase) in einem Dionex-Chromatographiesystem (Dionex Corp., Sunnyvale, CA, USA) eluiert und mit Leitfähigkeitsmessung detektiert.

### Enzymaktivitäten und Isoenzymverteilungen

Aus den erhaltenen Biopsien wurden 5–10 mg Gewebe in 0,1 M  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ -Puffer mit 1 mM EGTA und 1 mM  $\beta$ -Mercaptoethanol bei pH 7,4 und  $4^\circ\text{C}$  homogenisiert. Die Gesamtaktivität von CK [16] wurde mit einem Ultraspec III-Spektrophotometer (Pharmacia Biosystems, Freiburg, Deutschland) gemessen.

Für die Isoenzymverteilung von CK wurden das „Rapid Electrophoresis System“ (REP, Helena Diagnostika GmbH, Hartheim, Deutschland) und die Agarose-Gelelektrolyse (REP CK Isoforms Kit, Helena Diagnostika GmbH, Hartheim, Deutschland) verwendet. Das „Electrophoresis Data Center“ (EDC, Helena Diagnostika GmbH, Hartheim, Deutschland) wurde für die automatische Quantifizierung der einzelnen Isoenzymbanden eingesetzt.

### Datenanalyse

Die Daten der verschiedenen Zeitpunkte aus den MRS-Experimenten wurden mit den Werten der Kontrolle mittels eines ungepaarten, zweiseitigen t-Tests verglichen. Eine Bonferroni-Korrektur für 5 Vergleiche wurde angewendet. p-Werte kleiner 0,01 wurden als signifikant eingestuft. Für den Vergleich der Daten aus  $^{23}\text{Na}$ -MRS und Ionenchromatographie wurde ein zweiseitiger, gepaarter t-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  verwendet. Die Berechnungen wurden mit dem Programm StatView 4.51 (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA, USA) durchgeführt. Die angegebenen Werte sind Mittelwert  $\pm$  SEM.

## Ergebnisse

### Trocken-/Naßgewicht-Verhältnis

Die Trocken-/Naßgewicht-Verhältnisse waren  $0,25 \pm 0,0$  in Kontrollen,  $0,23 \pm 0,01$  und  $0,18 \pm 0,03$  am Tag 1 und 3 nach Infarkt; dies zeigt Ödembildung an. Zu späteren Zeitpunkten waren die Trocken-/Naßgewicht-Verhältnisse mit  $0,27 \pm 0,03$ ,  $0,22 \pm 0,07$  und  $0,24 \pm 0,02$  (Tag 7, 28 und 56) nicht von normalem Myokard verschieden.

### $^{23}\text{Na}$ -NMR-Spektroskopie

Abbildung 1 zeigt ein typisches  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Spektrum einer Biopsie mit einer Resonanz bei 0 ppm des Myokardgewebes und einer Resonanz des Standards bei 12 ppm. Das mittlere Signal-zu-Rausch-Verhältnis des Gewebesignals war  $14,5 \pm 1,3$ . Die berechneten Absolutwerte von  $^{23}\text{Na}$  im Gewebe (Angaben in  $\mu\text{g Na/mg Naßgewicht}$ ) zeigen eine 3,1fache Zunahme des Na-Gehalts in der Narbe am Tag 1 nach MI. Nach dieser initialen Zunahme sinken die Na-Spiegel auf 230 % (Tag 3) und 170 % (Tag 7) des Kontrollwertes. Während des gesamten Untersuchungszeitraums bleiben die Werte jedoch um mindestens 70 % höher als die Kontrollwerte (Abb. 2). Der Na-Gehalt im infarzierten Gewebe war zu allen Zeiten höher als in der Kontrollgruppe.

## Ionenchromatographie

Die Na-Konzentrationen aus der Ionenchromatographie (Abb. 2) zeigen Werte in enger Übereinstimmung mit den Werten der  $^{23}\text{Na}$ -MRS. Zu allen Zeitpunkten waren die Kurven ähnlich, die erhaltenen Werte sind zu allen Zeitpunkten signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollwerten. Ein Monat nach MI erreicht die Na-Konzentration ein Plateau, daß zu keinen weiteren Änderungen mehr führt.

## Enzymaktivitäten und Isoenzymverteilung

Zu allen Zeitpunkten nach Infarkt war die CK-Gesamtaktivität im infarzierten Gewebe signifikant auf etwa 25 % der Kontrollwerte ( $1150 \pm 103$ ,  $272 \pm 86$ ,  $344 \pm 68$ ,  $365 \pm 149$ ,  $186 \pm 77$  und  $164 \pm 27$  mIU/mg ww für Kontrolle, an Tag 1, 3, 7, 28 resp. 56 nach Infarkt,  $p < 0,01$  vs. Kontrolle) erniedrigt. Während der Narbenbildung traten signifikante Änderungen in der Isoenzymverteilung des Creatinkinasesystems auf (Abb. 3). Während die absoluten Aktivitäten der MM-CK- und mito-CK-Isoenzyme ab dem ersten Tag nach Infarkt erniedrigt sind (MM-CK auf 28 %, mito-CK auf 24 % der Kontrolle), bleibt der Anteil des MB-CK-Isoenzym während des gesamten Untersuchungszeitraums nahezu konstant. Die Aktivität des BB-CK-Isoenzym ist nur am ersten Tag nach Infarkt reduziert, nimmt jedoch am Tag 3 auf  $\sim 290$  % der Kontrolle zu und bleibt etwa auf das 2,5fache während der Narbenentwicklung erhöht.

## Diskussion

### Na-Gehalt des Gewebes während der Narbenbildung

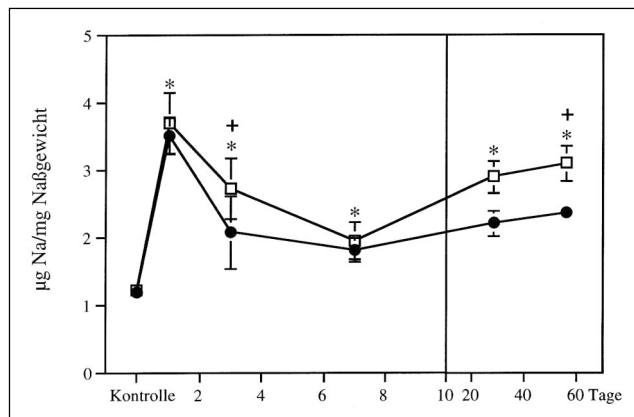
Wenn sich die Na-Konzentrationen im Gewebe von vitalem und avitalem Myokard unterscheiden, sollte es möglich sein, mit Hilfe der  $^{23}\text{Na}$ -MR-Bildgebung eine Unterscheidung der Gewebe zu erreichen. Aufgrund der intrinsischen NMR-Parameter von  $^{23}\text{Na}$  ist eine hohe räumliche Auflösung [17] erreichbar. Bisherige Untersuchungen [8, 9] zeigen eine Zunahme des Na-Gehalts im akuten Infarkt, es liegen jedoch keine Untersuchungen über die Entwicklung des Na-Gehalts im chronisch infarzierten Gewebe vor.

Zu frühen Zeitpunkten der Ischämie wird die Na/K-Pumpe inhibiert, und zusätzliche Na-Ionen gelangen über den Na-H-Austauscher in die Zelle [18]; damit kommt es zum Verlust der Ionenhomeostase. Zusätzlich zur intrazellulären Na-Akkumulation führt die Ischämie zur extrazellulären Na-Akkumulation, was zu einem weiteren Anstieg des Na-Gehalts im Gewebe führt. Kim und Mitarbeiter [8, 9] konnten die Zunahme der Gesamtkonzentration von  $^{23}\text{Na}$  während der akuten Infarktphase durch MR nachweisen. Alle vorliegenden Studien beobachten jedoch nicht die weitere Entwicklung des Na-Gehalts über die akute Infarktphase, wohingegen die chronischen Veränderungen auf zellulärer und funktionaler Ebene gut dokumentiert sind [19].

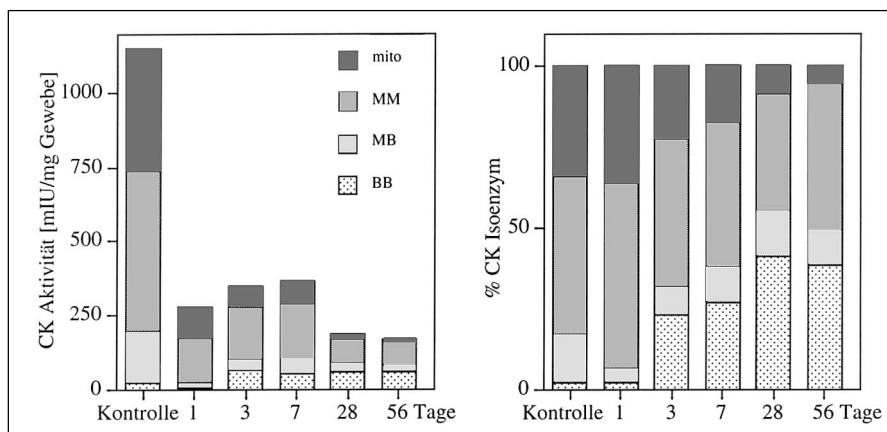
### Umbau der zellulären Matrix

Nach 3 Tagen wird das nekrotische Gewebe von Leukozyten infiltriert und die abgestorbenen Kardio-

myozyten abgebaut. Gleichzeitig wandern Fibroblasten in das nekrotische Gebiet ein, ersetzen die Kardiomyozyten und führen zur Ausbildung einer Kollagenmatrix. Etwa 6 Wochen nach dem Infarkt ereignis kommt es zur Versteifung des Kollagennetzwerkes und der Reduktion der Fibroblastenzahl [20]. Unsere Daten zeigen einen etwa 3fachen initialen Anstieg der Gesamtnatriumkonzentration am ersten Tag nach Infarkt und eine nachfolgende Abnahme auf Werte von  $\sim 70$  % oberhalb des Kontrollwertes. Die zelluläre Basis der Veränderungen läßt sich aus unseren Untersuchungen nicht direkt ableiten, jedoch lassen die Änderungen der CK-Isoenzymverteilung den Ersatz der Kardiomyozyten durch Fibroblasten nachvollziehen. Kardiomyozyten besitzen nur einen geringen Anteil (etwa 2 %) des BB-CK-Isoenzym; hauptsächlich sind MM-CK-Isoenzym (ca. 50 %) und mito-CK-Isoenzym (ca. 15 %) exprimiert. Das MB-CK-Isoenzym (ca. 35 % im Herzen) ist eine Mischform und tritt nur auf, wenn die beiden anderen Isoenzyme MM und BB vorhanden sind. Da in Fibroblasten nur das BB-CK-Isoenzym auftritt, läßt sich deren Wachstum ab Tag 3 an der Zunahme des BB-CK-Isoenzymanteils nachvollziehen. So sind 23, 26 und 41 % ( $p < 0,01$  vs. Kontrolle) der CK-Aktivität an den Tagen 3, 7 und 28 nach Infarkt durch BB-CK verursacht.



**Abbildung 2:** Natriumgesamtkonzentration in Kontroll- und Infarktbiopsien, bestimmt mittels  $^{23}\text{Na}$ -NMR (offene Quadrate) und Ionenchromatographie (geschlossene Kreise). Die Ergebnisse von  $^{23}\text{Na}$ -MRS und Ionenchromatographie sind an den Tagen 3 und 56 nach Infarkt signifikant verschieden. Der Gesamtnatriumgehalt ist jedoch zu allen Zeitpunkten nach Infarkt im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. \*  $p < 0,01$  vs. Kontrolle, +  $p < 0,05$  NMR vs. Ionenchromatographie



**Abbildung 3:** Absolute Creatinkinaseaktivität (links) im infarzierten Myokardgewebe (Angaben in mIU/mg Gewebe) für Kontrolle und bis zu 2 Monate nach Infarkt. Die Balken der absoluten CK-Aktivität sind jeweils für die 4 Isoenzyme unterteilt. Die relative Verteilung der Isoenzymverteilung (rechts, Angaben in % der CK-Gesamtaktivität) für Kontrolle und bis zu 2 Monate nach Infarkt.

Durch diesen Umbauprozess des Gewebes kann die Verschiebung des Volumenanteils zwischen Intra- und Extrazellulärraum als die wahrscheinlichste Ursache der Veränderungen gelten. Die intrazelluläre Na-Konzentration ist im Bereich von etwa 10 mM [21], wohingegen die extrazelluläre Na-Konzentration mit ~140 mM um mehr als eine Zehnerpotenz darüberliegt. Im intakten Myokard sind Intra- und Extrazellulärraum mit jeweils ~50 % des Myokardvolumens [22] gleich verteilt. Wenn Kardiomyozyten durch Fibroblasten und Kollagen – beide haben ein geringeres Volumen als Kardiomyozyten – ersetzt werden, kommt es zur Zunahme des extrazellulären Volumenanteils und zur Abnahme des intrazellulären Volumenanteils [18]. Dies führt zu einer Zunahme des Gesamtnatriumgehalts, wie <sup>23</sup>Na-MRS und Ionenchromatographie zeigen. Die Unterschiede zwischen <sup>23</sup>Na-MRS und Ionenchromatographie sind an Tag 3 und 2 Monate nach MI signifikant. Die höheren Werte der <sup>23</sup>Na-MRS im Vergleich zur Ionenchromatographie dürften sich durch einen gestiegenen Extrazellulärraum mit einem höheren Anteil an spektroskopisch erfaßten langsamen Übergängen erklären. Auch wenn Differenzen in den Absolutwerten auftreten, ist die <sup>23</sup>Na-Konzentration im chronisch infarzierten Myokard signifikant erhöht. Damit läßt sich anhand von Natriumspiegeln eine Unterscheidung von infarziertem und nichtinfarziertem Gewebe treffen. Das Potential für die klinische Bestimmung der Infarktgröße [23] wird zur Zeit evaluiert.

### Methodische Überlegungen

Bedingt durch die quadrupolaren Effekte des <sup>23</sup>Na-Kerns ergibt sich ein biexponentieller Abfall der Magnetisierung im FID. Neben den schmalen Linien von langsamen Übergängen, die bei Kernen wie <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P oder <sup>13</sup>C auftreten, sind weitere extrem breite Resonanzen von schnellen Übergängen vorhanden; diese breiten Resonanzlinien lassen sich nur schlecht voneinander abtrennen und erheben sich nur wenig aus dem Rauschen. Zusätzlich relaxiert ein erheblicher Anteil des Signals bereits vor Beginn der Datenakquisition und kann nicht erfaßt werden. Für eine ausführliche Darstellung verweisen wir auf die Literatur [24, 25]. In Lösung sind 100 %, in großen Kompartementen (z. B. Extrazellulärraum) ein hoher Anteil des Signals [26] von langsamen Übergängen herrührend, wohingegen in kleinen Kompartementen mit reduzierter Mobilität Tripletstrukturen auftreten, die eine bis zu 60 % eingeschränkte „Visibilität“ der schnellen Übergänge haben, die zu einer reduzierten Detektierbarkeit des <sup>23</sup>Na-Gehalts führen können [26–39]. In der vorliegenden Studie ist nahezu jedes Signal extrazellulären Ursprungs und damit detektierbar, während die intrazellulären Kompartemente mit reduzierter Detektierbarkeit nur zu etwa 4 % zum Gesamtsignal beitragen.

### Literatur

1. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation* 1998; 97: 1848–67.
2. Iskandrian AS, Heo J, Schelbert HR. Myocardial viability: methods of assessment and clinical relevance. *Am Heart J* 1996; 132: 1226–35.
3. Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; 88: 430–6.
4. Akins EW, Hill JA, Sievers KW, Conti CR. Assessment of left ventricular wall thickness in healed myocardial infarction by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 1987; 59: 24–8.
5. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995; 91: 1006–15.

6. DeLayre JL, Ingwall JS, Malloy C, Fossel ET. Gated sodium-23 nuclear magnetic resonance images of an isolated perfused working rat heart. *Science* 1981; 212: 935–6.
7. Ra JB, Hilal SK, Oh CH, Mun IK. In vivo magnetic resonance imaging of sodium in the human body. *Magn Reson Med* 1988; 7: 11–22.
8. Kim R, Lima J, Chen E, Reeder S, Klocke F, Zerhouni E, Judd R. Fast <sup>23</sup>Na magnetic resonance imaging of acute reperfused myocardial infarction. Potential to assess myocardial viability. *Circulation* 1997; 95: 1877–85.
9. Kim R, Judd R, Chen E, Fieno D, Parrish T, Ja L. Relationship of elevated <sup>23</sup>Na magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: 185–92.
10. Cannon PJ, Maudsley AA, Hilal SK, Simon HE, Cassidy F. Sodium nuclear magnetic resonance imaging of myocardial tissue of dogs after coronary artery occlusion and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 573–9.
11. Pfeffer M, Pfeffer J, Fishbein M, Fletcher P, Spadaro J, Kloner R, Braunwald E. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res* 1979; 44: 503–12.
12. Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 402–12.
13. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993; 87: 755–63.
14. Springer CS Jr, Pike MM, Balschi JA, Chu SC, Frazier JC, Ingwall JS, Smith TW. Use of shift reagents for nuclear magnetic resonance studies of the kinetics of ion transfer in cells and perfused hearts. *Circulation* 1985; 72: IV89–IV93.
15. Prince LS, Miller SK, Pohost GM, Elgavish GA. The longitudinal relaxation time (T1) of the intracellular <sup>23</sup>Na NMR signal in the isolated perfused rat heart during hypoxia and reoxygenation. *Magn Reson Med* 1992; 23: 376–82.
16. Szasz G, Gruber W, Bernt E. Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions. *Clin Chem* 1976; 22: 650–6.
17. Parrish TB, Fieno DS, Fitzgerald SW, Judd RM. Theoretical basis for sodium and potassium MRI of the human heart at 1.5 T. *Magn Reson Med* 1997; 38: 653–61.
18. Opie LH. The heart: physiology, from cell to circulation. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1997.
19. Braunwald E. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1998.
20. Cleutjens JP, Blankesteyn WM, Daemen MJ, Smits JF. The infarcted myocardium: simply dead tissue, or a lively target for therapeutic interventions. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 232–41.
21. Ingwall JS. How high does intracellular sodium rise during acute myocardial ischaemia? A view from NMR spectroscopy. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 279.
22. Nascimben L, Friedrich J, Liao R, Pauleto P, Pessina AC, Ingwall JS. Enalapril treatment increases cardiac performance and energy reserve via the creatine kinase reaction in myocardium of Syrian myopathic hamsters with advanced heart failure. *Circulation* 1995; 91: 1824–33.
23. Sandstede J, Pabst T, Beer M, Haare K, Bäurle K, Lipke C, Butter F, Kenn W, Völker W, Neubauer S, Hahn D. <sup>23</sup>Na-MRT zur Infarktcharakterisierung am menschlichen Herzen. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 739–43.
24. Rooney W, Springer CJ. A comprehensive approach to the analysis and interpretation of the resonances of spins 3/2 from living systems. *NMR in Biomedicine* 1991; 4: 209–26.
25. Rooney W, Springer CJ. The molecular environment of intracellular sodium: <sup>23</sup>Na NMR relaxation. *NMR in Biomedicine* 1991; 4: 227–45.
26. Jelicks LA, Gupta RK. On the extracellular contribution to multiple quantum filtered <sup>23</sup>Na NMR of perfused rat heart. *Magn Reson Med* 1993; 29: 130–3.
27. Jelicks LA, Gupta RK. Nuclear magnetic resonance measurement of intracellular sodium in the perfused normotensive and spontaneously hypertensive rat heart. *Am J Hypertens* 1994; 7: 429–35.
28. Payne GS, Seymour AM, Styles P, Radda GK. Multiple quantum filtered <sup>23</sup>Na NMR spectroscopy in the perfused heart. *NMR Biomed* 1990; 3: 139–46.
29. Schepkin VD, Choy IO, Budinger TF. Sodium alterations in isolated rat heart during cardioplegic arrest. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2696–702.
30. Pike MM, Frazier JC, Dedrick DF, Ingwall JS, Allen PD, Springer CS Jr, Smith TW. <sup>23</sup>Na and <sup>39</sup>K nuclear magnetic resonance studies of perfused rat hearts. Discrimination of intra- and extracellular ions using a shift reagent. *Biophys J* 1985; 48: 159–73.
31. Jelicks LA, Gupta RK. Multinuclear NMR studies of the Langendorff perfused rat heart. *J Biol Chem* 1989; 264: 15230–5.
32. Malloy CR, Buster DC, Castro MM, Gerald CF, Jeffrey FM, Sherry AD. Influence of global ischemia on intracellular sodium in the perfused rat heart. *Magn Reson Med* 1990; 15: 33–44.
33. Pike MM, Kitakaze M, Marban E. <sup>23</sup>Na-NMR measurements of intracellular sodium in intact perfused ferret hearts during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1990; 259: H1767–73.
34. Pike MM, Luo CS, Yanagida S, Hageman GR, Anderson PG. <sup>23</sup>Na and <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance studies of ischemia-induced ventricular fibrillation. Alterations of intracellular Na<sup>+</sup> and cellular energy. *Circ Res* 1995; 77: 394–406.
35. Pike MM, Luo CS, Clark MD, Kirk KA, Kitakaze M, Madden MC, Cragoe EJ Jr, Pohost GM. NMR measurements of Na<sup>+</sup> and cellular energy in ischemic rat heart: role of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange. *Am J Physiol* 1993; 265: H2017–26.
36. Navon G, Werrmann JG, Maron R, Cohen SM. <sup>31</sup>P NMR and triple quantum filtered <sup>23</sup>Na NMR studies of the effects of inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange on intracellular sodium and pH in working and ischemic hearts. *Magn Reson Med* 1994; 32: 556–64.
37. Ramasamy R, Liu H, Anderson S, Lundmark J, Schaefer S. Ischemic preconditioning stimulates sodium and proton transport in isolated rat hearts. *J Clin Invest* 1995; 96: 1464–72.
38. van Echteld CJ, Kirkels JH, Eijgelshoven MH, van der Meer P, Ruigrok TJ. Intracellular sodium during ischemia and calcium-free perfusion: a <sup>23</sup>Na NMR study. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23: 297–307.
39. Radford NB, Makos JD, Ramasamy R, Sherry AD, Malloy CR. Dissociation of intracellular sodium from contractile state in guinea-pig hearts treated with ouabain. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 639–47.

ABONNEMENTBESTELLUNG

# JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

**Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!**

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich  
ein Jahresabonnement  
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von  
€ 60,-\*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF  
erhalte ich per Download zum  
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal  
zum Preis von € 60,-\*

Zutreffendes bitte ankreuzen

\* im Ausland zzgl. Versandkosten  
Stand 1.1.2012

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Anschrift

\_\_\_\_\_  
E-Mail

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---