

**Aus der Tierexperimentellen Einrichtung
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow - Klinikum**

Untersuchung von Hochfrequenz (HF) basierten thermischen Effekten bei der
3-Tesla-Magnetresonanz (MR) – Tomographie in einer Hochfrequenz-Spule
im Schweinmodell mit besonderer Betrachtung
der histologischen Muskelveränderungen

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

vorgelegt von
Friederike Kobelt

Tierärztin
aus Stendal

Berlin 2011

Journal-Nr.: 3531

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter: PD C. Große-Siestrup
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. G. Stoltenburg-Didinger
Dritter Gutachter: Prof. Dr. R. Klopffleisch

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):
histology, hyperthermia, magnetic resonance imaging, muscle tissue, pig

Tag der Promotion: 24.09.2012

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: 978-3-86387-232-8
Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2011
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.

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Fragestellung und Zielsetzung	2
3. Grundlagen	3
3.1. Physikalische Grundlagen	3
3.1.1. Magnetresonanztomographie	3
3.1.2. Hochfrequenz-System	7
3.2. Anatomische Grundlagen	9
3.2.1. Histologie von Muskelgewebe	9
3.2.2. Fasertypen	10
4. Stand der Forschung	12
4.1. Bisherige Untersuchungen	12
4.2. CEM43-Konzept	15
4.3. Das Schwein als Versuchstier	17
4.3.1. Belastungsmypathie beim Schwein	17
4.3.2. Unterschiede zwischen Mensch und Schwein	20
4.3.2.1. Thermoregulatorisches Verhalten	20
4.3.2.2. Muskelfasertypen	20
4.3.2.3. Kapillardichte in der Muskulatur	23

5. Material und Methoden	26
5.1. Tiere	26
5.2. Gruppeneinteilung	26
5.2.1. Vorversuch: Schwein 1-6	27
5.2.2. Hauptversuch: Schwein 7-26	27
5.3. Vorbereitung der Versuchstiere	29
5.3.1. Narkose	29
5.3.2. Einsetzen der Katheter und Temperatursonden	31
5.4. Leistungsexposition	32
5.5. Euthanasie	33
5.6. Probenentnahme und histologische Technik	33
5.6.1. Anfertigen der histologischen Schnitte	35
5.6.2. Mikroskopische Untersuchung	36
5.7. Beurteilungskategorien	36
6. Ergebnisse	39
6.1. Makroskopische Befunde	39
6.2. Histologische Befunde	43
6.2.1. Tote Tiere - Vorversuch	46
6.2.2. Narkotisierte Tiere - Hauptversuch	52
6.2.2.1. Pilottier	52
6.2.2.2. Gruppe 0: Zero SAR	53

6.2.2.3. Gruppe 1: Geringe SAR	58
6.2.2.4. Gruppe 2: Hohe SAR, t _{expo} 30 min	64
6.2.2.5. Gruppe 3: Hohe SAR, t _{expo} 60 min	69
6.3. Vergleich der Histologie mit SAR- und Temperaturmessungen	76
6.3.1. Vergleich mit SAR _{wb}	78
6.3.2. Vergleich mit T _{max}	79
6.3.3. Vergleich nach dem CEM43-Konzept	82
7. Diskussion der Ergebnisse	85
8. Zusammenfassung	90
8. Summary	92
9. Literaturverzeichnis	94
10. Danksagung	102
11. Selbstständigkeitserklärung	103

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
Abschn.	Abschnitt
BGA	Blutgasanalyse
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CEM43	Cumulative equivalent minutes at 43°C
cm	Zentimeter
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V
FDA	Food and Drug Administration
FOTEMP	Faseroptisches Thermometer
Gr.	Gruppe
IEC	International Electrotechnical Commission
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
HE	Hämatoxylin-Eosin
HF	Hochfrequenz
KBES	Kontrollierte Betriebsart Erster Stufe
kHz	Kilohertz
M.	Musculus
MHz	Megahertz
min	Minuten
ml	Milliliter
mm ²	Quadratmillimeter

MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NB	Normale Betriebsart
PAS	Periodic Acid Schiff
Pos.	Position
PSE	Pale, soft and exsudative
PSS	Porcines-Stress-Syndrom
s.	siehe
SAR_wb	Spezifische Absorptionsrate in Watt/kg
SAR_wb x t_expo	SAR(W/kg) mal die Zeit (min) in Wmin/kg
Schw.	Schwein
sog.	so genannt
t	Zeit
Tab.	Tabelle
T_core	systemische Körpertemperatur
t_expo	Dauer der Leistungsexposition
T_hotspot	Temperatur in den Hotspot-Regionen
TierNr.	Tiernummer
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
UKW	Ultrakurzwellen
W/kg	Watt pro Kilogramm
x	fache Vergrößerung
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Die Magnetresonanztomographie stellt eine wichtige diagnostische Methode in der Medizin dar. Doch es gibt noch immer kein zufriedenstellendes thermo-regulatorisches Modell für den menschlichen Körper.

Um die tatsächlichen Temperaturen, welche durch die Hochfrequenz in der Muskulatur entstehen und die korrespondierenden Gewebeschädigungen zu bestimmen, ist die direkte intramuskuläre Temperaturmessung, sowie die histologische Gewebeuntersuchung am Ort der Temperaturmessung notwendig. Da diese direkte intramuskuläre Temperaturmessung mit anschließender Resektion des Muskels ein invasives Verfahren darstellt, ist eine Messung am Menschen nicht möglich. Um jedoch trotzdem mit dem Menschen vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde dieses Versuchsvorhaben am Schwein, welches dem Menschen in Hinblick auf die Thermosensibilität am ähnlichsten ist, durchgeführt.

Ziel dieses Versuches ist, mögliche Schäden durch die Hochfrequenz festzustellen und diese histologisch darzustellen. Ferner soll eine Korrelation zwischen dem thermischen Schaden und den lokal herrschenden Temperaturen hergestellt werden, zur Bestätigung bereits bestehender Grenzwerte oder gar zur Festlegung neuer Grenzwerte.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Dieses Versuchsvorhaben ist Teil des Europäischen 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”.

Ziel dieser Arbeit ist, die Auswirkungen der lokalen Gewebeerwärmung zu untersuchen, welche durch die 3-Tesla Magnetresonanztomographie verursacht wird.

So ist die Frage, wie die Temperaturen in den sog. „Hotspot-Regionen“ von der Hochfrequenz-Einstrahlung der MR-Ganzkörperspule abhängen und ab wann in diesen Regionen akute Gewebeschäden zu erwarten sind. Des Weiteren soll untersucht werden, in welcher Form der Gewebeschaden auftritt und ob eine Korrelation zwischen dem Schaden und der dort herrschenden Temperatur hergestellt werden kann. Dabei stellt die histologische Untersuchung der Gewebeproben in den sog. „Hotspot – Regionen“ eine wichtige Methode dar, um den Schaden bestimmen zu können und eine Korrelation mit den Temperaturen herzustellen. Auch gilt es zu untersuchen, ob die Gewebeveränderungen eher mit dem sog. „Temperaturdosis“-Konzept CEM 43° C (CEM für Cumulative Equivalent Minutes at 43°C) korrelieren oder ob die Gewebeschäden auf die Überschreitung bestimmter Temperatur-Grenzwerte zurückzuführen sind.

Zunächst fand ein Vorversuch an sechs euthanasierten Schweinen statt. Anschließend folgte der Hauptversuch mit 20 narkotisierten Schweinen. Die Aufgaben für mich als Doktoranden lagen in dem Vorbereiten der Versuchstiere, der tiermedizinischen Versorgung der Versuchstiere sowie deren Überwachung, dem Transport von der Versuchstierabteilung in das Hyperthermiezentrum sowie der Sondenplatzierung und Gewinnung der Muskelproben. Die Herstellung der histologischen Präparate erfolgte in der Tierpathologie Dr. Haider. Die Auswertung der histologischen Präparate wurde von mir vorgenommen. Ziel war es, den histologischen Schaden herauszuarbeiten und die jeweilige thermische Belastung des einzelnen Schweines mit den histologischen Befunden zu vergleichen.

3. Grundlagen

3.1. Physikalische Grundlagen

3.1.1. Magnetresonanztomographie

Im Jahre 1983 beginnt der dauerhafte klinische Einsatz der Magnetresonanztomographie in Deutschland mit der Installation von Magnetresonanztomographen in Wiesbaden und Hannover und ist seit dem in der heutigen Diagnostik nicht wegzudenken (Onlinequelle¹). Die wesentlichen Vorteile der Magnetresonanztomographie (MRT) gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie beispielsweise der Computertomographie (CT) sind der hohe Weichteilkontrast, die fehlende Strahlenbelastung, sowie die fehlende Beeinträchtigung der Bildqualität durch den dichten Knochen. Die ersten MRT- Geräte sind hier in Deutschland 1983 in Wiesbaden und Hannover in Betrieb genommen worden. Seit dieser Zeit hat sich die Untersuchungs-Modalität rasant weiter entwickelt und fest in der klinischen Anwendung etabliert (Onlinequelle¹).

Die Grundlage der Magnetresonanztomographie besteht darin, dass durch starke Magnetfelder, sowie elektromagnetischer Wechselfelder im Radiofrequenzbereich, die Kernspins der für diese Methodik geeigneten Atome im Körper resonant angeregt werden, vorwiegend die der Wasserstoff-Atome. Nach erfolgter Anregung wird die HF abgeschaltet. Die angeregten Spins gehen nach einer gewissen Zeit wieder in den Grundzustand über. Man bezeichnet diesen Vorgang als Relaxation. Die Relaxationszeit variiert mit der Art des Gewebes. Bei Übergang in den Grundzustand wird ein elektromagnetisches Signal emittiert, dessen Frequenz identisch mit der Anregungsfrequenz ist (JACKSON und HARRISON 2009). Die emittierte HF wird mittels geeigneter Spulen empfangen und zur Bildberechnung verwendet. Die Intensität des empfangenen Signals wird durch den Gehalt des Wasserstoffs in den verschiedenen Gewebearten bestimmt. Die Kombination aus der Relaxationszeit und der Intensitätsvariation trägt wesentlich zu dem Bildkontrast bei. Die bei dieser Methodik verwendete Frequenz ist dabei so gering, dass die gefürchtete ionisierende Wirkung, wie sie bei der Röntgenstrahlung vorhanden ist, nicht auftreten kann.

Baulich lassen sich MRT- Systeme in geschlossene und offene Systeme unterteilen. Als geschlossene Systeme bezeichnet man die MRT- Anlagen, welche eine zylinderförmige Spule zur Erzeugung des Magnetfeldes verwenden, in dessen innerem Hohlzylinder der Patient mittels einer fahrbaren Liege positioniert wird (ADAMEK 2010).

Der Patient befindet sich dann in einer „Röhre“. Die offenen MRT- Anlagen verwenden hingegen einen hufeisenförmigen Magneten, bei dem sich der Patient zwischen den beiden Pol- Platten befindet. Es besteht also weitgehend rundherum seitlich ein guter Zugang zu dem Patienten.

Geschlossene Tunnelsysteme liefern, bedingt durch ihren Aufbau im Vergleich zu den offenen Systemen, bessere Bilddaten. Die offenen Systeme ermöglichen jedoch den besseren Zugang zum Patienten, so dass diese Systeme gern für Eingriffe am Patienten unter Kontrolle der MR- Bildgebung verwendet werden (ADAMEK 2010).

Ein weiteres Unterscheidungskriterium neben der Bauform ist die Art der Felderzeugung, die bei den Magneten mit Feldstärken bis ca. 0,5 Tesla durch Permanentmagneten oder konventionelle Elektromagneten erfolgt, während bei höheren Feldstärken supraleitende Elektromagnete eingesetzt werden. Die Gründe hierfür sind wirtschaftlicher und technischer Art (Energiekosten, Stabilität).

Niederfeldgeräte mit 0,2–0,5 Tesla sind heute nur noch vereinzelt im Einsatz. Üblicherweise hat das Magnetfeld für diagnostische Zwecke heute eine Stärke von mindestens 1–1,5 Tesla. Seit circa einer Dekade werden zunehmend auch Hochfeldgeräte mit Feldstärken von 3 Tesla eingesetzt. Noch höhere Feldstärken (Ultrahochfeld-Systeme) werden in der Humanmedizin gegenwärtig nur für Forschungszwecke, aber noch nicht für Routineuntersuchungen eingesetzt. Einige Institutionen betreiben im deutschsprachigen Raum gegenwärtig MRT- Systeme für Untersuchungen am Menschen mit Feldstärken von 7 Tesla, wie zum Beispiel: das Leibniz-Institut für Neurobiologie (IfN) in Magdeburg (7-Tesla-Gerät für Kopfuntersuchungen; seit 2005) oder das Erwin-L.-Hahn-Institut für Magnetresonanz der Universitäten Duisburg-Essen und Radboud (7-Tesla-Ganzkörper-MRT, seit 2006) (Onlinequelle²).

Auch das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin besitzt ein 7-Tesla-Ganzkörper-MRT. Ein Ganzkörper-MRT mit einer noch höheren Feldstärke von 11,7 Tesla wird gerade am CEA-Zentrum Neurospin in Saclay (Frankreich) entwickelt. Mit der Verwendung von größeren Magnetfeldstärken erhofft man sich, weitere Informationen über Ursachen von Alzheimer und Parkinson, Schlaganfall, Epilepsie, Multipler Sklerose, Motoneuron-Krankheit und Gehirntumoren in Erfahrung bringen zu können. Bei 7 T ist das Magnetfeld 140 000 Mal stärker als das Magnetfeld der Erde und ermöglicht sehr detaillierte Bilder der menschlichen Anatomie – bis hin zur Zellebene (Onlinequelle²).

Bei der MRT werden drei verschiedene Arten von elektromagnetischen Feldern verwendet. Dies ist zum einen ein statisches, homogenes (Grund-)Magnetfeld, ein örtlich variierendes Magnetfeld („Gradienten- Feld“), welches im Ablauf der Bildmessung „häufig“ variiert wird (die Änderungsrate liegt im KHz-Bereich), sowie ein resonantes, hochfrequentes elektromagnetisches Feld, dessen Frequenz direkt proportional zu dem magnetischen Grundfeld ist. Bei den in der klinischen Praxis häufig anzutreffenden 1.5 T MRT-Anlagen liegt die Resonanzfrequenz bei 64 MHz, und somit ein wenig unterhalb des UKW- Radio-Frequenzbereichs, die Resonanzfrequenzen der 3 T MRT-Anlagen liegt dementsprechend ein wenig oberhalb des UKW- Frequenzbandes. Jede Form dieser elektromagnetischen Strahlung kann zu einem signifikanten biologischen Effekt führen, wenn sie mit einer ausreichend hohen Intensität angewandt werden (SHELLOCK 1992). Dies beschrieben auch ABART und GANSEN (1995), welche die Sicherheitsaspekte der MR- Bildgebung darstellten. So beschreiben auch sie das Grundprinzip des bildgebenden Magnetresonanzverfahrens für welches drei Arten von elektromagnetischen Feldern notwendig sind, wie bereits auch SHELLOCK (1992) erwähnte. Das statische Grund-Magnetfeld dient der Ausrichtung der Kernspins (entweder parallel oder dem Magnetfeld entgegen gerichtet).

Die mit verhältnismäßig niedriger Frequenz gepulsten Gradienten-Felder ermöglichen die räumliche Zuordnung des empfangenen Signals. In der klinischen Anwendung geschieht dieses mit einer Voxel-Auflösung bis hin zu wenigen Kubik- Millimetern. Die Auflösung kann jedoch noch deutlich gesteigert werden, so dass im Forschungsbereich bis hinunter zur Zellgröße Untersuchungen durchgeführt werden können.

Die hochfrequenten elektromagnetischen Felder sind für die Anregung der magnetischen Kernspinresonanz erforderlich. Dabei werden die im Grundfeld des Magneten ausgerichteten Kernspins gezielt ausgelenkt. Nach dem Abschalten der HF relaxieren die Kernspins wieder in den Grundzustand. Dabei wird ein hochfrequentes Signal emittiert, welches mittels Empfangsspulen detektiert, und der Bildberechnung zugeführt wird (SIEMENS 2003).

Die drei genannten Felder unterscheiden sich in der Frequenz und der jeweiligen Amplitude. Die Frequenz der applizierten elektromagnetischen Felder bestimmt dabei die Wesensart der Wechselwirkung, die Amplitude das Ausmaß.

Der menschliche Körper hat kein Organ, mit dem das statische Feld direkt „gespürt“ werden kann. Zu höheren Magnetfeldstärken hin zeigen sich jedoch die durch Bewegung im Magnetfeld bedingten induktiven Wirkungen.

Ab etwa 3 T wird gelegentlich das Empfinden eines „metallischen Geschmacks im Bereich der Zunge, bei 7 T zusätzlich auch von Übelkeit berichtet. Die Bewegung relativ zu dem Magnetfeld ist dabei zwangsläufig; der Patient muss in das Magnetfeld hineingefahren werden. Aber auch die schnelle Drehung des Kopfes im Magnetfeld kann die genannten Effekte hervorrufen.

Die Hauptgefahr der MRT- Anlage insgesamt ist jedoch durch die gewaltigen Kräfte gegeben, welche das Magnetfeld auf ferromagnetische Materialien ausübt. Hier ist es bereits zu Unfällen mit Todesfolge gekommen (ein Kind ist beispielsweise durch eine Sauerstoff-Flasche erschlagen worden, welche in den Magneten geschossig gleich hineingezogen wurde, BRINKER 2010).

Die Gradientenfelder werden im Bereich von einigen Millisekunden ein- u. ausgeschaltet, bzw. variiert. Die Häufigkeit liegt somit im KHz- Bereich, also im niederfrequenten Bereich des elektromagnetischen Spektrums. Bezogen auf den menschlichen Körper sind im niederfrequenten Bereich die Stimulierung peripherer Nerven und Muskeln die maßgebende Wechselwirkung.

Im Megahertz- Bereich ist jedoch die Wärmewirkung die vorherrschende Wechselwirkung (RÖÖSLI et al 2003).

Die Gewebe-Erwärmung, welche durch Absorption der Energie in der MRT bei der Exposition mit der Hochfrequenz entsteht, ist die auffälligste biologische Reaktion, (SHELLOCK 1992). Die inhomogene Struktur des menschlichen Körpers bewirkt, dass im Körper die HF lokal mit sehr unterschiedlicher Verteilung absorbiert wird. Bei großer Intensität der Hochfrequenz können sich dabei sogenannte „Hotspots“ ausbilden und sich beim Patienten in Form von Schmerzen bis hin zu Verbrennungen bemerkbar machen.

Die elektromagnetischen Wechselfelder induzieren im leitenden Körpergewebe- bzw. in der Körperflüssigkeit des Patienten Wirbelströme. Die dadurch verursachte Verlustleistung wird im Körper in Wärme umgewandelt (dies ist die absorbierte Leistung). Die Verlustleistung ist eine Funktion der Länge und der Wiederholrate („Duty Cycle“) der HF- Pulse. Bemaßt wird die im Körper absorbierte Leistung mittels des sogenannten SAR- Wertes. Hierbei wird die Absorptionsleistung pro kg Körpergewebe bestimmt – also die Spezifische (Energie) Absorptions **R**ate.

Die Verlustleistung steigt quadratisch mit der Frequenz an. Da die Resonanzfrequenz direkt proportional mit der Magnetfeldstärke ansteigt, nimmt die SAR- Problematik entsprechend ebenso quadratisch mit der Feldstärke zu.

Die wesentliche Größe für die physiologische Wirkung ist die Temperaturerhöhung, welche aus der absorbierten Leistung resultiert (ABART und GANSSEN 1995).

Neben der Intensität der Leistungsabsorption sind auch die Blutperfusion und sonstige Möglichkeiten der Wärmeabfuhr für die Temperaturerhöhung ausschlaggebend für die spezifische Erwärmung des Gewebes (ADAIR und BERGLUND 1989). So ist es also wichtig, die absorbierte HF-Leistung (bzw. spezifische Absorptionsrate SAR) während der Anwendungszeit so in Grenzen zu halten, dass der Temperaturanstieg zu keiner Zeit physiologisch verträgliche Werte übersteigt. Richtwerte sollen also so bemessen sein, dass besonders in empfindlichen Organen mit relativ schlechter Perfusion, wie zum Beispiel in den Linsen der Augen, der Temperaturanstieg unterhalb der Grenzwerte bleibt. So können Temperaturen über 43°C im menschlichen Auge bereits zu einem Katarakt führen (SHELLOCK 1987).

Nach heutigem Wissenstand sind die Auswirkungen reversibler Natur, solange die Grenzen der Schädigung nicht überschritten werden; insbesondere ist kein akkumulativer Dosis-Effekt, so wie er bzgl. der Röntgenstrahlung bekannt ist, gegeben. Eine häufige MRT-Untersuchung ist daher nicht schädlicher als eine einmalig durchgeführte. Neben der thermischen Wirkung sind auch einige a-thermische Wirkungen bekannt. Deren Relevanz für die Gesundheit des Patienten hat sich auch nach nun fast 30 Jahren der MRT- Anwendung nicht gezeigt.

Unsere Versuche bezogen sich auf die Effekte der hochfrequenten elektromagnetischen Felder. Um eine Überlagerung von Wirkungen zu vermeiden, sind die Experimente konsequenter Weise ohne das magnetische Grundfeld und ohne die Gradienten-Felder durchgeführt worden.

3.1.2. Hochfrequenz-System

Das Hochfrequenzsystem einer MRT-Anlage umfasst die sogenannte Kleinsignal-Einheit, dem Sender sowie den Sende- und Empfangsspulen. Bei der MRT hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Hochfrequenz in gepulster Form auszusenden.

Kleinsignal- Einheit

Hier werden die berechneten HF- Pulsformen bei kleinen Amplituden generiert und dann dem HF- Verstärker zugeführt.

HF- Verstärker

Um in akzeptabler Zeit die Bilder generieren zu können, kommen HF- Pulse von relativ kurzer Dauer, aber entsprechend hoher Amplitude zum Einsatz. Die Pulsdauer liegt dabei im Millisekunden – Bereich; Amplituden von bis zu 35 KW werden bei den klinischen MRTs verwendet. Hierzu ist ein entsprechend ausgelegter HF- Verstärker erforderlich.

Hochfrequenzspulen

Bei der MRT wird der physikalische Effekt der kernmagnetischen Resonanz genutzt. Hierbei werden die im menschlichen Körper befindlichen Wasserstoffprotonen von einem elektromagnetischen Feld angeregt und geben bei dem Übergang in den Grundzustand wiederum ein elektromagnetisches Signal gleicher Frequenz (MR-Signal) ab. Sowohl die Anregung, als auch der Empfang des MR- Signals geschieht mittels Hochfrequenzspulen. Hochfrequenzspulen spielen daher eine wichtige Rolle in der Magnetresonanztomographie. Hier ist zwischen Sende- und Empfangsspule zu unterscheiden. Das Sendesignal hat die gleiche Frequenz wie das Empfangssignal. Man kann daher prinzipiell mit nur einer Spule arbeiten. Da die sende- und empfangsseitigen Anforderungen sehr unterschiedlich sind, werden diese beiden Aufgaben in der klinischen Anwendung durch unterschiedliche Spulen bewerkstelligt. Dieses kann man prinzipiell auch mit der Sendespule empfangen, jedoch liefern dedizierte Empfangsspulen ein deutlich verbessertes Signal/Rausch-Verhältnis, wodurch die Bildqualität sehr gewinnt (z.B. komplexe Mehrkanal-HF-Spulen).

Die Sendepulse und die Gradientenstropulse sowie die Datenaufnahme im Empfangssystem werden durch einen Computer zur Sequenzsteuerung kontrolliert. Entsprechend der im klinischen Einsatz verwendeten Magnetfeldstärken der MRT- Geräte liegen die zur Anregung der magnetischen Kernresonanz der Wasserstoffprotonen benötigten Frequenzen zwischen 8 MHz (0.2 T) und 128 MHz (3 T). (SUTANER 1972; Brinker, persönliche Mitteilung 2011).

3.2. Anatomische Grundlagen

3.2.1. Histologie von Muskelgewebe

Die Skelettmuskelzellen, welche aufgrund ihrer langgestreckten Form auch als Skelettmuskelfasern bezeichnet werden, besitzen mehrere randständige spindelförmige Zellkerne. Ihre innere Organisation wird von den Myofibrillen übernommen, deren Bausteine Aktin- und Myosinfilamente sind, die sich im Kontraktionsverlauf teleskopartig ineinander schieben. Die charakteristische Querstreifung ist in der Substruktur der Myofibrillen begründet. Sie entsteht durch den regelmäßigen Wechsel anisotroper (doppeltbrechender) und isotroper (einfachbrechender) Segmente (WEYRAUCH et al. 1998).

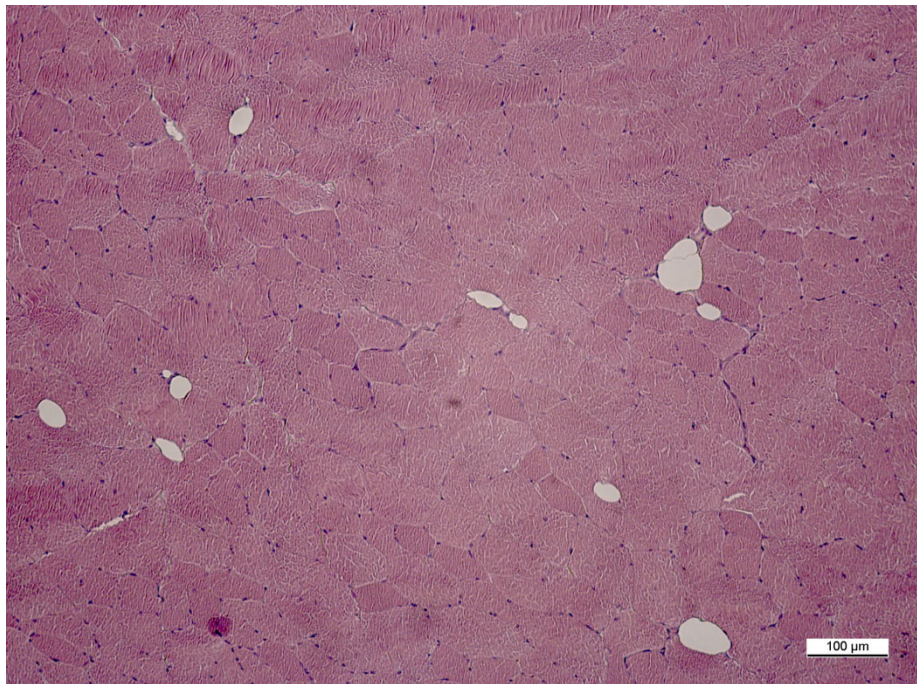


Abb. 1: Schwein 14, Bereich zw. Sonde 7 u. 8, in einer Tiefe von 3cm, HE-Färbung

Abbildung eines physiologischen Ausschnitts von quergestreifter Muskulatur in einer HE-Färbung. Die Querstreifung ist aufgrund des Querschnittes nicht erkennbar, da sich diese nur im Längsschnitt darstellt. Man kann vereinzelt Fettgewebe erkennen, welches sich farblos darstellt, sowie auch die für quergestreifte Muskulatur typischen randständigen Kerne.

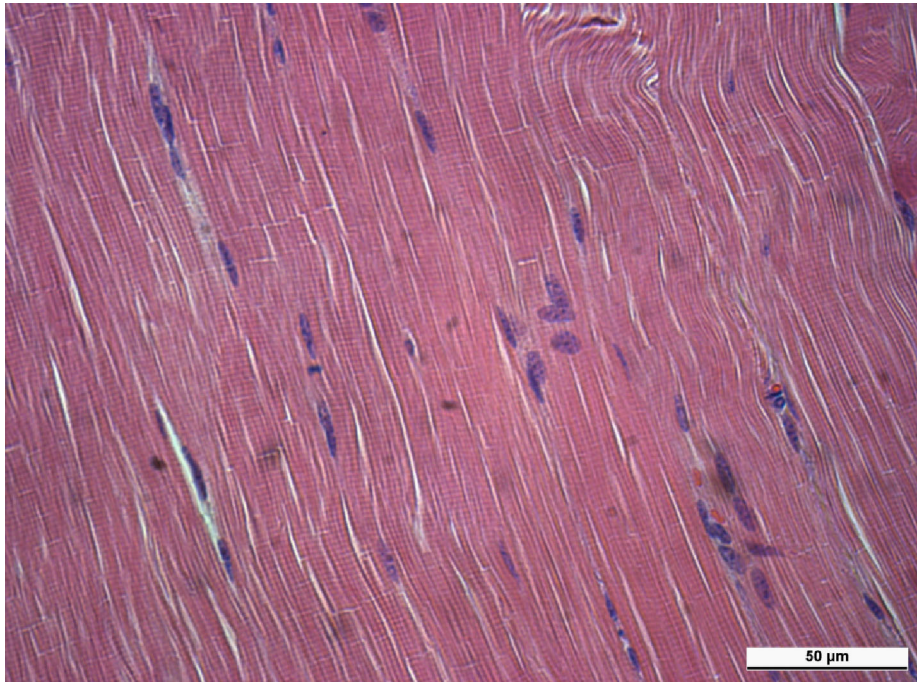


Abb. 2: Schwein13, Sonde 1, Tiefe 3cm, Muskel im Längsschnitt, HE-Färbung

Darstellung der Querstreifung von quergestreifter Muskulatur im Längsschnitt in einer HE-Färbung. Auch hier erkennt man die randständigen Kerne.

3.2.2. Fasertypen

Wie auch beim Menschen gibt es beim Schwein unterschiedliche Fasertypen. So gibt es zum einen die Muskelfasern des roten und intermediären Typs (Typ I, auch S für Slow genannt und Typ IIa, auch FR, für Fast und Fatigue-resistant genannt) und zum anderen die Muskelfasern des schnellen, weißen Typs (Typ IIb, auch FF genannt für Fast, Fatigable). Die Typ I Fasern sind langsam zuckend und ermüden auch langsamer. Ihre Hauptaufgabe liegt in der Haltefunktion ohne nennenswerte Ermüdung. Im Gegensatz dazu stehen die Typ II Fasern, welche schnellzuckend sind. Sie lassen sich allerdings hinsichtlich der Ermüdung in Typ IIa und Typ IIb unterscheiden. So sind die Typ IIb Fasern schneller ermüdend, als die ermüdungsresistenten Typ IIa Fasern. Hauptaufgabe der IIb Fasern ist die schnelle und kurzfristige Arbeitsleistung (SZENTUKI et al. 1981).

Die heutigen Mastschweine weisen bis zu 70% der schnellzuckenden Typ IIb Fasern in den besonders „wertvollen“ Muskelpartien, wie Lende und Schinken, auf. Anders ist das bei Wildschweinen, welche etwa nur 40% dieser IIb Fasern aufweisen, (SZENTUKI et al. 1981).

Auffällig hingegen ist, dass die Typ I Fasern, welche die Haltefunktion besonders im *M. longissimus dorsi* übernehmen, bei den heutigen Mastschweinen im Verhältnis zu ihrer Funktion zu selten sind und die Fasertypenverteilung somit gestört ist (SZENTUKI et al. 1981).

Die Nachteile dieser Selektion zeigen sich vor allem, wenn die Tiere in Stresssituationen gebracht werden. So können in den mit großen Faserdurchmessern ausgestatteten weißen Muskelfasern die wenigen, zentral liegenden Mitochondrien nur unzureichend mit Sauerstoff versorgt werden. Gleichzeitig enthalten diese Muskelfasern viel gespeichertes Glykogen, welches durch anaerobe Glykolyse unter der Bildung von Laktat (Milchsäure) verstoffwechselt wird. Bei starker körperlicher Beanspruchung kann die Laktatbildung so überstürzt ablaufen, dass die daraus resultierende Laktatazidämie zur metabolischen Azidose führt und über eine akute Herzinsuffizienz einen kardiogenen Schock einleitet (Belastungsmiopathie). Tiere mit einem „normalen“ Verteilungsmuster der verschiedenen Fasertypen zeigen sich indes wesentlich stressresistenter, da die roten und intermediären Muskelfasern (I- und IIa Fasern) bei einem geringen Durchmesser im Vergleich zu den IIb Fasern weniger Myofibrillen, gleichzeitig aber mehr Mitochondrien und viel Myoglobin aufweisen. Dadurch wird der intrazelluläre Sauerstofftransport begünstigt und die Zellen können ihren Energiebedarf vornehmlich durch aeroben Fettsäure- und Glukoseabbau decken (Onlinequelle³).

4. Stand der Forschung

4.1. Bisherige Untersuchungen

Die ersten Versuche am Menschen über das thermische Verhalten während einer MRT-Untersuchung mit einer Hochfrequenz- induzierten Temperaturerhöhung fanden 1985 statt (SCHAEFER et al.) . Dabei wurden Temperaturveränderungen und andere physiologische Parameter mit SARs bis zu ca. 4 W/kg erfasst. Die Ergebnisse brachten keine enormen Temperaturerhöhungen oder schädliche physiologische Veränderungen hervor. Die höchste Exposition am Menschen erfolgte durch SHELLOCK et al. (1994) mit einer SAR von 6 W/kg. Das Ergebnis war, dass auch diese hohe SAR von Menschen mit gesunder thermoregulatorischer Funktionalität gut physiologisch toleriert werden kann (Zusammenfassende Darstellung in FORMICA und SILVESTRI 2004).

Im Jahre 2003 haben GOLDSTEIN et al. die Erhöhung der systemischen Körpertemperatur um mehr als 1°C (T_{core} größer 1°C) als einen sicheren Indikator für einen möglichen thermischen Schaden festgestellt. Durch die HF-Einstrahlung der MR-Sendespule kann es zu einer lokalen Temperaturerhöhung kommen und zu sog. "Hotspots" führen, welche eine lokale Gewebeschädigung hervorrufen können. Diese sog. "Hotspots" hängen von der SAR ab, der spezifischen Absorptionsrate. Die spezifische Absorptionsrate SAR, beschreibt die Energie, die im Hochfrequenzfeld pro Kilogramm Körpergewicht in einer bestimmten Zeit vom Körper aufgenommen und vor allem in Wärme umgewandelt wird; ihre Maßeinheit ist Watt pro Kilogramm (W/kg) (Onlinequelle⁴).

Im Zuge dessen hat die IEC (International Electrotechnical Commission) Grenzwerte für den Betrieb der MR-Geräte festgelegt. Im Rahmen der festgelegten Grenzwerte, welche zu einer Begrenzung der HF-Sendeleistung führen, haben SHELLOCK und SPINAZI (2008) aktuelle MR-Sicherheitsaspekte zusammengestellt. Ein Nachteil der Begrenzung der HF-Sendeleistung ist sicherlich die damit verbundene Einschränkung der MR-Bildgebungsqualität.

Die von der IEC festgelegten Grenzwerte für die sogenannte "Normale Betriebsstufe" (NB) liegen bei T_{core} 0,5°C, für die "Kontrollierte Betriebsart Erster Stufe" (KBES) bei T_{core} 1°C. T_{core} beschreibt dabei die systemische Körpertemperatur.

Für die Ganzkörper-SAR, im Folgenden SAR_wb (wb = whole body) genannt, liegt der Grenzwert bei normaler Betriebsstufe bei 2W/kg, für die KBES bei 4 W/kg. Auch für die lokalen Hotspot-Temperaturen wurden Grenzwerte festgelegt, welche allerdings relativ starr und zeitunabhängig sind. Für den Körperstamm liegen diese bei T_hotspot 39°C, für die Extremitäten bei 40°C und im Kopf bei 38°C ("DIN 2008", IEC). Ein Problem stellte dar, dass die Grenzwerte für T_core im Allgemeinen gut akzeptiert wurden, allerdings herrschten Diskussionen über die Grenzwerte für SAB_wb und T_hotspot. Dies hatte eine Änderung zur Folge, dass die T_hotspot-Grenzwerte nicht mehr nach der Region unterschieden wurden (Kopf, Rumpf, Extremitäten), sondern nach der Betriebsart.

So gelten nun für die normale Betriebsstufe (NB) T_hotspot bis 39°C und für die KBES T_hotspot bis 40°C. Desweiteren wurde in der IEC überlegt, auch die Dauer der thermischen Belastung zu berücksichtigen im Sinne einer Temperaturdosis, welche für den Grad der Gewebeschädigung eine große Rolle spielen kann (SAPARETO und DEWEY 1984). Auch seitens der FDA (=US Food and Drug Administration) wurde überlegt, die Dauer zu berücksichtigen.

So hat KAINZ 2007 verschiedene Tests an Implantaten durchgeführt. Auch andere Hyperthermie-Forschungsgruppen haben sich damit beschäftigt (GOLDSTEIN et al. 2003, WUST et al. 2007) und sich dabei auf das CEM43 Konzept gestützt. CEM43 steht für Cumulative Equivalent Minutes at 43°C und gibt die Zeitdauer der Erwärmung über 43°C an. Andere Experten stehen dem CEM43-Konzept zumeist kritisch gegenüber und sehen dieses als zu kompliziert an (SHELLOCK 2007). Diesem Problem hat die IEC in einem Zusatztext in Ausgabe 3 Rechnung getragen. So sollen künftig auch Ergebnisse aus CEM43-basierten Studien in entsprechende IEC-Grenzwerte oder Tabellen inkorporiert werden. Zu einer Klärung dieser Problematik wurde eine internationale Kooperationsplattform, "Eureka E! 4144 MRI+", ins Leben gerufen.

Das Work Package 9 "Experimental Validation in Vivo" wird von der Charité Berlin durchgeführt. Das Versuchsvorhaben unserer Arbeitsgruppe zählt zu diesem Work Package. Das größte Problem ist, die Auswirkung von MR-induzierten Hotspots darstellen zu können, denn dazu fehlen bislang verlässliche *in-vivo* Daten. Diese sind allerdings notwendig, um einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Ganzkörper-SAR (SAR_wb), zeitabhängigen Temperaturverläufen in den Hotspot-Regionen und den daraus resultierenden Gewebeschäden herstellen zu können.

Dieser Zusammenhang ist sehr kompliziert, da der menschliche Körper höchst komplexe thermische Regulationsprozesse besitzt, wie Perfusionserhöhung, Erhöhung des Wärmetransfers in die Umgebung (dazu zählt das Schwitzen) oder aber auch eine vermehrte Produktion von sog. Heatshock-Proteinen.

Allerdings gibt es bis heute noch immer kein gültiges thermoregulatorisches Modell für den menschlichen Körper. Ein vereinfachtes Modell erstellte PENNES 1948 (Bio-Heat-Transfer-Equation). Es war das erste Modell mit experimenteller Validierung von Temperaturschwankungen im menschlichen Unterarm. Viele weitere Modelle folgten (COLLINS et al. 2004, SHAFIRSTEIN et al 2007, NADOBNY et al. 2007). Die grundlegende Erkenntnis jedoch war, dass Blut einen wichtigen Träger von Wärme darstellte. So trug das Modell entscheidend zur Standard-Wärmeleitungsgleichung bei.

Eine genaue quantitative Bestimmung der tatsächlichen Temperaturen und korrespondierenden Gewebeschädigungen ist jedoch noch nicht erfolgt und nur durch eine intramuskuläre Temperaturmessung und eine anschließende histologische Untersuchung möglich. Aus ethischen Gründen kommt ein Versuch am Menschen hier nicht in Frage.

Hotspots auf der Hautoberfläche gesunder Probanden wurden in verschiedenen Versuchen bereits numerisch gemessen und vorausgesagt. So bei ADAIR et al. (2005), bei dem es beim Menschen zu einer Temperaturerhöhung von 2°C kam nach einer Leistungsexposition von $t = 45$ min bei einer niedrigen $SAR_{wb} = 0,4$ W/kg kam. Von SHELLOCK et al. (1994) 1994 wurden in einem Ganzkörperresonator beim Menschen Temperaturerhöhungen der Hautoberfläche von bis zu 3,6°C nach 16 min bei $SAR_{wb} = 6$ W/kg beobachtet. Diese Versuche bezogen sich allerdings nur auf die Hautoberfläche und erlauben somit keine Aussage über intramuskuläre Temperaturen. Tierversuche waren somit unumgänglich.

So führten schon 1990 BARBER et al. MR-Experimente an unrasierten Schafen durch. Sie belasteten die Schafe mit einer SAR_{wb} von 1,4-4 W/kg über einen Zeitraum von 20 bis 105 min im Ganzkörper und Kopfbereich. Alle Tiere erholten sich gut von der Behandlung. Bei einer 82 minütigen Ganzkörper-Leistungsexposition von 4 W/kg kam es zu einem Anstieg der rektalen Temperatur von 2°C. Die Schlussfolgerung der Autoren lautete, dass eine SAR_{wb} von 4 W/kg nicht ausreicht, um negative gesundheitliche Effekte hervorzurufen. In diesem Versuch gab es keine histologische Untersuchung. Vielmehr wurden die Schafe auf längerfristige physiologische Folgen untersucht.

SHRIVASTAVA et al. (2008) führten eine Studie durch, in der Temperaturmessungen am Schweinehirn erfolgten, jedoch keine histologische Untersuchung durchgeführt wurde. Das Schwein erwies sich hier als sehr gut geeignetes Versuchstier. Es erfolgte eine Ganzkopf-SAR_{wb} von 3 W/kg, während die zeitlichen Temperaturverläufe mit Hilfe von / mittels Temperatursensoren über mehrere Stunden gemessen wurden. In der Folge kam es zu einem Temperaturanstieg von 0,5 bis 1°C.

Ziel dieses Versuches war allerdings nicht die Grenzwert-Bestimmung, sondern die Korrelation zwischen der HF-Sendeleistung (Ganzkopf-SAR) und den Temperaturen im Gehirn zu untersuchen. (GROSSE-SIESTRUP 2009)

Im Jahre 1985 haben ADAMS et al. bereits die Rückenmuskulatur von Schweinen untersucht, welche einer Leistung von 1,13 MHz ausgesetzt wurden. Sie wollten die Auswirkungen von Hyperthermie auf das Muskel- und Fettgewebe näher betrachten. Die histologische Untersuchung erfolgte nach einer Überlebenszeit von 1 Monat. Muskel- und Fettgewebe wurden dabei getrennt voneinander ausgewertet. Sie konnten Schäden in dem Muskelgewebe feststellen.

Versuche dazu haben auch MESHORER et al. (1983) und MARTINEZ et al. (1983) durchgeführt. Sie haben Hitze durch Hochfrequenz bis 0,5 MHz appliziert und eine Bewertungsskala nach Schwere der Schädigung entwickelt. Es kam heraus, dass Temperaturen unter 44°C zu keinen sichtbaren Schäden in den Muskelbiopsien führten, die nach einem Tag entnommen wurden. Allerdings wurden in der Untersuchung nach 30 Tagen mäßige bis hochgradige Schäden bei Temperaturen von 46-48°C festgestellt (MARTINEZ et al. 1983). MESHORER et al. (1983) stellten fest, dass bei 44°C die Muskelschäden sehr viel höher sind, als die des Fettgewebes. Diese Beobachtung findet sich auch später bei ADAMS et al. (1985) bestätigt.

4.2. CEM43-Konzept

An verschiedenen Zelllinien konnte nachgewiesen werden, dass eine Temperaturerhöhung über 42,5°C zu einem zytotoxischen Effekt führt (BAUER und HENLE 1979), der abhängig von der jeweiligen Temperatur und der Einwirkdauer einem Dosis-Wirkungs-Prinzip folgt.

Unterhalb dieses Temperaturbereiches verhalten sich Zellen gegenüber einer kontinuierlichen Temperatureinwirkung thermoresistent. Dieses zellphysiologische Phänomen ist reversibel und klingt 24-48h nach der Hyperthermieanwendung wieder ab (WANNENMACHER et al. 2006).

1889 konnte ARRHENIUS nachweisen, dass die Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeit der Zuckerhydrolyse in Gegenwart verschiedener Aminosäuren einer logarithmischen Funktion folgt. Daraus lässt sich unter anderem schließen, dass bei steigender Temperatur der Zellmetabolismus bis zu einem bestimmten Punkt beschleunigt wird, an dem ein Hitzeschaden entsteht (STREFFER 1985). In der klinischen Hyperthermie findet das Arrhenius-Konzept seinen Einsatz, um die Zelltodrate in Abhängigkeit von verschiedenen Temperaturen zu beschreiben. Da bei jedem Patienten während der Hyperthermieanwendung unterschiedliche Zeit-Temperatur-Zusammenhänge entstehen, ist es kaum möglich, konstante Temperaturen in den Zielgeweben zu erreichen. So können die kumulativen Behandlungsminuten bei 43°C nach einer Formel berechnet werden:

$CEM_{43^{\circ}C} = tR^{(43-T)}$. Dabei steht CEM für „cumulative equivalent minutes“, t ist die Behandlungszeit, T die mittlere Temperatur und R eine Konstante ($> 43^{\circ}C$ $R=0,5$, $< 43^{\circ}C$ $R=0,25$) (WANNENMACHER et al. 2006).

DEWHIRST et al. (2003) und GOLDSTEIN et al. (2003) haben in voneinander unabhängigen Studien die thermischen Effekte an Tieren untersucht, in denen sie feststellten, dass die Gewebeschäden mit dem Temperaturdosis-CEM43-Konzept eindeutiger klassifizierbar sind, als nach starren Temperaturwerten. Diese Studien fanden an Mäusen und Ratten statt.

THRALL et al. (2005) führten die erste nach dem CEM43-Modell konzipierte Studie durch (1996-2003). Sie erfolgte mit 122 Hunden in 2 Versuchsgruppen mit jeweils hohen und niedrigen CEM43-T90-Werten mit einer Trennungsgrenze bei 10 CEM43-T90. Dabei ist CEM43-T90 die von 90% der Tumor- Messpunkte überschrittene Temperatur. Den Hunden wurden künstlich Tumore injiziert und die Tiere anschließend einer kombinierten Hyperthermie/Strahlentherapie unterzogen. Über die Jahre hinweg wurden die Überlebensrate und andere Parameter beobachtet. So konnte eine signifikante Korrelation zwischen CEM43-T90-Werten und der Überlebensrate hergestellt werden.

4.3. Das Schwein als Versuchstier

Für dieses Versuchsvorhaben wurde ein dem Menschen organisch relativ nahe stehendes Tiermodell gewählt: das Schwein.

Das Schwein ist wegen des dem Menschen vergleichbaren Gewichts und des Hauttyps, sowie als Monogastrier, das am besten geeignete Versuchstier. Darüber hinaus ist auch das thermosensitive Verhalten dem Menschen am ähnlichsten (DEWHIRST et al. 2003). So weist die Haut, wie auch beim Menschen, relativ wenig Behaarung auf, wodurch die Wärmeabgabe in die Umgebung am ehesten mit dem Menschen vergleichbar ist. Wichtig ist allerdings, dass Schweine nicht schwitzen können, welches einen erheblichen Unterschied zum Menschen darstellt. Die Wärmeregulation beim Schwein erfolgt physiologisch über das Suhlen, beispielsweise im Schlamm oder eine erhöhte Atemfrequenz (Hecheln).

Aufgrund der vergleichbaren Körpermasse lässt sich eine dem Menschen ähnliche Hochfrequenz (HF)-Beladung der MR-Ganzkörperspule realisieren.

Ein weiterer Vorteil sind die kurzen Extremitäten des Schweins- so ist eine gute Platzierung in der engen MR-Ganzkörperspule möglich, denn das Tier darf keinen Kontakt mit der Innenverkleidung der MR-Spule haben.

Zudem haben KIM et al. bereits 1977 festgestellt, dass Muskulatur von Schweinen mit dem menschlichen Muskelgewebe gut zu vergleichen ist, was für den späteren Vergleich eine wichtige Rolle spielt.

4.3.1. Belastungsmyopathie beim Schwein

Wird das Schwein als Versuchstier genutzt, so darf die Belastungsmyopathie bei dieser Tierart, welche unter dem Begriff „Porcines Stress Syndrom“ (PSS) oder auch Maligne Hyperthermie bekannt ist, nicht vernachlässigt werden. Erstmals im Jahre 1970 untersuchten ALLEN et al. Schweine der Rasse Pietrain und deren Plasmagehalt an Muskelenzymen im Rahmen des Stress-Syndroms. Weitere Arbeiten dazu folgten, so HARRISON (1972), der erste Zusammenhänge zur malignen Hyperthermie untersuchte und JOHANNSSON et al. (1973), welche experimentell das „Porcine Stress Syndrom“ untersuchten.

Ursache dieses genetisch determinierten Krankheitskomplexes ist eine Störung im Kalziumstoffwechsel der Zelle, welcher durch eine Punktmutation in einem Strukturgen eines Kalziumkanals im sarkoplasmatischen Retikulum (Ryanodin-Rezeptor) verursacht wird (DAHME et al. 2003). Bei bestimmten Rassen und Zuchtfamilien (insbesondere fleischreiche Schweine mit hohem Anteil weißer, großkalibriger Muskelfasern wie zum Beispiel Pietrain, Belgische Landrasse oder Hybriden dieser Rasse mit Deutscher Landrasse) tritt dieser Krankheitskomplex vermehrt auf (WENDT et al. 2000). Mit dem Zuchtziel, den Muskelfleischanteil am Schlachtkörper immer weiter zu erhöhen, erfolgte unvermeidlich eine Züchtung auf Anfälligkeit für Belastungsmyopathien. Ursache dafür ist eine negative genetische Korrelation zwischen Fleischfülle und Fleischqualität. So führte dieser Merkmalsantagonismus zwangsläufig zu einer Kontraselektion zugunsten des momentan wirtschaftlich erfolgreichen Merkmals (WENDT et al. 2000).

Auf dem Schlachthof wird häufig das sogenannte PSE (P=Pale, S=Soft, E=Exsudative)-Fleisch beobachtet, welches sich als Stressfolge (z.B: Transport) mit einer veränderten Muskelbeschaffenheit bemerkbar macht. Das Fleisch ist hell, weich und von feuchter Beschaffenheit. Insbesondere sind dabei Muskeln mit hohem Gehalt an Typ IIB-Fasern betroffen, wie zum Beispiel der *M. longissimus dorsi* und die Oberschenkelmuskulatur. Ursache dieser Muskelveränderungen sind ein nach der Schlachtung erhöhter und dann rasch abfallender Glykogen- und Phosphorylasegehalt, sowie ein erhöhter Laktatgehalt infolge der anaeroben Energiegewinnung, welcher zu einem Absinken des pH-Wertes unter 5,8 führt. Zur Diagnostik erfolgt eine pH-Wert-Messung 45 min *post mortem*. Histologisch ist ein Muskelödem mit Verbreiterung des Interstitiums, sowie gelegentlich einzelne Muskelfaserdegenerationen zu sehen (WENDT et al. 2000, FRANCK et al. 2007). Getrennt von diesen Schlachtbefunden muss die eigentliche Krankheit bewertet werden. Diese verläuft häufig tödlich und ist geprägt durch Zyanose (besonders in den Akren), Dyspnoe, Tachykardie, respiratorische und metabolische Azidose, sowie einem daraus resultierendem Herz-Kreislaufversagen. Auch bestimmte Inhalationsnarkotika wie zum Beispiel Halothan können die Maligne Hyperthermie provozieren (GALLANT et al. 1986, REINER 1989, GAREAU et al. 1993). Die akute Verlaufsform entwickelt sich meist innerhalb einer Stunde nach Beginn der Belastung. Bei einer Überlebenszeit von mehr als 2 Stunden kommt es zu Degeneration und Nekrose von Muskelfasern.

Das bestehende Energiedefizit, sowie die lokale Azidose, die im Zuge der anaeroben Glykolyse entsteht, führt zu einem Versagen der Natriumpumpe und es kommt zu einem Natrium- und Wassereinstrom in die betroffenen Muskelzellen. Die Muskelfasern schwellen an und so wird die Blutversorgung in der betroffenen und auch den benachbarten Fasern vermindert. Es kommt zu einer lokalen Hypoxie, welche in einer Kettenreaktion immer mehr Muskelfasern in den degenerativen Prozess mit einbeziehen kann. Die Muskeldegeneration führt zu einem Enzymaustritt in das Blut und spiegelt sich in einer stark erhöhten Plasmakonzentration der Enzyme Kreatininkinase (CK) und Aspartataminotransferase (ASAT) wieder. So kommt es auch zu einem Kaliumaustritt aus den Zellen, welcher zu einer Hyperkaliämie führt, welche auch durch eine verminderte Elimination durch die Niere im Rahmen des Schockgeschehens verstärkt wird. Durch die gesteigerte Stoffwechselaktivität in der Muskulatur kann es zu einer Hyperthermie kommen, daher auch der Begriff „Maligne Hyperthermie“. Die Temperaturerhöhung wird durch die schockbedingte periphere Vasokonstriktion und die fehlende Möglichkeit des Schwitzens beim Schwein gesteigert. In Extremfällen kann es im *M. longissimus dorsi* zu umfangreichen Nekrosen kommen, welche eine klinisch sichtbare Schwellung hervorrufen und temporär sogar zu einer Verbiegung der Wirbelsäule führen kann (Akute Rückenmuskelnekrose, "Bananenkrankheit"). Sollten die betroffenen Tiere in den ersten Tagen nicht verenden, so entwickelt sich ein länger dauerndes Krankheitsgeschehen mit Symptomen wie Inappetenz, Erhöhung der Körpertemperatur sowie Herz- u. Atemfrequenz und einer charakteristischen Krümmung im seitlichen und dorsalen Bereich des Rückens. Häufig besteht auch eine mehr oder wenig stark ausgeprägte Bewegungsstörung, welche sich auch noch Monate später beobachten lassen kann (WENDT et al. 2000). Die Schweine in unserem Versuch zählen zum Typ Deutsche Landrasse, welche nicht der genetisch determinierten Rasse angehören .

Eine genaue Unterscheidung der Ursache des histologisch festgestellten thermischen Schadens in Form einer Verbreiterung des Extrazellularraumes ist somit problematisch, da sich dieser wie auch bei PSS darstellt.

ZIOBER et al. führten 2010 eine Studie zu Hitze-Stress und Halothan-Auswirkungen auf die Expression des alpha RYR-Gens an Masthähnchen durch. Bei der PSS-Problematik kommt es, wie oben beschrieben zu einem erhöhten Kalzium-Ionen Einstrom in die Muskelzelle - aufgrund einer genetischen Mutation des Ryanodin-Rezeptors (RYR).

Dieser defekte Rezeptor führt zu einer Prädisposition für eine erhöhte Stressanfälligkeit, welches sich in PSE-Fleisch widerspiegeln kann. Sie konnten feststellen, dass es auch in den Masthähnchen zu PSE-Fleisch-Bildung kommen kann.

Des Weiteren fanden sie heraus, dass Hitze-Stress zu einer Modifikation der Expression des alpha RYR-Gens führt, es handelt sich also um keine Mutation, sondern um eine veränderte messengerRNA, verursacht durch Hitze-Stress. Dieses führt letztlich zum „Avian-Stress-Syndrom“ (Vogel-Stress-Syndrom), welches zu PSE-Fleisch in den Masthähnchen führte.

Es könnte also sein, dass beim Schwein, ebenso wie beim Geflügel, nicht eine genetische Disposition, sondern allein die Hitze die molekularbiologischen Voraussetzungen für eine morphologische Veränderung im Sinne von PSE schafft.

4.3.2. Unterschiede zwischen Mensch und Schwein

4.3.2.1. Thermoregulatorisches Verhalten

Auch wenn das Schwein als Versuchstier dem Menschen am nächsten ist, so sind doch auch gewisse Unterschiede hervorzuheben. Der Mensch ist, anders als das Schwein, in der Lage zu schwitzen. Sinn des Schwitzens ist die Absenkung der Körpertemperatur, die durch Verdunstungskälte erfolgt, welche beim Verdunsten des Schweißes entsteht. Dem Schwein hingegen fehlen Schweißdrüsen und so fördert es die Wärme über das Hecheln und Suhlen ab. Die obere kritische Temperatur wird beim Schwein bei 35°C erreicht (WATHES et al. 1983). Die fehlenden Schweißdrüsen und auch die isolierende Wirkung des Unterhautfettgewebes erschweren somit die Thermoregulation und machen den Hauptunterschied zum Menschen aus.

4.3.2.2. Muskelfasertypen

Wie auch beim Menschen gibt es beim Schwein unterschiedliche Fasertypen in der Muskulatur. WEGNER et al. (1993) haben diese Fasertypen beim Schwein mit Hilfe histochemischer Methoden am *Musculus longissimus dorsi* dargestellt.

Beim Menschen wird durch die Anordnung der Muskelfasern ein typisches Schachbrettmuster erzeugt (BROOKE und KAISER 1970). Beim Schwein hingegen findet man ein Nestmuster (WEGNER et al. 1993), welches durch die Anordnung der zentral gelegenen roten Typ I Fasern, den ringsum gelegenen intermediären Typ IIa Fasern und den peripher liegenden weißen Typ IIb Fasern entsteht.

Die Verteilung von Slow-twitch-Fasern (Typ I, langsamzuckend) und Fast-twitch-Fasern (Typ II, schnellzuckend) ist beim Menschen etwa 40 bis 60 %. Allerdings kann die Häufigkeit auch individuell zwischen 20-80% variieren und auch durch Kraft- oder Ausdauertraining verändert werden (GOTTLOB 2001).

So weisen Sportler mit Schwerpunkt im Ausdauerbereich eine Slow-Twitch-Faser (Typ I)-Dominanz auf, Sportler im Schnell- u. Maximalkraftbereich hingegen eine Fast-Twitch-Faser (Typ II)-Dominanz. Durch maximales Krafttraining ist auch eine Hypertrophie der Muskelfasern möglich, welche schließlich auch zu einer veränderten Fasertypen-Verteilung führen kann (GOTTLOB 2001).

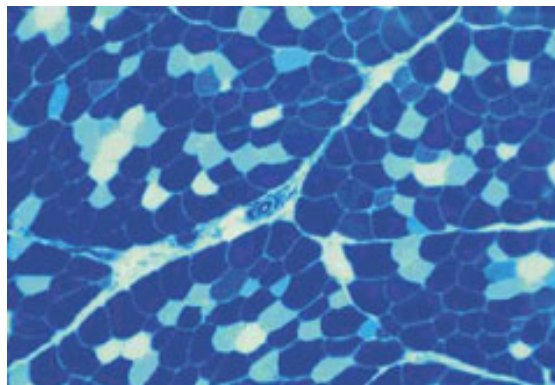


Abb. 3.: Fasertypen beim Menschen, Extremitätenmuskel (Onlinequelle⁵)

Beim Menschen ist die Fasertypen-Anordnung eher schachbrettartig aufgebaut. In Abb. 3 sieht man einen deutlich höheren Anteil an Typ IIb-Fasern, die hier dunkelblau dargestellt sind. Um die unterschiedlichen Muskelfasern darstellen zu können, kam hier die Actomyosin Ca^{2+} Adenosintriphosphatase-Reaktion bei alkalischer Präinkubation (pH 10,4) zum Einsatz. Die anschließende Gegenfärbung mit Azur II führt zur besseren Sichtbarkeit der Fasertypen (ROMEIS et al. 2010). Die Typ IIb Fasern sind dunkelblau dargestellt, die Typ IIa Fasern hellblau und die Typ I Fasern sind fast weiß gefärbt.

4. Stand der Forschung

Beim Schwein hingegen stellen sich die Fasertypen nestartig dar. Die Typ I Fasern sind dunkelrosa, daran angrenzend liegen die intermediären Typ IIa Fasern und den Rest bilden die hellrosa gefärbten Typ IIb Fasern (Abb. 5). Allerdings ist der Farbunterschied nicht immer deutlich zu erkennen, da die HE-Färbung für eine genaue Fasertyp-Darstellung ungeeignet ist.

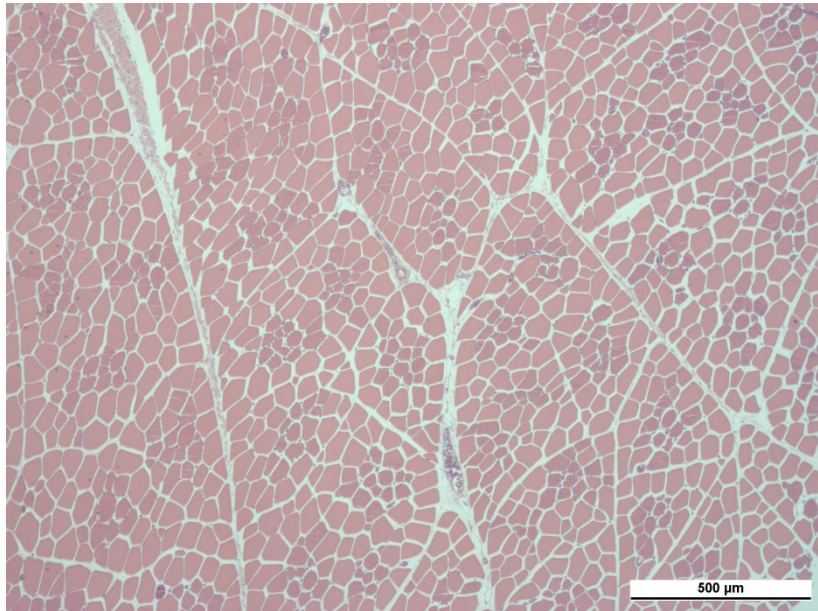


Abb.4: Schwein 16, Pos.1.4, HE-Färbung

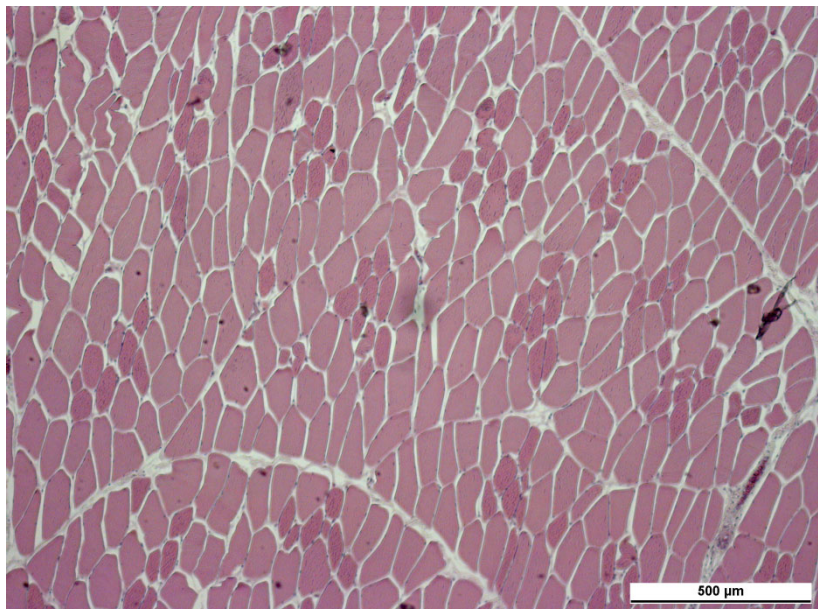


Abb.5: Schwein 23, Pos.2.5, HE-Färbung,

Die Typ I Fasern sind dunkler gefärbt als die übrigen Typ IIb Fasern.

In beiden Abbildungen (Abb. 4 u. 5) wird das nestartige Verteilungsmuster, welches auch schon SZENTUKI und CASSENS (1978), sowie SALOMON et al. (1983) und WEGNER et al. (1993) darstellten, deutlich hervorgehoben. Der erhöhte Anteil an Typ IIb Fasern ist deutlich zu erkennen.

4.3.2.3. Kapillardichte in der Muskulatur

Kapillaren haben viele Funktionen im Skelettmuskel: sie dienen dem Sauerstofftransport, sowie dem Abtransport von Stoffwechselprodukten, wie CO₂ und Hitze. So führt eine geringere Kapillardichte zu einer verminderten Perfusion und somit zu einer verminderten Wärmeabgabe.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen Mensch und Schwein stellt auch die Kapillardichte in der Muskulatur dar.

In einem Versuch zur Fleischqualität beim Schwein untersuchten KLONT et al. (2011) die Kapillaren pro Muskelfaser und die Anzahl der Kapillaren pro mm² Muskel im *M. biceps femoris* und im *M. longissimus lumborum*. Die Anzahl lag bei 2,0 bis 3,3 Kapillaren pro Muskelfaser und zwischen 180 bis 236 Kapillaren pro mm² Muskel.

RUUSUNEN und PUOLANNE haben 1996 eine deutlich geringere Anzahl von Kapillaren pro Muskelfaser (1,0) und 216 Kapillaren pro mm² Muskel im *M. longissimus dorsi* des Schweines festgestellt.

Auch HENCKEL et al. (1997) untersuchten die Kapillardichte im *M. longissimus dorsi* und fanden 289 Kapillaren pro mm² Muskel und 0,8 Kapillaren pro Muskelfaser.

PETERSEN et al. 1998 fanden im *M. biceps femoris* beim Schwein 320 Kapillaren pro mm² und 1,3 Kapillaren pro Muskelfaser.

Im Jahre 1985 haben JÖSZA et al. die Kapillardichte im Skelettmuskel untersucht und dabei herausgefunden, dass die Messungen für die Anzahl der Kapillaren pro Muskelfaser der zuverlässigste Index ist und sich besser eignet als die Angabe der Kapillaren pro mm² Muskel, da der Durchmesser der einzelnen Muskelfasern variieren kann und es somit bei der Angabe pro mm² zu unterschiedlichen Aussagen kommen kann.

Auch LEXELL (1997) untersuchte die Kapillardichte und stellte die verschiedenen morphologischen Methoden zur Visualisierung der Kapillaren in der Muskulatur dar, sowie die morphometrischen Methoden zur Beurteilung der Kapillardichte.

Beide Untersuchergruppen beschäftigten sich mit humanem Gewebe und legten Standards zur Erfassung der Messgrößen fest. Das ermöglicht Vergleiche zwischen Muskelgruppen und auch zwischen verschiedenen Spezies. Untersuchungen beim Menschen ergaben eine deutlich höhere Anzahl an Kapillaren pro Muskelfaser sowie Anzahl an Kapillaren pro mm² Muskel.

JØRGENSEN et al. (1993) untersuchten die lumbalen paravertebralen Muskeln an jungen Männern. Der Anteil an Kapillaren pro mm² Muskel lag bei 386-413 und der Anteil an Kapillaren pro Muskelfaser bei 1,3-1,6. Diese Muskeln sind direkt mit dem *M. longissimus dorsi* des Schweines vergleichbar.

McCALL et al. (1996) wiesen in einer Studie im *M. biceps brachii* vor und nach dem Training des Muskels in Typ I Muskelfasern 4,9 (vor Training) bis 5,5 (nach Training) Kapillaren pro Muskelfaser und in Typ II Muskelfasern 5,1(vor Training) bis 6,2 (nach Training) Kapillaren pro Muskelfaser nach sowie Kapillaren pro mm² 285 (vor dem Training) bis 320 (nach dem Training).

ANDERSEN und HENRIKSSON haben 1977 die Änderung der Kapillardichte durch das Training beim Mann im *M. quadriceps femoris* untersucht. Es kam durch das Training zu einem Anstieg der Kapillaren pro mm² Muskel von 329 auf 395 und bei den Kapillaren pro Muskelfaser zu einem Anstieg von 1,4 auf 2,0.

BRODAL et al. (1977) untersuchten auch die Kapillardichte im *M. quadriceps* beim Mann. Auch hier wurden die Änderungen durch das Training erfasst. So stieg der Anteil von Kapillaren pro mm² bei einem deutlich höheren Ausgangswert als bei ANDERSEN und HENRIKSSON (1977) von 585 auf 821 und bei den Kapillaren pro Muskelfaser von 1,77 auf 2,49.

Aufgrund der Funktionalität lassen sich *M. quadriceps femoris* und *M. biceps brachii* bei Schwein und Mensch gut miteinander vergleichen.

1978 haben INGJER und BRODAL die Kapillardichte im *M. quadriceps femoris* an Frauen untersucht. Auch in dieser Untersuchung wurde die Änderung der Kapillardichte durch Training erfasst. Bei den untrainierten Frauen lag der Anteil an Kapillaren pro Muskelfaser bei 1,11 und bei den trainierten bei 1,69.

PORTER et al. untersuchten 2002 die Kapillardichte im *M. tibialis anterior* bei Frauen und Männern und kamen zu einem Ergebnis von 2,2 Kapillaren pro Muskelfaser beim Mann und 1,7 Kapillaren bei der Frau. Die Anzahl der Kapillaren pro mm² Muskel betrug beim Mann 389 und bei der Frau 399.

Untersuchungen am Schwein im *M. tibialis anterior* fanden aufgrund der wirtschaftlich geringen Bedeutung dieses Muskels nicht statt.

STÅL et al. führten 1996 eine Studie durch, bei welcher sie beim Menschen im *M. masseter posterior* 686 Kapillaren pro mm² Muskel feststellten.

Derselbe Muskel ist beim Schwein untersucht worden: GEDRANGE et al. (2003) stellten im *M. masseter posterior* beim Schwein 90 Kapillaren pro mm² Muskel fest.

Der bedeutende Unterschied zwischen Mensch und Schwein wird somit ersichtlich. Die Konsequenz der unterschiedlichen Kapillardichte in der Muskulatur ist die damit verbundene geringere Perfusion beim Schwein im Vergleich zum Menschen, was einen weiteren wichtigen Unterschied im Hinblick auf die Thermoregulation bedeutet. Eine geringere Perfusion resultiert auch in einer verminderten Wärmeabgabe.

5. Material und Methoden

Die Versuche wurden im Rahmen eines vom Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin genehmigten Versuchsvorhaben mit dem Titel: „Untersuchung von Hochfrequenz (HF)-basierten thermischen Effekten bei der 3-Tesla-Magnetresonanztomographie im Schweinemodell“ durchgeführt.

(Genehmigungsnummer: G 0265/09)

5.1. Tiere

In dem Versuch kamen insgesamt 26 Läufer Schweine vom Typ Deutsche Landrasse mit einem durchschnittlichen Gewicht von 70 kg zum Einsatz.

Sie stammen von der Firma Wolfgang Günther, Am Krankenhaus 13a, 15366 Neuenhagen. und wurden in der tierexperimentellen Einrichtung CVK in Gruppenboxen mit Stroheinstreu gehalten. Sie bekamen einmal täglich morgens herkömmliches Schweinefutter in Pelletform. Wasser erhielten sie *ad libitum*.

5.2. Gruppeneinteilung

Zunächst fand ein Vorversuch an sechs euthanasierten Schweinen statt. Der Hauptversuch erfolgte an 20 narkotisierten Tieren, welche im Anschluss an den Versuch euthanasiert wurden.

Die 20 narkotisierten Schweine wurden je nach thermischer Belastung verschiedenen Versuchsgruppen zugeteilt. Die Gruppe 0 wurde keiner Belastung ausgesetzt. Die Gruppe I bekam eine geringe SAR (SAR=Spezifische Absorptionsrate), die von 2,5 bis 3,1 W/kg reichte. Gruppe II wurde mit einer hohen SAR von 4,2 bis 5,2 W/kg belastet bei einer durchschnittlichen Expositionszeit von 30 min. Die Gruppe III bekam ebenso eine hohe Belastung, die von 3,7 bis 4,7 W/kg reichte, allerdings einer längeren Expositionsdauer von durchschnittlich 60 min ausgesetzt wurde. Das Schwein 7 wurde einer sehr hohen SAR von 11,4 W/kg ausgesetzt und stellte das Pilottier dar.

Vorversuch: Schwein 1-6

Hauptversuch: Schwein 7-26

5.2.1. Vorversuch: Schwein 1-6

Diese Schweine wurden vor Versuchsbeginn euthanasiert und somit fand die Leistungsexposition an toten Tieren statt. Die Dauer lag bei 15-30 min.

Tabelle 1: Übersicht über Stärke (SAR_wb) und Dauer der Leistungsexposition (t_expo), welche dem jeweiligen Schwein (TierNr.) zugeführt wurde

<u>TierNr.</u>	<u>SAR_wb</u> (W/kg)	<u>t_expo</u> (min)
1	7,0	30,0
2	7,5	15,0
3	8,5	15,0
4	6,5	30,0
5	7,9	21,2
6	8,8	21,0

5.2.2 Hauptversuch: Schwein 7-26

Gruppe 0: (Kontrollgruppe)	n=3 Schwein 13, 14, 15
Gruppe I:	n=5 Schwein 18, 26, 19, 20, 17
Gruppe II:	n=5 Schwein 25, 21, 11, 12, 22
Gruppe III:	n=6 Schwein 23, 24, 10, 8, 9, 16
Pilottier:	n=1 Schwein 7

Tabelle 2: Übersicht der einzelnen Gruppen, geordnet nach steigender Leistungsexposition (SAR_{wb}), sowie den Parametern t_{expo}, SAR_{wb} x t_{expo}, Körpergewicht der einzelnen Tiere (Masse), sowie der Tiernummer (TierNr.)

SAR _{wb} (W/kg)	t _{expo} (min)	SAR _{wb} x t _{expo} (Wmin/kg)	Masse (kg)	TierNr.
<u>Gruppe 0: Kontroll-Gruppe: 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 I: Geringe SAR</u>				
2,5	60,0	154,0	70,2	18
2,6	36,4	94,8	78,0	26
2,6	60,0	156,0	67,5	19
2,6	60,0	155,0	65,5	20
3,1	65,0	194,0	61,0	17
<u>Gruppe II: Hohe SAR, t_{expo}~ 30 min</u>				
4,2	30,0	127,0	73,0	25
4,8	30,5	144,0	70,5	21
4,8	34,2	163,2	77,0	11
4,9	31,2	156,0	73,7	12
5,2	30,0	156,0	62,5	25
<u>Gruppe III: Hohe SAR, t_{expo} ~ 60 min</u>				
3,7	60,1	228,0	78,0	23

5. Material und Methoden

4,0	60,0	248,0	68,0	24
4,5	65,0	282,0	71,0	10
4,6	61,7	285,0	70,0	8
4,7	60,4	281,0	71,8	9
4,8	60,0	287,0	75,5	16
<u>1 Pilottier mit sehr hoher SAR</u>				
11,4	18,0	205,2	68,0	7

5.3. Vorbereitung der Versuchstiere

5.3.1. Narkose

Nach 16-stündiger Nahrungskarenz wurden die Schweine im Tierhaltungsraum zunächst durch intramuskuläre Injektion im Nackenbereich mit 16,6 ml Ketamin 10% (Ursotamin®), 9,3 ml Xylazin 2% (Rompun®) und 4,5 ml Azaperon (Stresnil®) sediert. Um vegetative Schluck- und Hustenreflexe auszuschalten bekam jedes Tier zusätzlich 0,5-0,8 ml 1%-iges Atropin i.m. Die Tiere wurden nun in einen gesonderten Raum zur Narkoseeinleitung gebracht. Nach dem Legen eines Venenverweilkatheters (Braunüle) am rechten Ohr erfolgte im Vorversuch bei den ersten sechs Schweinen direkt die Euthanasie mit 80 ml Kaliumchlorid (7,46%, Fresenius Kabi Deutschland GmbH –Lösung) i.v., so dass die Leistungsexposition dann an toten Tieren stattfand.

Der Hauptversuch fand an narkotisierten Schweinen statt. Ab Schwein 7 und den folgenden Schweinen wurde zur Intubation 2-3 ml Propofol 2% (Propofol® 2%,20 mg/ml) als Bolus i.v. injiziert. Zur Erleichterung der Intubation wurde das Tier in Brust-Bauchlage gebracht und ein Trachealtubus der Größe 8 mit Hilfe eines Laryngoskops in die Luftröhre eingeführt. Zur Präoxygenierung wurden dem Schwein 10-15 l/min reiner Sauerstoff über eine Atemmaske zugeführt.

Die Narkose erfolgte als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol 2% (20 mg/ml)[®] und Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®]) im Verhältnis 4:1, welches über einen Perfusor (¹IVAC P7000, Firma ALARIS[™]) kontinuierlich zugeführt wurde (RIBEREAU, in Vorbereitung).

Durch Überwachung der Reflexe, wie Korneal-, Zwischenklauen-, und Sphinkter-Reflex, sowie visuelle Überwachung des Schweins und Kontrolle seiner Vitalparameter wurde die Narkose abgestimmt und die Dosierung angepasst (ml/Stunde).

Zur Unterstützung des Kreislaufs wurde eine zweite Braunüle im linken Ohr gelegt, über welche eine stetige Flüssigkeitszufuhr (10-15 ml/kg Körpergewicht/Stunde) mit Jonosteril-Infusionslösung erfolgte.

Um unnötigen Harnabsatz zu vermeiden wurde ein Blasenkatheter gelegt, über welchen der Harnabsatz kontrolliert werden konnte. Desweiteren war so auch eine Uringewinnung möglich. So konnte der Urin über einen Urin-Teststreifen² auf pH-Wert, Glukosegehalt, Proteinanteil, Hämoglobingehalt oder auch Ketonkörper untersucht werden.

Im Anschluss erfolgte der Transport des Schweins mit Hilfe einer fahrbaren Transportliege in die Hyperthermie-Abteilung der Strahlenklinik der Charité des Campus Virchow Klinikum.

¹ IVAC P7000, Firma ALARIS[™]

² Roche Urinteststreifen Combur3-Test

5.3.2. Einsetzen der Katheter und Temperatursonden

Zunächst erfolgte eine genaue Kennzeichnung (Abb.6) der Lage der Katheter, bevor diese in die Rückenmuskulatur (*M. longissimus dorsi*), sowie in die seitliche Bauchwand (*Cutis* und *M. obliquus externus*, *M. obliquus internus*, *Mm. intercostales externi et interni*) und in die Glutealmuskulatur (sog. „Schinkensonde“, *M. gluteus superficialis*, *M. biceps femoris*) eingesetzt wurden.



Abb. 6. Kennzeichnung der Katheter – Positionen 1 bis 6 in der dorsalen Rückenmuskulatur, das Schwein liegt auf der linken Seite, so dass der Kopf nach links zeigt und das Schwanzende nach rechts zeigt.

Nachdem die geplanten Einstichstellen markiert wurden, erfolgte eine Inzision der Haut mit einem spitzen Skalpell. Dann wurden die Katheter mit Hilfe eines Trokars in der dorsalen Rückenmuskulatur 6 cm tief eingebracht und in der seitlichen Bauchwand etwa 1 cm unter der Haut bis auf 8 cm eingesetzt. Dabei war darauf zu achten, dass die Katheter der seitlichen Bauchwand parallel zur Hautoberfläche verliefen und die Bauchhöhle nicht perforierten. In der Glutealmuskulatur wurden die Katheter bis auf max. 8 cm eingebracht. Danach wurden die FOTEMP-Temperatursonden (³Glasfaser-Sensoren der OPTOCON AG) in die Katheter eingeführt. Diese sind mit einem faseroptischen Temperaturmessgerät (⁴OPTOCON „FOTEMP 4-16“) verbunden, welches die Temperaturen in der Muskulatur misst.

³ Glasfaser-Sensoren der OPTOCON AG

⁴ OPTOCON „FOTEMP 4-16“

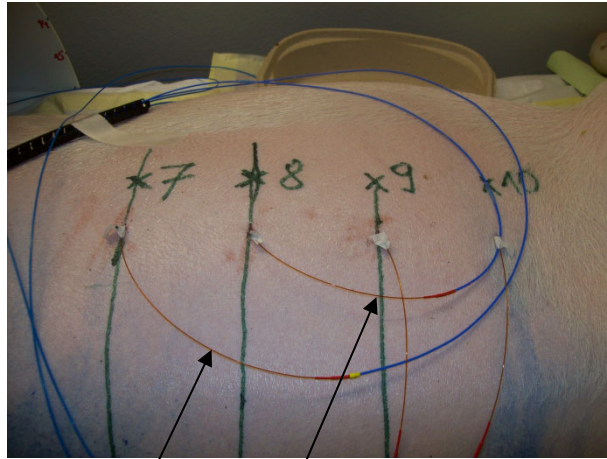


Abb. 7: FOTEMP-Temperatursonden in der seitlichen Bauchwand

Zur Berechnung des Wirkungsgrades der Spule erfolgte nun zunächst eine „Pegelmessung“. Die Temperaturverläufe wurden mit Hilfe von faseroptischen Sensoren gemessen und am Computer registriert. Die messtechnischen Ergebnisse wurden im Rahmen dieses Tierversuchprojektes in Tabellenform dargestellt (s. unten). Neben der regelmäßigen Kontrolle der Vitalparameter Herz- und Atemfrequenz wurden auch die Harnmenge, Harnstatus und die Blutgase über eine Blutgasanalyse überwacht.

5.4. Leistungsexposition

Das Schwein wurde nun in die Ganzkörperspule (⁵„Birdcage“-Ganzkörperresonator, 123 MHz, Siemens) für die Leistungsexposition verbracht. Dabei war eine hohe Achtsamkeit geboten, dass das Tier keinen Kontakt mit der Innenverkleidung der Spule hat.

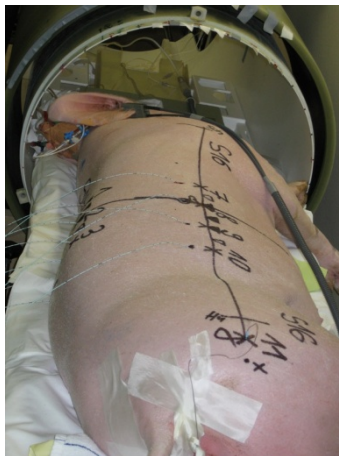


Abb. 8: Schwein vor dem Verbringen in die MR-Ganzkörperspule

⁵ „Birdcage“-Ganzkörperresonator, 123 MHz, Siemens

Auch während der Leistungsexposition wurden die Atmung über akustisches Auszählen (Atemzüge pro Minute) und die Herzfrequenz mit Hilfe eines Pulsoxymeters kontrolliert und dokumentiert.

Nach Ende des Heizens gab es eine Abkühlungsphase von 20 Minute bevor das Schwein euthanasiert wurde.

5.5. Euthanasie

Die Euthanasie erfolgte zunächst durch eine Narkosevertiefung mit anschließender i.v. Injektion von 80 ml Kaliumchlorid (7,46%, Fresenius Kabi Deutschland GmbH –Lösung), welche durch einen Herzstillstand zum Tode des Tieres führte.

Nach Eintritt des Todes wurde das Tier zum Computertomographen verbracht, mit dessen Hilfe zunächst ein Ganzkörperscan erfolgte. So konnten die genauen Positionen der Katheter verdeutlicht werden und auch pathologische Prozesse, wie das Entstehen eines Lungenödems, begutachtet werden. Anschließend erfolgte der Transport in den Sektionsraum.

5.6. Probenentnahme und histologische Technik

In dem Sektionsraum erfolgte die Entnahme der Muskelproben. Dazu wurden zunächst die Muskelproben der dorsalen Rückenmuskulatur entnommen, anschließend die der seitlichen Bauchwand. Dabei wurden die Proben der Sonden in jeweils unterschiedlichen Tiefen entnommen.

Die Proben bei den Schweinen 1-6 wurden in der Rückenmuskulatur in 1cm, 3cm, 4cm, und 5cm Tiefe entnommen und die der seitlichen Bauchwand bei 2 cm, 3 cm und 4 cm. Die Proben der Schweine 7-12 von Sonde 1-6 wurden in 1 cm, 3 cm, 4 cm und 5 cm Tiefe entnommen und histologisch untersucht. Die Proben der Sonden 7-10 bei 2 cm, 3 cm und 4 cm. Die Sonden-Proben 11 in 3 cm und 4 cm Tiefe. Bei Schwein 9 bis 12 erfolgte an Sonde 11 die Probenentnahme in 1 cm, 3 cm, 4 cm und 5 cm Tiefe (Abb. 11). Künftig werden die Sonden und Tiefen abgekürzt, dabei entspricht die erste Zahl der Sondennummer und die zweite Zahl der jeweiligen Tiefe (Beispiel: Sonde1, Tiefe 1 cm = 1.1)

Ab Schwein 13 erfolgte eine Änderung, indem auch Proben zwischen den Sonden entnommen wurden (12, 23, 45, 56, 78, 89, 910, diese Zahlen leiten sich von dem Bereich zwischen den Sonden ab, Beispiel: Bereich zwischen Sonde 1 und 2 = 12), (Abb. 12).

Dies geschah zur besseren Differenzierung eines mechanischen Schadens in der Muskulatur, durch das manuelle Einbringen der Sonde in die Muskulatur mit Hilfe eines Trokars, zu einem thermischen Schaden durch die HF-Spule. Die jeweiligen Entnahme-Tiefen wurden jedoch nicht geändert, außer, dass nicht mehr an allen Sonden in jeder Tiefe Proben entnommen wurden. An den Sonden 1-6 wurden nur noch an Sonde 1 und 2 und dem Bereich zwischen Sonde 1 und 2 Proben in den Tiefen 3 cm, 4 cm und 5 cm entnommen (1.3, 1.4, 1.5 und 2.3., 2.4, 2.5 und 12.3, 12.4, 12.5 genannt). In dem Bereich zwischen Sonde 2 und 3 (23.4), zwischen Sonde 4 und 5 (45.4) und zwischen 5 und 6 (56.4) und an den Sonden 3 (3.4), 4 (4.4) und 5 (5.4) selbst wurden die Proben nur noch in einer Tiefe von 4 cm entnommen. An den Sonden der Rückenmuskulatur erfolgte die Probenentnahme an den Sonden 8, 9 und dem Bereich zwischen 8 und 9 in 2 cm, 3 cm und 4 cm Tiefe (8.2, 8.3, 8.4, 89.2, 89.3, 89.4, 9.2, 9.3, 9.4). An den Sonden 7 und 10 und dem Bereich zwischen 7 und 8 sowie dem Bereich zwischen 9 und 10 erfolgte die Probenentnahme nur auf einer Tiefe von 3 cm (7.3, 78.3, 910.3, 10.3). An Sonde 11 erfolgte die Probenentnahme in 6 cm Tiefe (11.6). Zusätzlich kam die Probe 11X.6, welche etwa 1 cm kaudal von Probe 11 lag und in 6 cm Tiefe entnommen wurde (Abb. 11 und 12).



Abb. 9: Entnahme der Muskelproben im Sektionsraum

Die etwa 2x2 cm großen Muskelproben wurden einzeln in einem etwa 20 ml fassenden verschließbaren Behältnis mit ca. 4%iger Formaldehyd-Lösung fixiert.

Anschließend wurden sie in die Tierpathologie Dr. Haider (⁶Institut für Tierpathologie Dr. Wolfram Haider, Schönhauser Str.62, 13127 Berlin) gebracht. Dort erfolgte auch die Anfertigung der histologischen Schnitte.



Abb. 10: Zuschneiden der Proben

5.6.1. Anfertigen der histologischen Schnitte

In der Tierpathologie Haider erfolgte die Herstellung der histologischen Schnitte. Zunächst wurden die Muskelproben in Paraffin mit Hilfe eines vollkommen geschlossenen Gewebeeinbettautomaten (⁷Shandon Hypercenter XP) eingebettet. Zur Verbesserung der Schnittqualität werden die Paraffinblöcke anschließend im Gefrierfach vorgekühlt, bevor sie mit Hilfe eines Rotationsmikrotoms (⁸Leica RM 2145) zu Feinschnitten von 3-5 μm Durchmesser geschnitten werden.

⁶ Institut für Tierpathologie Dr. Wolfram Haider, Schönhauser Str.62, 13127 Berlin

⁷ Shandon Hypercenter XP

⁸ Leica RM 2145

Für die lichtmikroskopische Untersuchung erfolgte die Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach Hansen. Bei dieser Färbung wird aus Hämatoxylin durch Zugabe von Alaun Hämalaun.

Die beiden Farbstoffe sind basisch und reagieren mit sauren Bestandteilen der Zelle, z.B. Nukleinsäuren des Zellkerns, und stellen diese blau dar.

Eosin enthält vier Brommoleküle; wird das Brom durch Jod ersetzt, entsteht der Farbstoff Erythrosin. Eosin und Erythrosin reagieren mit den basischen Bestandteilen der Zelle, z.B. dem Zytoplasma, und stellen diese rot dar (WEYRAUCH et al. 1998). In der Tierpathologie erfolgte die Färbung der Paraffinschnitte mit Hilfe eines Färbeautomaten (⁹Shandon Varistain 24-4). Die Gewebeschnitte werden entparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe hydriert, anschließend gefärbt und in einer aufsteigenden Alkoholreihe wieder dehydriert und schließlich eingedeckt (ROMEIS et al. 2010)

5.6.2. Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Untersuchung erfolgte in der Technischen Universität Berlin (¹⁰Straße des 17. Juni 135, Hauptgebäude, 10623 Berlin). Die Schnitte wurden mit einem herkömmlichen Lichtmikroskop (¹¹Leica DMRM) in 5 bis 200 facher Vergrößerung beurteilt. Mit Hilfe einer Kamera (¹²Leica DFC 320) konnten Fotos gemacht werden und somit direkt auf einen Computer übertragen werden.

Zunächst wurden die Schnitte in 5 facher Vergrößerung angeschaut, um eine Übersicht zu erhalten. Anschließend wurden bei kleinerer Vergrößerung verschiedene Aspekte herausgearbeitet. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die genaue Definition des thermischen Schadens gelegt und inwiefern dieser im histologischen Schnitt dargestellt werden kann.

⁹ Shandon Varistain24-4

¹⁰ Straße des 17. Juni 135, Hauptgebäude, 10623 Berlin

¹¹ Leica DMRM

¹² Leica DFC 320

5.7. Beurteilungskategorien

Im Folgenden wurde ein Schema erarbeitet mit dem sich eine bessere Übersicht zur Lokalisation und Stärke des thermischen Schadens darstellen ließ. Es zeigt die Entnahmetiefen der Proben im Bereich der Sonden 111 beim Schwein 1 bis 12.

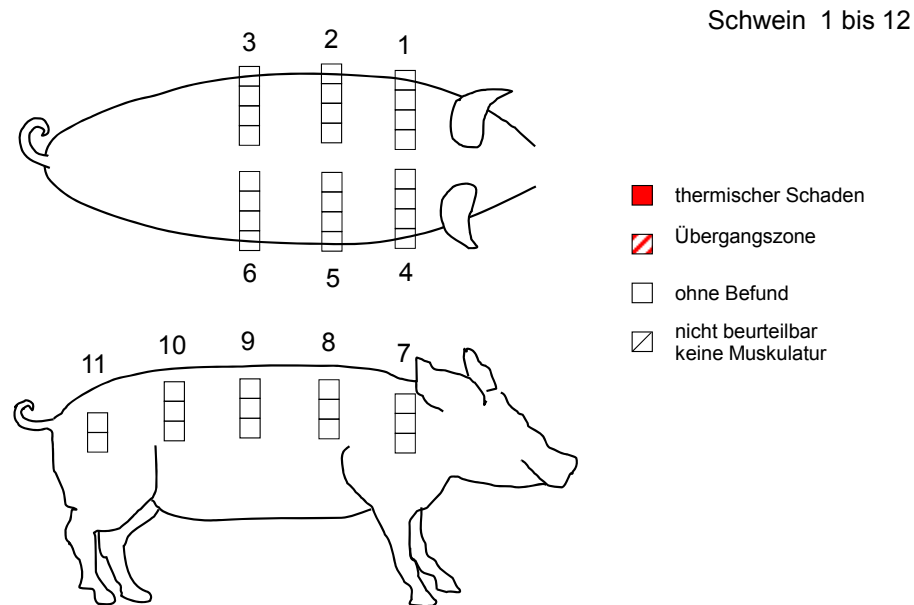


Abb. 11: Implantationsorte der Sonden 1-11 bei Schwein 1 bis 12

Die Zahlen 1-11 stehen für die Sondepositionen, die in den jeweiligen Tiefen untersucht wurden. Dabei entsprechen die Kästchen den jeweiligen Tiefen, in denen die Proben entnommen wurden. Von außen nach innen sind das an den Sonden 1-6 1 cm, 3 cm, 4 cm und 5 cm. Für die Sonden 7-10 entsprechen die Kästchen 2 cm, 3 cm und 4 cm, an Sonde 11: 2 cm und 3 cm. Bei den Schweinen 9-12 wurden die Proben an Sonde 11 in den Tiefen 1 cm, 3 cm, 4 cm und 5 cm entnommen, welche gleichermaßen den Kästchen entsprechen (Abb.11).

Ab Schwein 13 wurde das Schema modifiziert, in dem auch Proben zwischen den Sonden entnommen wurden (1.2, 2.3, 7.8, 8.9, 9.10). Die Kästchen der Sonden 1-6 entsprechen wie auch bei den Schweinen 7-12 den Entnahmetiefen von 3 cm, 4 cm und 5 cm. An den Sonden oder den Bereichen zwischen den Sonden, an denen nur ein Kästchen vorhanden ist, handelt es sich um eine Tiefe von 4 cm. Bei den Sonden 7-10 entsprechen die Kästchen 2 cm, 3 cm und 4 cm. An der Stelle, an der nur ein Kästchen steht, ist die Probe in einer Tiefe von 3 cm entnommen worden (Abb. 12).

Dieses Schema zeigt die Entnahme-Tiefen der Proben im Bereich der Sonden 1-11 beim Schwein 13 bis 26.

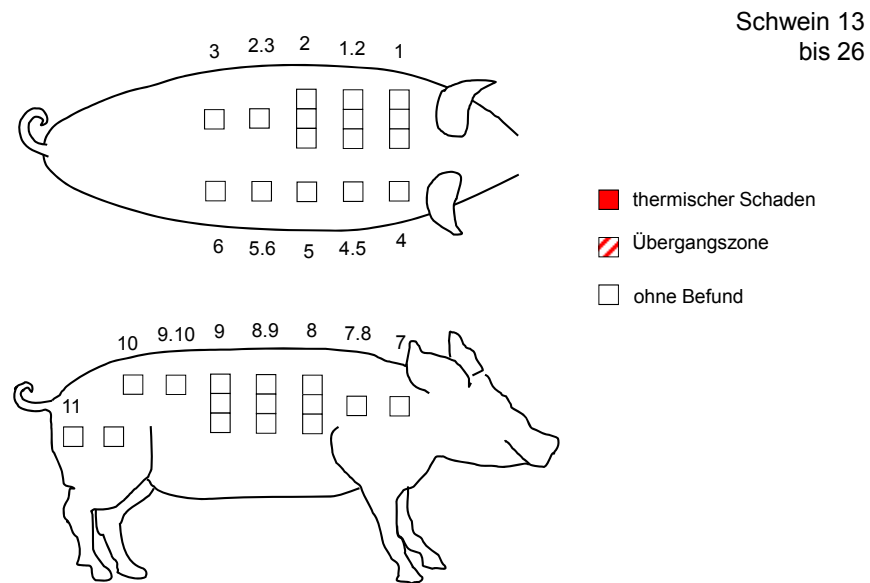


Abb. 12: Implantationsorte der Sonden 1-11 bei Schwein 13 bis 26

Bei der histologischen Beurteilung wurden 3 Kategorien gewählt. Ein thermischer Schaden wurde mit einem roten Kästchen bewertet und eine Übergangszone von einem geschädigten zu einem unbeschädigten Bereich mit einem gestrichelten roten Kästchen. Konnte kein thermischer Schaden histologisch bekundet werden, so blieb das Kästchen weiß (Abb. 11 u. 12).

Zur späteren rechnerischen Auswertung bzw. Berechnung der Korrelationen wurden o.g. Schäden mit folgenden Zahlengewichten belegt:

Thermischer Schaden (rotes Kästchen)	→ Gewicht „2“
Übergangszone (gestricheltes Kästchen)	→ Gewicht „1“
Kein Schaden (weißes Kästchen)	→ Gewicht „0“

Mit Hilfe dieser Zahlen/Gewichte kann dann je Schwein ein mittlerer Schädigungswert („Score“) angegeben werden, der sich aus dem arithmetischen Mittelwert der Gewichte aller Proben pro Schwein ergibt.

6. Ergebnisse

Es konnten von einigen Tieren (Schwein 21, 23, 24 und 25 - Tiere der Gruppe II und III) makroskopische Befunde und von allen Tieren mikroskopische Befunde erhoben werden.

6.1. Makroskopische Befunde

Die makroskopischen Bilder wurden mit einer herkömmlichen 5 Megapixel-Digitalkamera aufgenommen. Bereits direkt nach der Leistungsexposition war bei einigen Schweinen eine Hautrötung im Bereich des Rückens sichtbar. Während des Abkühlens verblasste diese Rötung wieder. In dem folgenden Bild ist Schwein 25 (Gruppe II) dargestellt. Die Hautrötung ist gut zu erkennen (Abb. 13).



Abb. 13: Schwein 25 (Gruppe II), Hautrötung im dorsalen Hautareal

Nach 19 Minuten war diese Rötung nur noch leicht zu sehen (Abb. 14).



Abb. 14: Schwein 25 (Gruppe II), 19 min später, Hautrötung verblasst

Bei der Sektion im Pathologie-Sektionsraum zeichnete sich schon makroskopisch eine deutliche Veränderung der Muskulatur ab. Es bildete sich ein deutlich abgegrenzter Bereich, der heller erschien.



Abb. 15: Schwein 21 (Gruppe II), Ausschnitt aus der Rückenmuskulatur, deutliche Veränderung schon makroskopisch sichtbar



Abb. 16: Makroskopische Ansicht, Schwein 23 (Gruppe III), Pos. 12.5, deutliche Grenze zwischen geschädigter und ungeschädigter Muskulatur

Auch in den folgenden Bildern wird makroskopisch eine Veränderung sichtbar, die sich später auch in den histologischen Bildern widerspiegelte.



Abb. 17: Schwein 24 (Gruppe III), Position 1.4

In Abb. 17 erkennt man zwischen Haut und geschädigter blasser Muskulatur die Temperatursonde.



Abb. 18: Schwein 24 (Gruppe III), Position 1.5



Abb. 19: Schwein 24(Gruppe III), Pos. 12.3, mit einer strich-bzw. punktförmigen Veränderung

In allen Bildern wird deutlich, dass bereits mit bloßem Auge eine Veränderung zu erkennen war. Zu diesem Zeitpunkt stand die histologische Untersuchung noch aus.

6.2. Histologische Befunde

Die schon makroskopisch sichtbar gewordene Veränderung (Schwein 21, 23, 24 und 25) ließ sich auch histologisch darstellen. So konnte histologisch der thermische Schaden in sogenannten Übergangszonen herausgearbeitet werden. Dieser besteht in einer Erweiterung des Extrazellularräumens.

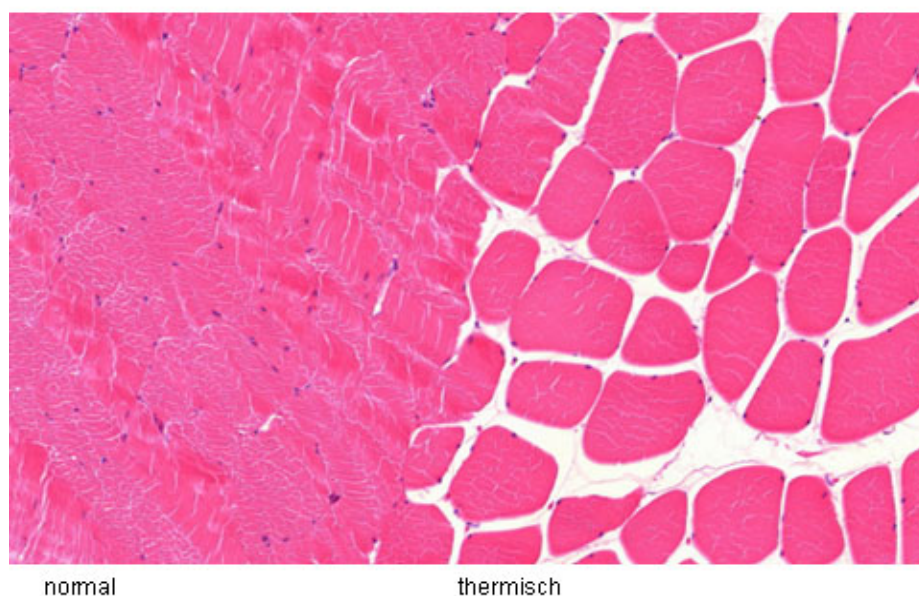


Abb.20: Histologische Darstellung der Übergangszone von geschädigter Muskulatur zu gesunder Muskulatur, Schwein 23 (Gruppe III)

In Abb. 20 lässt sich die Übergangszone von geschädigter Muskulatur zu gesunder Muskulatur deutlich abgrenzen. In dem linken Abschnitt des Bildes liegen die Muskelfasern dicht aneinander, es handelt sich um den Normalbefund. In dem rechten Bildabschnitt hingegen sind die Muskelfasern deutlich auseinander gewichen. Beide Bereiche sind scharf voneinander abgegrenzt.

In der PAS-Färbung konnte der geschädigte Bereich auch durch seinen Glykogenverlust dargestellt werden (PIASKOWSKI 2011).

Neben der Erweiterung des Spaltes zwischen den Muskelzellen sind auch andere histologische Details aufgetreten. So kam es in einigen Gefäßen zu einer Ablösung des Gefäßendothels, welches sich bei zunehmender Vergrößerung besonders gut darstellen ließ.

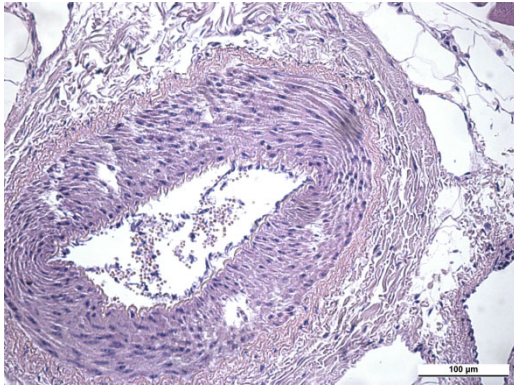


Abb. 21: Schwein 2 (Vorversuchsgr.), Pos. 5.5

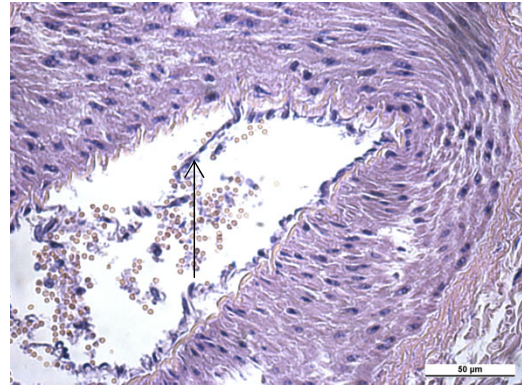


Abb. 22: Schwein 2 (Vorversuchsgr.), Pos. 5.5

Die Abb. 21 zeigt die Arterie in 20 facher Vergrößerung und die Abb. 22 in 40 facher Vergrößerung. Deutlich zu erkennen ist, dass das Gefäßendothel ins Lumen verlagert ist.

Als weitere Gewebsveränderung traten gelegentlich hyperkontrahierte Fasern auf. Diese ließen sich bei den Schweinen mit Belastung (Abb. 25) aber auch bei den Kontrollschweinen (Abb. 23 u. 24), welche keiner Leistung ausgesetzt wurden, beobachten.

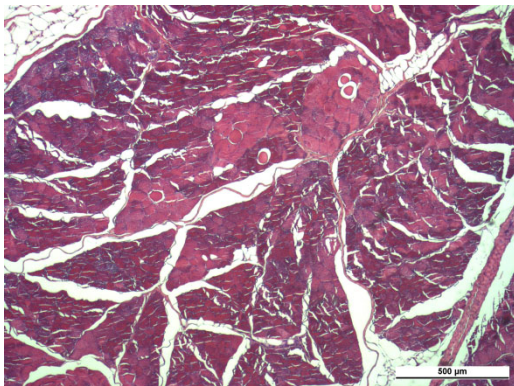


Abb. 23: Schwein 13 (Gruppe 0),
Hyperkontrahierte Fasern, Pos. 8.4

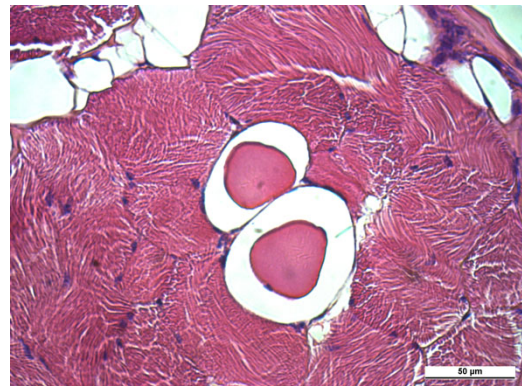


Abb. 24: Schwein 13 (Gruppe 0), Pos.8.4

In Abb. 23 erkennt man schon bei einer 5 fachen Vergrößerung die segmentale Hyperkontraktion einiger Muskelfasern. Diese lässt sich bei 40 facher Vergrößerung (Abb. 24) noch besser darstellen. Die betroffenen Muskelfasern sind von der Basalmembran abgehoben, weisen einen größeren Querschnitt auf, weshalb sie besonders gut im Querschnitt dargestellt werden können und dunkler gefärbt sind.

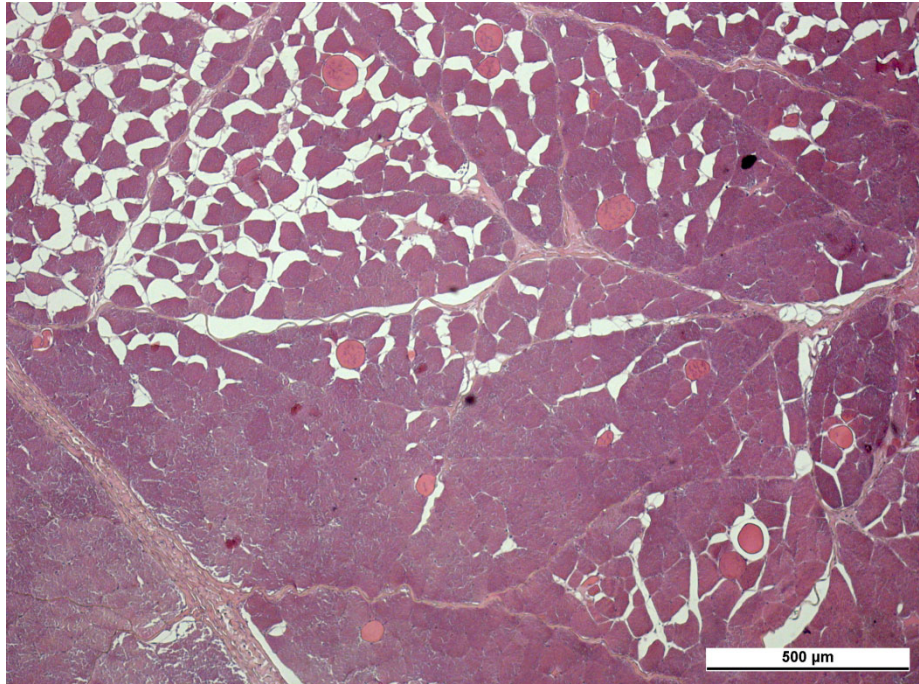


Abb. 25: Schwein 23 (Gruppe III), belastetes Schwein, Pos.8.4

In Abb. 25 sind in der oberen Hälfte des Bildes die Erweiterung des Extrazellularraumes zu erkennen, im Zentrum und rechts unten hyperkontrahierte Fasern.

Weiterhin ließ sich als Artefakt das Randphänomen beobachten. Hier kam es zu einer Erweiterung des Extrazellularraumes speziell im Randbereich. Der übrige Teil war gesunde Muskulatur. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf die Fixierung mit Formalin, was in den Randbereichen zu dieser Erweiterung geführt hat.

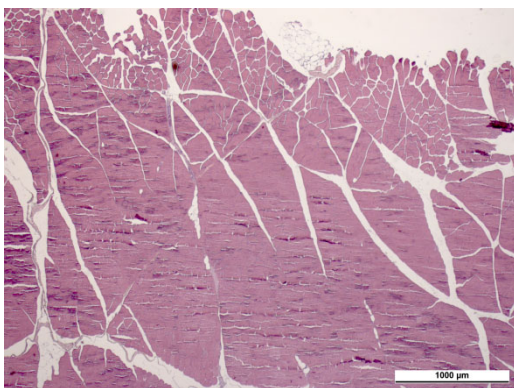


Abb. 26: Schw. 14 (Gr. 0), Pos. 12.4

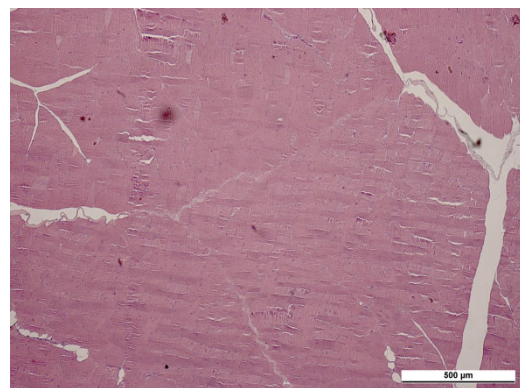


Abb. 27: Schw. 14 (Gr. 0), Pos. 12.4, andere Stelle

In Abb. 26 ist das Randphänomen erkennbar. So sind die Muskelfasern am Rand auseinander gedrängt, im Zentrum hingegen dicht aneinander liegend (Abb. 27).

6.2.1. Tote Tiere - Vorversuch

Alle Tiere des Vorversuchs zeigten in allen untersuchten Mess – u. Probeorten thermische Schäden oder Übergangszonen, die im Einzelnen wie folgt lokalisiert waren:

Schwein 1: SAR: 7 W/kg, 30 min

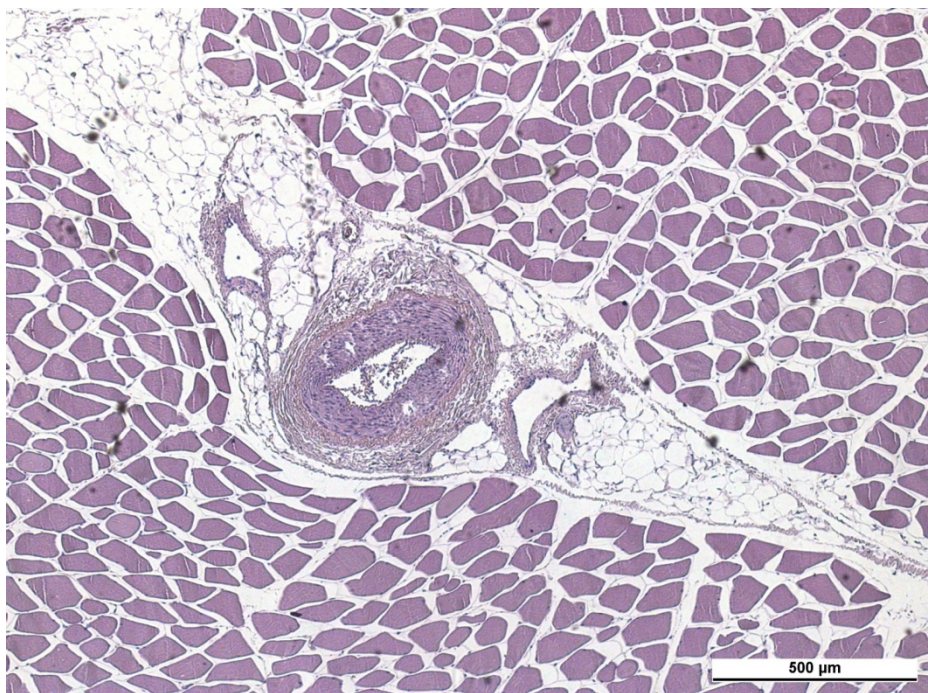
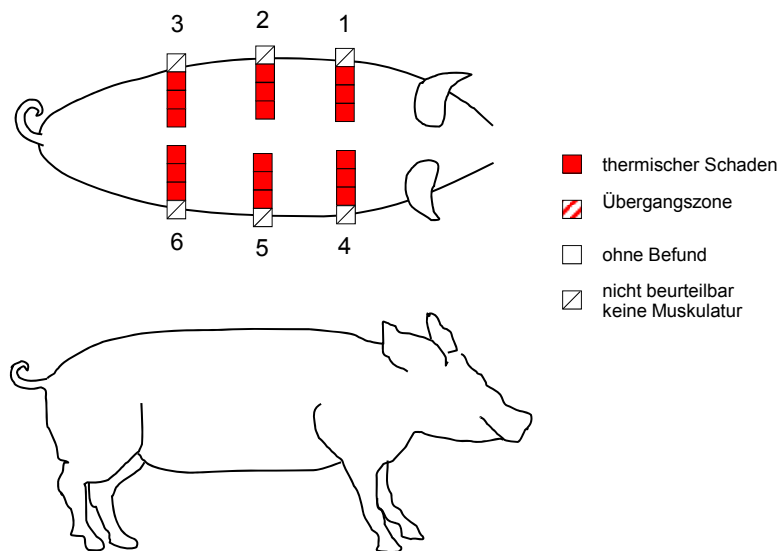
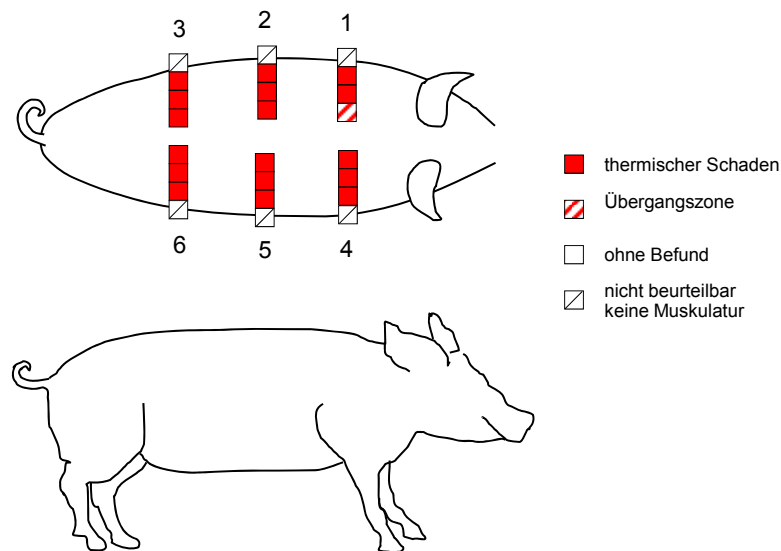


Abb. 28: Schwein 1, geschädigte Muskulatur, Pos. 5.5

In Abb. 28 ist der Raum zwischen den Fasern deutlich erweitert. In der Mitte des Bildes sind zwei Venen und eine Arterie zu sehen. Bei weiterer Vergrößerung kann man erkennen, dass es zu einer Endothelablösung in der Arterie gekommen ist, wie sie bereits vorher erwähnt wurde.

Schwein 2: SAR: 7,5 W/kg, 15 min



Auch dieses Schwein weist in allen histologisch untersuchten Bereichen einen thermischen Schaden auf.

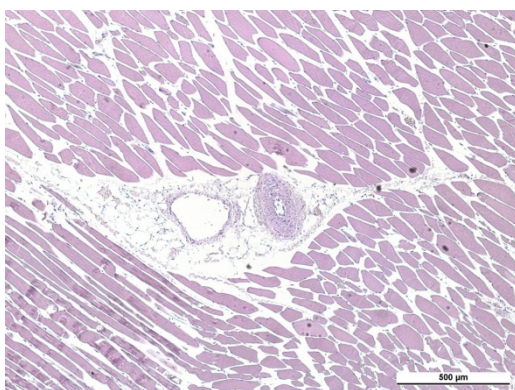


Abb. 29: Schwein 2, 6.5

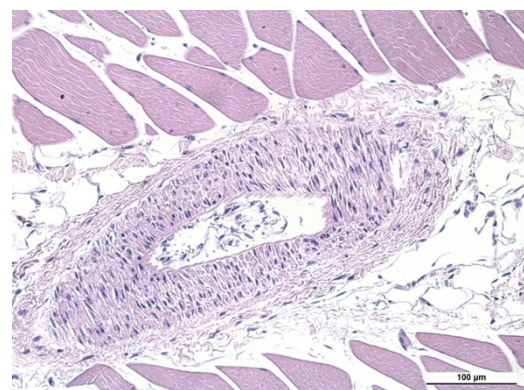
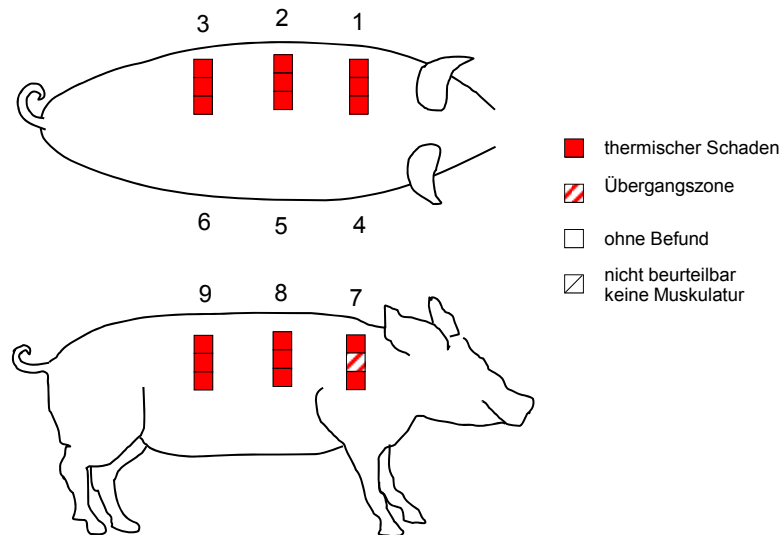


Abb. 30: Schwein 2, Pos. 6.5, höhere Vergr.

Die Abb. 29 und Abb. 30 zeigen auch den thermischen Schaden, in Form eines erweiterten Zwischenzellspaltes, sowie eine Endothelablösung in der Arterie.

Schwein 3: SAR: 8,5 W/kg, 15 min



Bei diesem Schwein wurde auch die Muskulatur in der seitlichen Bauchwand untersucht. Auch diese wies einen erheblichen thermischen Schaden auf.

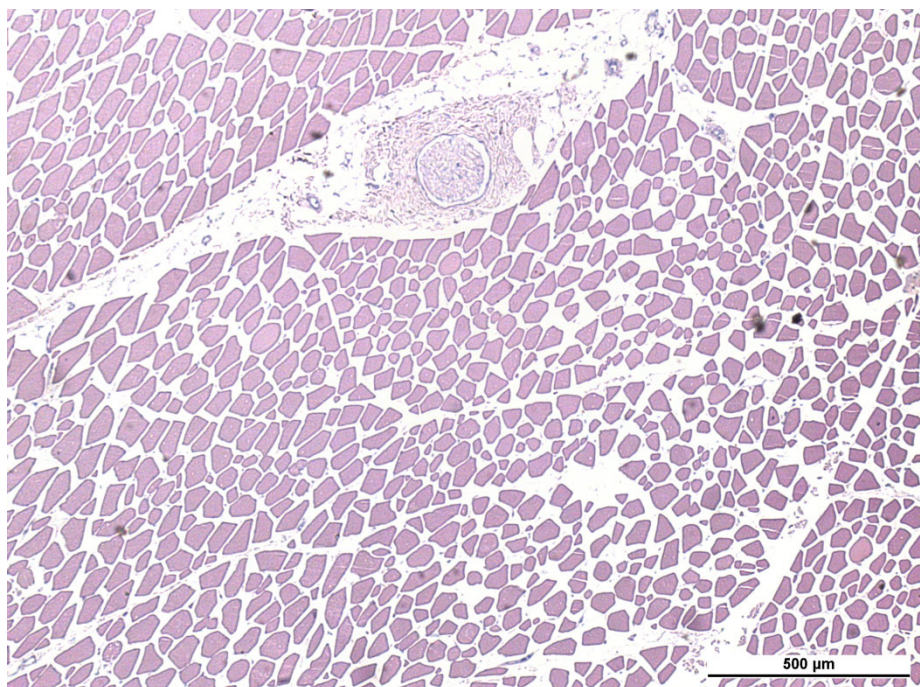
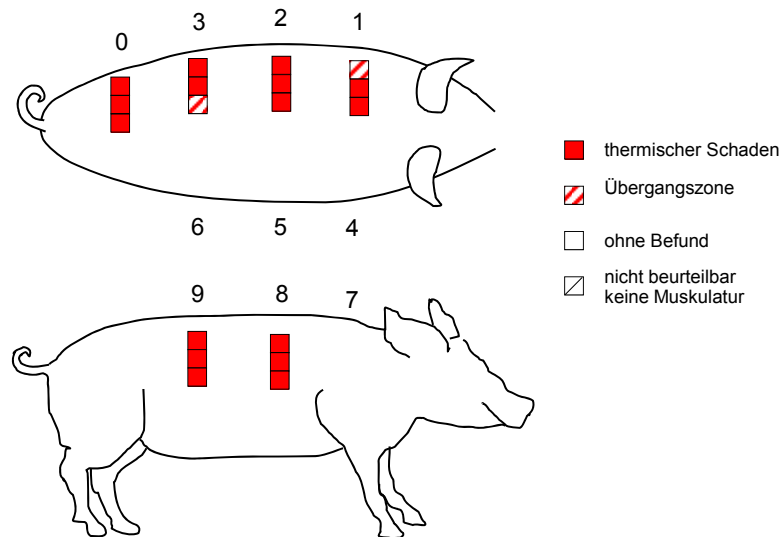


Abb. 31.: Schwein 3, Pos.2.4

Auch in Abb. 31 sind die erweiterten Zwischenzellräume deutlich zu sehen.

Schwein 4: SAR: 6,5 W/kg, 30 min



Wie bereits die Schweine zuvor, weist auch dieses Schwein in allen untersuchten Bereichen einen Schaden auf.

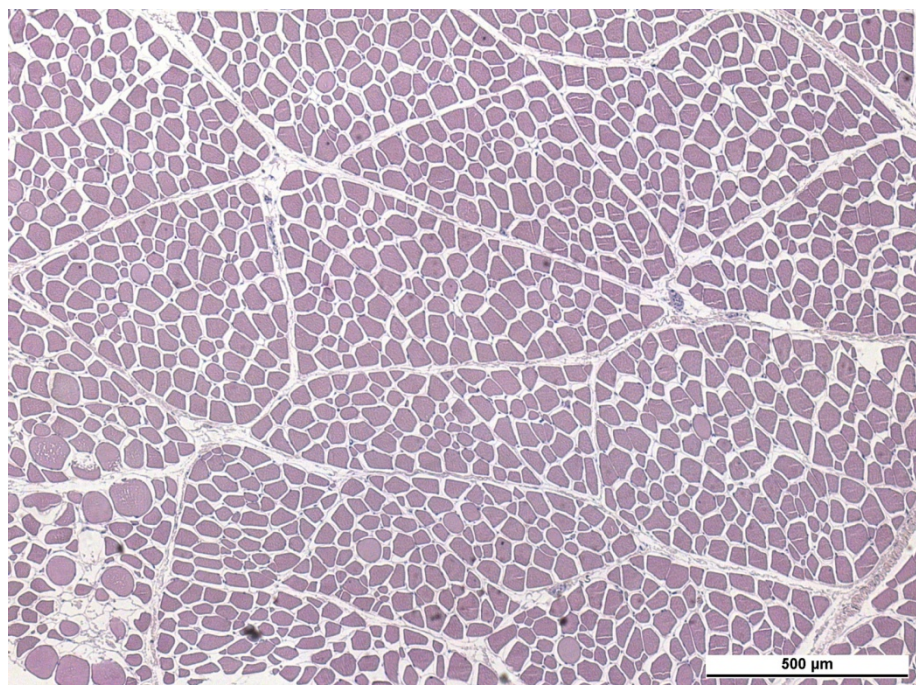
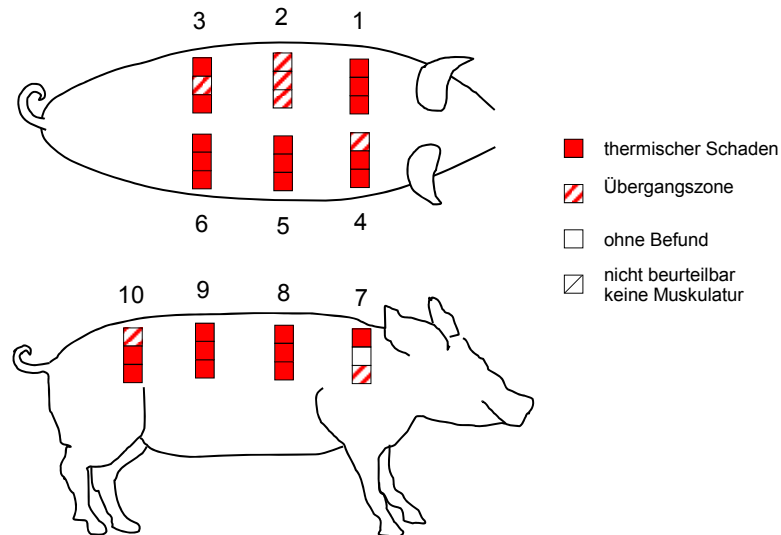


Abb. 32: Schwein 4, Pos.2.1

In Abb. 32 sind im linken unteren Quadranten mehrere hyperkontrahierte Fasern erkennbar und über das gesamte Bild sieht man die Erweiterung des Interzellularraumes.

Schwein 5: SAR: 7,9 W/kg, 30 min



Auch dieses Schwein ist in allen untersuchten Bereichen geschädigt.

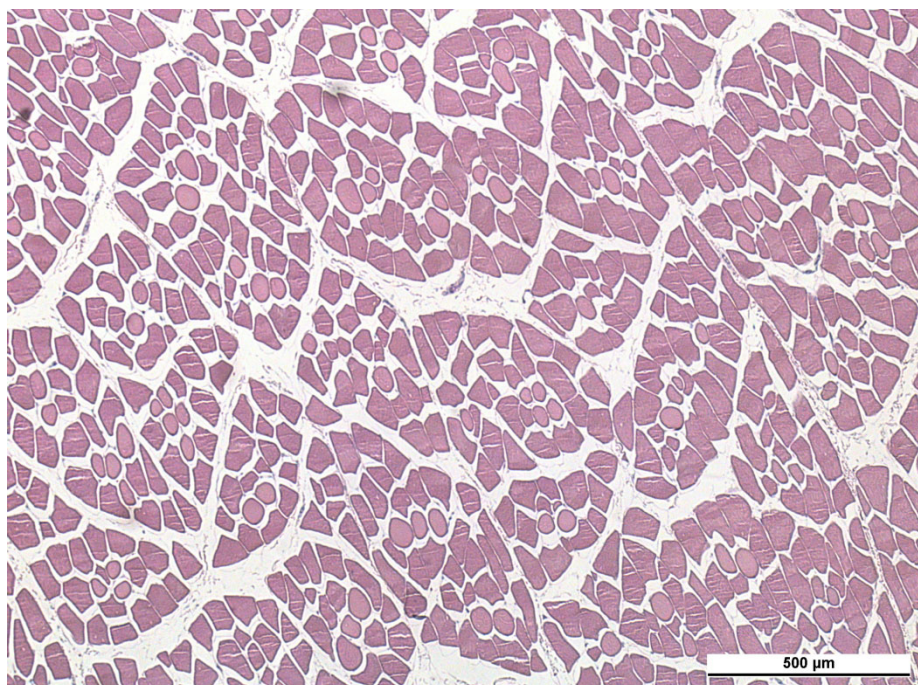
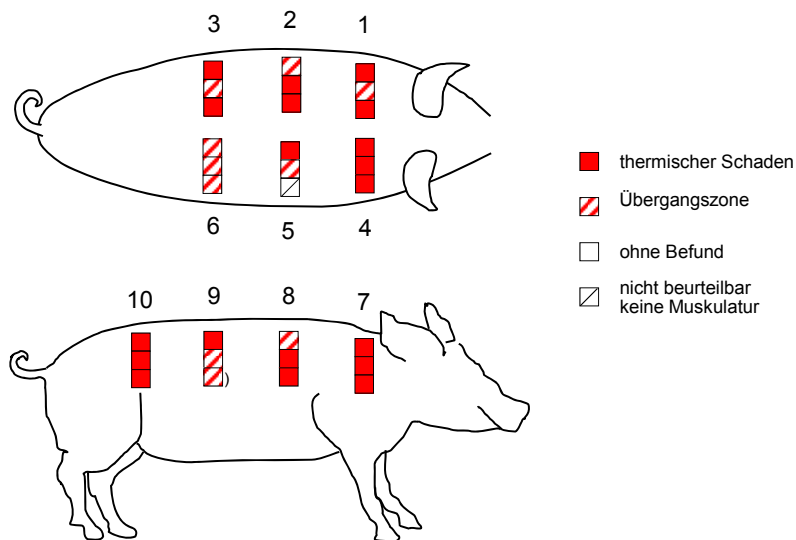


Abb. 33: Schwein 5, Pos.5.1

In Abb. 33 ist das Auseinanderweichen der Muskelzellen deutlich sichtbar, sowie auch vereinzelt hyperkontrahierte Fasern.

Schwein 6: SAR: 8,8 W/kg, 21 min



Im Vergleich zu den Schweinen zuvor zeigt dieses Schwein mehr Bereiche, in denen Übergangszonen sichtbar waren.

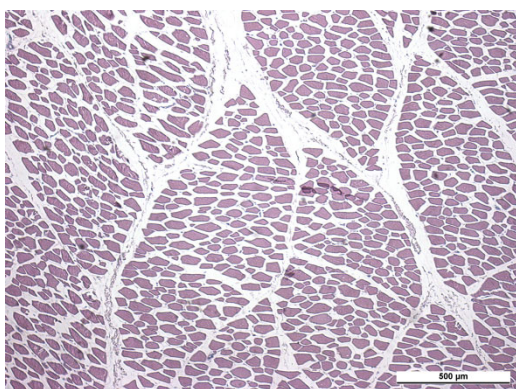


Abb. 34: Schwein 6, Pos.2.5

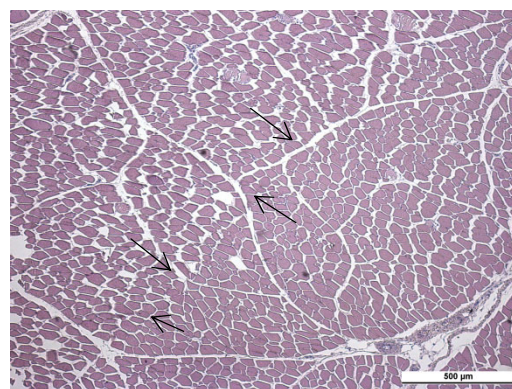


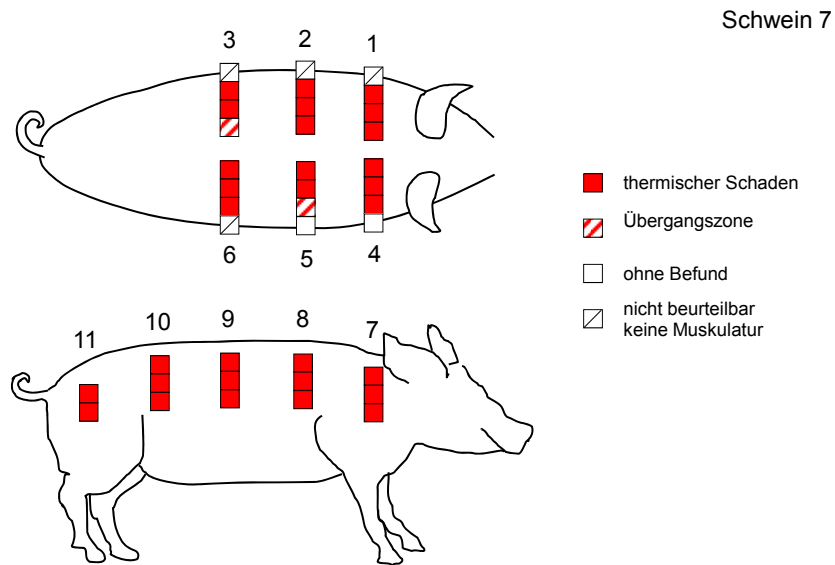
Abb. 35: Schwein 6, Pos. 6.3

In Abb. 34 ist der Schaden deutlich sichtbar. In Abb. 35 ist die Erweiterung geringer, jedoch sind die Muskelfasern nicht aneinander liegend und weisen somit ebenfalls einen Schaden auf. Des Weiteren ist auch ein gewisser Übergang zu erkennen, allerdings geht dieser nicht von gesundem zu geschädigtem Gewebe über, da beide Bereiche (bereits) verändert sind.

6.2.2. Narkotisierte Tiere - Hauptversuch

Dazu zählen die Schweine 7 bis 26, die in die folgenden Gruppen eingeteilt wurden:

6.2.2.1. Pilottier: SAR: 11,4 W/kg, 18 min



Nach dem Vorversuch mit den Schweinen 1-6, war der Versuch mit Schwein 7, der erste Versuch an einem narkotisierten Schwein. Es erhielt die höchste SAR_{wb} mit 11.8 W/kg über einen Zeitraum von 18 min und diese verursachte auch den höchsten Schaden.

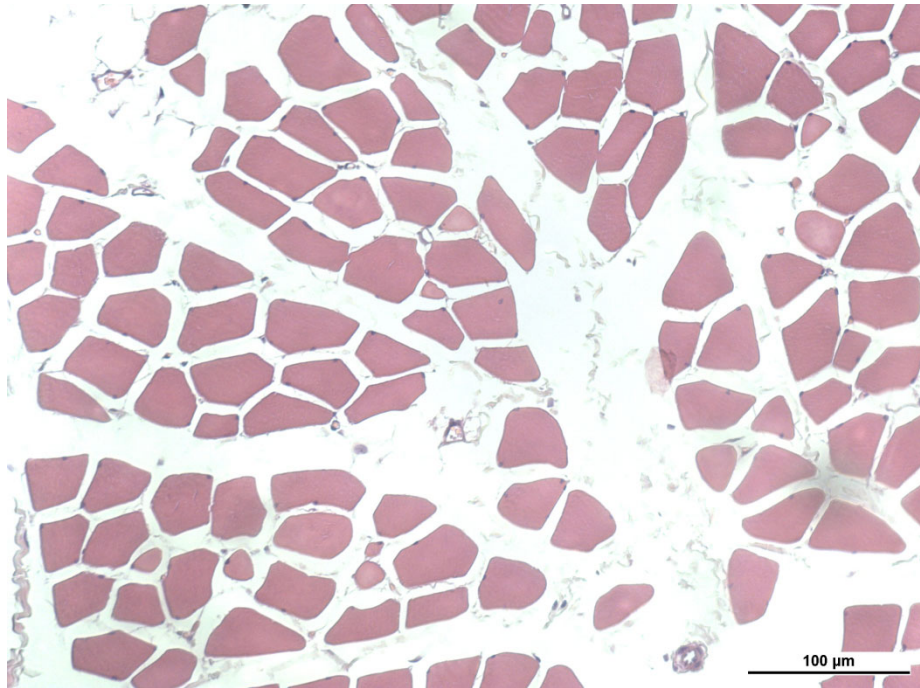


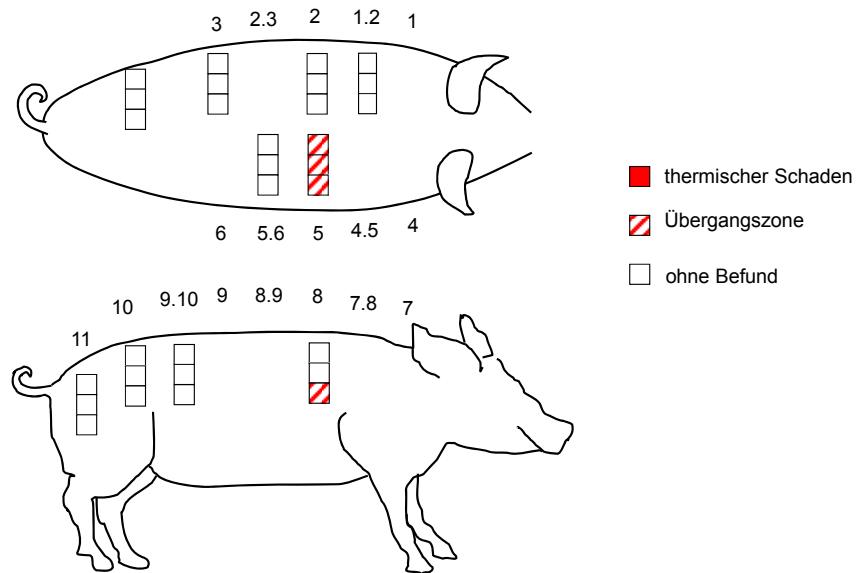
Abb. 36: Schwein 7, Pos.8.2

Auf Abb. 36 ist der thermische Schaden eindeutig zu sehen. Die einzelnen Fasern sind deutlich auseinander gedrängt. Man erkennt als Ursache der Erweiterung der Extrazellularräume eine Muskelfaserschrumpfung, weil die Basalmembranen, die sich an der Oberfläche der Muskelzelle befinden, stehen geblieben sind und die ehemalige Zelloberfläche markieren.

6.2.2.2. Gruppe 0: Kontrollgruppe-Zero SAR

Zu dieser Gruppe zählen Schwein 13, 14 und 15. Sie erhielten keine Belastung. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden sie den gleichen Versuchsbedingungen ausgesetzt. Sie erhielten dieselbe Narkose und wurden - wie auch die anderen Schweine - in der MR-Spule platziert und über einen Zeitraum von 30 bis 60 min dort belassen. Der einzige Unterschied war, dass sie dabei keiner thermischen Belastung ausgesetzt wurden.

Schwein 13: SAR: 0 W/kg, 30 min



Schwein 13 wurde keiner Belastung ausgesetzt. Trotzdem konnte an Sonde 5 in allen 3 Tiefen, sowie an Sonde 8 in einer Tiefe von 4 cm eine Übergangszone festgestellt werden.

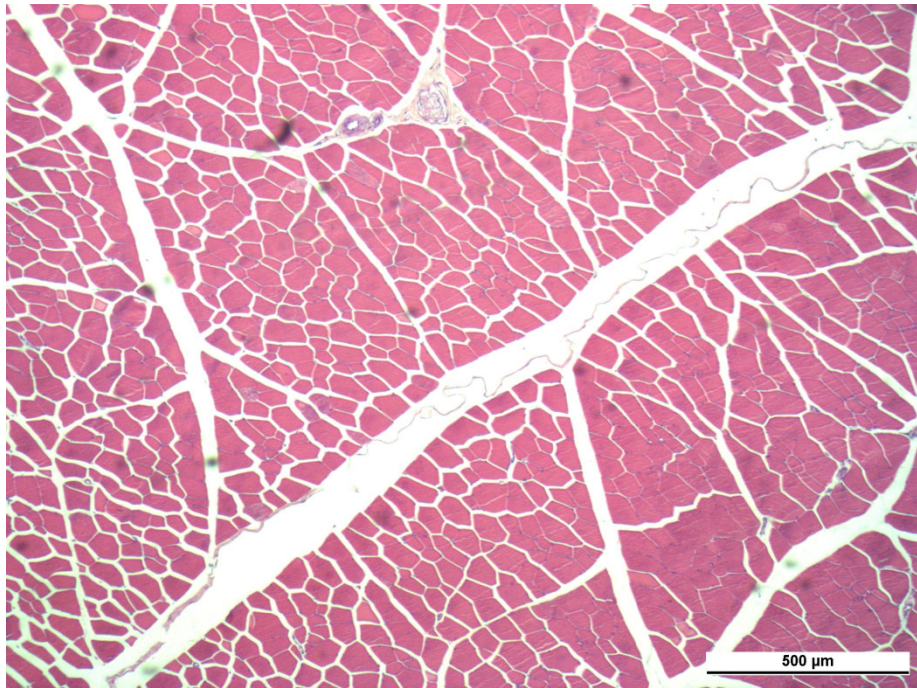


Abb. 37: Schwein 13, Pos.5.4

In der Abb. 37 kann man sehen, dass es zu einer Verbreiterung des Interzellularraumes gekommen ist.

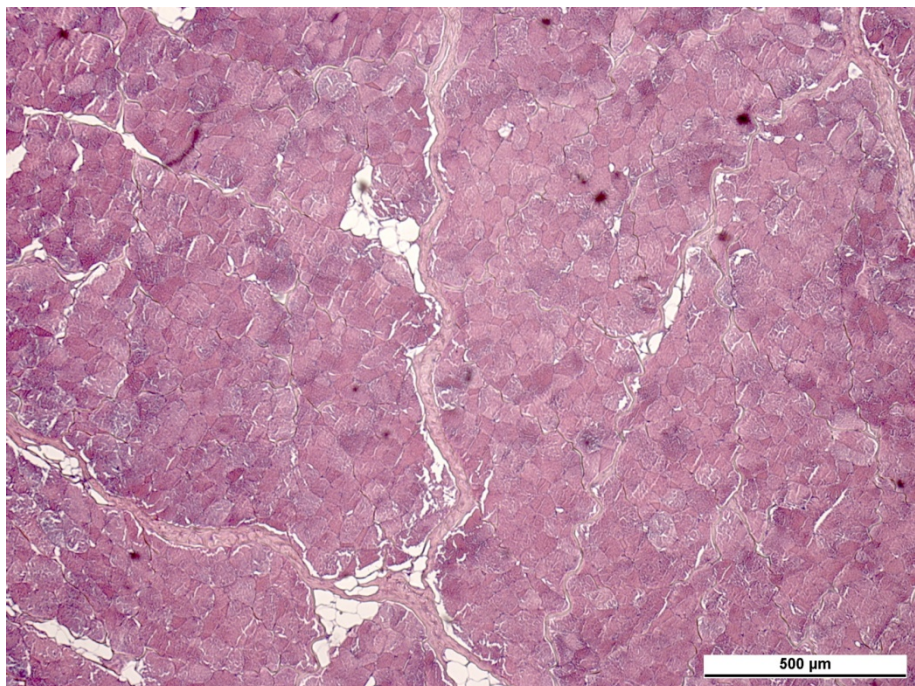
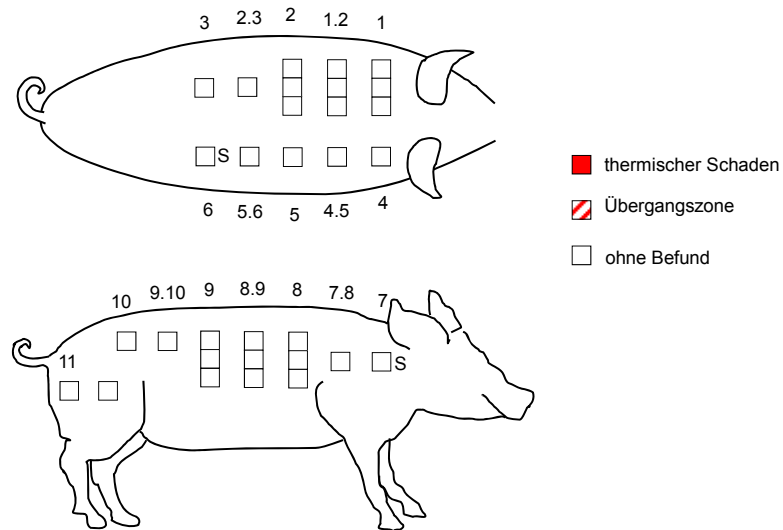


Abb. 38: Schwein 13, Pos.10.3

In Abb. 38 ist ein Ausschnitt aus einem unveränderten Bereich. Die Muskelzellen liegen dicht aneinander und sind nicht auseinander gedrängt.

6. Ergebnisse

Schwein 14: SAR: 0 W/kg, 60 min



Schwein 14 hatte ebenfalls keine Belastung. Es sind keinerlei Schäden sichtbar.

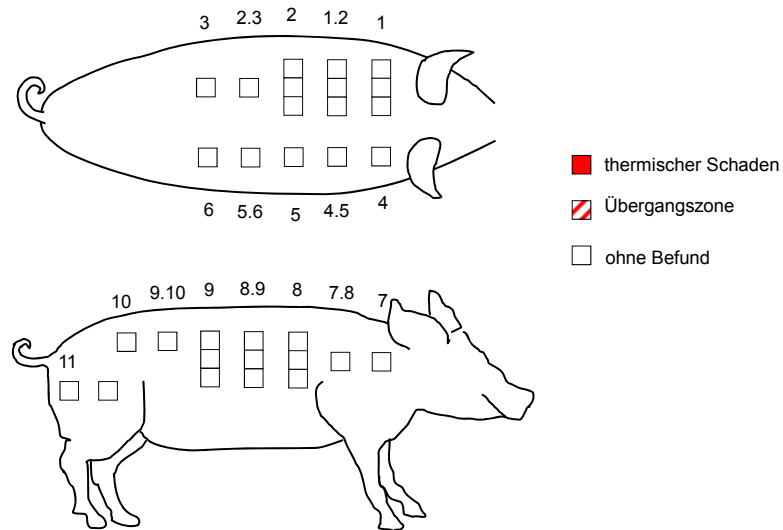


Abb. 39: Schwein 14, Pos. 3.4, normale Muskulatur

In Abb. 39 kann man sehen, dass die Muskelzellen dicht aneinander liegen und keine Verbreiterung des Interzellularraumes sichtbar ist.

6. Ergebnisse

Schwein 15: SAR: 0 W/kg, 60 min



Auch Schwein 15 wies keinerlei Veränderungen auf, die auf einen thermischen Schaden hinweisen.

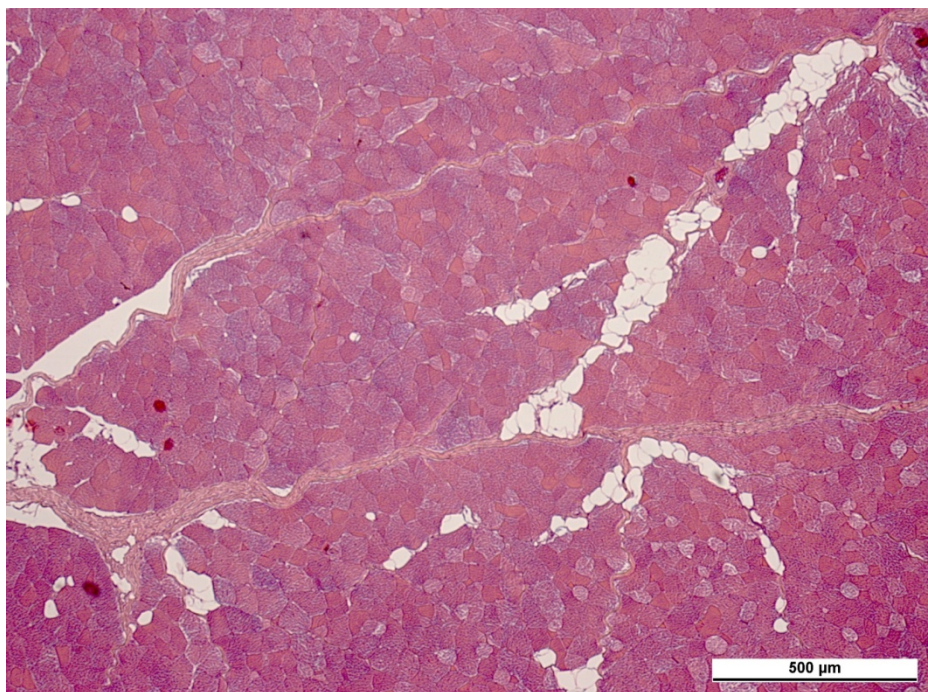


Abb. 40: Schwein 15, Pos.8.4, farbloses Fettgewebe

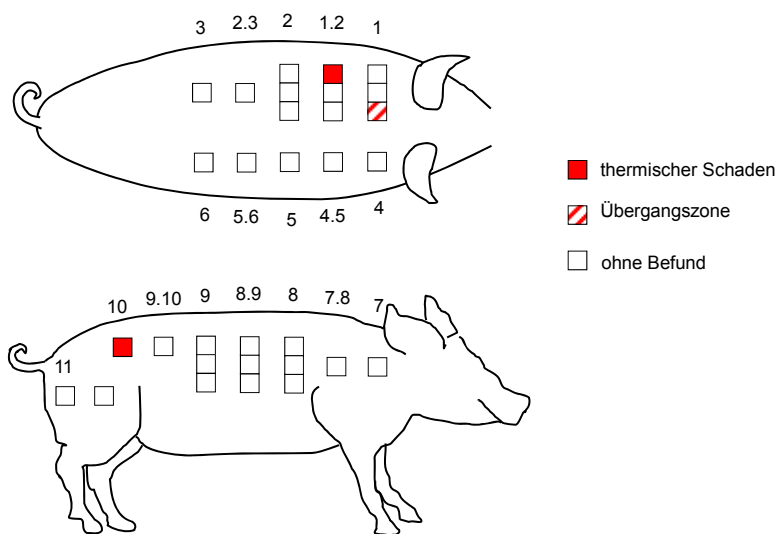
Neben dem farblosen Fettgewebe sieht man in Abb. 40 physiologische, nicht geschädigte Muskulatur.

6.2.2.3. Gruppe 1: Geringe SAR

Dazu zählen Schwein 17, 19, 20, 18 und 26.

Sie wurden einer SAR_{wb} von 2,5-3,6 W/kg über eine Dauer von 36,4 bis 65 min ausgesetzt.

Schwein 17: SAR: 3,1 W/kg, 65 min



Bei diesem Schwein sind histologische Veränderungen sichtbar. Zum einen in der dorsalen Rückenmuskulatur und auch in der seitlichen Bauchwand an Sonde 10. Allerdings ist der größte Teil ungeschädigte Muskulatur.

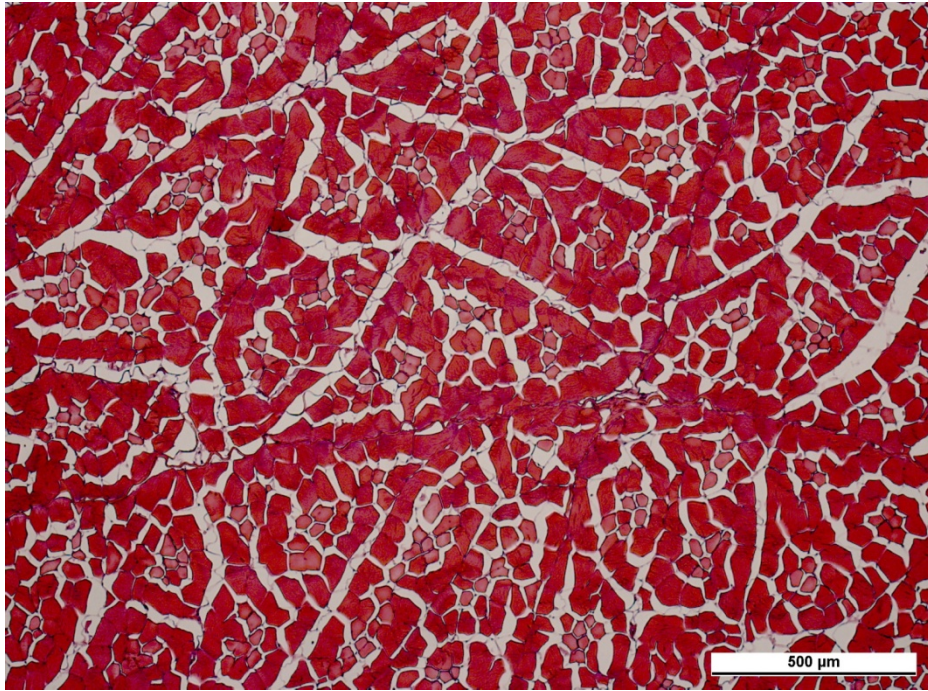


Abb. 41: Schwein 17, Pos. 10.3

Histologisch kann man in Abb. 41 eine Erweiterung des Interzellularraumes sehen. Sehr gut sind in diesem Bild auch die Typ I Fasern zu sehen, die sich hier heller darstellen.

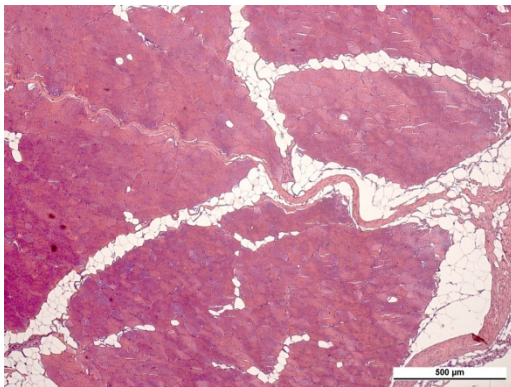


Abb. 42: Schwein 17, Pos. 78.3

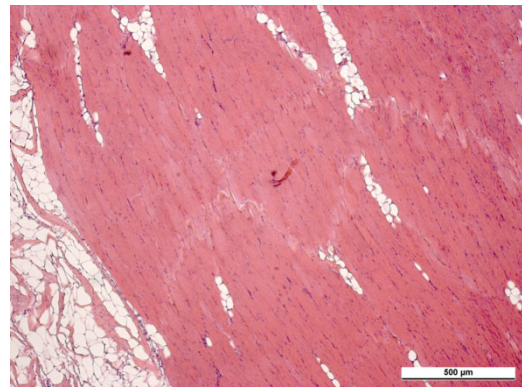
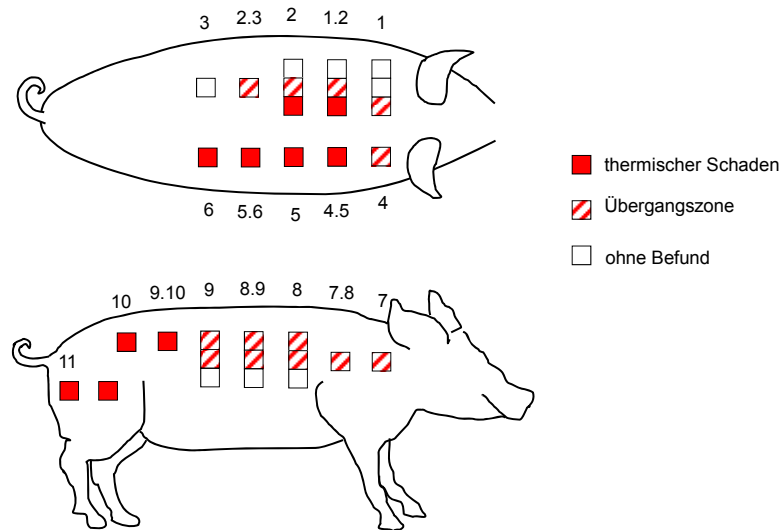


Abb. 43: Schwein 17, Pos.89.2

Anders als in Abb. 41 ist in den Abb. 42 und Abb. 43 kein thermischer Schaden sichtbar. Die Räume zwischen den Muskelfasern sind von farblosem Fettgewebe durchsetzt. Dies ist ein Normalbefund.

Schwein 19: SAR: 2,6 W/kg, 60 min



Hier kann man bereits deutlich erkennen, dass Tier 19 erhebliche histologische Schäden aufweist. In fast allen Sondebereichen war ein histologischer Schaden sichtbar.

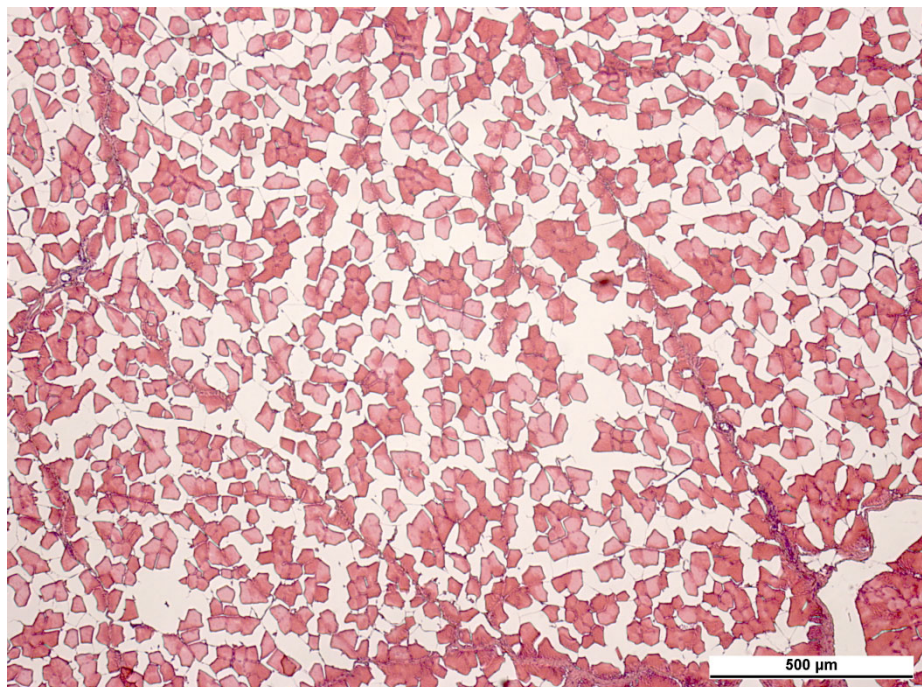
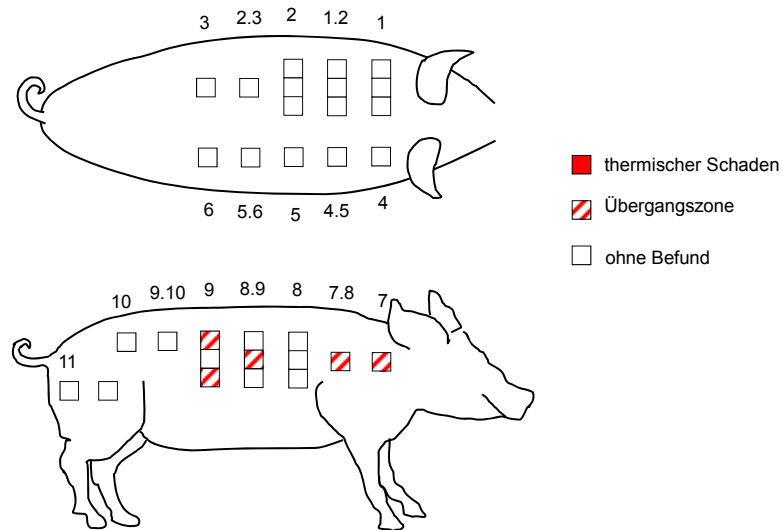


Abb. 44: Schwein 19, Pos.910.3

In Abb. 44 ist eine deutliche Erweiterung zu erkennen. Die Muskelzellen sind weit auseinandergedrängt.

6. Ergebnisse

Schwein 20: SAR: 2,6 W/kg, 60 min



Dieses Tier 20 hingegen weist so gut wie gar keinen Schaden auf. Lediglich im Bereich der seitlichen Bauchwand sind Übergangszonen sichtbar.

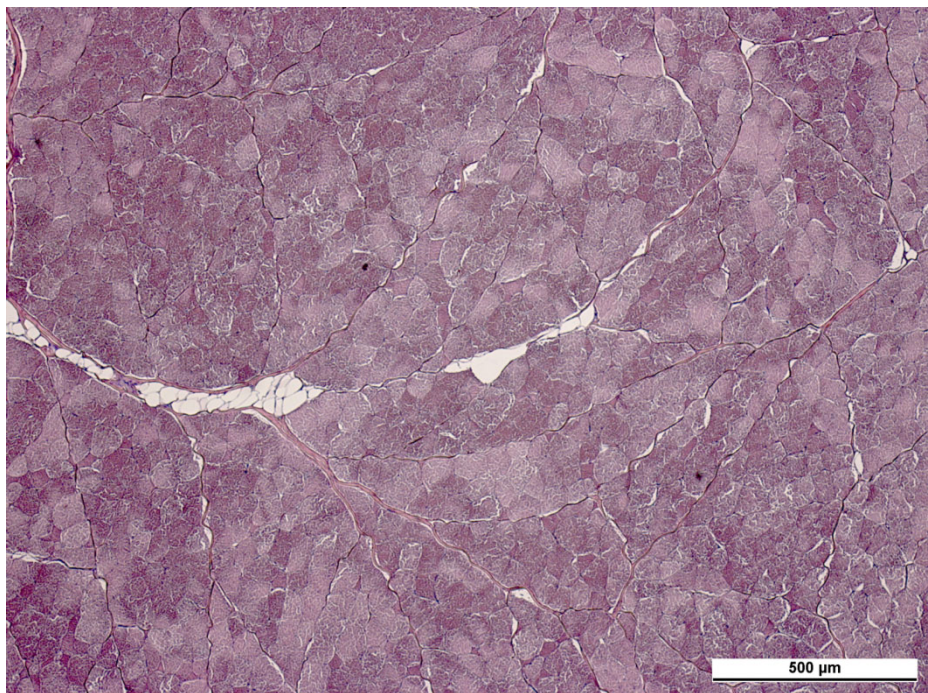
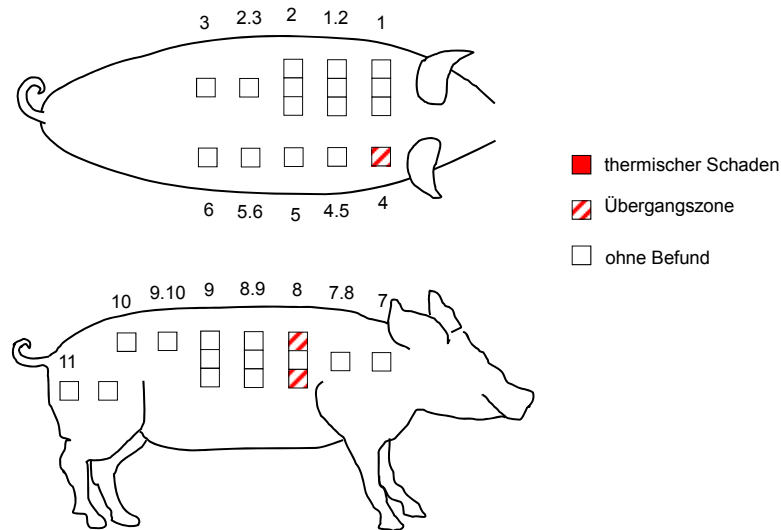


Abb. 45: Schwein 20, Pos. 9.3, normale Muskulatur

In Abb. 45 ist physiologische Muskulatur zu sehen.

Schwein 18: SAR: 2,5 W/kg, 60 min



Auch das Schwein 18 weist erheblich weniger Schäden auf als das Schwein 19 dieser Gruppe.

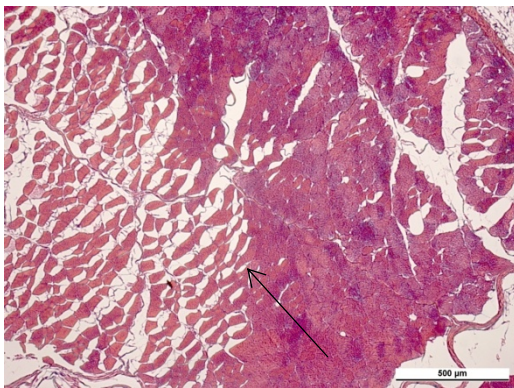


Abb. 46: Schwein 18, Pos.8.2, Übergangszone

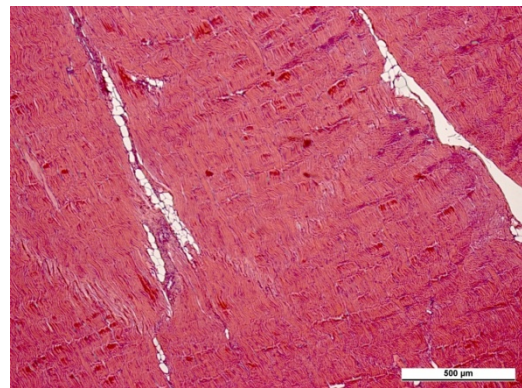
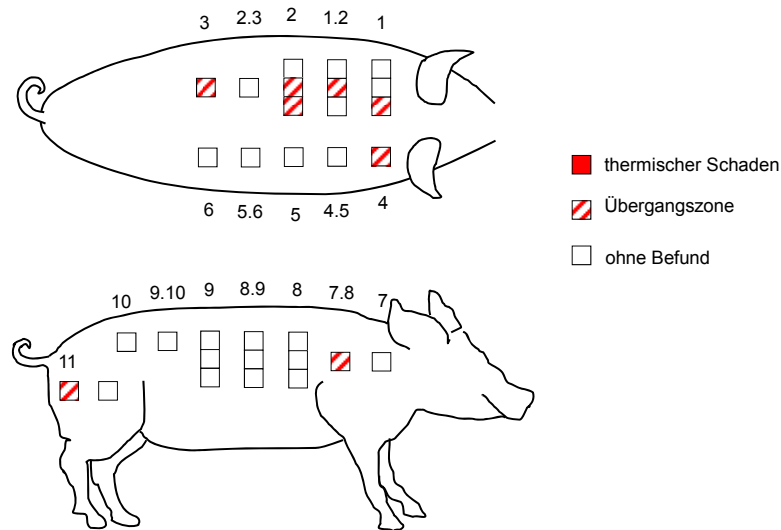


Abb. 47: Schwein 18, Pos.5.4, normale Muskulatur

In Abb. 46 erkennt man eine sog. Übergangszone, in der ein gesunder Bereich an einen thermisch veränderten angrenzt. In der Abb. 47 ist kein Schaden sichtbar, die Muskelzellen liegen dicht an dicht beieinander.

Schwein 26: SAR: 2,6 W/kg, 36,4 min



Tier 26 weist mehr Übergangszonen auf als die anderen Tiere dieser Gruppe, jedoch einen nicht so starken thermischen Schaden wie das Schwein 19.

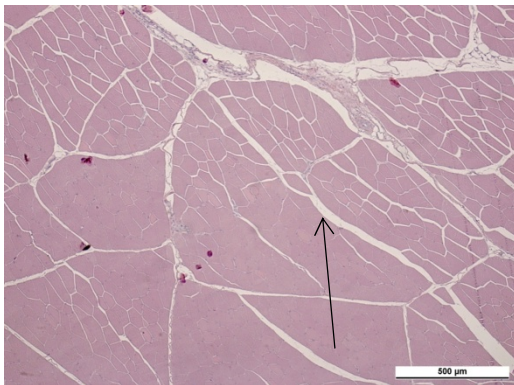


Abb. 48: Schwein 26, Pos.2.5

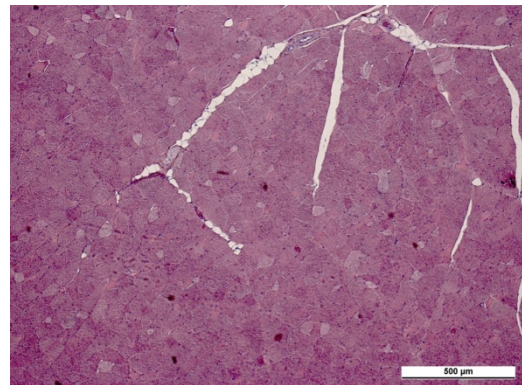


Abb. 49: Schwein 26, Pos.6.4,

In Abb. 48 ist eine Übergangszone sichtbar, die Muskelzellen sind leicht auseinander gedrängt. Abb. 49 hingegen weist keinen thermischen Schaden auf, es ist keine Erweiterung des Interzellularräumens sichtbar.

6.2.2.4. Gruppe 2: Hohe SAR, t_{expo} ~ 30 min

Dazu zählen Schwein 22, 12, 11, 21 und 25.

Sie wurden einer SAR_{wb} von 4,2-5,2 W/kg über eine Dauer von 30-34,2 min ausgesetzt.

Schwein 22: SAR: 5,2 W/kg, 30 min

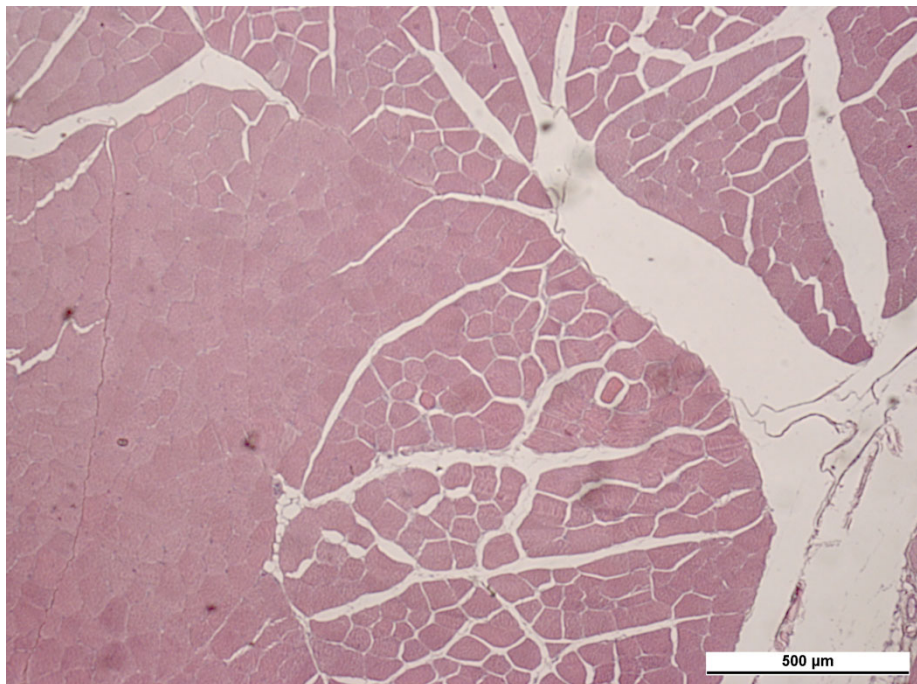
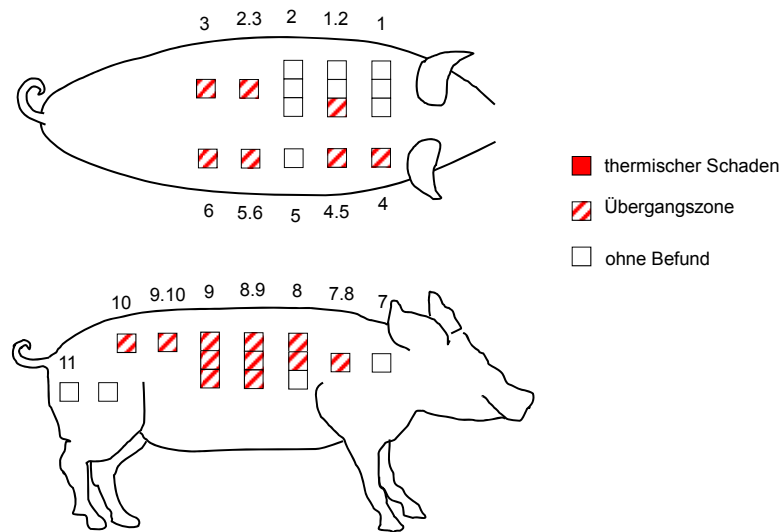
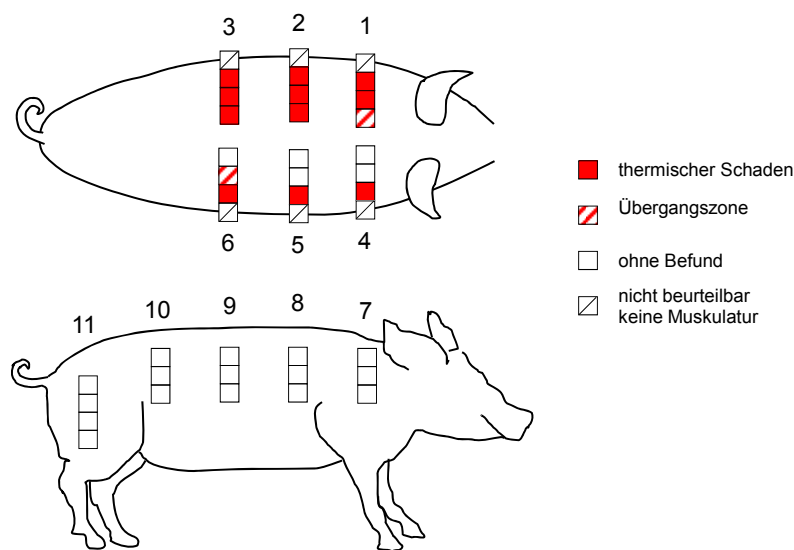


Abb.50: Schwein 22, Pos.78.3

In Abb. 50 sieht man einen Übergang von ungeschädigten Muskelzellen zu den thermisch geschädigten, welche auseinander gedrängt sind. Bei diesem Schwein 22 waren histologisch nur Übergangszonen zu sehen.

Schwein 12: SAR: 4,9 W/kg, 31,2 min



Auffällig bei Schwein 12 ist, dass nur eine Schädigung im Bereich der Rückenmuskulatur aufgetreten war. Die seitliche Bauchmuskulatur hingegen weist keinerlei Schäden auf.

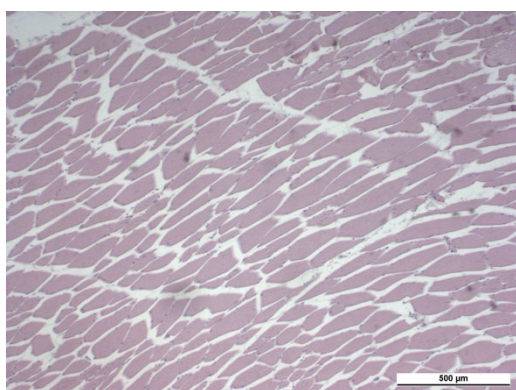


Abb. 51: Schwein 12, Pos.3.4, Rücken geschädigt

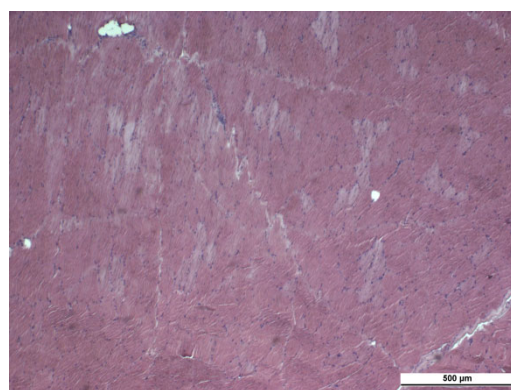
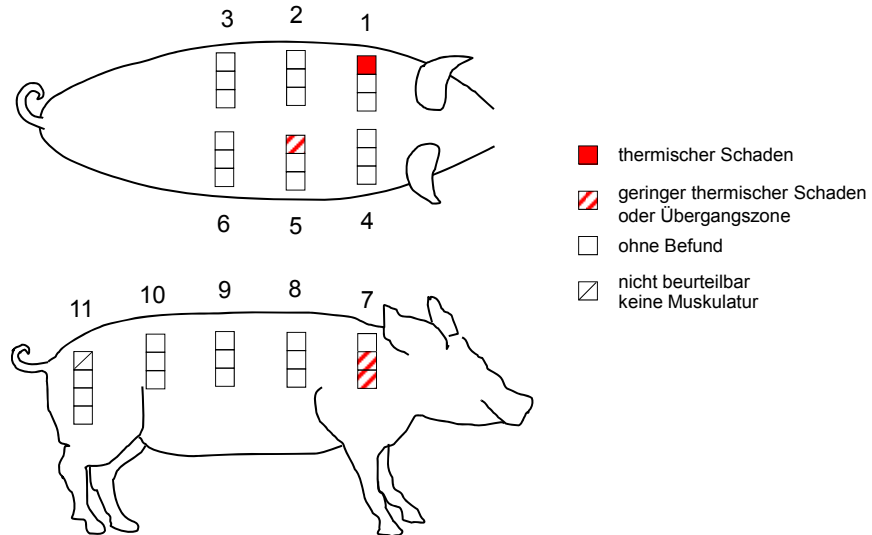


Abb. 52: Schwein 12, Pos.7.4, Rücken ungeschädigt

Die Abb. 51 zeigt geschädigte Muskulatur im Rückenbereich und in Abb. 52 ist normale Muskulatur der seitlichen Bauchwand zu sehen.

Schwein 11: SAR: 4,8 W/kg, 34,2 min



Schwein 11 hingegen hat kaum thermische Schäden, obwohl es mit hoher SAR_{wb} belastet wurde.

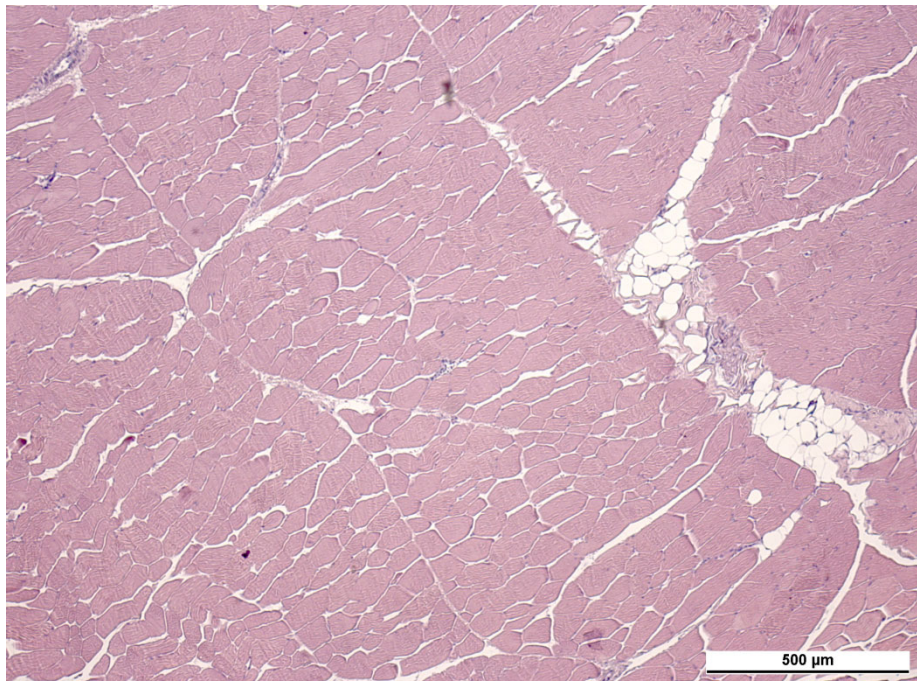
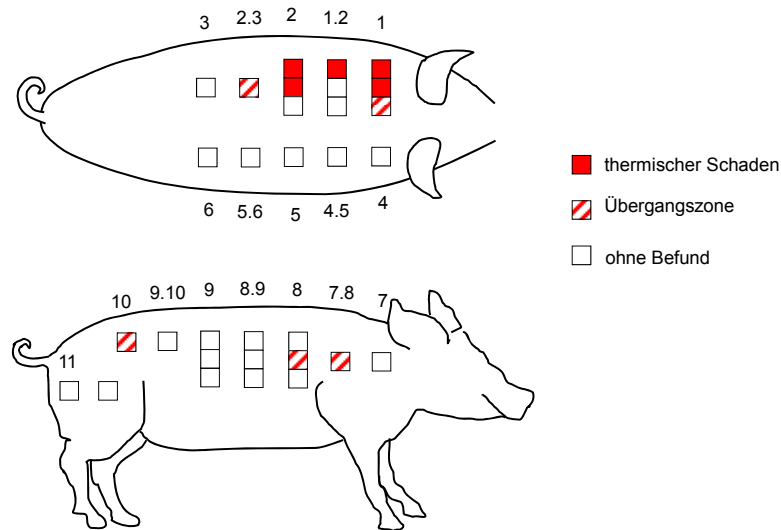


Abb. 53: Schwein 11, Pos.1.3

In Abb. 53 lässt sich erkennen, dass die Muskelzellen keinen direkten Kontakt zueinander haben und der Spalt zwischen den Zellen vergrößert ist.

Schwein 21: SAR: 4,8 W/kg, 30,5 min



Schwein 21 hingegen zeigt entsprechend der hohen Belastung deutlich höhere Schädigungen als das Schwein 11 auf. Allerdings treten diese auch vermehrt in der Rückenmuskulatur auf.

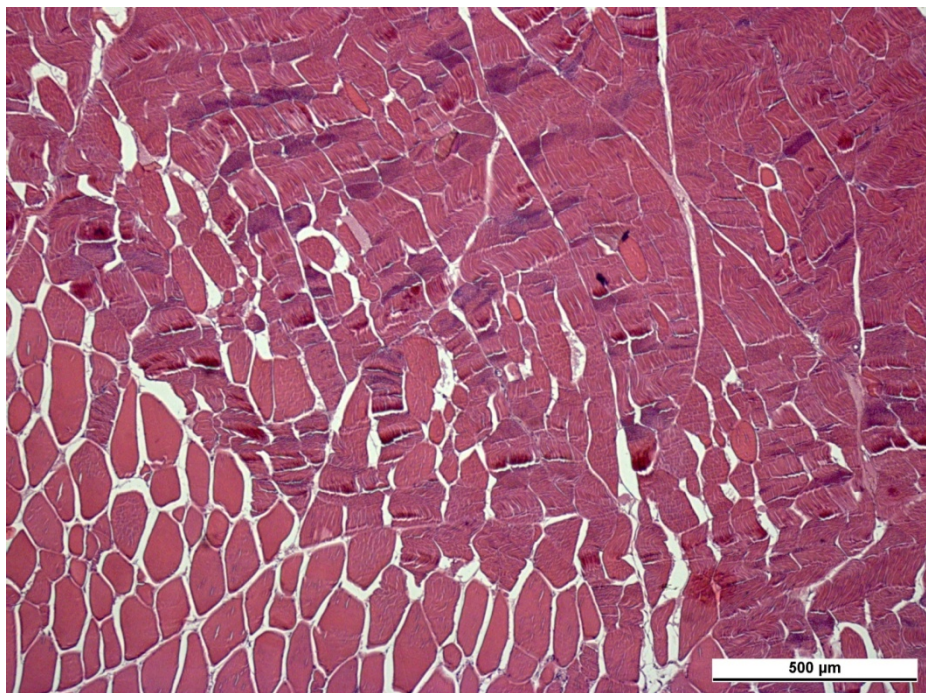


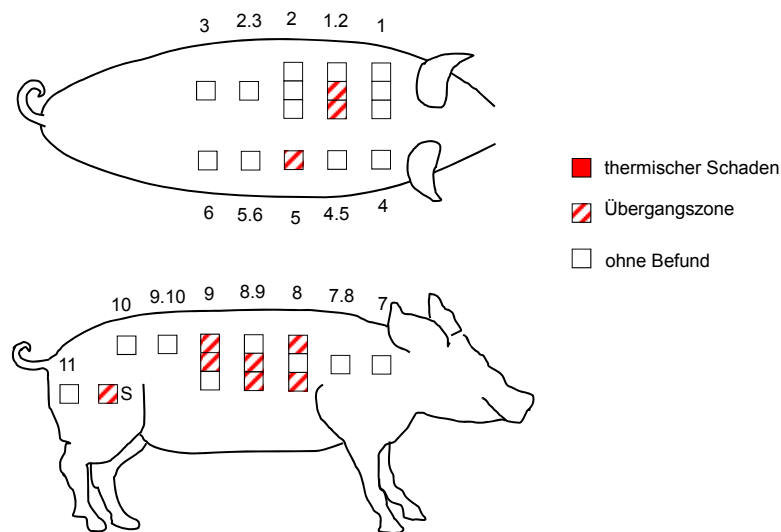
Abb. 54: Schwein 21, Pos.23.4

Auch in Abb. 54 kann man einen Übergang von physiologischer Muskulatur zu pathologisch veränderter Muskulatur erkennen.

6. Ergebnisse

Sind die Muskelzellen im rechten oberen Abschnitt des Bildes noch zusammenhängend so wird im linken Abschnitt deutlich, dass es zu einer Erweiterung zwischen den Muskelzellen in diesem Bereich kam. Des Weiteren lassen sich auch die bereits erwähnten hyperkontrahierten Fasern erkennen.

Schwein 25: SAR: 4,2 W/kg, 30 min



Bei Schwein 25 treten gleichmäßig in der Rücken- und Bauchmuskulatur Übergangszonen auf. Ein höherer Anteil ist allerdings in der seitlichen Bauchwand zu sehen.

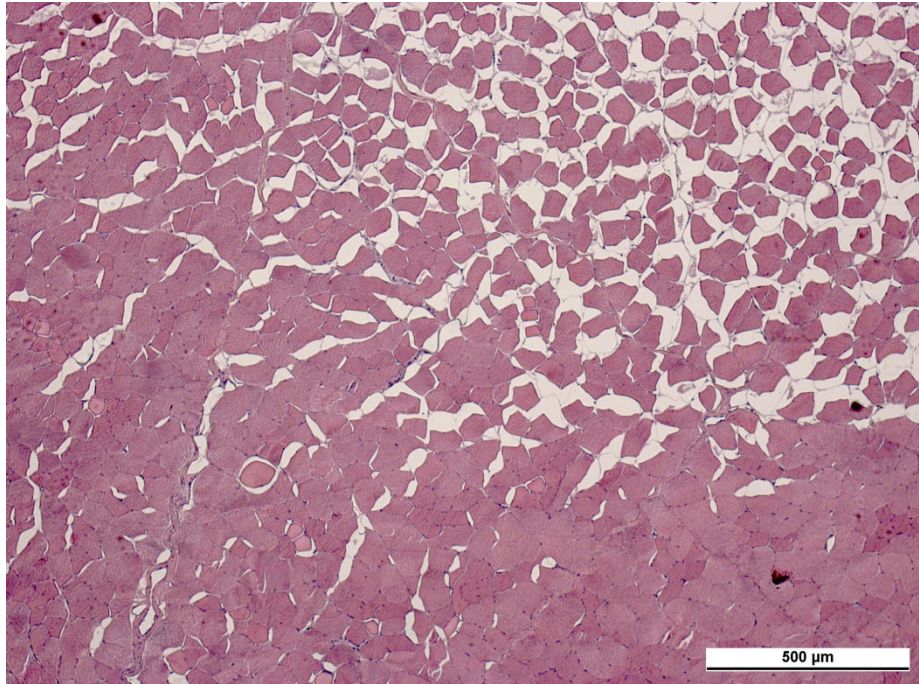


Abb. 55: Schwein 25, Pos.89.4

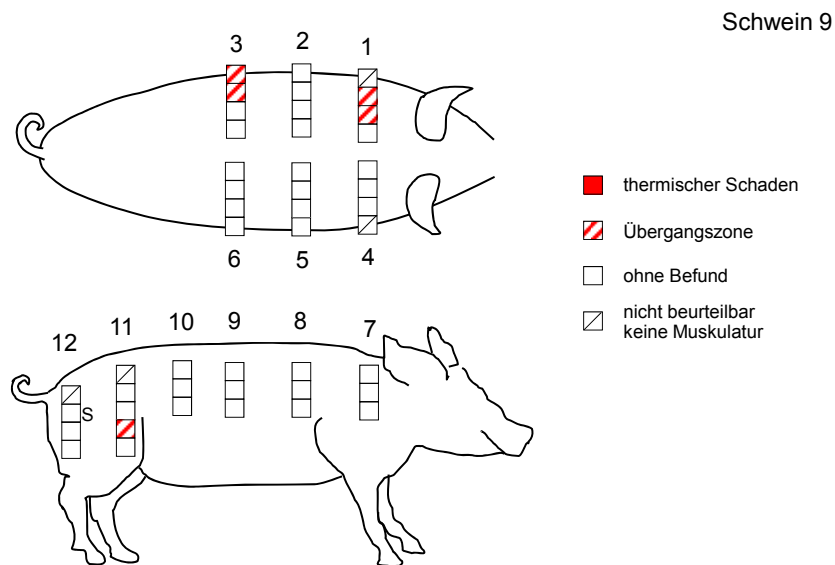
Auch in Abb. 55 lässt sich die Übergangszone von gesunder zu geschädigter Muskulatur deutlich erkennen.

6.2.2.5. Gruppe 2: Hohe SAR, t_{expo} ~ 60 min

Dazu zählen Schwein 9, 8, 10, 16, 24 und 23.

Sie wurden einer SAR_{wb} von 3,7-4,8 W/kg ausgesetzt und 60-65 min belastet.

Schwein 9: SAR: 4,7 W/kg, 60,4 min



Trotz der hohen Belastung weist Schwein 9 kaum einen thermischen Schaden auf.

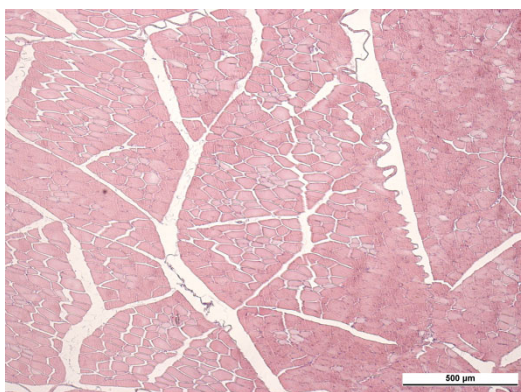


Abb. 56: Schwein 9, Pos.3.3

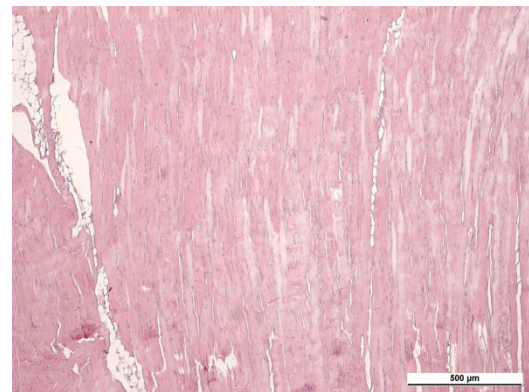
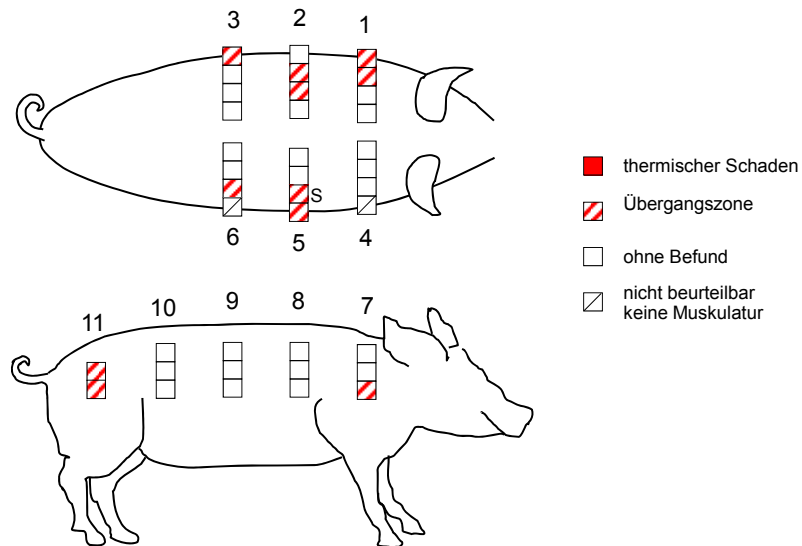


Abb. 57: Schwein 9, Pos.8.3

Trotz der hohen Belastung sind die Schäden sehr gering. In Abb. 56 ist eine Übergangszone sichtbar. In Abb. 57 ist im Längsschnitt gar kein Schaden zu sehen.

Schwein 8: SAR: 4,6 W/kg, 61,7 min



Schwein 8 zeigt eine höhere Schädigung als Schwein 9. Dieser ist für die hohe Belastung vergleichsweise jedoch gering.

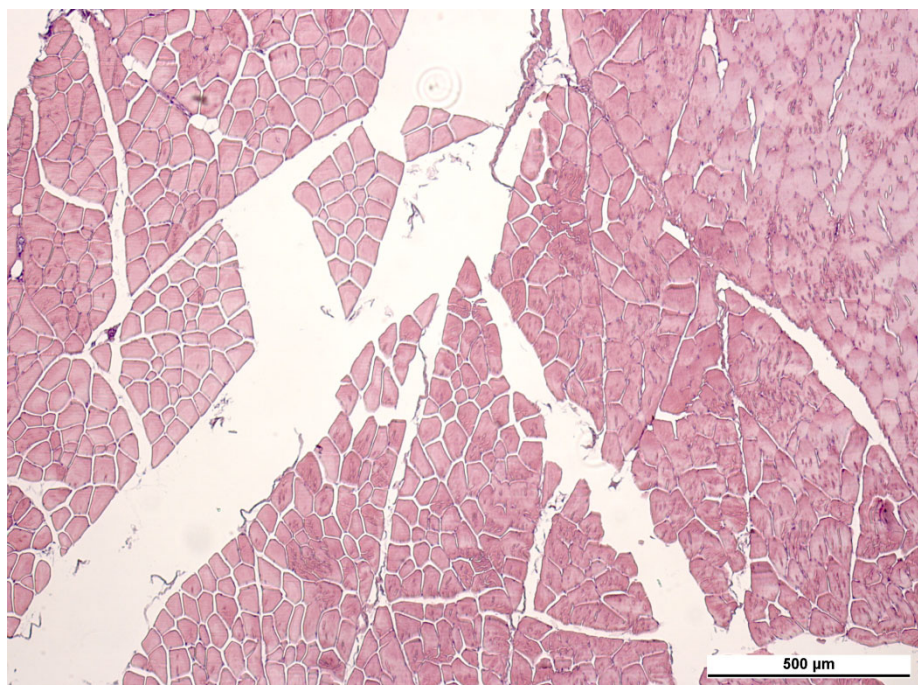
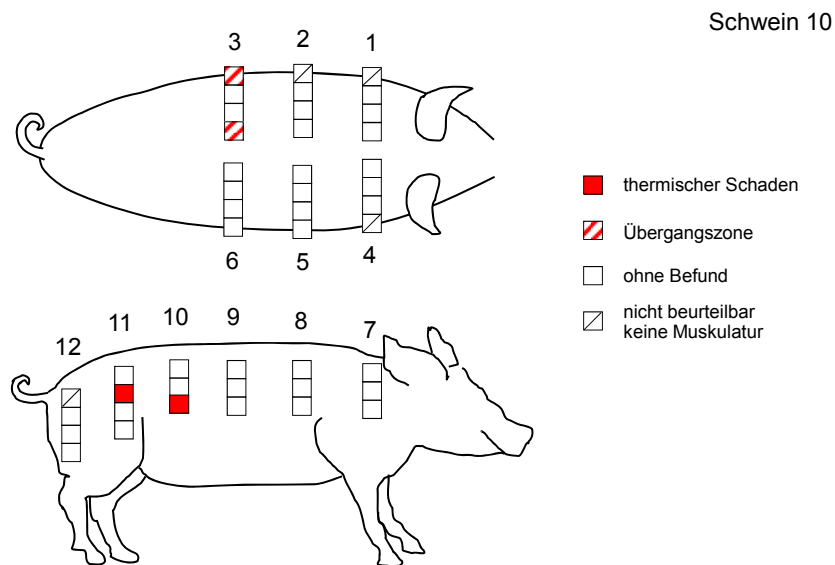


Abb. 58: Schwein 8, Pos.1.1

In Abb. 58 sind die Spalten zwischen den Muskelfasern erweitert, im rechten Bereich lässt sich noch zusammenhängende Muskulatur erkennen.

Schwein 10: SAR: 4,5 W/kg, 65 min



Auch Schwein 10 weist eine sehr geringe Schädigung auf.

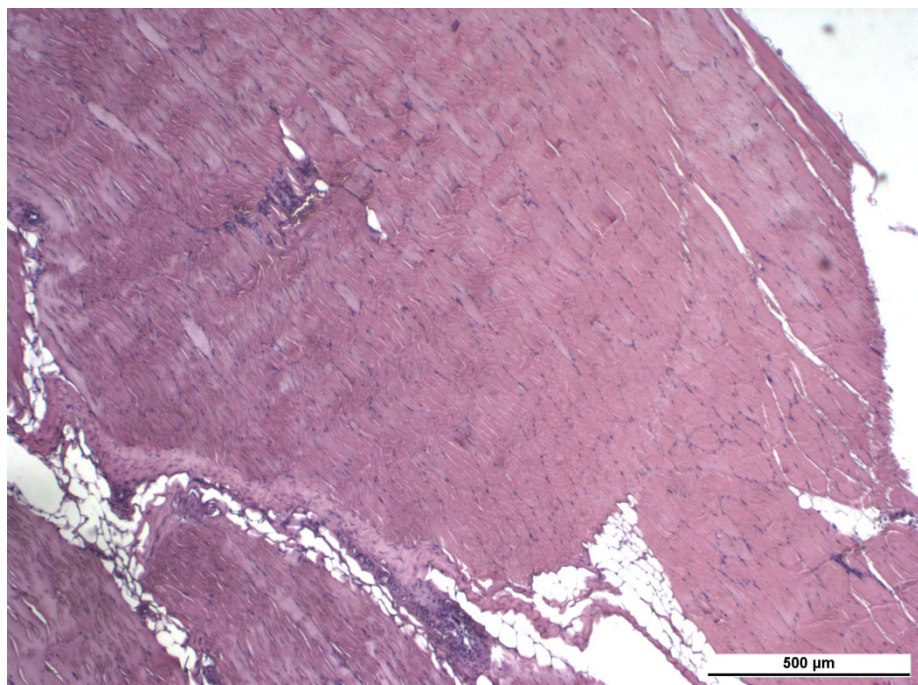
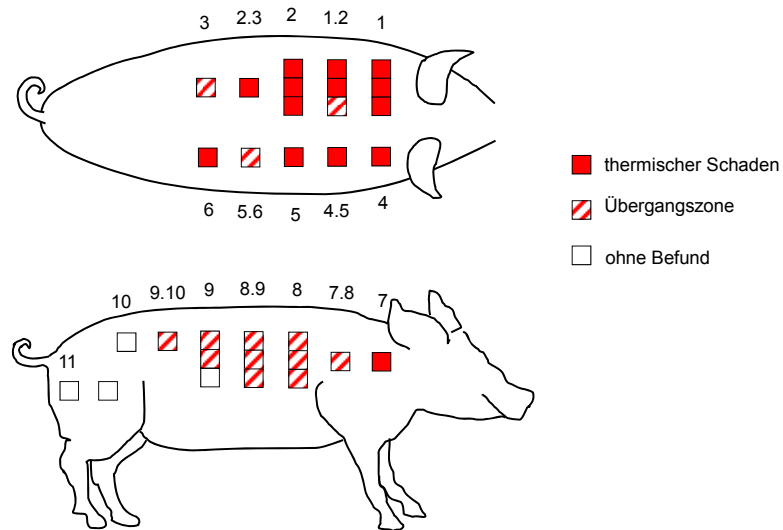


Abb. 59: Schwein 10, Pos. 6.3

In Abb. 59 stellt sich die Muskulatur ohne Erweiterung des Interzellularraumes dar.

Schwein 16: SAR: 4,8 W/kg, 60 min



Schwein 16 weist einen erheblich größeren Schaden auf, als die Schweine 8, 9 und 10 derselben Gruppe. Besonders in der Rückenmuskulatur kam es zu einer thermischen Schädigung.

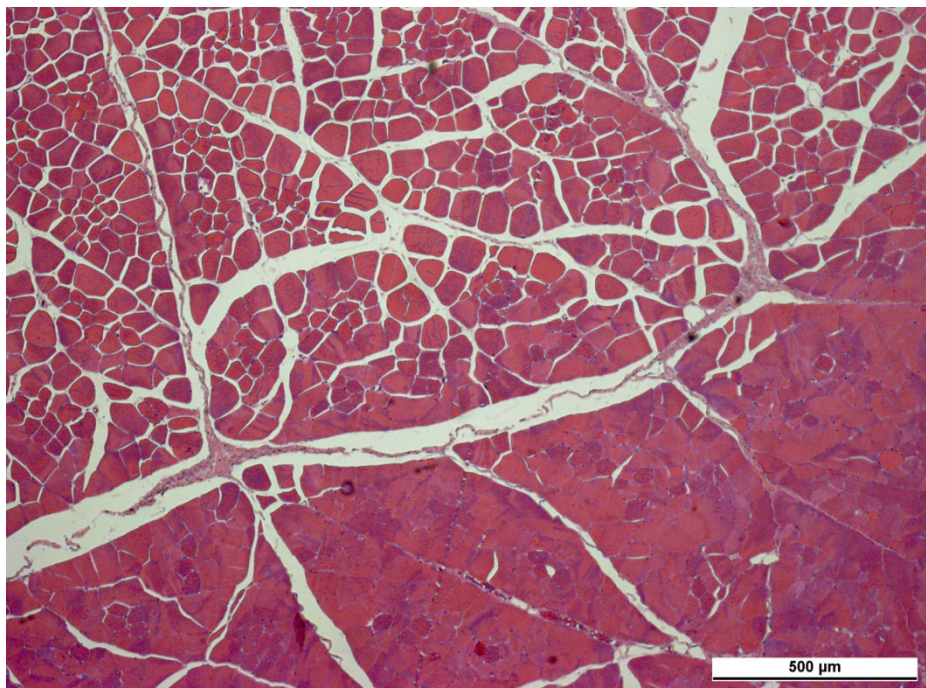
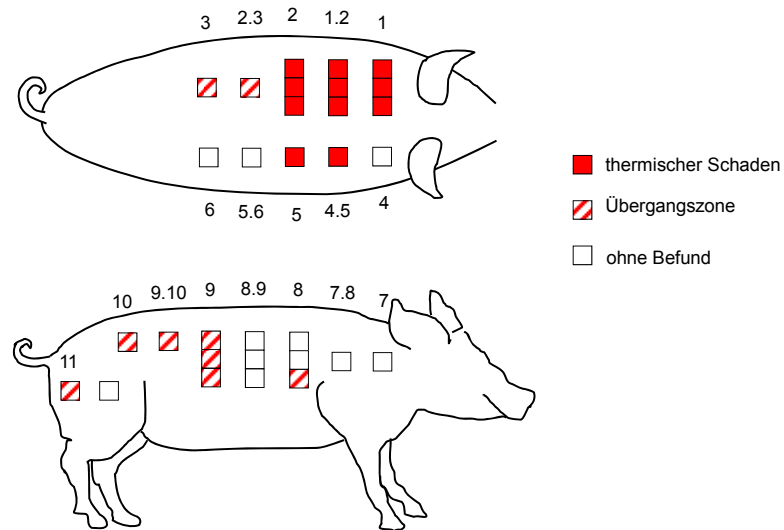


Abb. 60: Schwein 16, Pos.89.3

In Abb. 60 sieht man eine Übergangszone, sowie die dunkleren Typ I Fasern.

Schwein 24: SAR: 4,0 W/kg, 60 min



Auch Schwein 24 zeigt erhebliche Schäden, insbesondere in der dorsalen Rückenmuskulatur.

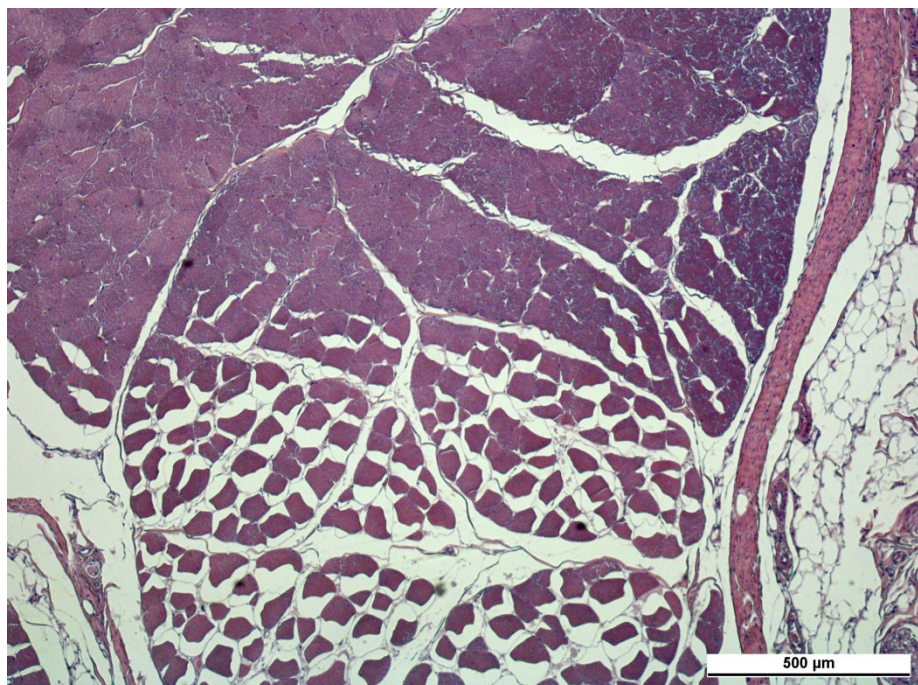
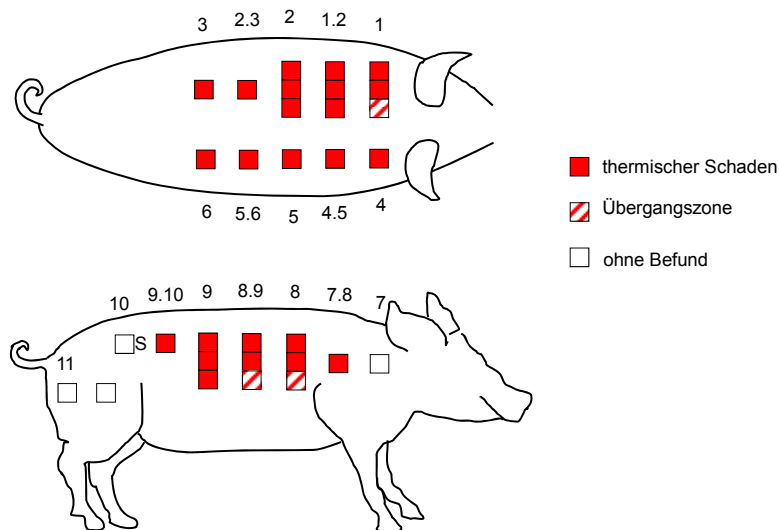


Abb. 61: Schwein 24, Pos.8.4, Übergangszone

In Abb. 61 sieht man in dem geschädigten Bereich ein deutliches Auseinanderweichen der Muskelfasern und die Erweiterung des Interzellularraumes.

Schwein 23: SAR: 3,7 W/kg, 60,1 min



Schwein 23 wies den größten Schaden auf. Sowohl in der Rückenmuskulatur, als auch in der seitlichen Bauchmuskulatur traten in nahezu allen Bereichen Schäden auf.

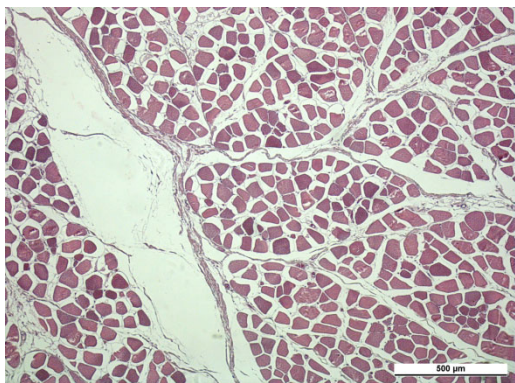


Abb. 62: Schw. 23, Pos.8.2, thermisch geschädigt

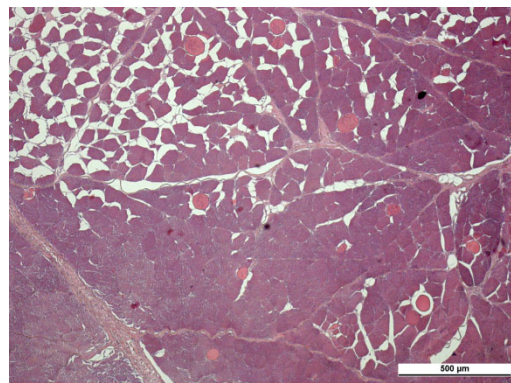


Abb. 63: Sch. 23, Pos. 8.4, Übergangszone und hyperkontrahierte Muskelfasern

In Abb. 62 sieht man, dass die Muskelfasern deutlich auseinandergedrängt und nicht mehr zusammenhängend sind. In Abb. 63 ist eine Übergangszone sichtbar und die hyperkontrahierten Muskelfasern deutlich erkennbar, die sich hier rot darstellen und kreisrund erscheinen. Sie sind stets von einem optisch leeren Hof umgeben.

6.3. Vergleich der Histologie mit SAR- und Temperaturmessungen

In den folgenden Tabellen wurde der Schaden jeweils mit den SAR- und Temperaturmessungen verglichen. Aus den Kästchen „Thermischer Schaden“, „Übergangszone“ und kein Schaden wurde bei jedem Schwein ein Mittelwert gebildet und so in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Werte, die im Folgenden angegeben werden, ergeben sich als Mittelwerte über alle Sonden bzw. Proben je Schwein. Dies geschieht mit dem Ziel, diese Werte mit den SAR_wb-Werten, T_max-Werten und CEM43-Werten Schwein für Schwein zu vergleichen (siehe folgende Tabellen: Tab. 3-6).

Dabei werden die in Abschn. 5.7. pro Schwein gebildeten Schädigungs-Mittelwerte („Scores“) betrachtet und die Schweine nach diesen Scores in folgende Schädigungsgruppen unterteilt:

< 0,3	→ <u>„Weiße Schädigungsgruppe“</u> (überwiegend ungeschädigt)
0,3-0,6	→ <u>„Hellgraue Schädigungsgruppe“</u> (größter Anteil Übergangszonen)
> 0,6	→ <u>„Dunkelgraue Schädigungsgruppe“</u> (größter thermischer Schaden)

Im Folgenden werden die verschiedenen Parameter, die in den Tabellen vorkommen, erklärt:

- „SAR_wb“ (W/kg) → Whole-body SAR (Ganzkörper-SAR)
- „t_expo“ (min) → Dauer der Hochfrequenz-Exposition
- „Score“ → Schaden aller Muskelproben von jedem Schwein
- „CEM43“ (min) → Kumulative Äquivalent Minuten bei 43°C
- „T_max (°C)“ → Maximaltemperatur in den Proben
- Gr. → Gruppenzugehörigkeit

Die Gruppen wurden jeweils farbig unterlegt.

Die Gruppe 0 mit den Schweinen 13, 14 und 15 ist **blau**, während die Gruppe I mit den Schweinen 17, 18, 19, 20 und 26 **grün** dargestellt ist. Die Gruppe II mit den Schweinen 11, 12, 21, 22 und 25 ist **orange** unterlegt und die Gruppe III mit den Schweinen 8, 9, 10, 16, 23 und 24 ist **rot gekennzeichnet**. Das Pilottier 7 ist **lila** unterlegt.

6. Ergebnisse

Tabelle 3: Schweine sortiert nach Score

Schwein.Nr	t_expo	Score	SAR_wb	T_max	CEM43
14 (Gr. 0)	60	0,00	0,0	37,5	0
15(Gr. 0)	60	0,00	0,0	38,6	0
18(Gr. I)	60	0,10	2,5	43,5	23
10(Gr. III)	65	0,11	4,5	43,8	91
9(Gr. III)	60	0,13	4,7	43,6	32
13(Gr. 0)	30	0,13	0,0	39,0	0
11(Gr. II)	34	0,15	4,8	45,8	104
17(Gr. I)	65	0,16	3,1	44,1	54
20(Gr. I)	60	0,18	2,6	42,4	17
26(Gr. I)	36	0,26	2,6	42,5	14
		0,3-0,6			
8(Gr. III)	62	0,31	4,6	45,0	102
25(Gr. II)	30	0,32	4,2	41,9	3
21(Gr. II)	31	0,48	4,8	43,4	24
22(Gr. II)	30	0,58	5,2	43,5	29
		>0,6			
12(Gr. II)	31	0,71	4,9	47,3	229
24(Gr. III)	60	1,00	4,0	47,0	477
19(Gr. I)	60	1,06	2,6	43,6	33
16(Gr. III)	60	1,32	4,8	46,7	221
23(Gr. III)	60	1,65	3,7	51,6	276117
7(Pilottier)	18	1,82	11,3	55,9	85946

In dieser Tabelle erfolgte die Darstellung nach der Wichtung des Scores, in welchem die einzelnen Muskelproben jedes Schweines mit dem jeweiligen Schaden gemittelt wurden. Man merke, dass die Zeilen der Tabelle nach aufsteigendem Score-Wert sortiert sind.

6.3.1. Vergleich mit SAR_wb

Tabelle 4: Schweine sortiert nach SAR_wb

Schwein.Nr	t_expo	Score	SAR_wb	T_max	CEM43
14	60	0,00	0,0	37,5	0
15	60	0,00	0,0	38,6	0
13	30	0,13	0,0	39,0	0
			0-4 W/kg		
18	60	0,10	2,5	43,5	23
26	36	0,26	2,6	42,5	14
20	60	0,18	2,6	42,4	17
19	60	1,06	2,6	43,6	33
17	65	0,16	3,1	44,1	54
23	60	1,65	3,7	51,6	276117
			>= 4 W/kg		
24	60	1,00	4,0	47,0	477
25	30	0,32	4,2	41,9	3
10	65	0,11	4,5	43,8	91
8	62	0,31	4,6	45,0	102
9	60	0,13	4,7	43,6	32
21	31	0,48	4,8	43,4	24
11	34	0,15	4,8	45,8	104
16	60	1,32	4,8	46,7	221
12	31	0,71	4,9	47,3	229
22	30	0,58	5,2	43,5	29
7	18	1,82	11,3	55,9	85946

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass sich ein Vergleich mit der SAR_wb als ungünstig erweist (man merke, dass die Zeilen der Tabelle nach aufsteigendem SAR_wb-Wert sortiert sind). So tritt die dunkelgraue Gruppe mit dem höchsten Schaden auch schon bei geringer SAR auf, wie bei den Schweinen 19 und 23. Aber auch der umgekehrte Fall tritt hier ein, so gibt es auch Schweine der weißen Gruppe, also zum größten Teil ungeschädigt, die trotz hoher SAR_wb geringe Schäden aufwiesen, wie die Schweine 9, 10 und 11. Den Schaden auf die SAR_wb zu beziehen ist somit bedingt geeignet.

6.3.2. Vergleich nach T_max

Bei dem Vergleich mit den T_max-Werten und den jeweiligen Gruppen mit den unterschiedlichen Schädigungsscores, ist wichtig zu erwähnen, dass es sich hier um die gemittelte Maximaltemperatur an den Sonden handelt.

Tabelle 5: Schweine sortiert nach T_max

Schwein.Nr	t_expo	Score	SAR_wb	T_max	CEM43
14	60	0,00	0,0	37,5	0
15	60	0,00	0,0	38,6	0
13	30	0,13	0,0	39,0	0
25	30	0,32	4,2	41,9	3
20	60	0,18	2,6	42,4	17
26	36	0,26	2,6	42,5	14
				43-46°C	
21	31	0,48	4,8	43,4	24
18	60	0,10	2,5	43,5	23
22	30	0,58	5,2	43,5	29
9	60	0,13	4,7	43,6	32
19	60	1,06	2,6	43,6	33
10	65	0,11	4,5	43,8	91
17	65	0,16	3,1	44,1	54
8	62	0,31	4,6	45,0	102
11	34	0,15	4,8	45,8	104
				>46°C	
16	60	1,32	4,8	46,7	221
24	60	1,00	4,0	47,0	477
12	31	0,71	4,9	47,3	229
23	60	1,65	3,7	51,6	276117
7	18	1,82	11,3	55,9	85946

Der Vergleich mit den Maximaltemperaturen ist schon günstiger, da hier die dunkelgraue Gruppe, also die am meisten geschädigte Gruppe, eine Maximaltemperatur über 46°C aufweist. Die weiße und hellgraue Gruppe treten unterschiedlich bei den Temperaturen unter 46°C auf. Eine Ausnahme stellt das Schwein 19 dar, welches einen hohen Schaden aufwies, der T_max-Wert allerdings bei 43,6°C lag und somit unter der Maximaltemperatur der übrigen Schweine derselben Gruppe blieb (dunkelgraue Gruppe).

6. Ergebnisse

Die Schweine der weißen Gruppe, also die der am geringsten oder gar nicht geschädigten Tiere, wiesen die geringsten Maximaltemperaturen auf, aber auch höhere Werte bis zu T_{\max} -Werten von $45,8^{\circ}\text{C}$ bei Schwein 11 und den Schweinen 9,10,17 und 18, welche auch T_{\max} -Werte über 43°C aufwiesen. Unter 43°C treten nur Schweine der weißen Gruppe ohne thermischen Schaden auf-bis auf das Schwein 25, welches bei dem T_{\max} -Wert von $41,9^{\circ}\text{C}$ schon Schäden aufwies. (Man merke, dass die Zeilen der Tabelle nach aufsteigenden T_{\max} -Werten sortiert sind.).

Beispiele für die Temperaturerhöhung in dem Muskelgewebe:

Schwein 16: SAR: 4,8 W/kg, 60 min, Gruppe III

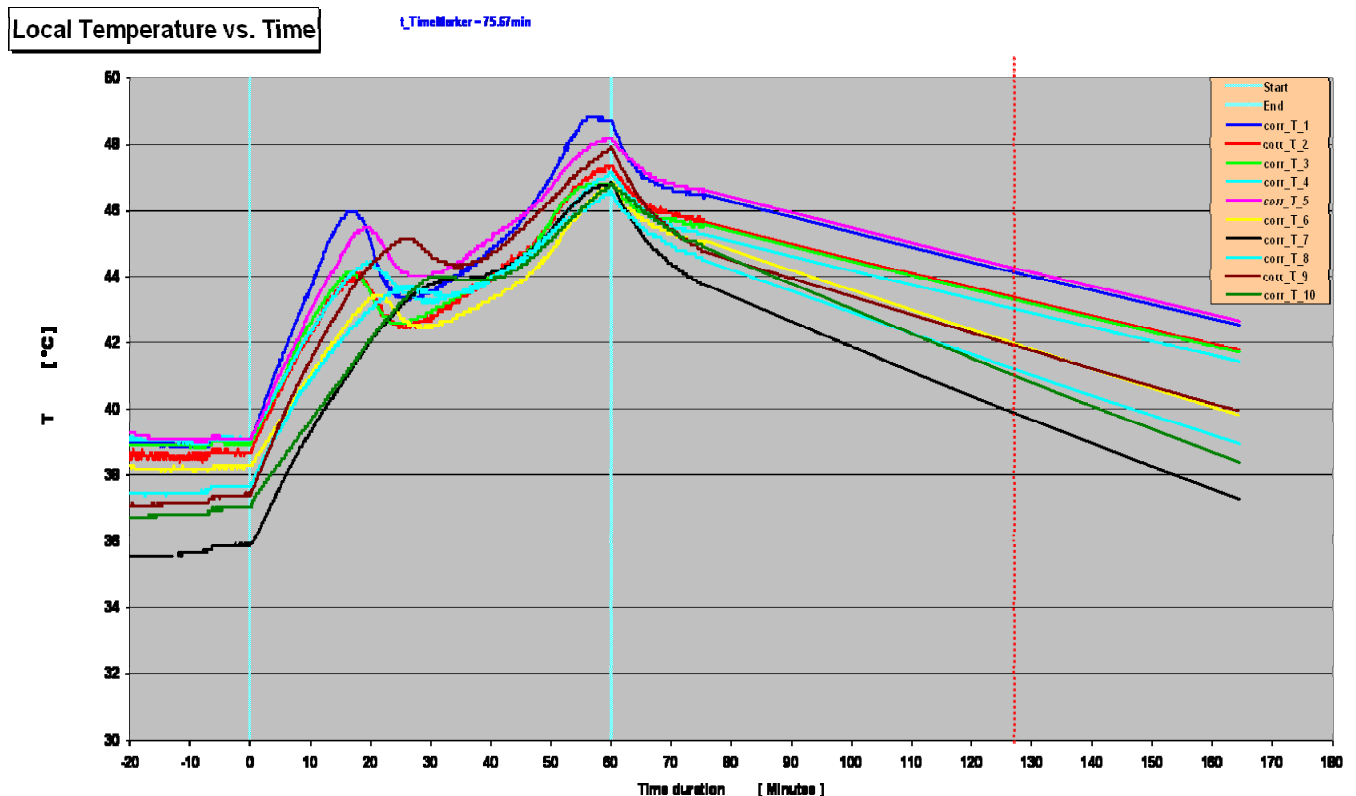


Abb. 64: Schwein 16, Temperaturverlauf, gemessen über die FOTEMP-Temperatursonden in dem Muskelgewebe (erstellt von G. Brinker; 2011)

In Abb. 64 kann man die einzelnen Temperaturverläufe der jeweiligen Temperatursonden sehen, die in das Muskelgewebe eingebracht wurden. Die beiden hellblauen Linien zeigen den Beginn und das Ende der Leistungsexposition durch die HF-Spule. Die rot-gestrichelte Linie steht für die Zeit der Entnahme der Temperatursonden aus den Kathetern der Muskulatur.

Es ist zu erkennen, dass zu Leistungsbeginn die Temperaturen steil ansteigen und nach ca. 10-20 min kurzzeitig wieder absinken und schließlich bis Expositionsende erneut weiter steigen. Nach dem Beenden der Leistung kommt es wieder zum Absinken der Temperaturen.

Offensichtlich versuchte das Schwein der Temperaturerhöhung durch die HF-Spule thermoregulatorisch entgegenzuwirken, welches zum kurzfristigen Absinken der Temperaturen führte. Nach einer kurzen Zeit gelang dies dem Schwein thermoregulatorisch jedoch nicht mehr, so dass die Temperaturen wieder anstiegen.

Es entstanden Temperaturen bis über 48°C, welche zu den Gewebeschäden im Schwein 16 führten.

Schwein 23: SAR: 3,7 W/kg, 60,1 min, Gruppe III

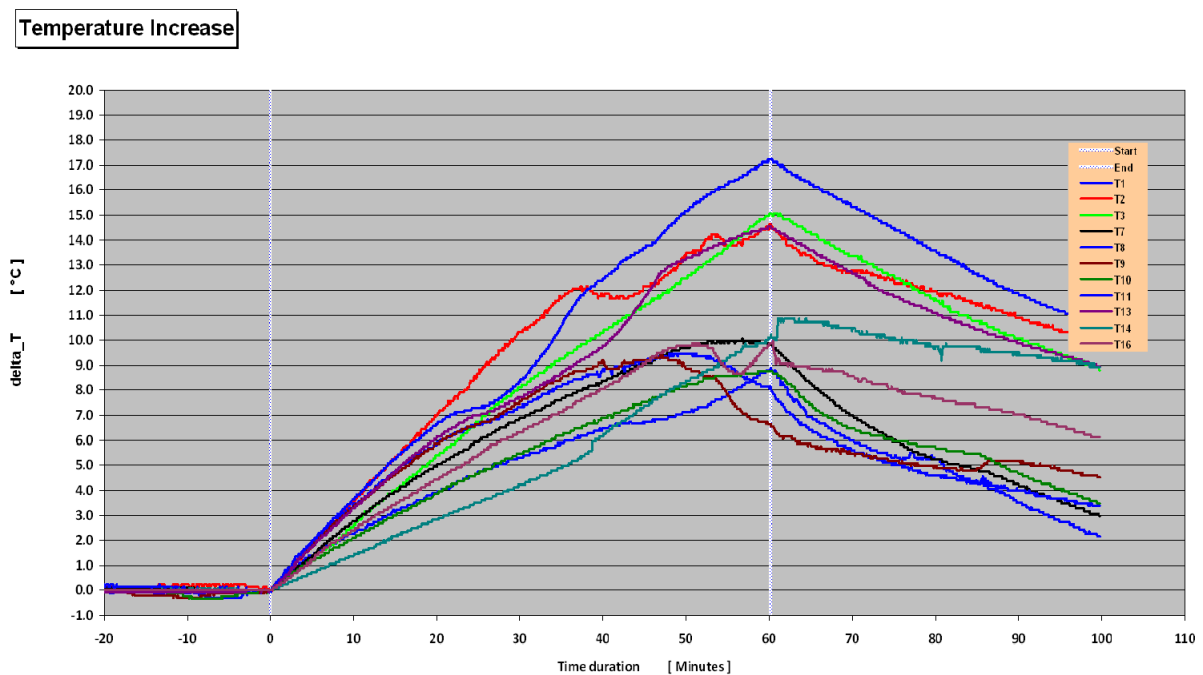


Abb. 65: Schwein 23, Temperaturveränderungs-Verlauf, delta_T, gemessen über die FOTEMP-Temperatursonden in dem Muskelgewebe, erstellt von G. Brinker; 2011

In Abb. 65 sind Beginn und Ende der Leistungsexposition mit einer weißen Linie gekennzeichnet. Anders als bei dem Schwein zuvor ist hier delta_T dargestellt. Es beschreibt die Temperaturänderung von Ausgangs- und Endtemperatur.

Man sieht, dass es zu einer stetigen Temperaturerhöhung gekommen ist. Dieses Schwein hat keine Thermoregulation gezeigt. Es schaffte es nicht, der Temperaturerhöhung thermoregulatorisch entgegenzuwirken.

6.3.3. Vergleich nach dem CEM43-Konzept

Tabelle 6: Schweine sortiert nach CEM43

Schwein.Nr	t_expo	Score	SAR_wb	T_max	CEM43
14	60	0,00	0,0	37,5	0
15	60	0,00	0,0	38,6	0
13	30	0,13	0,0	39,0	0
25	30	0,32	4,2	41,9	3
26	36	0,26	2,6	42,5	14
20	60	0,18	2,6	42,4	17
					20-150min
18	60	0,10	2,5	43,5	23
21	31	0,48	4,8	43,4	24
22	30	0,58	5,2	43,5	29
9	60	0,13	4,7	43,6	32
19	60	1,06	2,6	43,6	33
17	65	0,16	3,1	44,1	54
10	65	0,11	4,5	43,8	91
8	62	0,31	4,6	45,0	102
11	34	0,15	4,8	45,8	104
					>150min
16	60	1,32	4,8	46,7	221
12	31	0,71	4,9	47,3	229
24	60	1,00	4,0	47,0	477
7	18	1,82	11,3	55,9	85946
23	60	1,65	3,7	51,6	276117

Die Betrachtung der CEM43-Werte stellt sich als gute Möglichkeit dar, um einen Zusammenhang von Temperatur und Schaden herzustellen. (Man merke, dass die Zeilen der Tabelle nach aufsteigendem CEM43-Werten sortiert sind.).

Wie auch bei der Maximaltemperatur fallen auch hier die Schweine der dunkelgrauen, also der am höchsten geschädigten Gruppe in den Abschnitt mit der höchsten CEM43 von über 150 min bis zu 276117 min.

Ausnahme bildet auch hier wieder das stark geschädigte Schwein 19, sowie die Schweine 8, 21 und 22, welche einen Schaden unterhalb dieses CEM43-Wertes von 150 min zeigen, sowie das Schwein 25, welches schon bei einem CEM43-Wert von 3 min Schäden aufwies.

Die hellgraue und weiße Gruppe sind wie schon bei dem Vergleich mit den T_max-Werten gemischt, wobei die weiße Gruppe geringere CEM43-Werte aufweist.

Beispiel für den Vergleich des Gewebes Schadens mit den CEM43-Werten:

Schwein 8: SAR: 4,6 W/kg, 61,7 min, Gruppe III

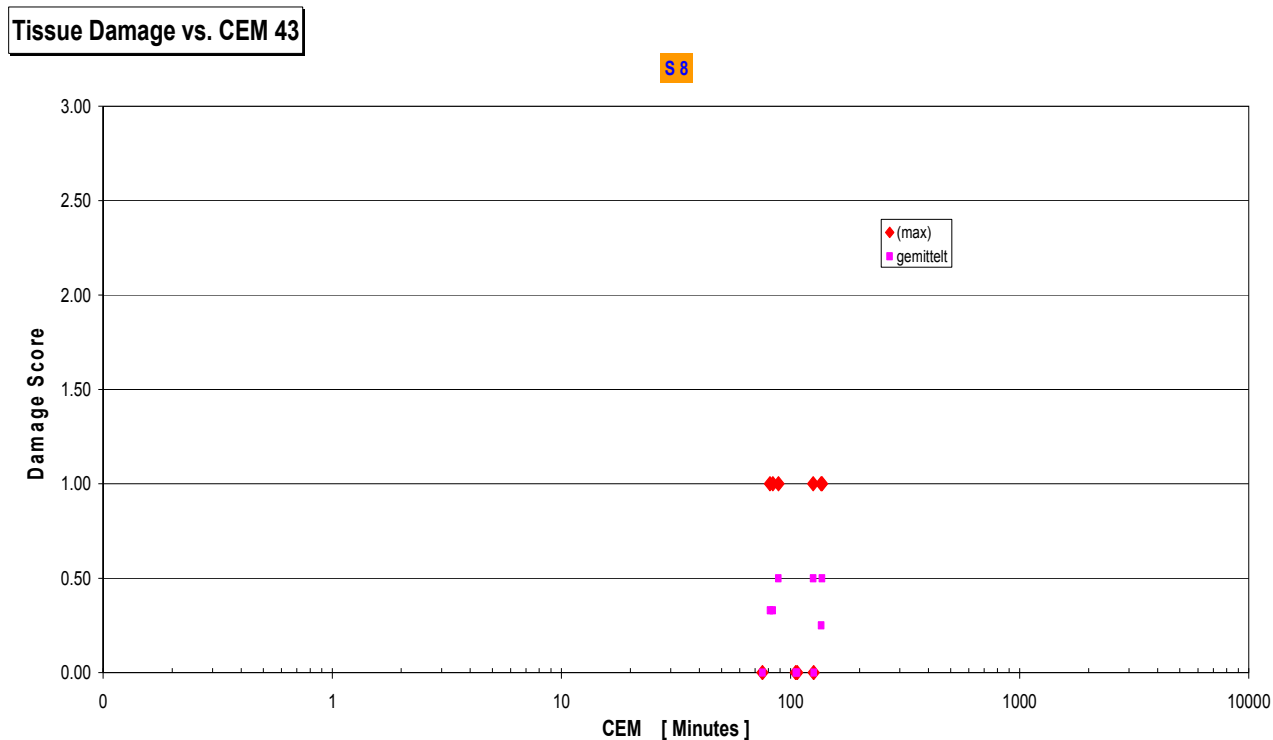


Abb. 66: Schwein 8, Darstellung der Gewebes Schäden in Bezug auf CEM43, Brinker G., 2011

In Abb. 66 sieht man, dass alle Gewebes Schäden bei Schwein 8 bei etwa demselben CEM43-Wert um 100 min auftreten. Bei diesem Schwein kann man sagen, dass ab einem CEM-Wert ab ca. 100 min ein Schaden auftritt, die Schwelle für eine Gewebes Schädigung also in diesem Bereich liegt.

Desweiteren sieht man, dass sich die Werte für den Gewebes Schädigungs-Score (Damage-Score) im unteren Bereich befinden und das Schwein somit geringe Schäden aufwies.

Schwein 19: SAR: 2,6 W/kg, 60 min, Gruppe I

Tissue Damage vs. CEM 43

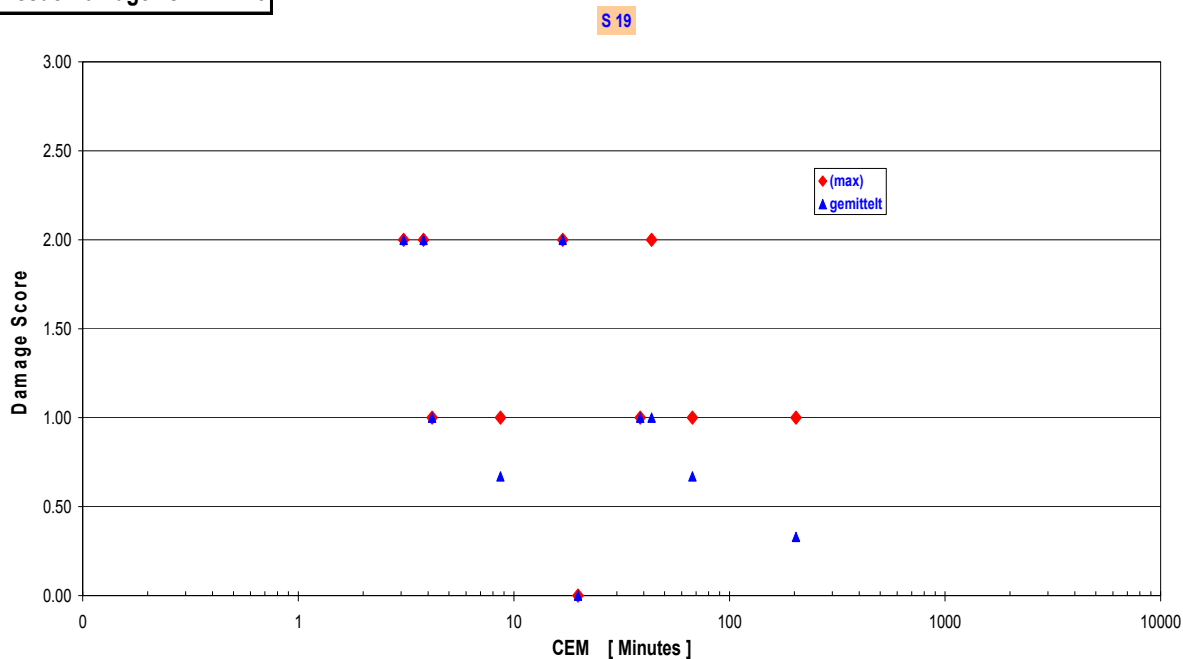


Abb. 67: Schwein 19, Darstellung der Gewebeschäden in Bezug auf CEM43, Brinker G., 2011

In Abb. 67 wird die weite Streuung der CEM43-Werte bei den jeweiligen Gewebeschädigungs-Scores deutlich. Eine Annäherung an einen bestimmten CEM43-Wert, wie bei Schwein 8, ist hier also nicht zu sehen. Außerdem wird die schwere Schädigung des Schweines deutlich, da sich die Werte für den Gewebeschaden im oberen Drittel des Gewebeschädigungs-Scores („Damage Score“) befinden.

7. Diskussion der Ergebnisse

Hauptergebnis ist, dass es zu einer Erhöhung der Kerntemperatur in den narkotisierten Schweinen kam und lokale Temperaturen mit bis zu 55°C, wie bei dem Pilottier 7, erreicht wurden, die mitunter weit über den IEC-Grenzwerten lagen, welche für die Benutzung der MR-Geräte derzeit empfohlen werden. Es konnte gezeigt werden, dass es in Bereichen mit hohen T_{max}-Werten und CEM43-Werten zu einer Schädigung des Muskelgewebes gekommen ist. So sind die Schweine 7, 12, 16, 23 und 24 die Tiere mit den höchsten thermischen Schäden im histologischen Bild und zeigen auch bei der Darstellung der CEM43-Werte die höchsten Werte mit über 150 min bis hin zu 276117 min. Auch bei der Darstellung der T_{max}-Werte zeigen die Schweine der dunkelgrauen Schädigungsgruppe, also die mit den höchsten thermischen Schäden, auch die höchsten T_{max}-Werte. Vergleicht man also die Gewebeschädigungswerte („Scores“) mit der SAR_{wb}-, der T_{max}- und den CEM43-Werten, so stellt sich heraus, dass diese am besten mit hohen CEM43-Werten korrelieren. Dies haben auch schon DEWHIRST (2003) und GOLDSTEIN (2003) festgestellt.

Ab CEM43 von 221 min zeigten alle Schweine einen thermischen Schaden. Bei einem Wert von 104 min zeigte das Schwein 11 keine Schäden an. Abweichungen bilden das Schwein 8, 19, 21, 22 und 25 mit Schäden unterhalb einer CEM43 von 104 min. Das Schwein 19 gilt es hier gesondert zu betrachten, da dieses Schwein bei geringer SAR (2,6 W/kg) schon thermische Schäden aufwies. Die Schweine 8, 21, 22 und 25 zeigten Schäden gemäß ihrer hohen SAR Belastung (4,2-5,2 W/kg). Ausnahme bildet dabei das Schwein 8, welches im Verhältnis zu der hohen Belastung relativ geringe Schäden aufwies. Eine Erläuterung dazu erfolgt im späteren Verlauf.

Es scheint demzufolge eine Annäherung an einen CEM-Wert zu geben, ab dem mit einem Schaden zu rechnen ist. Ganz sicher liegt dieser bei 221 min, da ab diesem Wert die Muskulatur der Schweine immer geschädigt war.

Auch die toten Schweine des Vorversuches zeigten eine Temperaturerhöhung, die weit über den Grenzwerten lag. Außerdem konnte bei allen sechs Schweinen ein Schaden ermittelt werden. Allerdings muss dieser anders betrachtet werden, als der Schaden, der bei den narkotisierten Tieren aufgetreten ist.

So hat das Muskelgewebe eines toten Organismus keinerlei Mechanismen eines Wärmeabtransportes durch den Blutstrom oder andere thermoregulatorische Prozesse, wie die Abgabe von Wärme über Schwitzen, eine erhöhte Abatmung oder eine Steigerung der Perfusion. So lassen sich die Ergebnisse der Schweine aus dem Vorversuch nicht mit denen der Schweine aus dem Hauptversuch vergleichen.

Die Veränderung am postmortalen Muskelgewebe bei Schweinen wurde durch FREISE et al. im Jahre 2005 untersucht. Es ging hierbei um das Erstellen eines in-vitro-Modells zur PSE-Entwicklung. Dabei wurden Schweinekoteletts mit unterschiedlichen pH-Werten und physiologischer Fleischfarbe Vakuum-verpackt und bei unterschiedlichen Temperaturen und einer bestimmten Zeitdauer in einem Wasserbad erhitzt. Anschließend wurden die Farbänderung und der Flüssigkeitsverlust ermittelt. Sie stellten fest, dass die Farbveränderung der Schweinekoteletts abhängig vom pH ist, sowie von der Zeitdauer des Erhitzens des Fleisches.

Neben den Schweinen, bei denen ein Schaden gemäß der Belastung aufgetreten ist, traten auch Schweine auf, die sich nicht gemäß dem zu erwartenden Ergebnis verhielten. So kam es beim unbelasteten Schwein 13 zu milden Veränderungen, welche nicht auf eine thermische Belastung zurückführbar sind, da die Schweine 13, 14 und 15 keiner thermischen Belastung durch die Hochfrequenz-Spule ausgesetzt wurden. Allerdings wurden diese Schweine dem gleichen Prozedere wie auch die übrigen Schweine ausgesetzt, nur ohne eine Belastung mit der HF-Spule. Der Schaden, der bei Schwein 13 auftrat, muss demzufolge eine andere Ursache haben, als die durch Hochfrequenz erzeugte Hitze. Möglich sind hier innere Ursachen des Schweines, wie eine Belastungsmiopathie, die im Zuge des Narkose-Stresses entstanden ist, und eine genetische Disposition des Schweines, die zu den Veränderungen geführt hat. So auch bei Schwein 19, welches einer geringen Exposition ausgesetzt wurde (Gruppe 1) und dennoch hohe Schäden (dunkelgraue Schädigungsgruppe) aufweist. Bei diesem Schwein kam vermutlich zusätzlich zu der thermischen Belastung eine erhöhte Anfälligkeit auf äußere Stressfaktoren hinzu, wie es beispielsweise durch das Porcine-Stress-Syndrom verursacht wird, die zu diesen schweren Veränderungen geführt haben könnten. Anlass geben allerdings der relativ niedrige T_{max} -Wert mit $43,6^{\circ}\text{C}$ und der niedrige CEM43-Wert von 33 min. Die doch im Vergleich zu den übrigen Schweinen niedrigen Temperaturen sind in diesem Schwein mit einer hohen Schädigung gekoppelt.

Neben der Beobachtung eines Schadens bei geringer Exposition sind auch Schweine aufgetreten, welche einer hohen Leistung ausgesetzt wurden und entgegen aller Erwartung nur geringe thermische Schäden aufwiesen, wie es bei den Schweinen 8 (hellgraue Schädigungsgruppe) und 9 (weiße Schädigungsgruppe) der Fall war. Eine mögliche Erklärung wäre die erhöhte Infusionstherapie, welche noch zu Beginn des Versuches stattfand, um den Kreislauf des Schweines zu unterstützen. Sie könnte einen kühlenden Effekt auf das Tier gehabt haben und durch den erhöhten Flüssigkeitsgehalt im Blut zu einer verbesserten Perfusion geführt haben, wodurch das Schwein die Wärme besser abführen konnte und eine bessere Thermoregulation möglich war. Die Infusionstherapie wurde in den folgenden Versuchen herabgesetzt und standardisiert, um die Ergebnisse nicht zu beeinflussen und da während einer MRT-Untersuchung normalerweise keine Flüssigkeit zugeführt wird. Die Schweine erhielten nur so viel Flüssigkeit wie es für ein Tier in Narkose üblich ist, um den Kreislauf zu stabilisieren (10-15 ml/kg Körpergewicht/Stunde).

Eine weitere Ausnahme stellt auch das Schwein 10 (weiße Schädigungsgruppe) dar, welches keine gesteigerte Infusionsmenge bekam, mit einer hohen SAR_{wb} belastet wurde (Gruppe.3) und relativ geringe T_{max}-Werte von 43,8°C aufwies sowie einen CEM43-Wert von 91 min hatte. Eine mögliche Erklärung hierfür kann eine besonders gute thermoregulatorische Fähigkeit sein, wie zum Beispiel dem Abgeben der Wärme durch das Hecheln.

Es wird also deutlich, dass die individuelle Reaktion des Schweines auf die Hochfrequenz eine große Rolle spielt und einen entscheidenden Einfluss auf die Ausprägung eines thermischen Schadens durch die Hochfrequenz induzierte Temperaturerhöhung haben kann.

Versucht man nun, die Ergebnisse dieses Versuches an Schweinen mit denen am Menschen zu vergleichen, wird dies schwierig, da der Mensch über effektivere thermoregulatorische Mechanismen verfügt als das Schwein, wie beispielsweise das hocheffektive Schwitzen. Ob Schäden in dieser Form beim Menschen zu erwarten sind, ist daher nicht genau vorhersehbar. So hat bereits SHELLOCK 1995 Versuche am Menschen mit einer SAR von 6 W/kg durchgeführt, die zu keiner bedenklichen Temperaturerhöhung oder anderen physiologischen Schäden geführt haben.

Desweiteren spielt das Porcine-Stress-Syndrom eine wichtige Rolle, wenn man das Schwein als Versuchstier betrachtet. Dies macht es schwierig, die Schäden aus unserem Versuch allein auf die HF-Spule zurückzuführen. So hat die Belastungsmiopathie auch heute noch eine große Bedeutung in der Schweinepopulation (WENDT et al. 2000) und es ist nicht ausgeschlossen, dass die Schweine aus unserem Versuch unter dem Gendefekt litten, welcher zu einer Belastungsmiopathie führte. Eine Untersuchung auf das defekte Gen erfolgte nicht.

Allerdings ist auszuschließen, dass der thermische Schaden in derselben Form wie bei den Schweinen aus diesem Versuch beim Menschen zu erwarten wäre. Dafür spricht die „History of Safe Use“: Seit der Einführung der MRT sind Milliarden Menschen untersucht worden und bisher keine schwerwiegenden Muskelschädigungen, in Form von schweren Verbrennungen, aufgetreten (STRALKA und BOTTOMLEY 2007).

Fakt ist, dass es zu einem Schaden in der Muskulatur beim Schwein gekommen ist. Es lässt sich allerdings nicht genau beweisen, dass dieser allein durch die Hochfrequenz-Spule verursacht wurde und ob beim Menschen dieselben Schäden zu erwarten wären.

Bei der histologischen Betrachtung der Bilder stellte sich heraus, dass die Formalinfixierung und die HE-Färbung zur Beurteilung der Gewebeveränderungen gut geeignet waren.

Der Schaden in Form der Erweiterung des Extrazellularraumes ließ sich mit der HE-Färbetechnik gut darstellen. Desweiteren konnten auch andere Beobachtungen, wie hyperkontrahierte Fasern oder die Endothelablösung mit dieser Färbetechnik gut verdeutlicht werden.

Das Auftreten hyperkontrahierter Fasern, welche beim Mikroskopieren beobachtet wurden, haben auch FAZARINC et al. (2002) festgestellt. In dieser Studie ging es um die Häufigkeit, die Morphologie und die immunhistochemischen Eigenschaften im *M. longissimus* bei Krsko Polje Schweinen mit unterschiedlichen Ryr1 Genotypen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der *M. longissimus* ein typischer Muskel aus weißen Muskelfasern ist und die Typ IIb Fasern dominierend auftreten. Ein erhöhter Anteil an Riesenfaser bzw. hyperkontrahierten Fasern in den Schweinen mit dem mutierten Ryanodin-Rezeptor konnte allerdings nicht ausgemacht werden.

Sie treten somit gleichermaßen bei gesunden als auch bei Schweinen mit dem defekten Ryanodin-Rezeptor auf. Sie stellen somit kein Indiz für das Porcine-Stress-Syndrom dar.

FRANCK et al. untersuchten 2007 in einer Studie den PSE-Index und konnten feststellen, dass im *M. triceps brachii* ein höherer Anteil an Typ I Fasern vorhanden ist sowie eine höhere Kapillardichte herrscht, so dass ebenfalls ein geringerer PSE-Index vorliegt. Im *M. longissimus* und im *M. biceps femoris* hingegen nehmen die Typ IIb Fasern zu und die Kapillardichte ab, was somit zu einem steigenden PSE-Index führt. Aufgrund der geringeren Sauerstoff- und Energieversorgung in diesen Muskelfasern ist das Auftreten von PSE-Fleisch höher. Im unserem Versuch wurde auch der *M. longissimus* untersucht und das zahlenmäßige Überwiegen von Typ II Fasern konnte vielfach beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.3.2.2). Da es postmortal zu keiner pH-Wert Bestimmung im Muskel gekommen ist, kann keine Auskunft zum Nachweis von PSE-Fleisch gegeben werden.

Histologisch lassen sich beide Phänomene - der thermische Schaden und die Belastungsmyopathie – nicht unterscheiden. Beide sind durch die Erweiterung der Extrazellularräume und der Verstoffwechslung des Glykogens gekennzeichnet.

8. Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie ist in der heutigen bildgebenden Diagnostik nicht mehr wegzudenken und stellt ein wichtiges Hilfsmittel auf diesem Gebiet dar. Die wesentlichen Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie beispielsweise der Computertomographie (CT) oder der Röntgendiagnostik, sind der hohe Weichteilkontrast, die fehlende Strahlenbelastung, sowie die fehlende Beeinträchtigung der Bildqualität durch den dichten Knochen. Ein großer Nachteil ist die dabei auftretende Hyperthermie. So kann es bei Temperaturen $>42.5^{\circ}\text{C}$ zu erheblichen Weichteilschäden kommen.

In dieser Arbeit ging es darum Gewebeschäden, die durch die Hochfrequenz der MR-Ganzkörperspule verursacht werden, zu untersuchen und histologisch darzustellen, sowie die lokal in dem Gewebe entstehenden Temperaturen zu erfassen. Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit sich diese Schäden auf bestimmte Werte, wie T_{max} oder das CEM43-Konzept beziehen lassen.

Da die direkte intramuskuläre Messung der lokal herrschenden Temperaturen und die anschließende Resektion des Gewebes zur histologischen Untersuchung ein sehr invasives Verfahren darstellen, kam ein Versuch am Menschen nicht in Frage. Ein Tierversuch war somit unumgänglich. Als das dem Menschen ähnlichste Tier wurde das Schwein ausgewählt. Zum Einsatz kamen 26 Läufer Schweine vom Typ Deutsche Landrasse. Die ersten sechs Schweine wurden vor dem Versuch euthanasiert. Die verbleibenden 20 Schweine wurden narkotisiert und im Anschluss an die Leistungsexposition euthanasiert. Zur intramuskulären Temperaturmessung wurden spezielle Temperatursonden zum einen in die dorsale Rückenmuskulatur eingebracht und zum anderen in die seitliche Bauchwand sowie in die Glutealmuskulatur. Über diese Sonden war eine genaue Erfassung der lokal entstehenden Temperaturen möglich. Alle Schweine wurden einer bestimmten Leistung über einen gewissen Zeitraum in einem „Birdcage“-Ganzkörperresonator ausgesetzt.

Im Anschluss erfolgte die Sektion der Schweine und die Entnahme der Gewebeprobe. Zur histologischen Untersuchung wurden die Proben in 4%-igem Formaldehyd fixiert und die histologischen Schnitte anschließend in der Tierpathologie Dr. Haider hergestellt.

Für die lichtmikroskopische Untersuchung erfolgte die Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach Hansen. In der mikroskopischen Untersuchung wurde nun der thermische Schaden herausgearbeitet und dokumentiert. Der thermische Schaden besteht in einer Erweiterung des Extrazellularraumes zwischen den Muskelzellen. In einem Schema wurde der Schaden für jedes Schwein eingetragen und quantifiziert. Je nach Schädigung wurden die Schweine unterschiedlich gewichtet.

Die verschiedenen physikalischen Parameter, wie SAR_{wb}, T_{max} und CEM43, wurden in Tabellenform dargestellt und mit den Schädigungsscores (Schädigungswerte) verglichen.

Es zeichnete sich ab, dass die SAR_{wb} kaum geeignet ist, um die thermischen Schäden mit dieser zu vergleichen oder auf diese zurückzuführen. T_{max} und besser noch CEM43 erwiesen sich als günstigere Vergleichsvariablen. Beim Vergleich der Gewebeschädigungswerte („Scores“) mit der SAR_{wb}-, der T_{max}- und den CEM43-Werten stellte sich heraus, dass diese am besten mit hohen CEM-Werten korrelieren. So zeigten alle Schweine ab einem CEM43 von 221 einen thermischen Schaden.

Außerdem konnte festgestellt werden, dass es bei den Schweinen zu offensichtlichen thermischen Schäden durch die HF-Belastung gekommen ist und die Temperaturen im Muskel deutlich über die bisher bestehenden IEC-Grenzwerte gestiegen sind. Es konnten T_{max}-Werte mit bis zu 55°C gemessen werden.

Eine direkte Übertragung der Untersuchungsergebnisse der Schweine auf den Menschen ist allerdings unmöglich, da physiologische und anatomische Unterschiede bestehen, hinsichtlich der Muskelfasertypen, der Kapillardichte und der Mechanismen der Thermoregulation. Darüber hinaus reagierten die Schweine sehr individuell und andere Faktoren, wie das PSS (Porcines-Stress-Syndrom), müssen berücksichtigt werden.

8. Summary : “Investigation of radio frequency (RF)-based thermal effects in the 3-Tesla magnetic resonance (MR) - imaging in a high-frequency coil in the pig model with particular reference to the histological muscle changes”

Magnetic resonance imaging is an essential tool in today's diagnostic imaging. Main advantages over other imaging modalities such as computed tomography (CT) or X-ray diagnostics are, for instance, the high soft tissue contrast, the lack of radiation exposure, and the lack of deterioration in image quality due to the dense bone. However, a major disadvantage is the hyperthermia occurring. This may lead to significant soft tissue damage when the temperatures exceed 42.5 ° C.

Within this doctoral thesis it is to investigate and histologically demonstrate tissue damages caused by the high frequency of whole-body coil MRI, as well as to measure the affected tissue temperatures. Furthermore, it has been investigated whether these effects can be related to certain values, such as T_{max} or the CEM43-concept.

Since the direct measurement of the intramuscular locally prevailing temperatures and the subsequent resection of the tissue for histological examination represent a very invasive procedure an attempt on humans was beyond question. Therefore, an animal experiment was inevitable. As it is the most similar animal to the human being, the pig was selected. 26 pigs from the type “German Landrace” were inserted. Within the medical inspection the first six pigs were euthanized before the main experiment has begun. The remaining 20 pigs were anesthetized and euthanized after they had been exposed to power. For intramuscular temperature measurements special temperature probes were inserted into the dorsal muscles of the back as well as into the lateral abdominal wall and into the gluteal muscles. Via these probes, an accurate detection of locally produced temperatures was possible. All pigs were exposed to a certain power over a particular period in a "birdcage"-whole body resonator.

This was followed by the dissection of the pigs and the withdrawal of the tissue samples. For histological examination, samples were fixed in 4% formaldehyde. Subsequently the histological dissections were prepared in Dr. Haider's animal pathology.

The light microscopic examination was accomplished by using hematoxylin-eosin staining according to Hansen. Within this microscopic analysis the thermal damage was then identified and documented.

The thermal damage consists in an extension of the extracellular space between the muscle cells. This damage was registered and quantified in a scheme for each pig individually. Depending on the damage the pigs were valued differently. The various physical parameters, such as SAR_wb, T_max and CEM43, were outlined in a table and finally compared with the damage scores.

It emerged that SAR_wb is not well suited to compare the thermal damage with this parameter. T_max and proved even better CEM43 are more convenient for this comparison. When comparing the tissue damage scores with the SAR_wb-, the T_max- and the CEM43-scores it proved that these correlate best with high CEM-scores. Thus, all pigs showed a thermal damage at a CEM43 of 221.

Furthermore, it was determined that this significant thermal damage was caused by the RF-exposure. In addition, the muscle temperatures have risen significantly over the previously existing IEC limits. T_max-scores were measured up to 55 ° C.

A direct transfer of these results to the human being is hardly possible, as the physiological and anatomical differences are too obvious. These differences refer to muscle fiber types and capillary density as well as to mechanisms of thermoregulation. In addition, the pigs responded individually to the exposure and other factors such as the PSS must be taken into account.

9. Literaturverzeichnis

Abart, J.; Ganssen, A. (1995): Sicherheitsaspekte in der MR-Bildgebung. In: *Aktuelle Radiol* 5 (6), S. 376–384.

Adair, E. R.; Blick, D. W.; Allen, S. J.; Mylacraine, K. S.; Ziriak, J. M.; Scholl, D. M. (2005): Thermophysiological responses of human volunteers to whole body RF exposure at 220 MHz. In: *Bioelectromagnetics* 26 (6), S. 448–461.

Adair, E. R.; Berglund, L. G. (1989): Thermoregulatory consequences of cardiovascular impairment during NMR imaging in warm/humid environments. In: *Magn Reson Imaging* 7 (1), S. 25–37.

Adamek, H. E. (2010): MRT in der Gastroenterologie. MRT und bildgebende Differenzialdiagnose ; Stuttgart ;, New York, NY: Thieme 2010

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. In: *Radiat Res* 104 (2 Pt 1), S. 140–152.

Allen, W. M.; Berrett, S.; Harding, J. D.; Patterson, D. S. (1970): Plasma levels of muscle enzymes in the Pietrain pig in relation to the acute stress syndrome. In: *Vet. Rec* 87 (14), S. 410–411.

Andersen, P.; Henriksson, J. (1977): Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: Adaptive response to exercise. In: *J Physiol* 270, S. 677–690.

Arrhenius, S. (1889): Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Inversion von Rohrzucker durch Säuren. In: *Zeitschr. Phys Chem* 4, S. 226-248.

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. In: *AJR Am J Roentgenol* 155 (5), S. 1105–1110.

Bauer, K. D.; Henle, K. J. (1979): Arrhenius analysis of heat survival curves from normal and thermotolerant CHO cells. In: *Radiat Res* 78 (2), S. 251–263.

Brinker, G. (2010): Magnet-Resonanz-Tomographie bei Patienten mit Implantaten und Prothesen: Was ist zu beachten? Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, 24. Treffpunkt Medizintechnik, TSB MEDICI, 01/07/2010

Brodal, P.; Ingjer, F.; Hermansen, L. (1977): Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained men. In: *Am. J Physiol* 232 (6), S. H705-12.

Brooke, M. H.; Kaiser, K. K. (1970): Muscle fiber types: how many and what kind? In: *Arch Neurol* 23 (4), S. 369–379.

Collins, C.M.; Liu, W.; Wang, J.; Gruetter, R.; Vaughan, J. T.; Ugurbil, K.; Smith, M.B. (2004): Temperature and SAR calculations for a human head within volume and surface coils at 64 and 300 MHz. In: *J Magn Reson Imaging* 19 (5), S. 650–656.

Dahme, E.; Weiss, E.; Hafner-Marx, A. (2007): Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Stuttgart: Enke.

Dewey, W. C. (2009): Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic*. In: *Int J Hyperthermia* 25 (1), S. 3–20.

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. In: *Int J Hyperthermia* 19 (3), S. 267–294.

„DIN 2008“: DIN EN 60601-2-33 2008-07-01 gültig / Medizinische elektrische Geräte-Teil 2-33: Besondere Feststellungen für die Sicherheit von Magnetresonanzgeräten für die medizinische Diagnostik (IEC 60601-2-33: 2002+A1: 2005+ A2: 2007); Deutsche Fassung EN 60601-2-33: 2002+ A1: 2005+ A2: 2008

Eureka Project Form 2007: Development of MRI Radiofrequency Exposure Risk Probability for Patients and Workers Based on Local Temperature Saety Considerations for Improved Standards (E! 4144 MRI+), 2007

Fazarinc, G.; Candek-Potokar, M.; Ursic, M.; Vrecl, M.; Pogacnik, A. (2002): Giant muscle fibres in pigs with different Ryr1 genotype. In: *Anat Histol Embryol* 31 (6), S. 367–371.

Formica, D.; Silvestri, S. (2004): Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview. In: *Biomed Eng Online* 3, S. 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? In: *J Anim Sci* 85 (3), S. 746–753.

Freise, K.; Brewer, S.; Novakofski, J. (2005): Duplication of the pale, soft, and exudative condition starting with normal postmortem pork. In: *J Anim Sci* 83 (12), S. 2843–2852.

Gallant, E. M.; Fletcher, T. F.; Goettl, V. M.; Rempel, W. E. (1986): Porcine malignant hyperthermia: cell injury enhances halothane sensitivity of biopsies. In: *Muscle Nerve* 9 (2), S. 174–184.

Gareau, P. (1993): Porcine malignant hyperthermia. A stress syndrome investigated with magnetic resonance spectroscopy and spin trapping. Ottawa: National Library of Canada = Bibliothèque nationale du Canada.

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. In: *J Dent Res* 82 (7), S. 570–574.

Goldstein, L. S.; Dewhirst, M. W.; Repacholi, M.; Kheifets, L. (2003): Summary, conclusions and recommendations: adverse temperature levels in the human body . In: *Int J Hyperthermia* 19 (3), S. 373–384.

Gottlob, A. (2001): Differenziertes Krafttraining. Mit Schwerpunkt Wirbelsäule. 1. Aufl. München u. a: Urban & Fischer.

Große-Siestrup, C., (2009): Untersuchung von Hochfrequenz (HF)- basierten thermischen Effekten bei der 3-Tesla-Magnetresonanztomographie im Schweinmodell, G 0265/ 2009, Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin,

Harrison, G. G. (1972): Pale, soft exudative pork, porcine stress syndrome and malignant hyperpyrexia--an identity? In: *J S Afr Vet Assoc* 43 (1), S. 57–63.

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. In: *Meat Science* 47, S. 311-321

Ingjer, F.; Brodal, P. (1978): Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained women. In: *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 38 (4), S. 291–299.

Jackson, S. A.; Harrison, S. N. (2009): CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick. Unter Mitarbeit von Tönjes, S. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.

Johansson, G.; Jönsson, L.; Lannek, N.; Lindberg, P. (1973): An experimental approach to the porcine stress syndrome. In: *Acta Vet Scand* 14 (5), S. 764–766.

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. In: *Spine* 18 (11), S. 1439–1450.

Józsa, L.; Réffy, A.; Demel, Z.; Bálint, J. B. (1985): Analysis of skeletal muscle capillarization: methodological problems. In: *Acta Physiol Hung* 66 (2), S. 161–168.

Kainz, W. (2007): MR heating tests of MR critical implants. In: *J Magn Reson Imaging* 26 (3), S. 450–451.

Kim, J. H.; Hahn, E. W.; Tokita, N.; Nisce, L. Z. (1977): Local tumor hyperthermia in combination with radiation therapy. 1. Malignant cutaneous lesions. In: *Cancer* 40 (1), S. 161–169.

Klont, R. E.; Hulsegge, B.; Hoving-Bolink, A. H.; Gerritzen, M. A.; Kurt, E.; Winkelmann-Goedhart, H. A. et al. (2001): Relationships between behavioral and meat quality characteristics of pigs raised under barren and enriched housing conditions. In: *J Anim Sci* 79 (11), S. 2835–2843.

Lexell, J. (1997): Muscle capillarization: morphological and morphometrical analyses of biopsy samples. In: *Muscle Nerve Suppl* 5, S. S110-2.

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. In: *Cancer Res* 43 (5), S. 2072–2075.

McCall, G. E.; Byrnes, W. C.; Dickinson, A.; Pattany, P. M.; Fleck, S. J. (1996): Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. In: *J Appl Physiol* 81 (5), S. 2004–2012.

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. In: *Arch Pathol Lab Med* 107 (6), S. 328–334.

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. In: *IEEE Trans Biomed Eng* 54 (10), S. 1837–1850.

Pennes, H. H. (1948): Analysis of skin, muscle and brachial arterial blood temperatures in the resting normal human forearm. In: *Am. J Med Sci* 215 (3), S. 354.

Petersen, J. S., P. Henckel, N. Oksbjerg and M. T. Sørensen. (1998). Adaptations in muscle fiber characteristics induced by physical activity in pigs. In: *Anim Sci* 66:733–740.

Piaskowski, M. (2011), Schwellenwertbestimmung von Gewebeschädigungen durch Hochfrequenzfelder im MRT im Schweinmodell, Dissertation FU-Berlin

Porter, M. M.; Stuart, S.; Boij, M.; Lexell, J. (2002): Capillary supply of the tibialis anterior muscle in young, healthy, and moderately active men and women. In: *J Appl Physiol* 92 (4), S. 1451–1457.

Reiner, G. (1989): Untersuchungen zur Ätiologie und Diagnose von Stresstoleranz und Maligner Hyperthermie bei Schweinen unterschiedlicher Halothansensitivität. Hamburg: P. Parey.

Ribereau, S. (2011), Dissertation in Bearbeitung, FU-Berlin

Romeis, B.; Mulisch, M.; Welsch, U.; Aescht, E. (2010): Romeis mikroskopische Technik. 18. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl.

Röösli, M.; Rapp, R.; Braun-Fahrländer, C. (2003): Hochfrequente Strahlung und Gesundheit-eine Literaturanalyse. In: *Gesundheitswesen* 65 (6), S. 378–392.

Ruusunen M., Puolanne E. (1997): Comparison of histochemical properties of different pig breeds. In: *Meat Sci* 45, 119-125.

Salomon, F. V.; Michel, G.; Gruschwitz, F. (1983): Zur Entwicklung von Fasertypenkomposition und Faserdurchmesser im M. longissimus des Hausschweines (*Sus scrofa domestica*). In: *Anat Anz* 154 (1), S. 69–79.

Sapareto, S. A.; Dewey, W. C. (1984): Thermal dose determination in cancer therapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10 (6), S. 787–800.

Schaefer D. J, Barber B. J, Gordon C. J. (1985): Thermal effects of magnetic resonance imaging. In: Book of Abstracts, Society for Magnetic Resonance in Medicine, Vol 2. Berkeley, CA: Society for Magnetic Resonance in Medicine 1985. S. 925.

Shafirstein, G.; Novák, P.; Moros, E. G.; Siegel, E.; Hennings, L.; Kaufmann, Y. et al. (2007). In: *Int J Hyperthermia* 23 (6), S. 477–492.

Shellock, F. G.; Crues, J. V. (1987): Temperature, heart rate, and blood pressure changes associated with clinical MR imaging at 1.5 T. In: *Radiology* 163 (1), S. 259–262.

Shellock, F. G. (1992): Thermal responses in human subjects exposed to magnetic resonance imaging. In: *Ann N. Y. Acad Sci* 649, S. 260–272.

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. In: *Radiology* 192 (3), S. 865–868.

Shellock, F. G. (2007): Comments on MR heating tests of critical implants. In: *J Magn Reson Imaging* 26 (5), S. 1182–1185.

Shellock, F. G.; Spinazzi, A. (2008): MRI safety update 2008: part 1, MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. In: *AJR Am J Roentgenol* 191 (4), S. 1129–1139.

Shellock, F. G.; Spinazzi, A. (2008): MRI safety update 2008: part 2, screening patients for MRI. In: *AJR Am J Roentgenol* 191 (4), S. 1140–1149.

Shrivastava, D.; Hanson, T.; Schlentz, R.; Gallagher, W.; Snyder, C.; DelaBarre, L. et al. (2008): Radiofrequency heating at 9.4T: In vivo temperature measurement results in swine. In: *Magn Reson Med* 59 (1), S. 73–78.

Siemens AG 2003, Siemens Medical Solutions Magnetresonanztomographie Erlangen: „Magnete, Spins und Resonanzen-Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie“

Stål, P.; Eriksson, P. O.; Thornell, L. E. (1996): Differences in capillary supply between human oro-facial, masticatory and limb muscles. In: *J Muscle Res Cell Motil* 17 (2), S. 183–197.

Stralka, John P.; Bottomley, Paul A. (2007): A prototype RF dosimeter for independent measurement of the average specific absorption rate (SAR) during MRI. In: *J Magn Reson Imaging* 26 (5), S. 1296–1302.

Streffer, C. (1985): Mechanismen der strahlenbedingten Kanzerogenese: Aspekte zellbiologischer und tierexperimenteller Untersuchungen. In: *Strahlenschutz Forsch Prax* 25, S. 127–143.

Sutaner, H. (1972): Das Spulenbuch (Hochfrequenzspulen). 6.Aufl. Radio-Praktiker-Bücherei. Cellu-Band 80/80c:1972. München: Franzis,1972.

Szentkuti, L.; Niemeyer, B.; Schlegel, O. (1981): Vergleichende Untersuchung von Muskelfasertypen mit der Myosin-ATPase-Reaktion im M. longissimus dorsi von Haus- und Wildschweinen. In: *DTW. Dtsch Tierarztl Wochenschr* 88 (10), S. 407–411, zuletzt geprüft am 12.08.2011.

Szentkuti, L.; Cassens, R. G. (1978): Die Verteilung der Fasertypen I, II A und II B im M. longissimus dorsi und M. semitendinosus von Schweinen verschiedenen Alters. In: *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr* 85 (1), S. 23–27.

Thrall, D. E.; LaRue, S. M.; Yu, D.; Samulski, T.; Sanders, L.; Case, B.; Rosner, G.; Azumal, C.; Poulson, J.; Pruitt, A.F.; Stanley, W.; Hauck, M.L.; Williams, L.; Hess, P.; Dewhirst, M.W. (2005): Thermal dose is related to duration of local control in canine sarcomas treated with thermoradiotherapy. In: *Clin Cancer Res* 11 (14), S. 5206–5214.

Wannenmacher, M.; Debus, J.; Wenz, F. (2006): Strahlentherapie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Wathes, C. M.; Jones, C. D.; Webster, A. J. (1983): Ventilation, air hygiene and animal health. In: *Vet Rec* 113 (24), S. 554–559.

Wegner, J.; Fiedler, I.; Klosowska, D.; Klosowski, B.; Ziegen, B. (1993): Veränderungen der Muskelfasertypenverteilung im M. longissimus dorsi von Ebern während des Wachstums, dargestellt mit verschiedenen histochemischen Methoden. In: *Anat Histol Embryol* 22 (4), S. 355–359.

Wendt, M.; Bickhardt, K.; Herzog, A.; Fischer, A.; Martens, H.; Richter, T. (2000): Belastungsmiopathie des Schweines und PSE-Fleisch: Klinik, Pathogenese, Ätiologie und tierschutzrechtliche Aspekte. In: *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 113 (5), S. 173–190.

Weyrauch, K. D.; Smollich, A.; Schnorr, B. (1998): Histologie-Kurs für Veterinärmediziner. Stuttgart: Enke.

Wust, P.; Nadobny, J.; Szimtenings, M.; Stetter, E.; Gellermann, J. (2007): Implications of clinical RF hyperthermia on protection limits in the RF range. In: *Health Phys* 92 (6), S. 565–573.

Ziober, I. L.; Paião, F. G.; Marchi, D. F.; Coutinho, L. L.; Binneck, E.; Nepomuceno, A. L.; Shimokomaki, M. (2010): Heat and chemical stress modulate the expression of the alpha-RYR gene in broiler chickens. In: *Genet Mol Res* 9 (2), S. 1258–1266.

Onlinequellen:

¹Siemens Medical Solutions, Pressemitteilung, abrufbar unter: http://www.medical.siemens.com/siemens/de_DE/rg_marcom_FBAs/files/Hintergrundinfos/28_Jahre_MR_d.pdf, abgerufen am 01.02.2011

²LAB online, Topics: Research and development: Clinical diagnostics, Posted: Jul, 26, 2011: Uni of Qld to acquire powerful MRI, abrufbar unter: <http://www.labonline.com.au/news/48235-Uni-of-Qld-to-acquire-powerful-MRI>, abgerufen am 12.08.2011

³Vetcampus, Riehn, K.: Myopathien beim Schwein, abrufbar unter: <https://www.vetcampus.de/buch/nutztiere/myopathien-beim-schwein/myopathien-beim-schwein>, abgerufen am 28.07.2011

⁴Bundesamt für Strahlenschutz, Glossar, abrufbar unter: <http://www.bfs.de/de/bfs/glossar.html>, abgerufen am 05.06.2011

⁵Juvent Biomedical GmbH & Co. KG, Muskelfasertypen, abrufbar unter: <http://www.juvent.de/therapie/muskeln.und.muskelaufbau/muskelfaser-typen>, abgerufen am 13.07.2011

10. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn PD. C. Große-Siestrup für die Überlassung des Themas, ohne welches diese Arbeit nie zustande gekommen wäre. Außerdem danke ich ihm für seine Unterstützung in der Anfangsphase dieser Dissertation.

Besonders möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. G. Stoltenburg-Didinger für die außerordentlich gute Betreuung bedanken. Ihre stets hilfreiche Kritik und motivierende Unterstützung hat erheblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe „Thermische Effekte“ (G. Brinker; J. Nadobny; C. H. Cho; S. Ribereau; M. Piaskowski), wodurch die gesamte Zeit der Versuche zu einem sehr angenehmen Arbeiten wurde und in Besprechungen viele hilfreiche Ratschläge für diese Arbeit gegeben werden konnten.

Außerdem möchte ich mich bei Rolf Zehbe bedanken, ohne dessen Hilfe die histologische Dokumentation nicht in dieser Form durchführbar gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Tierpathologie Haider für die Herstellung der Histologie-Präparate und dabei insbesondere bei Herrn Dr. Haider für die hilfreichen histologischen Ratschläge.

Abschließend bedanke ich mich besonders bei meiner Familie und meinen Freunden, welche mich stets unterstützt und immer an mich geglaubt haben.

11. Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit „Untersuchung von Hochfrequenz (HF) basierten thermischen Effekten bei der 3-Tesla-Magnetresonanz (MR) – Tomographie in einer Hochfrequenz-Spule im Schweinmodell mit besonderer Betrachtung der histologischen Muskelveränderungen“ selbstständig und ohne weitere als die angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Stendal, den 20.06.2012

Friederike Kobelt