

**Aus dem Institut für Arbeitsmedizin, CC1, Charité, Universitätsmedizin Berlin,**

**Freie Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin,**

**eingereicht**

**über den Fachbereich Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin**

**Die physiologischen Effekte verschiedener Hochfrequenz-Expositionen bei  
123 MHz im Schweinemodell zur Risikoabschätzung für die  
Magnetresonanztomographie**

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

**vorgelegt von  
Sarah Ribéreau  
Tierärztin aus Berlin**

**Berlin 2015**

**Journal-Nr.: 3853**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek  
Erster Gutachter: PD Dr. Christian Große-Siestrup  
Zweiter Gutachter: PD Dr. Juliane Unger  
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Matthias Gutberlet

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

pigs, frequency, exposure, risk assessment, animal physiology, physiological functions, blood serum, potassium, pH, carbon dioxide, body temperature, rectal, heart rate, respiration rate, heat stress, body temperature regulation, descriptive statistics, magnetic resonance imaging

Tag der Promotion: 03.06.2016

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: 978-3-86387-734-7

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2015**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

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

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

This document is protected by copyright law.

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

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2016

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

**Für meine Familie**



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung .....	1
2	Stand der Wissenschaft .....	4
2.1	Magnetresonanztomographie (MRT) .....	4
2.2	Effekte der Hochfrequenzwellen auf die Körpertemperatur, Hauttemperatur und die lokale Gewebstemperatur .....	5
2.3	Das Schwein als Versuchstier .....	7
2.4	Blutuntersuchungen.....	10
2.4.1	Kalium .....	10
2.4.2	pH .....	10
2.4.3	pCO <sub>2</sub> .....	10
3	Tiere, Material und Methoden .....	11
3.1	Versuchsaufbau .....	11
3.2	Experimentelle Eingriffe .....	13
3.3	Vorbereitung .....	14
3.4	Statistik .....	19
4	Ergebnisse .....	20
4.1	Körpertemperatur .....	20
4.2	Atemfrequenz.....	20
4.3	Herzfrequenz.....	20
4.4	Temperatur-, Atemfrequenz- und Herzfrequenzverläufe .....	21
4.4.1	Gruppe K: Kontrolltiere .....	22
4.4.2	Gruppe 1: Geringe Belastung (2,5–3,1 W/kg, 60 Minuten).....	23
4.4.3	Gruppe 2: moderate Belastung (3,7–4,8 W/kg, 30 Minuten).....	24
4.4.4	Gruppe 3: Hohe Belastung (3,7–4,8 W/kg, 60 Minuten).....	25
4.5	Blutuntersuchungen.....	26

4.5.1	Kalium .....	26
4.5.2	pH-Wert.....	28
4.5.3	pCO <sub>2</sub> .....	30
5	Diskussion.....	32
5.1	Das Schwein als Versuchstier .....	32
5.2	Versuchsgruppen.....	32
5.3	Atemfrequenz.....	32
5.4	Herzfrequenz.....	33
5.5	Blutuntersuchungen.....	35
5.5.1	Kalium .....	35
5.5.2	pH-Wert.....	36
5.5.3	pCO <sub>2</sub> .....	36
5.6	Thermoregulation.....	38
5.7	Ausblick - Risikoabschätzung der HRF-Belastung im 3T-MRT.....	40
6	Zusammenfassung.....	41
7	Summary .....	42
8	Abkürzungsverzeichnis.....	43
9	Anhang.....	45
10	Abbildungsverzeichnis.....	57
11	Tabellen-Verzeichnis .....	59
12	Literaturverzeichnis .....	60
13	Publikationsverzeichnis .....	64
14	Danksagung.....	65
15	Selbständigkeitserklärung.....	66

## 1 Einleitung und Fragestellung

Bei Untersuchungen im Magnetresonanztomographen kann es zu Nebenwirkungen in Form von Erwärmung oder Verbrennung von Körpergewebe kommen. Das Risiko einer Gewebeschädigung wurde durch mathematische Modelle von Dr. rer. phys. Jacek Nadobny et al. ermittelt [1, 2]. Orte mit hohen Hitzeentwicklungen werden Hotspots genannt. Bei der Berechnung der Hotspots können die hochkomplexen physiologischen Reaktionen eines lebenden Organismus jedoch bisher nicht simuliert werden. Somit kann auch nicht vorhergesagt werden, ob durch den wechselhaften Kreislauf eine höhere Toleranz oder eine größere Empfindlichkeit hinsichtlich der auftretenden Temperaturveränderungen besteht.

Im Rahmen des Europäischen Eureka-Projektes<sup>1</sup> werden an Schweinen die Auswirkungen der Hochfrequenz (HRF = high radio frequency) mit unterschiedlichen Belastungsstärken untersucht. In diesem Projekt wurden bisher mikroskopische Gewebeveränderungen in den Hotspots von F. Kobelt und M. Piaskowski nachgewiesen [3, 4]. Hierbei zeigten sich bei den Tieren teilweise schwerste Verbrennungen innerhalb der untersuchten Muskelpartien (**Abb. 1.1**); es wurden Temperaturen von über 50°C erreicht, die bei der Sektion der Tiere als verkocht/durchgekocht deutlich erkennbar waren [3, 4]. Die physiologischen Auswirkungen werden in dieser Arbeit vorgestellt.



**Abb. 1.1:** Schwein Nr. 21: Darstellung der Rückenmuskulatur; links „verkocht“ und histologisch deutlich auffällig, und rechts „roh“ kaum histologische Veränderungen

---

<sup>1</sup> E! 4144 MRI+, Development of MRI Radiofrequency Exposure Risk Probability for Patients and Workers Based on Local Temperature Safety Considerations for Improved Standards

Dieser makroskopische Befund (**Abb. 1.1**) konnte auch mikroskopisch in Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbungen und verschiedenen Gefrierschnitten mit Spezialfärbungen bestätigt werden (Periodic-Acid Schiff-Reagenz (PAS) für die Erfassung der Glykogenverstoffwechslung, Trichromfärbung nach Gomori zur Muskelfasertypisierung, enzymhistochemische Färbungen für die mATPase, Myophosphorylase und Succinat-Dehydrogenase und Cytochromoxidase). Histologisch zeigten sich Erweiterungen des Extrazellulärspaces und aufgebrauchte Glykogenspeicher in der PAS-Reaktion. Der thermische Schaden korrelierte am besten in der Temperatursonde 2 mit der maximal erreichten Muskeltemperatur ( $T_{max}$ ).

Diese Schädigungen konnten bei allen Belastungsstufen (Einteilung nach der spezifischen Absorptionsrate = SAR) in unterschiedlichen Schweregraden nachgewiesen werden. Sie korrelierten am besten mit den  $T_{max}$  Werten, jedoch war keine Korrelation mit den SAR-Werten nachzuweisen.

Gleichzeitig zeigten sich bei den Versuchstieren neben den muskulären Schäden auch Veränderungen der Atemfrequenz (AF), Herzfrequenz (HF) und der Blutwerte.

Das Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung von lokalen und rektalen Körpertemperaturwerten *in vivo* und die Bestimmung physiologischer Parameter unter leichter, moderater und hoher HRF-Belastung bei 123 MHz bei narkotisierten Schweinen.

### **Fragestellung:**

Neben der lokalen Erhitzung von Körpergewebe (Hotspots) bis hin zu manifesten Verbrennungen werden Herz- und Atemfrequenz in Abhängigkeit von den gemessenen Temperaturverläufen im Körperkern und in Hotspot-Regionen beeinflusst. Welche Veränderungen der Herz-Kreislaufparameter und der Blutwerte zieht ein solcher Temperaturverlauf im Körperinneren nach sich?

Die Kombination dieser Erkenntnisse soll als ergänzende Information in der Bewertung, und gegebenenfalls Korrektur der aktuellen Sicherheitsstandards der Medizin für die MRT-Untersuchung beim Menschen genutzt werden, und so zur Entwicklung verbindlicher Vorgaben für die Einstellgrößen am Hochfrequenz-Sendeverstärker (SAR) und für die Untersuchungsdauer (Expositionszeit) bei MRTs im 3 Tesla Bereich beitragen.

### **Aufgabenstellung:**

Es sollten mindestens 10 Schweine in einer Hochfrequenz-Spule einer Strahlung vergleichbar derjenigen bei 3 Tesla-MRT-Untersuchungen ausgesetzt werden. Für dieses Projekt unterlag die Vorbereitung der Tiere für den Versuch (Intubation, intraarterielle und intravenöse Zugänge und Blasenkatheter legen, Infusionen richten, Lagern der Tiere, Implantation der Messsonden) und die Durchführung und Überwachung der mehrstündigen Narkose und der Vitalparameter meiner Verantwortung.

Die Gewinnung von histologischen Proben wurde schwerpunktmäßig von anderen Doktoranden (von F. Kobelt und M. Piaskowski) durchgeführt. Die kontinuierliche Protokollierung von Temperatur, Atem- und Herzfrequenz sowie deren graphische Darstellung erfolgten in Koordination mit dem an den Versuchen beteiligten Team von Ingenieuren, Humanmedizinern, Tiermedizinern, Pathologen und Informatikern. Die



Blutgasanalysen (BGA) von pH, PCO<sub>2</sub> und Serumkalium wurden sowohl von mir als auch von den beteiligten Medizinern zu deckungsgleichen Zeitpunkten im Versuchsablauf eingeleitet.

Die Daten sollen Aufschlüsse über den Zusammenhang zwischen der Intensität der HRF-Belastung und der bei den Schweinen ermittelten Temperaturverläufe und über die thermoregulatorischen Mechanismen geben. Das Ausmaß der Veränderungen der Blutwerte soll die indirekten Wirkungen einer HRF-Exposition aufzeigen und einer Abschätzung ihres Gefahrenpotentials dienen.

## 2 Stand der Wissenschaft

### 2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Entwicklung der bildgebenden Verfahren war und ist in der Medizin von großer Bedeutung, da eine immer präzisere Diagnostik und Lokalisierung von pathologischen Befunden für die Behandlung des Patienten von unschätzbarem Wert sein kann. So ist die Magnetresonanztomographie (MRT) insbesondere bei Untersuchungen an der Wirbelsäule, an den Gelenken oder im Kopfbereich zum Goldstandard geworden, da sie eine dreidimensionale Darstellung von Synovia, Weichteil-, Knochen- und Knorpelstrukturen dort ermöglicht, wo röntgenologischen oder ultrasonographischen Untersuchungen Grenzen gesetzt sind. Dabei müssen, wie bei jedem bildgebenden Verfahren, der Nutzen der Untersuchung und ihr inhärentes Risiko für den Patienten stets sorgfältig abgewogen werden.

Die Bildgebung beruht bei der MRT auf der Ausrichtung der Kernspins der im Gewebe vorhandenen Wasserstoffprotonen im sehr starken Feld des in der Regel zylinderförmigen Magneten. Die Kernspins können sich dabei den Gesetzen der Quantenphysik entsprechend nur entweder parallel oder entgegengesetzt zur Feldrichtung des Magneten ausrichten. Die beiden Richtungen sind mit einer geringfügig unterschiedlichen Energie der Protonen im äußeren Magnetfeld verknüpft. Je stärker das Magnetfeld ist, desto größer ist der Energieunterschied. Die Anzahl der Protonen, deren Kernspins sich parallel zum Magnetfeld ausrichten, ist aus Gründen der Thermodynamik größer als die Anzahl der Protonen, deren Kernspins sich entgegengesetzt zur Richtung des äußeren Magnetfeldes ausrichten. Mit dem Kernspin ist ein magnetisches Moment verknüpft. Da die Besetzungsanzahl der beiden Energieniveaus unterschiedlich ist, resultiert ein netto-magnetisches Moment. Makroskopisch gesehen lässt sich die Netto-Magnetisierung durch ein hochfrequentes magnetisches Feld auslenken. Die Frequenz muss dabei genau der Resonanzfrequenz, die auch als Larmorfrequenz bezeichnet wird, entsprechen. Diese Frequenz entspricht der Differenz der beiden Energieniveaus und ist somit proportional zur Magnetfeldstärke (in Tesla). Die Aufspaltung der Energieniveaus – und damit auch die Larmorfrequenz – variiert mit der Art des Atomkerns. Für Wasserstoff-Protonen entspricht die Larmorfrequenz von 128 MHz einer äußeren Magnetfeldstärke von rund 3 Tesla (128 MHz sind es bei exakten 3T). Die Auslenkung der Kernspins ist im Hinblick auf die eingesetzte HRF-Leistung ein sehr ineffizienter Vorgang. Nur ein geringer Bruchteil der HRF-Sendeleistung wird für die Auslenkung der Kernspins benötigt. Mit anderen Worten, die in den Körper eindringende hochfrequente elektromagnetische Strahlung wird vom Körpergewebe zum Großteil absorbiert und in Wärme gewandelt. Dies ist ein unvermeidbarer Vorgang. Andererseits ist dieser Umstand auch der Grund dafür, dass die in dieser Studie durchgeführten Experimente ohne den Magneten der MR-Anlage durchgeführt werden können und die Untersuchung der Hochfrequenzbelastung zur Risikoabschätzung bei der MRT-Untersuchung ausreichend ist. Hinsichtlich der HRF-Belastung ist es unerheblich, ob ein vernachlässigbarer Anteil der Kernspins ausgelenkt wird oder nicht. Bei der MRT erfolgt die gezielte Auslenkung der Kernspins aus verfahrenstechnischen Gründen in gepulster Form. Dazu wird ein HRF-Puls über die Sendeantenne auf den Körper abgestrahlt. Sobald der HRF-Puls beendet ist, kehren die Kernspins wieder in die Ausgangslage zurück. Dabei emittiert nun der Körper ein hochfrequentes Signal, dessen Frequenz wiederum exakt der Resonanzfrequenz entspricht. Die Intensität des emittierten Signals ist aufgrund des ineffizienten Anregungsprozesses sehr gering und wird mit empfindlichen HRF-Spulen empfangen (die Sendespule kann während

dieser Phase auch als Empfangsspule fungieren). Die empfangenen Signale werden anschließend mithilfe komplexer computergestützter Berechnungen in hoch aufgelöste zwei- oder dreidimensionale Bilder des untersuchten Gewebes übersetzt [5].

Die höheren Feldstärken in modernen MRT-Geräten ermöglichen zwar aufgrund der höheren Intensität des generierten Signals eine schnellere Diagnostik, bedingen jedoch auch eine größere HRF-Belastung des exponierten Gewebes. Die Ursache hierfür liegt darin begründet, dass die HRF-Absorption quadratisch mit der Frequenz ansteigt. Bei 1,5T beträgt die Larmorfrequenz 64 MHz, bei 3T ist diese der Verdopplung der Magnetfeldstärke entsprechend doppelt so hoch (128 MHz). Bei gleicher Auslenkung (diese wird häufig auch als „Kippwinkel“ bezeichnet) ist bei 3T die Leistungsabsorption daher um den Faktor 4 höher als bei 1,5T. Es ist also von herausragendem Interesse, die Wirkungen der bei 3T-MRTs applizierten HRF-Pulse möglichst genau zu erfassen, um unnötige Risiken für den Patienten auszuschließen, und um dem Untersucher eine Nutzen-Risiko-Abwägung zu ermöglichen.

Die retrospektive Auswertung der zwischen 1997 und 2009 bei der U.S. Food and Drug Administration (FDA) eingegangenen Rückmeldungen zum Auftreten von thermischen Unfällen bei MRT-Untersuchungen zeigt einen stetigen Anstieg der gemeldeten Fälle [6]. Das Emergency Care Research Institute (ECRI) führte die MR-assoziierten thermischen Verletzungen unter den Top 10 der technologischen Risiken für 2010 auf [7]. Die Läsionen werden als Verbrennungen, Blasen, Schmerzen, Rötung und Erythem beschrieben und treten vornehmlich (zu 58%) an den Extremitäten auf [6].

Insbesondere bei Untersuchungen von Säuglingen, Kindern, Patienten in Sedation oder Narkose empfiehlt die Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) eine zusätzliche technische Überwachung dieser Gruppen. Entsprechend sollte nicht nur eine visuelle und verbale Verbindung mit dem Hilfspersonal im MRT bestehen, sondern darüber hinaus eine Messung von Körpertemperatur, Atemfrequenz, Herzfrequenz und Blutdruck durch entsprechende apparative Vorrichtungen sichergestellt sein [8].

Im MRT ist der Patient neben der Hochfrequenz-Belastung auch niederfrequenten magnetischen Feldern und dem starken statischen Magnetfeld ausgesetzt. Entsprechend der Frequenz sind hier andere Wirkungen im Vordergrund, wie Nervenstimulationen bei den niederfrequenten Feldern, und direkte physische Einwirkung bei Bewegung im Hochfeld (Übelkeit, Schwindel) [9]. Diese und andere Effekte sind aber nicht Gegenstand dieser Arbeit, da in unseren Versuchen keine Magnetfelder wie im MRT, sondern einzig die Hochfrequenzwellen erzeugt wurden.

## **2.2 Effekte der Hochfrequenzwellen auf die Körpertemperatur, Hauttemperatur und die lokale Gewebstemperatur**

Der Körper eines untersuchten Patienten besteht aus einer Vielzahl komplexer Strukturen, die selbst bei einem perfekt homogenen äußeren HRF-Feld, welches in den Körper eindringt, zu einer inhomogenen Verteilung der eingebrachten HRF-Energie führen kann. Orte mit besonders starker Wärmentwicklung werden in diesem Zusammenhang als Hotspots bezeichnet. Bei zu intensiver HRF-Einstrahlung kann die dort resultierende Wärmeentwicklung zu thermischen Schäden führen. Zu den Auswirkungen von HRF-Strahlen hat es seit den 1970er Jahren weltweit Untersuchungen gegeben [10]. Die äußerlich erkennbaren unerwünschten Effekte einer HRF-Exposition bestehen zunächst in einer Hautrötung (dem Erythem), und führen bei andauernder oder starker Bestrahlung zu Verbrennungen zunehmenden Grades.

Die Wärmeentwicklung innerhalb eines lebenden Organismus hängt einerseits von der Komplexität der unterschiedlichen Gewebe und deren Wärmeleitfähigkeit, und andererseits von den regulierenden Mechanismen des Körpers ab. Dabei spielen sowohl das willkürliche Verhalten als auch die physiologischen Reaktionen zur Erhaltung einer stabilen und physiologischen Körpertemperatur eine Rolle. Die Wärmeentwicklung durch HRF-Wellen ist abhängig von der HRF-Spule, von der Geometrie des bestrahlten Körpers, von seinen Gewebearten und vom darin vorhandenen Blutfluss. Außerdem spielt der physiologische Zustand des belasteten Körpers (Anästhesie, Medikamente, Fieber etc.) eine erhebliche Rolle hinsichtlich seiner thermoregulatorischen Reaktionsfähigkeit [11].

Die Untersuchungen zu den Folgen von Hyperthermie sind vielfältig [12]. Kritische Temperaturwerte für Nekrosen der Haut liegen bei in-vivo-Versuchen an Menschen und Schweinen gleichermaßen bei 47°C [12]. Diese hohen Schwellen veranschaulichen die höhere Hitzetoleranz von lebendem Gewebe, das am Beispiel der Haut über eine starke Steigerung der lokalen Durchblutung (um den Faktor 10-20) zu einem Abtransport der eingebrachten Wärme führt [13, 14]. In-vitro-Studien zeigen, dass die Zelluntergangsrate unter Hitzestress exponentiell zur Temperatur und zur Belastungsdauer ansteigt [12, 15, 16], wobei die Zytotoxizität erst ab einer gegebenen Temperaturschwelle auftritt, die für verschiedene Zelltypen unterschiedlich sein kann. Mit jedem zusätzlichen Grad Celsius oberhalb des kritischen Temperaturwertes verdoppelt sich die Zelluntergangsrate pro Zeiteinheit. Unterhalb dieses Wertes verringert sie sich mit jedem Grad Celsius um den Faktor 4-6 [12].

Da Temperaturgrenzen in der täglichen Praxis schwer überwacht werden können, ist die technisch leichter bestimmbar spezifische Energieabsorptionsrate (SAR) ein weithin akzeptiertes Maß, um schädliche Wärmewirkungen zu einer Hochfrequenz-Exposition in Beziehung zu setzen. Die SAR wird nach der Richtlinie 2004/40/EG des Europäischen Parlaments und des Rates wie folgt definiert: „Die *spezifische Energieabsorptionsrate* (SAR), gemittelt über den ganzen Körper oder Teile davon, ist die Rate, mit der Energie je Masseneinheit des Körpergewebes absorbiert wird; sie wird ausgedrückt in Watt pro Kilogramm (W/kg) [17]. Neben der Überwachung der über den ganzen Körper gemittelten SAR (SAR<sub>wb</sub>) ist auch die Kontrolle lokaler SAR-Werte notwendig, um übermäßige Energiekonzentrationen in kleineren Körperbereichen infolge besonderer Expositionsbedingungen zu bewerten und zu begrenzen. Man spricht bei Regionen mit besonders hoher lokaler spezifischer Absorptionsrate (SAR) aufgrund der dort deutlich stärkeren Temperaturentwicklung von Hotspots.

Shellock und Crues (1988) untersuchten die lokalen Temperaturänderungen bei klinischen MRT-Untersuchungen im Kopfbereich von nicht-anästhesierten Menschen (SAR<sub>wb</sub> = 0,06 W/kg über maximal 8,67 Minuten), wo eine statistisch signifikante Erhöhung von 0,2°C in der Haut und von 0,5°C in der Kornea auftrat [18, 19]. Im Vergleich hatten Shellock et al. (1986) in einer anderen Studie mit ähnlichen Einstellergrößen einen Anstieg der Körpertemperatur um 0,2°C beobachtet [20].

Barber et al. (1990) erreichten durch eine Hochfrequenzbelastung von 64 MHz für durchschnittlich 75 Minuten bei einer über den gesamten Kopf gemittelten SAR von 4 W/kg bei anästhesierten Schafen eine Erhöhung der Haut- und Augentemperatur um 1,5°C, und der Kerntemperatur (gemessen in der Vena jugularis und im Rektum) um 0,19°C. Eine Beeinträchtigung der Thermoregulation wurde in Barbers Versuchen nicht nachgewiesen [21].

Shrivastava et al. (2008) untersuchten Temperaturverläufe in Schweineköpfen unter HRF-Belastung, allerdings ohne auf den Einfluss der HRF-Belastung auf die Thermoregulation einzugehen [22]. 2009 setzten Shrivastava et al. die Köpfe von beatmeten, anästhesierten Schweinen einer lokalen HRF-Belastung von 400,2 MHz aus. Die Belastung entsprach hier einer über den Kopf gemittelten SAR von 2,93 (±0,18) W/kg und wurde über 3,05 (±0,29)

Stunden appliziert. Diese HRF-Belastungen entsprechen jedoch Feldgrößen von 9,4T in den MRTs der neusten Generation, die in der Diagnostik noch keine Verbreitung gefunden haben. In dieser Studie erfolgte die Beobachtung der Temperaturverläufe nach Abschalten der HRF hinsichtlich der thermoregulatorischen Reaktionen der exponierten Schweine [11].

Diese Beobachtung wirft die Frage auf, wie beim Schwein die untersuchten Veränderungen von Atem- und Herzfrequenz als Wärmeregulierung mit der applizierten Ganzkörper-SAR (SAR<sub>wb</sub>) und den gemessenen Temperaturverläufen rektal und in der Muskulatur zusammenhängen.

Die Expositionsgrenzwerte nach der Richtlinie 2004/40/EG des Europäischen Parlaments und des Rates limitieren die SAR beim Menschen für Frequenzbereiche von 100kHz bis 10GHz auf 0,4 W/kg für die mittlere Ganzkörper-SAR, 10 W/kg für Kopf und Rumpf und auf 20 W/kg für Gliedmaßen (nach Artikel 3, Absatz 1) [17].

Aktuelle Sicherheitsleitlinien (IEC 60601-2-33) des U.S. Department of Health and Human Services der Food and Drug Administration (FDA) regeln die maximal zulässige Belastung des untersuchten Patienten. Hier werden drei Untersuchungsmodi definiert, die der gegebenenfalls eingeschränkten Thermoregulation der Patienten Rechnung tragen. Beim „normalen“ Modus, der für alle Patienten, unabhängig von ihrer Kondition, als sicher gilt, wird ein Routine-Monitoring durchgeführt. Die Betriebsart „erste Stufe“ setzt eine Nutzen-Risiko-Abwägung durch einen qualifizierten Untersucher voraus, da von einem physiologischen Stress ausgegangen werden muss, und bedingt eine intensivmedizinische Überwachung des Patienten während der Untersuchung. In der Betriebsart „zweite Stufe“ besteht ein signifikantes Risiko für den Patienten, daher wird dieser Modus nur in zugelassenen und gesicherten Studienprotokollen am Menschen durchgeführt [23]. In vivo Temperaturanstiege im ersten überwachten Untersuchungsmodus wurden hier auf bis zu 38°C für den Kopf, 39°C für den Körperstamm und 40°C für die Extremitäten beschränkt. Die SAR-basierten Richtlinien limitieren die mittlere eingebrachte HRF-Energie auf einen Durchschnitt von 3 W/kg (über 10 min) im Kopfbereich. Lokale SAR (gemittelt auf 1 g Gewebe über 5 min) sollen 8 W/kg an Kopf und Körperstamm und 12 W/kg an den Extremitäten nicht überschreiten [23, 24]. Die Sicherheitsrichtlinien werden weiterhin diskutiert, die aktuellen Sicherheitsempfehlungen bei MRT-Untersuchungen können im Internet eingesehen werden [25, 26]. Sie berücksichtigen SAR und Temperaturanstiege, nicht jedoch die Expositionsdauer [27]. Dabei ist der auftretende Zellschaden abhängig von Temperatur und Einwirkzeit [12, 28]. Es ist also sinnvoll, insbesondere Untersuchungen zu lange andauernden HRF-Belastungen durchzuführen, um die möglicherweise erst im Zusammenhang mit der Einwirkzeit auftretenden Einflüsse der Temperatur auf Gewebe und auf die Thermoregulation zu erfassen.

Zudem muss die Interpretation unserer Ergebnisse hinsichtlich der bestehenden Sicherheitsempfehlungen unter Berücksichtigung der Unterschiede zwischen unserem Versuchsmodell und dem Menschen erfolgen.

### **2.3 Das Schwein als Versuchstier**

Die Arbeitsgruppe „Adverse Temperature Levels in the Human Body“ (Frühjahr 2002) der World Health Organization (WHO) empfiehlt das Schwein gegenüber Nagern als Versuchstier in thermometrischen Studien, da die relative Ähnlichkeit der Hautbeschaffenheit zwischen Mensch und Schwein eine bessere Übertragung der Versuchsergebnisse ermöglicht [28]. Zudem haben beide Spezies vergleichbare thermische Massen und Oberflächen, Herzauswurfsleistungen und thermische Eigenschaften [29-32].

Schweine haben ein ähnlich thermosensitives Verhalten wie der Mensch [12]. Untersuchungen zur Hautschädigung durch Applikation von heißem Wasser haben ergeben, dass die Temperatur-Zeit-Verhältnisse bis zum Entstehen von Verbrennungen 3. Grades sich bei Mensch und Schwein nahezu decken, wobei eine Schmerzhaftigkeit bei viel niedrigeren Temperaturen auftritt und somit einen frühzeitigen Schutzmechanismus darstellt [33, 34].

Erste Reaktionen von Schweinen auf Temperaturen außerhalb des Komfortbereiches sind gewisse Verhaltensmuster wie das Zusammendrängen mit Herdentieren oder das Aufsuchen von Wärmequellen bei Kälte, bzw. Hautkontakt mit dem Boden oder Befeuchtung der Haut mit Trinkwasser, Speichel oder Urin bei Hitze. Beim gesunden Schwein erfolgt die unwillkürliche Temperaturregulierung über das Zittern, thermogenerative biochemische Prozesse, Änderungen der Hautdurchblutung und Regulation des respiratorischen Wärmeverlustes über die Atemfrequenz [35]. Beim Menschen umfasst die an die Umgebung abgegebene Wärme einerseits die evaporativen Verluste über Ventilation und Diffusion, und andererseits über das Schwitzen. Das Schwitzen stellt eine sehr effektive thermoregulatorische Maßnahme dar: bei jedem ml verdunstetem Schweiß werden 2,43 kJ über die Körperoberfläche abgegeben, wobei Schweißmengen von bis zu 3,5 l pro Stunde bei trainierten Athleten gemessen wurden. Das Schwitzen kann entsprechend der thermoregulatorischen Erfordernisse angepasst werden, wohingegen die evaporativen Verluste über Diffusion und Ventilation nur ca. 25% der abgegebenen Wärme ausmachen und keiner solchen Regulation unterliegen [36-38]. Die Fähigkeit des Menschen zu schwitzen stellt im Unterschied zum Schwein und zu anderen Versuchstieren einen hoch effektiven Mechanismus der Wärmeabgabe dar und limitiert die Aussagekraft von thermoregulatorischen Untersuchungen am Tiermodell [39]. Die normale Rektaltemperatur beim Mastschwein beträgt 38,8°C ( $\pm 0,3^\circ\text{C}$ ) [40]. Zur Aufrechterhaltung einer stabilen Temperatur im Körperkern erfolgt die Wärmeabgabe in die äußeren Körperschichten, wo sie über die Haut an die Umgebung abgegeben wird [10]. Der inaktive Skelettmuskel ist aufgrund seiner niedrigen metabolischen Wärmeproduktion und Durchblutung verhältnismäßig kühl ( $\sim 33\text{-}35^\circ\text{C}$ ) und nimmt bereits einen Teil der vom Körperkern abgeleiteten Wärme auf [36]. Wenn jedoch der Temperaturgradient zwischen der Skelettmuskulatur und dem Körperkern kleiner wird (im Falle einer Aktivierung der Skelettmuskeln zum Beispiel), erfolgt der Wärmtransfer in entgegengesetzte Richtung vom Skelettmuskel an das arterielle Blut und in den Körperkern [36]. Auch eine Wärmezufuhr von außen, wie in unserer Studie durch die HRF-Exposition, führt zu einer Erhöhung der Temperatur der äußeren Körperschichten und erniedrigt somit den Temperaturgradienten zwischen Peripherie und Körperkern und kehrt ihn gegebenenfalls sogar um.

Die Wärmeabgabe vom Körperkern zur Haut und hängt ebenfalls vom Temperaturgradienten zwischen diesen Bereichen ab [36]. Zudem beeinflussen die konstante Wärmeleitfähigkeit des subkutanen Fettgewebes und der Haut selber (passive Konvektion) und die variable Konduktion der Wärme zu den Hautgefäßen (aktiv über die Durchblutung) die Abgabe an die Umgebung [41]. Diese kann auf vier unterschiedliche Arten erfolgen: über Radiation, Konvektion, Konduktion und Evaporation. Der Austausch von Wärme eines Organismus mit seiner Umgebung wird in der sogenannten Wärmeregulationsgleichung zusammengefasst, wo metabolische Wärme  $\pm$  Konvektion  $\pm$  Konduktion  $\pm$  Evaporation = Wärmespeicherung ist [42]. Konduktion ist der Wärmeaustausch entlang eines Temperaturgradienten zwischen einem Körper und einem anliegenden Objekt, bzw. zwischen zwei anliegenden Gewebeschichten innerhalb eines Körpers. Bei einer komfortablen Raumtemperatur wird nur etwa 3% der Wärme über Konduktion an die Umgebung abgegeben [37]. Konvektion ist der Wärmeaustausch über sich bewegende Gase oder Flüssigkeiten. Innerhalb eines Organismus handelt es sich dabei insbesondere um den Wärmetransport über das zirkulierende Blut, außerhalb davon um den Abtransport von Wärme über Luftströmungen. Selbst in windstillen

Räumen wird bis zu 15% der Wärme über Konvektion abgegeben, da die in unmittelbarer Umgebung zu einem warmen Körper befindliche Luft sich erwärmt und dadurch in Bewegung gebracht wird [10, 37].

Beim Schwein sind die nur spärlich vorhandenen Schweißdrüsen als thermoregulatorischer Bestandteil vernachlässigbar [11]. Daher hat die Untersuchung der konduktiven, konvektiven und atmungsassoziierten evaporativen Verluste eine verhältnismäßig große Bedeutung.

In dieser Arbeit werden insbesondere die Veränderungen von Atem- und Herzfrequenz bei steigenden Rektal- und Muskeltemperaturen ausgewertet.

### **Atemfrequenz**

Die normale AF beträgt beim Mastschwein 18 Atemzüge pro Minute (Schwankungsbreite 12-29 Atemzüge pro Minute) [40, 43].

Das Hecheln entspricht einer signifikanten Erhöhung der AF, bei der das Maul geöffnet ist. Durch das rhythmische Hecheln erfolgt eine gesteigerte Belüftung der oberen Atemwege, insbesondere der Trachea und der Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raumes und der Maulhöhle [44]. Beim Tier findet sich aufgrund der Anatomie der Nasenmuscheln, die sich in ein komplexes Conchensystem aufgliedern, eine weitaus größere Austauschoberfläche mit der Atemluft als beim Menschen [45]. Die Ventilation der mit Schleimhaut ausgekleideten Bereiche führt zu einer gesteigerten Verdunstung der darauf vorhandenen Flüssigkeit und somit zu einer Abkühlung. Die in der Atemluft vorhandene Flüssigkeit kondensiert teilweise noch in der Maulhöhle und wird in Anwesenheit des Schluckreflexes in regelmäßigen Abständen etwa alle 10 bis 30 Sekunden wieder abgeschluckt [44].

### **Herzfrequenz**

Nach Bickhardt (2001) liegt der Referenzbereich für die HF bei Mastschweinen zwischen 80 und 100 Schlägen/min [46]. Im anatomischen Aufbau und in der Funktion sind Schweineherzen ebenso wie in Größe und Gewicht dem des Menschen sehr ähnlich [32]. Die Erregungsbildung erfolgt autonom im oberen rechten Vorhof durch spontane Depolarisation der Zellen des Sinusknotens, der den physiologischen Schrittmacher darstellt. Das so ausgelöste Aktionspotential wird über eine elektrochemische Kaskade fortgeleitet, bei der die positiv geladenen Elektrolyte Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) und Kalium ( $\text{K}^+$ ) eine herausragende Rolle spielen. Die Depolarisation an der Zellmembran der Myokardfasern erfolgt durch Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aus dem Extrazellulärraum und dem Longitudinalsystem in das Sarkoplasma entlang eines Konzentrationsgefälles, das durch aktive Pumpen ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasen) und passiven Austausch gegen Natrium (Antiport) in der Repolarisationsphase wieder aufgebaut werden muss [47]. Jedes Aktionspotential führt über eine elektromechanische Kopplung zur Kontraktion des Arbeitsmyokards und zu einem Herzschlag [45, 47].

Einen Einfluss auf die HF haben vornehmlich efferente Äste des Sympathikus und des Nervus vagus. Der Sympathikus bewirkt über  $\beta_1$ -Rezeptoren eine Erhöhung der HF (positiv-chronotrope Wirkung). Eine Erniedrigung der HF (negativ-chronotrope Wirkung) erfolgt durch vagale Hemmung des Sinusknotens. Daher kommt es bei Aufregung oder Stress („fight or flee“) zu einer Beschleunigung und in Entspannung zu einer Entschleunigung der HF. Zudem können fieberhafte Erkrankungen und eine geringgradige Hyperkaliämie einen positiv-chronotropen Einfluss entfalten, während eine starke Hyperkaliämie und niedrige Körpertemperaturen einen negativ-chronotropen Einfluss auf die HF haben [47].

## 2.4 Blutuntersuchungen

Die Blutgasanalyse (BGA) ist ursprünglich ein Verfahren zur Messung des Partialdruckes von Sauerstoff ( $O_2$ ), Kohlenstoffdioxid ( $CO_2$ ), des pH-Wertes und zur Erfassung des Säure-Basen-Haushaltes im Blut und wird unter anderem zur Überwachung von Narkosen eingesetzt. Im Laufe der Zeit sind weitere Untersuchungsgrößen wie Glucosegehalt, Bicarbonatgehalt, die Elektrolyte Natrium und Kalium, sowie Hämoglobin und Hämatokrit hinzugekommen [48].

### 2.4.1 Kalium

Kalium spielt insbesondere bei der neuromuskulären Erregungsübertragung am Skelett- und Herzmuskel eine Rolle [49]. Es bildet aufgrund seiner positiven Ladung und seiner zu 98% intrazellulären Verteilung einen Gradienten an der Zellmembran aus, der die maßgebliche Grundlage des Ruhemembranpotenzials darstellt. Dieser Gradient wird durch die membranständige Natrium/Kalium-ATPase ( $Na^+/K^+$ -ATPase) aufrechterhalten [50]. Kalium führt zudem zu einer lokalen Vasodilatation und gilt als wichtiger Vermittler der Durchblutungssteigerung im aktiven Skelettmuskel [51].

Die Serumkaliumkonzentration liegt beim gesunden Schwein zwischen 4,6 und 5,8 mmol/L [52, 53]. Je nach Autor werden sogar Variationsbereiche von 3,67 bis 6,71 mmol/L aufgeführt [54]. Die Serumkaliumkonzentration unterliegt weder Rasseunterschieden noch Einflüssen von Haltung, Ernährung oder Management [55]. Von einer Hyperkaliämie spricht man ab Werten oberhalb von 5 mmol/l [56].

### 2.4.2 pH

Der pH-Wert ist ein Maß für die Aktivität der Wasserstoffionen in einer Lösung und nach Sørensen der negative dekadische Logarithmus der molaren  $H^+$ -Ionenkonzentration in mol/kg  $H_2O$  [57]. Mit den heutzutage durchgeführten Messungen der  $H^+$ -Aktivitäten per Glaselektrode gilt  $pH = -\log(fH \cdot [H^+])$ , wo  $fH$  der Aktivitätskoeffizient ist und bei der Ionenstärke des Plasmas  $\sim 0,8$  beträgt [47]. Eine vereinfachte Definition ist daher  $pH = -\log(H^+)$  [58].

Der pH liegt beim Schwein in einem Referenzbereich von 7,38 bis 7,43 [59].

### 2.4.3 $pCO_2$

Die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes erfolgt respiratorisch über das Abatmen des aus der Gewebeatmung anfallenden Kohlendioxids ( $CO_2$ ), dessen Spannung im Blut ( $pCO_2$ ) kontinuierlich über Barorezeptoren in der Aorta, der A. pulmonalis und in der Medulla oblongata erfasst wird. Sie stellt einen effektiven und rasch einsetzenden Mechanismus zur Stabilisierung dar, da sich die intakte Lunge innerhalb von Sekunden auf veränderte Anforderungen einstellen kann. Im Gegensatz dazu stehen die langsameren, „offenen“ Puffersysteme der Nieren und der Leber, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll [47, 60].

Der  $pCO_2$  liegt beim Schwein in einem Referenzbereich von 27,5 bis 42,2 mmHg [62, 63].



## 3 Tiere, Material und Methoden

### 3.1 Versuchsaufbau

Die Versuche wurden im Rahmen eines vom Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin genehmigtem Versuchsvorhaben mit dem Titel:

„Untersuchung von Hochfrequenz (HRF) basierten thermischen Effekten bei der 3-Tesla-Magnetresonanz (MR-) Tomographie ("Thermische MRT-Effekte)“ durchgeführt (Genehmigungsnummer: G 0265/09).

Die Schweine hatten ein Körpergewicht von 70kg ( $\pm 10\%$ ) und wurden als landwirtschaftliche Nutztiere<sup>2</sup> über die tierexperimentelle Einrichtung der Charité Campus Virchow Klinikum<sup>3</sup> bezogen. Eine regelmäßige klinische Untersuchung erfolgte durch das medizinische Personal der tierexperimentellen Einrichtung während der Eingewöhnungszeit vor Beginn der Versuche, um fieberhafte Verläufe einer Infektion, die die thermoregulatorische Kontrolle und unter Umständen auch die zu untersuchenden Temperaturverläufe beeinflussen können, auszuschließen.

Für diesen Versuch wurden insgesamt 19 narkotisierte Schweine verwendet. Vorversuche mit 6 toten Schweinen dienten der Optimierung der Sondenplatzierung, des zeitlichen Versuchsablaufes, der Lagerung und des Transports der Tiere und werden hier nicht weiter besprochen. Die Nummerierung der Tiere erfolgte sukzessiv, so dass die Nummerierung der lebenden Tiere mit 7 beginnt und mit 26 aufhört.

Nach ersten unerwarteten Belastungen bei Schwein Nr. 7 wurden die 19 restlichen Tiere retrospektiv in vier Versuchsgruppen eingeteilt:

Drei Tiere dienten als Kontrolltiere (Gruppe K), die nicht exponiert wurden ( $SAR_{wb} = 0$  W/kg). Fünf Tiere wurden jeweils für die Gruppe mit geringer HRF-Exposition (Gruppe 1) und moderater HRF-Exposition (Gruppe 2) und sechs Tiere für die Gruppe mit hoher HRF-Exposition (Gruppe 3) ausgewertet. Die Gruppen sind definiert nach der Hochfrequenz-Expositionszeit ( $t_{expo}$ ) und der über den gesamten Körper gemittelten SAR ( $SAR_{wb}$ ). Eine Aufstellung der genauen Belastungen ist im Anhang aufgeführt (s. **Tabelle 8-1**). Die Gruppeneinteilung erfolgte nach den Einstellgrößen der HRF-Spule (SAR) und nach Expositionszeit. Diese in der Praxis der MRT-Untersuchungen gängigen Leistungsparameter spiegeln sich auch in der aktuellen Gesetzgebung wieder und sind einfach zu kontrollieren. Allerdings ist, selbst wenn der Dauer der Exposition Rechnung getragen wird, die Korrelation zwischen der SAR und den thermischen Schäden im Gewebe aufgrund der Komplexität der Gewebe mit unterschiedlicher Thermosensitivität und der variablen Perfusion dieser Gewebe, nicht immer gegeben [64]. Eine Gruppeneinteilung nach den kumulativen äquivalenten Minuten bei 43°C (CEM 43) oder der maximalen lokalen Temperaturen ( $T_{max}$ ) korreliert zwar besser mit den in unseren Versuchen aufgetretenen Gewebeschäden [64], ist jedoch aufgrund der invasiven Messmethodik (tiefe intramuskuläre Temperatursonden) für die MRT-Untersuchungen in der Praxis nicht möglich.

Bei der Auswertung der Verläufe von Rektal- und Muskeltemperatur, AF und HF wurden alle Tiere eingeschlossen. Bei der graphischen Darstellung im Ergebnisteil wurden für die Übersichtlichkeit jeweils nur zwei Verläufe abgebildet. Nicht abgebildet wurden außerdem

---

<sup>2</sup>Firma Wolfgang Günther, Am Krankenhaus 13a, 15366 Neuenhagen  
<sup>3</sup> Leiter der Tierversuche PD. Dr. Chr. Große-Siestrup

die Verläufe von Tieren, bei denen unvollständige Messwerte vorlagen (Diskontinuierliche HF-Messung: Tiere 13, 21; Ausfall der Atemfrequenzmessung: Tiere 8, 9, 13).

Die Tiere wurden einem HRF-Feld ausgesetzt, das durch eine HRF-Sendespule des Typs „Birdcage-Resonator“ (60 cm Durchmesser) erzeugt wurde. Dieser Resonator war identisch mit den Resonatoren, die im MRT-Gerät „Magnetom Trio“<sup>4</sup> verwendet werden. Die zur Erzeugung des HRF-Feldes notwendige Leistung wurde mittels eines HRF-Verstärkers mit einer maximalen Spitzenleistung von 35 kW generiert. Die Sendefrequenz lag bei 123 MHz, was der Kernspinresonanzfrequenz bei rund 3T entspricht. Die Exposition erfolgte im Pulsbetrieb, wobei rechteckig geformte HRF-Pulse mit einer Dauer von 1 ms gesendet wurden, gefolgt von einer definierten Pausenzeit. Die Durchschnittsleistung ergibt sich hier aus dem Verhältnis aus der Pulsdauer zur Summe von Pulsdauer und Pausenzeit. Multipliziert man die Durchschnittsleistung mit dem Wirkungsgrad des Resonators, und dividiert durch das Gewicht, ergibt dies den so genannten SAR-Wert (Spezifische Absorptionsrate) in der Einheit W/kg. Setzt man für das Gewicht das Körpergewicht des Tieres ein, so resultiert die über den gesamten Körper gemittelte SAR (SAR<sub>wb</sub>).

**Tabelle 3-1:** Gruppeneinteilung nach SAR-Werten und Expositionszeit

	<b>SAR<sub>wb</sub></b> (W/kg)	<b>t<sub>expo</sub></b> (min)	<b>Masse</b> (kg)	<b>Anzahl der Tiere (n)</b>
<b>Gruppe K: Kontrollgruppe</b>	0	30 und 60	67 bis 73	3
<b>Gruppe 1: Geringe Belastung</b>	2,5 bis 3,1	30 bis 60	61 bis 78	5
<b>Gruppe 2: Moderate Belastung</b>	4,2 bis 5,2	30 bis 35	62,5 bis 77	5
<b>Gruppe 3: Hohe Belastung</b>	3,7 bis 4,8	60 bis 65	68 bis 78	6

Die Gruppen 1 und 3 haben die gleiche Expositionszeit (rund 60 Minuten), aber unterschiedliche SAR<sub>wb</sub>-Werte. Eine Ausnahme in Gruppe 1 hat sich im Laufe des Versuches bei Schwein Nr. 26 ergeben, das bei geringer Exposition einer Expositionszeit von nur 30 Minuten ausgesetzt war. Die Gruppen 2 und 3 haben dieselbe SAR<sub>wb</sub>, aber unterschiedliche Expositionszeiten. Somit lassen sich gruppenübergreifend die Effekte der Verdopplung der Expositionszeit, bzw. der Erhöhung der SAR<sub>wb</sub> um 50% untersuchen (**Tabelle 3-1**). Die individuellen Expositionen der einzelnen Schweine können im Anhang eingesehen werden (**Tabelle 9-1**).

<sup>4</sup> Analogic Astex, Siemens Magnetom Trio, Firma Siemens, Erlangen, Deutschland

Hotspot-Temperaturen sind stark abhängig von der Positionierung des Tieres in der HRF-Spule und von der lokalen Perfusion. Im Vorfeld des Versuches sind mit Hilfe von computergestützten Berechnungen<sup>5</sup> Hotspot-Orte identifiziert und die dort zu erwartenden maximalen Temperaturen prognostiziert worden. Entsprechend der Vorhersage sind Temperatursonden im Laufe des jeweiligen Versuches unter anderem dort platziert worden und es konnten durch eine Direktmessung die tatsächlich auftretenden Temperaturen genau bestimmt werden.

### 3.2 Experimentelle Eingriffe

Es wurden bei allen Tieren die in der tierexperimentellen Einrichtung der Charité Campus Virchow Klinikum üblichen Standard-Narkose-Protokolle (**SOP Nr. 2 und 3**, s. Anhang) angewendet, wobei die Narkose nach 16-stündigem Nahrungsentzug durch intramuskuläre Injektion im Nackenbereich von 23,71 mg/kg KGW Ketamin<sup>6</sup>, 2,66 mg/kg KGW Xylazin<sup>7</sup> und 2,57 mg/kg KGW Azaperon<sup>8</sup> eingeleitet wurde. Außerdem bekam jedes Tier 0,005 mg/kg KGW Atropin<sup>9</sup> i.m., um vegetative Schluck- und Hustenreflexe auszuschalten. Die Tiere bekamen während der gesamten Versuchsdauer zwischen 0,3 und 8,1 Liter Flüssigkeit infundiert<sup>10,11</sup>. Nach Anlage des Venenverweilkatheters<sup>12</sup> am rechten Ohr wurden zur Intubation 0,71 mg/kg KGW Propofol<sup>13</sup> als Bolus intravenös verabreicht und das Tier in Brustbauchlage mit ausgestreckten Gliedmaßen gebracht. Ein Trachealtubus<sup>14</sup> wurde mithilfe eines der Anatomie des Schweines angepassten Laryngoskopspatels eingeführt und am Rüssel des Tieres so fixiert, dass die Luftzufuhr weder durch Speichel noch durch die Zunge verlegt werden konnte. Entsprechend dem SOP wurden zur Präoxigenierung 10-15 l Sauerstoff pro Minute über eine Atemmaske des Narkosegerätes<sup>15</sup> über die gesamte Dauer der Vorbereitung bis zum Transport in den Versuchsraum zugeführt.

Die Narkose wurde als totale intravenöse Allgemeinanästhesie (TIVA) mit Propofol<sup>16</sup> und Fentanyl<sup>17</sup> im Verhältnis 4:1 in einer Perfusorspritze<sup>18</sup> aufrecht erhalten, wobei mithilfe eines Perfusors<sup>19</sup> die Injektionsmenge kontinuierlich verabreicht werden konnte. Durch die Beurteilung von Kieferspannung, Korneal-, Zwischenklauen-, und Sphinkter-Reflex, der visuellen Überwachung des Schweines und Monitoring seiner Vitalparameter konnte die Narkosetiefe ermesst und die Dosierung (in infundierten ml pro Stunde) angepasst werden, wobei ein chirurgisches Toleranzstadium Grad 3 nach Guedel angestrebt wurde, in dem Bewusstlosigkeit, Muskelrelaxation und Schmerzfreiheit bestehen [65].

---

5 AMIRA-Software von Dr. J. Nadobny

6 10% Ursotamin® (Ketamin 100 mg/ml) der Firma Serumwerk, Bernberg, Deutschland

7 Rompun 2%® (Xylazin 20 mg/ml) der Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland

8 Stresnil® (Azaperon 40 mg/ml) der Firma JANSSEN Animal Health (division of JANSSEN- CILAG GmbH), Neuss, Germany

9 Atropinsulfat 0,5 mg/ml der Firma B. Braun, Melsungen, Deutschland

10 „Jonosteril ®“ Infusionslösung von Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H., Deutschland

11 HAES „Freeflex®“ Volulyte 6%, von Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland

12 BD Venflon®Pro, Größe 18 GA der Firma B. Braun, Melsungen, Deutschland

13 Propofol® 2%, 20 mg/ml, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland

14 Hi-Contour™ Oral Tracheal Tube 8,0 der Firma Mallinckrodt Pharmaceuticals, St. Louis, USA

15 Ventilator 711 der Firma Siemens, Erlangen, Deutschland

16 Propofol® 2%, 20 mg/ml, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland

17 Fentanyl® 0,5 mg/10 ml = 0,05 mg/ml der Firma Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland

18 Original Perfusor®-Einmalspritze OPS 50 ml Luer-Lock der Firma B. Braun, Melsungen, Deutschland

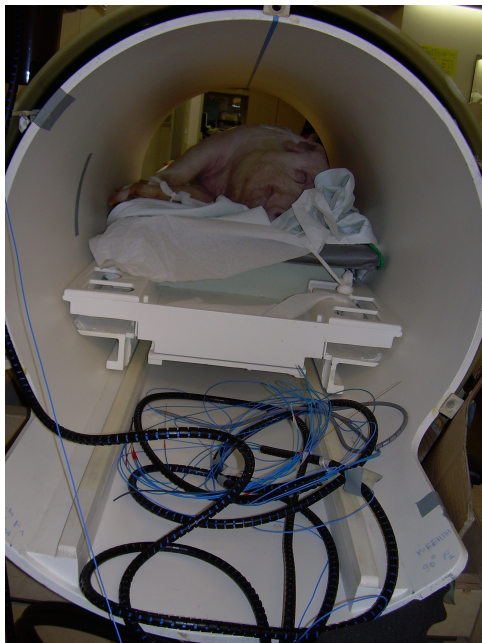
19 IVAC P7000 ALARIS™ der Firma Cardinal Health, Baesweiler, Deutschland

### 3.3 Vorbereitung

Nach Einleitung der Narkose und Intubation (Dauer: etwa 15-20 Minuten) erfolgte analog zum ersten Venenverweilkatheter die Legung eines zweiten venösen Zugangs im linken Ohr und der Anschluss eines Infusionsbesteckes<sup>20</sup> und entsprechender Verlängerungen<sup>21</sup> für die Dauertropfinfusion. Zur Gewinnung von peripheren arteriellen Proben für die Blutgasanalyse wurde ein arterieller Zugang<sup>22</sup> in die rechte Ohrarterie gelegt. Bei niedrigem Druck in den Gefäßen oder schlechter Darstellbarkeit durch Stauung distal der Punktionsstelle war es nicht bei allen Tieren möglich, einen Verweilkatheter in der Ohrarterie einzusetzen. Bei diesen Tieren wurden venöse Proben für die BGA über einen 3-Wege Hahn<sup>23</sup> an der linken Ohrvene entnommen.

Der Blasenkatheter<sup>24</sup> wurde nach Ausräumen des Rektuminhaltes unter palpatorischer Kontrolle über die Harnröhre in die Blase eingeführt, mit einem Auffangbeutel verbunden und am Schwanzansatz des Tieres fixiert. Der hier genutzte Katheter besitzt eine Aussparung, durch die im Versuchsraum eine BSD-Temperatursonde<sup>25</sup> eingeführt und die Temperatur in der Harnblase erhoben werden konnte. Die Tiere wurden gesäubert und die Borsten von Körperstamm und Nacken mit einer Schermaschine auf eine Länge von wenigen Millimetern gestutzt. Dadurch wurde verhindert, dass die erwärmte Luft unter der isolierenden Borstenschicht verblieb und somit die mit der Fluke® Thermokamera<sup>26</sup> aufgenommenen Infrarotbilder verfälschte.

Die so vorbereiteten Tiere wurden anschließend in Seitenlage in den Versuchsraum<sup>27</sup> transportiert.



**Abb. 3.1:** Schwein Nr. 23 in der HRF-Spule

20 Infudrop®, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland

21 Original Perfusor-Leitungen® von B. Braun, Melsungen, Deutschland

22 BD Venflon®Pro, Größe 20 GA der Firma BD, Heidelberg, Deutschland

23 Discifix® C-3 der Firma B. Braun, Melsungen, Deutschland

24 Foley Catheter, Curity™ der Firma Tyco Healthcare, Kendall, USA

25 Faseroptische Temperatursonde der Firma BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah, USA

26 Wärmebildkamera, Firma Fluke Deutschland GmbH, 79286 Glottertal

27 Hyperthermie, 1. OG der Strahlenklinik der Charité Berlin, Deutschland

Im Versuchsraum wurde das Schwein auf die Liege, die sich in die HRF-Spule hinein schieben ließ, umgelagert (weiterhin in linker Seitenlage), und die Verbindungsleitungen<sup>28</sup> für die Infusion und den Perfusor angeschlossen, um die Geräte außerhalb des Faraday-Käfigs bedienen zu können (**Abb. 3.1**).

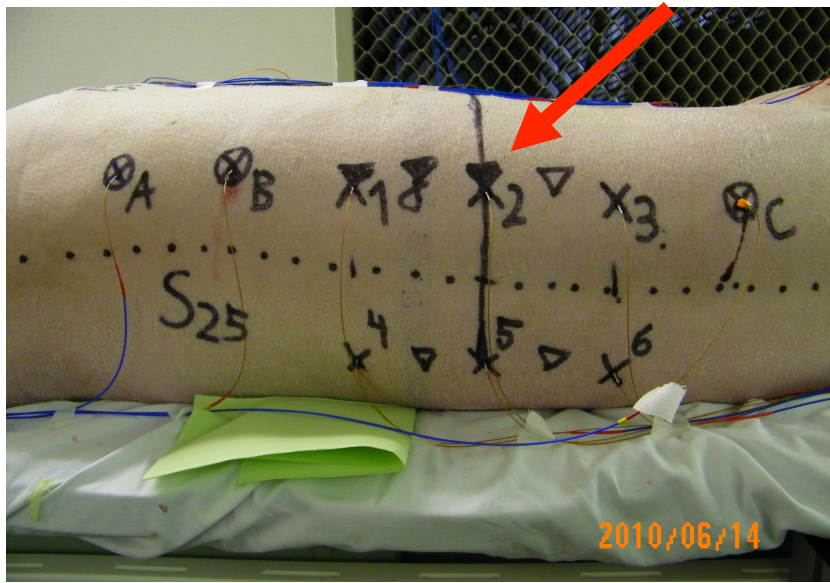


**Abb. 3.2:** Schwein Nr. 23 mit Markierungen für die Platzierung der Sonden A-G und 1-11

Die Sondenpositionen für die zuvor berechneten Hotspots wurden markiert (**Abb. 3.2**). Die Temperaturmessung erfolgte in der Rückenmuskulatur (M. longissimus thoracis et dorsi, M. spinalis thoracis), der seitlichen Bauch- und Brustwand (Mm. intercostales externi und interni, M. obliquus externus abdominis und M. obliquus internus abdominis, M. transversus abdominis) und im Schinken (M. gluteus superficialis, M. biceps femoris, M. semitendineus und M. semimembranosus) [66].

---

28 Original Perfusor-Leitung®, B. Braun, 34209 Melsungen, Deutschland

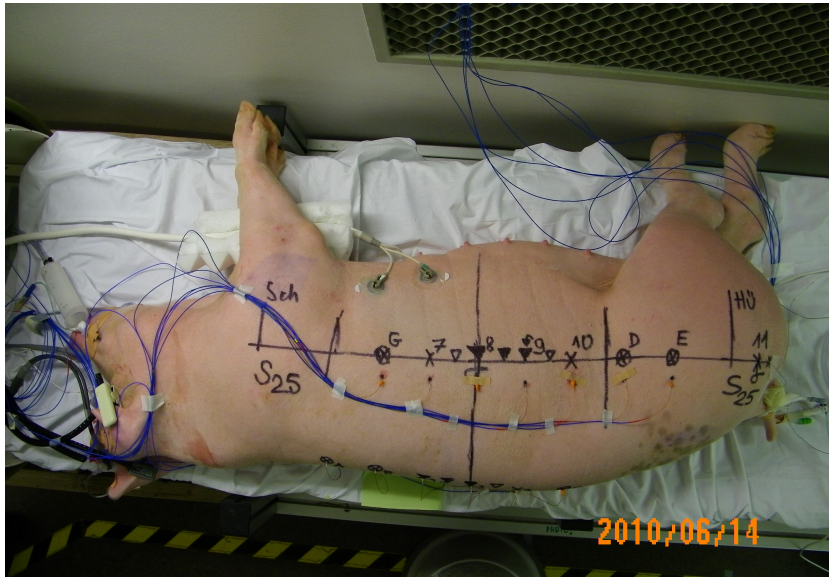


**Abb. 3.3:** Schwein Nr. 25 mit den platzierten blauen FOTEMP-Sonden an den Messorten 1-6 und A-C. Die in dieser Arbeit ausgewertete lokale Muskeltemperatur (MT2) wurde an Sonde 2 gemessen (roter Pfeil)

Die FOTEMP-Sonden<sup>29</sup> in der Rückenmuskulatur (Sonden 1-6; A-C) wurden über einen Trokar mithilfe eines skalierten Katheters 6 cm tief eingeführt (**Abb. 3.3**). Dazu wurde nach Inzision der obersten Hautschicht mit einem spitzen Skalpell der Katheter so eingebracht, dass der Stichkanal senkrecht durch Haut und Unterhautfettgewebe verlief, und dann bis auf 6 cm in die Muskelschicht vorgeschoben. Durch den Katheter erfolgte die Positionierung der flexiblen, ebenfalls skalierten Sonden, die nach Kontrolle der korrekten Lage auf 1cm Länge oberhalb der Haut gekürzt und fixiert wurden. Der Katheter wurde nach dem Einsetzen der Sonden wieder entfernt.

Die Sonden besitzen eine Messgenauigkeit von  $\pm 0,2^\circ\text{C}$  bei einer Ansprechzeit von 2s und bestehen aus einer mit Teflon ummantelten Glasfaser, die an der Spitze mit einem Gas-Kristall (Galliumarsenid) versehen und vollständig nichtmetallisch ist. Daher eignen sich die Sonden für Temperaturmessungen in einer Umgebung mit elektromagnetischer HRF-Belastung.

<sup>29</sup> Faseroptische Temperatursonden der Firma Optocon AG, 01309 Dresden, Deutschland



**Abb. 3.4:** Schwein Nr. 25 mit den platzierten blauen Sonden an den Messorten 7-11, D, E und G

Die Sonden in seitlicher Bauch- und Brustwand (Sonden 7-10; D, E, G) verliefen nach senkrechtem Durchstechen der Haut und Unterhaut parallel zur Hautoberfläche (**Abb. 3.4**). So sollte verhindert werden, dass die inneren Organe in Brust- und Bauchhöhle verletzt werden.

In der Hüftmuskulatur der rechten Extremität wurde, analog zur Vorgehensweise bei der Rückenmuskulatur, senkrecht eine BSD-Temperatursonde (Sonde 11) platziert.

Die Körpertemperatur wurde als Kerntemperatur (RT) rektal mit einem 10-15 cm tief eingeführten BSD-Thermometer gemessen. Zudem wurde per BSD-Sonde die Temperatur in der Harnblase gemessen.

Die Umgebungstemperatur wurde in einer Entfernung von etwa 1 m jeweils vom Kopf und von der Hinterextremität des Tieres erfasst (Quecksilberthermometer am Kopfende, BSD-Sonde am Fußende) und im Laufe des Versuches auf 21°C gehalten, indem die Klimaanlage entsprechend programmiert wurde. Bei korrekter Lage aller Sonden und verlässlich angezeigten Messgrößen wurde mit dem HRF-Versuch begonnen.

An physiologischen Parametern wurden neben der Körpertemperatur die AF, HF und Sauerstoffsättigung erhoben und in regelmäßigen Abständen (bzw. kontinuierlich) protokolliert.

HF und Sauerstoffsättigung mussten mit hochfrequenzfähigen Apparaten erfasst werden, wobei für die Schweine Nr. 8 bis 22 ein einzelnes MR-Pulsoxymeter<sup>30</sup>, und für die Schweine Nr. 23 bis 26 ein zusätzliches Gerät<sup>31</sup> mit EKG-Funktion eingesetzt wurde.

Die AF wurde vor und nach der Leistungsexposition visuell und während der Exposition auskultatorisch in Atemzügen pro Minute gemessen.

Mit den Urinstix-Teststreifen<sup>32</sup> ist es je nach Hersteller und Typ möglich, im Nativ-Urin mehrere Analysate gleichzeitig semiquantitativ zu bestimmen. Bei unseren Versuchen wurden

30 Multigas Monitor 9500 mit Remote Control und Display von MEDRAD Medizinische Systeme, MedPass International GmbH, Mendelstr.18a, 86415 Meving, Deutschland

31 MILLENIA der Firma INVIVO Research Inc., Orlando, USA

32 Combur 9 Teststreifen der Firma Boehringer Mannheim GmbH, Roche Diagnostics GmbH, 68167 Mannheim-Neckarstadt, Deutschland

pH-Wert, Leukozyten, Nitrit, Protein, Glucose, Ketonkörper, Bilirubin, Urobilinogen, Blut und Hämoglobin im Urin und dessen spezifisches Gewicht erfasst.

Die Blutgasanalysen erfolgten am Radiometer Copenhagen<sup>33</sup>. Die erste BGA wurde im Operationsraum der tierexperimentellen Einrichtung erhoben (Status 1). Die zweite BGA entspricht dem BGA-Wert bei Ankunft im Hyperthermieraum der Strahlenklinik und wurde nach dem Transport aus der tierexperimentellen Einrichtung gemessen (Status 2). Unmittelbar vor der Exposition wurde die dritte BGA (Status 3) und unmittelbar nach der Exposition die vierte BGA (Status 4) durchgeführt. Schließlich wurde die fünfte BGA 20 Minuten nach HRF-Expositionsende erhoben (Status 5). Im Einzelnen wurden nur Kaliumkonzentration, pH- und pCO<sub>2</sub>-Werte betrachtet.

Im Anschluss an die HRF-Exposition wurden die Tiere weitere 20 Minuten beobachtet und dann tierschutzgerecht euthanasiert, indem erst die Narkose vertieft und anschließend 80 ml Kaliumchlorid<sup>34</sup> i.v. verabreicht wurden, um den Tod durch Herzstillstand herbeizuführen.

Es wurden von jedem Tier Muskelproben sowie Proben von Lunge und Darm entnommen und im Rahmen weiterer Arbeiten mikroskopisch untersucht und ausgewertet [3, 4, 64].

---

33 ABL 700 Series, Radiometer GmbH, Linsellesstr. 142, 47877 Willich, Deutschland

34 4 Ampullen à 20 ml 1M Kaliumchlorid-Lösung 7,46%, Fresenius Kabi GmbH, Deutschland



### 3.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 19.

Die physiologischen Reaktionen von AF und HF auf den Anstieg der Körper- und Muskeltemperatur wurden im Sinne einer deskriptiven Auswertung weitestgehend zusammenfassend analysiert. Aufgrund der geringen Stichprobengröße an Tieren in den einzelnen Gruppen sind keine Signifikanzen bestimmbar. Darum wurde bei den Blutgasanalyse-Werten auf eine beschreibende Statistik (Mittelwert, Standardabweichung) zurückgegriffen, die zur Beurteilung mittels Boxplot aufgetragen wurde.

## **4 Ergebnisse**

Die Versuche konnten an allen 19 lebenden Tieren durchgeführt werden.

### **4.1 Körpertemperatur**

Bei den Kontrolltieren ( $n = 3$ ) bleiben die Werte von Rektaltemperatur (RT), Muskeltemperatur an der FOTEMP-Sonde 2 (MT2), AF und HF über den gesamten Messzeitraum nahezu konstant.

Bei den gering belasteten Tieren der Gruppe 1 ( $n = 5$ ) ist eine stetige Erhöhung der rektalen Temperatur von ca.  $37^{\circ}\text{C}$  auf  $41^{\circ}\text{C}$  zu beobachten. Im Hotspot (MT2) ist ein stetiger Anstieg bis zu einem Maximum von rund  $43^{\circ}\text{C}$  bei etwa 40 Minuten, gefolgt von einem dezenten Abflachen der Temperaturkurve, zu beobachten.

Bei den moderat belasteten Tieren der Gruppe 2 ( $n = 5$ ) steigt die rektale Temperatur nicht über  $40^{\circ}\text{C}$  an. In dieser Gruppe ist jedoch eine Maximaltemperatur im Hotspot (MT2) von  $45^{\circ}\text{C}$  zu erkennen.

In der hoch belasteten Gruppe 3 ( $n = 6$ ) sind Rektaltemperaturmaxima von rund  $43^{\circ}\text{C}$  aufgetreten. Bei den Hotspot-Temperaturen (MT2) ist neben einem Maximum bei bis zu  $47^{\circ}\text{C}$  ebenfalls eine Plateauphase zu erkennen, auf die jedoch ein kontinuierlicher Anstieg folgt.

### **4.2 Atemfrequenz**

Bei den Kontrolltieren bleibt die AF über den gesamten Messzeitraum nahezu konstant.

Bei den Tieren der Gruppe 1 startet die AF bei durchschnittlichen 20 Atemzügen/Minute und steigt bei Erreichen des Temperaturmaximums im Hotspot stetig an, um Werte zu erreichen, die mindestens doppelt so hoch sind wie die Ausgangswerte.

Auch bei den moderat belasteten Schweinen der Gruppe 2 liegt die AF zu Beginn des Versuches bei durchschnittlichen 20 Atemzügen/Minute. Ihr Anstieg beginnt mit dem Erreichen des Temperaturmaximums im Hotspot.

Bei den hoch belasteten Tieren (Gruppe 3) liegt die AF zu Beginn des Versuches ebenfalls bei durchschnittlichen 20 Atemzügen/Minute. Wie bei Gruppe 2 steigt sie zum gleichen Zeitpunkt, zu dem das Maximum im Hotspot auftritt, kontinuierlich an. Im Gegensatz zur Gruppe 2 jedoch ist nach Erreichen einer maximalen AF ein Abfall zu beobachten; das Maximum wird nicht wieder erreicht.

### **4.3 Herzfrequenz**

Bei den Kontrolltieren bleibt die HF mit durchschnittlich 74 Schlägen/Minute über den gesamten Messzeitraum nahezu konstant.

Bei den gering belasteten Schweinen (Gruppe 1) liegt die HF zu Beginn des Versuchs bei durchschnittlichen 74 Schlägen/Minute. Während der Exposition steigt die HF, wenn überhaupt, nur dezent um bis zu 10% an.

Bei den moderat belasteten Tieren (Gruppe 2) fällt die HF von anfänglichen durchschnittlichen 74 Schlägen/Minute dezent (bis zu 10%) ab, kehrt aber zum Ende der HRF-Exposition wieder nahezu zum Ausgangswert zurück.

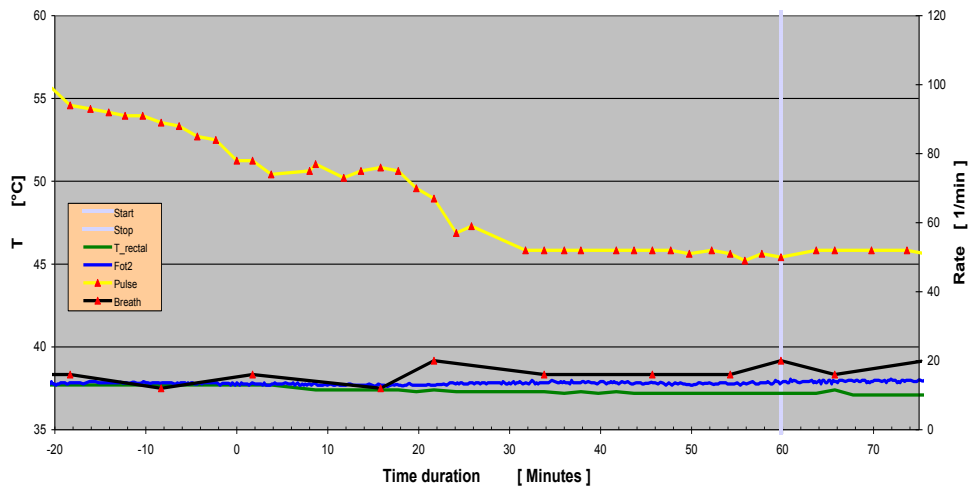
Bei den hoch belasteten Tieren (Gruppe 3) steigt mit einer Ausnahme (Schwein 24), bei der die HF konstant bleibt, während der Exposition auch die HF von anfänglichen durchschnittlichen 74 Schlägen/Minute um bis zu 100% an.

#### **4.4 Temperatur-, Atemfrequenz- und Herzfrequenzverläufe**

Die folgenden Graphiken (**Abb. 4.1** bis **Abb. 4.8**) sollen der Veranschaulichung der dynamischen physiologischen Prozesse dienen, die unter der HRF-Exposition bei den verschiedenen Gruppen beobachtet wurden. Zur besseren Übersicht werden jeweils 2 Tiere mit gruppentypisch redundanten Verlaufsmustern aufgeführt. Die Ergebnisse (Rektal- und Muskeltemperatur, AF, HF) der restlichen Tiere (11, 12, 13, 19, 20, 21, 23 und 26) sind im Anhang zu finden. Die Verläufe von Rektaltemperatur (grüne Linie), Muskeltemperatur an Sonde 2 (blaue Linie), AF (schwarze Linie) und HF (gelbe Linie) werden einheitlich während der HRF-Exposition (Beginn und Ende: senkrechte weiße Balken) sowie je 20 Minuten vor und nach der Exposition dargestellt.

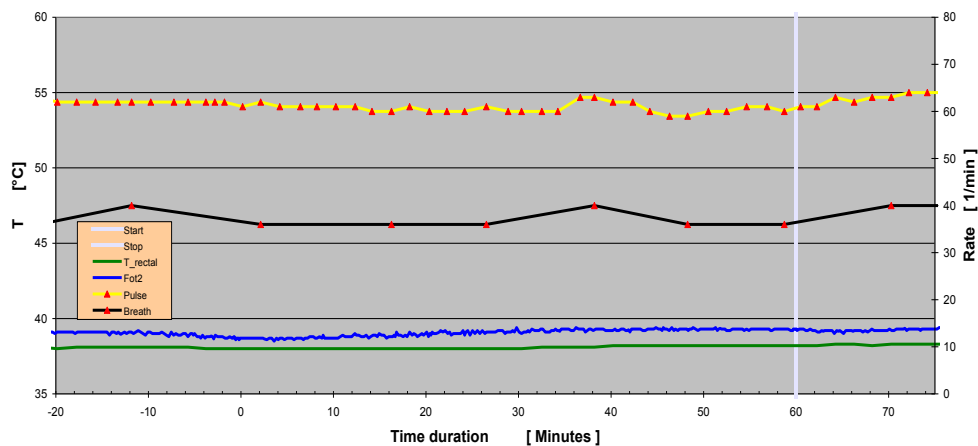
#### 4.4.1 Gruppe K: Kontrolltiere

S14



**Abb. 4.1:** Schwein Nr. 14: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

S15



**Abb. 4.2:** Schwein Nr. 15: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

Bei den Kontrolltieren ( $n = 3$ ) bleiben die Werte von Rektaltemperatur (RT), Muskeltemperatur an der Sonde 2 (MT2), AF und HF über den gesamten Messzeitraum nahezu konstant, wobei die AF zwischen 15 und 40 Atemzügen pro Minute, die HF bei rund 50 Schlägen pro Minute, die RT bei ca.  $38^{\circ}\text{C}$  und die MT2 rund  $1\text{-}2^{\circ}\text{C}$  höher als die RT liegen. Nach Verbringen in die Spule erfolgt ein dezenter Anstieg der MT2. Beim Schwein 14 fällt ein Abfall der HF von rund 55 auf 45 Schlägen pro Minute im Laufe des Versuches auf.

#### 4.4.2 Gruppe 1: Geringe Belastung (2,5–3,1 W/kg, 60 Minuten)

S17

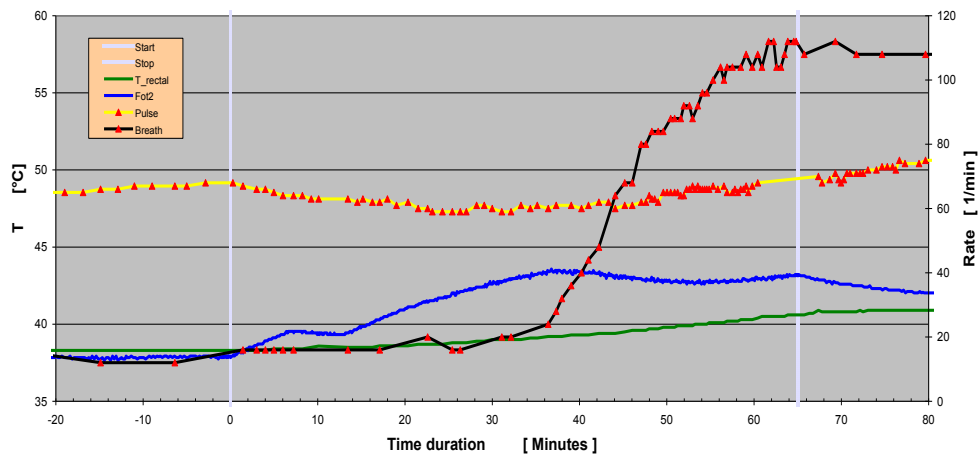


Abb. 4.3: Schwein Nr. 17: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

S18

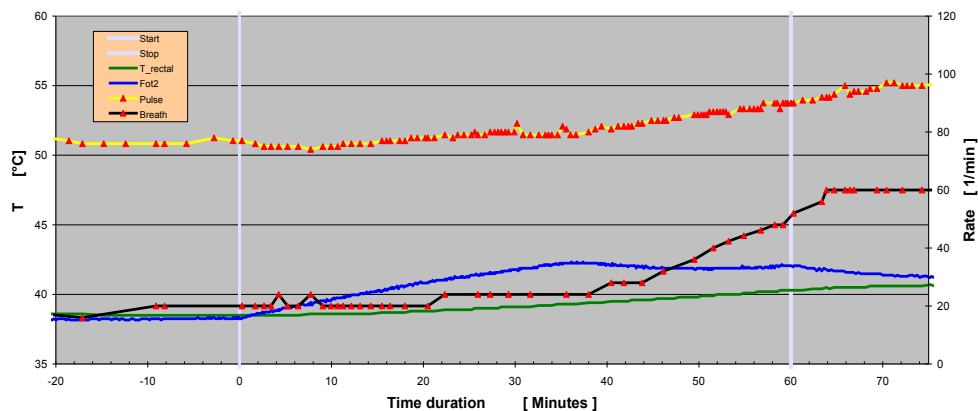


Abb. 4.4: Schwein Nr. 18: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

Bei allen fünf Tieren ist eine stete Erhöhung der rektalen Temperatur von ca. 37°C auf 41°C zu beobachten. Im Gegensatz dazu sieht man beim Hotspot (MT2) einen steten Anstieg bis zu einem Maximum von rund 43°C bei etwa 40 Minuten, gefolgt von einem dezenten Abflachen der MT2. Zum gleichen Zeitpunkt, wie auch das Maximum im Hotspot zu beobachten ist, steigt die AF stetig an, um Werte zu erreichen, die mindestens doppelt so hoch sind wie die Ausgangswerte. Zu diesem Zeitpunkt hat die RT einen Wert von rund 39°C erreicht. Die HF steigt, wenn überhaupt, nur dezent an. Bei Schwein Nr. 17 verfünffacht sich die AF, während keine Konstanz der Pulsrate, sondern ein Abfallen der HF beobachtet wird.

#### 4.4.3 Gruppe 2: moderate Belastung (3,7–4,8 W/kg, 30 Minuten)

S22

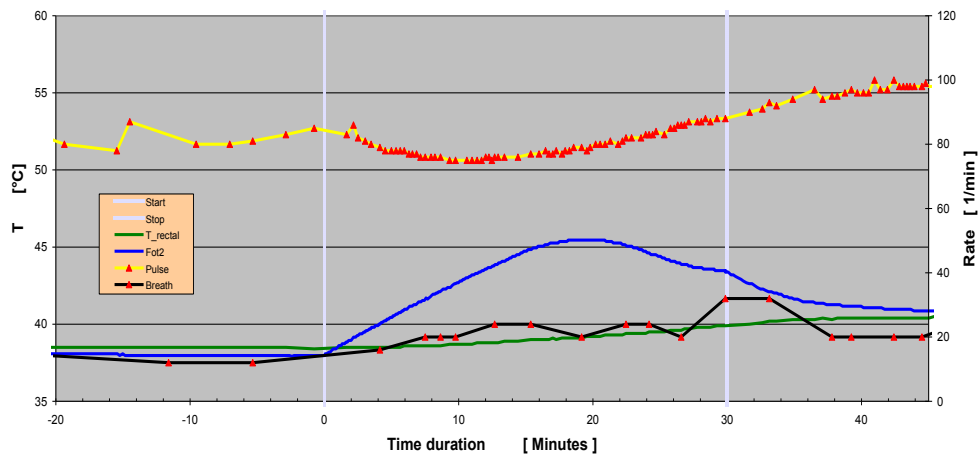


Abb. 4.5: Schwein Nr. 22: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

S25

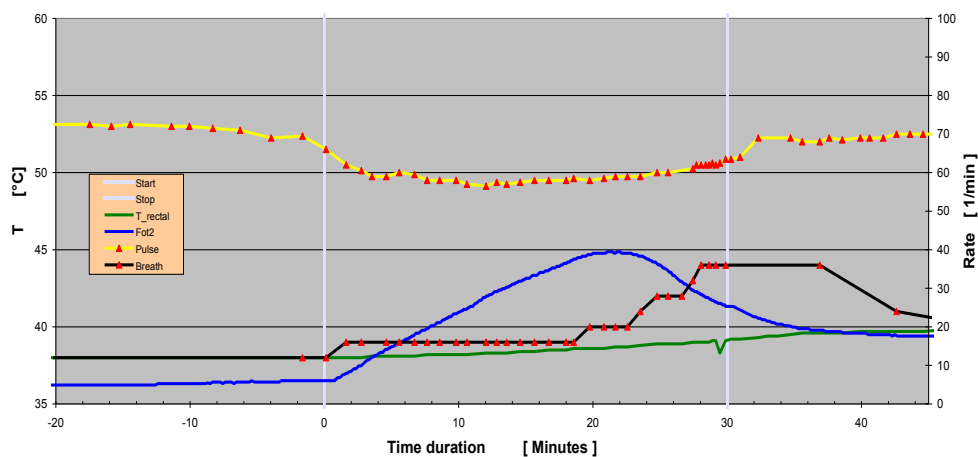


Abb. 4.6: Schwein Nr. 25: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

In dieser Gruppe ist das Maximum des Hotspots deutlicher ausgeprägt und ist im Bereich von 20 min bei 45°C zu erkennen, auch hier steigt die AF zum gleichen Zeitpunkt an. In dieser Gruppe steigt jedoch die rektale Temperatur nicht über 40°C. Bei zweien der drei Tiere fällt sogar die HF dezent ab, um am Ende der HRF-Exposition wieder nahezu zum Ausgangswert zurückzukehren.

#### 4.4.4 Gruppe 3: Hohe Belastung (3,7–4,8 W/kg, 60 Minuten)

S16

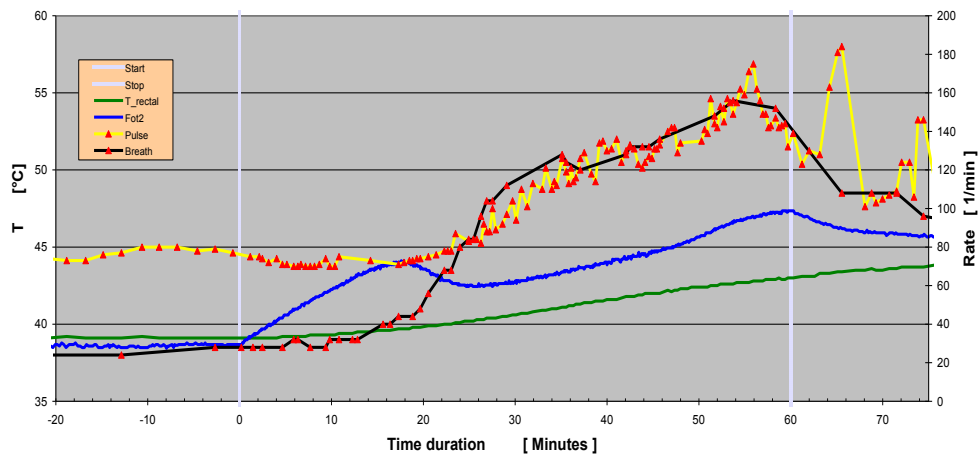


Abb. 4.7: Schwein Nr. 16: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

S24

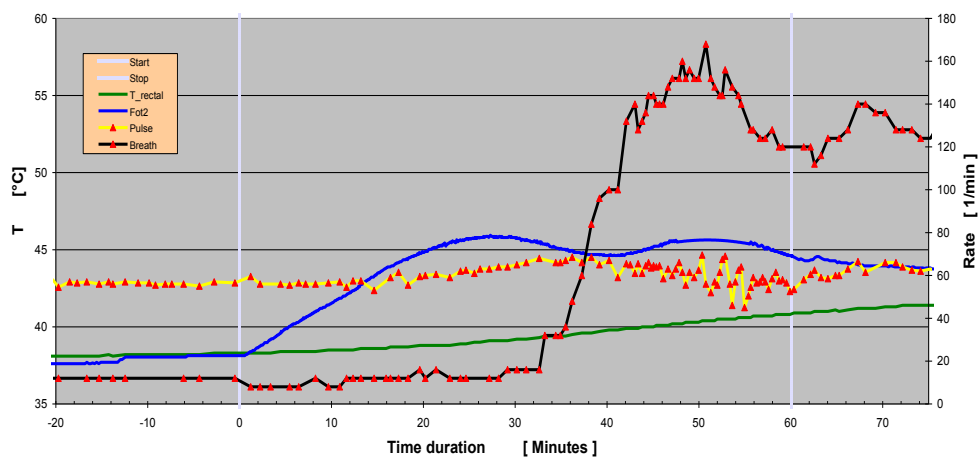


Abb. 4.8: Schwein Nr. 24: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

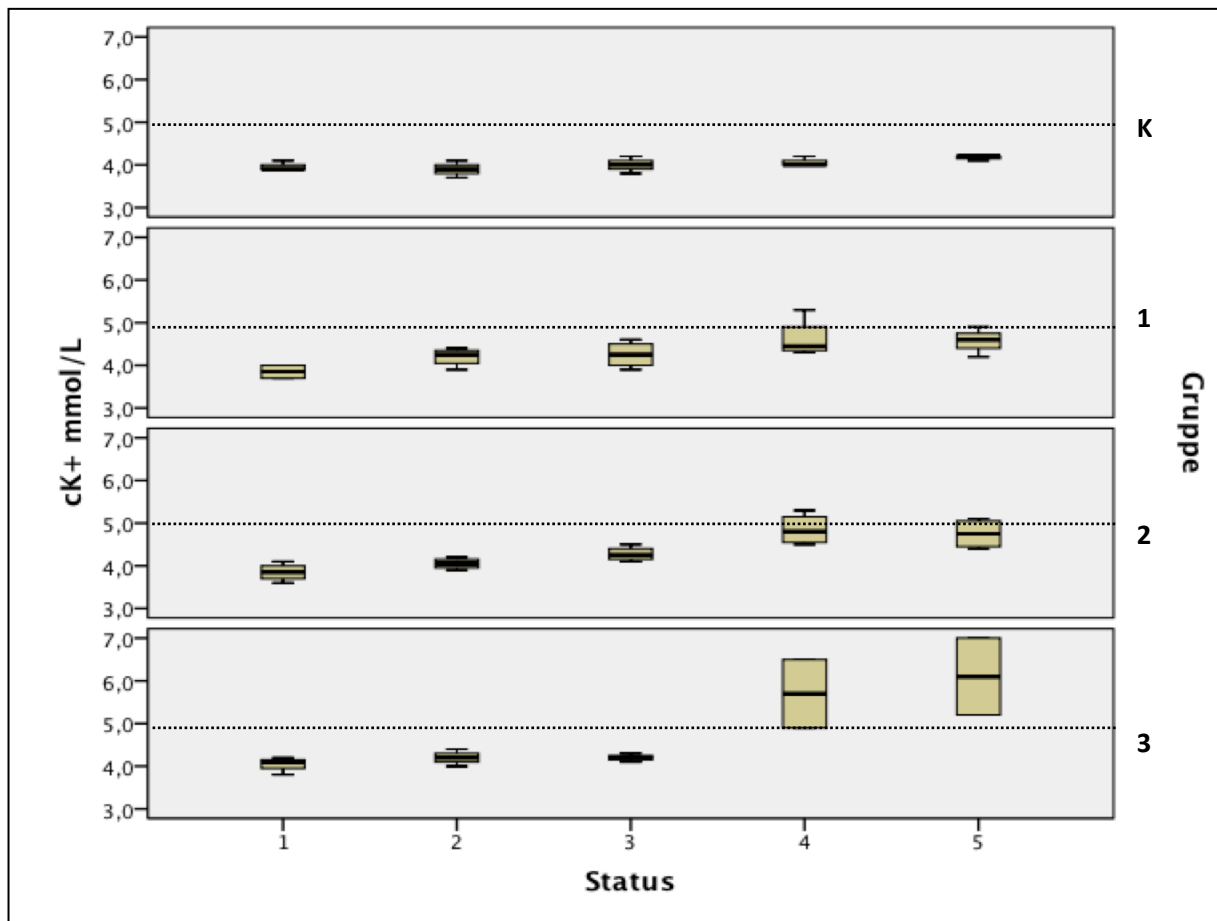
In dieser Gruppe der hohen Belastung sind Rektaltemperaturmaxima von rund  $43^{\circ}\text{C}$  aufgetreten. Bei den Hotspot-Temperaturen (MT2) ist neben einem Maximum bei bis zu  $47^{\circ}\text{C}$  auch eine Plateauphase mit einem anschließenden kontinuierlichen Anstieg zu erkennen. Zum gleichen Zeitpunkt wie das Maximum im Hotspot auftritt, steigt auch kontinuierlich die AF an. Der Beginn dieses Anstieges ist auch in Gruppe 3 bei RT von rund  $39^{\circ}\text{C}$  zu verzeichnen. Jedoch wird nach Erreichen einer maximalen AF ein Abfall beobachtet, das Maximum wird nicht wieder erreicht. Bei zwei von drei Tieren steigt auch die HF an, beim dritten Tier (Schwein Nr. 24) bleibt die HF konstant. Gleichzeitig zeigt der Hotspot-Temperaturverlauf bei diesem Tier einen zweigipfeligen Verlauf, der bei den anderen Tieren nicht zu beobachten ist.

## 4.5 Blutuntersuchungen

Ein Vergleich der Blutwerte in den Gruppen K bis 3 erfolgt bei den Probenentnahmen während der Vorbereitung im OP (Status 1), nach Ankunft in der Hyperthermie (Status 2), unmittelbar vor (Status 3) und nach der HRF-Belastung (Status 4), und schließlich nach einer Abkühlungsphase von 20 min kurz vor der Euthanasie (Status 5).

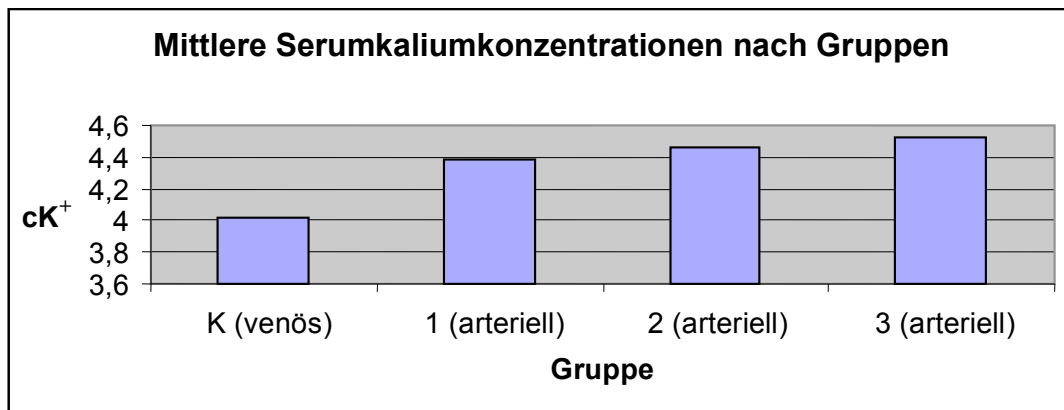
### 4.5.1 Kalium

Im Anhang sind die in den vier Gruppen erhobenen Kaliumkonzentrationen aufgeführt (Tabelle 9-2), deren statistischer Mittelwert pro Gruppe und Status gebildet und die entsprechende Standardabweichung ermittelt wurde. Bei der Kontrollgruppe (K) handelt es sich dabei um venöse Blutproben, bei den Gruppen mit HRF-Belastung um arterielle Proben. Aus den erhobenen Werten lassen sich die folgende Boxplot-Präsentation und das folgende Säulendiagramm erstellen (Abb. 4.9 und Abb. 4.10). Die gestrichelte Linie markiert die Kaliumkonzentration von 5 mmol/l, oberhalb derer man von einer Hyperkaliämie spricht [56].



**Abb. 4.9:** Serumkalium nach Status; 1 = Vorbereitung im OP, 2 = Ankunft in der Hyperthermie, 3 = vor der HRF-Exposition, 4 = nach der HRF-Exposition, 5 = 20 Minuten nach Ende der HRF-Exposition





**Abb. 4.10:** Serumkaliumkonzentrationen ( $cK^+$  in mmol/L) nach Gruppen über den gesamten Versuch gemittelt

#### Zeitlicher Verlauf des Kaliumspiegels (Abb. 4.9):

Bei den Kontrolltieren (Gruppe K) bleibt der Kaliumspiegel über den gesamten Versuch nahezu konstant.

In der Gruppe 1 mit geringer Belastung steigt der Kaliumspiegel bis zur Belastung nur wenig an und die Streuung ist minimal. Eine deutliche Erhöhung erfolgt nach der HRF-Exposition, hier tritt auch eine deutliche Streuung auf. Diese verengt sich jedoch nach der Abkühlungsphase wieder auf ein ähnliches Niveau wie bei Ankunft in der Hyperthermie, nur um einen gleich bleibend hohen Kaliumwert. Es wird hier zu keinem Zeitpunkt eine Hyperkaliämie beobachtet.

In der Gruppe 2 mit moderater Belastung steigt der Kaliumspiegel ebenfalls vor der Exposition leicht, und erst anschließend deutlich an, und erreicht nach Exposition Werte im Bereich der Hyperkaliämiegrenze. Auch hier ist nach der Abkühlung der Wert weiter erhöht, wobei die nach der Belastung aufgetretene Streuung der Ergebnisse im Gegensatz zur Gruppe 1 nach der Abkühlungsphase weiter besteht.

Bei der Gruppe 3 mit Exposition im hohen SAR-Bereich bleibt der Kaliumspiegel zunächst während der Vorbereitungsphase nahezu konstant mit sehr enger Streuung, steigt aber nach der Exposition stark über die Hyperkaliämiegrenze hinaus an und stabilisiert sich hier nicht nach der Abkühlungsphase wie bei Gruppe 2, sondern steigt weiterhin an. Die nach Belastung und Abkühlung vorhandene Streuung innerhalb der Gruppe ist stark ausgeprägt.

#### Gruppenvergleich nach Exposition:

Im Vergleich der exponierten Gruppen fällt auf, dass der Kaliumspiegel in allen Gruppen nach Exposition ansteigt, wobei die Streuung mit steigender Belastung breiter wird. Während sich der Kaliumwert bei den gering und moderat belasteten Gruppen 1 und 2 nach der

Abkühlung auf dem erhöhten Wert stabilisiert, ist bei der hohen HRF-Belastung in der Gruppe 3 ein weiterer Anstieg zu verzeichnen. In der Gruppe 1 geht diese Stabilisierung auch mit einer Verringerung der Streuung im Vergleich zu unmittelbar nach der Exposition einher, wohingegen bei der Gruppe 2 die Streuung nach Abkühlung gleich bleibt, und in der Gruppe 3 sogar noch verbreitert ist im Vergleich zur Streuung unmittelbar nach der Exposition.

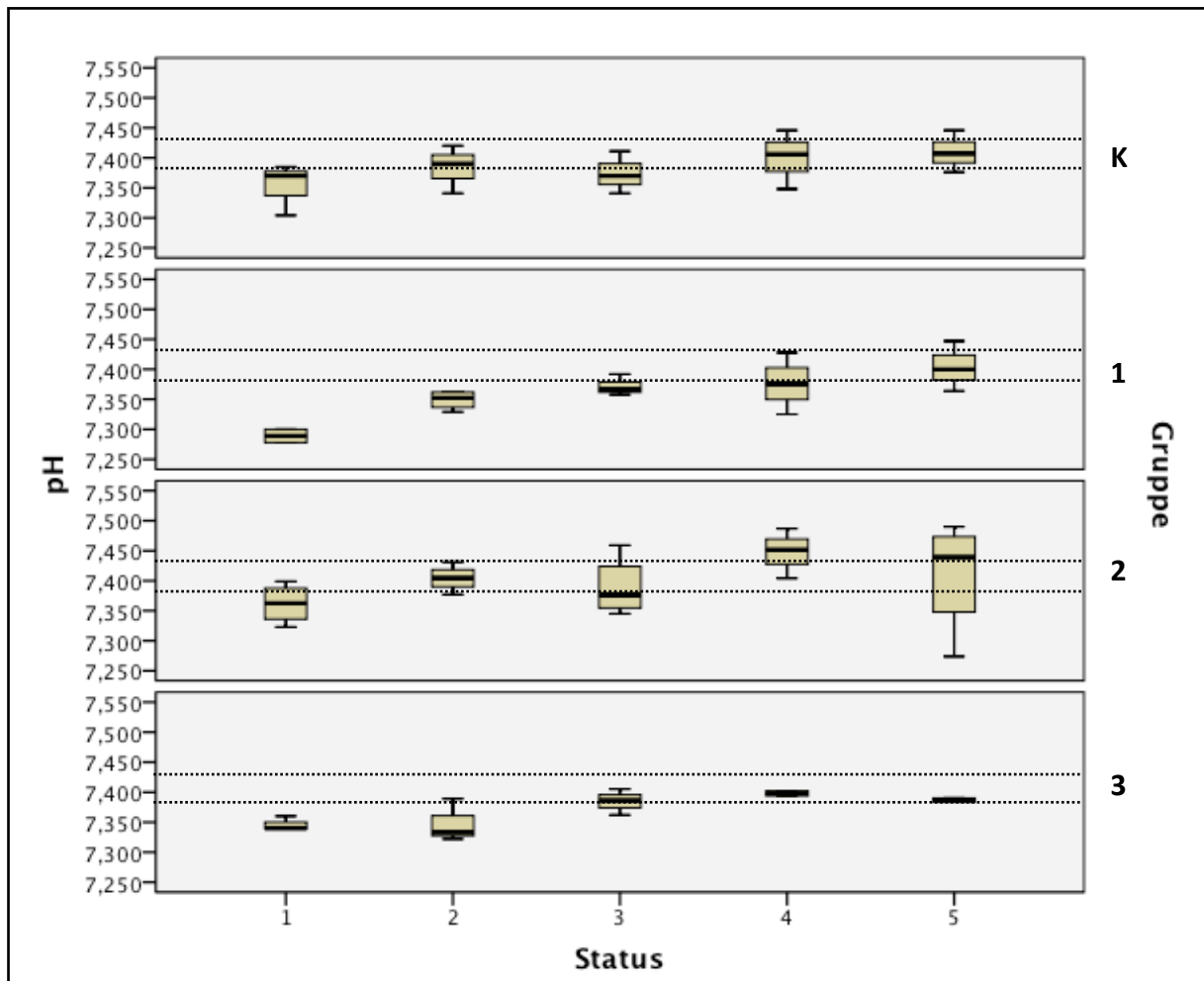
Die Erhöhung der Kaliumkonzentration oberhalb der Hyperkaliämiegrenze ist bei den Kontrolltieren und der gering belasteten Gruppe nicht zu beobachten, bei der moderat belasteten Gruppe nur angedeutet und zeigt sich deutlich bei der hoch belasteten Gruppe.

Nimmt man die Mittelwerte der vier Gruppen im Vergleich (**Abb. 4.10**), so fällt bei den exponierten Tieren insgesamt eine erhöhte Kaliumkonzentration im Vergleich zu dem Wert im venösen Blut der Kontrolltiere auf. Außerdem erhöhen sich die über den gesamten Versuch gemittelten Kaliumwerte bei höheren HRF-Belastungen von Gruppe 1 bis 3 (**Tabelle 9-3**).

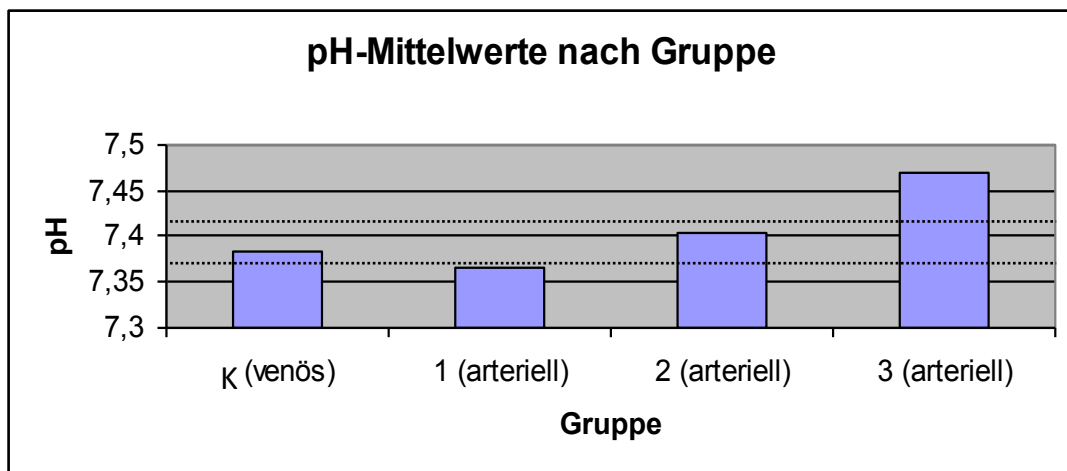
#### 4.5.2 pH-Wert

Im Anhang sind die in den vier Gruppen erhobenen pH-Mittelwerte pro Gruppe und Status und deren Standardabweichung aufgeführt (**Tabelle 9-4**). Bei der Kontrollgruppe (K) handelt es sich dabei um venöse Blutproben, bei den Gruppen mit HRF-Belastung um arterielle Proben.

Aus den erhobenen Werten lassen sich die folgende Boxplot-Präsentation (**Abb. 4.11**) und das folgende Säulendiagramm (**Abb. 4.12**) erstellen. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die pH-Werte, oberhalb derer eine Alkalose ( $\text{pH} > 7,43$ ) und unterhalb derer eine Azidose ( $\text{pH} < 7,38$ ) beginnt [59].



**Abb. 4.11:** pH-Wert-Verlauf nach Status; 1 = Vorbereitung im OP, 2 = Ankunft in der Hyperthermie, 3 = vor der HRF-Exposition, 4 = nach der HRF-Exposition, 5 = 20 Minuten nach Ende der HRF-Exposition



**Abb. 4.12:** pH-Werte nach Gruppen über den gesamten Versuch gemittelt

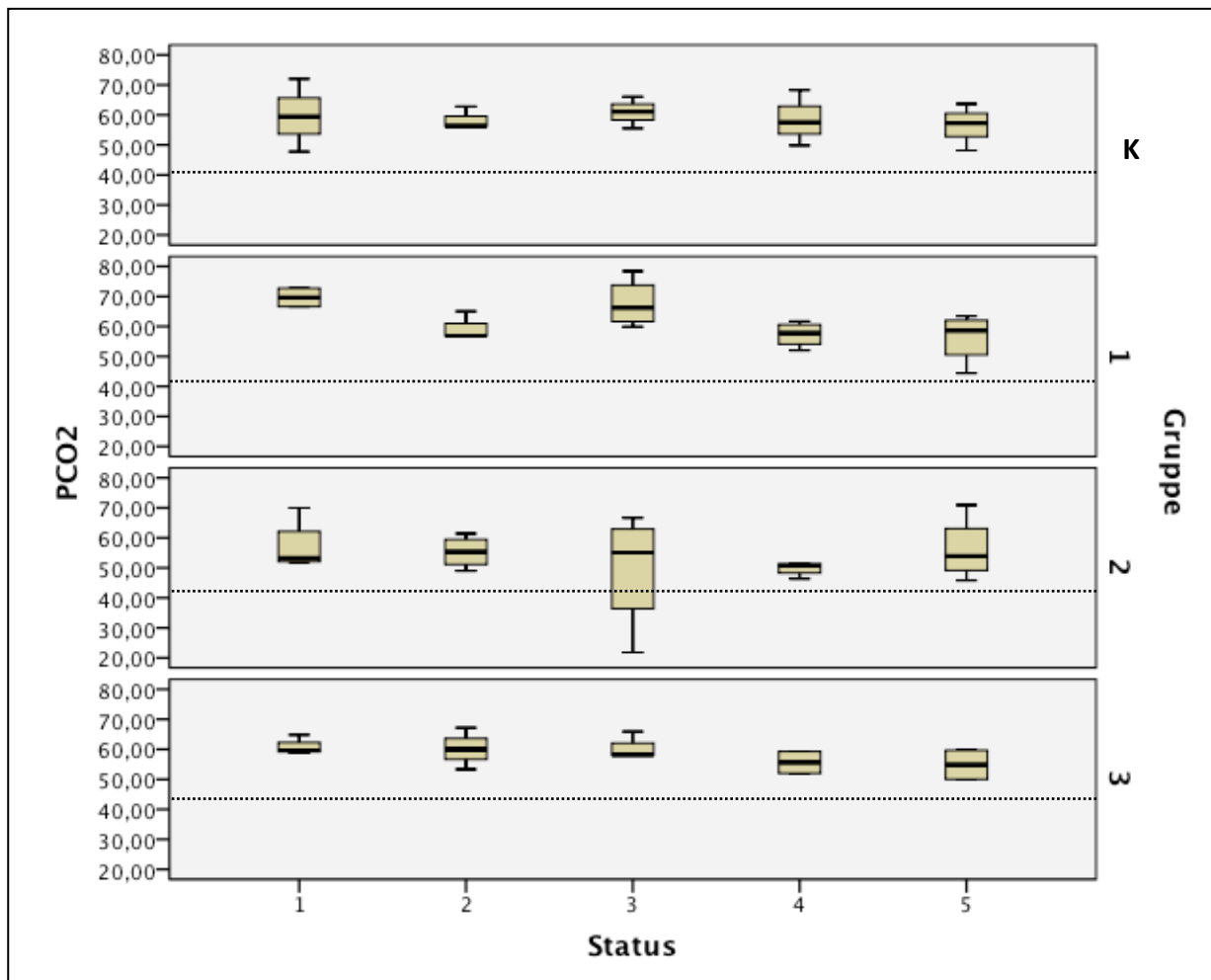
Bei der Vorbereitung der Tiere im Operationsraum der tierexperimentellen Einrichtung (Status 1) ist der pH-Wert im unteren Referenzbereich. Hier fällt die Gruppe 1 mit einem besonders niedrigen Ausgangswert auf (**Abb. 4.11**). Beim Eintreffen in der Hyperthermie der Strahlenklinik (Status 2) steigt bei allen Gruppen außer der Gruppe 3 der pH-Wert im Vergleich zu den Werten vor dem Transport deutlich an. Nach der Vorbereitung im Hyperthermieraum (Status 3) sinkt der pH-Wert bei den Gruppen K und 2 wieder leicht ab, jedoch ohne den Ausgangswert zu erreichen. In Gruppe 1 und 3 steigt der pH-Wert zwischen Status 2 und 3. Vor Exposition zeigt ein Großteil der Tiere Werte im Referenzbereich. Ein gruppenübergreifender Anstieg des pH-Wertes ist nach der Exposition zu vermerken (Status 4), wobei sich dieser Anstieg bei den Gruppen 1 und 2 steiler als bei Gruppe 3 darstellt. Die moderat belasteten Tiere zeigen als einzige Gruppe nach Exposition einen deutlich alkalischen pH-Wert. In der Abkühlphase (Status 5) sinkt der pH-Wert bei Gruppe 2 wieder deutlich, und bei Gruppe 3 leicht ab, während er bei Gruppe 1 noch weiter ansteigt.

Über den gesamten Versuch gesehen, wird ein höherer mittlerer pH-Wert bei den stärker belasteten Gruppen deutlich (**Abb. 4.12**). Die unbelastete Kontrollgruppe zeigt einen mittleren pH-Wert im venösen Blut, der sich zwischen dem der gering und der moderat belasteten Gruppen im arteriellen Blut befindet (**Tabelle 9-5**).

### 4.5.3 pCO<sub>2</sub>

Im Anhang sind die erhobenen Kohlendioxidpartialdrücke (pCO<sub>2</sub>, in mmHg) aufgeführt, wobei ein statistischer Mittelwert einer jeden Gruppe pro Status gebildet wurde und die entsprechende Standardabweichung ermittelt wurde (**Tabelle 9-6**). Bei der Kontrollgruppe K handelt es sich um venöse Blutproben, bei den HRF-exponierten Gruppen (1-3) um arterielle Proben. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die mittleren Referenzwerte für PCO<sub>2</sub> beim Schwein (27,5-42,2 mmHg) [61-63].

Aus den erhobenen Werten lässt sich die folgende Boxplot-Präsentation erstellen (**Abb. 4.13**):



**Abb. 4.13:** pCO<sub>2</sub>-Wert-Verlauf nach Gruppen und Status; 1 = Vorbereitung im OP, 2 = Ankunft in der Hyperthermie, 3 = vor der HRF-Exposition, 4 = nach der HRF-Exposition, 5 = 20 Minuten nach Ende der HRF-Exposition

In der Kontrollgruppe ist während der gesamten Versuches keine signifikante Veränderung der Kohlendioxidspannung zu erkennen. Vor der HRF-Exposition bleibt die pCO<sub>2</sub> bei allen Gruppen nahezu konstant, wobei bei der gering belasteten Gruppe 1 zwischen Status 1 (Eintreffen in der tierexperimentellen Einrichtung) und Status 2 (Eintreffen in der Hyperthermie der Strahlenklinik) ein milder Abfall der pCO<sub>2</sub> zu beobachten ist, die sich zu Beginn der HRF-Exposition (Status 3) wieder dem Ausgangswert angleicht. Gruppenübergreifend fällt nach der HRF-Exposition (Status 4) die pCO<sub>2</sub> leicht ab. Dieser Abfall ist bei den gering und moderat belasteten Tieren (Gruppen 1 und 2) geringgradig stärker ausgeprägt als bei der hoch belasteten Gruppe 3. Nach der Abkühlungsphase (Status 5) bleibt die pCO<sub>2</sub> bei den Gruppen 1 und 3 nahezu konstant, während bei Gruppe 2 ein geringfügiger Anstieg sichtbar wird. Die Streuung der pCO<sub>2</sub>-Werte ist insbesondere bei der moderat belasteten Gruppe (2) zum Zeitpunkt vor der Exposition (Status 3) und nach der Abkühlung (Status 5) stark ausgeprägt.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Das Schwein als Versuchstier**

Die im Versuch verwendete Rasse (Deutsche Landrasse oder Hybridschwein) besitzt eine relativ spärlich behaarte und pigmentierte Haut. Die Tiere wogen  $70\text{kg} \pm 10\%$  (63kg bis 77kg) und hatten somit das Gewicht eines mittelgroßen und –schweren Menschen. Damit sollte in der HRF-Ganzkörperspule eine mit dem menschlichen Körper vergleichbare Resonanzfrequenz und Leistungsexposition erreicht werden. Da sich die von uns untersuchten Schweine in Narkose befanden, können die thermoregulatorischen Verhaltensmuster, die bei einer Erhöhung der Temperatur bei Schweinen auftreten (Aufsuchen einer kühleren Umgebung, Befeuchten der Haut mit Speichel oder Urin, Vergrößerung der Hautoberfläche, die mit dem kühlen Boden in Kontakt ist) nicht gezeigt werden. Unwillkürliche Änderungen der Hautdurchblutung und Regulation des respiratorischen Wärmeverlustes über die AF können jedoch weiterhin gezeigt werden [35].

### **5.2 Versuchsgruppen**

Die Kontrollgruppe dient in erster Linie dazu, die physiologischen Parameter im Verlauf des Versuches ohne Belastung zu erheben und daran die Veränderungen dieser Parameter bei den HRF-belasteten Tieren zu messen. Dabei sind insbesondere Stressreaktionen während des Transportes von der tierexperimentellen Einrichtung zum Versuchsraum und beim Legen der Katheter für die Temperatursonden von Belang. Des Weiteren könnte es in der HRF-Spule zu einem Stau der vom Schwein produzierten metabolischen Wärme kommen, die bei den eigentlichen Versuchen zu berücksichtigen ist.

### **5.3 Atemfrequenz**

Die Tiere unter HRF-Belastung zeigen in unserer Studie bei einer Erhöhung der Körpertemperatur eine je nach Hitzebelastung mehr oder weniger stark ausgeprägte Erhöhung der AF, die sich von den physiologischen 18 Atemzügen pro Minute [40, 43] bis hin zu 160 Atemzügen pro Minute (bei den Schweinen 23 und 24) deutlich steigert.

Ab ca. 20 Atemzügen pro Minute konnten wir bei allen Schweinen eine Stabilisierung der MT2 beobachten. Stieg im weiteren Verlauf die AF über 20 Atemzüge pro Minute an, erfolgte sogar ein Abfall der MT2 (Schweine Nr. 10, 16, 17, 18, 19, 22, 24 und 25). Daher betrachten wir eine AF von über 20 Atemzügen pro Minute beim Schwein als Hecheln, das als thermoregulatorischer Mechanismus zu sehen ist. Das Hecheln wurde beobachtet, sobald Schwellenwerte von MT2  $\sim 43^\circ\text{C}$  bzw. von RT  $\sim 39^\circ\text{C}$  überschritten wurden.

Diese Tatsache spricht im Gegensatz zu den Aussagen von Mount (1979) und Shrivastava (2009) durchaus dafür, dass bei dieser Tierart das Hecheln eine thermoregulatorische Relevanz hat, um die Körpertemperatur (Rektaltemperatur) weitestgehend konstant zu halten. Laut Mount (1979) und Shrivastava (2009) können Schweine thermoregulatorisch nicht effizient schwitzen (obwohl sie Haarfollikel-assoziierte Schweißdrüsen besitzen) und haben

auch nicht die Fähigkeit zum effektiven Hecheln zur Wärmeregulation [11, 29]. Cossins und Bowler (1987) hingegen diskutieren bei Säugetieren eine negative Korrelation zwischen der Fähigkeit zu schwitzen und der zu hecheln [67]. Bei der von Shrivastava et al. 2009 durchgeführte Studie bei 400,2 Hz erfolgte jedoch eine automatische Beatmung in einer Frequenz von 12-13 Zyklen pro Minute [11]. Daher konnte schon vom Versuchsaufbau her keine Erhöhung der AF erfasst werden. Zudem zählen Black et al. (1999) Änderungen der Hautdurchblutung und Regulation des respiratorischen Wärmeverlustes über die AF beim Schwein ebenfalls zu den thermoregulatorischen Mechanismen [35].

Eine Erhöhung der AF kann auch durch Bewegung, Aufregung, erhöhte Außentemperaturen, hohe Luftfeuchtigkeit und innere Erkrankungen wie Blutarmut, Herzinsuffizienz, fiebrige Prozesse und Erkrankungen oder Verlegung der Atemwege sowie durch Schmerzen hervorgerufen werden [40, 43].

Durch die begrenzte Steigerungsfähigkeit der AF sowohl mechanisch als auch durch eine gegebenenfalls auftretende Hyperventilation mit Gefahr der Hypokapnie ist das Hecheln eine limitierte thermoregulatorische Maßnahme. Ab 110 Atemzügen pro Minute scheint das Hecheln ineffektiv zu sein, bei den Tieren 16, 17 und 24 beginnt ab dieser Frequenz ein Anstieg der intramuskulären Temperatur (MT2).

Laut Reinhold (2008) haben Schweine aufgrund ihrer stark segmentierten Lungen eine höhere pulmonale Resistenz und geringere Dehnbarkeitseigenschaften als Menschen. Schon in Ruhe müssen sie eine größere Atemarbeit leisten (also ein größeres Atemminutenvolumen erbringen) um eine vergleichbare Ventilation der Gasaustauschoberfläche zu gewährleisten [68]. Hinzu kommt die zusätzliche Wärmeproduktion durch eine maximale Mobilisierung der Atemmuskulatur.

#### **5.4 Herzfrequenz**

Nach Bickhardt (2001) liegt der Referenzbereich für die HF bei Schweinen zwischen 80 und 100 Schlägen/min [46]. Es werden jedoch auch Frequenzbereiche zwischen 60 und 80 ( $\pm 20\%$ ) Schlägen/min als physiologisch beschrieben, wobei unter Laufbelastung eine Erhöhung bis auf 250 Schläge pro Minute beobachtet werden kann [40]. Die Tiere unter HRF-Belastung haben in unserer Studie eine ausgeprägte Erhöhung der HF bis zu 118 Schlägen pro Minute (Schwein Nr. 10) und teilweise über 160 Schlägen pro Minute (Schwein Nr. 16) gezeigt, die zeitlich leicht verzögert zum Hecheln aufgetreten ist.

Hier könnte eine Erklärung in Zusammenhang mit dem Hecheln bestehen, da Dampney in Versuchen an Hunden gezeigt hat, dass die einsetzende Erhöhung der AF mit einer Veränderung kardiovaskulärer Parameter einhergeht [44]. Das Hecheln wurde in seinen Versuchen zunächst von einem Abfall des arteriellen Blutdruckes (der ähnliche Veränderungen des Blutdruckes über vasodilatatorische Mechanismen im gesamten Kreislaufsystem reflektiert), und anschließend von einem Anstieg der HF begleitet. Die zum Blutdruckabfall führende Vasodilatation folgte demselben Oszillationsrhythmus wie das Hecheln. Die Erhöhung der HF erfolgte aufgrund einer über Barorezeptoren vermittelten Reflexantwort auf den gesenkten Blutdruck [44]. Leider kann zwar durch die fehlende Blutdruckmessung in unseren Versuchen keine Bestätigung dieser Beobachtung erbracht werden, aber es wurde ebenfalls eine Erhöhung der HF in Zusammenhang mit einer Erhöhung der AF (bei den Schweinen Nr. 9, 10, 11, 16, 17, 18, 22, 23 und 25) beobachtet.

Bei den Tieren Nr. 10, 12, 17, 22 und 25 wurde in unserer Studie initial ein Herzfrequenzabfall beobachtet, der sich weder durch die HRF-Belastung noch durch die Narkose erklären lässt. Wir sehen hier einen Zusammenhang in der Differenz zwischen

Muskel- und Körperkerntemperatur. Die Muskeltemperatur ist vor Beginn des Herzfrequenzabfalls niedriger als die Körperkerntemperatur. Sobald die Temperaturkurven sich kreuzen, und die Körperkerntemperatur niedriger ist als die Muskeltemperatur, beginnt der HF-Abfall. Der kausale Zusammenhang dieser Beobachtungen bleibt jedoch zu untersuchen.

Ein Abfall der HF durch Anstiege der Serumkaliumkonzentrationen ist ebenso denkbar, da die oben genannten Tiere aus den moderat bis hoch belasteten Gruppen stammen und entsprechend steilere Anstiege der Kaliumspiegel gezeigt haben. Auch herzinsuffiziente Patienten tolerieren schlecht schnelle Kaliumanstiege und entwickeln pathologische Veränderungen, die sich im EKG und in der Pulsfrequenz widerspiegeln können [56].

Bei den Tieren Nr.10, 11, 16, 18, 20, 23 und 25 steigt die HF im Laufe des Versuches mit Einsetzen des Atemfrequenzanstieges wieder an. Bei den Tieren Nr. 9, 18, 20 und 26 scheint der Anstieg der HF zudem mit dem Erreichen einer MT2 von rund 43°C zusammenzuhängen.

Bei Schwein Nr. 22 ist der Anstieg der AF nur dezent ausgeprägt (von etwa 10 auf rund 25 Atemzüge pro Minute). Hier beobachten wir einen HF-Anstieg, sobald die RT~39°C und die MT2~45°C erreichen.

Die HF der Kontrolltiere Nr.13 und 15 mit rund 55 Schlägen pro Minute bleibt über die gesamte Versuchsdauer konstant. Beim Kontrolltier Nr. 14 kommt es jedoch im Laufe des Versuches zu einem unerklärlichen Abfall der HF von 55 auf 46 Schlägen pro Minute.

Die in unseren Versuchen beobachtete Erhöhung der HF bei den HRF-exponierten Tieren lässt sich nicht durch ein Absinken des Kaliumwertes erklären, da wir gruppenübergreifend eine Erhöhung der Kaliumwerte nachweisen konnten.



## 5.5 Blutuntersuchungen

### 5.5.1 Kalium

Von einer Hyperkaliämie spricht man bei Kaliumwerten oberhalb von 5 mmol/l [56]. Die Erhöhung der Kaliumkonzentration über die Hyperkaliämiegrenze ist in unseren Versuchen bei den Kontrolltieren und der gering belasteten Gruppe nicht zu beobachten, bei der moderat belasteten Gruppe nur angedeutet und zeigt sich deutlich bei der hoch belasteten Gruppe (**Abb. 4.9**).

Eine Hyperkaliämie kommt in vivo bei Verbrennungen vor [50]. Gewebeschäden wurden auch bei den von uns durchgeführten Versuchen in vorangegangenen Arbeiten nachgewiesen [3, 4]. Die erhöhten Kaliumkonzentrationen können dabei aus zugrunde gegangenen Muskelzellen stammen, da Kalium ein fast vollständig intrazellulär vorkommendes Kation ist, dessen Gehalt in den Zellen je nach Gewebe unterschiedlich ist [50, 56, 69]. Ein thermisch bedingter Leistungsabfall der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, die insbesondere in Geweben mit intensiver chemischer oder physikalischer Arbeit bis zu 50% der in Form von ATP produzierten Energie verbraucht, kann dabei für die in unseren Versuchen nachgewiesene Hyperkaliämie mit verantwortlich sein [70]. Die von Anderson und Hahn (1985) durchgeführten Versuche über die Wirkungen von Hyperthermie auf die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in Ovarzellen des chinesischen Hamsters beschreiben Veränderungen der enzymatischen Leistung in einem Temperaturbereich zwischen 41 und 50°Celsius. Dabei wurden drei Komponenten der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase untersucht: ATP-Hydrolyse, K<sup>+</sup>-Aufnahme und Bindung des spezifischen Inhibitors Ouabain. Ergebnisse dieser Studie waren einerseits ein steigender Verlust der Bindungskapazität von Ouabain mit steigender Temperatur bzw. längerer Wirkdauer ein und derselben Temperatur; andererseits ein gleichartiger Verlust der K<sup>+</sup>-Aufnahme nach einer Exposition der Eierstockfibroblasten bei 45°C. Die ATP-Hydrolyse zeigte eine weitaus bessere Hitzetoleranz [71]. In-vitro und in-vivo kann schließlich ebenfalls eine Hämolyse zu erhöhten Kaliumkonzentrationen führen [50]. Diese kann bei unseren Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden, da wir keine hämatologischen Untersuchungen im Sinne eines Blutbildes durchgeführt haben.

Veränderungen des Kaliumspiegels haben Auswirkungen auf das Membranpotenzial von Skelett- und Herzmuskelzellen, die sich im Elektrokardiogramm (EKG) und in der HF niederschlagen können. So bewirkt eine Hypokaliämie (Kaliumkonzentration unter 3,5 mmol/l) eine Tachykardie und eine Herabsetzung der neuromuskulären Erregbarkeit, die im Extremfall zum systolischen Herzstillstand führen kann. Eine Hyperkaliämie hingegen führt zunächst zu einer Bradykardie, und bei Werten ab 8 mmol/l zu einer herabgesetzten kardialen Erregbarkeit, die bei Kaliumkonzentrationen oberhalb von 9 mmol/l die Gefahr von Kammerflimmern und eines diastolischen Herzstillstandes nach sich zieht [50].

Der in unseren Versuchen beobachtete Anstieg des Kaliums könnte eine Erklärung für das in der ersten Phase der Exposition aufgetretene Absinken der HF bei den Tieren Nr. 10, 12, 17, 22 und 25 sein, da insbesondere in der hoch belasteten Gruppe Serumkaliumkonzentrationen über 5,5 mmol/l gemessen wurden. Jedoch werden auch Extrasystolien, maligne Tachykardien bis hin zum Vorhofflimmern als Folge von erhöhten Serumkaliumkonzentrationen beschrieben [56]. Dies macht die Korrelation zwischen Kaliumwerten und HF in unseren Versuchen umso schwieriger.

### 5.5.2 pH-Wert

Der pH liegt beim Schwein in einem Referenzbereich von 7,38 bis 7,43 [59]. Dies entspricht einer  $H^+$ -Aktivität von rund 40 nmol/l [47]. Ein Abfall des pH unter 7,35 wird als Azidose, ein Anstieg über 7,45 als Alkalose bezeichnet [72].

Bei den Schweinen in unseren Versuchen ist gruppenübergreifend ein Anstieg des arteriellen Serum-pH-Wertes zu beobachten, der bei den hoch belasteten Tieren deutlicher ausgeprägt ist als bei den gering belasteten. Hier erreicht der über den gesamten Versuch gemittelte pH einen Wert von 7,47 (**Tabelle 9-5**).

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Änderungen im Kaliumspiegel des Blutes und seines pH-Wertes. Bei einer Azidose strömen die vermehrt vorhandenen Protonen über den  $K^+/H^+$ -Austauscher in die Zellen und werden durch aus den Zellen ins Blut übertretende Kalium-Ionen kompensiert. Ebenso werden bei einem Anstieg des pH-Wertes (Alkalose) die im Serum vorhandenen Kalium-Ionen in die Zellen befördert, und Protonen aus den Zellen ins Blut abgegeben [56]. Ein Anstieg des pH-Wertes um 0,1 hat dabei einen Abfall der Serum-Kaliumkonzentration um 0,6 mmol/l zur Folge [50].

Da in unseren Versuchen bei einem Anstieg des pH-Wertes kein Abfall, sondern ein Anstieg des Kaliumwertes im Serum beobachtet wurde, gibt es als Erklärungsansätze verschiedene Möglichkeiten:

Eine vorliegende metabolische Azidose könnte durch eine respiratorische Alkalose maskiert worden sein, da durch die in unseren Versuchen beobachtete Tachypnoe den pH-Wert stärker beeinflusst haben könnte als die anfallenden sauren Stoffwechselprodukte. Ein Hinweis dafür findet sich in der Tatsache, dass die AF in der moderat belasteten Gruppe steigt, eine Alkalose auftritt und der Kaliumwert 5 mmol/l nicht übersteigt. Im Gegensatz dazu ist in der hoch belasteten Gruppe ein Maximum der AF erkennbar, d.h. eine Auslastung dieses Mechanismus ist nahe liegend. Hier steigen die Kaliumwerte nach Exposition über 5 mmol/l an, ohne dass eine Alkalose nachweisbar ist. Eine respiratorische Alkalose könnte hier bei Erreichen der maximalen AF durch die in größerer Menge anfallenden sauren Metaboliten ausgeglichen worden sein. Außerdem zeigen die Tiere Nr. 9, 10, 11, 12, 16, 17, 18 und 22 einen deutlichen Abfall der  $pCO_2$ . Diese Tendenz zur Hypokapnie spricht ebenfalls für eine respiratorische Alkalose. Die Regulierung der erhöhten Kaliumkonzentration könnte zusätzlich durch eine Übersättigung des  $K^+/H^+$ -Austauschers beeinträchtigt worden sein.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die in unseren Versuchen durch die Temperaturerhöhung unter HRF-Belastung hervorgerufenen Anstiege der AF tendenziell Folgen auf das innere Milieu im Sinne einer respiratorischen Alkalose nach sich ziehen, die schon bei moderater Belastung bedenkliche Werte erreicht.

### 5.5.3 $pCO_2$

Die Referenzwerte für  $PCO_2$  beim Schwein liegen zwischen 27,7 und 42,2 mmHg [61-63].

Der in unseren Versuchen beobachtete Anstieg des pH-Wertes ist vermutlich durch die Hyperventilation bedingt, da, wie in der Literatur beschrieben, gruppenübergreifend auch ein Abfall von  $PCO_2$  unter HRF-Belastung durch ein forciertes Abatmen im Plasma zu verzeichnen ist [47]. Dieser Abfall ist bei den Schweinen Nr. 9, 10, 11, 12, 16, 17, 18 und 22 besonders deutlich ausgeprägt. Ein durch die oben beschriebene Umwandlung von  $CO_2$  zu  $HCO_3^-$  bedingter deutlicher Abfall von  $HCO_3^-$  konnte bei den Tieren Nr. 12, 16 und 23

beobachtet werden. Die Verläufe der  $\text{HCO}_3^-$ -Werte wurden für diese Arbeit jedoch nicht statistisch ausgewertet.

Die in unseren Versuchen beobachteten Anstiege des pH-Wertes und Abfälle der  $\text{pCO}_2$ -Werte unter HRF-Exposition könnten durch eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Gewebe durch eine höhere Bindungsaffinität der Atmungsproteine zum Sauerstoff nach sich ziehen (Bohr-Effekt) [73, 74].

Bei unseren Versuchen liegen die Werte bei allen Gruppen (inklusive der Kontrollgruppe) deutlich höher, wofür wir keine Ursache nachweisen konnten.

## 5.6 Thermoregulation

Die im Vergleich zu anderen Tierarten größere Kreislaufstabilität der Schweine in Narkose [75] macht eine Einschätzung der möglichen Einflüsse der eingesetzten Substanzen für die Bewertung von thermoregulatorischen Parametern wie Temperatur, AF und HF unabdingbar. Die in der tierexperimentellen Einrichtung der Charité genutzten Standard-Operations-Protokolle werden prinzipiell für als schmerzhaft einzuschätzende Versuche eingesetzt (s. Anhang: **SOP**), dennoch müssen die pharmakologischen Wirkungen und Nebenwirkungen der genutzten Stoffe in die Auswertung der bei uns untersuchten Parameter mit einfließen.

Eine Atemlähmung (durch Überdosierung von Ketamin), eine Hyperpnoe (durch Überdosierung von Azaperon) und eine Atemdepression (durch Propofol oder Fentanyl) können in unseren Versuchen aufgrund der stabilen AF der Kontrolltiere ausgeschlossen werden [75].

Ketamin hat eine positiv chronotrope Wirkung am Herzen. Bei Überdosierung können Herzrhythymien auftreten [75]. Aufgrund der Halbwertszeit von 10-15 Minuten [75] ist eine Beeinflussung der HF während der HRF-Belastung, die mehrere Stunden nach der Prämedikation stattgefunden haben, nahezu ausgeschlossen.

Azaperon hat eine sedative Wirkdauer von 1-3 Stunden. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch wie in unseren Versuchen sind keine Änderungen der Körpertemperatur, der AF oder der HF zu erwarten [75].

Propofol kann nach einer Bolusapplikation durch die Vasodilatation und negativ inotrope Wirkung am Herzen einen Blutdruckabfall verursachen, wobei es reflektorisch zu einem leichten Herzfrequenzanstieg kommt [75].

Fentanyl kann über eine Vasodilatation der Gefäße zu einer Blutdrucksenkung führen. Eine am Herzen bewirkte ausgeprägte Bradykardie kann die herabgesetzte Perfusion noch verstärken [75]. Eine als Bradykardie zu bezeichnende HF vor der Belastung von 60 oder weniger Schlägen pro Minute war bei den HRF-exponierten Schweinen Nr. 9, 11, 12, 21, 23, 24 und 26 zu beobachten.

Bei dem Kontrolltier Nr. 14 ist ein kontinuierlicher Abfall der HF auf bis zu 50 Schlägen pro Minute zu beobachten. Auch die HRF-belasteten Schweine Nr. 18, 22, 25 zeigen bis zum Leistungsbeginn einen Abfall der HF. Da bei den anderen beiden Kontrolltieren die HF über den Versuch nahezu konstant bleibt, ist eine negativ chronotrope Beeinflussung der HF durch die Narkose fraglich.

Der bei den HRF-belasteten Schweinen initial bei Expositionsbeginn beobachtete Abfall der HF scheint leistungsassoziiert und wird somit nicht mit der Narkose in Verbindung gebracht.

Fentanyl wurde in unseren Versuchen zur schmerzstillenden Komponente der TIVA eingesetzt. Der dämpfende Einfluss von Opioiden auf die Thermoregulation unterliegt tierartigen Unterschieden: Hypothermie kommt besonders beim Hund, Hyperthermie bei Rind, Ziege, Katze und Pferd vor [75]. Die Vasodilatation der Gefäße führt zu einer Blutdrucksenkung. Eine am Herzen bewirkte ausgeprägte Bradykardie kann die herabgesetzte Perfusion noch verstärken [75].

Shrivastava et al. (2009) untersuchten die Temperaturverläufe nach Abschalten der HRF bei sechs belasteten Schweinen. Hier wird deutlich, dass die Thermoregulation bei HRF-belasteten Tieren einen signifikanten Unterschied zu der bei Nichtbelastung aufweist. Vier der sechs Schweine unter HRF-Belastung zeigten nach Expositionsende einen Abfall der Hauttemperatur, während die Temperaturen in 10 und 15 mm Tiefe und im Rektum nach einer Plateauphase von etwa einer Stunde wieder ansteigen. In 5 mm Tiefe fällt die Temperatur nach Exposition zunächst steil ab, um dann etwa 1,5 Stunden dezent anzusteigen.

Zwei der vier Schweine zeigten nach der Exposition einen Abfall der Temperaturen an allen Messorten [11]. Die von Shrivastava et al. 2009 durchgeführte Studie bei 400,2 Hz beschreibt bei den anästhesierten Schweinen ohne Heizleistung einen linearen Abfall der Rektaltemperatur, der durch die Narkose verursacht wird. Dieser Hypothermie wird unter Hochfrequenzbestrahlung entgegengewirkt [11]. In diesen Versuchen wurden die Versuchstiere zunächst mit 5-10 mg/kg Telazol (Tiletamine Hydrochlorid + Zolzepam Hydrochlorid) sediert und immobilisiert. Bei einigen Tieren wurde die Sedation mit 5-10 mg/kg Pentothal (Thiopental Natrium) vertieft. Die Verlängerung der Narkose erfolgte anschließend nach Intubation bzw. Tracheotomie per Inhalation von 1,5-2,5% Isofluran in einem 50%igen Luft/Sauerstoff-Gemisch. Die Beatmung erfolgte hier automatisch in einer Frequenz von 12-13 Zyklen pro Minute [11]. Trotz des unterschiedlichen Studiendesigns (Inhalationsnarkose/TIVA) konnten in unseren Versuchen Abfälle der Rektaltemperatur in der Vorbereitungszeit erfasst werden, die insbesondere bei längeren Untersuchungen einen nicht unerheblichen Wärmeverlust darstellen können. Ob dem bei Expositionsbeginn hypothermen Schwein Nr. 9 die zugeführte HRF-Energie zunächst durch Konduktion und Strahlung zum Körperkern hin zur Stabilisierung der RT genutzt hat, bevor eine thermoregulatorische Reaktion im Sinne einer Abkühlung einsetzte, bleibt daher ungeklärt.

## 5.7 Ausblick - Risikoabschätzung der HRF-Belastung im 3T-MRT

Bei einer Hochfrequenz von 123 MHz sind deutliche Schäden sowohl histologisch in den Dissertationen von M. Piaskowski [4] und F. Kobelt [3] gezeigt worden. Auch sind in dieser Arbeit deutliche physiologische Veränderungen nachgewiesen worden:

Serumkaliumanstiege bis 5,5 mmol, mit ausgeprägter Streuung in der Gruppe 3 mit der höchsten thermischen Exposition, was zum einen auf starke Muskelzellschädigung, aber auch auf eine ausgeschöpfte Kompensation des Organismus in Form einer respiratorischen und metabolischen Alkalose hinweisen kann. Die erhobenen Temperaturen überstiegen zudem in unseren Versuchen teils die rechtlich festgelegten Grenzwerte. Zur Thermoregulation wird zum ersten Mal das Hecheln bei Muskeltemperaturen (MT2) über 43°C, bzw. bei rektalen Temperaturen über 39°C beobachtet.

Bei zukünftigen Untersuchungen sind hierbei auf die rektalen Temperaturen und den Anstieg der AF zu achten, um das Risiko der Schäden gering zu halten. Und weitere Untersuchungen mit einer höheren Anzahl an Versuchstieren zur Vervollständigung der Beobachtungen beim Schwein sind notwendig, um das Risiko an Schäden besser abschätzen zu können, wobei folgende Parameter relevant sind:

Zentralvenöser Blutdruck, Creatinkinase und AST/CK-Quotienten zur Bestimmung des Ausmaßes an Muskeluntergang, Blutbildanalysen zum Ausschluss von Thrombozytenzerfall als Ursache der Hyperkaliämie, Bestimmung der Kreatininclearance zum Ausschluss eines Nierenversagens aufgrund des anfallenden Proteinzerfalls, kontinuierliche Bestimmung von BGA unter HRF-Exposition um den dynamischen Zusammenhang mit veränderten Atmungs- und Herzkreislaufparametern zu erfassen, Erhebung der Hauttemperatur zur Bestimmung der Konduktion.

Eine abschließende Risikoabschätzung ist nicht möglich. Es ist bekannt, dass knapp 100 MRT Untersuchungen pro 1000 Einwohner in Deutschland in den Jahren 2008/2009 durchgeführt wurden [76]. Jedoch fehlen hier die Angaben zu den MRT Geräten, zu den Untersuchungen, zur Untersuchungsdauer und zu den aufgetretenen thermischen Schäden, so dass die Gesamtexposition unbekannt ist.

Die regelmäßige Erhebung der Serumkaliumwerte der untersuchten Patienten könnte beim Monitoring während und nach MRT-Untersuchungen als Indikator für unsichtbare Gewebeschäden (Zerfall von Muskelzellen) und zur Verringerung des Risikos von Kalium-assoziierten Herzrhythmusstörungen dienen.

## 6 Zusammenfassung

Die Reaktionen auf die Hochfrequenzbelastung im Bereich von 123 MHz bei einer Ganzkörperexposition sind bisher hauptsächlich durch theoretische Simulationen ermittelt worden. Zur Erfassung der Temperatur, Kreislauf- und Blutparameter wurden 19 Schweine einer Hochfrequenz von 123 MHz in drei verschiedenen Intensitäten ausgesetzt: Gruppe 1 (geringe Belastung) = 2,5 bis 3,1 W/kg für ca. 30 Minuten; Gruppe 2 (moderate Belastung) = 4,2 bis 5,2 W/kg für ca. 30 Minuten; Gruppe 3 (hohe Belastung) = 3,7 bis 4,8 für ca. 60 Minuten. Die Exposition erfolgte hierbei im Pulsbetrieb, wobei rechteckig geformte HRF-Pulse mit einer Dauer von 1 ms, gefolgt von einer definierten Pausenzeit, appliziert wurden. Die Temperatur, Kreislauf- und Blutparameter wurden während des gesamten Versuches erfasst.

Die rektale Temperatur der Schweine steigt kontinuierlich bis auf 44°C an. Jedoch zeigen die Temperaturkurven im Hotspot (MT2), die AF und die HF in den verschiedenen Belastungsgruppen unterschiedliche Verläufe:

Die intramuskuläre Temperatur (MT2) bleibt stabil bei 20 Atemzügen/Minute. Wenn die AF über 20/Minute steigt, kommt es zu einem Abfall der MT2. Dieser Mechanismus tritt auf, wenn MT2 über 43° bzw. die rektale Temperatur über 39°C steigt. Daraus ergibt sich, dass Schweine hecheln, und dass sie sich über das Hecheln thermoregulieren.

Mit zunehmender Exposition steigt das Serumkalium; gleichzeitig zeigt der pH-Wert in der höchsten Expositionsgruppe (Gruppe 3) die geringste Streuung. Dies spricht einerseits für einen ausgeprägten Zellschaden mit zunehmender Belastung, da der Muskelzerfall Kalium freisetzt. Andererseits zeigt es, dass der Kompensationsmechanismus erhöhter Kaliumwerte (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> Antiport) an seine Grenzen stößt.

Die Reaktionen der Schweine (Hecheln, Brady- und Tachykardie, intramuskuläre Temperaturen) wurden mit diesem besonderen Versuchsaufbau (TIVA) zum ersten Mal beschrieben.

Aus unseren Versuchen lassen sich thermoregulatorische Reaktionen zusammenfassen, bei denen die „leitende Temperatur“ die oberflächliche Muskeltemperatur (MT2) ist:

Solange die RT sich unterhalb von MT2 befindet, wird Wärme vom Körperkern per Konduktion entlang des Temperaturgradienten an die Peripherie abgegeben.

Wenn sich RT und MT2 angleichen (kein Temperaturgradient), setzen weitere thermoregulatorische Mechanismen ein: Weitstellung arterieller Gefäße, gesteigerter Blutfluss in der Peripherie (Konvektion) und in den Gasaustauschoberflächen (Evaporation) bei gleich bleibender Perfusion im Körperkern. Dabei erfolgt der bei uns beobachtete Anstieg der AF und eine Plateauphase, bzw. Absinken von MT2. Wenn so ein Temperaturgradient zwischen Körperkern und –peripherie aufgebaut werden kann, kann die Wärme erneut über Konvektion und Radiation an die Körperschale und die Umgebung abgegeben werden. Ist die exogene thermische Belastung jedoch zu hoch, steigt die MT2 erneut an und setzt so die Grenzen der Wärmeregulationsfähigkeit des Organismus.

Die physiologischen Reaktionen auf die Hochfrequenzbelastung im Bereich von 123 MHz sind jedoch noch nicht vollständig erfasst und benötigen weiterführende Untersuchungen, da die Gefahren thermischer Gewebeschäden in den Hotspots von weit reichenden vegetativen Reaktionen begleitet werden können.

## 7 Summary

### **The physiological effects of different high radio frequency exposures at 123 MHz on swine in order to evaluate MRI risks**

The physiological reactions of a body exposed to a high radio frequency (HRF) in a range of 123 MHz have been simulated mostly in theoretical models. In this experimental setting (total intravenous anaesthesia) following physiological parameters were examined for the first time: heart beats per minute, breathing rate, rectal and intramuscular temperatures, and blood parameters (serum potassium, pCO<sub>2</sub>, and pH).

19 swines were divided in three groups, each group exposed to 123 MHz but with different intensities: Group 1 (low exposure) = 2,5 to 3,1 W/kg over about 30 minutes; group 2 (moderate exposure) = 4,2 to 5,2 W/kg over about 30 minutes; group 3 (high exposure) = 3,7 to 4,8 W/kg over about 60 minutes. The exposure was effected in a pulsed mode with rectangularly formed HRF-pulses over 1 ms, followed by a defined interval time.

While the rectal temperatures (RT) rose continuously to above 44°C, the intramuscular temperature curves in the hotspot (MT2), the respiration- and heartrate showed variable characteristics in the different groups.

In the second observation the intramuscular temperature (MT2) reaches a plateau when the respiratory rate is around 20 gasps per minute. If MT2 exceeds 43°C or the rectal temperature exceeds 39°C, breathing rate rises above 20 gasps per minute, and MT2 decreases. This excessive breathing rate shows that swine do pant, and that they use panting for thermoregulation.

The third observation showed a raise in the serum potassium with increasing exposure intensity. At the same time the blood pH of the group with the highest exposure intensity (group 3) showed the least variance.

This investigation leads to the conclusions, that thermoregulation exist in swine. It is controlled by the intramuscular temperature within the hotspot (MT2). Respiration will be increased when MT2 rises above 43°C as a thermoregulatory response, leading to a never before observed decrease of MT2. Also thermoregulatory collapse was observed as MT2 continuously rose with greater exposure.

The destruction of muscle cells on the one hand and the physiological reactions to the heat stress on the other hand showed most in the changes of serum potassium, the narrow width strays apart and veers from the normal.

Physiological reactions to the HRF exposure in a range of 123 MHz are far from being entirely understood and demand further studies, since thermal damage in the hotspots are accompanied by far-reaching vegetative reactions.



## 8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
AF:	Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute)
AST:	Aspartataminotransferase
ATP:	Adenosin Triphosphat
BGA:	Blutgasanalyse
CEM:	Cumulative Equivalent Minutes
CK:	Creatinkinase
ECRI:	Emergency Care Research Institute
EKG:	Elektrokardiogramm
HE:	Hämatoxylin Eosin
HRF:	Hochfrequenz (high radio frequency)
HF:	Herzfrequenz (Herzschläge pro Minute)
i.m.:	intramuskulär
i.v.:	intravenös
KGW:	Körpergewicht
kHz:	Kilohertz
MHz:	Megahertz
mmol:	Millimol
MRT:	Magnetresonanztomographie
MT2:	Hotspot-Temperatur an der intramuskulären FOTEMP-Sonde Nr. 2 (°C)

O <sub>2</sub> :	Sauerstoff
PAS:	Periodic Acid Schiff Reagenz
pH:	Säuregrad als Maß für die Aktivität von Protonen in einer wässrigen Lösung
RT:	Rektaltemperatur (°C)
SAR:	Spezifische Absorptionsrate (W/kg)
SAR_wb:	über den gesamten Körper gemittelte SAR (W/kg)
SOP:	Standard Operationsprotokoll
T_expo:	Dauer der Hochfrequenzexposition (min)
T_max:	maximale Temperatur
TIVA:	Totale intravenöse Allgemeinanästhesie
W:	Watt

## 9 Anhang

### **Standard Operating Procedure Anästhesieverfahren Nr. 2 Schwein (Stand 2009):Prämedikation für Narkoseeinleitung alle Verfahrensweisen und Analgosedierung für Schwein bei Spontanatmung mit und ohne Tubus**

Abteilung: Tier-OP, Forschungseinrichtung für Experimentelle Medizin, Charité  
CVK/CBF/FEM, Universitätsmedizin Berlin

#### **Prämedikation i.m.:**

Jedes Tier bekommt 0,5 – 0,8 ml 1% iges Atropin i.m.

Dosierung für Ketamin, Xylazin, Azaperon siehe Tabelle:

Körpergewicht (kg)	Ursotamin® (ml) <sup>35</sup>	Rompun® (ml) <sup>36</sup>	Stresnil® (ml) <sup>37</sup>
62	15	8,5	4,5
65	15,6	8,8	4,5
67	16	9	4,5
70	16,6	9,3	4,5

---

35 Ursotamin®: Ketamin, 100 mg/ml, Serumwerk, Bernberg, Germany  
36 Rompun 2%®: Xylazin 20 mg/ml, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany  
37 Stresnil® : Azaperon 40 mg/ml, JANSSEN Animal Health (division of  
JANSSEN- CILAG GmbH), Neuss, Germany

### **Standard Operating Procedure /Anästhesieverfahren Nr.3 : TIVA für große operative Eingriffe beim Schwein (Stand 2008)**

Abteilung: Tier-OP, Forschungseinrichtung für Experimentelle Medizin, Charité, CVK/CBF/FEM, Universitätsmedizin Berlin

#### **Prämedikation (Sedation):**

siehe Prämedikationstabelle in „Standard Operating Procedure Anästhesieverfahren Nr. 2 Schwein“ (Stand 2009)

Die Sedation erfolgt, um die Venenverweilkanülen zu legen, und unter Sauerstoffzufuhr (10-15 l/min) via Maske zur Präoxygenierung.

#### **Vertiefung der Prämedikation für Intubationstoleranz:**

Propofol<sup>38</sup> 2-7 mg/kg i.v. zur Intubation

#### **Narkose:**

Totale intravenöse Allgemeinanästhesie (TIVA) mit Propofol (sedative Komponente) und Fentanyl<sup>39</sup> (analgetische Komponente).

Propofol: 25-35 mg/kg/h ist als Näherungswert zu verstehen, Bedarf kann noch höher sein, Schweine haben einen höheren MAC-Wert für Propofol als Menschen. Cave: Propofol verkeimt innerhalb weniger Stunden nach Ampullen-/Flaschenanbruch! Reste immer verwerfen, da Sepsisgefahr besteht!

Fentanyl: Fentanylbolus mit 1-3mg/kg nach Intubation und Aufrechterhalt 1-4 µg/kg/h (1 Ampulle Fentanyl® 0,5 mg auf 50 ml Propofol in Perfusorspritze aufziehen und mit Perfusor laufen lassen → Endkonzentration in der Perfusorspritze ist 0,01 mg/ml = 10 µg/ml)

---

38 Propofol® 1% (10 mg/ml) oder 2% (20 mg/ml): Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany

39 Fentanyl 0,5 mg® (0,5 mg/10 ml = 0,05 mg/ml = 50 µg/ml): Janssen-Cilag, Neuss, Germany

**Tabelle 9-1:** Gruppeneinteilung nach HRF-Exposition und Expositionsdauer

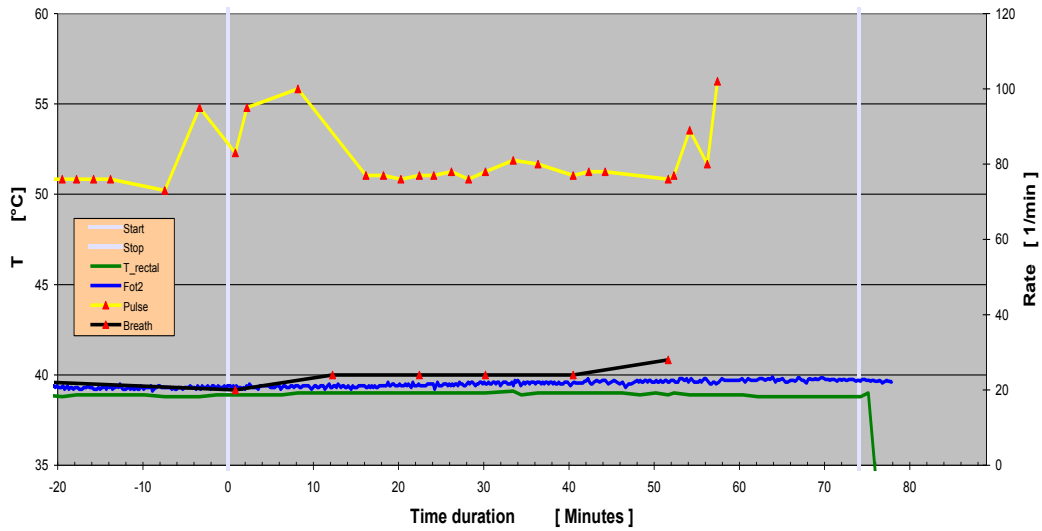
	<b>SAR_wb</b> (W/kg)	<b>t_expo</b> (min)	<b>SAR_wb x</b> <b>t_expo</b> (Wmin/kg)	<b>Masse</b> (kg)	<b>Tier Nr.</b>
<b>Gruppe K:</b> <b>Kontrollgruppe</b>	0	30	0	73	13
	0	60	0	67	14
	0	60	0	68,8	15
<b>Gruppe 1:</b> <b>Geringe Belastung</b>	3,1	65	194	61	17
	2,5	60	154	70,2	18
	2,6	60	156	67,5	19
	2,6	60	155	65,5	20
	2,6	36,4	94,8	78	26
<b>Gruppe 2:</b>  <b>Moderate</b> <b>Belastung</b>	4,8	34,2	163,2	77	11
	4,9	31,2	156	73,7	12
	4,8	30,5	144	70,5	21
	5,2	30	156	62,5	22
	4,2	30	127	73	25
<b>Gruppe 3:</b> <b>Hohe Belastung</b>	4,6	60	285	70	8
	4,7	60,4	281	71,8	9
	4,5	65	282	71	10
	4,8	60	287	75,5	16
	3,7	60,1	228	78	23
	4	60	248	68	24

### Verläufe von RT und MT2, AF und HF nach Gruppen:

Die nachfolgend aufgeführten Tiere hatten nicht repräsentative Graphiken oder waren aufgrund von Messfehlern nicht abschließend auswertbar.

#### Gruppe K: Kontrolltiere

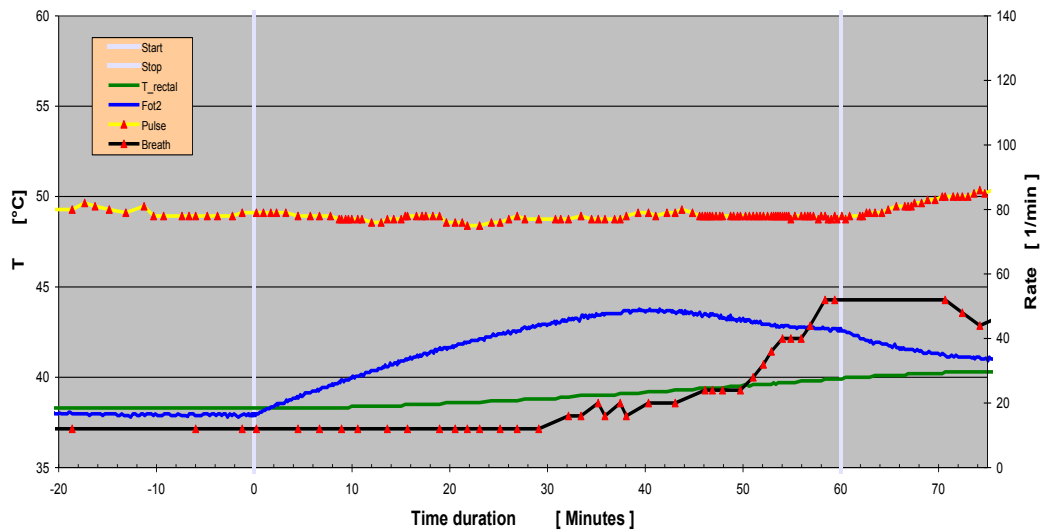
S13



**Abb. 9.1:** Schwein Nr. 13: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

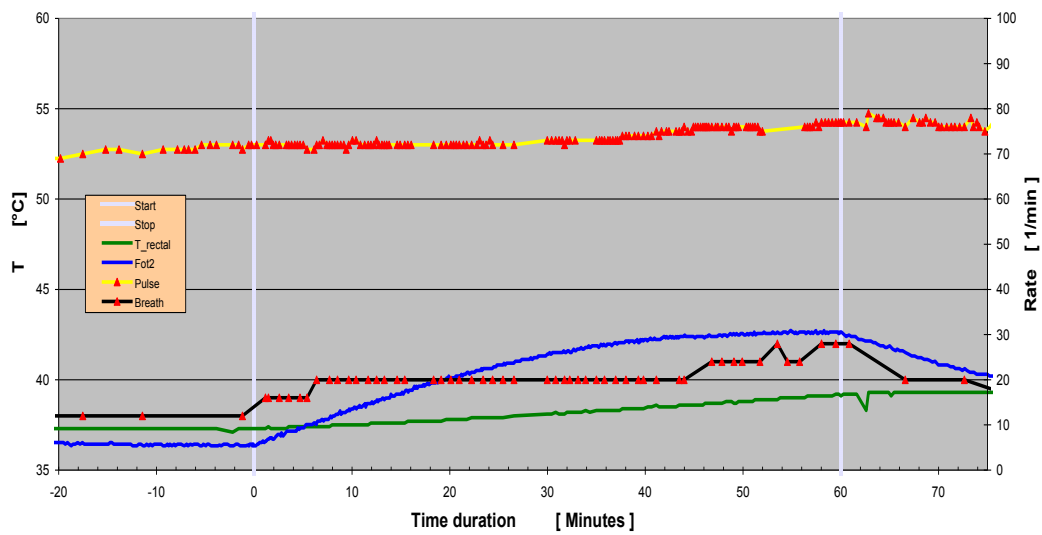
**Gruppe 1: Geringe Belastung (2,5 – 3,1 W/kg, 60 Minuten)**

S19



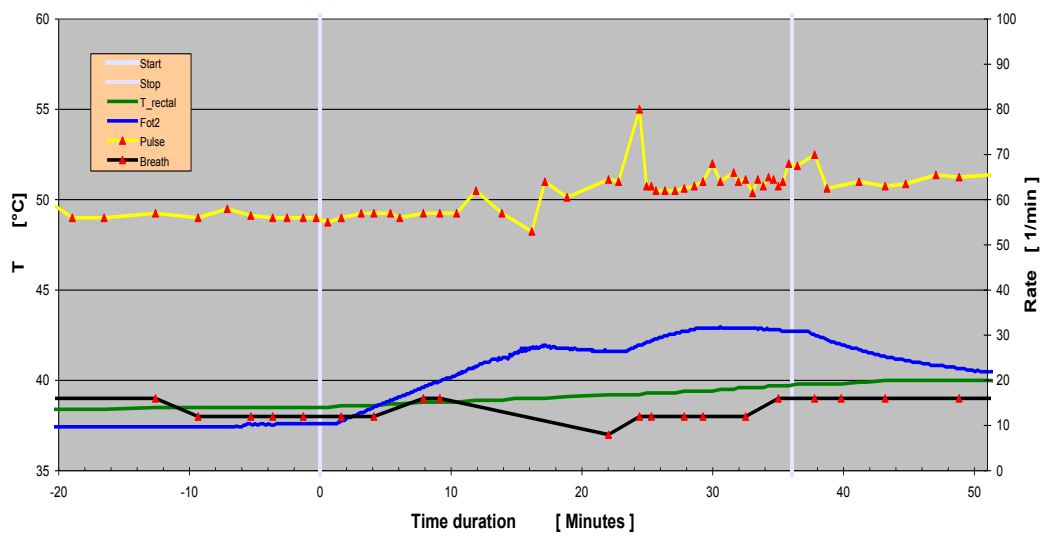
**Abb. 9.2:** Schwein Nr. 19: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

S20



**Abb. 9.3:** Schwein Nr. 20: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

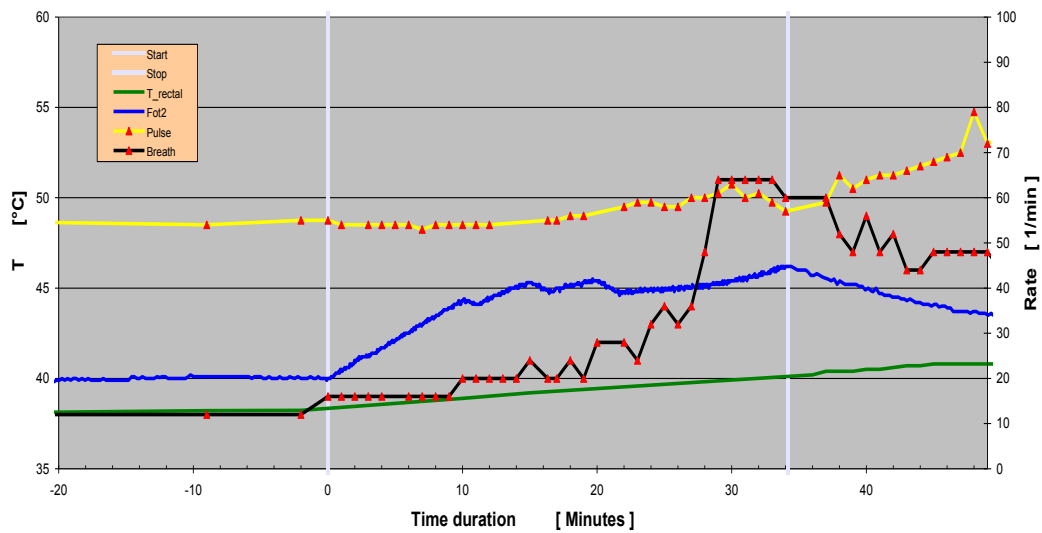
S26



**Abb. 9.4:** Schwein Nr. 26: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

**Gruppe 2: moderate Belastung (3,7 – 4,8 W/kg, 30 Minuten)**

S11



**Abb. 9.5:** Schwein Nr. 11: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)



S12

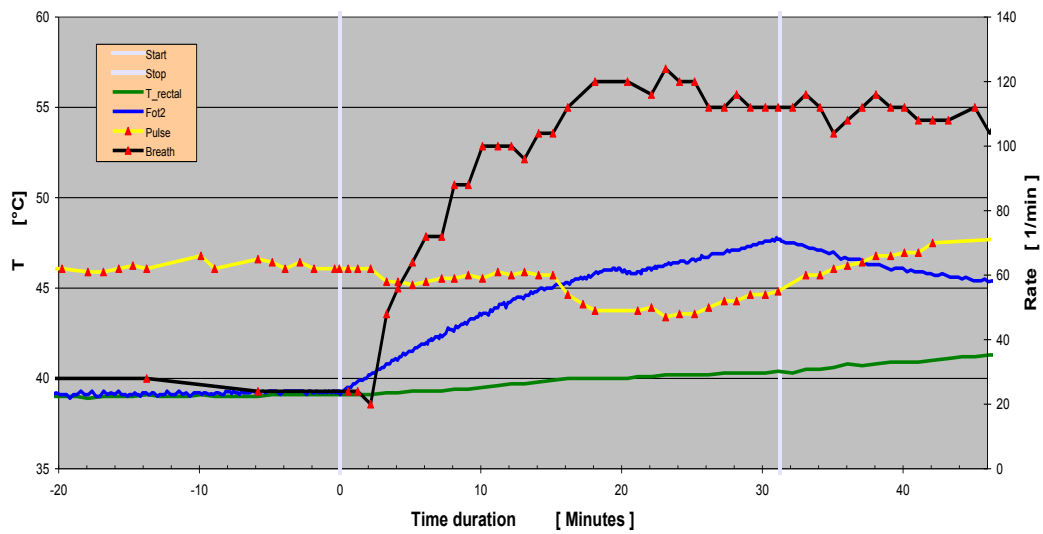


Abb. 9.6: Schwein Nr. 12: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

S21

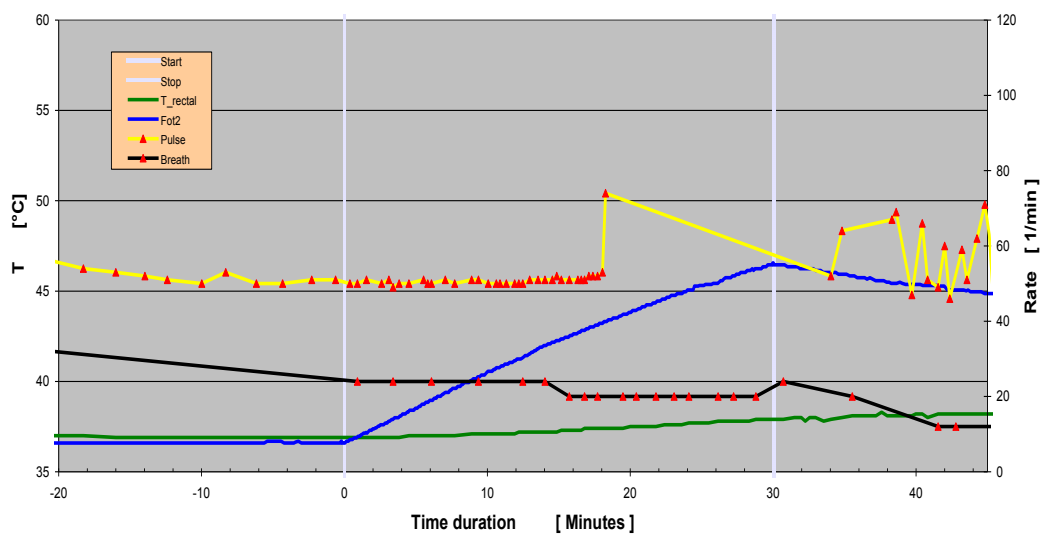


Abb. 9.7: Schwein Nr. 21: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

### Gruppe 3: Hohe Belastung (3,7 – 4,8 W/kg, 60 Minuten)

S8

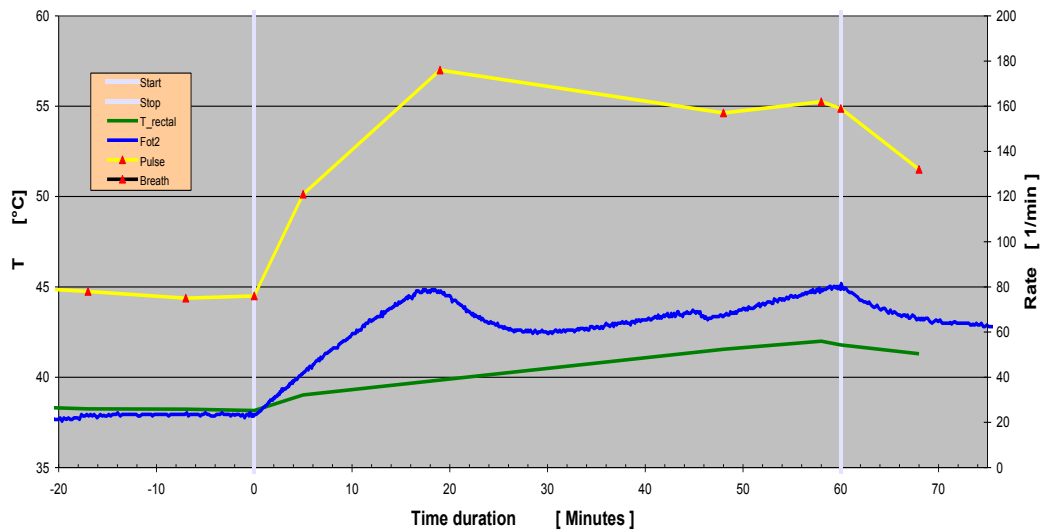


Abb. 9.8: Schwein Nr. 8: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau) und HF (gelb)

S9

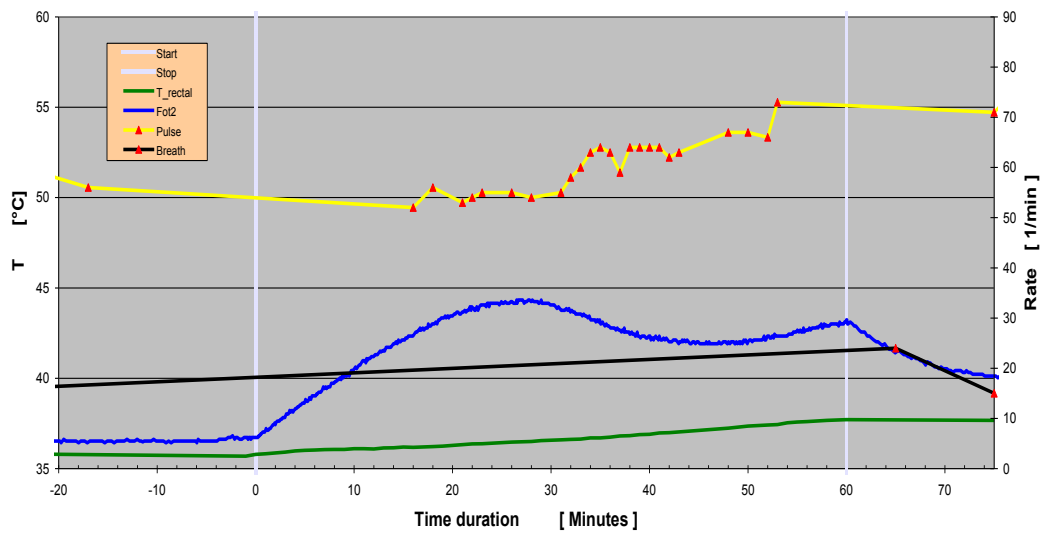


Abb. 9.9: Schwein Nr. 9: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

S10

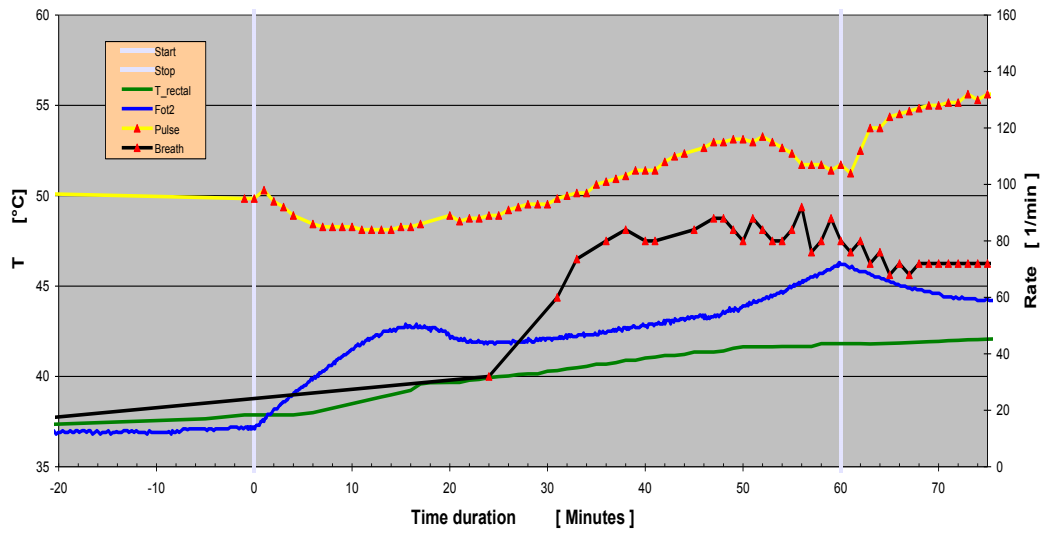


Abb. 9.10: Schwein Nr. 10: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

S23

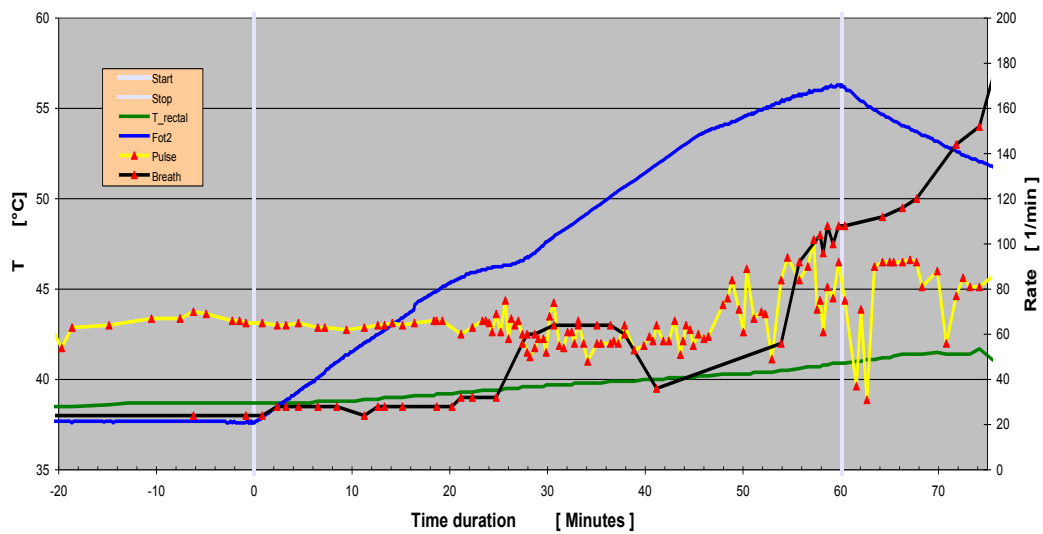


Abb. 9.11: Schwein Nr. 23: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)

**Tabelle 9-2:** Serumkalium-Mittelwerte und Standardabweichungen nach Gruppen und Status

Gruppe	Status	Mittelwert	Standardabweichung	N
K venös	1	3,97	0,12	3
	2	3,90	0,20	3
	3	4,00	0,20	3
	4	4,07	0,12	3
	5	4,17	0,06	3
1 arteriell	1	4,05	0,26	4
	2	4,17	0,25	3
	3	4,30	0,29	4
	4	4,78	0,39	4
	5	4,68	0,17	4
2 arteriell	1	3,85	0,21	4
	2	4,05	0,13	4
	3	4,28	0,17	4
	4	4,85	0,37	4
	5	4,75	0,35	4
3 arteriell	1	4,03	0,21	3
	2	4,20	0,20	3
	3	4,20	0,10	3
	4	5,70	1,13	2
	5	6,10	1,27	2

**Tabelle 9-3:** Nach Gruppen gemittelte Serumkaliumkonzentration und Standardabweichung im gesamten Versuch

Gruppe	Mittelwert (mmol/L)	Standardabweichung (mmol/L)	N
K (venös)	4,02	0,16	15
1 (arteriell)	4,39	0,36	23
2 (arteriell)	4,46	0,52	25
3 (arteriell)	4,53	0,84	29

**Tabelle 9-4:** pH-Mittelwerte und Standardabweichungen nach Gruppen und Status

Gruppe	Status	Mittelwert	Standardabweichung	N
K (venös)	1	7,35	0,043	3
	2	7,38	0,040	3
	3	7,37	0,035	3
	4	7,40	0,049	3
	5	7,40	0,035	3
1 (arteriell)	1	7,32	0,038	4
	2	7,37	0,016	3
	3	7,33	0,023	4
	4	7,39	0,030	4
	5	7,42	0,048	4
2 (arteriell)	1	7,36	0,032	4
	2	7,40	0,022	4
	3	7,39	0,050	4
	4	7,45	0,034	4
	5	7,41	0,095	4
3 (arteriell)	1	7,35	0,012	3
	2	7,35	0,036	3
	3	7,38	0,022	3
	4	7,40	0,006	2
	5	7,39	0,004	2

**Tabelle 9-5:** Nach Gruppen gemittelter pH-Wert und Standardabweichung im gesamten Versuch

Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
K (venös)	7,384	0,040	15
1 (arteriell)	7,367	0,048	19
2 (arteriell)	7,403	0,058	20
3 (arteriell)	7,470	0,028	13

**Tabelle 9-6:** pCO<sub>2</sub>-Mittelwerte und Standardabweichungen nach Gruppen und Status

Gruppe	Status	Mittelwert	Standardabweichung	N
K (venös)	1	59,73	12,10	3
	2	58,43	3,78	3
	3	60,90	5,30	3
	4	58,53	9,29	3
	5	56,40	7,79	3
1 (arteriell)	1	65,66	4,32	5
	2	57,05	6,37	4
	3	65,68	8,31	5
	4	57,84	3,84	5
	5	56,25	8,38	4
2 (arteriell)	1	61,62	12,53	5
	2	54,74	4,79	5
	3	50,08	17,049	5
	4	49,98	2,06	5
	5	54,16	10,20	5
3 (arteriell)	1	56,10	6,88	6
	2	59,30	8,63	6
	3	59,12	7,97	6
	4	50,12	14,16	6
	5	50,02	7,89	5

## 10 Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abb. 1.1:</b> Schwein Nr. 21: Darstellung der Rückenmuskulatur; links „verköcht“ und histologisch deutlich auffällig, und rechts „roh“ kaum histologische Veränderungen .....	1
<b>Abb. 3.1:</b> Schwein Nr. 23 in der HRF-Spule .....	14
<b>Abb. 3.2:</b> Schwein Nr. 23 mit Markierungen für die Platzierung der Sonden A-G und 1-11 .	15
<b>Abb. 3.3:</b> Schwein Nr. 25 mit den platzierten blauen FOTEMP-Sonden an den Messorten 1-6 und A-C. Die in dieser Arbeit ausgewertete lokale Muskeltemperatur (MT2) wurde an Sonde 2 gemessen (roter Pfeil).....	16
<b>Abb. 3.4:</b> Schwein Nr. 25 mit den platzierten blauen Sonden an den Messorten 7-11, D, E und G .....	17
<b>Abb. 4.1:</b> Schwein Nr. 14: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	22
<b>Abb. 4.2:</b> Schwein Nr. 15: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	22
<b>Abb. 4.3:</b> Schwein Nr. 17: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	23
<b>Abb. 4.4:</b> Schwein Nr. 18: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	23
<b>Abb. 4.5:</b> Schwein Nr. 22: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	24
<b>Abb. 4.6:</b> Schwein Nr. 25: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	24
<b>Abb. 4.7:</b> Schwein Nr. 16: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	25
<b>Abb. 4.8:</b> Schwein Nr. 24: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	25
<b>Abb. 4.9:</b> Serumkalium nach Status; 1 = Vorbereitung im OP, 2 = Ankunft in der Hyperthermie, 3 = vor der HRF-Exposition, 4 = nach der HRF-Exposition, 5 = 20 Minuten nach Ende der HRF-Exposition.....	26

<b>Abb. 4.10:</b> Serumkaliumkonzentrationen ( $cK^+$ in mmol/L) nach Gruppen über den gesamten Versuch gemittelt .....	27
<b>Abb. 4.11:</b> pH-Wert-Verlauf nach Status; 1 = Vorbereitung im OP, 2 = Ankunft in der Hyperthermie, 3 = vor der HRF-Exposition, 4 = nach der HRF-Exposition, 5 = 20 Minuten nach Ende der HRF-Exposition.....	29
<b>Abb. 4.12:</b> pH-Werte nach Gruppen über den gesamten Versuch gemittelt .....	29
<b>Abb. 4.13:</b> $pCO_2$ -Wert-Verlauf nach Gruppen und Status; 1 = Vorbereitung im OP, 2 = Ankunft in der Hyperthermie, 3 = vor der HRF-Exposition, 4 = nach der HRF-Exposition, 5 = 20 Minuten nach Ende der HRF-Exposition .....	31
<b>Abb. 9.1:</b> Schwein Nr. 13: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	48
<b>Abb. 9.2:</b> Schwein Nr. 19: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	49
<b>Abb. 9.3:</b> Schwein Nr. 20: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	49
<b>Abb. 9.4:</b> Schwein Nr. 26: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	50
<b>Abb. 9.5:</b> Schwein Nr. 11: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	50
<b>Abb. 9.6:</b> Schwein Nr. 12: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	51
<b>Abb. 9.7:</b> Schwein Nr. 21: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	51
<b>Abb. 9.8:</b> Schwein Nr. 8: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau) und HF (gelb).....	52
<b>Abb. 9.9:</b> Schwein Nr. 9: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb)	52
<b>Abb. 9.10:</b> Schwein Nr. 10: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	53
<b>Abb. 9.11:</b> Schwein Nr. 23: Verlauf von RT (grün), MT2 (blau), AF (schwarz) und HF (gelb) .....	53



## 11 Tabellenverzeichnis

	Seite
<b>Tabelle 3-1:</b> Gruppeneinteilung nach SAR-Werten und Expositionszeit.....	12
<b>Tabelle 9-1:</b> Gruppeneinteilung nach HRF-Exposition und Expositionsdauer .....	47
<b>Tabelle 9-2:</b> Serumkalium-Mittelwerte und Standardabweichungen nach Gruppen und Status .....	54
<b>Tabelle 9-3:</b> Nach Gruppen gemittelte Serumkaliumkonzentration und Standardabweichung im gesamten Versuch .....	54
<b>Tabelle 9-4:</b> pH-Mittelwerte und Standardabweichungen nach Gruppen und Status .....	55
<b>Tabelle 9-5:</b> Nach Gruppen gemittelter pH-Wert und Standardabweichung im gesamten Versuch.....	55
<b>Tabelle 9-6:</b> pCO <sub>2</sub> -Mittelwerte und Standardabweichungen nach Gruppen und Status .....	56

## 12 Literaturverzeichnis

1. Gellermann, J., et al., *Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 47(4): p. 1145-56.
2. Sreenivasa, G., et al., *Clinical use of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan to predict effectiveness and toxicity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 55(2): p. 407-19.
3. Kobelt, F., *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*, in *Department of Veterinary Medicine*. 2012, Freie Universität Berlin: Berlin. p. 104.
4. Piaskowski, M.J., *Schwellenwertbestimmung von Gewebeschädigungen durch Hochfrequenzfelder im MRT im Schweinmodell*, in *Tierexperimentelle Einrichtung der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Institut für Tierpathologie des Fachbereichs Tiermedizin*. 2012, Freie Universität Berlin: Berlin. p. 119.
5. Weishaupt, D., V.D. Köchli, and B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 2009, Berlin, Heidelberg: Springer.
6. Hardy, P.T., 2nd and K.M. Weil, *A review of thermal MR injuries*. Radiol Technol, 2010. 81(6): p. 606-9.
7. *Top 10 technology hazards. High-priority risks and what to do about them*. Health Devices, 2009. 38(11): p. 364-73.
8. Thaker, V. and F.G. Shellock. *Monitoring Body Temperature During MRI*. 2011; Available from: [http://www.mrisafety.com/safety\\_article.asp?subject=253](http://www.mrisafety.com/safety_article.asp?subject=253).
9. Holden, A.V., *The sensitivity of the heart to static magnetic fields*. Prog Biophys Mol Biol, 2005. 87(2-3): p. 289-320.
10. Guyton AC, H.J., *Textbook of medical physiology*. 12 ed. 1996, Philadelphia: Saunders Company. 1120.
11. Shrivastava, D., et al., *Radio frequency heating at 9.4T (400.2 MHz): in vivo thermoregulatory temperature response in swine*. Magn Reson Med, 2009. 62(4): p. 888-95.
12. Dewhirst, M.W., et al., *Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia*. Int J Hyperthermia, 2003. 19(3): p. 267-94.
13. Song, C.W., L.M. Chelstrom, and D.J. Haumschild, *Changes in human skin blood flow by hyperthermia*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. 18(4): p. 903-7.
14. Song, C.W., et al., *Effect of hyperthermia on vascular function in normal and neoplastic tissues*. Ann N Y Acad Sci, 1980. 335: p. 35-47.
15. Roizin-Towle, L. and J.P. Pirro, *The response of human and rodent cells to hyperthermia*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. 20(4): p. 751-6.
16. Dewey, W.C., *Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic*. Int J Hyperthermia, 1994. 10(4): p. 457-83.
17. *Richtlinie 2004/40/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004*. 2004; Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:184:0001:0009:DE:PDF>.

18. Shellock, F.G. and J.V. Crues, *Corneal temperature changes induced by high-field-strength MR imaging with a head coil*. Radiology, 1988. 167(3): p. 809-11.
19. Shellock, F.G. and J.V. Crues, *Temperature changes caused by MR imaging of the brain with a head coil*. AJNR Am J Neuroradiol, 1988. 9(2): p. 287-91.
20. Shellock, F.G., C.J. Gordon, and D.J. Schaefer, *Thermoregulatory responses to clinical magnetic resonance imaging of the head at 1.5 tesla. Lack of evidence for direct effects on the hypothalamus*. Acta Radiol Suppl, 1986. 369: p. 512-3.
21. Barber, B.J., et al., *Thermal effects of MR imaging: worst-case studies on sheep*. AJR Am J Roentgenol, 1990. 155(5): p. 1105-10.
22. Shrivastava, D., et al., *Radiofrequency heating at 9.4T: in vivo temperature measurement results in swine*. Magn Reson Med, 2008. 59(1): p. 73-8.
23. *Guidance for Industry: Guidance for the Submission Of Premarket Notifications for Magnetic Resonance Diagnostic Devices*. 1998; Available from: [http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073817.htm#14\\_2](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073817.htm#14_2).
24. International Commission on Non-Ionizing Radiation, P., *Medical magnetic resonance (MR) procedures: protection of patients*. Health Phys, 2004. 87(2): p. 197-216.
25. Shellock, F.G. *MRI safety, bioeffects, and patient management*. 2013; Available from: <http://www.mrisafety.com/>.
26. *Institute for Magnetic Resonance Safety, Education, and Research*. Available from: <http://www.imrser.org/>.
27. Lipowski, C. *Healthcare Safety Info-eLink™ MRI safety 2014*; Available from: <http://www.mtpinnacle.com/pdfs/MRI-safety.pdf>.
28. Goldstein, L.S., et al., *Summary, conclusions and recommendations: adverse temperature levels in the human body*. Int J Hyperthermia, 2003. 19(3): p. 373-84.
29. Mount, L.E., *Adaptation to thermal environment: Man and his productive animals*. Contemporary biology. 1979, London: Arnold. XIII, 333 S.
30. Duck, F.A., *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book*. 1990, London: Academic Press. 346.
31. Holmes, K.R., *Biotransport - Heat and Mass Transfer in Living Systems*. 1998, Turkey: Annals of the New York Academy of Sciences.
32. Zutphen, L.F.M. and H. Hackbarth, *Grundlagen der Versuchstierkunde: ein Beitrag zum tierschutzgerechten Umgang mit Versuchstieren und zur Qualität tierexperimenteller Ergebnisse ; mit 38 Tabellen*. 1. Aufl. ed. 1995, Stuttgart u.a.: Fischer. XIV, 341 S.
33. Moritz, A.R. and F.C. Henriques, *Studies of Thermal Injury: II. The Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns*. Am J Pathol, 1947. 23(5): p. 695-720.
34. Stoll, A.M. and L.C. Greene, *Relationship between pain and tissue damage due to thermal radiation*. J Appl Physiol, 1959. 14(3): p. 373-82.
35. Kyriazakis, I., *A quantitative biology of the pig*. 1999, Wallingford u.a.: CABI Publ. X, 398 S.
36. Wendt, D., L.J. van Loon, and W.D. Lichtenbelt, *Thermoregulation during exercise in the heat: strategies for maintaining health and performance*. Sports Med, 2007. 37(8): p. 669-82.
37. Brooks GA, F.T., White TP, *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications*. 1996, Mountain View (CA): Mayfield Publishing Company.
38. Gleeson, M., *Temperature regulation during exercise*. Int J Sports Med, 1998. 19 Suppl 2: p. S96-9.

39. Adair, E.R. and D.R. Black, *Thermoregulatory responses to RF energy absorption*. Bioelectromagnetics, 2003. Suppl 6: p. S17-38.
40. Bickhardt, K., Ganter, M., Waberski, D., Waldmann, K.-H., Wendt, M. *Klinische Propädeutik beim Schwein*. 2008; Available from: <http://veggieworld.vu.ohost.de/Dokumente%20-%20UNI/2%20-%20EXAMEN/Prop%C3%A4deutik/kl.%20Klauentiere/Klinische%20Prop%C3%A4%20Schwein.pdf>.
41. Nadel, E.R., *Temperature regulation and hyperthermia during exercise*. Clin Chest Med, 1984. 5(1): p. 13-20.
42. Chevront, S.N. and E.M. Haymes, *Thermoregulation and marathon running: biological and environmental influences*. Sports Med, 2001. 31(10): p. 743-62.
43. Iben, B., *Atemwegserkrankungen beim Schwein (Teil 1)*. Großtierpraxis, 2004. 5: p. 34-41.
44. Dampney, R.A., *Cardiovascular alterations associated with bursts of panting in the exercising dog*. J Physiol, 1974. 238(1): p. 17-36.
45. König, H.E. and H. Bragulla, *Anatomie der Haussäugetiere: Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis ; mit 53 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. ed. 2009, Stuttgart u.a.: Schattauer. XVIII, 765 S.
46. Waldmann, K.-H., H. Plonait, and K. Bickhardt, *Lehrbuch der Schweinekrankheiten: mit 63 Tabellen*. 3., durchges. Aufl. ed. 2001, Berlin: Parey. XXII, 604 S.
47. Silbernagl, S., A. Despopoulos, and W.-R. Gay, *Taschenatlas der Physiologie*. Orig.-Ausg., 4. überarb. Aufl. ed. 1991, Stuttgart u.a.: Thieme u.a. X, 371 S.
48. Striebel, H.W., *Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis ; mit 229 Tabellen*. 2008, Stuttgart ; New York: Schattauer. XVII, 796 S.
49. Hilgemann, D.W. and R. Ball, *Regulation of cardiac Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> exchange and KATP potassium channels by PIP2*. Science, 1996. 273(5277): p. 956-9.
50. Hallbach, J., *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg: [mit Hämatologie und Hämostaseologie] ; 175 Tabellen*. 2., überarb. Aufl. ed. 2006, Stuttgart u.a.: Thieme. XIX, 495 S.
51. Klabunde, R.E., *Cardiovascular physiology concepts*. 2nd ed. 2012, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer. xi, 243 p.
52. Neundorff, R., H. Seidel, and V. Bergmann, *Schweinekrankheiten: Ätiologie - Pathogenese - Klinik - Therapie - Bekämpfung*. 3., überarb. Aufl. ed. 1987, Jena: Fischer. 734 S.
53. Reiner, G., *Labordiagnostische Referenzbereiche für das Schwein (Skript für Studenten)*. 2005, Gießen: Universität Gießen.
54. Nerbas, E., *Aktualisierung von Blutparametern beim Schwein*, in *Klinik für kleine Klauentiere und forensische Medizin und Ambulatorische Klinik*. 2008, Tierärztliche Hochschule Hannover: Hannover. p. 268.
55. Seutter, U., *Einfluß von Rasse, Haltung, Fütterung, Management, Alter und Reproduktionsstadium auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter beim Schwein*. 1995, München. p. V, 241 S. graph. Darst.
56. Arastéh, K., *Innere Medizin*. 3., überarb. Aufl. ed. Duale Reihe. 2013, Stuttgart: Thieme. 1516 S.
57. Sørensen, S.P.L., *Enzymstudien. II: Mitteilung. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen*. Biochemische Zeitschrift 1909. 21: p. 131-304.
58. Schmidt, R.F., *Physiologie des Menschen: mit 100 Tabellen*. 26., vollst. überarb. Aufl. ed. Springer-Lehrbuch. 1995, Berlin u.a.: Springer. XXII, 888 S.

59. Hartmann, H., *Flüssigkeitstherapie bei Tieren*. 1 ed. 1995, Jena - Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
60. DiBartola, S.P., *Fluid therapy in small animal practice*. 1992, Philadelphia: Saunders. XV, 720 S.
61. Lendl, C., *Zur nichtinvasiven perioperativen Patientenüberwachung anhand von Pulsfrequenz und arterieller Sauerstoffsättigung mit der Pulsoximetrie: klinische und experimentelle Studien*. 1991, München: München. p. VI, 166 S. Ill., graph. Darst.
62. Hebestedt, M., *Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon und Etomidate*. 1983, München. p. 77 S.
63. Bachmeier, J., *Klinische Erfahrungen mit der Azaperon-Entomidat-Narkose beim Läuferschwein in der experimentellen Chirurgie und unter Praxisverhältnissen*. 1984, München. p. 97 S. graph. Darst.
64. Nadobny, J., et al., *Experimental investigation and histopathological identification of acute thermal damage in skeletal porcine muscle in relation to whole-body SAR, maximum temperature, and CEM43 °C due to RF irradiation in an MR body coil of birdcage type at 123 MHz*. International Journal of Hyperthermia. 0(0): p. 1-12.
65. Guedel, A.E., *Inhalation anesthesia: a fundamental guide*. 1937, New York: Macmillan.
66. König, H.E., *Anatomie der Haussäugetiere: Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis ; Ausgabe in einem Band ; 53 Tabellen*. 3., überarb. und erw. Aufl. ed. 2005, Stuttgart u.a.: Schattauer. XVIII, 765 S.
67. Cossins, A.R. and K. Bowler, *Temperature biology of animals*. 1. publ. ed. 1987, London u.a.: Chapman and Hall. IX, 339 S.
68. Reinhold, P., *Atmungsphysiologie im Spezies-Vergleich*. Pneumologie, 2008. 62(04): p. A11.
69. Löffler, G. and P.E. Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie: 233 Tabellen*. 6., korrigierte Aufl. ed. Springer-Lehrbuch. 1998, Berlin u.a.: Springer. XVIII, 1155 S.
70. Altman, P.L., D.S. Dittmer, and Federation of American Societies for Experimental Biology Committee on Biological Handbooks, *Metabolism*. Biological handbooks. 1968, Bethesda, Md.: Federation of American Soc. for Experimental Biology. XIX, 737 S.
71. Anderson, R.L. and G.M. Hahn, *Differential effects of hyperthermia on the Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase of Chinese hamster ovary cells*. Radiat Res, 1985. 102(3): p. 314-23.
72. Krück, F., *Pathophysiologie, Pathobiochemie: physiologische und pathophysiologische Grundlagen innerer Erkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems*. 2., überarb. Aufl. ed. 1994, München u.a.: Urban & Schwarzenberg. 870 S.
73. Schmidt-Nielsen, K., *Physiologie der Tiere*. Spektrum-Lehrbuch. 1999, Heidelberg u.a.: Spektrum Akad. Verl. X, 529 S.
74. Paul, R., *Physiologie der Tiere: Systeme und Stoffwechsel ; 15 Tabellen*. 2001, Stuttgart u.a.: Thieme. X, 214 S.
75. Löscher, W., *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren: 99 Tabellen*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. 2006, Stuttgart: Parey. XXIII, 648 S.
76. Hommel, T. MRT: "Die Deutschen sind gut durchleuchtet". AerzteZeitung, 2011.

### **13 Publikationsverzeichnis**

Nadobny, J., Klopfleisch, R., Brinker, G., Stoltenburg-Didinger, G., *Experimental investigation and histopathological identification of acute thermal damage in skeletal porcine muscle in relation with whole-body SAR, maximum temperature, and CEM43°C due to RF irradiation in an MR body coil of birdvage type at 123 MHz*. Int J Hyperthermia 2015 Jun; 31(4): 409-20

## 14 Danksagung

Ich danke den Herren PD. Dr. C. Große-Siestrup, Dr. J. Nadobny, Dipl. Ing. G. Brinker und Jan Nadobny sowie Frau Prof. Dr. G. Stoltenburg und Frau Dr. C.-H. Cho für ihre Unterstützung während der Versuche und bei der Erstellung dieser Arbeit. Chie-Hee, ohne Dich wäre diese Arbeit nie beendet worden, danke für das Zuckerbrot und die Peitsche!

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Peter Schlattmann, Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation für die statistische Beratung.

Frau Anaïs Vignaud danke ich für ihre Hilfe bei der endgültigen Formatierung und Harmonisierung dieser Arbeit, und dafür, immer eine Sicherheitskopie parat gehabt zu haben, wenn ich sie am meisten gebraucht habe.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld, ihre Zuversicht und ihre Unterstützung. Insbesondere Joseph danke ich für die Ermutigung, unbefriedigende Verhältnisse zu ändern, und für die Beratung und Unterstützung auf diesem Weg.

Nicht zuletzt danke ich all denen, die nicht mehr daran geglaubt haben, dass ich diese Arbeit nach all den Jahren doch noch beende:

„Cum tempore invenietur ratio rei expediendae”

## **15 Selbständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 15.08.2015

Sarah Ribéreau