

AUS DER TIEREXPERIMENTELLEN EINRICHTUNG DER CHARITÉ,
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM
UND DEM
INSTITUT FÜR TIERPATHOLOGIE
DES FACHBEREICHS VETERINÄRMEDIZIN
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

SCHWELLENWERTBESTIMMUNG VON GEWEBESCHÄDIGUNGEN DURCH
HOCHFREQUENZFELDER IM MRT IM SCHWEINEMODELL

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES
DOKTORS DER VETERINÄRMEDIZIN
AN DER
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON

MARKUS JAN PIASKOWSKI

TIERARZT
AUS HAMBURG

BERLIN 2012

JOURNAL-NR.: 3558

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Klopffleisch
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. G. Stoltenburg-Didinger
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. J. Plendl

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Adenosinetriphosphatase, body temperature, capillaries, heat sums, cytochrome-c oxi-dase, enzyme activity, glycogen, glycogen phosphorylase, heat, histology, man, hyperthermia, magnetic field, magnetic resonance imaging, muscle fibres, muscle tissue, pigs, radio, frequency, simulation models, skeletal muscle, stains, thermoregulation.

Tag der Promotion: 12.06.2012

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-212-0

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2012

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2012

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

FÜR MEINE FAMILIE
UND
MARIA

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG.....	1
2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)	2
2.1 GRUNDPRINZIP DES MRT	2
2.2 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN THERMISCHER SCHÄDIGUNG VON BIOLOGISCHEN GEWEBEN DURCH MRT	2
2.3 NICHT-THERMISCHE SCHÄDIGUNG VON BIOLOGISCHEN GEWEBEN DURCH MRT	5
2.4 BIRDCAGE-HF-RESONATOR	6
3 EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR THERMISCHEN SCHÄDIGUNG VON GEWEBEN.....	7
3.1 VERSUCHE AM MENSCHEN.....	7
3.2 VERSUCHE AM TIER	8
4 DAS SCHWEIN ALS VERSUCHSTIER	11
4.1 DIE MUSKULATUR DES SCHWEINES IM VERGLEICH ZUM MENSCHEN.....	11
4.1.1 Anatomische Grundlagen.....	11
4.1.2 Muskelfasertypen der quergestreiften Muskulatur beim Schwein und Mensch.....	11
4.1.3 Vergleich des <i>M. longissimus</i> beim Schwein und Mensch.....	12
4.1.4 Vergleich der Oberschenkelmuskulatur beim Schwein und Mensch	13
4.1.5 Giant Fibers beim Schwein	13
4.2 MYOPATHIEN DES SCHWEINES.....	17
4.2.1 Belastungsmypathien	17
4.3 DIE KAPILLARISIERUNG DER PORCINEN MUSKULATUR IM VERGLEICH ZUM MENSCHEN ..	18
4.3.1 Kapillarisierung des <i>M. longissimus</i> beim Schwein und Mensch	19
4.3.2 Kapillarisierung der Oberschenkelmuskulatur beim Schwein und Mensch.....	19
5 DAS ZIEL DER ARBEIT	21
6 MATERIAL UND METHODEN.....	22
6.1 VERSUCHSTIERE.....	22
6.2 VORBEREITUNG UND ANÄSTHESIE DER SCHWEINE	22
6.3 TEMPERATURSONDEN UND KATHETER	24
6.3.1 Fotodokumentation	27
6.4 HF-EXPOSITION	29
6.4.1 Überwachung während der Leistungsexposition	29

6.5	EUTHANASIE	30
6.6	CT SCAN	30
6.7	SEKTION.....	31
6.8	ENTNAHME DER MUSKELPROBEN	32
6.9	ANFERTIGEN DER GEFRIERSCHNITTE	33
6.10	FÄRBEN DER GEFRIERSCHNITTE.....	34
6.10.1	HE-Färbung.....	34
6.10.2	PAS-Färbung.....	35
6.10.3	Gomori-Färbung.....	35
6.10.4	Enzymhistochemie	36
6.11	MIKROSKOPIEREN DER GEFRIERSCHNITTE	40
7	ERGEBNISSE.....	42
7.1	CHARAKTERISIERUNG DES THERMISCHEN SCHADENS	42
7.2	ERGEBNISSE NACH GRUPPEN SORTIERT	42
7.2.1	Gruppe 0	42
7.2.2	Gruppe 1	45
7.2.3	Gruppe 2	48
7.2.4	Gruppe 3	50
7.3	ERGEBNISSE DER ENZYMISTOCHEMIE	54
7.4	TEMPERATURKORRELATION	57
7.4.1	FOTEMP-Sonde 2	57
7.4.2	FOTEMP-Sonde 8	61
7.4.3	FOTEMP-Sonde 11.....	64
8	DISKUSSION.....	67
8.1	EIGNUNG DES BIRDCAGE RESONATORS FÜR UNTERSUCHUNGEN IM SCHWEINEMODELL ...	67
8.2	SEKTION UND HISTOLOGIE	68
8.3	HOCHFREQUENZEINFLUSS UND MALIGNEN HYPERTHERMIE	71
8.4	ÜBERTRAGBARKEIT DER ERGEBNISSE AUF MENSCHEN	73
8.5	MESSGRÖßEN	77
9	SCHLUSSFOLGERUNG	79
10	ZUSAMMENFASSUNG.....	80
11	SUMMARY.....	82
11.1	THRESHOLD DETERMINATION OF TISSUE DAMAGE CAUSED BY HIGH FREQUENCY FIELDS IN MRI IN SWINE MODEL	82
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	85
	TABELLENVERZEICHNIS	87
	LITERATURVERZEICHNIS	89
	DANKSAGUNG	109
	SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	111

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
%	Prozent
°C	Temperaturgrade in Celsius
µg	Mikrogramm
BHTE	Bio Heat Transfer Equation
CEM 43	Cumulative Equivalent Minutes at 43 °C
cm	Zentimeter
Cox	Cytochromoxidase
CT	Computertomographie
CVK	Campus Virchow Klinikum der Charité Berlin
DIN	Deutsches Institut für Normung
EKG	Elektrokardiogramm
EN	Europäische Norm
FDA	Food and Drug Administration (Unites States of America)
FOTEMP	Fiber Optic Temperature Measurement
GF	Giant Fiber
GHz	Gigahertz
h	Einheit für Stunde
HE	Hämatoxylin und Eosin
HE_L	HE-Färbung im Längsschnitt
HE_Q	HE-Färbung im Querschnitt
HF	Hochfrequenz
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IEC	International Electrotechnical Comission
IR	Infrarot
KBES	Kontrollierte Betriebsart Erster Stufe
kg	Kilo
KG	Körpergewicht
l	Liter
mATPase	Myofibrilläre Adenosin Triphosphatase

Abkürzung	Erklärung
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
MP	Megapixel
MRT	Magnetresonanztomographie
NB	Normale Betriebsart
Nr.	Nummer
PAS	Periodic Acid Schiff
PAS_L	PAS-Reaktion im Längsschnitt
PAS_Q	PAS-Reaktion im Querschnitt
ppm	Parts per million (Teile von einer Million)
rER	Raues endoplasmatisches Retikulum
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SDH	Succinatdehydrogenase
sec	Sekunden
t_expo	Expositionszeit
T_max	Maximaltemperatur
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
W	Watt
WB	Whole Body (Ganzkörper)

1 Einleitung

Bildgebende Verfahren haben seit der Entdeckung von Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen 1895 eine rasante Entwicklung vollzogen und sind aus der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken. Während Röntgenstrahlenbasierte Verfahren, wie die Computertomographie (CT) Vorteile bei der Darstellung von kompakten Knochenstrukturen besitzen, ermöglicht die Magnetresonanztomographie (MRT) eine hochauflösende Darstellung von Weichteilgewebe ohne die Nutzung gesundheitsschädlicher Röntgenstrahlung.

Die Nachteile der Magnetresonanztomographie liegen jedoch in der schlechten Darstellung von Knochenstrukturen im Vergleich zum CT und einer möglichen Induktion von lokalen Erwärmungen durch das MRT-induzierte Hochfrequenzfeld. Die Erwärmungen treten insbesondere bei leistungsstärkeren MRT vermehrt auf, wobei diese den Vorteil einer wesentlich besseren Bildauflösung bieten. In diesem Zusammenhang ist jedoch nicht bekannt, welche Korrelation zwischen der abgegebenen Leistung der Hochfrequenzspule des MRT und einer Temperaturerhöhung im tiefer gelegenen Gewebe, wie der Muskulatur, besteht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich deshalb im Tiermodell Schwein mit der Schwellenwertbestimmung von hochfrequenzinduzierten Gewebeschädigungen in der Muskulatur. Die Bestimmung erfolgt anhand der Bewertung der morphologischen Veränderungen in Gefrierschnitten und der Veränderungen von Enzymaktivität und Glykogengehalt in den Muskelzellen. Die so bestimmten Veränderungen werden anschließend mit Maximaltemperatur, dem CEM 43-Wert (Cumulative Equivalent Minutes at 43 °C) und der SAR (spezifische Absorptionsrate) korreliert, um nachzuweisen, ab welchen Werten Veränderungen auftreten. Anhand dieser Korrelation soll letztendlich die am besten geeignete Messgröße für die Vorhersage von hochfrequenzinduzierten Muskelschädigungen ermittelt werden.

2 Magnetresonanztomographie (MRT)

2.1 Grundprinzip des MRT

Die Magnetresonanztomographie ist ein wichtiges diagnostisches Untersuchungsverfahren, bei dem die zu untersuchenden Patienten drei verschiedenen elektromagnetischen Strahlungen ausgesetzt werden: dem statischen, dem niederfrequenten und dem hochfrequenten (HF) Magnetfeld (Shellock 1992; Abart und Ganssen 1995). Prinzipiell basiert das Verfahren der MRT auf dem spezifischen Gehalt von biologischen Geweben an Wasserstoffatomen. Wasserstoffatome bestehen aus positiv geladenen, sich um sich selbst drehenden Protonen und um diese rotierende, negativ geladene Elektronen. Die Kreiselbewegung des Protons, als Kernspin bezeichnet (Weishaupt et al. 2009), wird in der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung der unterschiedlichen Gewebe in einem komplexen Körper genutzt.

Das statische Magnetfeld polarisiert den Kernspin und richtet ihn aus, wobei gleichzeitig vom Hochfrequenzfeld eine Energieübertragung auf den Spin erfolgt. Beim Ausschalten des Hochfrequenzfeldes kommt es zur Relaxation und die Wasserstoffatome geben ihre Energie wieder ab. Die dabei gewebespezifisch freigesetzte Energie kann gemessen werden und ermöglicht so eine bildhafte Darstellung unterschiedlicher Gewebetypen in verschiedenen Helligkeitsstufen. Das dritte, niederfrequente Feld, ist letztlich für die räumliche Zuordnung des Kernspin-Drehimpulses essentiell (Kramer 2009).

Um die Umgebung von den während des MRT-Betriebes entstehenden magnetischen Feldern abzuschirmen, wird ein Magnetresonanztomograph von einem Faradaykäfig umgeben. Dieser besteht aus einem elektrisch leitenden und geerdeten Metallgitter (Kramer 2009).

2.2 Physikalische Grundlagen thermischer Schädigung von biologischen Geweben durch MRT

In Bezug auf das Potential für Schädigungen von biologischen Geweben wird von den drei Feldern das hochfrequente Magnetfeld als das bedeutsamste eingeschätzt, da es zur Gewebeerwärmung führen kann (Abart und Ganssen 1995; Shellock 2000). Die anderen beiden Magnetfelder spielen eher eine untergeordnete Rolle,

weshalb sich der hier vorgestellte Versuch auf die Auswirkungen des Hochfrequenzfeldes konzentriert und diese darzustellen versucht.

Das hochfrequente Magnetfeld wird auch als Radiofrequenz bezeichnet, weil die emittierte HF-Strahlung im Radiowellenbereich von 3000 MHz liegt (Shellock 2000). Die Hochfrequenz (HF) erzeugt durch die Anregung des Kernspins elektromagnetische Wechselfelder, welche in der Körperflüssigkeit Wirbelströme hervorrufen und somit sekundär zur Erwärmung des Gewebes führen. Je stärker das HF-Magnetfeld, das heißt je hochfrequenter die Pulswiederholungsrate, und je größer die HF-Pulslänge, desto mehr Energie wird übertragen und umso mehr Wärme entsteht. Dabei ist die akkumulierte Temperatur unter anderem von der spezifischen Wärmeleitfähigkeit des Gewebes, der Thermoregulation und der Blutperfusion abhängig (Adair und Berglund 1989).

Die HF kann im Gewebe des Patienten bei entsprechend starker Sendeleistung der Hochfrequenzspule lokale Erwärmungen, sogenannte *Hotspots*, mit nachfolgender Gewebeschädigung hervorrufen (Kanal und Shellock 1990; Shellock 2000; Rummeny und Heindel 2006). Früher wurden die *Hotspots* auf der Haut vermutet, konnten dort jedoch nicht nachgewiesen werden (Schaefer et al. 1986; Shellock et al. 1986; Persson und Stahlberg 1989; Shellock und Kanal 1996). Erst neuere Untersuchungen bewiesen am weiterentwickelten mathematischen Modell der *Bio-Heat-Transfer-Equation* (BHTE) und einem Phantom, ein mögliches Auftreten von *Hotspots* an dielektrisch leitenden Geweben wie der Muskulatur (Nadobny et al. 2007). Diesem Modell lag die ursprüngliche *Bio-Heat-Transfer-Equation* von Pennes (1948) zugrunde.

Von allen im MRT untersuchten Patienten gehören Kinder, ältere und kranke, sowie unter Medikamenteneinfluss stehende Menschen zu der besonders gefährdeten Risikogruppe (Shellock 2000; Goldstein et al. 2003). Bei älteren und kranken Menschen kann die HF-induzierte Wärmebelastung die Blutviskosität steigern und somit zu einem kardialen oder zerebralen Infarkt führen. Säuglinge sind aufgrund ihrer schwächer ausgeprägten Thermoregulation im Gegensatz zu älteren Kindern und Erwachsenen anfälliger für einen Hitzeschlag (Goldstein et al. 2003). Dagegen sind medikamentös behandelte Patienten je nach eingesetztem Pharmakon verstärkt thermosensibel oder die Medikamente verändern unter HF-Einfluss ihre Wirkung (Goldstein et al. 2003; Gadner et al. 2006).

Prinzipiell sind jedoch bei allen Patienten thermosensitive Organe wie die Augenlinse, der Hoden und der Hippocampus als besonders gefährdet einzuschätzen (Goldstein et al. 2003). So kommt es im Auge bei Temperaturen über 43 °C zur Kataraktbildung in der nicht durchbluteten Augenlinse (Shellock und Crues 1988; Shellock 2000; Goldstein et al. 2003). Diese Gefahr ist jedoch während einer gewöhnlichen MRT-Untersuchung äußerst gering, da aus Erfahrung die klinisch angewendete HF-Leistung im Regelfall keine nennenswerte Temperaturerhöhung verursacht (Shellock und Schatz 1992; Shellock 2000). Weiterhin zeigen nicht anästhesierte Patienten bereits bei Gewebetemperaturen, bei denen noch keine Gewebeschäden auftreten, eine

ausgeprägte Schmerzreaktion insbesondere im Bereich der an Hitze- und Schmerzrezeptoren reichen Haut (Dewhirst et al. 2003; Goldstein et al. 2003) und verhindern durch Abbruch der Untersuchung eine schädigende Wirkung durch die Hochfrequenz.

Interessanterweise verursachen metallische Implantate im Normalfall keine nennenswerte Gewebeerwärmung durch eventuelles Aufheizen von Metall im Hochfrequenzfeld. Dies gilt auch für Zahnplomben und –prothesen (Buchli et al. 1988). Viel eher können Kabelverbindungen (z.B. EKG) an den Kontaktstellen zur Haut Verbrennungen durch Kurzschluss des Hochfrequenzstromes hervorrufen (Abart und Ganssen 1995). Diese Faktoren wurden auch in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt, da EKG-Messungen an den Versuchsschweinen während der HF-Exposition stattfanden.

Zur Vermeidung unnötiger Risiken durch die HF wurden von der Internationalen elektrotechnischen Kommission (*engl.* International Electrotechnical Commission-IEC) Grenzwerte zur HF-Belastung festgelegt. In der aktuellen Ausgabe der DIN EN 60601-2-33 (2010) werden Hotspot-Grenzwerte (T_{Hotspot}) nach der Betriebsart unterschieden, d.h. es gilt für T_{Hotspot} „Normale Betriebsart“ (NB) 39 °C und für T_{Hotspot} „Kontrollierte Betriebsart Erster Stufe“ (KBES) 40 °C. In der vorliegenden Arbeit werden deshalb drei verschiedene Temperaturmessgrößen verwendet, welche zur Bestimmung von Grenzwerten dienen, die bei der Energieübertragung von Hochfrequenzfeldern auf biologische Gewebe verwendet werden können. Zu diesen Messgrößen zählen die Spezifische Absorptionsrate (SAR), die Dauer der Erwärmung des Gewebes auf 43 °C (*engl.* Cumulative Equivalent Minutes at 43 °C - CEM 43) und die Maximaltemperatur (T_{max}) im Gewebe.

Der Begriff **SAR** beschreibt die absorbierte HF-Energie in einem Körper (Abart und Ganssen 1995) und wird in Watt pro Kilogramm (W/kg) gemessen. In Bezug auf einen ganzen Körper wird dies als SAR_WB (WB: *engl.* whole body) dargestellt, wobei SAR_WB die im Körper absorbierte Leistung dividiert durch seine Gesamtmasse bildet. Je höher die SAR_WB, desto stärker erwärmt sich ein Gewebe. Die SAR wird durch verschiedenste Variablen beeinflusst. Die wichtigsten davon sind die Frequenz des statischen und hochfrequenten Magnetfeldes, die Wiederholungszeit und die Pulslänge der verwendeten Radiowellen, sowie die eingesetzte Hochfrequenzspule. Weitere Faktoren sind das Körpervolumen des untersuchten Patienten in der Spule und die Gewebeeigenschaften des untersuchten Körpers (Shellock 1992). Nach der aktuell gültigen DIN EN 60601-2-33 (2010) beträgt die SAR_WB 2 W/kg für NB und 4 W/kg für KBES.

Das **CEM 43**-Konzept eignet sich zur Beurteilung eines thermischen Gewebes Schadens (Kainz 2007). Im Gegensatz zur SAR basiert es auf der Beobachtung, dass die Schäden im Gewebe der meisten Säugetiere mit jedem zunehmenden Temperaturanstieg von 1 °C bereits in der Hälfte der Zeit entstehen (Goldstein et al. 2003). Als Beispiel: wenn ein Gewebe nach 60 min bei 43 °C

irreversibel geschädigt wird, reichen bei 44 °C 30 min und bei 45 °C 15 min. Unterhalb von 43 °C, zeigt sich zwischen 37 °C und 43 °C erst in der doppelten Zeit der gleiche Gewebeschaden wie bei 43 °C. (Goldstein et al. 2003). Mathematisch formuliert ist CEM 43:

$$CEM\ 43 = t \times R^{(43-T)}$$

Dabei entspricht T der durchschnittlichen Temperatur während der Hitzeeinwirkungszeit t. Für R gilt: R = 4 für T ≤ 43 °C, sowie R = 2 für T > 43 °C (Sapareto und Dewey 1984; Dewhirst et al. 2003; Dewey 2009).

Bei **T_max** handelt es sich um die unabhängig von der Zeitdauer ihrer Einwirkung ermittelte Maximaltemperatur im Gewebe. Mit T_max können Korrelationen zu Gewebeschädigungen erstellt werden. Sie bildet eine Alternative zum CEM 43-Konzept, mit dem überprüft werden kann, ob Gewebeschädigungen oberhalb eines Temperatur-Schwellenwertes auftreten oder ob wie beim CEM 43-Konzept die Dauer der Einwirkung entscheidend für die Schädigung ist.

2.3 Nicht-thermische Schädigung von biologischen Geweben durch MRT

Neben den thermischen Effekten haben die verschiedenen elektromagnetischen Felder des MRT nur wenige weitere adverse Effekte auf biologische Gewebe (Abart und Ganssen 1995).

So wurde beim statischen Magnetfeld auf zellulärer Ebene bei einem Tesla eine reversible Veränderung an den Photorezeptorzellen des Auges (Hong et al. 1971) und an den Erythrozyten des Blutes bei Sichelzellanämie-Kranken festgestellt, wobei die Ursache dieser Effekte unklar war (Murayama 1965; Brody et al. 1988). Weiterhin können statische Magnete von über fünf Tesla die Enzymkinetik von Zellen verändern (Rabinovitch et al. 1967; Geacintov et al. 1972). Insgesamt scheint die Auswirkung des statischen Magnetfeldes auf biologische Gewebe jedoch gering, sodass ihm unter gewöhnlichen Untersuchungsbedingungen kaum eine Rolle beigemessen wird (Bottomley und Edelstein 1981; Bottomley et al. 1985; Formica und Silvestri 2004). So konnte auch bei kurzzeitiger Einwirkung von zehn Tesla auf Affen keine Veränderung der Herzfunktion (Tenforde et al. 1983) oder der Blutzirkulation bei Menschen beobachtet werden (Persson und Stahlberg 1989). Weiterhin zeigen Untersuchungen im Mausmodell, dass eine dreimonatige Exposition mit knapp zwei Tesla keine makroskopischen und histologischen Schäden hervorruft (Osbakken et al. 1986). Für das niederfrequente elektromagnetische Feld konnten bisher keine biologischen Effekte unter klinischen Bedingungen nachgewiesen werden. So führt die Einwirkung niederfrequenter elektromagnetischer Felder zu keinen Veränderungen in Morphologie und Funktion des Nervensystems (Reilly 1992).

2.4 Birdcage-HF-Resonator

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Birdcage-Resonator stellt einen MRT-Nachbau dar. Im Gegensatz zu einem gewöhnlichen MRT verfügt er jedoch über kein statisches Magnetfeld und ist nicht in der Lage, Schnittbilder anzufertigen. Die installierte Hochfrequenzspule ermöglicht somit die Untersuchung von HF-Einflüssen auf Körpergewebe der Versuchstiere ohne den apparativen, kostenintensiven Aufwand eines MRT. Der Resonator besteht aus einer Hochfrequenzspule, die in ihrem Durchmesser der eines MRT gleicht. Die Leistung entspricht der Hochfrequenzspule gängiger MRT-Geräte, d.h. ~123 MHz bei 3 Tesla. Der Betrieb dieser HF-Spule erfolgte im Quadraturmodus.

3 Experimentelle Untersuchungen zur thermischen Schädigung von Geweben

Hyperthermie wird als generalisierte oder lokale Temperaturerhöhung über dem physiologischen Normwert bezeichnet, die intern durch Fieber oder durch externe Energieeinwirkung hervorgerufen werden kann. Im vorliegenden Versuch wurde die Möglichkeit einer Entstehung von Hyperthermie durch elektromagnetische Hochfrequenzfelder untersucht. Im Vorfeld erfolgte jedoch eine Literaturrecherche zu bereits durchgeführten Hochfrequenz-Versuchen. Neben Hochfrequenz-Studien im MRT wurden Diathermie- und Hochfrequenz-Ultraschall Untersuchungen einbezogen. Dabei spielen die beiden zuletzt genannten Studien aufgrund histologischer Untersuchungen zu Erwärmungen von Muskelgewebe eine Referenzrolle zu den hier untersuchten Gefrierschnitten. Beide Verfahren erzeugen ebenfalls ein Hochfrequenzfeld, welches über HF-Ströme Gewebeerwärmungen im Sinne einer gezielten Hyperthermie bewirkt (Faßbender und Pfeilschifter 2008; Waldner und Waldner-Nilsson 2009).

3.1 Versuche am Menschen

Die meisten Studien zur Hyperthermie beschäftigten sich vorrangig mit oberflächlichen Temperaturmessungen der Haut und Körperöffnungen, um auf diese Weise Auswirkungen durch thermische Gewebeerwärmungen zu untersuchen. So konnte eine gute physiologische Korrelation von Temperaturen bestimmter Körperstellen des Menschen wie Speiseröhre, Trommelfell oder der sublingualen Tasche festgestellt werden (Houdas et al. 1982). Daher waren Temperaturänderungen an den genannten Stellen untereinander sehr ähnlich, sodass beispielsweise die Temperatur von sublingualer Tasche der Rektaltemperatur entsprach. Dies bestätigte sich in einem identischen Temperaturverhalten unter Hochfrequenzeinfluss (Shellock et al. 1986; Shellock und Crues 1987; Shellock und Crues 1988). Weiterhin wurden Hauttemperaturen mittels Infrarotthermometer vor und nach einer HF-Exposition (Shellock et al. 1986; Shellock et al. 1989) und die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung des Blutes, der Blutdruck, die Atemfrequenz sowie die Hautdurchblutung unter HF-Einfluss untersucht (Adey 1981; Bottomley und Edelstein 1981; Bottomley et al.

1985; Shellock 1986; Shellock et al. 1986; Shellock und Crues 1987; Shuman et al. 1988; Vogl et al. 1988; Shellock et al. 1989; Barber et al. 1990; Shellock et al. 1990). Bei all diesen Messungen waren jedoch keine signifikanten Überschreitungen von SAR oder T_{Max} nach den gültigen IEC-Richtlinien erkennbar (Shellock et al. 1986; Shellock und Crues 1987; Shellock und Crues 1988). Es folgten Untersuchungen, in denen gesunde Männer und Frauen stärkeren HF-Einflüssen mit 1,5-Tesla und 6,0 W/kg über 16 min ausgesetzt wurden (Shellock et al. 1994). Dabei zeigten die Probanden an verschiedenen Körperstellen Schweißausbrüche und auf einigen Hautarealen leichte Temperaturerhöhungen. Ebenso wurde auch eine dezente Zunahme der Herzfrequenz und der Hautdurchblutung beobachtet. Diese Parameter bewegten sich jedoch in einem physiologischen Rahmen.

Um im MRT die Bildqualität durch Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses zu verbessern, wurden MRT mit einer größeren Feldstärke als 3 Tesla entwickelt, deren Einsatz beim Menschen bisher nur vereinzelt erfolgte (Nitz und Runge 2007; Speck 2011). Diese leistungsfähigeren MRT können stärkere HF-Erwärmungen herbeiführen (Speck 2011) und erzielen höhere SAR-Werte als derzeit von der United States Food and Drug Administration (FDA) empfohlen (Hennig et al. 1986; Ortendahl 1988; Melki et al. 1991; Abduljalil et al. 1999; Robitaille et al. 1999). Aus diesem Grund untersuchten Kangarlu et al. (2003) die Auswirkungen eines 8 Tesla MRT bei 340 MHz mit 8 W/kg für 10 min mithilfe eines fluoroptischen Thermometers in einem Phantomkopf aus Putenbrustfleisch. Dabei waren die Temperaturen im Inneren des Gewebes höher als auf der Oberfläche, wobei insgesamt eine recht inhomogene Temperaturverteilung zu beobachten war. Die von der IEC festgelegte Temperaturgrenze von 39 °C NB und 40 °C KBES wurden jedoch nicht überschritten. Das aktuell stärkste in der Humanmedizin zur Verfügung stehende MRT ist mit einem 9,4 Tesla Magneten ausgestattet. Bei Probanden wurden während einer kurzfristigen Exposition keine Auffälligkeiten festgestellt. In unmittelbarer Nähe langfristig arbeitende Angestellte berichteten jedoch über sensorische Auswirkungen, die nicht näher spezifiziert wurden (Shellock 2011).

3.2 Versuche am Tier

Die Auswirkungen von elektromagnetischen Hochfrequenzfeldern erforschte Martinez et al. (1983) mittels Diathermie an Hausschweinen. Zwei Gruppen erhielten über 30 min bei 40-50 °C einen Hochfrequenzstrom mittels Elektroden bei 0,5 MHz, wobei eine Gruppe vier Stunden vorher zusätzlich bei 41-43 °C exponiert wurde. Die Entnahme der Muskelbiopsien für die histologische Untersuchung erfolgte 18-24 h (akut) und 28-30 Tage (chronisch) nach der Exposition. Bei beiden Gruppen zeigten sich in der akuten Phase milde thermische Veränderungen, während im chronischen Stadium bis 45 °C leichte und ab 45 °C deutliche thermische Schäden bei der einmalig exponierten Gruppe

auftauchten. Dabei traten bei der doppelt exponierten Gruppe kaum thermische Veränderungen im chronischen Zustand auf, was von den Autoren mit einer Thermotoleranz erklärt wurde. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Meshorer et al. (1983), deren 30 minütige Diathermie Untersuchungen Temperaturen von 42 - 48 °C hervorriefen. Hierbei zeigte sich eine dosisabhängige Muskelgewebeschädigung ab 43 °C. Gegensätzliche Ergebnisse ermittelten Adams et al. (1985) bei Hausschweinen, die mittels Hochfrequenz-Ultraschall bei 45 °C, 47 °C und 49 °C über 10-60 min fokale Gewebeerwärmungen im Muskel induzierten. Nach einem Monat entnommene histologische Proben zeigten jedoch keine Gewebeschädigungen im Muskel.

Ein Versuch mit anästhesierten und hochfrequenzbelasteten Hunden konnte Temperaturerhöhungen über 41 °C an verschiedenen Körperstellen nachweisen, welche deutlich über den IEC Grenzwerten von 39 °C NB und 40 °C KBES lagen (Shuman et al. 1988). Die Hunde waren 1,5 Tesla und durchschnittlich 7,9 W/kg SAR über 25,6 min ausgesetzt, wobei keine Aussagen über anschließendes klinisches Befinden oder thermische Schäden vorlagen. Für die Ermittlung einer Korrelation zwischen einer HF-Sendeleistung und Temperaturanstieg untersuchten Shrivastava et al. (2008) anästhesierte Schweine bei 9,4 Tesla mit 2,7-5,8 W/kg für 1,4-3,7 h. Dabei wurde ausschließlich der Kopf bestrahlt und die Temperatur im Gehirn, der Kopfhaut und im Rektum gemessen. Die höchste Temperatur zeigte sich im Gehirn, wobei die Temperaturverteilung sehr ungleichmäßig war. Die IEC-Grenzwerte für *Hotspots* wurden jedoch nicht überschritten. Auch Barber (1990) führte eine MRT-Studie zur Erfassung von HF-induzierten Temperatureauswirkungen durch. In zwei Gruppen wurden unrasierte Schafe untersucht. Eine Gruppe mit 1,5-4 W/kg für 20-105 min und die andere 82 min bei 4 W/kg. Lediglich bei der zweiten Gruppe wurden Temperaturerhöhungen um 2 °C festgestellt. Langzeitfolgen konnten nicht beobachtet werden. Die bisher durchgeführten Studien beschäftigten sich überwiegend mit Temperaturmessungen an der Hautoberfläche oder in natürlichen Körperöffnungen, um die Auswirkungen der HF-induzierten Gewebeerwärmungen zu untersuchen. Keiner der genannten Autoren hat jedoch tiefere Temperatursonden verwendet und die Gewebeproben aus der Muskulatur nach einer Hyperthermie-Induktion anschließend histologisch untersucht, um die *Hotspots* zu verifizieren. Hierbei fällt auf, dass seit den Studien von Martinez (1983), Meshorer (1983) und Adams (1985) keine histologischen Proben zur Untersuchung von thermischen Schäden mehr entnommen wurden. Formica und Silvestri (2004) sehen den Grund in einer fehlenden Notwendigkeit, da bisherige Studien keine oberflächlichen Temperaturerhöhungen erkennen ließen, anhand derer man auf tiefer gelegene thermische Schäden schließen könnte. Dabei bestätigt Yarmolenko (2011), dass eine oberflächliche Temperaturmessung nicht ausreichend ist, um tiefer gelegene Erwärmungen festzustellen. Spätestens seit den Untersuchungen von Nadobny et al. (2007) zur simulierten Entstehung von intramuskulären *Hotspots* zeigt sich die Notwendigkeit für weitere *In-vivo*-Studien zum Nachweis dieser *Hotspots*. In

diesem Zusammenhang ist die Studie von Kobelt (2012) zu nennen, bei der Paraffinschnitte aus den gleichen Schweinen entnommen wurden, um HF-Einflüsse auf Muskelgewebe zu untersuchen. Aus den Ergebnissen der Paraffinschnitte waren jedoch keine eindeutigen, klar definierten Schwellenwerte für thermische Schäden ersichtlich und eine Darstellung von Glykogenverstoffwechslung war nicht möglich.

4 Das Schwein als Versuchstier

Das Hausschwein, *Sus scrofa domestica*, ist ein häufig genutztes Tiermodell für biomedizinische Forschungszwecke. Ausschlaggebend ist die Tatsache, dass das Schwein viele anatomische und physiologische Ähnlichkeiten mit dem Menschen aufweist (Swindle et al. 2003). Insbesondere finden sich diese Ähnlichkeiten in Bezug auf den Respirationstrakt, das Kreislaufsystem, die Haut und den Gastrointestinaltrakt (Swindle und Smith 1998). Eine weitere Gemeinsamkeit und für die Verwendung des Schweines in der vorliegenden Arbeit besonders wichtig sind dem Menschen vergleichbare Muskelfasertypen (Brooke und Kaiser 1970; Jørgensen et al. 1993; Brocks et al. 2000), das ähnliche thermosensitive Verhalten der Haut (Dewhirst et al. 2003) und die relativ spärliche Behaarung im Vergleich zu vielen anderen Labortieren (Simon und Maibach 2000). Zudem ermöglicht in diesem Versuch die vergleichbare Größe eine ähnliche Applikation der Hochfrequenz-Beladung durch die Hochfrequenzspule.

4.1 Die Muskulatur des Schweines im Vergleich zum Menschen

4.1.1 Anatomische Grundlagen

Am knöchernen Schweineskelett finden sich ca. 250 quergestreifte Einzelmuskeln, deren Form abhängig von der Topographie sehr stark variiert (König et al. 2005). Im Gegensatz zum Schwein setzt sich die humane Skelettmuskulatur aus 434 Einzelmuskeln zusammen (Hollmann und Hettinger 1990). Bei beiden Spezies bildet die Muskulatur das größte Organ des Körpers. Dabei bestehen innerhalb verschiedener Muskeln beträchtliche Unterschiede, die zum großen Teil durch eine unterschiedliche Verteilung der kontraktilen Elemente Aktin und Myosin zustande kommen (Klont et al. 1998).

4.1.2 Muskelfasertypen der quergestreiften Muskulatur beim Schwein und Mensch

Der Aufbau der Muskelfasern und ihre Unterteilung in Subtypen sind bei Mensch und Schwein identisch (Brooke und Kaiser 1970; Szentkuti et al. 1981). Die entscheidenden Unterschiede beider Spezies liegen in der Verteilung der Muskelfasertypen und ihrer unterschiedlichen Kapillarisation. Nach Liebich

(2004) lassen sich die Skelettmuskelfasern hinsichtlich ihres Gehaltes an Myofibrillen in drei Fasertypen unterteilen. Typ-I-Fasern oder rote Muskelfasern sind sarkoplasmareich, dafür myofibrillenarm. Charakteristisch für diese Faserart ist der hohe Myoglobin- und Mitochondriengehalt mit einem hohen Anteil an oxidativen Enzymen. Aufgrund ihrer ausgeprägten oxidativen Kapazität und Kapillarisation, sind sie zur Dauerleistung befähigt, kontrahieren sich jedoch langsam.

Die Typ-II-Fasern oder weiße Muskelfasern sind hingegen sarkoplasmaarm und myofibrillenreich. In deren Sarkoplasma ist wenig Myoglobin enthalten, weshalb dieser Fasertyp im Vergleich zu den Typ-I-Fasern blass erscheint. Die weißen Muskelfasern beinhalten mehr Glykogenvorräte, dafür weniger Mitochondrien. Das befähigt diese Faserart zu schnellen Kontraktionen, jedoch ermüden sie aufgrund der begrenzten Glykogenreserven und der geringeren Kapillarisation schneller als rote Muskelfasern. Die Typ-II-Fasern lassen sich wiederum in Typ-IIa- und Typ-IIb-Fasern unterteilen. Typ-IIa-Fasern beinhalten sowohl Mitochondrien als auch Glykogenreserven, weshalb sie von ihrer Leistungsfähigkeit zwischen den Typ-I- und Typ-IIb-Fasern liegen. Typ-IIb-Fasern beinhalten überwiegend Glykogen im Sarkoplasma und nur wenige Mitochondrien.

Die hier aufgeführte histologische Einteilung der Muskelfasern beruht auf einer Klassifizierung von Brooke und Kaiser (1970) mithilfe der myofibrillären Adenosin-Triphosphatase (mATPase), welche das für die Muskelfaserkontraktion notwendige Adenosin-Triphosphat (ATP) spaltet. Es besteht aber auch die Möglichkeit, die Muskelfasern nach der gleichen Klassifikation mit anderen Enzymen, wie der Succinat-Dehydrogenase (SDH), der Myophosphorylase oder der Cytochromoxidase (COX) darzustellen, um ein faserabhängiges Enzymverteilungsmuster zu belegen (Salomon 1981; Dubowitz 2007). Ebenso lassen sich zur Fasertypenbestimmung auch zwei Enzyme wie die mATPase oder die SDH simultan verwenden (Ashmore und Doerr 1971). Hierbei entsprechen die Typ-IIA und Typ-IIBr den nach Brooke und Kaiser (1970) benannten Typ IIa-Fasern. Die Typ-IIBw-Fasern entsprechen dem Typ-IIb. Als nicht-enzymatische Darstellung der Muskelfasertypen eignet sich auch die Trichromfärbung nach Gomori (Dubowitz 2007).

4.1.3 Vergleich des *M. longissimus* beim Schwein und Mensch

Beim Schwein und beim Menschen erfüllt der *M. longissimus* seine Aufgabe in der Haltung der Wirbelsäule und der Beteiligung bei den meisten Bewegungen. Der porcine *M. longissimus* besteht überwiegend aus Typ-IIb-Fasern, wobei sich vereinzelt Typ-I-Fasern finden, die unmittelbar von Typ-IIa-Fasern umgeben sind. Diese sind letztlich umringt von den dominierenden Typ-IIb-Fasern (Cooper et al. 1970; Szentkuti et al. 1981). Im Gegensatz zum Schwein wird der *M. longissimus* des Menschen als roter Muskel charakterisiert, in dem überwiegend Typ-I-Fasern

dominieren (Jørgensen et al. 1993). Die **Abbildung 2** verdeutlicht die Verteilung der Muskelfasertypen bei Mensch und Schwein. Dabei zeigt sich, dass das Schwein über mehr Typ-II-Fasern verfügt und die Verteilung der einzelnen Muskelfasertypen in den verschiedenen Rassen ähnlich ist. Das Inselelement der Typ-I-Fasern beim Schwein ist eine physiologische Besonderheit des porcinen *M. longissimus*, da sowohl Haus- als auch Wildschweine dieses Phänomen aufweisen (Szentkuti et al. 1981; Elminowska-Wenda 2006; Rehfeldt et al. 2008). Die relative Anzahl der Typ-I-Fasern nimmt mit zunehmendem Alter aufgrund zunehmenden Gewichts zu. Dabei besteht zwischen männlichen und weiblichen Geschlechtern gleicher Zuchtlinien kein signifikanter Unterschied, da beide ein ähnliches Muster in der Muskelfaserverteilung aufweisen (Sosnicki 1987; Petersen et al. 1998; Elminowska-Wenda 2006).

4.1.4 Vergleich der Oberschenkelmuskulatur beim Schwein und Mensch

Die Oberschenkelmuskulatur ist sowohl beim Menschen als auch beim Schwein in eine Vielzahl von Bewegungsabläufen einbezogen. Dabei ermöglicht sie je nach Muskel spezifische Bewegungsmuster für die jeweilige erforderliche Situation. Aus diesem Grund besitzen verschiedene Muskeln des Oberschenkels eine andere Zusammensetzung der Muskelfasertypen (**Abbildung 3**). Dabei können die Unterschiede auch auf einen einzelnen Muskel zutreffen, wie man am Beispiel des *M. biceps femoris* des Schweines erkennen kann. So gliedert sich der porcine *M. biceps femoris* in eine oberflächliche Portion mit überwiegend weißen Muskelfasern und einen tiefer gelegenen Teil (Brocks et al. 2000), der zum größten Teil rote Muskelfasern enthält (**Abbildung 3**). Selbst wenn es sich in diesem Fall um einen Vergleich verschiedener Muskeln des Oberschenkels handelt, wird doch ersichtlich, dass das Schwein sogar im tiefer gelegenen Teil des *M. biceps femoris* mit überwiegend roten Muskelfasern immer noch wesentlich weniger Typ-I-Fasern besitzt als der Mensch. Im Vergleich zum *M. longissimus* sind im Oberschenkel vergleichsweise weniger Typ-IIb-, dafür etwas mehr Typ-IIa-Fasern vorhanden. Der Anteil an Typ-I-Fasern ist ähnlich.

4.1.5 Giant Fibers beim Schwein

Im Gegensatz zum Wildschwein zeigt das züchterisch stark auf Fleischmasse selektierte Hausschwein einen höheren Typ-IIb-Fasergehalt und größeren Muskelfaserdurchmesser (Szentkuti et al. 1981). Dies führt zum Auftreten vereinzelter Giant Fibers (Riesenfaser), welche sich als überdurchschnittlich große und runde Fasern darstellen (**Abbildung 1**), die meist peripher in den Muskelbündeln gelagert sind (Cassens et al. 1969; Cooper et al. 1969). Deren Auftreten erfolgt nur postmortal, während intravital Giant Fibers nicht nachweisbar sind (Fazarinc et al. 2002). Ultrastrukturelle Untersuchungen der Riesenfaser konnten eine Dilatation des sarkoplasmatischen Retikulums, eine Schwellung der Mitochondrien, sowie eine Zerstörung der Myofilamente als

mögliche Ursache für den erhöhten Durchmesser der Giant Fibers nachweisen (Fazarinc et al. 2002). Mit Schweinen der Rasse Krško polje pigs untersuchte Fazarinc et al. (2002) im Zusammenhang mit den Giant Fibers die Muskelfaserzusammensetzung in der mittleren Portion des *M. longissimus dorsi* (**Abbildung 1**). Die verwendeten Schweine wurden nach einem Gentest zur Bestimmung einer vorliegenden Mutation des Ryr 1-Genes in drei Gruppen aufgeteilt: nicht mutiert (NN), heterozygot (Nn) und mutiert (nn). Dabei zeigt sich, dass die Giant Fibers in allen drei Gruppen vorkommen, wobei nach **Abbildung 1** die nn-Gruppe geringfügig mehr Riesenfaser und Typ-IIb-Fasern, aber etwas weniger Typ-I-Fasern besitzt. Als weitere Besonderheit lassen sich die Riesenfaser mit einer modifizierten SDH-Färbung etwas intensiver anfärben. Möglicherweise wird es durch die höheren Laktatkonzentrationen in diesen Fasern hervorgerufen (Fazarinc et al. 2002). Ihrer Meinung nach handelt es sich bei den Giant Fibers um Resultate übermäßiger Laktatproduktion in stark glykolytischen Muskeln, was die Schädigungen in diesen Fasern erklären würde. Die Ursache für das Vorkommen in beiden Gruppen liegt für Fazarinc et al. in einer unsachgemäßen Behandlung der Schweine vor dem Schlachten, sodass auch stressresistente Schweine vermehrt Laktat produzieren.

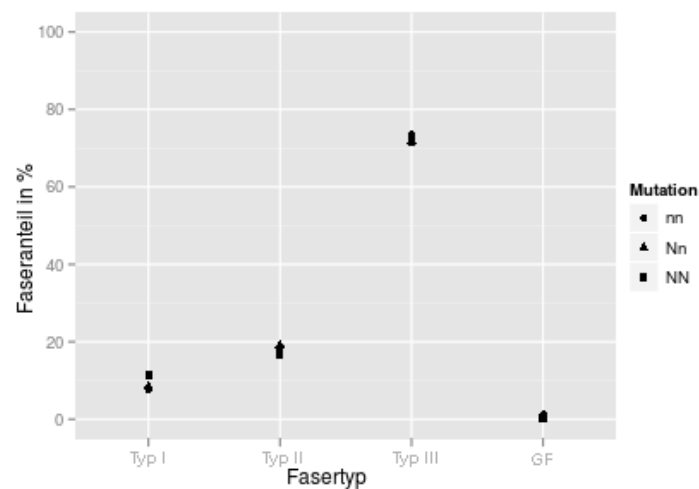


Abbildung 1: Muskelfaserverteilung mit Giant Fibers. NN:Halothan-positiv, Nn:Halothan-heterozygot, nn: Halothan-negativ.

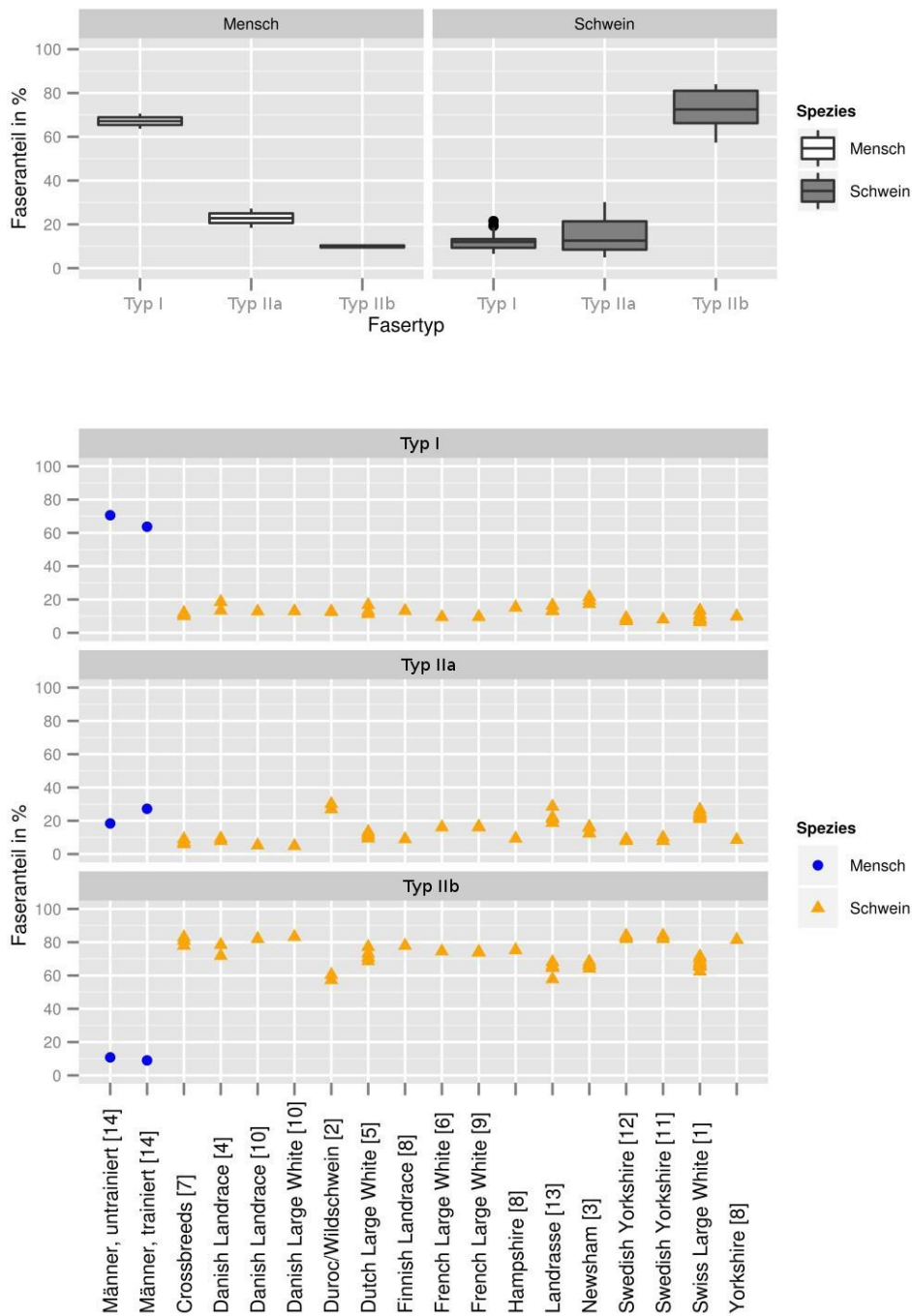


Abbildung 2: Muskelfasertypenverteilung bei Schwein und Mensch im *M. longissimus*. Gegensätzliche Muskelfasertypenverteilung bei beiden Spezies: (14) Jørgensen et al. 1993; (12) Karlsson et al. 1993; (13) Wegner et al. 1993; (11) Karlsson et al. 1994; (10) Henckel et al. 1997; (9) Larzul et al. 1997; (8) Ruusunen und Puolanne 1997; (7) Petersen et al. 1998; (6) Larzul et al. 1999; (5) Brocks et al. 2000; (3) Gentry et al. 2004; (4) Oksbjerg et al. 2004; (2) Elminowska-Wenda 2006; (1) Bee et al. 2007).

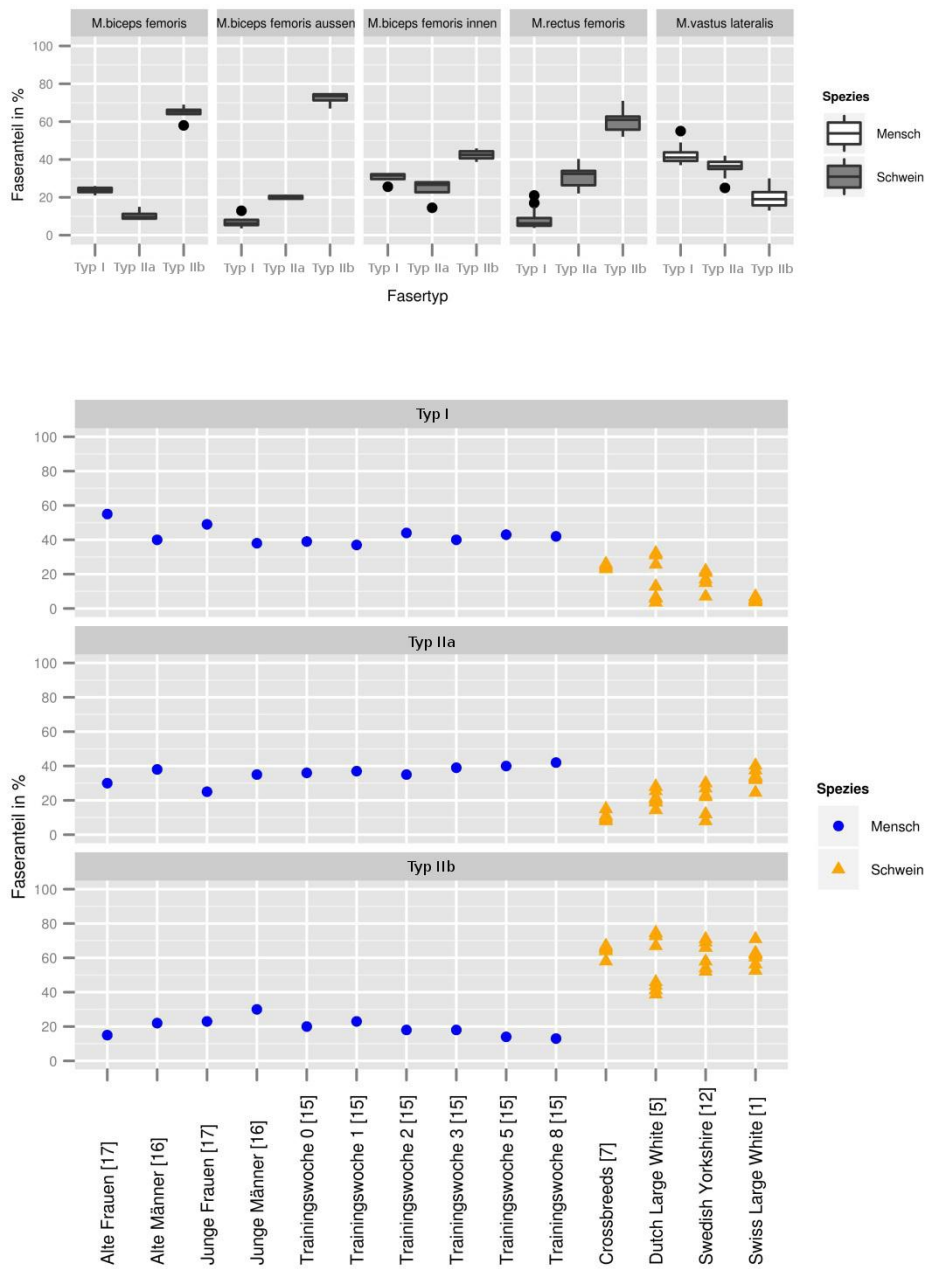


Abbildung 3: Vergleich der Oberschenkelmuskulatur bei Schwein und Mensch. Je nach Lokalisation schwankt die Muskelfasertypenverteilung: (15) Andersen und Henriksson 1977; (12) Karlsson et al. 1993; (1) Bee et al 2007; (7) Petersen et al. 1998; (5) Brocks et al. 2000; (16) Ryan et al. 2006; (17) Croley et al 2005.

4.2 Myopathien des Schweines

4.2.1 Belastungsmyopathien

Die Einstrahlung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes kann eine Hyperthermie induzieren (Abart und Ganssen 1995; Goldstein et al. 2003). Insofern liegt die Betrachtung anderer Pathomechanismen nahe, welche eine Hyperthermie beim Schwein hervorrufen können und deshalb in diesem Versuch zu berücksichtigen wären. Die beim Schwein bekannteste Hyperthermie stellt die maligne Hyperthermie dar, welche als Belastungsmyopathie im Rahmen des Porcinen Stress Syndroms (PSS) vorkommt (Waldmann et al. 2001).

Das Auftreten der malignen Hyperthermie unterliegt einer genetisch bedingten Prädisposition (Fujii et al. 1991), wobei auch nicht genetisch prädisponierte Schweine daran erkranken können (Kauffman et al. 1998; Franck et al. 2007). Es handelt sich hierbei um eine Mutation des Ryr 1-Genes mit einem Aminosäureaustausch von Arginin gegen Cystein in der Aminosäuresequenz. Dies führt im als Kalziumkanal fungierenden Ryanodinrezeptor der quergestreiften Muskulatur (Ryr 1) zu einer niedrigeren Erregungsschwelle für den Kalziumeinstrom und einer erschwerten Inaktivierbarkeit desselben. So können bei geringer Belastung lange Kontraktionen oder sogar Dauerkontraktionen ausgelöst werden (Martens 1997). In glykogenhaltiger Muskulatur verursacht eine derartige Dauerkontraktion durch eine starke Glykolyserate einen hohen Laktat Spiegel mit saurem pH und Temperaturanstieg, welche in Kombination mit einer geringeren Kapillarisation der weißen Muskulatur eine Denaturierung der Muskelfasern zufolge haben (Waldmann et al. 2001). Die Muskulatur erscheint blass, weich und wässrig (Ludvigsen 1953), im Angloamerikanischen als Pale, Soft und Exsudative (PSE) bezeichnet (Bickhardt 1972; Karlsson et al. 1999). Dieses Phänomen lässt sich durch eine einseitige Züchtung der Hausschweine auf mehr weiße Muskelfasern und eingeschränkte Haltungsbedingungen erklären (Wendt et al. 2000). Nach Wendt et al. (2000) kann die Belastungsmyopathien in drei verschiedene Formen aufgeteilt werden:

1) Latente Belastungsmyopathie

Die latente Belastungsmyopathie ist klinisch nur anhand veränderter Blutplasmamaparameter nachweisbar. Unmittelbar nach der Belastung erfolgt ein Laktatanstieg (> 10 mmol/l), der im Schockgeschehen 20 mmol/l überschreiten kann. Beim Schlachtvorgang zeigt sich aufgrund einer überstürzten Säuerung ein PSE- Fleisch. In der Histologie lassen sich Ödeme und Verbreiterungen der Interstitien feststellen. Muskelfasernekrosen treten nur vereinzelt auf.

2) Akute Belastungsmiopathie

Eine akute Belastungsmiopathie entwickelt sich innerhalb einer Stunde nach Belastungsbeginn und geht mit einer durch Laktatakkumulation bedingten metabolischen Azidose einher. Charakteristisch ist ein hoher Kaliumspiegel, der durch das Freisetzen aus der Muskulatur und der verminderten renalen Elimination im Schockgeschehen zustande kommt. Der *Rigor mortis* setzt aufgrund des prä mortal hohen Laktatverbrauchs schneller als gewöhnlich ein. Klinisch zeigt sich bei den betroffenen Tieren eine Zyanose an den Akren, Hautblässe, Tachykardie (bis 240/min) und eine erhöhte Körpertemperatur. Als Zeichen der Miopathie äußern sich Muskelzittern, eine hundesitzige Stellung mit auffälliger Dyspnoe oder eine Seitenlage. Bei der Sektion sind gestaute Organe auffällig, Herzdilatation und Lungenödem treten auf. Die Rücken- und Schinkenmuskulatur besitzen PSE-Charakteristik. Histologisch sind eine Ödematisierung des Interstitiums, Faserdegenerationen und Muskelfaserschwellung sichtbar.

3) Muskelnekrosen

Wenn die Schweine länger als zwei Stunden eine Belastungsmiopathie überleben, erfolgt aufgrund der generalisierten Azidose und des Energiedefizites eine multifokale Muskelfaserdegeneration und -nekrose, die insbesondere in Muskelbereichen mit einem hohen Anteil an glykolytischen Muskelfasern auftritt. Wenn im Extremfall der *M. longissimus dorsi* mit seinen überwiegenden Typ-IIb-Fasern betroffen ist, äußert sich dies in einer Schwellung und Krümmung des Rückens, auch Bananenkrankheit genannt. Trotz der histologisch nachweisbaren Schädigung der Muskulatur erfolgt keine Myoglobin - oder Proteinurie.

Bickhardt (1972) charakterisiert in Übereinstimmung mit Wendt et al. (2000) die Histologie von sezierten PSE-Schweinen als stellenweise verbreitetes Interstitium, eine kolbige Auftreibung einzelner Muskelfasern mit überwiegend erhaltener Querstreifung. Er erwähnt auch Bereiche mit scholligem Zerfall der Muskelfasern und leeren Sarkolemmschläuchen. Teilweise fanden sich einzelne Infiltrate von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten, jedoch konnte er keine Gefäßwandschädigungen feststellen.

4.3 Die Kapillarisation der porcinen Muskulatur im Vergleich zum Menschen

Ein wichtiger Aspekt in der Hyperthermie bildet die Thermoregulation, welche im besonderen Maße durch eine ausgeglichene Kapillarperfusion ermöglicht wird (Adair und Berglund 1989). So ist die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von *Hotspots* bei einer hohen Kapillardurchblutung wesentlich geringer, weil durch sie

schneller überschüssige Wärme entfernt werden kann (Nadobny et al. 2007). Selbst die Entstehung der malignen Hyperthermie des Schweines wird durch eine geringere Kapillardurchblutung begünstigt (Waldmann et al. 2001).

Im quergestreiften Skelettmuskel ist die Kapillarisation von einer adäquaten Durchblutung, d.h. einem funktionierenden Kapillarnetz, während der Muskelaktivität abhängig. Über diese werden Energiesubstrate und Sauerstoff zur Verfügung gestellt und Wärme sowie Metaboliten des Muskelstoffwechsels abtransportiert. Ein insuffizienter Blutfluss kann zu einer Ischämie, einem Energiemangel und über die Anhäufung von Stoffwechselmetaboliten zu Degeneration und Nekrose führen (Stål et al. 1996).

4.3.1 Kapillarisation des *M. longissimus* beim Schwein und Mensch

Bei der Betrachtung der **Abbildung 4** fällt auf, dass das Schwein im Vergleich zum Menschen bei der Kapillarisation pro Faser (**Abbildung 4**, B und D) und pro mm^2 (**Abbildung 4**, A und C) durchschnittlich weniger Kapillaren hat. Folglich bietet die geringere Kapillardichte beim Schwein im Zusammenhang mit dem höheren Vorkommen an Typ-IIb-Fasern (Kap. 4.1.3) einen schlechteren Abtransport von Wärme und Stoffwechselmetaboliten.

Die Angaben der Kapillardichte unterscheiden sich bei gleicher Entnahmelokalisation und Spezies je nach verwendeter Bestimmungsmethode, bieten bei identischen Methoden jedoch gute Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse. Die Variable Kapillaren pro Muskelfaser liefert jedoch nur Informationen über die Diffusionsbedingungen der Kapillaren, ohne die Muskelfaserdurchmesser zu berücksichtigen. Deshalb sollten beide Parameter zum Vergleich der Kapillardichte (Anzahl der Kapillaren pro Faser und mm^2) herangezogen werden sollten (Andersen und Henriksson 1977). Unter Berücksichtigung beider Parameter erscheint die Kapillarisation beim Menschen im Verhältnis zum Schwein stärker ausgeprägt.

4.3.2 Kapillarisation der Oberschenkelmuskulatur beim Schwein und Mensch

Die Kapillarisation der Oberschenkelmuskulatur variiert in Abhängigkeit vom ausgewählten Muskel (**Abbildung 4**). Im Durchschnitt ist die Kapillarverteilung pro mm^2 und pro Faser jedoch bei Mensch und Schwein ähnlich. Die Unterschiede sind nicht so deutlich ausgeprägt wie im *M. longissimus*. Von der Überlegung her erscheint es nachvollziehbar, dass beim Vergleich der Variablen Kapillare / mm^2 und Kapillare / Muskelfaser, in einem mm^2 die Kapillardichte in Abhängigkeit von dem Faserdurchmesser variieren kann, der Anteil an Kapillaren pro Faser jedoch konstant bleibt. So gesehen besitzt bei der Betrachtung der **Abbildung 4** der Mensch im Oberschenkel eine etwas höhere Kapillarisation, wobei der Unterschied jedoch nicht signifikant ist.

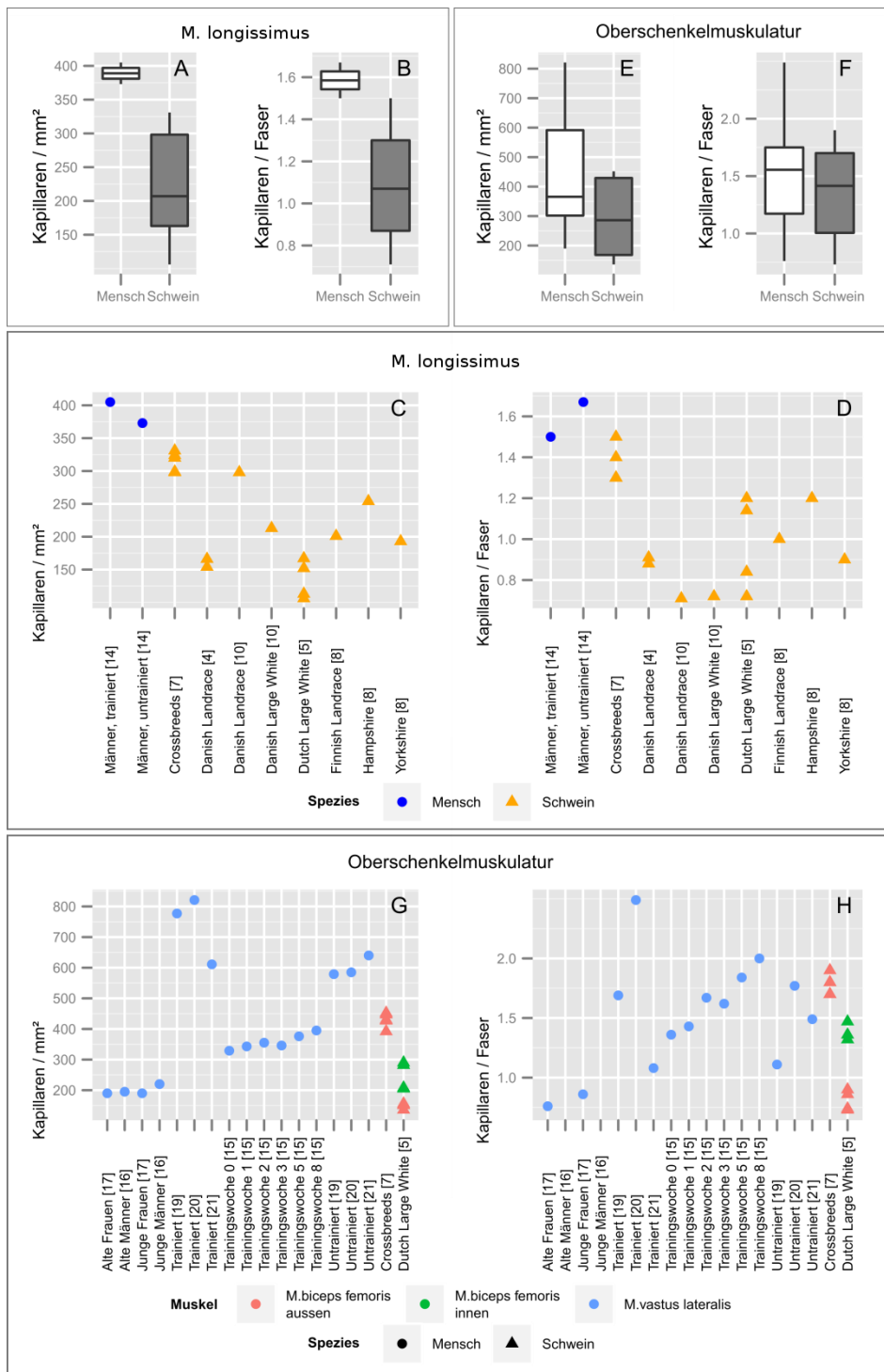


Abbildung 4: Kapillarverteilung bei Schwein und Mensch. *M. longissimus* (A-D): (14) Jørgensen et al. 1993; (10) Henckel et al. 1997; (8) Ruusunen und Puolanne 1997; (7) Petersen et al. 1998; (5) Brocks et al. 2000; (4) Oksbjerg et al. 2004). *Oberschenkelmuskulatur* (E-H): (21) Hermannsen und Wachtlova 1971; (20) Brodal et al. 1977; (19) Ingjer und Brodal 1978; (17) Croley 2005; (16) Ryan 2006; (15) Andersen und Henriksso 1977; (7) Petersen et al. 1998; (5) Brocks et al. 2000.

5 Das Ziel der Arbeit

Diese vorliegende Arbeit ist Teil des internationalen Eureka-Projektes E! 4144 MRI + (Development of MRI Radiofrequency exposure Risk Probability for Patients and Workers Based on Local Temperature Safety Considerations for improved Standards) (Versuchsantrag Grosse-Siestrup 2009, Genehmigungsnr.: G 0265/09).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen die thermischen Auswirkungen eines 3 Tesla MRT aufgrund einer HF-induzierten Erwärmung der Skelettmuskulatur im Schwein untersucht werden. Die HF-Induktion soll dabei in einem analog zum 3 Tesla MRT angefertigten Birdcage-Resonator erfolgen.

Potenziell durch den Hochfrequenzeinfluss entstehende *Hotspots* wurden vor Versuchsbeginn mittels des 3-D Simulationsprogrammes Microwave Studio® ermittelt und sollten mit intramuskulären Temperatursonden untersucht werden. An diesen Lokalisationen erfolgt auch die Entnahme der Muskelproben für die Untersuchung histopathologischer Veränderungen.

Die im Muskel nachweisbare Maximaltemperatur, CEM 43 und applizierte SAR sollen dann mit möglicherweise auftretenden Gewebeschädigungen korreliert werden. Anhand dieser Korrelation werden eindeutig definierte Schwellenwerte dieser Messgrößen für den Übergang vom physiologischen zum thermisch geschädigten Muskel im Schwein ermittelt. Eine Erfassung der Glykogenverstoffwechslung in den Muskelfasern soll weiterhin die Identifizierung des thermischen Schadens bestätigen. Weiterhin wird im Schweinmodell der Nachweis angestrebt, ob das CEM 43-Konzept oder die Maximaltemperatur bessere Vorhersagen von thermischen Schäden im Muskel erlauben.

6 Material und Methoden

6.1 Versuchstiere

Für den Versuch wurden 26 Läuferschweine vom Typ Deutsche Landrasse verwendet. Diese hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg. Die Tiere wurden in der tierexperimentellen Einrichtung der Charité, Campus Virchow Klinikum in Berlin (CVK) gehalten und stammen von der Firma Wolfgang Günther, am Krankenhaus 13a, 15366 Neuenhagen.

Bei den Versuchstieren Nr. 1-6 handelt es sich um euthanasierte Schweine aus einem Vorversuch zur Bestimmung der relevanten Leistungsexpositionsbereiche. Die Schweine Nr. 7-26 wurden im Hauptversuch unter Narkose im Birdcage Resonator (Siemens) untersucht. Muskelproben für Gefrierschnitte wurden von den Schweinen Nr. 13-26 entnommen und in die Auswertung einbezogen.

Insgesamt wurden die Versuchsschweine in vier verschiedene Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Leistungsexpositionen eingeteilt (Tabelle 1).

6.2 Vorbereitung und Anästhesie der Schweine

Alle Schweine wurden vor dem Versuch einer 16 stündigen Nahrungskarenz unterzogen, bekamen jedoch Wasser *ad libitum*. Im Stall erfolgte anschließend eine Sedierung durch subkutane Injektion in die Nackenfalte mittels 16,6 ml Ketamin 10 % (Ursotamin®, Serumwerk Bernburg AG), zusammen mit dem Muskelrelaxans Xylazin 2 % (Rompun® 9,3 ml, Bayer Vital GmbH). Als Neuroleptikum wurden 4,5 ml Azaperon (Stresnil®, Janssen Animal Health) verwendet.

Zur Vermeidung von vegetativ hervorgerufenen Husten- und Schluckreflexen erfolgte eine Applikation von 0,5-0,8 ml 1 %igen Atropin (B. Braun Melsungen AG) i.m.

Die Versuchsschweine wurden im Stall auf eine fahrbare Transportliege gelegt und in einen Vorbereitungsraum im CVK gebracht. Dort erfolgte zuerst die Intubation des Schweines mithilfe eines Laryngoskopes, unter Verwendung eines Trachealtubus der Größe 8 (Hi-Contour™, Tracheal Tube 8,0 Oral, Covidien), um im Notfall eine künstliche Beatmung zu ermöglichen. Dazu erfolgte eine Präoxygenierung mit reinem Sauerstoff (10-15 l/min, Linde Group) über eine Atemmaske des Narkosegerätes (Ventilator 711 der Firma Siemens, Erlangen). Zur Narkosevertiefung wurde in eine Ohrvene ein Verweilkatheter

SAR_wb (W/kg)	t_expo (min)	SAR_wb (Wmin/kg) x t_expo (kg)	Masse (Kg)	Tier Nr.
<u>Gruppe 0: Kontrollgruppe: Keine SAR</u>				
0	30	0,0	73,0	13
0	60	0,0	67,0	14
0	60	0,0	68,8	15
<u>Gruppe 1: Low SAR</u>				
3,1	65	194,0	61,0	17
2,5	60	154,0	70,2	18
2,6	60	156,0	67,5	19
2,6	60	155,0	65,5	20
2,6	36,4	94,8	78,0	26
<u>Gruppe 2: High SAR, t_expo~ 30 min</u>				
4,2	30,0	127,0	73,0	25
4,8	30,5	144,0	70,5	21
5,2	30,0	156,0	62,5	22
<u>Group 3: High SAR, t_expo ~ 60 min</u>				
4,0	60,0	248,0	68,0	24
3,7	60,1	228,0	78,0	23
4,8	60,0	287,0	75,5	16

Tabelle 1: Gruppeneinteilung der Schweine nach Leistungsexposition.

(BD Venflon®Pro, Größe 18 GA) gelegt, durch den zunächst 2-3 ml des Allgemeinanästhetikums Propofol® (Propofol 2 %, 20 mg/ml) als Bolus i.v. injiziert wurden. Die Erhaltung der Narkose erfolgte als totale intravenöse Allgemeinanästhesie (TIVA) mit 2 %igen Propofol® (20 mg/ml) in einer Dosierung von (3,5 ml/kg KG/h) und Fentanyl (1-4 µg/kg KG/h) als Analgetikum (Fentanyl-Janssen®) im Verhältnis 4:1 über einen Perfusor (IVAC P7000, Firma ALARIS™). Über einen zweiten Verweilkatheter im Ohr wurde eine Elektrolytlösung (Jonosteril, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) nach individuellem Bedarf infundiert.

Bis zur Leistungsexposition wurden beim Schwein die Vitalparameter Analreflex, Atemzüge, kapilläre Füllungszeit, Kieferspannung, Puls, Schleimhautfarbe und Zwischenklauenreflex überwacht und dementsprechend die Narkose angepasst. Anhand eines Verweilkatheters in einer Ohrarterie konnten Blutproben für eine arterielle Blutgasanalyse (Radiometer Copenhagen, ABL 700 Series, Radiometer GmbH, Linsellesstr. 142, 47877 Willich) entnommen werden (**Abbildung 5**).

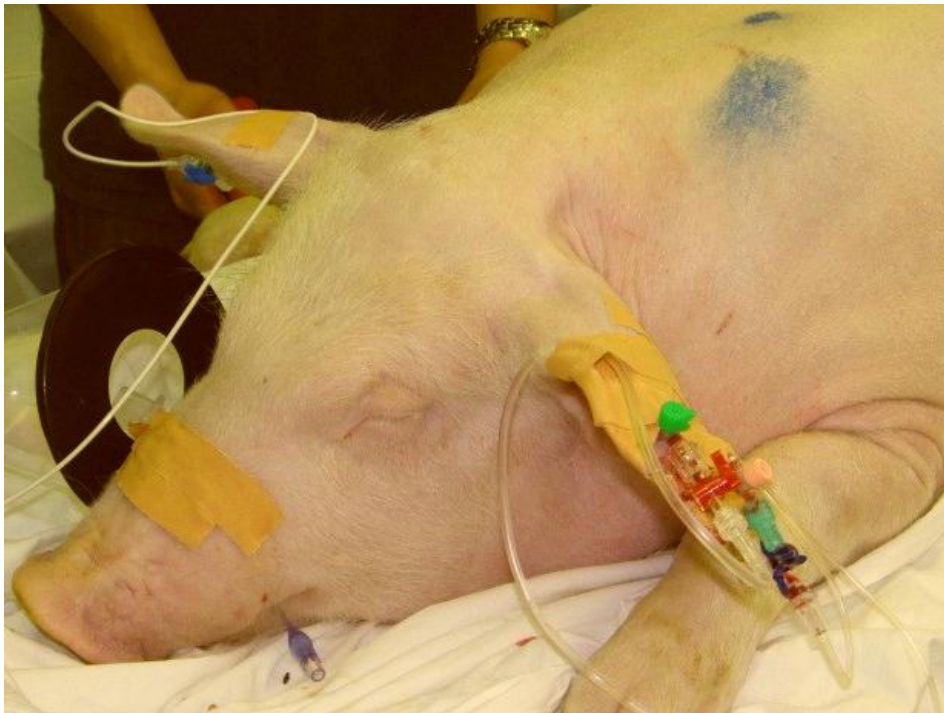


Abbildung 5: Schwein im Vorbereitungsraum.

Blutproben für die Blutgasanalyse (BGA) wurden direkt nach dem Legen des arteriellen Zuganges (BD Venflon®Pro, Größe 20 GA), nach der Lieferung des Schweines in die Hyperthermie, unmittelbar vor und nach der Leistungsexposition sowie nach einer Abkühlzeit von 20 min vor der Euthanasie genommen. Im Anschluss an die Sicherstellung der Allgemeinanästhesie erfolgte eine vollständige Schur des Schweines, damit die Haare keinen Verfälschungseffekt herbeiführen konnten. Zur Vermeidung von unnötigem Harnabsatz wurde ein Harnkatheter (Foley Catheters, tyco Healthcare, Kendall, Curity™) intraurethral eingeschoben und der Harn in einem Beutel aufgefangen, sodass eine Harnanalyse mittels Urinstix (Multistix®, Siemens) möglich war.

Vom Vorbereitungsraum wurde das Schwein im anästhesierten Zustand in den Hyperthermie-Raum der Strahlenklinik der Charité im Campus Virchow Klinikum Berlin gebracht.

6.3 Temperatursonden und Katheter

Im Hyperthermie-Raum des CVK wurde das Versuchsschwein mitsamt der Tragematte von der Transportliege auf die Liege der Ganzkörperspule des HF-Resonators mit der linken Seite nach unten gelegt und ausgerichtet. Dabei lag der Rücken parallel zur Liege und der Kopf des Tieres voran.

Zur Registrierung thermischer Effekte auf das Körpergewebe wurden FOTEMP Temperatursonden (Faseroptische Temperatursonden aus Fiberglas,

Opticon) über Katheter ins Gewebe appliziert. Zur Platzierung der Sonden wurden am Versuchstier folgende Strecken vermessen (**Abbildung 6**):

- Kopf-Schwanz
 - Schulter-Hüfte
 - Torso
- } Länge
- Schulter
 - Mitte
 - Hüfte
 - Torso-Mitte-Schulter
 - Torso-Mitte- Hüfte
 - Torso-Mitte bis 11
 - Torso-Mitte bis 11x
- } lateraler Durchmesser

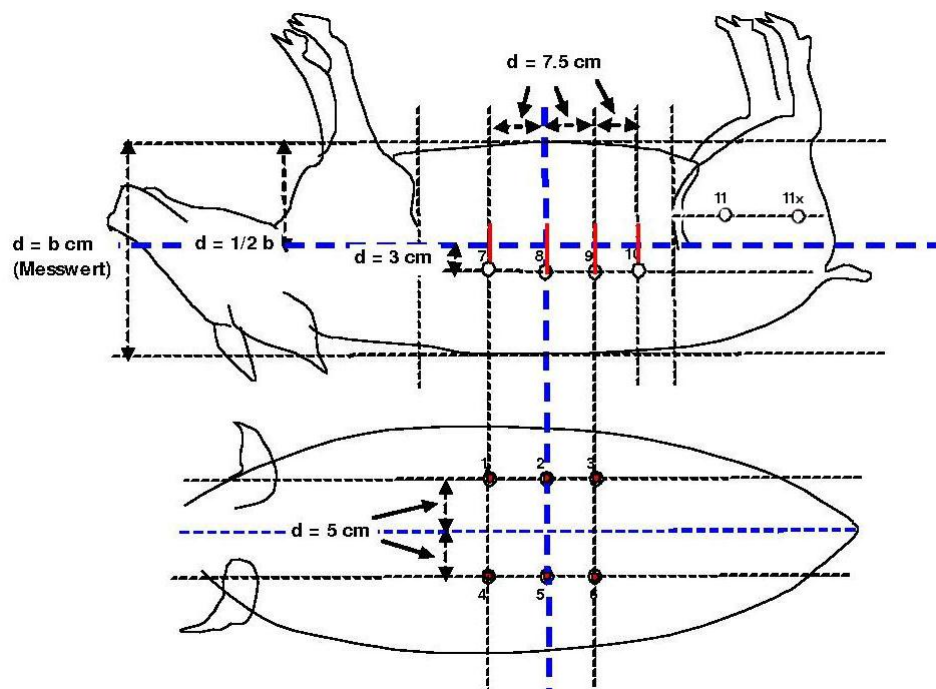


Abbildung 6: Vermessene Linien am Schwein. d = Abstand zwischen den vermessenen Punkten.

Mit Hilfe eines Computermodells (CST Microwave Studio®) wurden anhand der Messlinien die exakten Positionen der Sonden bestimmt, wobei die Orientierung an den Hotspots der Schweine des Vorversuches erfolgte (**Abbildung 11**). Die Position der Sonden Nr. 1-6 befand sich in der Rückenmuskulatur (*M. longissimus dorsi*). Die Sonden Nr. 7-10 waren in der Brust- und Bauchmuskulatur platziert (*M. obliquus externus*, *M. obliquus internus*, *Mm. interscostales externi et interni*). Eine Sonde Nr. 11 wurde im Schinken

positioniert (*M. biceps femoris*). Nach der Markierung der Sondenpositionen (**Abbildung 7**) wurde an deren Stelle mit einem scharfen Skalpell ein kleines Loch inzidiert, durch welches ein Trokar gestochen wurde, über den Katheter zur Befestigung der Temperatursonden eingeführt wurden.

Die Katheter Nr. 1-6 wurden dabei senkrecht in den Muskel hineingestochen, während das Einsetzen der Katheter Nr. 7-10 zunächst 1 cm parallel zur Hautoberfläche erfolgte. Auf die Vermeidung einer Perforation der Bauchdecke seitens der Katheter Nr. 7-10 war zu achten. Die Einstichtiefe für die Katheter Nr. 1-10 war 6 cm. Im Schinken wurde die Sonde auf bis zu 8 cm vorgeschoben. Anschließend fand eine Einführung der FOTEMP-Temperatursonden in die Katheter und deren Befestigung mithilfe von Knetgummi statt (**Abbildung 7**). Zusätzlich zu den intramuskulären Sonden wurden jeweils eine Sonde im Rektum und eine in die Blase eingeführt, um die zentrale Temperatur zu ermitteln. Zur Überprüfung des Wirkungsgrades der Temperatursonden, erfolgte zunächst eine Pegelmessung.

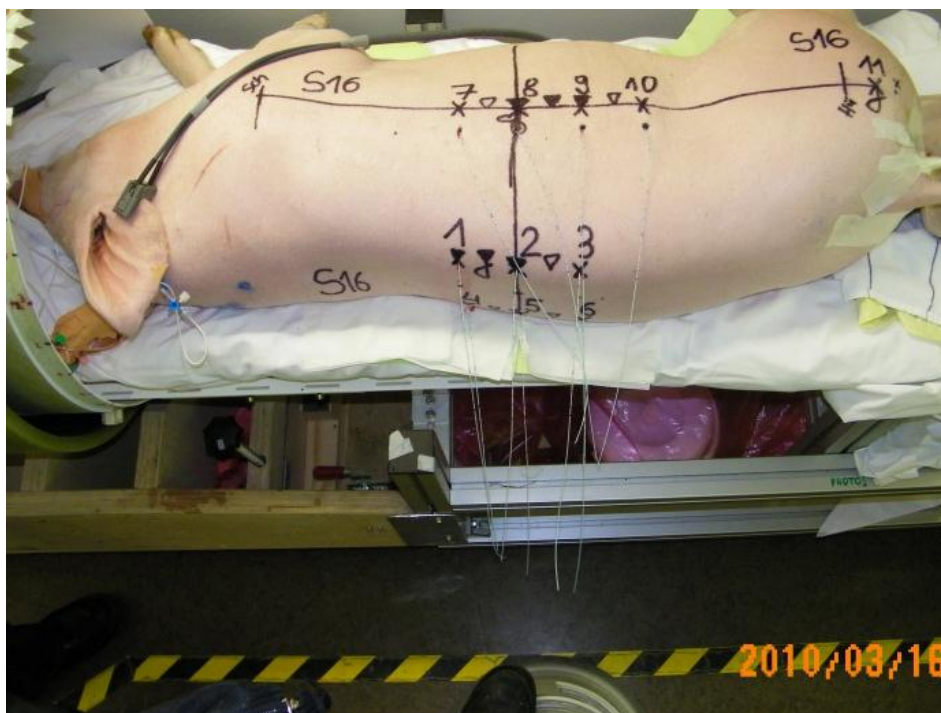


Abbildung 7: Markierung der Katheterpositionen und FOTEMP-Temperatursonden.

Vor der Platzierung des Schweines im Hochfrequenz-Resonator wurde die Katheterneigung exakt vermessen und jeder Vermessungsschritt Fotodokumentiert. Dabei gab d_1 die Distanz zwischen dem Katheter an der Hautoberfläche zu der unterhalb liegenden Markierung an; d_2 entsprechend die Distanz zu der oberhalb befindlichen Markierung, (**Abbildung 8**). Außerdem war darauf zu achten, dass das Tier keinen Kontakt zur Innenverkleidung der Ganzkörperspule des Hochfrequenz-Resonators hatte.

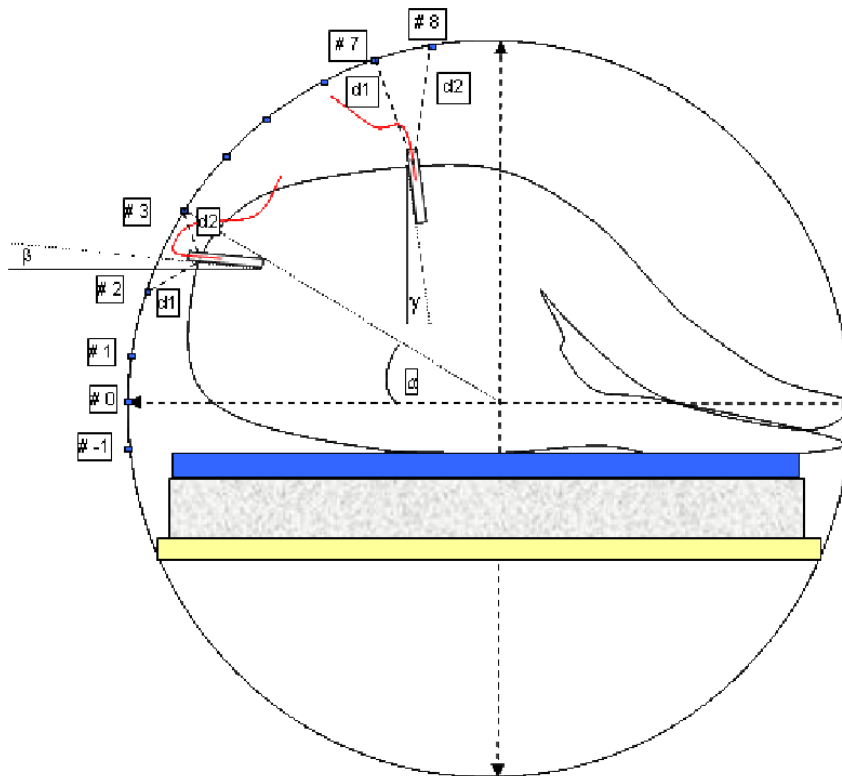


Abbildung 8: Vermessung der Katheterneigung. $d1$ = Distanz zwischen dem Katheter an der Hautoberfläche zu der unterhalb liegenden Markierung; $d2$ = die Distanz zu der oberhalb befindlichen Markierung.

6.3.1 Fotodokumentation

Jeder Vermessungsschritt am Versuchstier wurde fotodokumentiert (Konica Minolta, 5MP), um bei der Auswertung anhand der Bilder reproduzierbare Ergebnisse erhalten zu können.

Zusätzlich zur Fotodokumentation erfolgten Aufnahmen mittels Infrarotkamera (Fluke® - Thermal Imager Characteristics: Model Ti25, IR Sensor Size: 160×120, VL Sensor Size 640×480), welche am Schwein die thermischen Regionen mit Angabe der Temperatur fotografieren konnte. Dies ermöglichte einen genauen Vergleich konkreter thermischer Bereiche vor und nach der Leistungsexposition (**Abbildung 9**). Zudem bot es die Möglichkeit, die Temperaturangaben der Temperatursonden zu überprüfen.

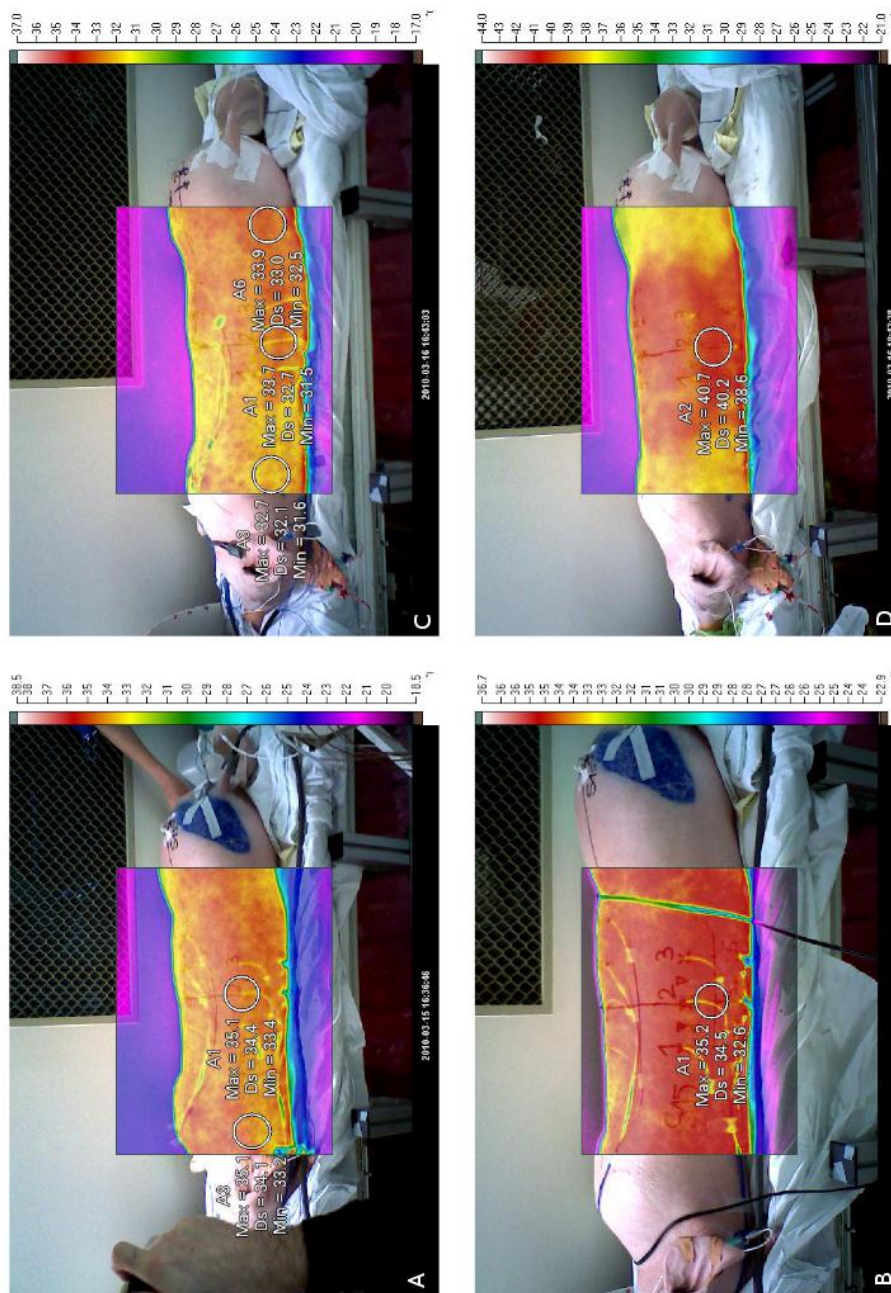


Abbildung 9: Vergleich IR-Aufnahmen vor und nach HF-Exposition. Die Kreise geben die abgebildete Temperatur an. **A:** Schwein 15 aus der Kontrollgruppe vor dem Einschleusen in den Birdcage Resonator (Durschnittlich 34,4 °C). **B:** Schwein 15 nach dem Herausfahren aus dem Birdcage Resonator (Durschnittlich 34,5 °C). **C:** Schwein 16 aus der Gruppe 3 vor der HF-Exposition (Durschnittlich 32,7 °C). **D:** Schwein 16 nach der HF Exposition (Durschnittlich 40,2 °C). Der Temperaturunterschied vor und nach der HF-Exposition ist bei Schwein 16 mit einer Differenz von 7,5 °C stärker ausgeprägt.

6.4 HF-Exposition

Die HF-Exposition des Versuchsschweines (Tabelle 1) erfolgte in einem Birdcage-Resonator mit ~123 MHz Betriebsfrequenz im Quadraturmodus. Dabei reichte die Expositionsdauer von 0 min (Kontrollgruppe), über 30 min (Gruppe 2) bis zu 60 min (Gruppe 1 und 3). Während der Exposition wurden der Temperaturverlauf der Temperatursonden protokolliert und die Elektronik der Anlage überwacht.

6.4.1 Überwachung während der Leistungsexposition

Mit Beginn der Leistungsexposition wurde das Schwein mithilfe eines Pulsoxymeters (MILLENIA, INVIVO Research Inc.), eines Elektrokardiogramms (MILLENIA, INVIVO Research Inc.) und einer Auskultation der Atmung überwacht.

Die Hyperthermie war so eingerichtet, dass die HF-Spule in einem separaten Raum stand, der über ein Abschirmgitter nach dem Faraday-Prinzip eingesehen werden konnte (**Abbildung 10**). Über dieses Gitter waren eine Auskultation der Atmung, sowie die Führung der Infusions- und TIVA-Leitung, ebenso wie die des EKG und Pulsoxymeters möglich. So konnte in Abhängigkeit von den Vitalparametern Puls und Atmung die Infusion bzw. die Anästhesie nachreguliert werden.



Abbildung 10: Schwein in der Ganzkörperspule des HF-Resonators.

6.5 Euthanasie

Nach der HF-Exposition kühlte das Versuchstier 20 min ab. Während der Abkühlung erfolgte die Anfertigung von IR-Fotos (**Abbildung 9** und **Abbildung 11**). In dieser Zeit wurde der Blasenkatheter entfernt, der Urin gemessen und mittels Harnstix (Multistix®, Siemens) analysiert. Die gemessene Urinmenge wurde mit der Menge der applizierten Infusionslösung verglichen und protokolliert.

Anschließend erfolgte für die Euthanasie eine Narkosevertiefung mit 16 ml Propofol ®. Die Euthanasie selbst wurde mit 4 x 20 ml Kaliumchlorid (7,46 %, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) durchgeführt, wobei durch das Kaliumchlorid ein Kammerflimmern hervorgerufen wurde, das zum Herzstillstand führte. Der Tod wurde durch eine Auskultation des Herzens bestätigt. Danach wurde das Versuchsschwein mit der Transportmatte auf die Transportliege umgelegt und zum CT der Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow Klinikum in Berlin (CVK) gebracht.

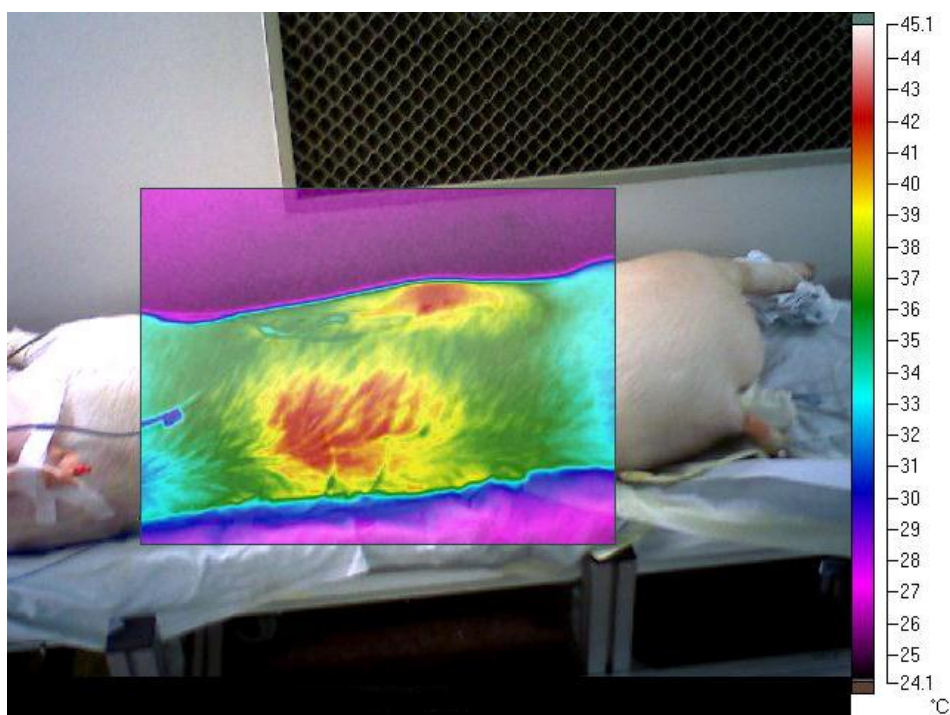


Abbildung 11: Schwein 5 nach HF-Exposition. Totes Schwein 5 aus dem Vorversuch nach der HF-Exposition mit zwei roten Hotspots und nur geringfügiger Erwärmung im Gegensatz zu den Schweinen 15 und 16 aus **Abbildung 9**.

6.6 CT Scan

Im CT (Somatom Sensation open, Siemens) wurde das Versuchstier vollständig durchgescannt, (**Abbildung 12**). Das CT ermöglichte eine detaillierte Darstellung

der Anatomie, sowie die genaue Überprüfung der Katheterposition im Vergleich mit deren Winkelmessungen im Hyperthermie-Raum.

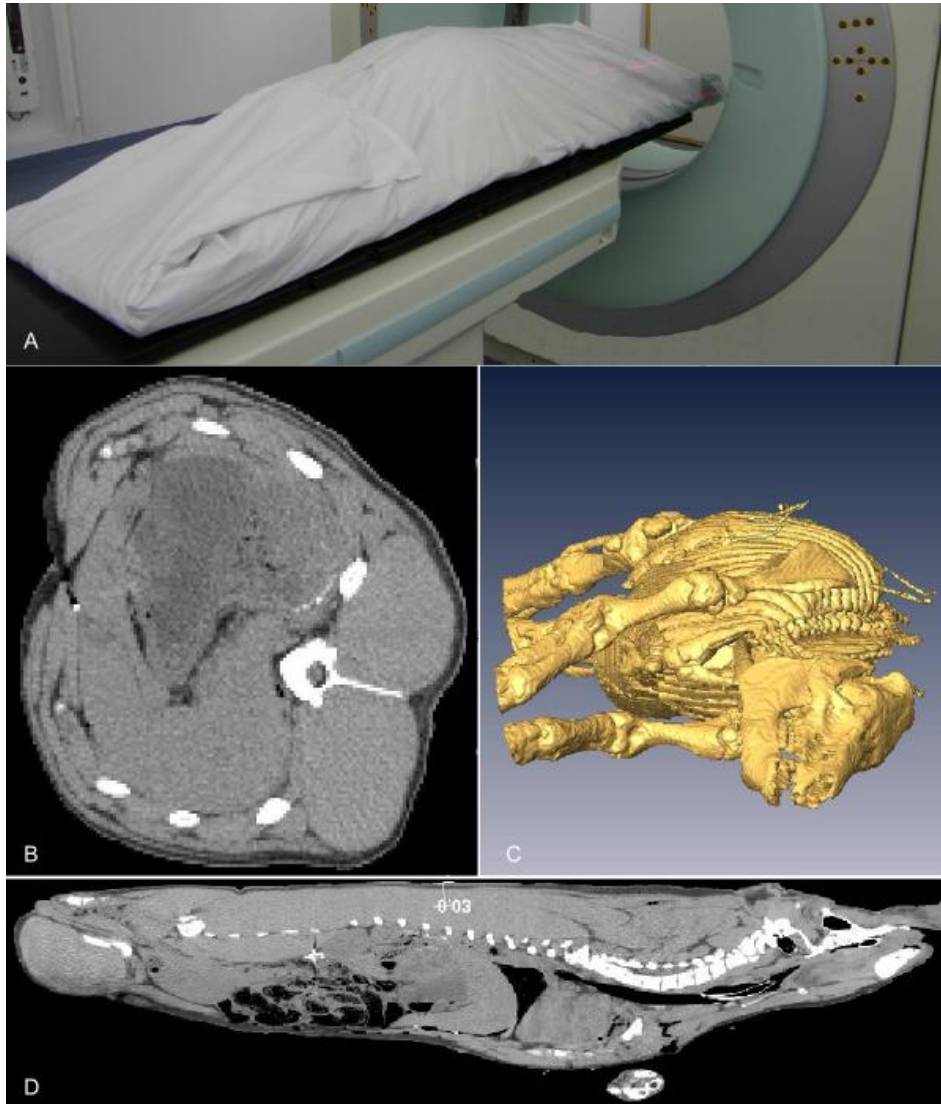


Abbildung 12: CT Scan. A: Schwein abgedeckt im CT. B: Schwein im Querschnitt. C: Segmentiertes Schwein, sichtbar sind Knochenstrukturen und Katheter. D: Schwein im Längsschnitt.

6.7 Sektion

Nach der CT-Untersuchung wurde das Schwein in den Sektionsraum der Charité, Campus Virchow Klinikum in Berlin (CVK) gebracht. Zuerst erfolgte die Präparation der Rückenmuskulatur, dann der seitlichen Bauch- und Schinkenmuskulatur. Zuletzt wurde das Schwein vollständig seziiert. Bei Herz, Lunge, Darm und Niere wurde eine Organbeschauung durchgeführt. Die Sektion diente primär der Entnahme der Muskelproben für die histologische Herstellung

von Gefrier- und Paraffinschnitten. Die Ergebnisse der Paraffinschnitte werden in einer anderen Arbeit diskutiert (Kobelt 2012).

Zusätzlich wurden Proben des *N. ischiadus*, der Leber, der Lunge, des Darms sowie der Niere und des Herzens entnommen, um dort etwaige Veränderungen zu erfassen. Pathologisch veränderte Gewebe wurden reseziert und ebenfalls für die histologische Untersuchung verwendet. Der Verlauf der Sektion wurde protokolliert und die entnommenen Gewebeproben fotografiert.

6.8 Entnahme der Muskelproben

Für das Anfertigen der Gefrierschnitte wurde an folgenden Stellen Proben der Muskulatur entnommen (**Abbildung 13** und **Abbildung 14**):

- Um Sonde 2, Entnahmetiefe 3 cm, (*M. longissimus dorsi*)
- Um Sonde 8, Entnahmetiefe 3 cm (lat. Bauchwandmuskulatur)
- Um Sonde 11, Entnahmetiefe 6 cm (*M. biceps femoris*)

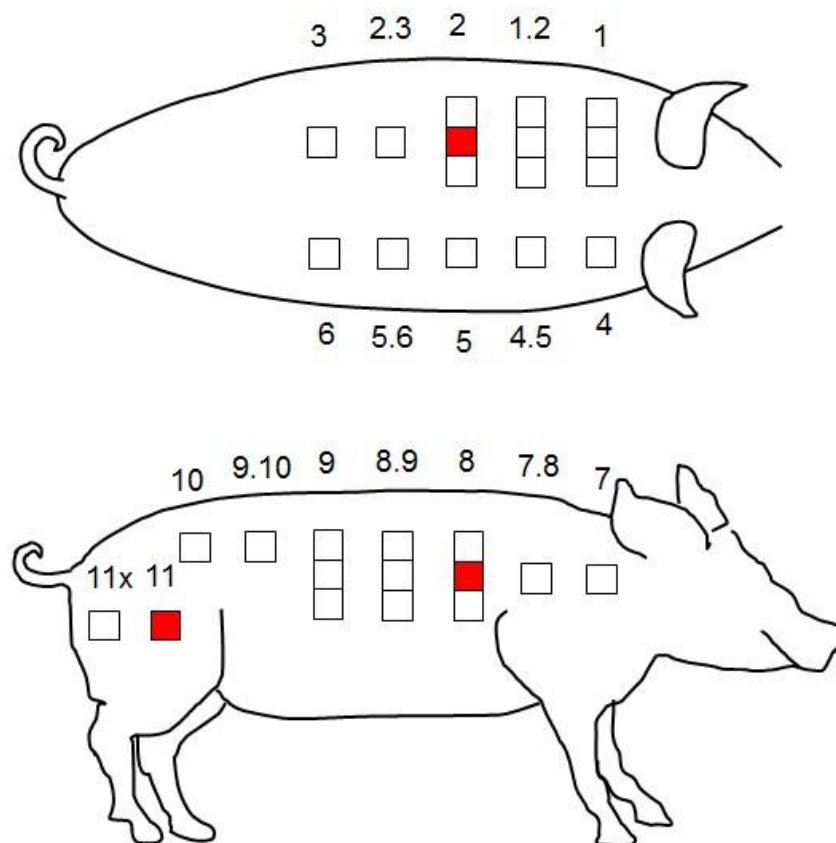


Abbildung 13: Schema zur Lokalisation der Gefrierschnitte und Sektion der Muskulatur. Bei allen Kästchen wurden Paraffinschnitte entnommen, bei den roten zusätzlich Gefrierschnitte



Abbildung 14: Entnahme der Muskelproben. Schwein 16, repräsentatives Bild für alle Versuchstiere. Deutlich sichtbare Markierung des Entnahmeschemas.

6.9 Anfertigen der Gefrierschnitte

Für die Gefrierschnitte wurden ca. 1 x 1 x 1 cm große Muskelstücke aus den entsprechenden Muskelproben entnommen und mit Tissue-Tek® (Tissue-Tek® O.C.T.™ Compound) auf beschriftete Korkplättchen geklebt. Diese wurden mit einer Pinzette 1 min lang in Methylbutan getaucht, welches im flüssigen Stickstoff vorgekühlt wurde (**Abbildung 15**). Anschließend wurden sie in flüssigem Stickstoff gekühlt und auf Trockeneis zwischengelagert, bis sie in einen Gefrierschrank (Thermo Scientific Forma 900 Series) transportiert wurden. Die Muskelproben wurden im Gefrierschrank bis zur Verarbeitung bei -80 °C im Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin Zehlendorf (Leiter PD Dr. T. Mairinger) gelagert.

Im Labor wurden die Proben in einem Kryostat (Microm HM 550) mit einem manuell zu bedienendem Rotationsmikrotom 6 µm dünn geschnitten. Der Kryostat kühlte die Gefrierschnitte auf eine Temperatur von -20 °C, sodass der Gefrierblock über die kurze Zeit nicht auftaute. Waren die Gefrierblöcke schlecht zu schneiden, wurden die Gefrierschnitte 2 µm dicker geschnitten.

Die Befestigung der Gefrierblöcke erfolgte mittels Einbettungsmedium (CellPath O.C.T. Embedding Matrix) am Rotationsteller des Mikrotoms. Bei Raumtemperatur war das Medium flüssig, bei -20 °C wurde es fest und hinterließ beim Auftragen des Gefrierschnittes auf den Objektträger keine Spuren.



Abbildung 15: Gefrieren der Muskelproben in Methylbutan.

6.10 Färben der Gefrierschnitte

Exemplarische Gefrierschnitte wurden manuell gefärbt, um das Farbeergebnis und die histologische Darstellbarkeit technisch zu überprüfen, bevor die Färbung der Gefrierschnitte in Färbeautomaten erfolgte.

Die Färbungen wurden entsprechend den Protokollen des Helios Klinikums Emil von Behring in Berlin Zehlendorf, durchgeführt.

6.10.1 HE-Färbung

Zuerst erfolgte eine Antrocknung des Gefrierschnittes auf dem Objektträger, bevor er eine Minute lang in Aceton getaucht wurde, um ihn anschließend mit destilliertem Wasser abzuspülen, bis es klar ablief. Anschließend musste der Objektträger 45 sec in Hämalaun nach Mayer inkubiert werden. Dann wurde das Hämalaun im warmen Leitungswasser gebläut. Die Blaufärbung entstand aufgrund der chemischen Reaktion des sauren Hämalauns mit dem leicht basischen pH des Leitungswassers (Cumming 1994).

Im Anschluss an die Abspülung wurde der Objektträger 15 sec mit Eosin gegengefärbt. Um das Wasser aus dem Gefrierschnitt zu verdrängen, erfolgte ein Eintauchen des Objektträgers in die aufsteigende Alkoholreihe. Schließlich wurde der Objektträger kurz in Xylol getaucht, welches als Lösungsmittel gut mit dem Mikroskopier-Einschlussmittel (HICO MIC, Hirtz & Co. Köln) interagierte. Die Schnitte wurden mit Deckgläsern eingedeckt. Die automatische Färbung fand im

Färbeautomaten (Mikrom HMS 760) und das Eindecken im Eindeckautomaten (Mikrom CTA 6) statt.

Die Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung ist ein sehr häufig verwendetes Standardverfahren. Hämatoxylin ist eine natürliche Substanz, die aus Blauholz gewonnen wird. Sie entwickelt sich erst allmählich durch Oxidation (Reifung) über Hämatein zum eigentlichen Farbstoff. Durch Zugabe von Alaun entsteht daraus Hämalaun. Die beiden Farbstoffe sind basisch und reagieren mit sauren Bestandteilen der Zelle, z.B. mit Nukleinsäuren des Zellkerns oder des rER. Das saure Eosin ist ein in die Fluoreszeingruppe gehörender, gelblicher Farbstoff; er enthält vier Moleküle Brom. Eosin reagiert mit den basischen Bestandteilen der Zelle wie dem Zytoplasma, aber auch mit Interzellulärsubstanzen (Weyrauch und Smollich 1998).

6.10.2 PAS-Färbung

Manuell wurden die Gefrierschnitte der Testserie 10 min lang in 1%iger Perjodsäure getaucht und anschließend mit Leitungswasser gründlich abgespült. Über weitere 10 min wurde der Objektträger mit Schiffs-Reagenz inkubiert und kurz mit Leitungswasser von den Reagenz-Rückständen befreit. Danach erfolgte ein 3 minütiges Eintauchen in Hämatoxylin nach Mayer und im Anschluss eine Blaufärbung durch warmes Leitungswasser, wie bei der HE-Färbung beschrieben. Ebenso wie in der HE-Färbung erfolgte auch die Entwässerung in einer aufsteigenden Alkoholreihe bis zum Xylol. Der automatische Ablauf erfolgte im Shandon Varistein Gemini, Thermo Electron Corporation. Das Eindecken fand im Eindeckautomaten (Mikrom CTA 6) statt.

Die Periodic-Acid-Schiff (PAS)-Reaktion dient dem Nachweis von intrasarkoplasmatischem Glykogen und Basalmembranen an der Oberfläche der Muskelfasern und der Blutgefäße, die sich auf Grund ihres hohen Gehalts an sauren Mucopolysacchariden ebenfalls stark färben (Dubowitz 2007). Hierbei werden mit fuchsin-schwefliger Säure (Schiff-Reagens) Aldehydgruppen nachgewiesen, die zuvor durch Oxidation von 1,2-Glykolen mittels Periodsäure gebildet worden waren. So entsteht ein lilaroter Farbstoff (Weyrauch und Smollich 1998).

6.10.3 Gomori-Färbung

Zuerst wurden die Objektträger in Harri's Hämatoxylin für fünf Minuten inkubiert und anschließend unter fließendem Wasser abgespült. Die Färbung erfolgte in der Gomori Trichrom Lösung für zehn Minuten, bis eine Grünfärbung eintrat. Dann wurde der Objektträger abermals mit Leitungswasser gespült. Im Anschluss erfolgte eine zügige Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und nach der Reinigung des Objektträgers eine Einbettung im Einbettautomaten.

In der Gomori-Färbung erscheinen die Muskelfasern in einem blaugrünen Farbton und das Kollagen erscheint etwas heller grün. Die Zellkerne werden grau-

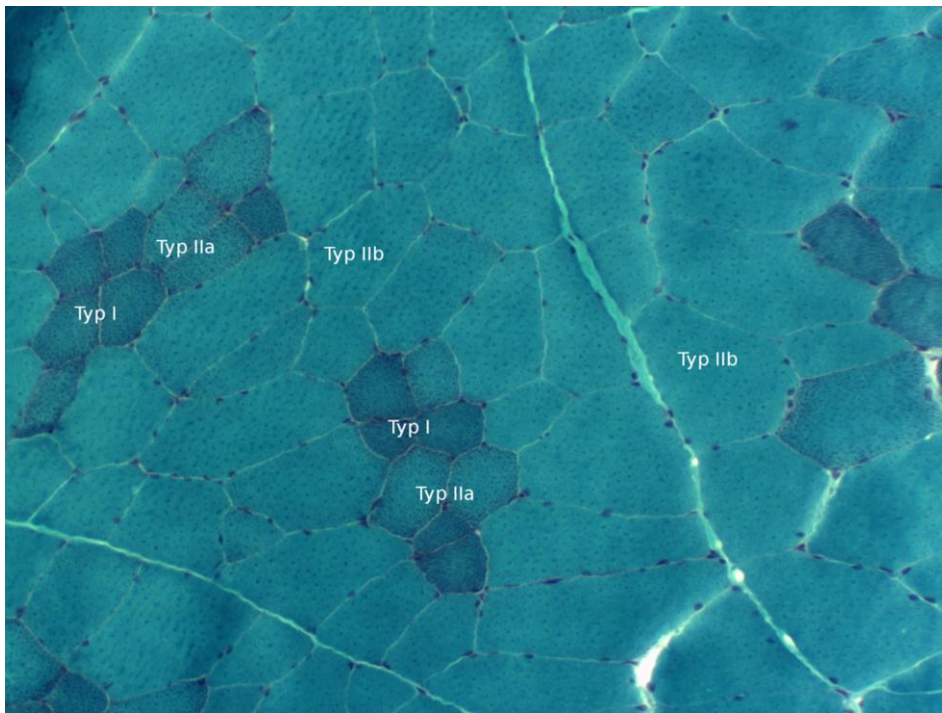


Abbildung 16: Gomori-Färbung von Schwein 13, Gruppe 0, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Muskelfasern: dunkelgrün: Typ-I, mittelgrün Typ-IIa, hellgrün Typ-IIb.

blau gefärbt und das Myelin der Nervenscheiden erscheint schaumig rot. Nerven ohne Myelinscheiden werden kaum angefärbt und sind daher kaum sichtbar. Erythrozyten werden rot dargestellt (Dubowitz 2007).

Mitochondrienanhäufungen erscheinen als dunklere Aggregate, sodass Typ-I-Muskelfasern im Vergleich zu Typ-II-Muskelfasern intensiver gefärbt sind und dunkler erscheinen (**Abbildung 16**).

6.10.4 Enzymhistochemie

Die Enzymhistochemie wurde durchgeführt, um einen vorhandenen thermischen Schaden anhand des Fehlens anfärbbarer Enzyme nachzuweisen. Bestimmte Enzyme sind spezifisch für Typ-I-oder Typ-II-Muskelfasern, sodass ein thermischer Schaden faserspezifisch ausgewertet werden kann. Zudem bietet die Enzymhistochemie einen direkten Nachweis über die Richtigkeit der Interpretation der Ergebnisse aus den HE und PAS Färbungen.

Bei den am häufigsten für die Enzymhistochemie der Muskulatur verwendeten Enzymen handelt es sich um die Succinat-Dehydrogenase (SDH), Cytochrom Oxidase (Cox), die Myophosphorylase und die Myofibrilläre Adenosin-Triphosphatase (mATPase). Alle enzymhistochemischen Färbungen der Gefrierschnitte wurden gemäß den Protokollen des Helios Klinikums Emil von Behring in Berlin Zehlendorf, angefertigt.

6.10.4.1 SDH-Färbung

Die Gefrierschnitte wurden bei 37 °C für 90 min in einer Dampfatmosphäre gehalten. Dann wurden sie für 15 min in Kalzium inkubiert, gesäubert und eingedeckt.

Die Succinat-Dehydrogenase (Ubichinon-Oxidoreduktase) ist der Komplex II der mitochondrialen Atmungskette (Horn et al. 2009) und somit als Bestandteil der Mitochondrien und der mitochondrienreichen Typ-I-Muskelfasern stärker aktiv (Liebich 2004).

Das Prinzip der histologischen Technik für SDH liegt in der Verwendung eines farblosen, löslichen Tetrazolium Salzes als Elektronenakzeptor und Redoxindikator. Wird das Tetrazolium aufgrund der Oxidoreduktase-Aktivität der Succinat-Dehydrogenase reduziert, fällt es als unlösliches Formazan aus. Das am häufigsten verwendete Tetrazolium Salz ist Nitroblau-Tetrazoliumchlorid (NBT) (Dubowitz 2007). Die Intensität der Formazan-Reaktion reflektiert die Mitochondrienanzahl in einer Muskelfaser und verdeutlicht das Faserverteilungsmuster der quergestreiften Muskulatur (**Abbildung 17**).

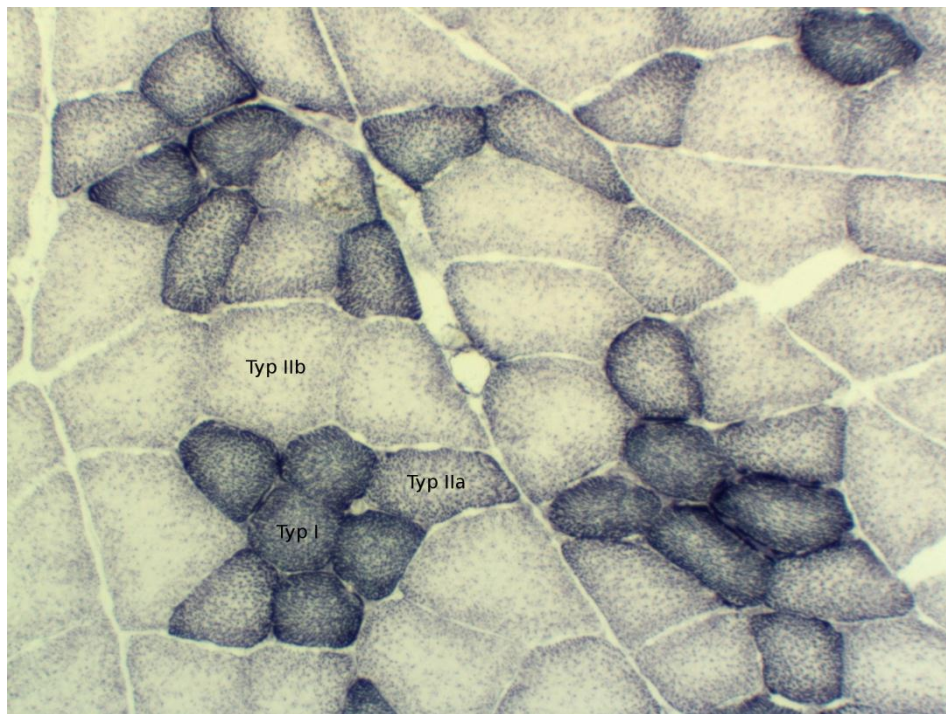


Abbildung 17: SDH-Färbung von Schwein 15, Gruppe 0, Sonde 8, 10fache Vergrößerung. Muskelfasern: dunkelblau: Typ-I, mittelblau Typ-IIa, hellblau Typ-IIb.

6.10.4.2 Cox-Färbung

Für die Cytochromoxidase-Färbung wurden die Gefrierschnitte drei Stunden bei 37 °C in einer Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid-Lösung eingetaucht und anschließend mit destilliertem Wasser abgespült. Dann folgte eine 15 minütige

Fixierung in Kalziumformalin und Abspülung mit Leitungswasser. Die restliche Flüssigkeit wurde in einer aufsteigenden Alkoholreihe entfernt und die Gefrierschnitte gesäubert und eingebettet.

Die Cytochrom-c-Oxidase (Cox, Sauerstoff Oxidoreduktase) bildet den vierten Komplex der mitochondrialen Atmungskette und ist somit stärker in Typ I-Muskelfasern enthalten (Liebich 2004; Horn et al. 2009). Die meistverwendete Methode zur Darstellung der Cox-Aktivität beinhaltet Diaminobenzidin als Elektronenspender und produziert ein braunes Endprodukt. Die Cox-Färbung (**Abbildung 18**) zeigt die Unterschiede in der Mitochondrienanzahl auf und deren Verteilung in den verschiedenen Muskelfasertypen (Dubowitz 2007).

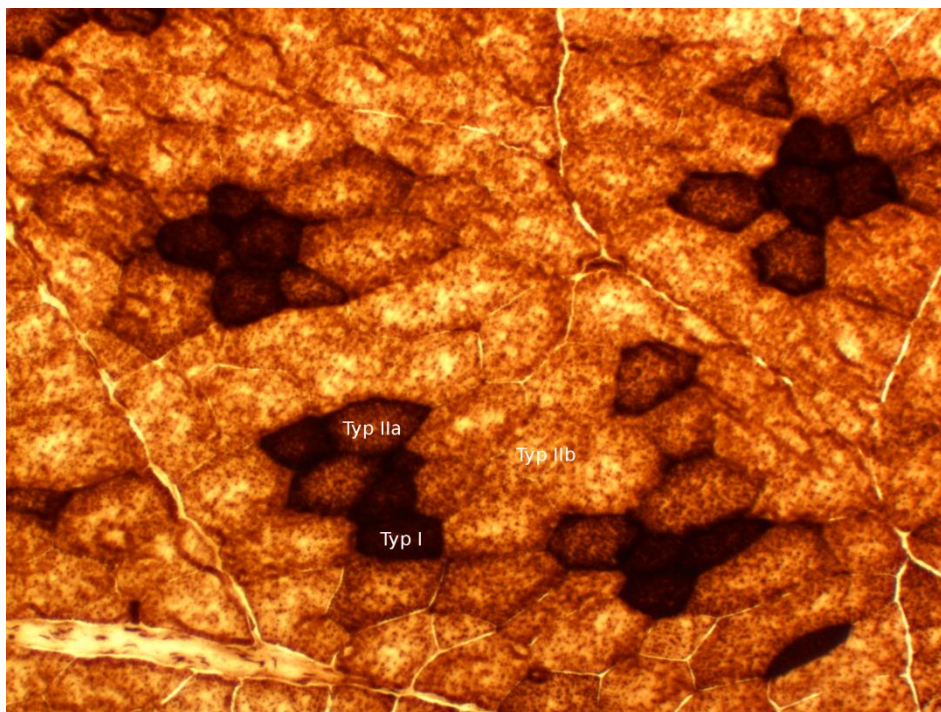


Abbildung 18: Cox-Färbung von Schwein 13, Gruppe 0, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Muskelfasern: dunkelbraun: Typ-I, mittelbraun Typ-IIa, hellbraun Typ-IIb.

6.10.4.3 mATPase-Färbung

Für die Myofibrilläre-ATPase-Färbung wurden drei Präparat-Sätze erstellt, die sich in der Präinkubation unterschieden (alkalische Präinkubation bei pH 10,2, saure Präinkubation bei pH 4,5 und pH 4,2). Zunächst wurden die Gefrierschnitte eine halbe Stunde bei 37 °C gelagert und im Anschluss mit destilliertem Wasser gespült. Bei der alkalischen Inkubation folgte ein dreimaliges Eintauchen in 2 %iges Kobaltchlorid für je eine Minute. Die saure Präinkubation erfolgte bei 4 °C in 0,1 molarem Natriumacetatpuffer mit 10 ml EDTA für 10 min bei pH 4,5 bzw. pH 4,2. Anschließend folgte eine nochmalige Spülung mit destilliertem

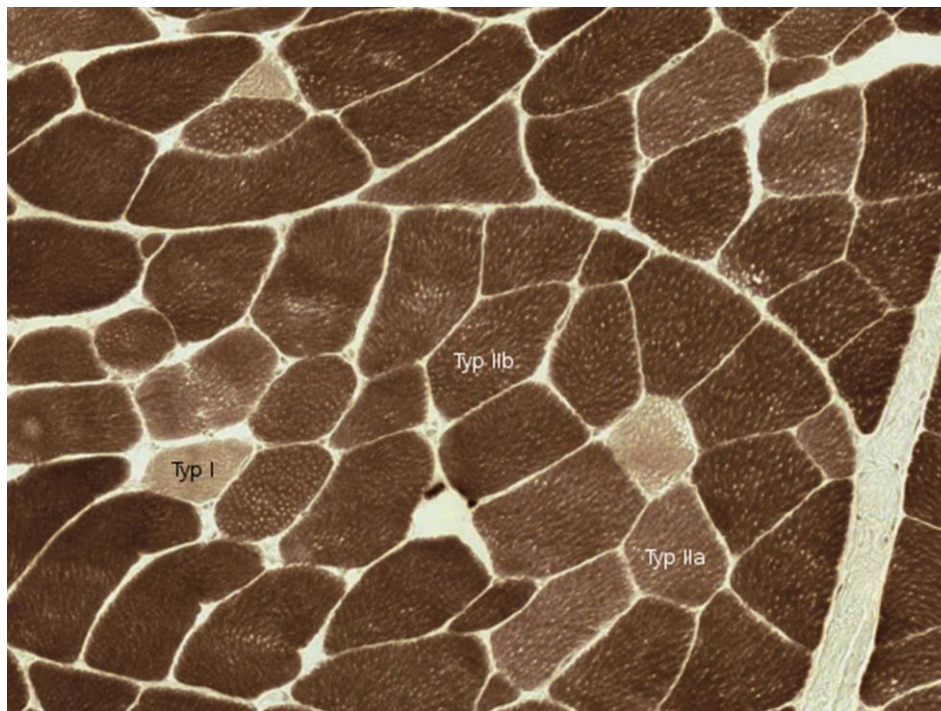


Abbildung 19: mATPase bei pH 10,2, Schwein 13, Gruppe 0, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Muskelfasern, hellbraun: Typ-I, mittelbraun: Typ-IIa, dunkelbraun: Typ-IIb.

Wasser. Schließlich wurden die Gefrierschnitte in eine verdünnte (1:10) Ammoniumsulfid-Lösung für 30 sec getaucht, bevor ein Abspülen mit Leitungswasser erfolgte. Zum Schluss fand eine Dehydratation in einer aufsteigenden Alkoholreihe mit Säuberung und Einbettung statt.

Die Myofibrilläre ATPase ist ein Enzym der Myofibrillen, welches im Zytoplasma vorkommt und für die Kontraktion der Myofibrillen ATP zu ADP und Phosphat spaltet. Das Phosphat kann durch Blei- oder Calciumsalz gefällt und durch weitere Umwandlung sichtbar gemacht werden (Brooke und Kaiser 1970). In der Myofibrillären-ATPase-Färbung stellen sich Muskelfasern je nach gewählter Präinkubation hell, intermediär oder dunkel dar (Dubowitz 2007).

Die alkalische Präinkubation bei pH 10,2 färbt Typ-I-Fasern hellbraun (**Abbildung 19**), Typ-IIa-Fasern intermediär und Typ-IIb-Fasern dunkelbraun. Nach saurer Präinkubation stellten sich bei pH 4,5 Typ-I-Fasern dunkelbraun, Typ-IIa-Fasern hellbraun und Typ-IIb-Fasern intermediär dar. Eine Präinkubation bei pH 4,2 ließ Typ-I-Fasern dunkelbraun, Typ-IIa- und Typ-IIb-Fasern hellbraun erscheinen.

6.10.4.4 Myophosphorylase

Die Gefrierschnitte wurden für eine Stunde bei 37 °C im Inkubationsmedium eingetaucht und anschließend mit destilliertem Wasser abgespült. Darauf folgte ein kurzes Bad in Lugolscher Lösung und eine wiederholte Spülung mit

destilliertem Wasser. Als letztes wurden das Wasser mittels aufsteigender Alkoholreihe entzogen und die Gefrierschnitte eingebettet.

Bei der Myophosphorylase handelt es sich um ein zytoplasmatisches Enzym, welches das intrasarkoplasmatische Glykogen durch die Spaltung der α -1,4'-glykosidischen Bindung abbaut (Dubowitz 2007). Die Myophosphorylase dient als Indikator des Glykogenmetabolismus, indem sie abhängig von der Häufigkeit ihres Vorkommens nach Anfärbung entsprechend intensiv dargestellt werden kann (Cumming 1994). Dabei stellen sich enzymarme Typ-I-Fasern hellgelb und enzymreiche Typ-IIb-Fasern dunkelbraun dar. Hingegen erscheinen Typ-IIa-Fasern hellbraun (Cumming 1994).

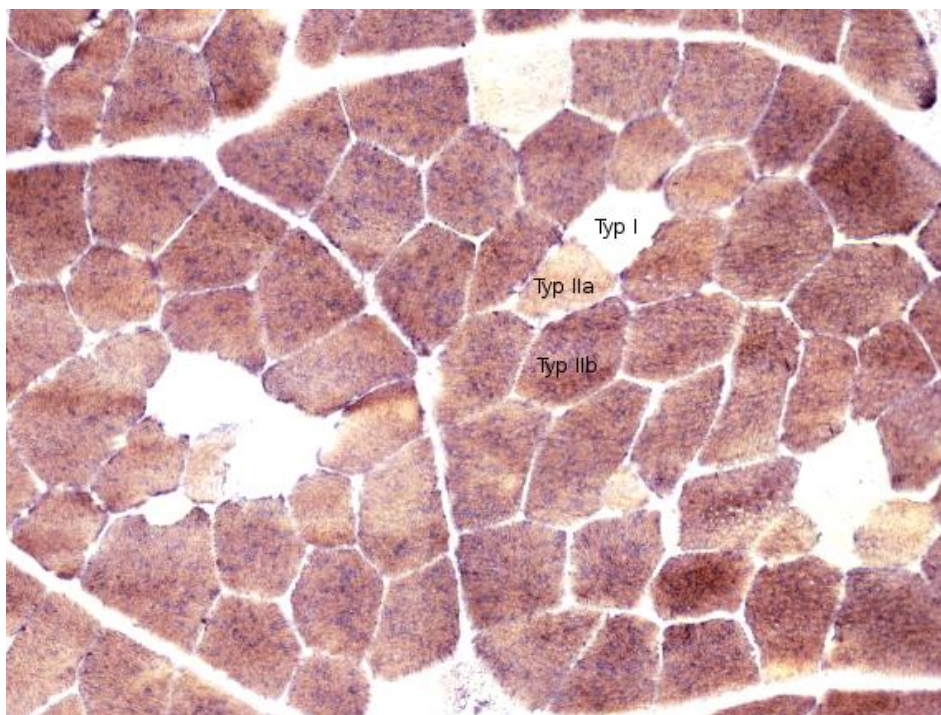


Abbildung 20: Gruppe 0, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Myophosphorylase, Schwein 14, Muskelfasern: hellgelb: Typ-I, hellbraun: Typ-IIa, dunkelbraun: Typ-IIb.

6.11 Mikroskopieren der Gefrierschnitte

Die Gefrierschnitte wurden im Institut für Pathologie des Helios Klinikums Emil von Behring in Berlin Zehlendorf mikroskopiert (Lichtmikroskop Olympus BX51).

Die Zielsetzung beim Mikroskopieren bestand in dem Auffinden von Veränderungen in der Muskulatur, die durch den HF-Einfluss zustande gekommen sein könnten. Zunächst wurden die Schnitte in der Übersichtsvergrößerung (vierfache Vergrößerung) angeschaut, um einen generellen Eindruck von dem vorliegenden Präparat zu erhalten. Gefundene Veränderungen wurden in bis zu zwanzigfacher Vergrößerung näher betrachtet und dokumentiert. Repräsentative

Schnitte wurden zum Einscannen in das Helios Klinikum Berlin, Buch, geschickt. Das Einscannen ermöglichte eine vollständige Aufnahme des gesamten Gefrierschnittes in höchster Auflösung, sodass ein späteres Fotografieren in jeder beliebiger Vergrößerung aus einem PC heraus möglich war.

7 Ergebnisse

7.1 Charakterisierung des thermischen Schadens

Die Auswirkungen der HF-Belastung auf die Schweine wurden über die Temperaturmessung, Atem- und Pulsfrequenz, sowie die makroskopische und histologische Begutachtung der Muskulatur erfasst. Um den HF-Einfluss als thermischen Schaden zu charakterisieren, wurden in der Sektion pathologische Veränderungen als mögliche Indikatoren herangezogen. Makroskopisch zeigte sich als wichtigste Veränderung eine blasse und zerkocht wirkende Muskulatur (**Abbildung 30**). Als histologische Kriterien für die Bewertung eines thermischen Schadens wurden die Erweiterung des Extrazellulärraumes in der HE-Färbung (**Abbildung 31**), sowie Erweiterung des Extrazellulärraumes und fehlende Anfärbung in der PAS-Reaktion festgelegt. Die blasse Reaktion mit PAS entsteht aufgrund der Verstoffwechslung des Glykogens im Sarkoplasma als Folge der Hyperthermie (**Abbildung 32**, **Abbildung 35** und **Abbildung 36**).

7.2 Ergebnisse nach Gruppen sortiert

Die Ergebnisse der einzelnen Schweine werden im Folgenden entsprechend der Einteilung in Tabelle 1 für die jeweilige Gruppe zusammengefasst eingeteilt und repräsentativ dargestellt.

7.2.1 Gruppe 0

Die Gruppe 0 diente als Kontrollgruppe und war keiner HF-Exposition ausgesetzt. Schwein 14 und 15 wurden 60 min lang gemessen, nur bei Schwein 13 betrug diese Zeit 30 min. Es erfolgte nur die Temperaturmessung und eine Erfassung der physiologischen Parameter, wie Puls, Herzfrequenz und Atmung. In der Sektion war pathologisch-anatomisch und in der histologischen Untersuchung kein besonderer Befund sichtbar. In **Abbildung 21** sieht man einen physiologischen Ausschnitt des *M. longissimus dorsi* als Querschnitt in HE-Färbung. Die Muskelfasern liegen dicht beieinander mit der charakteristischen polygonalen Zellkontur. Zum Vergleich zeigt die **Abbildung 22** einen normalen Übersichtsausschnitt der Schinkenmuskulatur und **Abbildung 24** Bauchmuskelfasern im Querschnitt und PAS-Färbung. Gut erkennbar ist je nach Muskelfasertyp die spezifische Menge des Glykogens. Gleiches zeigt auch die **Abbildung 23** aus dem

M. longissimus im Längsschnitt. Eine gute Differenzierung von Muskelfasertypen ermöglichte die Gomori-Färbung (**Abbildung 25**).

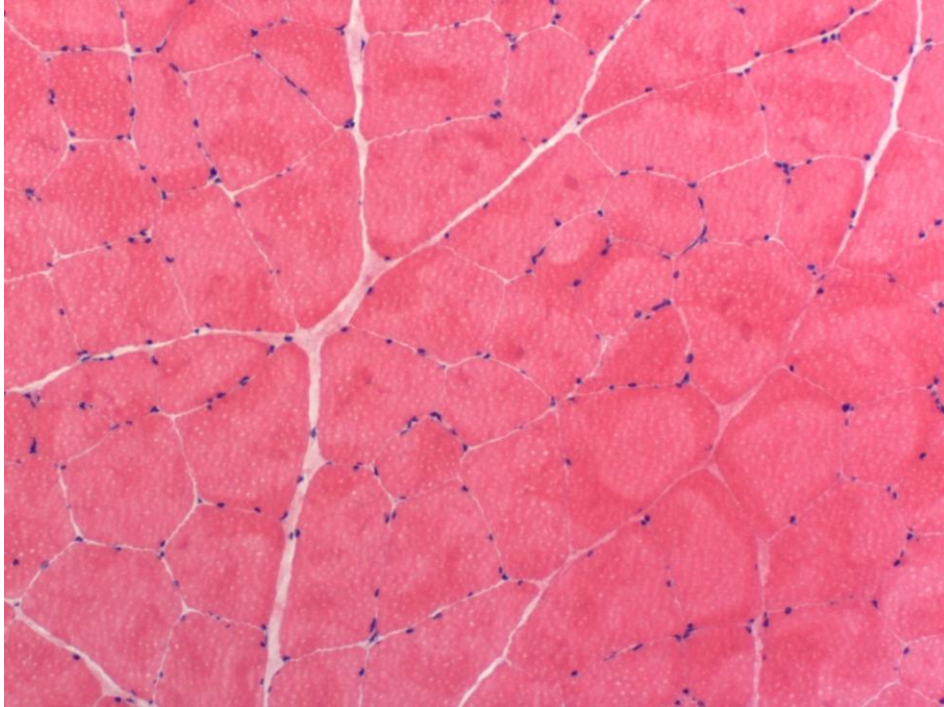


Abbildung 21: Gruppe 0, Schwein 13, HE-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Normale Muskulatur im Querschnitt. Deutlich sichtbar sind die randständigen Zellkerne, die eng beieinander liegenden Muskelfasern und der begrenzt variierende Zelldurchmesser.

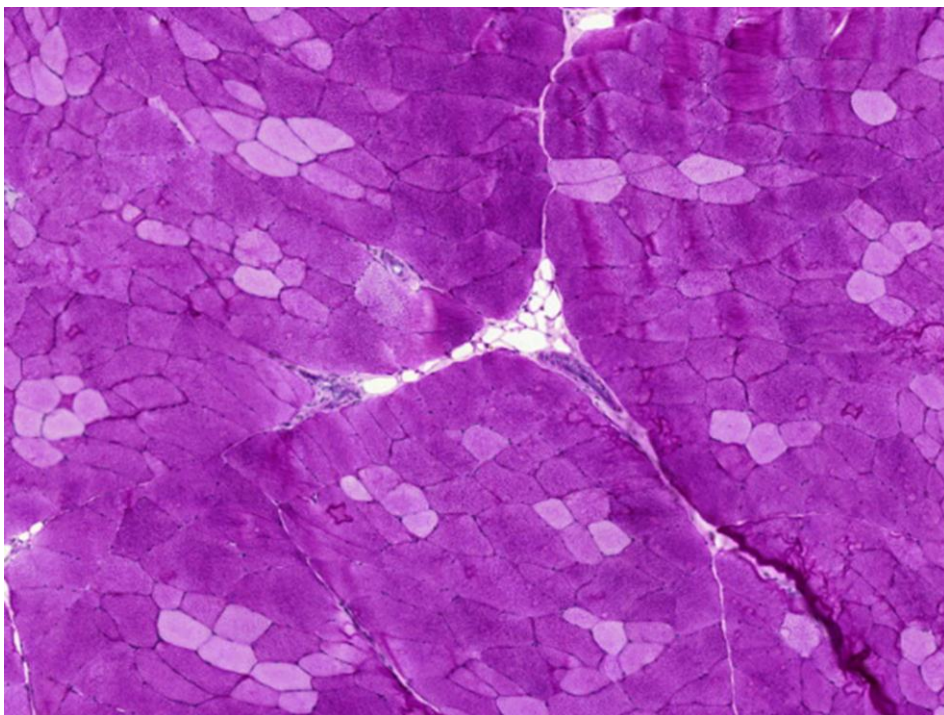


Abbildung 22: Gruppe 0, Schwein 14, PAS-Färbung, Sonde 11, 2fache Vergrößerung. Normale Muskulatur im Querschnitt. Die hellen Typ-I-Fasern heben sich durch ihren niedrigen Glykogengehalt von den dunklen glykogenreichen Typ-IIb-Fasern ab.

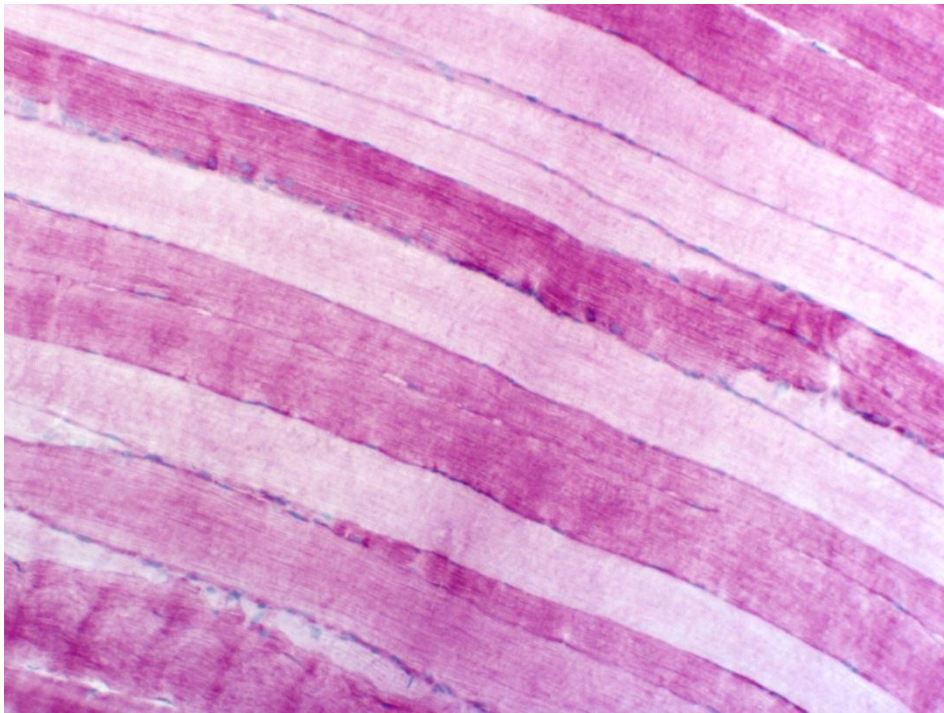


Abbildung 23: Gruppe 0, Schwein 13, PAS-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Ansicht einer normalen Muskulatur im Längsschnitt. Deutlich zeichnen sich die stark glykogenhaltigen dunklen Typ-IIb-Fasern von den hellen Typ-I-Fasern ab.

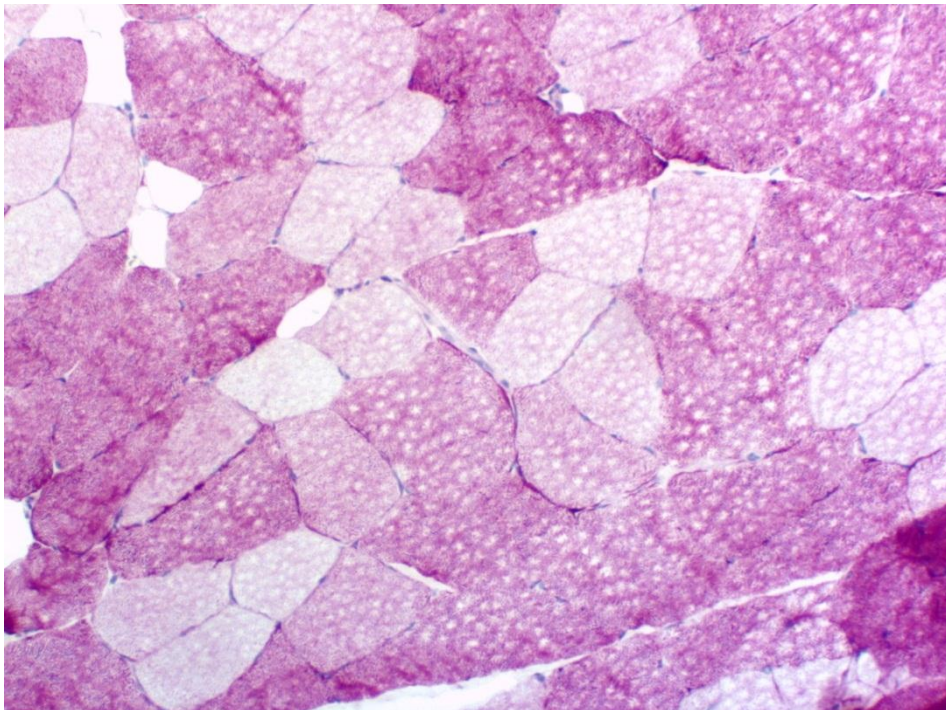


Abbildung 24: Gruppe 0, Schwein 14, PAS-Färbung, Sonde 8, 10fache Vergrößerung. Bauchmuskulatur im Querschnitt und Gefrierartefakte auf der gesamten Schnittfläche. Helle Typ-I- und etwas dunklere Typ-II-Fasern. Durchschnittlich etwas weniger Typ II-Fasern als in Sonde 2 oder 11.

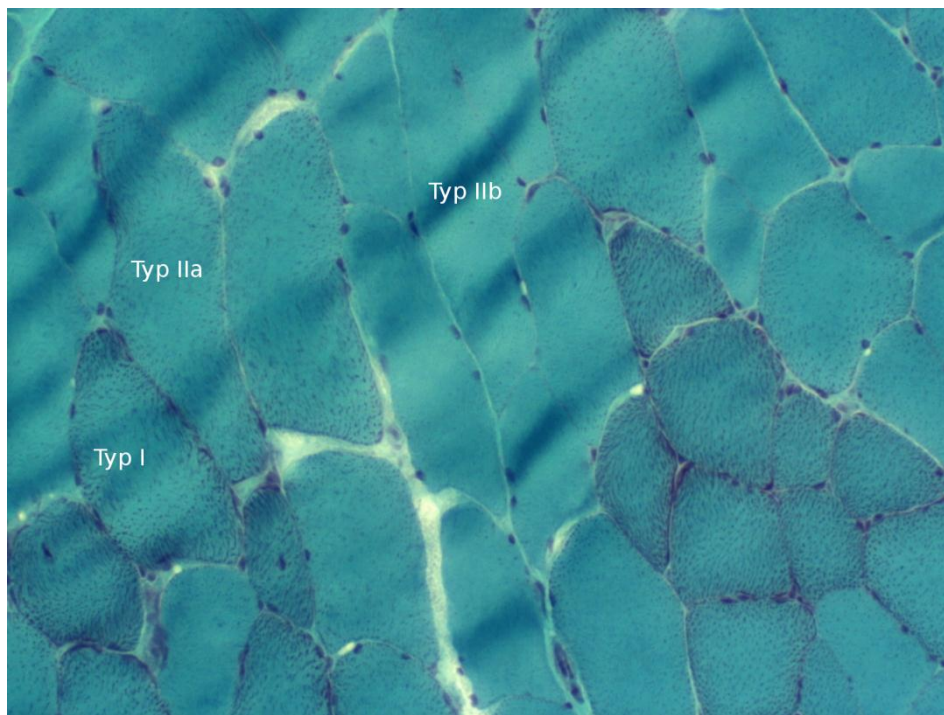


Abbildung 25: Gruppe 0, Schwein 13, Gomori-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Muskelfasern im Querschnitt. Dunkelgrün: Typ-I, mittelgrün: Typ-IIa, hellgrün: Typ-IIb.

7.2.2 Gruppe 1

Diese Gruppe wurde einer geringen thermischen Belastung (2,5-3,1 W/kg) ausgesetzt. Dabei betrug die HF-Expositionsdauer, mit Ausnahme von Schwein 26 (36,4 min) durchschnittlich 1 Stunde. Während der Sektion fielen bei Schwein 17 und 18 Verklebungen zwischen Niere und Nierenkapsel auf (**Abbildung 26**). Bei den Schweinen 19 und 20 war insbesondere die Rückenmuskulatur im Anschnitt sehr blutig. Bemerkenswert waren Fibrinfäden in der Bauchhöhle bei den Schweinen 18 und 26. Das Schwein 26 hatte außerdem leicht aufgehellte Areale in der Rückenmuskulatur.

Histologisch zeigte sich bei Schwein 18 im Bereich der Sonde 11 eine Erweiterung des Extrazellulärraumes (**Abbildung 27**) mit nur geringer Verstoffwechslung des Glykogens (**Abbildung 28**). Außerdem waren bei Sonde 11 überdurchschnittlich viele Typ-I-Fasern vorhanden (**Abbildung 29**). Dies ist ein Beispiel für den Fall, dass innerhalb einer Sonde ein thermisch veränderter Bereich neben einem gesunden Gewebe liegen kann.

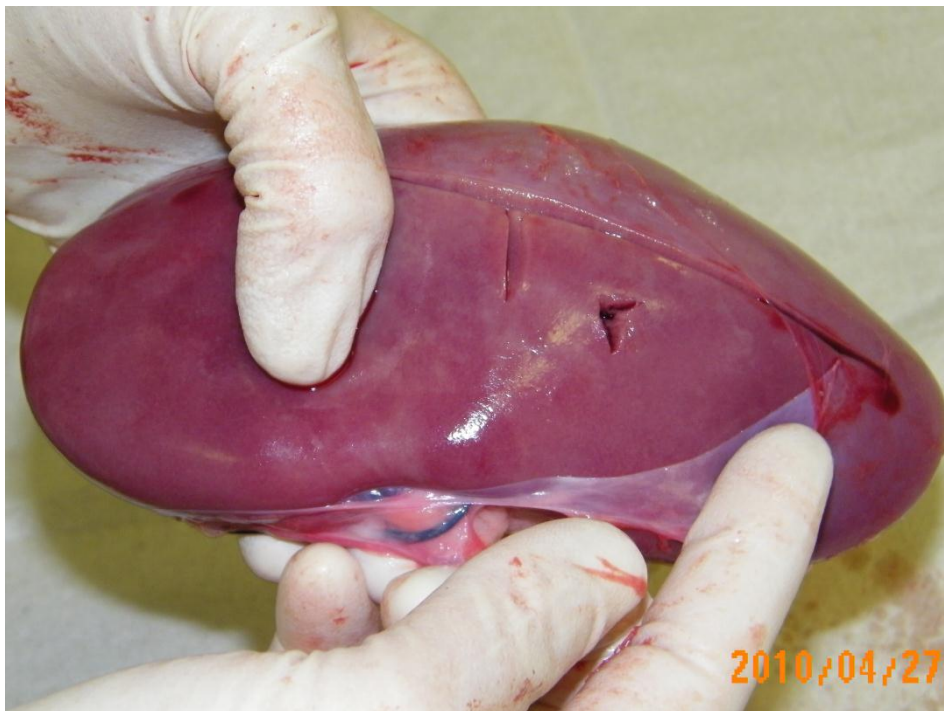


Abbildung 26: Gruppe 1, Schwein 18, Niere. Verklebtes Nierenparenchym führt bei Ablösung zu Gewebeausrissen in der Nierenrinde.

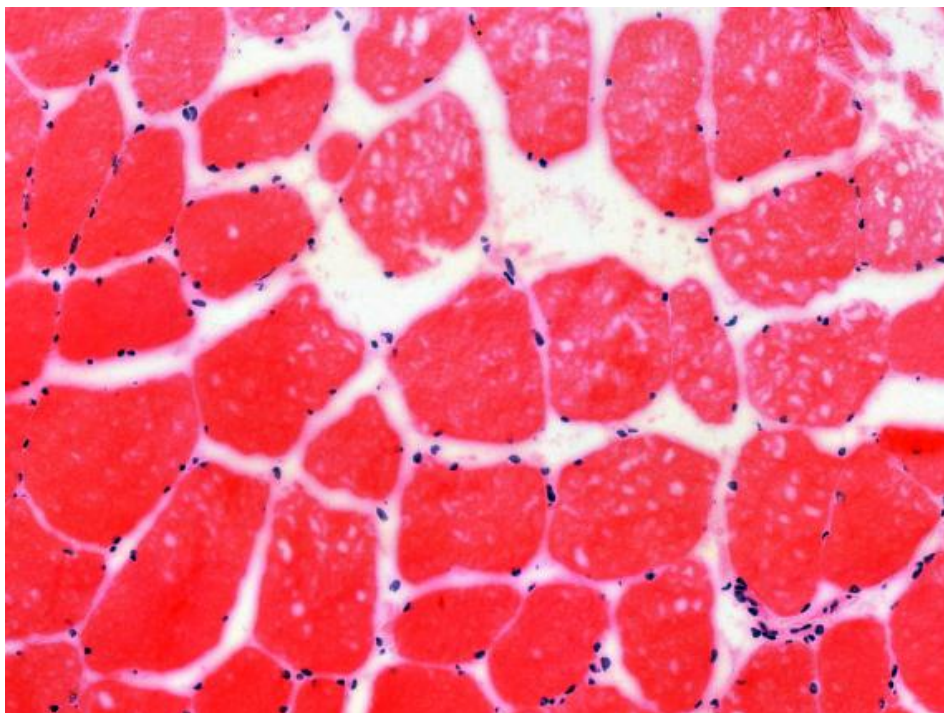


Abbildung 27: Gruppe 1, Schwein 18, HE-Färbung, Sonde 11, 20fache Vergrößerung. Deutlich erweiterter Extrazellulärraum im Querschnitt und löchrige Gefrierartefakte oben rechts im Bild.

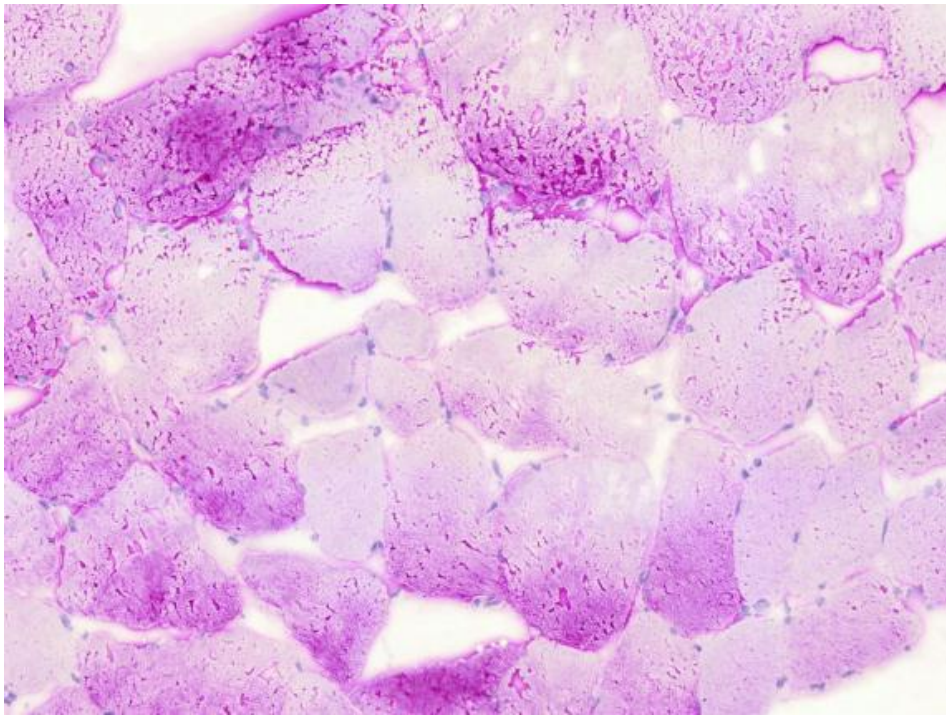


Abbildung 28: Gruppe 1, Schwein 18, PAS-Färbung, Sonde 11, 10fache Vergrößerung. Auffallend vergrößerte Extrazellulärräume im Querschnitt. Das Glykogen wurde nicht oder nur teilweise verstoffwechselt und lässt sich fokal anfärben.

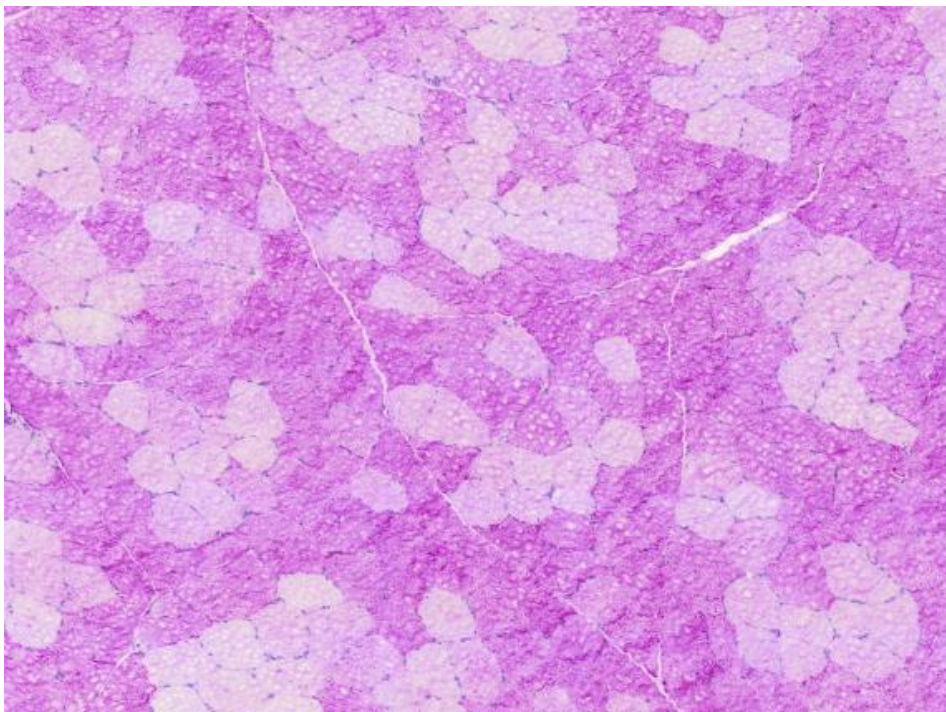


Abbildung 29: Gruppe 1, Schwein 18, Sonde 11, 5fache Vergrößerung. Im Querschnitt auffallend dominierende Typ-I-Fasern, welche sich hell darstellen, im Gegensatz zu den dunklen Typ-II-Fasern. Kein thermischer Schaden vorhanden.

7.2.3 Gruppe 2

Diese Schweine wurden einer hohen HF-Belastung von 4,2-5,2 W/kg über eine halbe Stunde ausgesetzt. Auffallend bei Schwein 21 ist die bei der Sektion stark zerkocht wirkende Rückenmuskulatur (**Abbildung 30**). Nach der Euthanasie trat blutiger Scheidenausfluss aus und bei der Sektion war eine starke Rötung des rechten Gebärmutterhornes, sowie ein vergrößerter, verdickter und mit Gefäßen injizierter rechter Eileiter erkennbar. Die Schweine 22 und 25 zeigten eine stellenweise aufgehellte Muskulatur, die jedoch keinen zerkochten Eindruck machte. Bei Schwein 21 zeigte sich im Bereich der Sonde 2 eine Erweiterung des Extrazellulärspaces in der HE-Färbung (**Abbildung 31**) und die ausbleibende PAS-Reaktion weist auf das Fehlen von Glykogen in den Muskelfasern (**Abbildung 32**), beides eindeutige Charakteristika eines thermischen Schadens. Auffallend ist der Verlust der physiologischen Zellform und die zerstreut erscheinenden Muskelfasern in der HE-Färbung. Bei der PAS-Färbung ist das Glykogen durchgehend verschwunden, jedoch weist erst die Peripherie eine Verbreiterung des Extrazellulärspaces auf.



Abbildung 30: Gruppe 2, Rückenmuskulatur Schwein 21. Die Rückenmuskulatur wirkt im Bereich des thermischen Schadens blass und stark zerkocht.

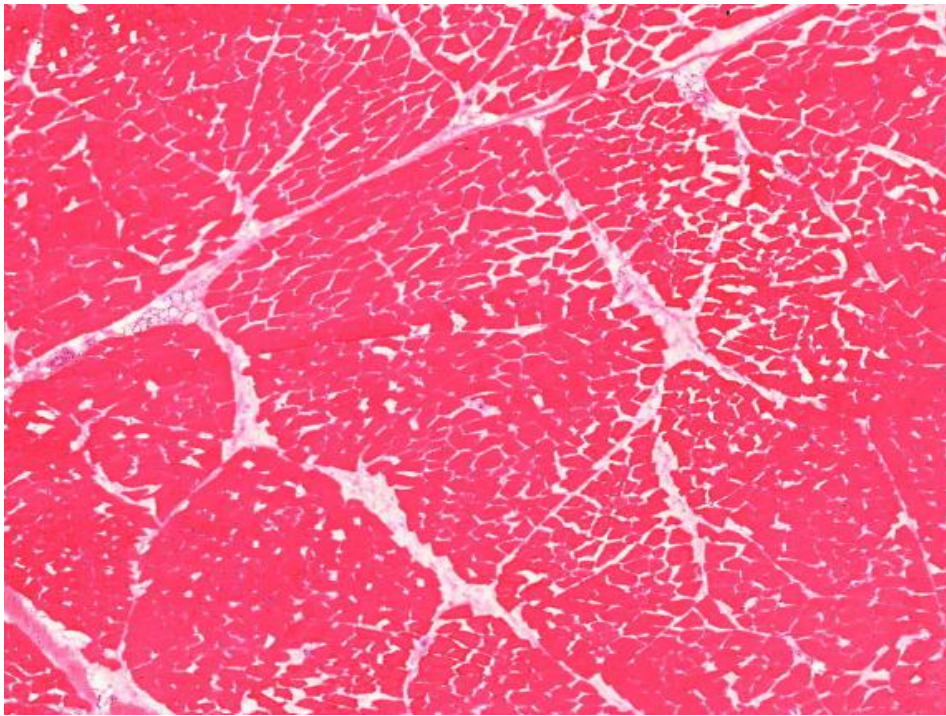


Abbildung 31: Gruppe 2, Schwein 21, HE-Färbung, Sonde 2, 2fache Vergrößerung. Erweiterung des Extrazellulärraumes im Querschnitt.

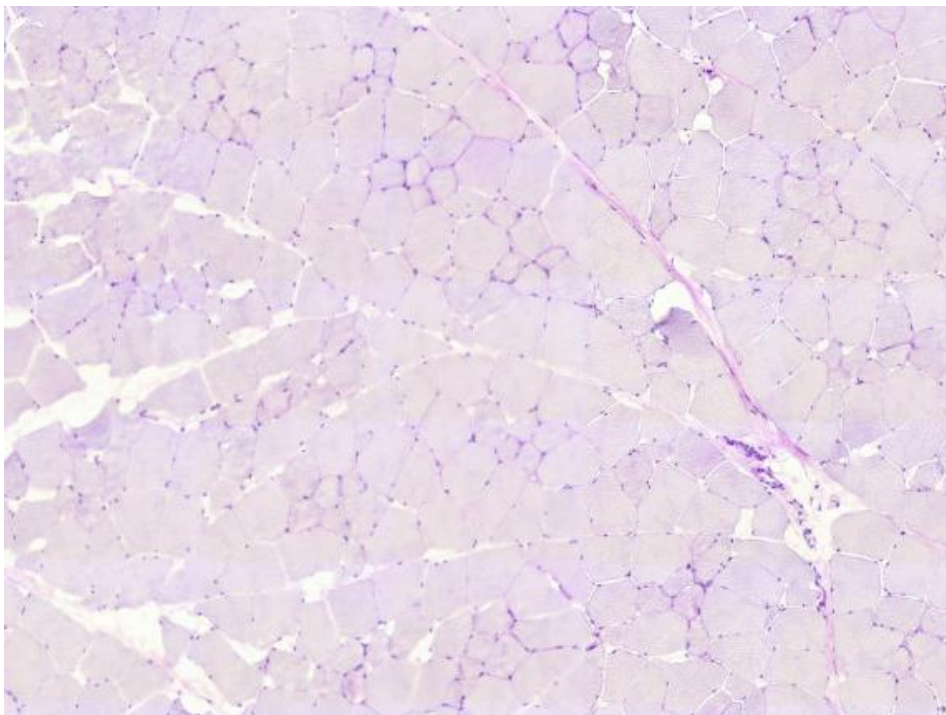


Abbildung 32: Gruppe 2, Schwein 21, PAS-Färbung, Sonde 2, 5fache Vergrößerung. Im Querschnitt, fehlende Anfärbung in der PAS-Färbung. Das Glykogen ist vollständig verstoffwechselt.

7.2.4 Gruppe 3

Diese Gruppe war durchschnittlich einer niedrigeren HF-Exposition (3,7-4,8 W/kg) als Gruppe 2 ausgesetzt, jedoch betrug die Expositionsdauer doppelt so lange. Sowohl Schwein 23 als auch Schwein 24 und 16 wiesen bei der Sektion eine stark zerkocht wirkende Rückenmuskulatur auf. Schwein 24 zeigte neben der veränderten Muskulatur Brandblasen, die sich in einer Abhebung der Schwarte und sülziger Beschaffenheit des Inhaltes der Brandblase äußerten (**Abbildung 33**).

Bei Schwein 23 und 24 sind an allen Sondenpositionen Erweiterungen des Extrazellulärspaces (**Abbildung 34 bis Abbildung 37, Abbildung 39**) und eine fehlende Anfärbung in der PAS-Reaktion aufgrund der Glykogenverstoffwechslung (**Abbildung 35 und Abbildung 36**) sichtbar. Die Erweiterung des Extrazellulärspaces ist bei Schwein 23 in der hier vorgenommenen Gomori-Färbung gut zu erkennen (**Abbildung 39**).

Das Schwein 16 ist hier nur in den Sonden 2 bis 8 thermisch geschädigt. Außerdem wurde bei diesem Schwein bei Sondenposition 11 und bei Schwein 23 in Sonde 2, Giant Fibers wie in Kapitel 4.1.5 gefunden (**Abbildung 37 und Abbildung 38**). Bemerkenswert ist, dass bei Schwein 16 die Proben der Sonde 11 in der HE-Färbung sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt geschädigtes Muskelgewebe aufweisen, wohingegen in der PAS-Färbung in beiden Schnittrichtungen intaktes Gewebe vorliegt (Ohne Abbildung. Siehe auch Kapitel 7.4.3).



Abbildung 33: Gruppe 3, Brandblase bei Schwein 24. Die Brandblase ist über der weißlich verfärbten, thermisch geschädigten Muskulatur lokalisiert.

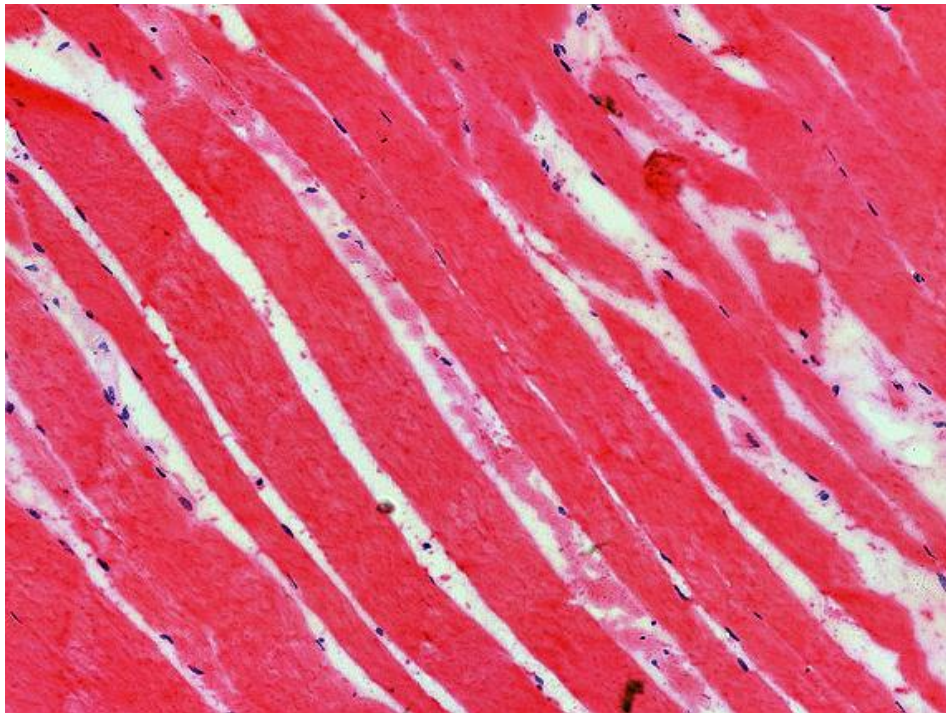


Abbildung 34: Gruppe 3, Schwein 24, HE-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Starke Verbreiterung des Extrazellulärraumes im Längsschnitt.

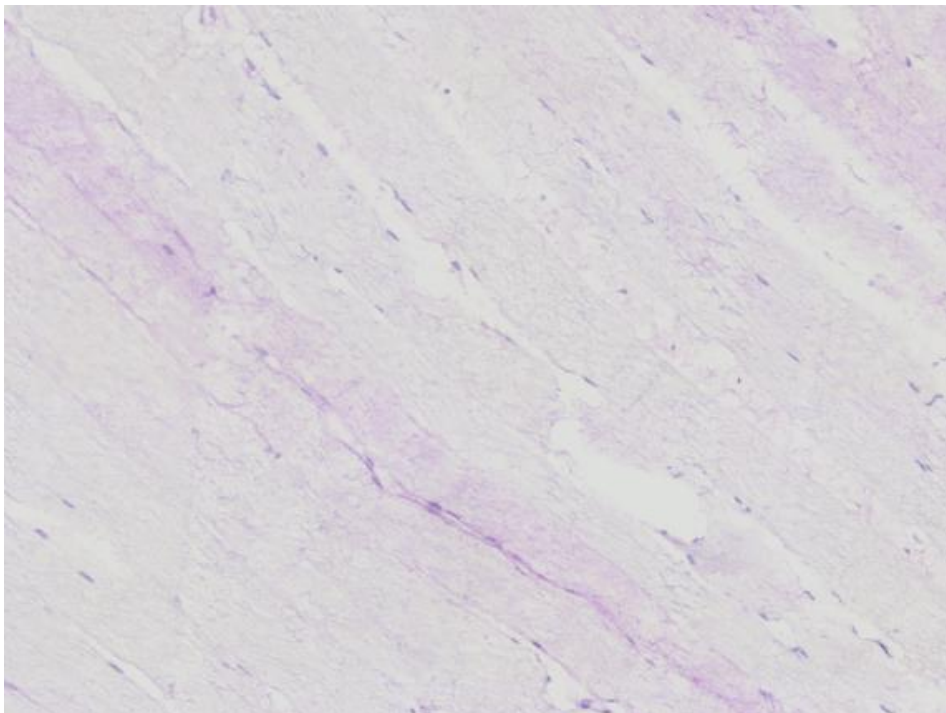


Abbildung 35: Gruppe 3, Schwein 24, PAS-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Im Längsschnitt fehlende Anfärbung in PAS durch fast vollständig verstoffwechseltes Glykogen.

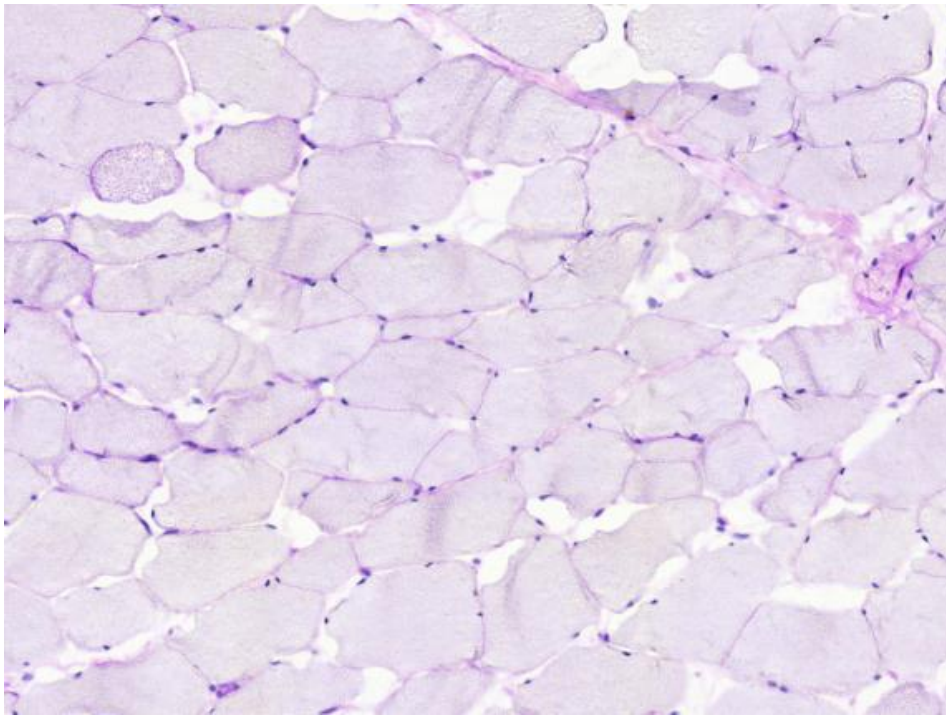


Abbildung 36: Gruppe 3, Schwein 23, PAS-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Deutlich erweiterter Extrazellulärraum im Querschnitt und fast vollständig verstoffwechseltes Glykogen.



Abbildung 37: Thermischer Schaden und Giant Fibers. Gruppe 3, Schwein 23, HE-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Deutlich erweiterter Extrazellulärraum im Querschnitt und eine Riesenfaser.

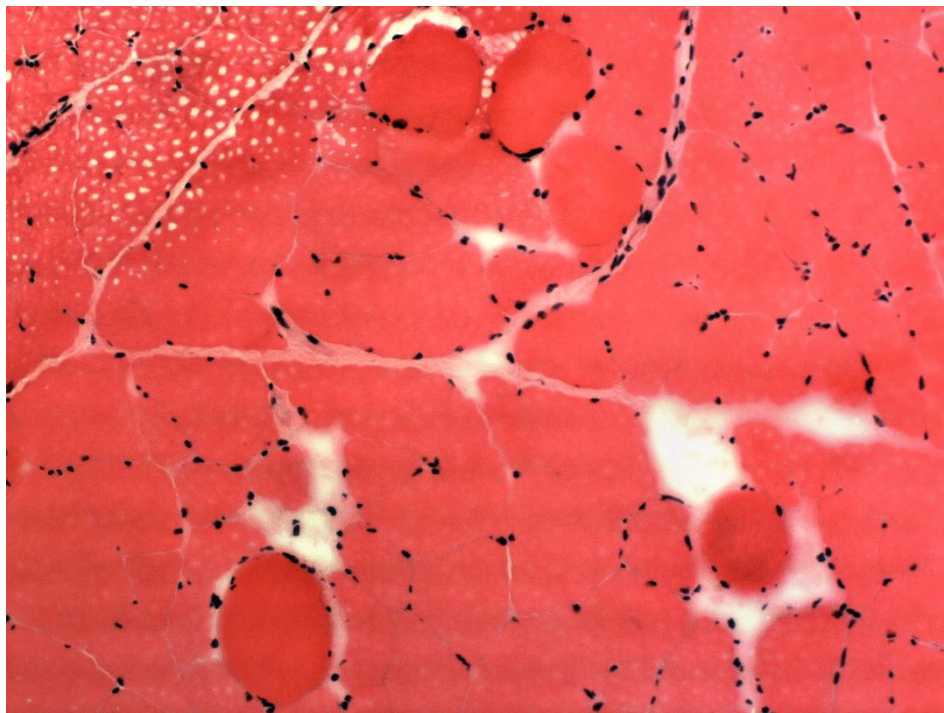


Abbildung 38: Giant Fibers. Gruppe 3, Schwein 16, HE-Färbung, Sonde 11, 10fache Vergrößerung im Querschnitt. Überproportional große Riesenfasern, in der Regel abgerundet. Oben links im Bild sind Gefrierartefakte zu erkennen.

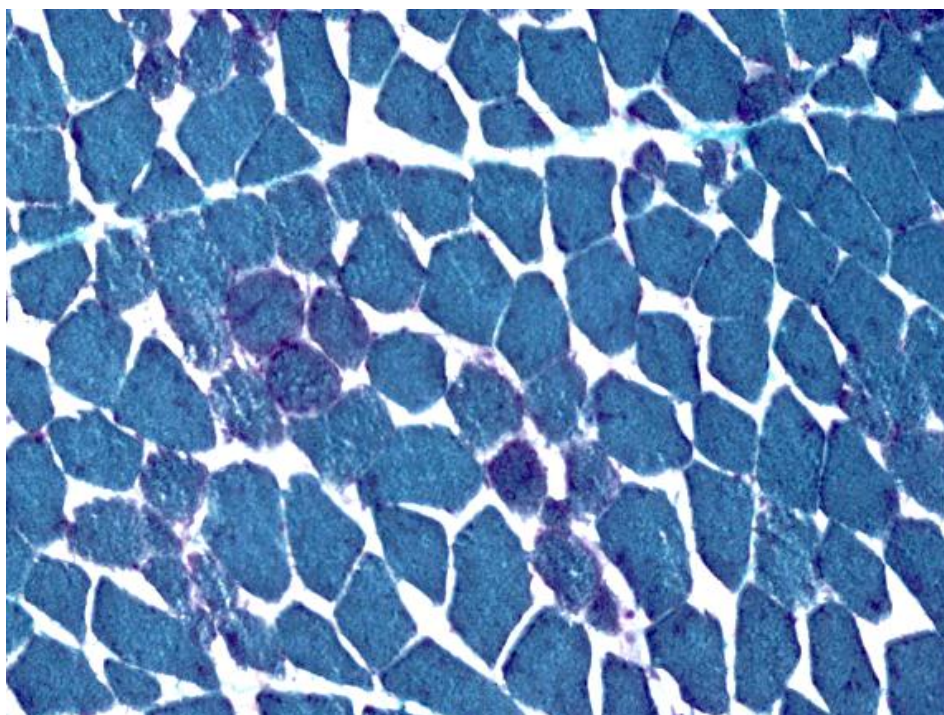


Abbildung 39: Gruppe 3, Schwein 16, modifizierte Gomori Trichrom-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Erweiterter Extrazellulärraum im Querschnitt.

7.3 Ergebnisse der Enzymhistochemie

Die Färbung der Gefrierschnitte mittels Enzymhistochemie bestätigt die Ergebnisse der HE- und PAS-Färbung. An dem hochgradig thermisch geschädigten Schwein 23 zeigt sich bei der mATPase-Reaktion ein thermischer Schaden in der Übersäuerung des Muskelgewebes, sodass die alkalische Präinkubation ihre Wirkung nicht entfalten kann (**Abbildung 43**). Dadurch erscheinen Typ-I-Muskelfasern dunkel anstatt hell und Typ-IIb-Fasern hell und nicht dunkel. Einzig die Typ-IIa-Fasern erscheinen unverändert intermediär. Jedoch bestehen auch Bereiche mit vollständig erloschener Enzymaktivität in nicht mehr differenzierbaren Typ-II-Fasern (**Abbildung 44**). Neben der enzymhistochemischen Darstellung des thermischen Schadens ist sowohl bei Schwein 23 als auch Schwein 16 eine Erweiterung des Extrazellulärraumes erkennbar. Dies zeigt sich auch in der SDH- und Cox-Färbung (**Abbildung 41** und **Abbildung 42**). Bei SDH und Cox ist die Muskelfasertypendifferenzierung erhalten. Daneben zeigt eine Myophosphorylasefärbung beim gleichen Schwein farblose Zellen mit erloschener Enzymaktivität als Folge eines thermischen Schadens (**Abbildung 40**).

Nicht geschädigte Schweine aus der Kontrollgruppe weisen aufgrund des fehlenden Hochfrequenzeinflusses keine Veränderungen in der SDH- und Cox-Färbung nach. In diesen enzymhistochemischen Reaktionen lässt sich die Verteilung der Muskelfasern besonders gut nachvollziehen (Kapitel 6.10.4, **Abbildung 17** und **Abbildung 18**).

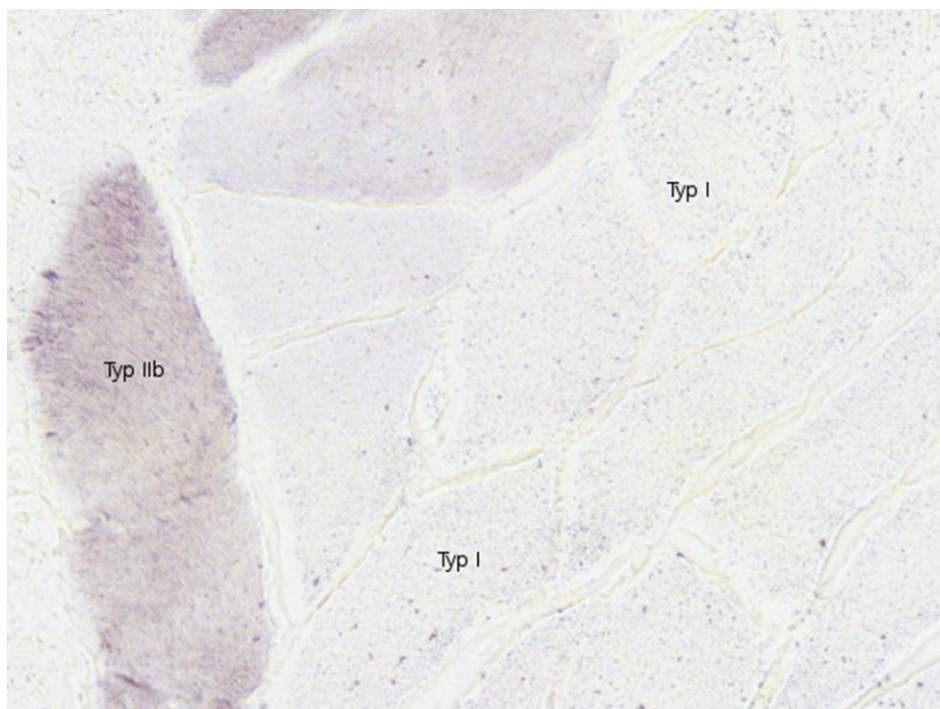


Abbildung 40: Gruppe 3, Schwein 23, Myophosphorylase, Sonde 2, 20fache Vergrößerung. Erweiterter Extrazellulärraum und in den farblosen Bereichen erloschene Enzymaktivität als Zeichen eines thermischen Schadens. Blasse Typ-I-Muskelfasern und dunkle Typ-IIb-Muskelfasern mit erhaltener Enzymaktivität.

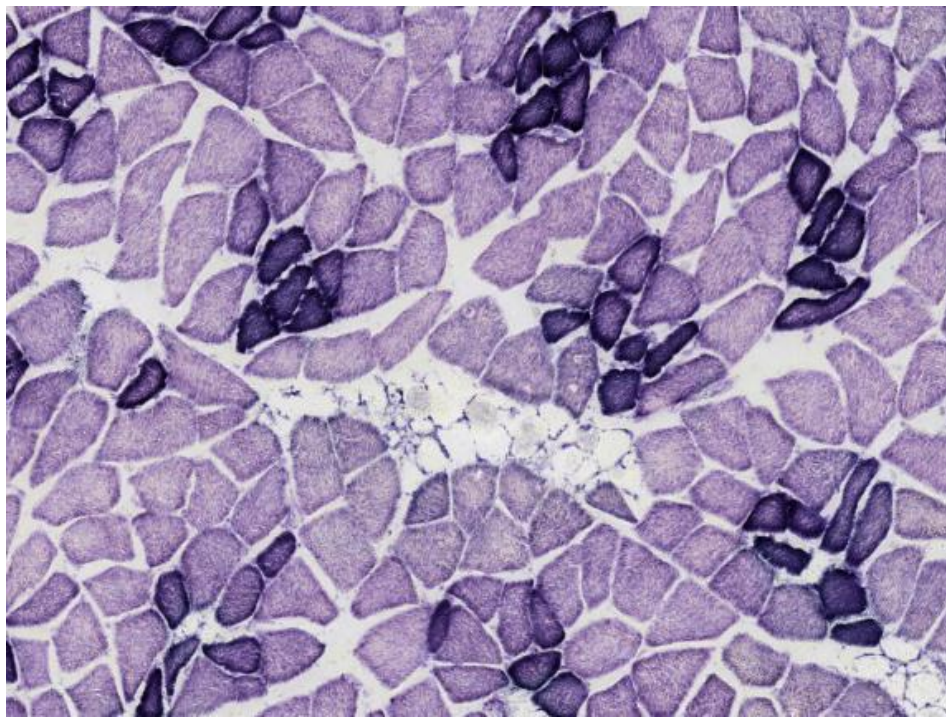


Abbildung 41: Gruppe 3, Schwein 23, SDH-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Erweiterter Extrazellulärraum im Querschnitt. Gut erhaltene Enzymaktivität in beiden Fasertypen.

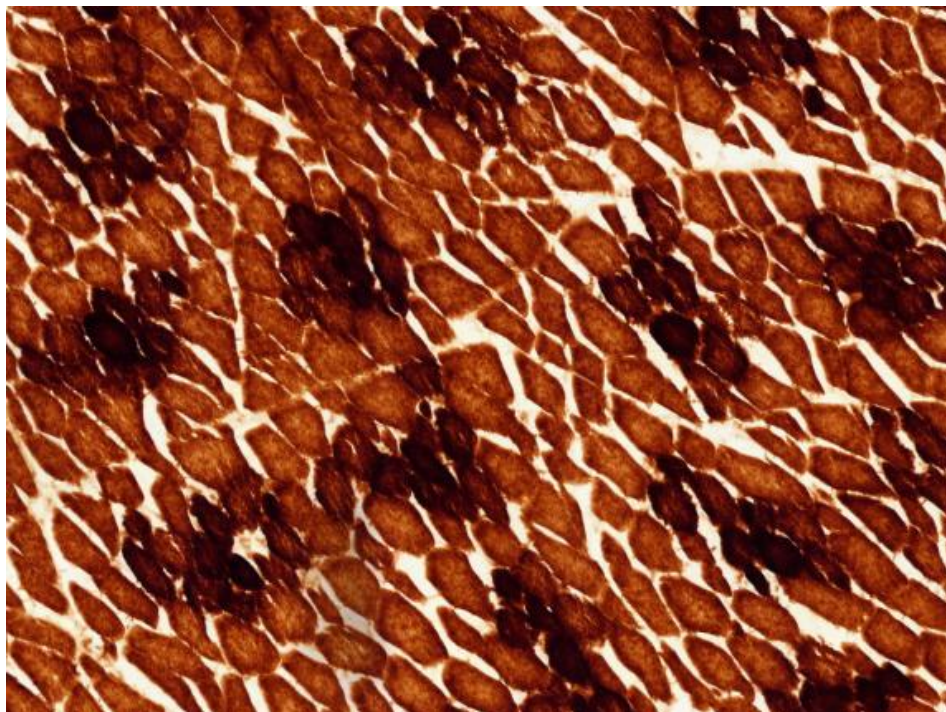


Abbildung 42: Gruppe 3, Schwein 16, Cox-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Erweiterter Extrazellulärraum im Querschnitt und erhaltene Enzymaktivität der Cytochromoxidase in beiden Muskelfasertypen.

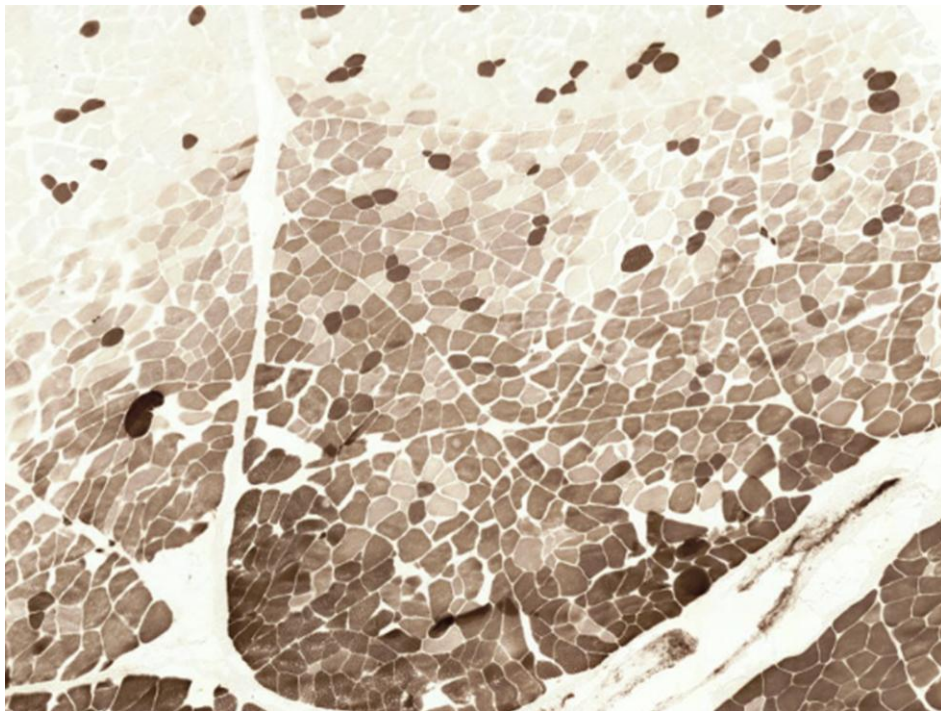


Abbildung 43: Gruppe 3, Schwein 23, mATPase-Färbung bei pH 10,2, Sonde 2, 2fache Vergrößerung. Übergangszone thermischer Schädigung oben mit Erweiterung des Extrazellulärraumes und Umkehr der mATPase-Reaktion aufgrund starker Übersäuerung des Muskelgewebes. Im geschädigten Bereich Typ-I-Muskelfasern dunkel, Enzymaktivität in den Typ-II-Fasern erloschen.

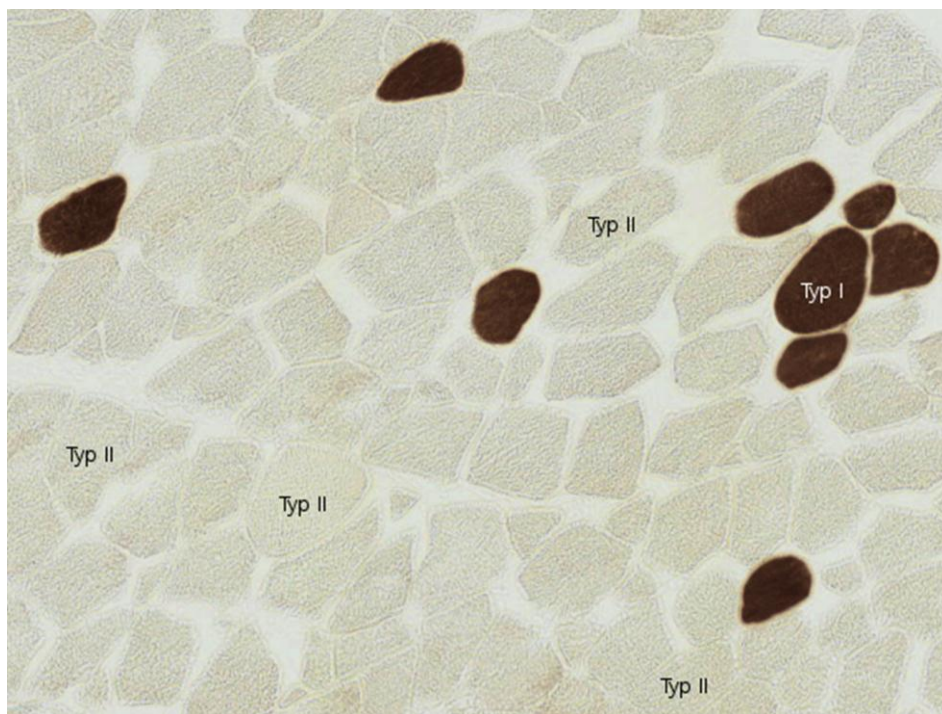


Abbildung 44: Gruppe 3, Schwein 23, mATPase-Färbung bei pH 10,2 Sonde 2, 10fache Vergrößerung. Erweiterter Extrazellulärraum und farblose Typ-II-Muskelfasern. Daneben dunkelbraune Typ-I-Fasern mit erhaltener Enzymaktivität.

7.4 Temperaturkorrelation

Bei allen in diesem Versuch vorkommenden Schweinen wurden Temperaturmessungen an den definierten Sondenpositionen 2, 8 und 11 durchgeführt. Die aus diesen Messungen entstandenen Werte wurden mit den in der Histologie ermittelten Gewebeschäden der Gefrierschnitte korreliert. Dafür wurden die histologischen Ergebnisse nach einer Null-Eins-Skala normiert, d.h. Gefrierschnitt-Proben mit vorhandenen Schäden erhielten eine Eins und Proben die physiologisch aussahen bekamen eine Null. Für die Einstufung als Schaden war hierbei ausschlaggebend, dass die Extrazellulärräume der Muskelfasern in der HE-Färbung erweitert waren und in der PAS-Färbung zusätzlich der Nachweis der Glykogenverstoffwechselung vorlag.

Die Korrelation wurde nach der Abstufung vom gesunden zum thermisch geschädigten Gewebe beurteilt. In diesem Übergang von 0 nach 1 entstand ein Schwellenwert. Dieser ist der höchste Wert ohne Gewebeschädigung. Je kleiner die Differenz zwischen 0 und 1, desto besser erfolgt die Korrelation von Gewebeschaden mit T_max, CEM 43 oder SAR. Dabei wurden für CEM 43 extrapolierte Werte zum Zeitpunkt der Sektion verwendet. Diese CEM 43-Werte wurden deshalb verwendet, weil sie eine bessere Korrelation mit der Schädigung ergaben, als die CEM 43-Werte zum Zeitpunkt der Euthanasie oder des Abschaltens der Hochfrequenzspule.

Der Schwellenwert für SAR wird pro Sonde repräsentativ für HE (Q: quer; L: längs) und PAS (Q: quer; L: längs) zusammenfassend dargestellt. Im Gegensatz zu T_max und CEM 43 besteht kein signifikanter Unterschied zwischen HE und PAS und ebenso keine Korrelation zwischen SAR und thermischer Schädigung. Dies lässt sich daran erkennen, dass der niedrigste SAR-Wert mit Schädigung und der höchste SAR-Wert ohne Schädigung gegenläufig versetzt sind.

Zu berücksichtigen ist, dass nicht bei jedem Schwein die gleiche Anzahl an Proben pro Sonde entnommen wurde, da sich die Notwendigkeit bestimmter Probenentnahmen erst im Nachhinein herausstellte. Deshalb und auch aufgrund von Überlagerungen variiert in einigen Abbildungen die Anzahl der dargestellten Proben.

7.4.1 FOTEMP-Sonde 2

Die Temperaturmessungen lassen sich nach der in einer Sonde maximal ermittelten Temperatur (T_max) und dem CEM 43-Konzept einteilen und in Bezug zu den histologischen Ergebnissen der Gefrierschnitte setzen. Dabei zeigt sich, dass von allen Temperatursonden bei der FOTEMP-Sonde 2 die beste Korrelation von Gewebeschaden mit T_max sowie CEM 43 besteht (**Abbildung 46**). Die Anzahl der Proben pro Färbung und Schnittrichtung variiert, aber der Schwellenwert aller Auswertungen der Maximaltemperatur liegt bei 45,5 °C. Im Bereich von 45,5-45,9 °C erfolgt der Übergang vom gesunden zum geschädigten Gewebe im *M. longissimus*. Beim CEM 43-Konzept

(Abbildung 47) ist die Spanne zwischen dem höchsten Wert ohne Schädigung (76,7) sowie dem niedrigsten Wert mit Gewebeschädigung (214,4 min) größer als bei T_max. Es handelt sich hierbei um den Zeitpunkt der Sektion, an dem nach 76,7 min bei 43 °C ein Schaden im Bereich der Sonde zwei entsteht. Für SAR ist bei Sonde 2 keine Korrelation erkennbar, da der höchste Wert ohne Schaden 5,2 SAR und der niedrigste Wert mit Schaden 3,7 SAR beträgt (Abbildung 45).

7.4.1.1 SAR-Sonde 2

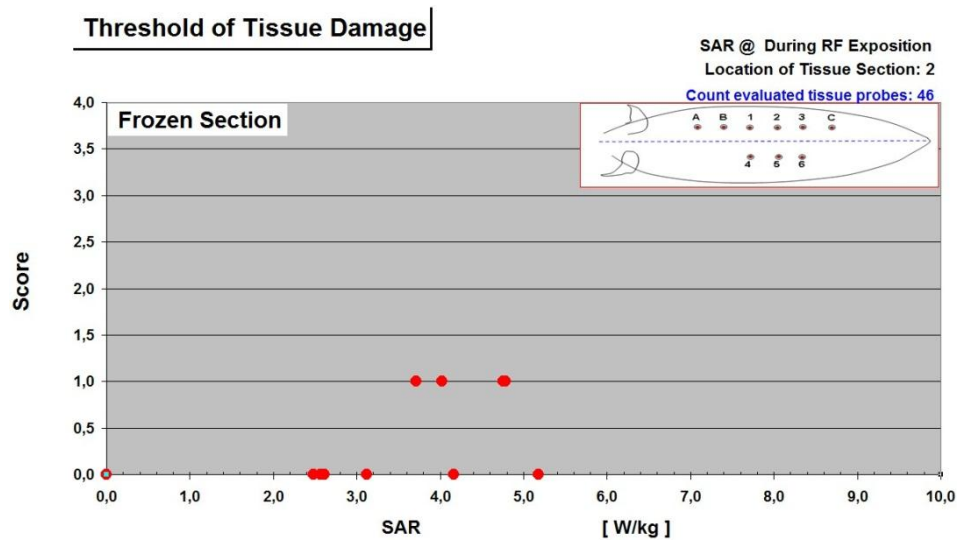


Abbildung 45: SAR, Sonde 2 repräsentativ für alle Proben. Der höchste Wert ohne Schaden beträgt 5,2 SAR und der niedrigste Wert mit Schaden 3,7 SAR. Es besteht keine Korrelation zwischen SAR und thermischer Schädigung.

7.4.1.2 T_{max} Sonde 2

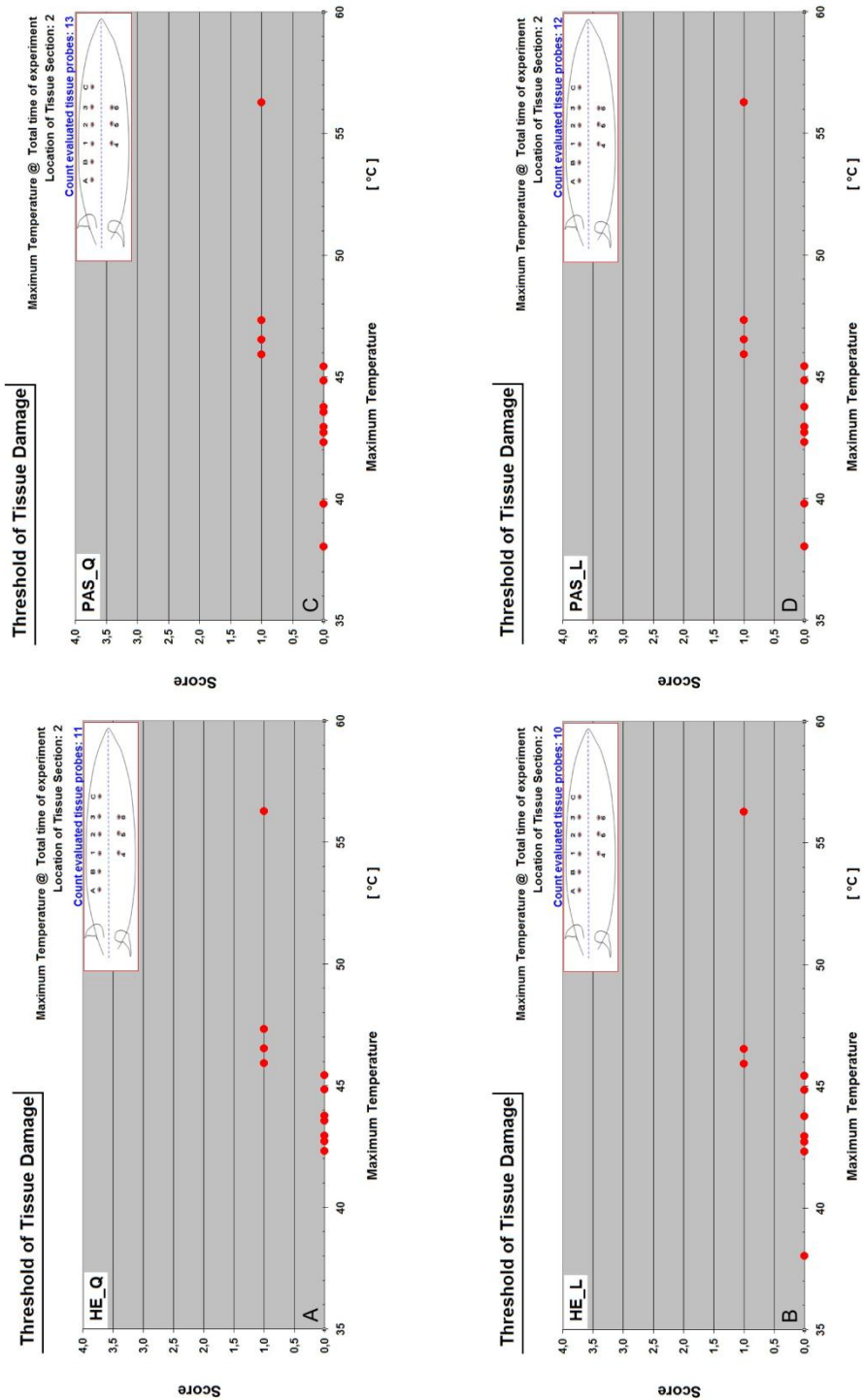


Abbildung 46: T_{max}, Sonde 2. Klarer Übergang vom gesunden zum thermisch geschädigten Gewebe bei der Maximaltemperatur. Der Schwellenwert ist bei allen Gefrierschnittanordnungen (A-D) gleich und beträgt 45,5 °C. Der niedrigste Wert mit Schaden beträgt 45,9 °C.

7.4.1.3 CEM 43 Sonde 2

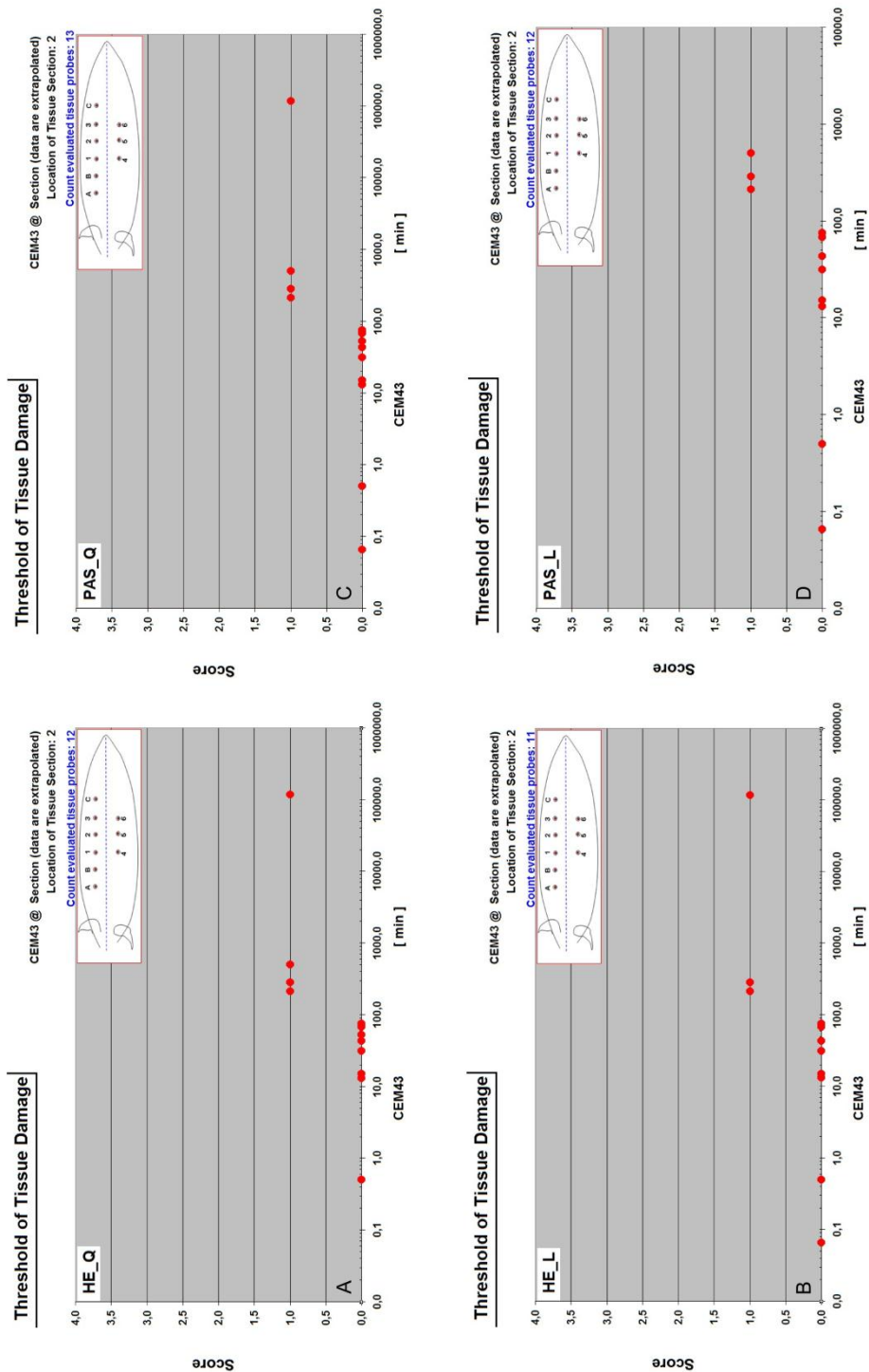


Abbildung 47: CEM 43, Sonde 2. Einheitliche Abgrenzung vom gesunden zum thermisch geschädigten Gewebe bei CEM 43 (A-D) im Bereich von 76,7 - 214,4 min.

7.4.2 FOTEMP-Sonde 8

Der Schwellenwert der Sonde acht liegt niedriger als bei der Sonde zwei. Bei den Proben PAS-Querschnitt besteht eine Ausnahme hinsichtlich des Schwellenwertes. Dort beträgt der höchste Wert der Maximaltemperatur ohne Schädigung 46,6 °C und der niedrigste Wert mit Schädigung 46,4 °C (**Abbildung 49 C**). Für CEM 43 gilt als höchster Wert ohne Schädigung 297,1 CEM 43 und als niedrigster Wert mit Schädigung 239,9 CEM 43 (**Abbildung 50 C**). Bis auf diese Ausnahmen besteht eine gute Korrelation von Schädigung in der Bauchwandmuskulatur und T_max sowie CEM 43. So beträgt bei T_max die Spanne vom gesunden zum geschädigten Gewebe 44,4-46,4 °C bzw. 67,3-239,9 CEM 43. Tendenziell positionieren sich die Schwellenwerte von Sonde 8 und 2 in einem ähnlichen Bereich, sodass obwohl beide Sonden an anatomisch verschiedenen Stellen platziert sind, es einer ähnlichen Zeitdauer und Temperatur bedarf, um einen vergleichbaren Gewebeschaden hervorzurufen. Bei der SAR beträgt der Schwellenwert 5,2 SAR und der niedrigste Wert mit Gewebeschädigung liegt mit 3,7 SAR deutlich tiefer (**Abbildung 48**).

7.4.2.1 SAR Sonde 8

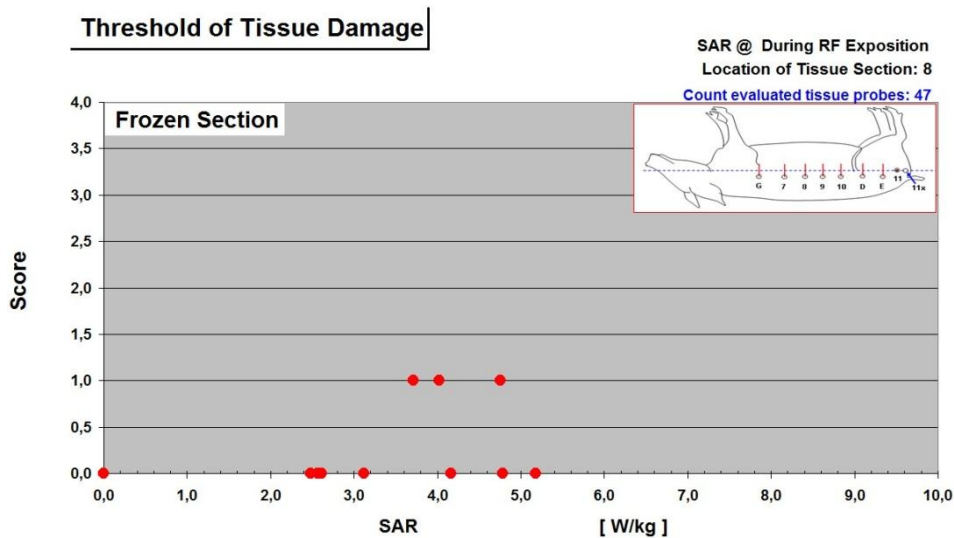


Abbildung 48: SAR, Sonde 8 repräsentativ für alle Proben. Der Schwellenwert beträgt 5,2 SAR. Der niedrigste Wert mit Schädigung liegt mit 3,7 SAR deutlich unter dem Schwellenwert. Es besteht keine Korrelation zwischen SAR und thermischer Schädigung.

7.4.2.2 T_max Sonde 8

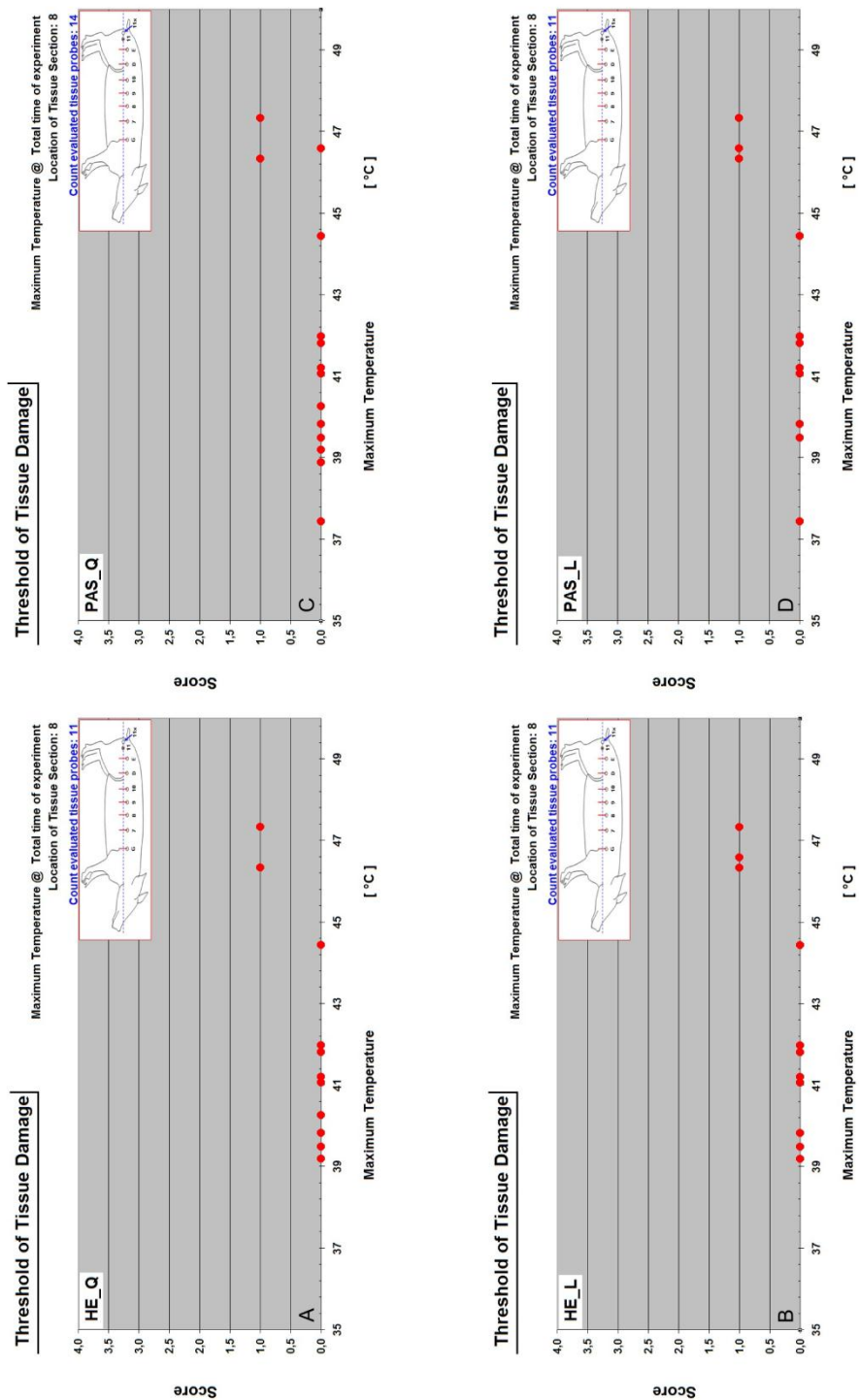


Abbildung 49: T_max Sonde 8. **A, B** und **D**: Der Schwellenwerte liegt bei 44,4 °C und der niedrigste Wert mit Schädigung beträgt 46,4 °C. **C**: Der höchste Wert ohne Schädigung beträgt 46,6 °C und der niedrigste Wert mit Schädigung 46,4 °C.

7.4.2.3 CEM 43 Sonde 8

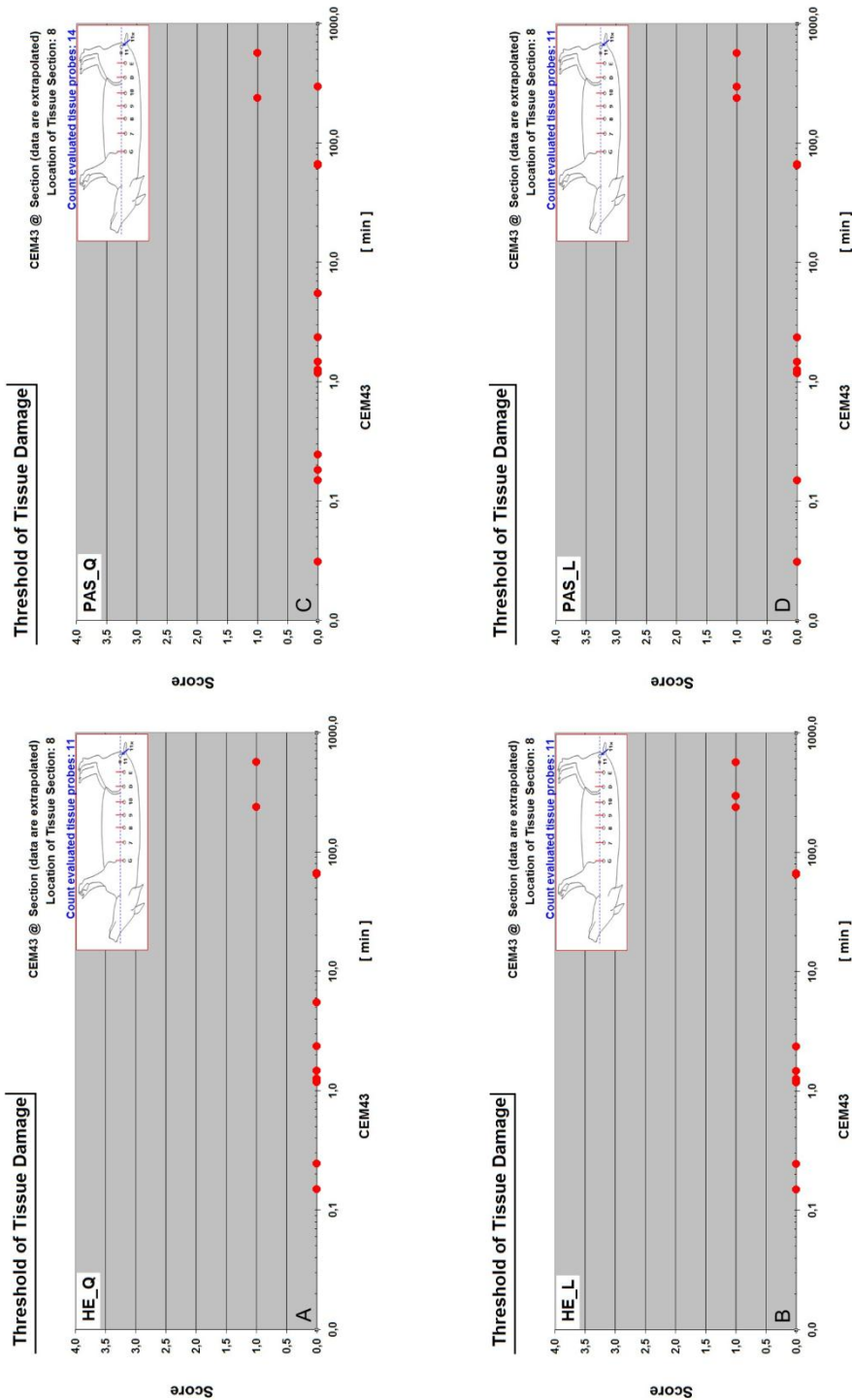


Abbildung 50: CEM 43 Sonde 8. A, B und D: Der Schwellenwerte beträgt 67,3 CEM 43 und der niedrigste Wert mit Schädigung liegt bei 239,9 CEM 43. C: Der höchste Wert ohne Schädigung beträgt 297,1 CEM 43 und der niedrigste Wert mit Schädigung 239,9 CEM 43.

7.4.3 FOTEMP-Sonde 11

Bei Sonde elf korreliert von allen Sonden CEM 43 am besten mit den Gewebeschäden, doch besteht bei den Querschnitten von HE und PAS kein gleichmäßiger Übergang vom gesunden zum thermisch geschädigten Gewebe. Dabei fällt zusätzlich das Schwein 16 aus der Reihe, weil die Sonde elf nur im HE-Schnitt geschädigt ist. Deshalb ist in der HE-Färbung bei T_max auf Höhe von 44 °C und bei 87,8 CEM 43 ein Schaden sichtbar, während das Gewebe an der gleichen Stelle in der PAS-Färbung intakt erscheint.

Für T_max (**Abbildung 52** A-D) gelten für den Übergang vom gesunden zum geschädigten Gewebe bei HE-Querschnitt 40,7-40,6 °C, bei PAS-Querschnitt 44-40,6 °C, bei HE-Längsschnitt 40,3-41,3 °C und bei PAS-Längsschnitt 44-41,3 °C.

Beim CEM 43-Konzept liegt der Schwellenwert im Querschnitt (**Abbildung 53** A und C) bei 2,6 CEM 43 in der HE-Färbung und bei 87,8 CEM 43 in der PAS-Färbung. Beim Längsschnitt beträgt der Schwellenwert 1,9 CEM 43 in der HE- und 87,8 CEM 43 in der PAS-Färbung. Der niedrigste Wert mit Gewebeschädigung beträgt im Querschnitt 2,1 CEM und im Längsschnitt 3,8 CEM (**Abbildung 53** B und D).

Die SAR bei Sonde 11 sticht durch die größte Diskrepanz zwischen dem höchsten SAR-Wert ohne Schaden (5,2 SAR) und niedrigsten SAR-Wert mit Schaden (2,5 SAR) hervor (**Abbildung 51**).

7.4.3.1 SAR Sonde 11

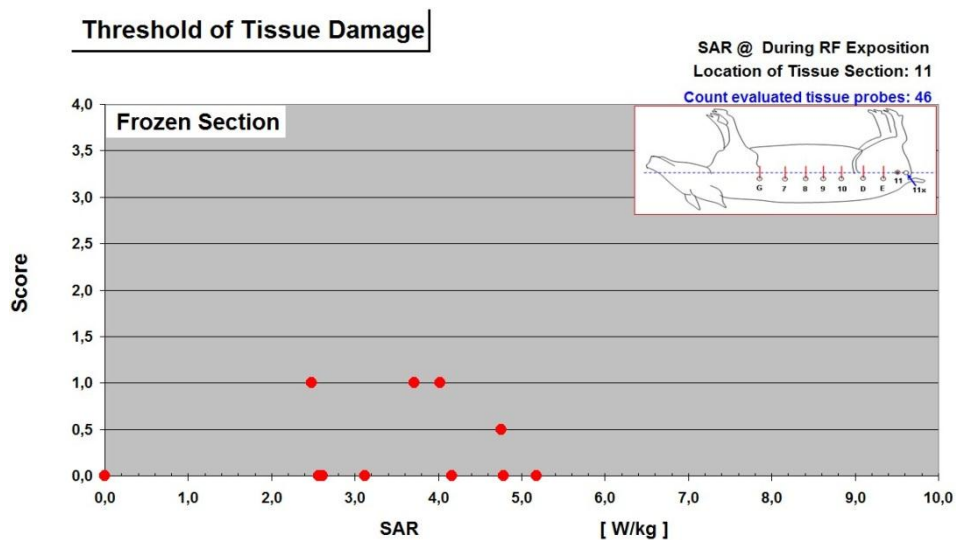


Abbildung 51: SAR, Sonde 11 repräsentativ für alle Proben. Der Schwellenwert beträgt 5,2 SAR. Der niedrigste Wert mit Schädigung liegt mit 2,5 SAR deutlich unter dem Schwellenwert. Es besteht keine Korrelation zwischen SAR und thermischer Schädigung. Der als 0,5 bewertete Punkt mit einer SAR von 4,8 ist von Schwein 16 entstanden als Mittelwert von geschädigt (1) und ungeschädigt (0).

7.4.3.2 T_max Sonde 11

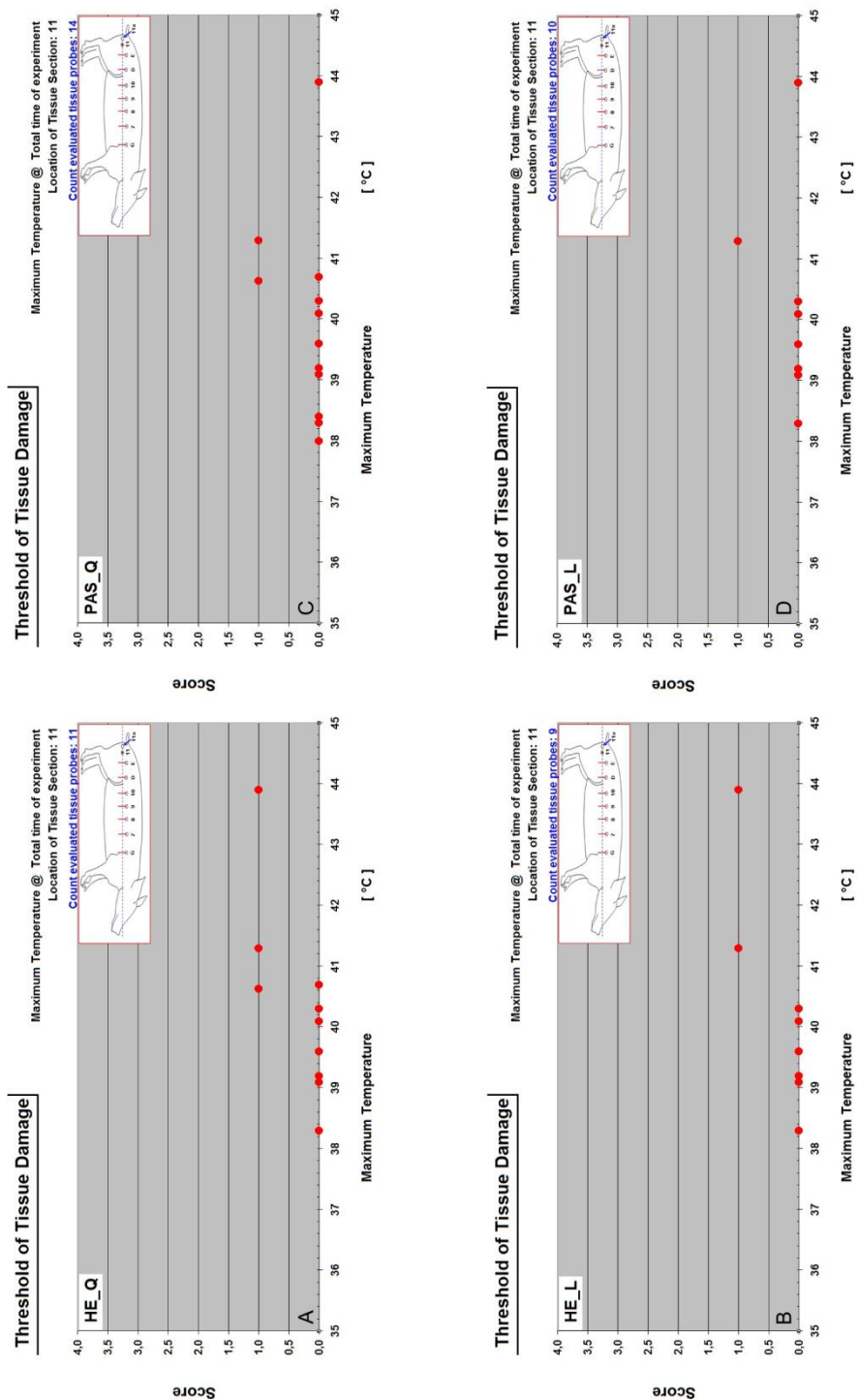


Abbildung 52: T_max, Sonde 11 **A:** Höchster Wert ohne Schädigung: 40,7 °C und niedrigster Wert mit Schädigung: 40,6 °C. **C:** Höchster Wert ohne Schädigung: 44 °C und niedrigster Wert mit Schädigung: 40,6 °C. **B:** Schwellenwert: 40,3 °C und niedrigster Wert mit Schädigung 41,3 °C. **D:** Höchster Wert ohne Schädigung: 40,3 °C und niedrigster Wert mit Schädigung: 44 °C.

7.4.3.3 CEM 43 Sonde 11

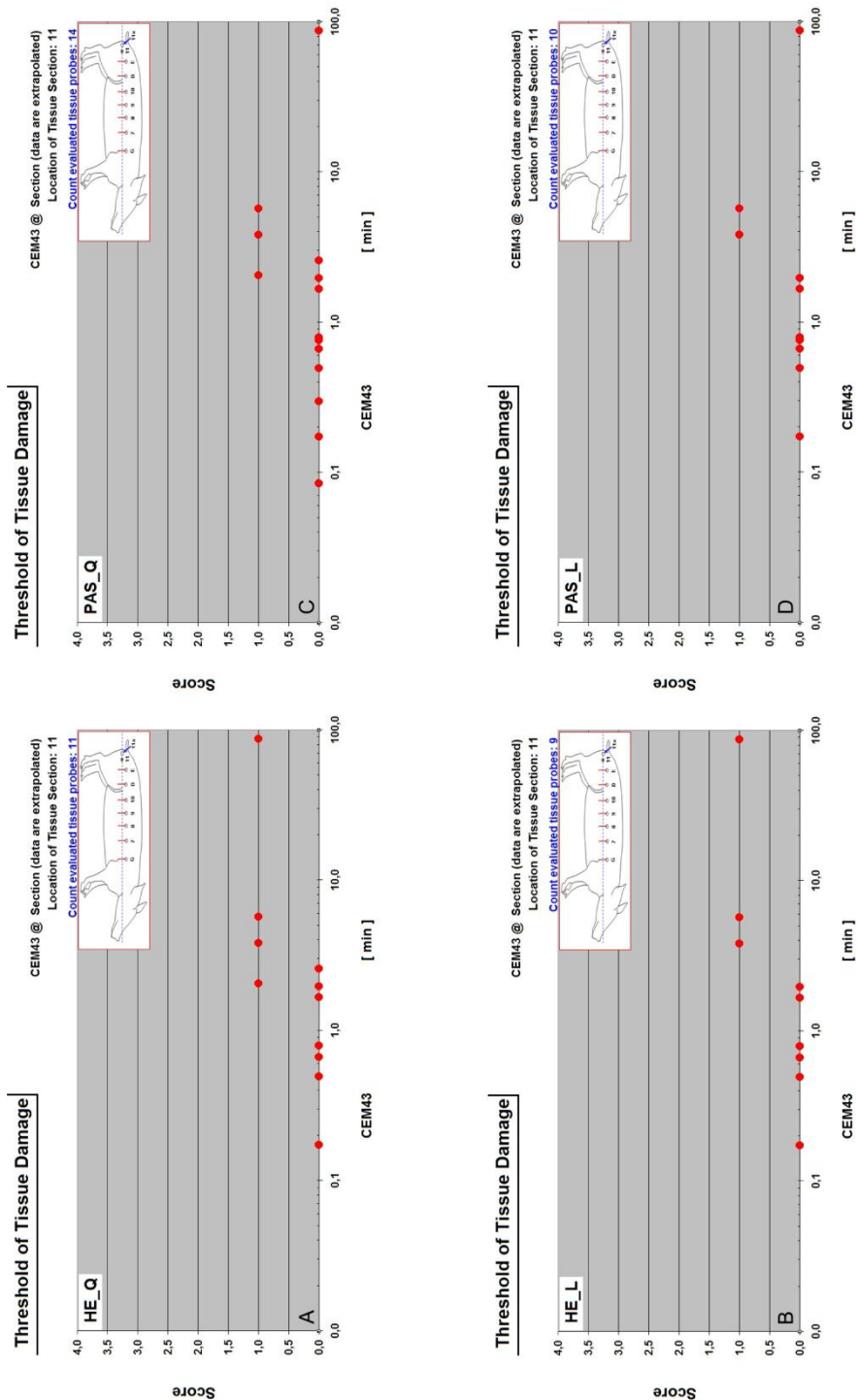


Abbildung 53: CEM 43, Sonde 11. **A:** Höchster Wert ohne Schädigung: 2,6 CEM 43 und niedrigster Wert mit Schädigung: 2,1 CEM 43. **C:** Höchster Wert ohne Schädigung: 87,8 CEM 43 und niedrigster Wert mit Schädigung: 2,1 °CEM 43. **B:** Schwellenwert: 1,9 °CEM 43 und niedrigster Wert mit Schädigung 3,8 °CEM 43. **D:** Höchster Wert ohne Schädigung: 87,8 CEM 43 und niedrigster Wert mit Schädigung: 3,8 °CEM 43.

8 Diskussion

In der Magnetresonanztomographie ermöglicht die Verwendung energiereicher Hochfrequenzfelder eine bessere Bildgebung, deren Erzeugung mit einer Erhöhung der Feldstärke einhergeht. Dafür steigt das Risiko einer Hotspot-Entstehung. Bisher existiert jedoch kein mathematisches Modell zur Vorhersage dieser Hotspots. Zudem besteht auch keine geeignete Messgröße zur Festlegung eines Grenzwertes für thermische Gewebeschäden als mögliche Folge eines Hotspots.

Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb, einen Schwellenwert anhand der Messgrößen CEM 43, Maximaltemperatur und SAR für Hochfrequenzfeld-induzierte thermische Gewebeschäden zu bestimmen. Die Untersuchungen sollten die am besten geeignete Messgröße für die Vorhersage von hochfrequenzinduzierten Muskelschädigungen ermitteln. Als weiteres Ziel sollte die Glykogenverstoffwechslung infolge des Hochfrequenzeinflusses untersucht und die Eignung des Hausschweines als Modell für den Menschen in derartigen Versuchen überprüft werden.

8.1 Eignung des Birdcage Resonators für Untersuchungen im Schweinemodell

Der in diesem Versuch eingesetzte Birdcage Resonator erwies sich als ein geeignetes Modell für ein 3 Tesla MRT mit einer ~ 123 MHz starken HF-Spule, um den Hochfrequenzeinfluss darzustellen. So betrug die Abweichung der im 3 D-Simulationsprogramm Microwave Studio® (Brinker 2010) berechneten Temperaturen im Bereich der prognostizierten *Hotspots* von den tatsächlich aufgetretenen Temperaturen bei den toten Schweinen nur 1-7 %. Für den *In vivo*-Versuch war keine Berechnung zur Vorhersage der Temperaturen in den vermuteten *Hotspot*-Regionen möglich, da zurzeit kein mathematisches Modell mit Berücksichtigung temperaturbeeinflussender Variablen wie z.B. der Blutperfusion existiert (Nadobny et al. 2007). Dennoch ermöglichten die Vorversuche, wahrscheinliche *Hotspots* enger einzugrenzen. Bezogen auf das Verhältnis von aufgetretenen thermischen Schäden zu nichtaufgetretenen Schäden an den Temperatursonden 2, 8 und 11 bei thermisch geschädigten Schweinen, betrug die Übereinstimmung insgesamt 66,4 %. Weiterhin zeigten zwei von vier exponierten Schweinen oberhalb des zulässigen IEC-Richtwertes von 4 W/kg SAR thermische Schädigungen, was einer Übereinstimmung von 49,5 %

zwischen Vermutung und Realität entsprach. Diese recht gute Übereinstimmung von thermischen Schäden und *Hotspots* zeigt, dass die Hotspot-Validierungen eine nützliche Orientierung für das Entstehen von thermischen Schäden im lebenden Organismus sind. Insgesamt bestätigte sich die experimentelle Eignung des Birdcage Resonators für den vorliegenden Versuch.

Das Fehlen des statischen Magnetfeldes im Birdcage Resonator ermöglichte den Einsatz von nicht MRT-konformen Gerätschaften wie beispielsweise Temperaturmesssonden oder EKG-Kabel. So konnte ohne weiteren Aufwand eine Überwachung des Schweines auf seine Vitalparameter und die Temperaturmessung mithilfe der FOTEMP-Sonden durch das Faraday'sche Gitter erfolgen. Weiterhin konnte während der Hochfrequenzbelastung der intramuskuläre Temperaturverlauf mittels IR-Kamera genau verfolgt werden, sodass ein Vergleich von tiefer und oberflächlich erfasster Temperatur möglich war. Demnach verdeutlicht ein Vergleich von oberflächlicher IR-Aufnahme (**Abbildung 9**, Kapitel 6.3.1) und intramuskulär gemessener Temperatur bei Schwein 15 und Schwein 16 an der Sonde 2 die Fähigkeit des Birdcage Resonators, intramuskuläre HF-Erwärmungen zu erzeugen. Nach HF-Exposition bei Schwein 16 bzw. Liegezeit bei Schwein 15 unterscheidet sich die oberflächliche Temperatur bei beiden Schweinen um 5,7 °C, bei der intramuskulären Temperatur jedoch um 7,85 °C.

Aufgrund der zum Teil sehr guten Übereinstimmung von vermuteten Hotspots und tatsächlich aufgetretenen thermischen Schädigungen ergibt sich eine geeignete Orientierungsmöglichkeit zur Validierung künftiger *Hotspots*. Für eine genaue Vorhersage aller *Hotspots* ist jedoch eine weitere Entwicklung von mathematischen Modellen notwendig. Dann wäre bei einer genaueren Vorhersage eine Reduzierung der Versuchstierzahl denkbar.

8.2 Sektion und Histologie

Für die histologische Untersuchung begründete sich die Wahl der Gefriertechnik durch die Gewährleistung einer optimalen Konservierung der Gewebearchitektur und den Nachweis von Enzymaktivität (Cumming 1994). Zudem eignen sich Gefrierschnitte am besten für die Darstellung von muskulären Veränderungen und ermöglichen im Gegensatz zu Paraffinschnitten eine Differenzierung der Muskelfasern (Cumming 1994).

Alle 14 Schweine dieses Versuches wurden seziert und makroskopisch sowie histologisch untersucht. Von den Berechnungen ausgehend, wäre zu erwarten, dass mit zunehmender SAR_{WB} und längerer Expositionszeit mehr thermische Schäden auftreten. So trat bei der nicht exponierten Kontrollgruppe 0 erwartungsgemäß kein thermischer Schaden auf.

Von den exponierten Schweinen entsprach die Gruppe 3 den Berechnungen am ehesten. Die Schweine 23 und 24 dieser Gruppe wiesen eine vollständige Gewebeschädigung an allen Temperatursonden auf. Als Besonderheit war nach

der mATPase-Färbung eine Übersäuerung als Ausdruck eines thermischen Schadens festzustellen. Dies könnte auf die höchste in diesem Versuch applizierte Hochfrequenzdosis (Tabelle 1) zurückzuführen sein, welche als SAR x Zeit ausgedrückt wird.

Auffällig ist bei den Schweinen 23 und 16 die geringe Empfindlichkeit der oxidativen Enzyme Cox und SDH der Atmungskette im Vergleich zu den zytoplasmatischen Enzymen mATPase und Myophosphorylase. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass infolge hochfrequenzinduzierter Hyperthermie zuerst eine Schädigung des Zytoplasmas mit nachfolgender Zerstörung der Mitochondrien erfolgt. Eine Studie von Arancia et al. (1989) scheint den Verdacht zu bestätigen. Demnach zeigten chinesische Hamster V79-Fibroblasten nach 42 °C für 1 h in der Plasmamembran bereits kleine Unterbrechungen, wohingegen bei Mitochondrien nur vereinzelte Schwellungen der Mitochondrienleisten auftraten.

Bei den Schweinen 16 und 23 wurden außerdem Giant Fibers gefunden. Die Giant Fibers bei Schwein 23 könnten auch mit der Übersäuerung durch Laktat zusammenhängen, wie es Fazarinc (2002) in seiner Studie postulierte. Innerhalb dieser Gruppe bildete Schwein 16 jedoch eine Ausnahme. Dessen Sonde 11 war bei der PAS-Färbung sowohl im Längs- als auch im Querschnitt physiologisch, jedoch in der HE-Färbung thermisch geschädigt.

Überraschend war das Ergebnis bei der zweiten Gruppe. Das Schwein 21 wies bei einer HF-Applikation von 4,8 W/kg über 30 min nur eine Schädigung der Sonde 2 auf. Hingegen blieb das Schwein 22 dieser Gruppe trotz noch höherer Hochfrequenzdosis unauffällig. Unerwartete Ergebnisse zeigten sich auch bei der ersten Gruppe. So trat bei Schwein 18 mit einer SAR von 2,5 W/kg und einer Expositionsdauer von 60 min als einzigem Schwein der ersten Gruppe ein Schaden im Bereich der Sonde 11 auf. Entgegen dem klassischen Beispiel eines thermischen Schadens mit Verstoffwechslung des Glykogens war das Glykogen teilweise erhalten und lediglich die Extrazellulärräume in der HE- und PAS-Färbung zeigten sich erweitert. Zum Verständnis dieses Phänomens ist zu erwähnen, dass bei allen als geschädigt eingestuftten Proben Bereiche existierten, die in der PAS-Färbung ein nahezu vollständig aufgebrauchtes Glykogenreservoir aufwiesen, deren Extrazellulärräume jedoch nicht erweitert waren (Kapitel 7.2.3, **Abbildung 32** und Kapitel 7.2.4, **Abbildung 35**). Diese Feststellung wirft die Frage auf, in welcher Reihenfolge sich der Hochfrequenzeinfluss auf die Erweiterung des Extrazellulärraumes und die Verstoffwechslung des Glykogens auswirkt. Wissenswert ist in dem Zusammenhang, dass Glykogen eines der größten bekannten Moleküle mit einem Molekulargewicht von bis zu über 100 Millionen darstellt (Nawroth und Ziegler 2001; Bhagavan 2002; Lang 2006; Elias 2009) und besonders dicht in den Muskelfasern eingelagert wird (Dettmer et al. 2006; Horn et al. 2009). Bei der vollständigen Verstoffwechslung von Glykogen könnte die Muskelzelle aufgrund des fehlenden Glykogens als Platzhalter schrumpfen. Diese Annahme resultiert aus den Beobachtungen von Studien, in denen Probanden nach physikalischer Belastung eine schwache

Anfärbung mit PAS und teils auch eine Erweiterung des Extrazellulärspaces in Biopsien aufwies (Gollnick et al. 1973; Nygaard et al. 1978). Deshalb wäre es vorstellbar, dass die Myozyten kollabieren, sobald kein Glykogen mehr vorhanden ist und dadurch ein erweiterter Extrazellulärraum entsteht. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die Reihenfolge von Glykogenverstoffwechslung und Erweiterung des Extrazellulärspaces liefern. Eine Vorstellung wäre, dass für die Kollabierung eine bestimmte Zeitspanne notwendig sei, weshalb in **Abbildung 32** und **Abbildung 35** noch Bereiche ohne erweiterten Extrazellulärraum erkennbar sind. Die Interpretation lässt sich nur bedingt auf die Sonde elf von Schwein 18 anwenden, da diese nur eine geringe Glykogenmetabolisierung mit erweitertem Extrazellulärraum aufweist. In diesem Fall wäre nach weiteren Faktoren zu suchen.

Eine weitere Auffälligkeit zeigte sich in der unterschiedlichen Verteilung des thermischen Schadens. So traten bei den Schweinen 23 und 24 an allen Sonden thermische Schäden auf, wohingegen die Schweine 16, 18, und 21 an einzelnen Sonden Schädigungen aufwies. Ein Blick auf die Lokalisation der Schäden demonstrierte, dass hauptsächlich die Rückenmuskulatur und der Schinken betroffen waren. Eine Erklärung hierfür wäre, dass in diesem Fall Muskeln mit überwiegendem Anteil an weißen Fasern geschädigt waren. Sowohl der *M. longissimus*, als auch der *M. biceps femoris* verfügen über einen höheren Anteil an Typ-IIb-Fasern und über eine geringere Kapillarisierung als rote Muskeln wie z.B. der *M. masseter* (Karlsson et al. 1999). Es ist zu vermuten, dass aufgrund der rasanten Glykogenmetabolisierung unter anaeroben Bedingungen zu Laktat und der geringeren Durchblutung, ein vermehrter lokaler Stau von Milchsäure und Wärme zu einer Denaturierung der Muskelfasern führt. Zum weiteren Verständnis der Ätiologie wäre eine Kenntnis über die Muskelfaserzusammensetzung der porcinen Bauchmuskulatur erforderlich. Dazu liegen jedoch keine Angaben in der Literatur vor. Aus eigenen histologischen Untersuchungen ist zu entnehmen, dass im Vergleich zu *M. longissimus* und *M. biceps femoris* weniger Typ-II-Muskelfasern in der Abdominalmuskulatur lokalisiert sind (Kapitel 7.2.1). Ein geringerer thermischer Schaden in der Abdominalmuskulatur setzt eine bessere Kapillarisierung, als in den beiden letztgenannten Muskeln voraus. Untersuchungen zeigten beispielsweise an japanischen Makaken überwiegend Typ-IIb-Fasern im *M. rectus abdominis*, *M. obliquus externus abdominis*, *M. obliquus internus abdominis* und *M. transversus abdominis* (Ito 1998). Im Gegensatz dazu fanden Marquez und Finol (1990) beim Menschen vermehrt Typ-IIa-Fasern im *M. obliquus internus* und *M. obliquus externus*. Allein diese Unterschiede zwischen den Spezies erschweren die Vergleichbarkeit, weshalb die Interpretation der geringer geschädigten Bauchsonde nur vorsichtig gestellt werden sollte. Die Bauchmuskelsonden verliefen darüber hinaus oberflächenparallel und waren von einer größeren Schicht Fettgewebe, welches über eine erheblich größere Wärmekapazität als Muskulatur verfügt (Lange 2002), bedeckt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass anhand von Gefrierschnitten in der HE- Färbung die Erkennung eines thermischen Schadens morphologisch hinreichend möglich war. Zudem ermöglichten die Gefrierschnitte den Nachweis von Glykogenverstoffwechslung durch eine PAS-Reaktion. Insgesamt stellen Gefrierschnitte in Kombination mit Enzym- und Routinehistochemie eine geeignete Methode dar, um HF-induzierte Gewebeschäden nachzuweisen.

Die Ergebnisse der Enzymhistochemie geschädigter Muskelareale deuten auf eine Übersäuerung und Verlust der Enzymaktivität, während die Aktivität der mitochondrialen Enzyme Cox und SDH, aber nicht die zytoplasmatische Myophosphorylase und mATPase, erhalten blieb. Diese Befunde zeigen, dass unter Hochfrequenzeinfluss zuerst eine Zerstörung des Zytoplasmas und erst später möglicherweise eine Schädigung der Mitochondrien stattfindet.

8.3 Hochfrequenzeinfluss und Maligne Hyperthermie

Alle verwendeten Schweine stammten von der deutschen Landrasse ab, welche vermehrt stressanfällig ist (Sambraus 2001), wobei keine Selektion auf die Ryr 1-Gensequenz (MHS-Gen) erfolgte, welche das Maligne Hyperthermie Syndrom (MHS) verursacht (Martens 1997). Diese Faktoren waren bei der phänotypischen Ausprägung des thermischen Schadens zu berücksichtigen.

So äußerte sich bei der Sektion als häufigster Befund thermisch geschädigter Versuchstiere eine zerkocht wirkende Rückenmuskulatur und ein teilweise sehr blutiger Muskelanschnitt. Dieser hohe Blutausfluss hing damit zusammen, dass die Tiere vor der Sektion nicht entblutet worden waren und sich dadurch ein Blutstau in der Muskulatur und den Blutgefäßen ergab. Dieses Sektionsbild der zerkocht wirkenden Muskulatur wurde im vorliegenden Fall einer hochfrequenzinduzierten Hyperthermie zugeschrieben. Nichtsdestotrotz lassen sich ähnlich typische Befunde auch bei der Stress- oder Halothan induzierten malignen Hyperthermie beobachten.

Für die maligne Hyperthermie spricht, dass das makroskopische, als auch das histologische Bild einer PSE-Erscheinung ähnlich sah (Freise et al. 2005; Franck et al. 2007). Die Muskulatur stellte sich makroskopisch blass, weich und wässrig dar, wobei die Erscheinungen hauptsächlich in der Rücken- und Schinkenmuskulatur auftraten. Beide Orte sind charakteristische Lokalisationen für die Entstehung von PSE (Kauffman et al. 1998).

In der histologischen Untersuchung dominierte die Erweiterung des Extrazellulärtraumes das Bild, ebenfalls ein Kriterium für PSE (Bickhardt 1972; Wendt et al. 2000; Waldmann et al. 2001). Im Zuge einer malignen Hyperthermie erfolgt eine abnorm beschleunigte Glykogenolyse, die zu einem Erlöschen der intrasarkoplasmatischen Glykogenvorräte führt (Waldmann et al. 2001). Das infolge der hohen Glykogenmetabolisierung anfallende Laktat führt anschließend zu einer Übersäuerung und Denaturierung der Muskelfasern (Martens 1997; Wendt et al. 2000). Aufgrund einer fehlenden PAS-Reaktion konnte eine

vollständige Metabolisierung des Glykogens und anhand der Farbumkehr der alkalischen mATPase bei Schwein 23 eine Übersäuerung nachgewiesen werden. Weitere Indizien für PSE wären physiologisch aussehende Bereiche neben thermisch geschädigten Stellen (Waldmann et al. 2001), wie es beispielsweise beim Schwein 18 in der Sonde 11 sichtbar war.

Gegen die Maligne Hyperthermie spricht, dass nur an den berechneten Hotspots thermische Schäden auftraten. Die Ursache für diese Schäden ist am ehesten die Hochfrequenz. Einen weiteren Aspekt für den Hochfrequenzeinfluss bildet die Totenstarre, welche bei den Versuchstieren nicht aufgetreten ist, beim PSS jedoch unmittelbar postmortal auftritt (Wendt et al. 2000; Waldmann et al. 2001). Im Regelfall tritt die Totenstarre nach ca. vier Stunden ein (Vollmer 1995). Da die Versuchstiere innerhalb von einer Stunde seziert wurden, konnte zum Sektionszeitpunkt keine Totenstarre festgestellt werden. Die Schlussfolgerung daraus ergibt, dass Glykogen systemisch nicht verbraucht war und deshalb keine Totenstarre eintreten konnte.

Ein Hyperthermie induzierender Faktor, der möglicherweise zu PSS ähnlichen Gewebeveränderungen führte, könnte die Narkose darstellen, weil die Schweine durch die Anästhesie unter Umständen in der Thermoregulation eingeschränkt waren. So wies Shrivastava et al. (2009) bei mit Thiopental anästhesierten Schweinen unter einer HF-Bestrahlung des Kopfes von 400,2 MHz für 2,5-3,4 h bei einer SAR von ca. 2,93 W/kg, eine deutlich negative Wirkung der Anästhesie auf die Thermoregulation nach. Deshalb wurde in unserem Versuch Propofol verwendet, weil es im Gegensatz zu Thiopental die Thermoregulation nicht beeinflusst (Sinnott et al. 1981; Kiening et al. 2006; Aken et al. 2007). So legten die Kontrollschweine 13-15 dieses Versuches, die ebenso anästhesiert wurden wie die HF-exponierten Schweine 16-26, keine klinischen Auffälligkeiten zutage. Das bestätigte sich makroskopisch bei der Sektion, als auch histologisch bei der Mikroskopie. Somit kann die Anästhesie zumindest als unmittelbarer Auslöser des PSS ausgeschlossen werden.

Eine denkbare Theorie für die Entstehung von PSS induzierten PSE-Fleisch wäre die Annahme, dass in der ohnehin vermindert durchbluteten Rücken- und Schinkenmuskulatur die entstandene Wärme und das von den weißen Muskelfasern vermehrt anfallende Laktat nicht abtransportiert wird. So erfolgt durch den andauernden HF-Einfluss eine hohe Temperaturentwicklung bei eingeschränkter Thermoregulation mit anschließender Denaturierung der Muskelfasern. Auf diese Weise könnte die HF das PSS als Stressstimulus induzieren und über einen *Circulus vitiosus* steigern. Das erklärt die sehr hohen Maximaltemperaturen von bis zu 56 °C in der Rückenmuskulatur von Schwein 23. Hingegen ist bekannt, dass die maximale Temperatur im Rückenmuskel von Schlachtschweinen mit PSE bei 40,5 °C liegt (Waldmann et al. 2001). Selbst die maximal gemessene rektale Körpertemperatur lag bei Schwein 16 mit 44,10 °C höher, als die von Waldmann et al. (2001) beschriebene Körpertemperaturerhöhung von 42 °C bei PSE-Schweinen.

Anhand der makroskopischen und histologischen Befunde fällt es schwer, den direkten Hochfrequenzeinfluss von der malignen Hyperthermie zu trennen. Es erscheint jedoch annehmbar, dass selbst unter Ausschluss des PSS eine ähnliche Ausprägung des thermischen Schadens beim Schwein durch die schlechtere Kapillarisation und höheren Anteil an weißen Muskelfasern im Vergleich zum Menschen hervorgerufen werden kann.

8.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen

Aus der Betrachtung der makroskopisch und histologisch nachgewiesenen thermischen Schädigung stellt sich die Frage nach der Übertragbarkeit auf den Menschen. Dafür erscheint jedoch ein Vergleich aus anatomischer und thermoregulatorischer Sicht zwischen Mensch und Schwein sinnvoll, um anhand der Gemeinsamkeiten oder Unterschiede eine Übertragbarkeit in Erwägung zu ziehen.

Beurteilt nach der Häufigkeit von thermischen Verbrennungen während eines MRT-Betriebes zeigen nach Auskunft der American Food and Drug Administration 2002 Untersuchungen von über hundert Millionen Menschen im MRT nur wenige Vorfälle. Die Erkenntnisse ergaben, dass die allgemeine Beschwerderate laut der zur FDA gehörigen MAUDE-Datenbank im ppm Bereich lagen. Unter den gemeldeten Beschwerden fanden sich nur zum geringen Teil Angaben zu Verbrennungen. Selbst bei hundert Beschwerden über Hochfrequenzverbrennungen ist die Zahl im Vergleich zu über hundert Millionen untersuchten Patienten sehr klein. Dabei sind die bestätigten Verbrennungen noch nicht miteinbezogen. Im Vergleich dazu traten bei fast einem Drittel aller untersuchten Schweine thermische Schädigungen auf. Bezogen auf die exponierten Tiere war beinahe die Hälfte aller Schweine in der Muskulatur thermisch verändert. In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, dass die applizierte SAR_{WB} mit bis zu 5,2 W/kg teilweise nur etwas mehr als die derzeit von der IEC zugelassenen 4 W/kg betrug.

Bei den experimentellen Untersuchungen von Shellock et al. (1994) an menschlichen Probanden, konnten bei einer Hochfrequenzbelastung von 6 W/kg SAR_{WB} über 16 min keine unmittelbaren äußerlich klinisch sichtbaren Folgen beobachtet werden. Vergleichsweise zeigte Schwein 18 mit nur 2,5 W/kg SAR_{WB} und 60 min Expositionszeit in der Sonde elf bereits eine thermische Schädigung. Schwein 7, welches nicht in die Versuchsreihe der Gefrierschnitte miteinbezogen wurde, verendete bei einer SAR_{WB} von 7 W/kg bereits nach 20 min. Hieraus lässt sich schließen, dass Menschen bei Weitem nicht so anfällig für thermische Belastungen und deren Folgen sind wie Schweine. Selbst bei der Annahme, dass beim Menschen solche thermische Schäden wie bei den Versuchsschweinen auftreten könnten, müsste man von erheblichen Schmerzen und Bewegungsunfähigkeit ausgehen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in diesem Versuch mit über 4,8 W/kg für 60 min worst case-Szenarien getestet

wurden, die nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind. Eine Dokumentation von 40773 Patientenuntersuchungen in 3 Tesla Siemens MRT zeigte, dass die meisten Untersuchungen bei durchschnittlich 2,2-2,3 W/kg, maximal jedoch 2,8 W/kg über 10-20 min erfolgen (Brinker 2011). Auf der anderen Seite konnte eine Hyperthermie-Studie mit Mikrowellen (Hochfrequenzbereich) bei menschlichen Probanden anhand von histopathologischen Untersuchungen keine thermische Schädigung nach 26 min bei 434 MHz nachweisen (Ichinoseki-Sekine et al. 2007). Deshalb besteht eine Unverhältnismäßigkeit, die zeigt, dass anscheinend ein signifikanter Unterschied zwischen Schwein und Mensch besteht. So stellten Shellock et al. (1992) und Formica und Silvestri (2004) fest, dass kein Tier dem Menschen gleicht und über dieselbe thermoregulatorische Physiologie verfügt, welche für eine Hochfrequenzbelastung essentiell ist.

Im Vorfeld des Versuches bestand das Vorwissen um die Unterschiede in der Muskelfasertypenverteilung und der teils unterschiedlichen Kapillarisation. Mit einem derart massiven Auftreten von thermischen Schädigungen wurde jedoch nicht gerechnet. Somit stellt sich die Frage, ob diese Vorgänge allein mit den Muskelfasertypen und der Kapillarisation zusammenhängen oder weitere Parameter wie das kardiovaskuläre System, das Lungenvolumen und die Evaporation des Wärmestaus über die Atemluft eine Rolle spielen. Zu berücksichtigen wären auch Unterschiede in der Konvektion der Wärme von der Muskulatur über die Haut an die Umgebungsluft.

Aus anatomischer Sicht verfügen Menschen und Schweine über die gleichen Muskelfasertypen, jedoch eine äußerst unterschiedliche Verteilung und Anzahl dieser Fasern (Brooke und Kaiser 1970; Szentkuti et al. 1981). Das gleiche Bild spiegelt sich in der Kapillarisation der Muskelfasern wieder. Rote Muskelfasern sind stärker kapillarisiert als weiße Fasern, wobei das Schwein insgesamt in der Muskulatur schlechter kapillarisiert ist als der Mensch (Jørgensen et al. 1993; Stål et al. 1996; Petersen et al. 1998; Brocks et al. 2000; Gedrange et al. 2003). Voraussetzung für eine adäquate Funktion der Kapillaren bildet eine gute Perfusion, welche durch eine effektive Herzfunktion gewährleistet wird (Engelhardt 2010).

So haben die Herzen von Schwein und Mensch ähnliche Eigenschaften in Aufbau und Funktion (Swindle und Smith 1998), jedoch unterschiedliche relative Herzgewichte. Das relative Herzgewicht als prozentualer Anteil des Herzens am Gesamtkörpergewicht beträgt beim Menschen 5,2% und beim Schwein 2,9% (Wegner 1971), wodurch es kreislauffähiger ist (Dämmrich und Schulz 1991). Zusätzlich ist die Lunge des Schweines im Verhältnis zur Körpermasse, sowie die Alveolaroberfläche viel kleiner als beim Menschen. Die Alveolaroberfläche beträgt beim Menschen $1,15 \text{ m}^2/\text{kg}$ und beim Schwein (vergleichbar zum Rind) nur $0,64 \text{ m}^2/\text{kg}$ (Reinhold 2005). Hinzu kommt die geringere Atemtiefe des Schweines (Reinhold 2005). Damit kann der Mensch unter Belastung eine bessere

Durchblutung und Sauerstoffversorgung aufrechterhalten als das Schwein, welches in Stresssituationen anfälliger für Atemnot ist (Waldmann et al. 2001).

Die physiologischen Parameter von Herz und Lunge unterscheiden sich hingegen deutlich weniger. So beträgt die Herzfrequenz beim Schwein 70-120 Schläge/min und beim Menschen 60-80 Schläge/min (Eich 1991; Swindle et al. 2003; Kaiser et al. 2006; Speckmann 2008). Beide Spezies verfügen über eine ähnliche Atemfrequenz, welche beim Schwein 8-20 Atemzüge pro Minute und beim Menschen 12-16 Atemzügen pro min beträgt (Kaiser et al. 2006; Speckmann 2008). Das Ruhe-Atemzugvolumen beim Schwein liegt im Bereich von ca. 10 ml/kg und beim Menschen ca. 7,2-9,9 ml/kg (Reinhold 2005; Engelhardt 2010; Batchinsky et al. 2011). Andererseits besteht ein deutlicher Unterschied in der eng regulierten Körpertemperatur, welche beim Schwein physiologisch bereits um 1 °C höher liegt. Sie beträgt beim Schwein 38-39 °C und beim Menschen 36,5-37 °C (Kaiser et al. 2006; Schmidt und Lang 2007).

Dagegen besteht ein Unterschied zwischen beiden Spezies im Fettgewebe. Beim Menschen beträgt der Anteil des Fettgewebes 10-25 % des Körpergewichtes und beim Schwein je nach Alter 10-32 %. Einem 70 kg schweren Mensch vergleichbares 70 kg Schwein würde einen Fettgewebeanteil von über 30 % aufweisen (Mitchell et al. 2001; Berg 2003; Kugler 2006). Zudem gliedert sich das porcine Fettgewebe in drei Teile: einen inneren, einen mittleren und äußeren Teil (Haupt et al. 1979). Der höhere Fettgewebeanteil führt dazu, dass das Schwein bei Belastung eine verminderte Wärmeabgabe hat, welche zu einem erhöhten Wärmestau führt (Kolb 1974). Hinzu kommt, dass das Fettgewebe allgemein 4-12 mal schlechter durchblutet ist als die Muskulatur und ca. 10 mal schlechter vaskularisiert ist als die Haut (Löscher et al. 2006; Schmidt und Lang 2007; Aktories et al. 2009). Dadurch wirkt das Fett wie eine Isolationsschicht zwischen der Muskulatur und der Haut. Das bedeutet, dass Kälte von der äußeren Umgebungsluft die Muskulatur nicht so rasch unterkühlen kann, aber ebenso im Muskel entstandene Wärme schlecht über die Haut an die Umgebungsluft abgegeben wird. Ein weiterer Beleg für die schlechte Leitfähigkeit liegt in der größeren spezifischen Wärmekapazität des Fettgewebes, welches bis zu 10-mal stärker erwärmt werden muss als die Muskulatur, um ein gleiches Temperaturniveau zu erreichen (Lüdecke und Lüdecke 2000; Lange 2003).

Im Falle einer Hyperthermie jeglicher Art kann der Mensch seine überschüssige Wärme schnell und effektiv über das Schwitzen abgeben (Speckmann 2008). Der Schweiß besitzt eine höhere Wärmeleitfähigkeit und eine noch viel höhere Wärmekapazität als Luft (Lange 2003; Speckmann 2008; Engelhardt 2010). Dadurch kommt es beim Schwitzen zu einer raschen Abkühlung der Haut und einer reduzierten Hyperthermie. Vorteilhaft ist hier vor allem auch die große Verdunstungsfläche der Haut (Speckmann 2008). Tiere wie das Schwein sind aufgrund ihrer Anatomie und Physiologie kaum zum Schwitzen befähigt. Aufgrund dessen steht ihnen nicht derselbe thermoregulative Mechanismus wie beim Menschen zur Verfügung (Engelhardt 2010). In

natürlicher Umgebung nutzen die Schweine im Falle eines Wärmestaus die Möglichkeit zum Suhlen, um somit die Wärme über ihre spärlich behaarte Haut an den feuchten und kühlen Schlamm abzugeben (Steinhardt et al. 1976). Dieses Verhalten hat den Vorteil, keinen Wasser- und Elektrolytverlust nach sich zu ziehen (Engelhardt 2010). Eine weitere Möglichkeit der Wärmeabgabe besteht für das Schwein im Hecheln. Hierbei handelt es sich um eine hochfrequente, flache Atmung, welche eine konstante alveoläre Ventilation bei gesteigerter Belüftung des Totraumes ermöglicht. Somit wird die gleiche Menge Luft häufiger bewegt und eine Abgabe von Wärme sowie Feuchtigkeit ermöglicht. Dabei bleibt das Luftvolumen pro Minute konstant (Engelhardt 2010). Ein Nachteil des Hechelns liegt in der Gefahr einer respiratorischen Alkalose und in der vermehrten Muskelaktivität, die ihrerseits wiederum Wärme produziert, sodass über eine längere Zeit die Kerntemperatur steigt und Erschöpfung eintritt (Engelhardt 2010).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Schwein gegenüber dem Menschen einen höheren Anteil an weißen Muskelfasern besitzt und die Muskulatur vergleichsweise schlechter kapillarisiert ist. Hinzu kommt ein höherer Fettgewebeanteil, ein geringeres relatives Herzgewicht, eine im Vergleich zur Körpermasse kleinere Lunge, eine kleinere Alveolaroberfläche, sowie eine höhere Körpertemperatur und die fehlende Möglichkeit zum Schwitzen. Diese anatomischen und physiologischen Differenzen prädisponieren das Schwein bei Belastung in aller ersten Linie zu einer verschlechterten Wärmeabgabe bei Wärmestau, einer verminderten Sauerstoffversorgung der Muskulatur und einer schlechteren Abgabe von Stoffwechselmetaboliten, insbesondere CO_2 und Laktat. Die daraus resultierenden Folgen beim Schwein zeigen sich in einem erhöhten Risiko für einen Hitzekollaps und thermische Schäden in der Muskulatur, wie es bei den geschädigten Versuchsschweinen sichtbar ist. Bei der Frage nach der Wahrscheinlichkeit, welcher Faktor maßgeblich an der Entwicklung des thermischen Schadens in der Muskulatur beteiligt war, fällt von den aufgeführten Aspekten der Muskulatur möglicherweise die größte Rolle zu. Verhältnismäßig sind die Unterschiede in der Muskelfasertypenverteilung und der Kapillarisation hier am größten. Dabei bildet der hohe Typ-IIb-Fasergehalt unter stoffwechselmetabolischer Hinsicht (CO_2 und Laktat) ein wichtiges Kriterium, wohingegen den Kapillaren beim Wärmeabtransport möglicherweise die entscheidende Rolle zukommt. Denn aufgrund der schlechten Kapillarisation in den Typ-IIb-Fasern kann wenig Wärme über das isolierende Fettgewebe und die ohnehin kleinere Alveolaroberfläche abgegeben werden. Wahrscheinlich könnte selbst Schwitzen aufgrund der schlechten Wärmekonvektion des Fettgewebes nur wenig Abkühlung verschaffen. Die daraus resultierende höhere Körpertemperatur würde aufgrund der bereits relativ hohen physiologischen Körpertemperatur beim Schwein sehr rasch zu einem thermischen Schaden in der Muskulatur führen.

Den vorliegenden Erkenntnissen nach zu urteilen können die Ergebnisse des thermischen Schadens aus anatomischer und physiologischer Hinsicht nicht direkt

auf den Menschen übertragen werden. Dennoch kann das Schwein den Extremfall einer eingeschränkten Thermoregulation beim Menschen simulieren und den Worst Case darstellen.

8.5 Messgrößen

In diesem Versuch wurden 11 Schweine einer Ganzkörper-SAR von 2,5-5,2 W/kg über 30-60 min ausgesetzt. Die applizierte Leistung lag nicht über den üblicherweise im Klinikalltag vorkommenden Werten und teilweise noch im Rahmen der von der IEC festgelegten Richtlinien.

Bei der Betrachtung aller Auswertungen zur thermischen Schädigung und Temperaturkorrelation ist deutlich sichtbar, dass die Temperatursonde 2 das beste Gesamtbild liefert. An dieser Stelle korreliert die Maximaltemperatur und CEM 43 sehr gut mit den thermischen Schäden, wobei die Übergänge vom gesunden zum geschädigten Gewebe stets konstant sind.

Abgesehen von dem ungleichmäßigen Übergang vom gesunden zum thermisch geschädigten Gewebe bei Sonde elf, ist die Korrelation der thermischen Schäden mit der Maximaltemperatur besser als bei Sonde acht und bei CEM 43 von allen Sonden am besten, da hier der Übergang von 0 nach 1 nur 1,9 CEM 43 aufweist. An dieser Stelle beträgt bei Sonde zwei die Differenz zwischen gesund und geschädigt 137,7 CEM 43 und bei Sonde acht sogar 172,6 CEM 43. Hierbei fällt Schwein 16 bei der Sonde elf aus dem Rahmen, weil es nur bei den PAS-Färbungen als höchster Wert ohne Schädigung auftritt, bei den HE-Färbungen jedoch geschädigt erscheint. Diese Tatsache verwischt den Schwellenwert zusätzlich, sodass an diesem Punkt bei der Sonde elf keine klare Abgrenzung ersichtlich ist. Denkbar wäre an dieser Stelle ein stochastisches Problem, weil dieses Phänomen bei keiner anderen Sonde auftaucht. Deshalb ist hier am ehesten eine Ausnahme anzunehmen, bei der zufällig zweimal ungeschädigte Stellen für den Gefrierblock entnommen wurden. Bezüglich der Entstehung des thermischen Schadens erscheint eine Orientierung an der Sonde zwei aufgrund der guten Korrelation sinnvoll. So tritt basierend auf dieser Sonde ab 45,5 °C bzw. 76,6 CEM 43 ein thermischer Schaden im Muskelgewebe auf. In einer Zusammenstellung von Grenzwerten für die Schädigung von Geweben zeigten Yarmolenko et al. (2011), dass zwischen 80-240 CEM 43 der Schwellenwert für eine Gewebeschädigung durch Hyperthermie in der porcinen Muskulatur liegt. Dies entspricht dem in unserer Studie festgestellten Übergang vom gesunden zum geschädigten Gewebe bei 76,7-214, 4 CEM 43 und bestätigt die Richtigkeit der ermittelten Ergebnisse.

Bemerkenswert ist, dass die Differenz zwischen gesunden und thermisch geschädigten Proben von der Verhältnismäßigkeit bei dem CEM 43-Konzept insgesamt viel größer ausfällt, als bei der Maximaltemperatur. Dieses Ergebnis ist ebenso verwirrend wie die Erkenntnis, dass die SAR-Werte nicht mit der thermischen Schädigung korrelieren. Im Allgemeinen spielt die SAR eine

traditionelle Rolle bei der Angabe der maximalen Sendeleistung (Kainz 2007; Shellock und Spinazzi 2008). Aufgrund dessen hat die IEC die SAR_{WB}-Belastung auf 2 bzw. 4 W/kg beschränkt. Unter diesen Umständen können die bestehenden SAR-Grenzwerte jedoch weder bestätigt noch widerlegt werden. Denn bei gleicher Belastung und Expositionsdauer war Schwein 18 geschädigt, wohingegen die Schweine 19-20 ungeschädigt blieben. Ebenso trat bei einer SAR von 5,2 W/kg und halbstündiger Expositionsdauer bei Schwein 22 kein thermischer Schaden auf, jedoch bei Schwein 21 mit 4,8 W/kg über 30 min. Anders verhält es sich mit der Maximaltemperatur. An dieser Stelle wird unter den applizierten SAR-Werten die von der IEC festgelegte Maximaltemperatur von T_{Hotspot} „Normale Betriebsart“ (NB) 39 °C und für T_{Hotspot} „Kontrollierte Betriebsart Erster Stufe“ (KBES) 40 °C deutlich überschritten. Hier reicht die Spanne der thermischen Schädigung von 40,3 °C – 57 °C. Aus dieser traditionellen Sicht besteht die Besonderheit, dass die thermischen Schädigungen mit der Maximaltemperatur und nicht mit den SAR-Werten korrelieren. Allerdings bestehen keine Richtlinien auf der Grundlage des CEM 43-Konzepts, sodass die in diesem Versuch ermittelten CEM 43-Werte nicht zugeordnet werden können. Bisher bildet die Maximaltemperatur die am besten geeignete Messgröße, um den Schwellenwert für einen hochfrequenzinduzierten thermischen Schaden anzugeben. Sie liegt bei Sonde 2 bei 45,5 °C, bei Sonde 8 bei 44,4 °C und bei Sonde 11 bei 40,3 °C.

9 Schlussfolgerung

Aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl von HF-Verbrennungen beim Menschen im Gegensatz zum Schwein kann man davon ausgehen, dass die thermischen Schäden beim Schwein auf den speziesspezifischen Unterschieden beruhen, wobei das Schwein aufgrund seiner stärkeren Prädisposition zur malignen Hyperthermie unter HF-Belastung ein PSE-Fleisch entwickelt haben könnte. Möglich ist aber auch, dass die thermischen Veränderungen in der Muskulatur auch durch den HF-Einfluss entstanden sind, wobei die Manifestation aufgrund der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten des Schweines zustande gekommen ist.

Die in den Gefrierschnitten festgestellten thermischen Schäden korrelieren am besten mit den Maximalwerten der Temperatur und dem CEM 43-Konzept. Von allen Temperatursonden korreliert die Sonde zwei im Bereich der Rückenmuskulatur am besten mit T_{max} und CEM 43. Ausgehend von dieser Sonde entsteht ein thermischer Schaden ab 45,5 °C. Zwischen den thermischen Schäden und der applizierten SAR besteht kein Zusammenhang. Dadurch erfolgt hier eine Abkehr von den sonst traditionell gut korrelierbaren SAR-Werten. Die Maximaltemperatur überschreitet die zulässigen IEC-Grenzwerte, wohingegen die CEM 43-Werte aufgrund fehlender Richtlinien nicht zugeordnet werden können. Eine Bestätigung oder Widerlegung bestehender SAR-Werte ist aufgrund der fehlenden Korrelation nicht möglich.

Tatsache ist, dass derartige Schäden nur durch die Unterschiede zwischen den beiden Spezies erklärbar sind und dass die Ergebnisse dieses Versuches nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können. Trotz der Gemeinsamkeiten, die das Schwein und der Menschen besitzen, erscheint das Schwein für Versuche dieser Art eher geeignet, Worst Case Situationen mit eingeschränkter Thermoregulation darzustellen.

10 Zusammenfassung

Der hier beschriebene Versuch wurde durchgeführt, um anhand von Temperaturmessungen und der histologischen Untersuchungen von Gefrierschnitten selektierter Muskelstellen die Schwellenwerte für das Auftreten von HF-induzierten thermischen Schäden beim Schwein als Modelltier im MRT zu definieren. Die hierbei verwendeten Messgrößen waren die Spezifische Absorptionsrate (SAR), die Zeit während der das Gewebe auf 43 °C erwärmt wird (engl. Cumulative Equivalent Minutes at 43 °C-CEM 43) und die Maximaltemperatur (T_{max}).

Dafür wurden 11 Schweine der deutschen Landrasse unter intravenöser Anästhesie in einem Birdcage Resonator mit ~123 MHz im Quadraturmodus einer Ganzkörper-SAR von 2,5-5,2 W/kg über 30-60 min exponiert. Zusätzlich dienten drei Schweine als Kontrollgruppe. An vorher am Computermodell bestimmten Hotspots wurden über Temperatursonden die intramuskuläre Temperatur während der Hochfrequenzexposition erfasst und im Anschluss dort Muskelproben für die Herstellung von Gefrierschnitten entnommen. Dabei zeigte sich der Birdcage Resonator geeignet, die am Computermodell simulierten Hotspots am Tiermodell Schwein als Hochfrequenzeinfluss darzustellen, weil die Übereinstimmung von von thermischen Schäden und *Hotspots* 66,4 % betrug. Während der Anästhesie wurden die Schweine auf Vitalparameter untersucht und nach der Hochfrequenzexposition mittels Kaliumchlorid euthanasiert, wobei anschließend eine Überprüfung der Sondenpositionen im CT erfolgte.

Die Gefrierschnitte wurden zur morphologischen Überprüfung des thermischen Schadens mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und für die Erfassung von Glykogenverstoffwechselung mit Periodic Acid Schiff-Reagenz (PAS) angefärbt. Eine Trichromfärbung nach Gomori ermöglichte außerdem eine Muskelfasertypendifferenzierung. Zusätzlich dienten enzymhistochemische Reaktionen zum Nachweis der zytoplasmatischen Aktivität von myofibrillärer Adenosin-Triphosphatase (mATPase) und Myophosphorylase sowie der mitochondrialen Aktivität von Succinat-Dehydrogenase (SDH) und Cytochromoxidase (COX). Die Gefrierschnitte und die histologischen Färbungen erwiesen sich als geeignet, den thermischen Schaden darzustellen.

Der thermische Schaden wurde makroskopisch als blass und zerkocht wirkende Muskulatur beschrieben. Histologisch lag ein thermischer Schaden bei Erweiterung des Extrazellulärraumes in der HE-Färbung und fehlender Glykogendarstellung in der PAS-Reaktion vor. Von 11 exponierten Schweinen wurden fünf als geschädigt eingestuft, dabei hatten zwei Schweine in allen

Temperatursonden einen thermischen Schaden. Am besten war der thermische Schaden im Bereich der Temperatursonde zwei und hier besonders mit T_max und CEM 43 korrelierbar. Die Temperatursonden 8 und 11 korrelierten aufgrund größerer Abstände und Überlappungen von gesunden und geschädigten Proben weniger gut. Insgesamt fiel die Korrelation entgegen den traditionell üblichen SAR-Werten am besten mit der Maximaltemperatur aus. Demnach lag der Schwellenwert für T_max bei 45,5 °C. Die CEM 43-Werte korrelierten etwas schlechter als die T_max. Die SAR-Werte hingegen waren überhaupt nicht korrelierbar. Deshalb konnten die von der IEC aufgestellten SAR-Grenzwerte weder bestätigt noch widerlegt werden. Die von der IEC zugelassene Maximaltemperatur wurde jedoch deutlich überschritten. Aufgrund fehlender Grenzwerte für das CEM 43-Konzept konnten die ermittelten CEM 43-Werte nicht eingeordnet werden. Insgesamt zeigt sich, dass T_max gefolgt von CEM 43 im *M. longissimus* den besten Schwellenwert für thermische Schäden beim Schwein darstellt.

Die Manifestierung des thermischen Schadens in der Muskulatur wird höchstwahrscheinlich durch den überwiegenden Anteil an weißen Muskelfasern und die geringere Kapillarisation im Vergleich zum Menschen hervorgerufen. So kann die unter dem HF-Einfluss in der Muskulatur entstehende Wärme schlecht über die wenigen Kapillaren an das kaum leitende Fettgewebe abgegeben werden. Dieser Umstand wird durch die fehlende Möglichkeit zum Schwitzen verstärkt. Dazu kommen die beim Schwein kleinere Lunge und Alveolaroberfläche, die geringere Atemtiefe und das niedrigere relative Herzgewicht. So ist die Wärmeabgabe aufgrund schlechterer Thermoregulation viel geringer und die Gefahr einer Hyperthermie aufgrund der bereits um 1 °C physiologisch höheren Körpertemperatur viel höher. Denkbar ist die Entstehung des thermischen Schadens aufgrund der direkten Einwirkung der Hochfrequenzstrahlung, wobei auch für genetisch nicht prädisponierte Schweine die maligne Hyperthermie in Betracht zu ziehen ist. Die in der Humanmedizin gemeldeten HF-Verbrennungen liegen bei über einer Million im MRT untersuchten Menschen im ppm-Bereich, im Verhältnis zu knapp 50% geschädigten Schweinen in diesem Versuch. Deshalb ist aufgrund des insgesamt sehr viel häufigeren thermischen Schadens bei diesen Schweinen von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen abzusehen. Dadurch erscheint das Schwein für thermische Versuche unter ähnlichen Fragestellungen als Versuchstier eher zu Simulation von Worst Case Situationen mit eingeschränkter Thermoregulation geeignet.

11 Summary

11.1 Threshold determination of tissue damage caused by high frequency fields in MRI in swine model

This experiment was performed in order to establish thresholds for muscle tissue damage induced by radiofrequency hyperthermia using cryostat-sections and temperature measurements. The measured variables were the specific absorption rate (SAR), the cumulative equivalent minutes at 43 °C and the maximum temperature (T_max).

To this end, 11 pigs of German Landrace were anesthetized intravenously (TIVA). Radiofrequency was applied as whole body SAR with 2,5-5,2 W/kg for 30-60 min in a birdcage resonator which operated in a quadrature mode at ~123 MHz. Additionally three pigs served as a control-group. For the determination of the tissue effects the intramuscular and rectal temperatures were recorded with a multi-channel fibre optic measurement device, which was placed at potentially hyperthermic areas of the body (hotspots). These hotspots were predicted by a digital three-dimensional swine model, which had a 66,4% correct prediction of hotspots.

During anesthesia the pigs were controlled for vital parameters. After radiofrequency exposure they were euthanized with potassium chloride and checked in computer tomography (CT) for the position of the fibre optic measurement device. For morphological verification of tissue damage frozen sections were stained with haematoxylin-eosin (HE). Besides periodic acid Schiff (PAS) was applied to prove glycogen metabolization. A modified Gomori-trichrom-stain enabled a muscle fiber differentiation. Additionally enzyme histochemical reactions were used to demonstrate cytoplasmatic activity of myofibrillar adenosine triphosphatase (mATPase) and myophosphorylase. Enzyme histochemical reactions also served to evidence mitochondrial activity of succinate dehydrogenase (SDH) and cytochrome oxidase (Cox). Both the cryostat sections and histological stains proved to be appropriate to demonstrate thermal tissue damage.

Acute thermal damage was described macroscopically as pale, soft and exsudative tissue and microscopically as an enlargement of the extracellular space both in HE and PAS. Additionally a loss of intrasarcoplasmatic glycogen due to metabolisation was apparent in PAS.

Five out of eleven radiofrequency exposed pigs were thermally damaged, two of them even had thermal damage at all three locations. The thermal damage correlated best in the *longissimus dorsi* muscle and here especially with T_max and CEM 43. The threshold for thermal damage according to T_max was 45,5 °C. The thigh and the abdomen did not correlate so well because of inaccurate thresholds. Surprisingly, in contrary to common opinion there was no correlation at all between thermal damage and SAR. Therefore we were not able to prove or to disprove existing SAR-thresholds, set by the international electrotechnical commission (IEC). While the highest T_max values were above IEC temperature limits, the CEM 43 could not be compared as a result of missing IEC thresholds for CEM 43. Altogether T_max and CEM 43 showed the best results in *M. longissimus dorsi* muscle compared to thigh or abdomen.

The manifestation of thermal damage in muscle tissue of pigs is probably caused by the predominantly high percentage of white muscle fibers and their low capillarization, compared to humans. Therefore radiofrequency generated heat is restrained to dissipate over low capillarization and thick adipose tissue. This circumstance is enforced by the missing ability to perspiration. Additionally the porcine lung and the alveolar surface are much smaller just like the low breathing depth and the low relative heart weight. An important difference between these two species is also the higher body temperature of swine (38-39 °C) compared to the lower body temperature of humans (36,5-37 °C). As a result hyperthermia is much more likely to occur in pigs than in humans.

It is possible that thermal muscle tissue damage was caused by radiofrequency radiation alone but malignant hyperthermia has to be considered in genetically not predisposed pigs too. In human medicine there were over hundred million people examined in MRT but only ppm cases were reported as complains and far less were confirmed burns. In our experiment almost 50 % of all radiofrequency exposed pigs had thermal damage. So it seems not possible to assign our results to the human population. For this reason the pig rather appears as an adequate animal model to simulate worst case situations with disabled thermoregulation.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Muskelfaserverteilung mit Giant Fibers.	14
Abbildung 2: Muskelfasertypenverteilung bei Schwein und Mensch im <i>M. longissimus</i>	15
Abbildung 3: Vergleich der Oberschenkelmuskulatur bei Schwein und Mensch.	16
Abbildung 4: Kapillarverteilung bei Schwein und Mensch.	20
Abbildung 5: Schwein im Vorbereitungsraum.	24
Abbildung 6: Vermessene Linien am Schwein.	25
Abbildung 7: Markierung der Katheterpositionen und FOTEMP-Temperatursonden.	26
Abbildung 8: Vermessung der Katheterneigung.	27
Abbildung 9: Vergleich IR-Aufnahmen vor und nach HF-Exposition.	28
Abbildung 10: Schwein in der Ganzkörperspule des HF-Resonators.	29
Abbildung 11: Schwein 5 nach HF-Exposition.	30
Abbildung 12: CT Scan.	31
Abbildung 13: Schema zur Lokalisation der Gefrierschnitte und Sektion der Muskulatur.	32
Abbildung 14: Entnahme der Muskelproben.	33
Abbildung 15: Gefrieren der Muskelproben in Methylbutan.	34
Abbildung 16: Gomori-Färbung von Schwein 13, Gruppe 0, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. ...	36
Abbildung 17: SDH-Färbung von Schwein 15, Gruppe 0, Sonde 8, 10fache Vergrößerung.	37
Abbildung 18: Cox-Färbung von Schwein 13, Gruppe 0, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.	38
Abbildung 19: mATPase bei pH 10,2, Schwein 13, Gruppe 0, Sonde 2, 10fache Vergrößerung. .	39
Abbildung 20: Gruppe 0, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.	40
Abbildung 21: Gruppe 0, Schwein 13, HE-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.	43
Abbildung 22: Gruppe 0, Schwein 14, PAS-Färbung, Sonde 11, 2fache Vergrößerung.	43
Abbildung 23: Gruppe 0, Schwein 13, PAS-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.	44
Abbildung 24: Gruppe 0, Schwein 14, PAS-Färbung, Sonde 8, 10fache Vergrößerung.	44
Abbildung 25: Gruppe 0, Schwein 13, Gomori-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.	45
Abbildung 26: Gruppe 1, Schwein 18, Niere.	46
Abbildung 27: Gruppe 1, Schwein 18, HE-Färbung, Sonde 11, 20fache Vergrößerung.	46
Abbildung 28: Gruppe 1, Schwein 18, PAS-Färbung, Sonde 11, 10fache Vergrößerung.	47
Abbildung 29: Gruppe 1, Schwein 18, Sonde 11, 5fache Vergrößerung.	47
Abbildung 30: Gruppe 2, Rückenmuskulatur Schwein 21.	48
Abbildung 31: Gruppe 2, Schwein 21, HE-Färbung, Sonde 2, 2fache Vergrößerung.	49
Abbildung 32: Gruppe 2, Schwein 21, PAS-Färbung, Sonde 2, 5fache Vergrößerung.	49
Abbildung 33: Gruppe 3, Brandblase bei Schwein 24.	50
Abbildung 34: Gruppe 3, Schwein 24, HE-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.	51

Abbildung 35: Gruppe 3, Schwein 24, PAS-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.....	51
Abbildung 36: Gruppe 3, Schwein 23, PAS-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.....	52
Abbildung 37: Thermischer Schaden und Giant Fibers.....	52
Abbildung 38: Giant Fibers.....	53
Abbildung 39: Gruppe 3, Schwein 16, modifizierte Gomori Trichrom-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.....	53
Abbildung 40: Gruppe 3, Schwein 23, Myophosphorylase, Sonde 2, 20fache Vergrößerung.....	54
Abbildung 41: Gruppe 3, Schwein 23, SDH-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.....	55
Abbildung 42: Gruppe 3, Schwein 16, Cox-Färbung, Sonde 2, 10fache Vergrößerung.....	55
Abbildung 43: Gruppe 3, Schwein 23, mATPase-Färbung bei pH 10,2, Sonde 2, 2fache Vergrößerung.....	56
Abbildung 44: Gruppe 3, Schwein 23, mATPase-Färbung bei pH 10,2 Sonde 2, 10fache Vergrößerung.....	56
Abbildung 45: SAR, Sonde 2 repräsentativ für alle Proben.....	58
Abbildung 46: T_max, Sonde 2.....	59
Abbildung 47: CEM 43, Sonde 2.....	60
Abbildung 48: SAR, Sonde 8 repräsentativ für alle Proben.....	61
Abbildung 49: T_max Sonde 8.....	62
Abbildung 50: CEM 43 Sonde 8.....	63
Abbildung 51: SAR, Sonde 11 repräsentativ für alle Proben.....	64
Abbildung 52: T_max, Sonde 11.....	65
Abbildung 53: CEM 43, Sonde 11.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppeneinteilung der Schweine nach Leistungsexposition.	23
--	----

Literaturverzeichnis

Abart, J.; Ganssen, A. (1995):
Safety aspects in MR imaging.
Aktuelle Radiologie. 5(6), 376-84.

Abduljalil, A. M.; Kangarlu, A.; Zhang, X.; Burgess, R. E.; Robitaille, P. M. (1999):
Acquisition of human multislice MR images at 8 Tesla.
Journal of Computer Assisted Tomography. 23(3), 335-40.

Adair, E. R.; Berglund, L. G. (1989):
Thermoregulatory consequences of cardiovascular impairment during NMR imaging in warm/humid environments.
Journal of Magnetic Resonance Imaging. 7(1), 25-37.

Adams, W. M.; Higgins, P. D.; Siegfried, L.; Paliwal, B. R.; Steeves, R. A. (1985):
Chronic response of normal porcine fat and muscle to focused ultrasound hyperthermia.
Radiation Research. 104(2 Pt 1), 140-52.

Adey, W. R. (1981):
Tissue interactions with nonionizing electromagnetic fields.
Physiological Reviews. 61(2), 435-514.

Aken, H. V.; Reinhart, K.; Zimpfer, M.; Welte, T. (2007):
Intensivmedizin. Georg Thieme Verlag. ISBN: 9783131148728.

Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K. (2009):
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel - mit Zugang zum Elsevier-Portal. Elsevier. ISBN: 9783437425226.

Andersen, P.; Henriksson, J. (1977):
Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise.
The Journal of Physiology. 270(3), 677-690.

Arancia, G.; Crateri Trovalusci, P.; Mariutti, G.; Mondovi, B. (1989):
Ultrastructural changes induced by hyperthermia in Chinese hamster V79 fibroblasts.
International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. 5(3), 341-50.

Ashmore, C. R.; Doerr, L. (1971):
Postnatal development of fiber types in normal and dystrophic skeletal muscle of the chick.
Experimental Neurology. 30(3), 431-46.

Barber, B. J.; Schaefer, D. J.; Gordon, C. J.; Zawieja, D. C.; Hecker, J. (1990):
Thermal effects of MR imaging: worst-case studies on sheep.
AJR. American Journal of Roentgenology. 155(5), 1105-10.

Batchinsky, A. I.; Burkett, S. E.; Zanders, T. B.; Chung, K. K.; Regn, D. D.; Jordan, B. S.; Necsoiu, C.; Nguyen, R.; Hanson, M. A.; Morris, M. J.; Cancio, L. C. (2011):
Comparison of airway pressure release ventilation to conventional mechanical ventilation in the early management of smoke inhalation injury in swine.
Critical Care Medicine. 39(10), 2314-21.

Bee, G.; Calderini, M.; Biolley, C.; Guex, G.; Herzog, W.; Lindemann, M. D. (2007):
Changes in the histochemical properties and meat quality traits of porcine muscles during the growing-finishing period as affected by feed restriction, slaughter age, or slaughter weight, Journal of Animal Science. 85, 1030-1045.

Berg, F. (2003):
Angewandte Physiologie. Thieme. ISBN: 9783131160324.

Bhagavan, N. V. (2002):
Medical Biochemistry. Harcourt/Academic Press. ISBN: 9780120954407.

Bickhardt, K. (1972):
Akute Rückenmuskelnekrose und Belastungsmyopathie beim Schwein;
Untersuchungen zur Pathogenese.
Berlin [West]; Hamburg: Parey. ISBN: 3489646169 9783489646167.

Bottomley, P. A.; Edelstein, W. A. (1981):
Power deposition in whole-body NMR imaging.
Medical Physics. 8(4), 510-2.

Bottomley, P. A.; Redington, R. W.; Edelstein, W. A.; Schenck, J. F. (1985):
Estimating radiofrequency power deposition in body NMR imaging.
Magnetic Resonance in Medicine : Official Journal of the Society of Magnetic
Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2(4), 336-
49.

Brinker, G. (2011):
History of Safe Use. Persönliche Mitteilung, Gerhard Brinker, Siemens AG,
Healthcare Sector.

Brinker, G. G.-S., C.; Cho, C. H.; Reiter, K.; Habekost, K.; Wust, P.; Lazar, R.;
Hebrank, F.; Stetter, E.; Nadobny, J. (2010):
Experimental setup with a whole-body resonator for investigating thresholds of
tissue damage in swine model exposed at 123 MHz – First measurement results.
Proceedings of International Society for Magnetic Resonance in Medicine.
ISMRM.

Brocks, L.; Klont, R. E.; Buist, W.; de Greef, K.; Tieman, M.; Engel, B. (2000):
The effects of selection of pigs on growth rate vs leanness on histochemical
characteristics of different muscles.
Journal of Animal Science. 78, 1247-1254.

Brodal, P.; Ingjer, F.; Hermansen, L. (1977):
Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained
men.
The American Journal of Physiology. 232(6), 705-12.

Brody, A. S.; Embury, S. H.; Mentzer, W. C.; Winkler, M. L.; Gooding, C. A.
(1988):

Preservation of sickle cell blood-flow patterns during MR imaging: an in vivo study.

AJR. American Journal of Roentgenology. 151(1), 139-41.

Brooke, M. H.; Kaiser, K. K. (1970):

Muscle fiber types: how many and what kind?

Archives of Neurology. 23(4), 369-79.

Buchli, R.; Boesiger, P.; Meier, D. (1988):

Heating effects of metallic implants by MRI examinations.

Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 7(3), 255-61.

Cassens, R. G.; Cooper, C. C.; Briskey, E. J. (1969):

The occurrence and histochemical characterization of giant fibers in the muscle of growing and adult animals.

Acta Neuropathologica. 12(3), 300-4.

Cooper, C. C.; Cassens, R. G.; Kastenschmidt, L. L.; Briskey, E. J. (1970):

Histochemical characterization of muscle differentiation.

Developmental Biology. 23(2), 169-184.

Cooper, C. C.; Cassensand, R. G.; Briskey, E. J. (1969):

Capillary Distribution and Fiber Characteristics in Skeletal Muscle of Stress-Susceptible Animals.

Journal of Food Science. 34(4), 299-302.

Croley, A. N.; Zwetsloot, K. A.; Westerkamp, L. M.; Ryan, N. A.; Pendergast, A. M.; Hickner, R. C.; Pofahl, W. E.; Gavin, T. P. (2005):

Lower capillarization, VEGF protein, and VEGF mRNA response to acute exercise in the vastus lateralis muscle of aged vs. young women.

Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology. 99(5), 1872-9.

Cumming, W. J. (1994):

Color atlas of muscle pathology.

London: Mosby-Wolfe. ISBN: 0-7234-2016-5.

Dämmrich, K.; Schulz, L. C. (1991):

Pathologie der Haustiere. - Fischer. ISBN: 9783334003190.

Dettmer, U.; Folkerts, M.; Kächler, E.; Sönnichsen, A. (2006):

Intensivkurs Biochemie: StudentConsult. - Urban & Fischer bei Elsev. ISBN: 9783437444500.

Dewey, W. C. (2009):

Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic.

International Journal of Hyperthermia : The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. 10(4), 457-83.

Dewhirst, M. W.; Viglianti, B. L.; Lora-Michiels, M.; Hanson, M.; Hoopes, P. J. (2003):

Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia.

International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. 19(3), 267-94.

Dubowitz, V. S., C. A.; Lane, R. J. M. , Ed. (2007):

Muscle Biopsy - A practical approach.

Philadelphia. ISBN:1-4160-2593-6-978-1-4160-2593-1.

Eich, K. O. (1991):

Handbuch Schweinekrankheiten: Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft e. V. 3. Aufl. ISBN: 9783784313689.

Elias, H. G. (2009):

Makromoleküle: Band 3: Industrielle Polymere und Synthesen. John Wiley & Sons. ISBN: 9783527626526.

Elminowska-Wenda, G. (2006):

Structure Traits of Longissimus lumborum Muscle in Wild Boar/domestic Pig Hybrids.

Folia Biologica. 54, 133-137.

Engelhardt, W. v. (2010):

Physiologie der Haustiere. 3.

Stuttgart: Enke. ISBN: 978-3-8304-1078-2.

Faßbender, W.; Pfeilschifter, J. (2008):
Osteoporose kompakt: leitlinienbasierte Prävention, Diagnostik und Therapie; mit
26 Fallbeispielen; mit 18 Tabellen. Schattauer. ISBN: 9783794525485.

Fazarinc, G.; Čandek-Potokar, M.; Uršič, M.; Vrecl, M.; Pogačnik, A. (2002):
Giant Muscle Fibres in Pigs with Different Ryr1 Genotype.
Anatomia, Histologia, Embryologia. 31(6), 367-371.

FDA (2002):
Medical Device Report
Database, U.S. Food and Drug Administration.

FDA. (2011):
MAUDE-Database; U.S. Food and Drug Administration, Date: 20.10.2011,
18:30., from <http://www.fda.gov/cdrh/maude.html>.

Formica, D.; Silvestri, S. (2004):
Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview.
Biomedical Engineering Online. 3(1), 11.

Franck, M.; Figwer, P.; Godfraind, C.; Poirel, M. T.; Khazzaha, A.; Ruchoux, M.
M. (2007):
Could the pale, soft, and exudative condition be explained by distinctive
histological characteristics?
Journal of Animal Science. 85(3), 746-753.

Freise, K.; Brewer, S.; Novakofski, J. (2005):
Duplication of the pale, soft, and exudative condition starting with normal
postmortem pork.
Journal of Animal Science. 83(12), 2843-52.

Fujii, J.; Otsu, K.; Zorzato, F.; de Leon, S.; Khanna, V.; Weiler, J.; O'Brien, P.;
MacLennan, D. (1991):
Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with
malignant hyperthermia.
Science. 253(5018), 448-451.

Gadner, H.; Gaedicke, G.; Niemeyer, C. (2006):
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer. ISBN: 9783540037026.

- Geacintov, N. E.; Van Norstrand, F.; Becker, J. F.; Tinkel, J. B. (1972):
Magnetic field induced orientation of photosynthetic systems.
Biochimica et Biophysica Acta. 267(1), 65-79.
- Gedrange, T.; Walter, B.; Tetzlaff, I.; Kasper, M.; Schubert, H.; Harzer, W.; Bauer, R. (2003):
Regional Alterations in Fiber Type Distribution, Capillary Density, and Blood Flow after Lower Jaw Sagittal Advancement in Pig Masticatory Muscles.
Journal of Dental Research. 82(7), 570-574.
- Gentry, J. G.; McGlone, J. J.; Miller, M. F.; J. R. Blanton, Jr. (2004):
Environmental effects on pig performance, meat quality, and muscle characteristics, *Journal of Animal Science.* 82, 209-217.
- Goldstein, L. S.; Dewhirst, M. W.; Repacholi, M.; Kheifets, L. (2003):
Summary, conclusions and recommendations: adverse temperature levels in the human body.
International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. 19(3), 373-84.
- Gollnick, P. D.; Armstrong, R. B.; Saubert, C. W.; Sembrowich, W. L.; Shepherd, R. E.; Saltin, B. (1973):
Glycogen depletion patterns in human skeletal muscle fibers during prolonged work.
Pflügers Archiv European Journal of Physiology. 344(1), 1-12.
- Grosse-Siestrup, C. (2009):
Tierversuchsantrag. Genehmigungsnummer: G 0265/09. Berlin.
- Henckel, P.; Oksbjerg, N.; Erlandsen, E.; Barton-Gade, P.; Bejerholm, C. (1997):
Histo- and biochemical characteristics of the Longissimus dorsi muscle in pigs and their relationships to performance and meat quality.
Meat Science. 47(3-4), 311-321.
- Hennig, J.; Nauerth, A.; Friedburg, H. (1986):
RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR.

Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 3(6), 823-33.

Hermansen, L.; Wachtlova, M. (1971):
Capillary density of skeletal muscle in well-trained and untrained men.
Journal of Applied Physiology. 30(6), 860-863.

Hollmann, W.; Hettinger, T. (1990):
Sportmedizin. 3.
Stuttgart: Schattauer. ISBN: 3-7945-0983-8.

Hong, F. T.; Mauzerall, D.; Mauro, A. (1971):
Magnetic anisotropy and the orientation of retinal rods in a homogeneous magnetic field.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of Amerika. 68(6), 1283-5.

Horn, F.; Dospil, A.; Bornemann, S.; Hübner, H. (2009):
Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium.
G. Thieme. ISBN: 9783131308849.

Houdas, Y.; Ring, Y.; Ring, E. F. J. (1982):
Temperature distribution. In Human Body Temperature: 81-103.

Houpt, K. A.; Houpt, T. R.; Pond, W. G. (1979):
The pig as a model for the study of obesity and of control of food intake: a review.
Yale Journal of Biology and Medicine. 52(3), 307-29.

Ichinoseki-Sekine, N.; Naito, H.; Saga, N.; Ogura, Y.; Shiraishi, M.; Giombini, A.; Giovannini, V.; Katamoto, S. (2007):
Changes in muscle temperature induced by 434 MHz microwave hyperthermia.
British Journal of Sports Medicine. 41(7), 425-9.

IEC (2010):
Medizinische elektrische Geräte - Teil 2-33: Besondere Festlegungen für die Sicherheit von Magnetresonanzgeräten für die medizinische Diagnostik (IEC 60601-2-33:2010); Deutsche Fassung EN 60601-2-33:2010 + Cor. :2010.

Ingjer, F.; Brodal, P. (1978):
Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained women.
European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 38(4), 291-9.

Ito, J. (1998):
Fiber type composition of abdominal muscles in Japanese macaques (*Macaca fuscata*).
Okajimas Folia Anatomica Japonica. 74(6), 199-205.

Jørgensen, K.; Nicholaisen, T.; Kato, M. (1993):
Muscle fiber distribution, capillary density, and enzymatic activities in the lumbar paravertebral muscles of young men. Significance for isometric endurance.
Spine. 18(11), 1439-1450.

Kainz, W. (2007):
MR heating tests of MR critical implants.
Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI. 26(3), 450-1.

Kaiser, G. M.; Heuer, M. M.; Fruhauf, N. R.; Kuhne, C. A.; Broelsch, C. E. (2006):
General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs.
Journal of Surgical Research. 130(1), 73-9.

Kanal, E.; Shellock, F. G. (1990):
Burns associated with clinical MR examinations.
Radiology. 175(2), 585.

Kangarlu, A.; Shellock, F. G.; Chakeres, D. W. (2003):
8.0-Tesla human MR system: temperature changes associated with radiofrequency-induced heating of a head phantom.
Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI. 17(2), 220-6.

Karlsson, A.; Enfalt, A. C.; Essen-Gustavsson, B.; Lundstrom, K.; Rydhmer, L.; Stern, S. (1993):
Muscle histochemical and biochemical properties in relation to meat quality during selection for increased lean tissue growth rate in pigs.
Journal of Animal Science. 71(4), 930-938.

Karlsson, A.; Éssen-Gustavsson, B.; Lundström, K. (1994):
Muscle glycogen depletion pattern in halothane-gene-free pigs at slaughter and its relation to meat quality.
Meat Science. 38(1), 91-101.

Karlsson, A. H.; Klont, R. E.; Fernandez, X. (1999):
Skeletal muscle fibres as factors for pork quality.
Livestock Production Science. 60(2-3), 255-269.

Kauffman, R. G.; van Laack, R. L.; Russell, R. L.; Pospiech, E.; Cornelius, C. A.; Suckow, C. E.; Greaser, M. L. (1998):
Can pale, soft, exudative pork be prevented by postmortem sodium bicarbonate injection?
Journal of Animal Science. 76(12), 3010-3015.

Kiening, K. L.; Haux, D.; Steiner, T.; Berger, C.; Wittmann, F.; Hacke, W.; Ihrig-Meder, A.; Unterberg, A. W.; Klingmann, C.; Sakowitz, O. (2006):
Handbuch Intensivmedizin des Neurozentrums am Universitätsklinikum Heidelberg. Springer. ISBN: 9783540694861.

Klont, R. E.; Brocks, L.; Eikelenboom, G. (1998):
Muscle fibre type and meat quality.
Meat Science. 49(Supplement 1), S219-S229.

Kobelt, F. (2012):
Dissertation: Untersuchungen von Hochfrequenz (HF) basierten thermischen Effekten bei der 3-Tesla-Magnetresonanz (MR)-Tomographie mit besonderer Betrachtung der histologischen Gewebeeränderungen am Schweinemodell, Freie Universität Berlin.

Kolb, E. (1974):
Biochemische Anpassungsvorgänge bei Belastungen beim Schwein, unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei Nahrungsmangel in den ersten Lebensstagen sowie bei Hitze- und Transportbelastung.
Monatshefte Veterinärmedizin (Mh. Vet. Med). (32), 910-914.

König, H. E.; Liebich, H.-G.; Forstenpoitner, G. (2005):
Anatomie der Haussäugetiere.
Stuttgart: Schattauer. ISBN: 3-7945-2390-3.

- Kugler, P. (2006):
Zelle Organ Mensch: Bau, Funktion und Krankheiten. Elsevier, Urban und Fischer. ISBN: 9783437271106.
- Lang, G. (2006):
Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik. Springer. ISBN: 9783211331415.
- Lange, A. (2002):
Physikalische Medizin. Springer. ISBN: 9783540413066.
- Lange, A. (2003):
Physikalische Medizin. Springer. ISBN: 9783540413066.
- Larzul, C.; Le Roy, P.; Gogue, J.; Talmant, A.; Jacquet, B.; Lefaucheur, L.; Ecolan, P.; Sellier, P.; Monin, G. (1999):
Selection for reduced muscle glycolytic potential in Large White pigs. II. Correlated responses in meat quality and muscle compositional traits. Genetics Selection Evolution 31, 61-76.
- Larzul, C.; Lefaucheur, L.; Ecolan, P.; Gogue, J.; Talmant, A.; Sellier, P.; Le Roy, P.; Monin, G. (1997):
Phenotypic and genetic parameters for longissimus muscle fiber characteristics in relation to growth, carcass, and meat quality traits in large white pigs. Journal of Animal Science. 75, 3126-3137.
- Liebich, H.-G. (2004):
Funktionelle Histologie der Haussäugetiere.
Stuttgart: Schattauer. ISBN: 3-7945-2311-3.
- Löscher, W.; Ungemach, F. R.; Kroker, R. (2006):
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey. ISBN: 9783830441601.
- Lüdecke, D.; Lüdecke, C. (2000):
Thermodynamik: Physikalisch-Chemische Grundlagen Der Thermischen Verfahrenstechnik. Springer. ISBN: 9783540668053.

Ludvigsen, J. (1953):

Muscular degeneration in hogs: Preliminary report.
15th International Veterinary Congress. (1) 1:602.

Marquez, A.; Finol, H. J. (1990):

Ultrastructural fiber typing of human abdominal muscles obliquus internus and obliquus externus.
Acta Cientifica Venezolana. 41(1), 40-2.

Martens, H. (1997):

Physiology and physiopathology of ryanodine receptors in swine. Significance of sensitivity to stress, stress myopathies, malignant hyperthermia and meat quality.
Tierärztliche Praxis. 25(1), 41-51.

Martinez, A. A.; Meshorer, A.; Meyer, J. L.; Hahn, G. M.; Fajardo, L. F.; Prionas, S. D. (1983):

Thermal Sensitivity and Thermotolerance in Normal Porcine Tissues.
Cancer Research. 43(5), 2072-2075.

Melki, P. S.; Mulkern, R. V.; Panych, L. P.; Jolesz, F. A. (1991):

Comparing the FAISE method with conventional dual-echo sequences.
Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI. 1(3), 319-26.

Meshorer, A.; Prionas, S. D.; Fajardo, L. F.; Meyer, J. L.; Hahn, G. M.; Martinez, A. A. (1983):

The effects of hyperthermia on normal mesenchymal tissues. Application of a histologic grading system.
Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 107(6), 328-34.

Kramer, M. (2009):

CT- und MRT-Atlas
Transversalanatomie des Hundes.
Stuttgart: Parey. ISBN: 978-3-8304-4183-0.

Mitchell, A. D.; Scholz, A. M.; Wange, P. C.; Song, H. (2001):

Body composition analysis of the pig by magnetic resonance imaging.
Journal of Animal Science. 79(7), 1800-13.

Murayama, M. (1965):

Orientation of sickled erythrocytes in a magnetic field.

Nature. 206(982), 420-2.

Nadobny, J.; Szimtenings, M.; Diehl, D.; Stetter, E.; Brinker, G.; Wust, P. (2007):

Evaluation of MR-induced hot spots for different temporal SAR modes using a time-dependent finite difference method with explicit temperature gradient treatment.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 54(10), 1837-50.

Nawroth, P. P.; Ziegler, R. (2001):

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. Springer. ISBN: 9783540647652.

Nitz, W. R.; Runge, V. M. (2007):

Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT Physik über klinische Bildbeispiele. Thieme.

ISBN: 9783131397218.

Nygaard, E.; Andersen, P.; Nilsson, P.; Eriksson, E.; Kjessel, T.; Saltin, B. (1978):

Glycogen depletion pattern and lactate accumulation in leg muscles during recreational downhill skiing.

European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 38(4), 261-269.

Oksbjerg, N.; Gondret, F.; Vestergaard, M. (2004):

Basic principles of muscle development and growth in meat-producing mammals as affected by the insulin-like growth factor (IGF) system.

Domestic Animal Endocrinology. 27(3), 219-240.

Ortendahl, D. A. (1988):

Whole-body MR imaging and spectroscopy at 4 T: where do we go from here?

Radiology. 169(3), 864-5.

Osbakken, M.; Griffith, J.; Taczanowsky, P. (1986):

A gross morphologic, histologic, hematologic, and blood chemistry study of adult and neonatal mice chronically exposed to high magnetic fields.

Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 3(4), 502-17.

Pennes, H. H. (1948):
Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm.
1948.
Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise
Physiology. 85(1), 5-34.

Persson, B. R. R.; Stahlberg, F. (1989):
Health and safety of clinical NMR examination. CRC Press. ISBN: 084936096X.

Petersen, J. S.; Henckel, P.; , O. N.; Sørensen, M. T. (1998):
Adaptations in muscle fibre characteristics induced by physical bactivity in pigs.
Animal Science. 66, 733-740.

Rabinovitch, B.; Maling, J. E.; Weissbluth, M. (1967):
Enzyme-substrate reactions in very high magnetic fields. I.
Biophysical Journal. 7(2), 187-204.

Rehfeldt, C.; Henning, M.; Fiedler, I. (2008):
Consequences of pig domestication for skeletal muscle growth and cellularity.
Livestock Science. 116(1-3), 30-41.

Reilly, J. P. (1992):
Electrical stimulation and electropathology.
Cambridge u.a.: Cambridge Univ. Press. ISBN: 0-521-41791-0.

Reinhold, P. (2005):
Modelle pulmonaler Infektionen bei Großtieren - speziesspezifische Unterschiede.
Pneumologie. 59(06), 412,417.

Robitaille, P. M.; Warner, R.; Jagadeesh, J.; Abduljalil, A. M.; Kangarlu, A.;
Burgess, R. E.; Yu, Y.; Yang, L.; Zhu, H.; Jiang, Z.; Bailey, R. E.; Chung, W.;
Somawiharja, Y.; Feynan, P.; Rayner, D. L. (1999):
Design and assembly of an 8 tesla whole-body MR scanner.
Journal of Computer Assisted Tomography. 23(6), 808-20.

Rummeny, E. J.; Heindel, W. (2006):
Ganzkörper-MR-tomographie. Thieme. ISBN: 9783131250124.

- Ruusunen, M.; Puolanne, E. (1997):
Comparison of histochemical properties of different pig breeds.
Meat Science. 45(1), 119-125.
- Ryan, N. A.; Zwetsloot, K. A.; Westerkamp, L. M.; Hickner, R. C.; Pofahl, W. E.;
Gavin, T. P. (2006):
Lower skeletal muscle capillarization and VEGF expression in aged vs. young
men.
Journal of Applied Physiology. 100(1), 178-85.
- Salomon, F. V., Michel, G., Salomon, B., Gruschewitz, F. (1981):
Zur Fasertypisierung an Skelettmuskeln.
Monatshefte Veterinärmedizin (Mh. Vet.-Med). 36, 349-353.
- Sambraus, H. H. (2001):
Atlas der Nutztierassen. Ulmer. ISBN: 9783800132195.
- Sapareto, S. A.; Dewey, W. C. (1984):
Thermal dose determination in cancer therapy.
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 10(6), 787-800.
- Schaefer, D. J.; Shellock, F. G.; Crues, J. V.; Gordon, C. J. (1986):
Infrared thermographic studies of human surface temperature in magnetic
resonance imaging.
Proceedings of the Bioelectromagnetics Society (Eighth Annual Meeting, 1986),
page 68.
- Schmidt, R. F.; Lang, F. (2007):
Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie. Springer.
ISBN: 9783540329084.
- Shellock, F. G. (1986):
Monitoring during MRI. An evaluation of the effect of high-field MRI on various
patient monitors.
Medical Electronics. 17(4), 93-7.
- Shellock, F. G. (1992):
Thermal responses in human subjects exposed to magnetic resonance imaging.
Annals of the New York Academy of Sciences. 649, 260-72.

Shellock, F. G. (2000):

Radiofrequency energy-induced heating during MR procedures: a review.
Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI. 12(1), 30-6.

Shellock, F. G. (2011):

Bioeffects of Static Magnetic Fields. Date: 12.09.2011 19:17h., from
http://www.mrisafety.com/safety_article.asp?subject=229.

Shellock, F. G.; Crues, J. V. (1987):

Temperature, heart rate, and blood pressure changes associated with clinical MR
imaging at 1.5 T.
Radiology. 163(1), 259-62.

Shellock, F. G.; Crues, J. V. (1988):

Corneal temperature changes induced by high-field-strength MR imaging with a
head coil.
Radiology. 167(3), 809-11.

Shellock, F. G.; Crues, J. V. (1988):

Temperature changes caused by MR imaging of the brain with a head coil.
AJNR American Journal of Neuroradiology. 9(2), 287-91.

Shellock, F. G.; Gordon, C. J.; Schaefer, D. J. (1986):

Thermoregulatory responses to clinical magnetic resonance imaging of the head at
1.5 tesla. Lack of evidence for direct effects on the hypothalamus.
Acta Radiologica. Supplementum. 369, 512-3.

Shellock, F. G.; Kanal, E. (1996):

Magnetic resonance: bioeffects, safety, and patient management. Raven Press.
ISBN: 9780781701877.

Shellock, F. G.; Rothman, B.; Sarti, D. (1990):

Heating of the scrotum by high-field-strength MR imaging.
AJR. American Journal of Roentgenology. 154(6), 1229-32.

Shellock, F. G.; Rubin, S. A.; Everest, C. E. (1986):

Surface temperature measurement by IR.
Medical Electronics. 86, 81-83.

Shellock, F. G.; Schaefer, D. J.; Crues, J. V. (1989):
Alterations in body and skin temperatures caused by magnetic resonance imaging:
is the recommended exposure for radiofrequency radiation too conservative?
The British Journal of Radiology. 62(742), 904-9.

Shellock, F. G.; Schaefer, D. J.; Gordon, C. J. (1986):
Effect of a 1.5 T static magnetic field on body temperature of man.
Magnetic Resonance in Medicine : Official Journal of the Society of Magnetic
Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 3(4), 644-
7.

Shellock, F. G.; Schaefer, D. J.; Grundfest, W.; Crues, J. V. (1986):
Thermal effects of high-field (1.5 tesla) magnetic resonance imaging of the spine.
Clinical experience above a specific absorption rate of 0.4 W/kg.
Acta Radiologica. Supplementum. 369, 514-6.

Shellock, F. G.; Schaefer, D. J.; Kanal, E. (1994):
Physiologic responses to an MR imaging procedure performed at a specific
absorption rate of 6.0 W/kg.
Radiology. 192(3), 865-8.

Shellock, F. G.; Schatz, C. J. (1992):
Increased corneal temperature caused by MR imaging of the eye with a dedicated
local coil.
Radiology. 185(3), 697-9.

Shellock, F. G.; Spinazzi, A. (2008):
MRI safety update 2008: part 2, screening patients for MRI.
AJR. American Journal of Roentgenology. 191(4), 1140-9.

Shrivastava, D.; Hanson, T.; Kulesa, J.; DelaBarre, L.; Iaizzo, P.; Vaughan, J. T.
(2009):
Radio frequency heating at 9.4T (400.2 MHz): in vivo thermoregulatory
temperature response in swine.
Magnetic resonance in Medicine : Official Journal of the Society of Magnetic
Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 62(4), 888-
95.

Shrivastava, D.; Hanson, T.; Schlentz, R.; Gallagher, W.; Snyder, C.; Delabarre, L.; Prakash, S.; Iaizzo, P.; Vaughan, J. T. (2008):
Radiofrequency heating at 9.4T: in vivo temperature measurement results in swine.

Magnetic Resonance in Medicine : Official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 59(1), 73-8.

Shuman, W. P.; Haynor, D. R.; Guy, A. W.; Wesbey, G. E.; Schaefer, D. J.; Moss, A. A. (1988):

Superficial- and deep-tissue temperature increases in anesthetized dogs during exposure to high specific absorption rates in a 1.5-T MR imager.

Radiology. 167(2), 551-4.

Simon, G. A.; Maibach, H. I. (2000):

The Pig as an Experimental Animal Model of Percutaneous Permeation in Man: Qualitative and Quantitative Observations – An Overview.

Skin Pharmacology and Physiology. 13(5), 229-234.

Sinnett, E.; Wahrenbrock, E.; Kooyman, G. (1981):

Cardiovascular depression and thermoregulatory disruption caused by pentothal/halothane anesthesia in the harbor seal, *Phoca vitulina*.

Journal of Wildlife Diseases. 17(1), 121-130.

Sosnicki, A. A. (1987):

Association of Micrometric Traits on Meat Quality, Fattening and Slaughter Traits in the Pig.

Journal of Animal Science. 64(5), 1412-1418.

Speck, O. (2012):

Warum 7-Tesla-1-H-MRT im Gehirn?

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. 13(2), 90-97.

Speckmann, E. J. (2008):

Physiologie: Mit Zugang zum Elsevier-Portal. Urban & Fischer bei Elsevier. ISBN: 9783437413186.

Stål, P.; Eriksson, P. O.; Thornell, L. E. (1996):

Differences in capillary supply between human oro-facial, masticatory and limb muscles.

Journal of Muscle Research and Cell Motility. 17(2), 183-97.

Steinhardt, M.; Bungler, U.; Lyhs, L.; Lowe, G. (1976):
Pathophysiologische Aspekte der Transportbelastung beim Schwein.
Pathophysiologischer Mechanismus, Transporttod als generalisierte
Funktionsstörung.
Monatshefte für Veterinärmedizin. 31(17), 655-659.

Swindle, M. M.; Smith, A. C. (1998):
Comparative anatomy and physiology of the pig.
Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science. 25(1), 11.

Swindle, M. M.; Smith, A. C.; Laber, K.; Goodrich, J. A.; Bingel, S. A. (2003):
Biology and Medicine of Swine.
Laboratory Animal Medicine and Management, 14.

Szentkúti, L.; Niemeyer, B.; Schlegel, O. (1981):
[Comparative study of muscle fiber types in *M. longissimus dorsi* of domestic and
wild pigs using the myosin-ATPase reaction].
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift. 88(10), 407-11.

Tenforde, T. S.; Gaffey, C. T.; Moyer, B. R.; Budinger, T. F. (1983):
Cardiovascular alterations in *Macaca* monkeys exposed to stationary magnetic
fields: experimental observations and theoretical analysis.
Bioelectromagnetics. 4(1), 1-9.

Vogl, T.; Krimmel, K.; Fuchs, A.; Lissner, J. (1988):
Influence of magnetic resonance imaging on human body core and intravascular
temperature.
Medical physics. 15(4), 562-6.

Vollmer, G. (1995):
Lebensmittelführer. 2. Fleisch, Fisch, Milch, Fett, Gewürze, Getränke,
Lebensmittel für Diät, für Säuglinge, für Sportler. Wiley-VCH.
ISBN: 9783527308798.

Waldmann, K.-H.; Plonait, H.; Bickhardt, K. (2001):
Lehrbuch der Schweinekrankheiten. 3.
Berlin: Parey. ISBN: 3-8263-3373-X.

Waldner, B.; Waldner-Nilsson, B. (2009):

Handrehabilitation. Springer. ISBN: 9783540235484.

Wegner, J.; Fiedler, I.; Klosowska, D.; Klosowski, B.; Ziegan, B. (1993):

Veränderungen der Muskelfasertypenverteilung im M. longissimus dorsi von Ebern während des Wachstums, dargestellt mit verschiedenen histochemischen Methoden.

Anatomia, Histologia, Embryologia. 22(4), 355-359.

Wegner, W. (1971):

Das Herzgewicht —ein hoch erbliches Merkmal beim Schwein.

Basic Research in Cardiology. 64(1), 1-22.

Weishaupt, D.; Köchli, V. D.; Marincek, B. (2009):

Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Springer. ISBN: 9783540895725.

Wendt, M.; Bickhardt, K.; Herzog, A.; Fischer, A.; Martens, H.; Richter, T. (2000):

Porcine stress syndrome and PSE meat: clinical symptoms, pathogenesis, etiology and animal rights aspects.

Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift. 113(5), 173-90.

Weyrauch, K. D.; Smollich, A. (1998):

Histologie-Kurs für Veterinärmediziner.

Stuttgart: Enke. ISBN: 3-432-29501-4.

Yarmolenko, P. S.; Moon, E. J.; Landon, C.; Manzoor, A.; Hochman, D. W.; Viglianti, B. L.; Dewhirst, M. W. (2011):

Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update.

International Journal of Hyperthermia : The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. 27(4), 320-343.

Danksagung

An aller erster Stelle danke ich meinen beiden Doktoreltern, Prof. Dr. G. Stoltenburg-Didinger und Prof. Dr. R. Klopffleisch für die ermutigende und beratende Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich geworden wäre. Dank der hervorragenden Zusammenarbeit war es eine Freude diese Arbeit zu schreiben.

Ganz besonders danke ich Frau Prof. Dr. G. Stoltenburg-Didinger für die Überlassung dieses Themas der Doktorarbeit und das Engagement, das ich von ihr für diese Arbeit erfahren habe. Durch ihre unermüdlichen und schnellen Korrekturen hat sie mir ein sehr rasches Vorwärtkommen ermöglicht.

Herrn Prof. Dr. R. Klopffleisch bin ich sehr dankbar für die Betreuung am Fachbereich, sowie die vielen aufmunternden Vorschläge und Verbesserungen, die diese Arbeit so konstruktiv vorangebracht haben. Über die intensive Zusammenarbeit habe ich mich sehr gefreut.

Mein großer Dank gilt auch allen Betreuern in der Berliner Hyperthermiegruppe, die mich während meiner Arbeit sehr umfangreich unterstützt und fachlich beraten haben, insbesondere Dr. C. H. Cho, Dr. Ing. J. Nadobny und Dipl. Phys. G. Brinker.

Ich danke auch Herrn PD. Dr. C. Grosse-Siestrup für seine Unterstützung.

Auch der medizinisch-technischen Fachangestellten S. Meier am Institut für Pathologie im Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin Zehlendorf, (Leiter PD Dr. T. Mairinger) danke ich für ihre Unterstützung bei der Herstellung der Gefrierschnitte und der Fotodokumentation.

Ohne die unermüdliche und tatkräftige Unterstützung meiner Freundin Maria hätte ich niemals einen freien Rücken gehabt und wäre ich nicht so schnell mit meiner Arbeit vorangekommen. Sie hat am meisten während der Arbeit zurückstecken müssen, deshalb gilt ihr mein ganz besonders großer Dank.

Durch den kreativen Einsatz mit seinen Informatikkenntnissen hat mir mein guter Freund Dirk die graphische Gestaltung dieser Arbeit ermöglicht, ohne die meine Arbeit technisch nicht so gelungen wäre.

Meiner ganzen Familie und insbesondere meinen Eltern Hanna und Lech danke ich sehr, dass sie mich stets durch meine Arbeit begleitet und mir viel Kraft und Zuversicht geschenkt haben, weshalb ich ihnen dafür sehr dankbar bin. Ohne sie wäre ich nicht und diese Arbeit auch nicht.

Den Eltern meiner Freundin Maria, Karin und Holger, möchte ich auch sehr für ihre Unterstützung danken und die unvergessliche Zeit in Falkensee, in der ich an meiner Arbeit mit voller Rückendeckung schreiben konnte.

Ich danke auch sehr all meinen Freunden und hier auch besonders Oleg und Ahmad, die mich immer wieder ermuntert und sehr unterstützt haben.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Markus Jan Piaskowski, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Schwellenwertbestimmung von Gewebeschädigungen durch
Hochfrequenz im MRT im Schweinemodell

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

12.06.2012

Markus Piaskowski