

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Radiologische Diagnostik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen

**Einflüsse der Magnetresonanz auf das
Migrationsverhalten humaner embryonaler und fetaler
Lungenfibroblasten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Nina Schwenzer

aus

Tübingen

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Duda

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dipl. Phys. T. Nägele

Meinen Eltern gewidmet

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1	GRUNDLAGEN.....	3
1.1.1	<i>Grundlagen elektromagnetischer Felder.....</i>	<i>3</i>
1.1.1.1	Elementarteilchen.....	3
1.1.1.2	Das elektrische Feld	4
1.1.1.3	Das magnetische Feld	4
1.1.1.4	Elektromagnetische Strahlung	5
1.1.2	<i>Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT).....</i>	<i>6</i>
1.1.2.1	Quantenmechanische Beschreibung	6
1.1.2.2	Magnetfelder und Präzession	7
1.1.2.3	Radiofrequenz und FID.....	8
1.1.2.4	T ₁ - und T ₂ -Relaxation	8
1.1.2.5	Gradientenfeld.....	9
1.1.2.6	Sequenzen	9
1.1.2.6.1	Spin-Echo-Sequenz (SE).....	9
1.1.2.6.2	Turbo-Spinecho (TSE).....	10
1.1.2.7	Zusammenfassung der MRT-Grundlagen.....	11
1.2	STAND DER FORSCHUNG	11
1.2.1	<i>Epidemiologische Studien.....</i>	<i>12</i>
1.2.2	<i>Studien, die eine positive therapeutische Wirkung postulieren.....</i>	<i>16</i>
1.2.3	<i>Studien an Tieren/Mikroorganismen und Menschen.....</i>	<i>16</i>
1.2.3.1	Studien an Tieren/Mikroorganismen	16
1.2.3.2	Studien an Menschen	18
1.2.4	<i>Zellversuche</i>	<i>19</i>
1.2.4.1	Extrem niederfrequente (ELF-) Felder	20
1.2.4.2	Magnetresonanztomographie	20
1.3	GRENZWERTE UND RICHTLINIEN.....	26
1.3.1	<i>Niederfrequente elektrische und magnetische Felder.....</i>	<i>26</i>
1.3.2	<i>Statische Magnetfelder.....</i>	<i>29</i>

1.3.3	<i>Hochfrequente Felder (HF-Felder)</i>	29
1.3.4	<i>Exposition in der Schwangerschaft</i>	30
1.4	GRUNDLAGEN DER MIGRATION	31
1.5	INTERAKTIONSMODELLE VON ELEKTRISCHEN UND MAGNETISCHEN FELDERN MIT ZELLEN.....	32
1.5.1	<i>Resonanz-Effekte</i>	34
1.5.2	<i>Einflüsse auf die Signalwege der Zelle</i>	34
1.5.3	<i>Freie Radikale</i>	36
1.5.4	<i>Abschließende Bemerkung</i>	36
2	MATERIAL, METHODE UND EIGENE UNTERSUCHUNG	37
2.1	ZELLKULTUR	37
2.1.1	<i>MR-kompatible Inkubationskammer</i>	38
2.1.2	<i>Migrationsprotokoll</i>	43
2.1.2.1	Materialien	43
2.1.2.2	Versuchsablauf.....	44
2.1.2.2.1	Vorbereitung der Zellen	44
2.1.2.2.2	Kammerbefüllung.....	44
2.1.2.2.3	Fixierung	45
2.1.3	<i>Färbung</i>	45
2.1.3.1	Zellfärbung mit Coomassie 0,05 %.....	46
2.1.3.2	Zellkernfärbung mit Giemsa	46
2.1.4	<i>Zählen</i>	46
2.2	BEFELDUNG	48
2.2.1	<i>Gradientenfeld</i>	48
2.2.2	<i>Radiofrequenzfeld</i>	50
2.2.3	<i>Statisches Magnetfeld mit einer Magnetfeldstärke von 1,0 und 1,5 Tesla</i>	51
2.2.4	<i>T₂-gewichtete Turbospinecho-Sequenzen mit 1,0 und 1,5 Tesla</i>	51
2.3	STATISTISCHE ANALYSE.....	52

3	ERGEBNISSE	53
4	DISKUSSION	70
4.1	FORSCHUNGSMODELLE.....	70
4.2	ZELLVERSUCHE	70
4.3	PARAMETER.....	71
4.3.1	<i>Feldkomponenten</i>	72
4.3.2	<i>Umweltbedingungen</i>	73
4.3.3	<i>Expositionsdauer</i>	75
4.4	MIGRATION.....	75
4.4.1	<i>Kontaktinhibierung</i>	76
4.4.2	<i>Zellalter</i>	77
4.5	ERGEBNISSE.....	77
4.6	AUSBLICK	78
5	ZUSAMMENFASSUNG	81
6	LITERATURVERZEICHNIS	83

Abkürzungen, Größen und Einheiten

γ	gyromagnetisches Verhältnis
λ	Wellenlänge
μ	absolute Permeabilität
μ	magnetisches Dipolmoment
μ_0	Induktionskonstante = $1,256 \cdot 10^{-6}$ Vs/Am
μ_{rel}	relative Permeabilität
μl	Mikroliter
μT	Mikrotesla
χ_m	magnetische Suszeptibilität
Φ	magnetischer Fluss, Einheit Weber
ω	Larmor-Frequenz
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
A	Ampère
Abb.	Abbildung
AC	Alternating Current (dt. Wechselstrom)
AFC	Human Amniotic Fluid Cells
Aqua dest.	Aqua destillata (dt. destilliertes Wasser)
ATCC	American Type Culture Collection
B	magnetische Flussdichte, Einheit Tesla
B_0	statisches Magnetfeld
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BimSchV	Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes
BRL	Beecham Research Laboratories
C	Coulomb
C57BL/6J	Mäusestamm (prädisponiert für Augenmissbildungen)
Ca^{2+}	Kalziumion
CD-1(ICR)	Labormäusestamm
c-fos	Protoonkogen
CHO	Chinese Hamster Ovary cells (dt. Ovarialzellen des chinesischen Hamsters)
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
cm	Zentimeter
cm^2	Quadratzenimeter
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CO_2	Kohlenstoffdioxid
CPD	Cumulative Population Doubling
DAPI	4,6-Diamidinophenylindol
dB	Dezibel
DC	Direct Current (dt. Gleichstrom)
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Serum
DNA	Deoxyribonucleic Acid

<i>E</i>	elektrisches Feld, Einheit V/m
<i>e</i>	Elementarladung
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ELF	Extremely Low Frequency (dt. extrem niederfrequent)
EMF	Electromagnetic Field
et al.	et alii (dt. und andere)
<i>f</i>	Frequenz
FBS	Fetal Bovine Serum (dt. fetales Rinderserum)
F_C	Coulomb-Kraft
FDA	Food and Drug Administration
FDCP-mix(A4)	multipotente hämatopoetische Progenitor-Zellen
FID	Free Induction Decay (dt. freier Induktionsabfall)
F_L	Lorentz-Kraft
FSE	Fast-Spin Echo
<i>g</i>	Erdbeschleunigung (9,81 m/s ²)
G	Gauß; 10 000 G = 1 T
g	Gramm
GHz	Gigahertz
GSM	Global System for Mobile Communications
GTP	Guanosintriphosphat
Gy	Gray
h	hora (dt. Stunde)
H	Henry; 1 H = 1 Wb/A = 1 Vs/m
<i>H</i>	magnetische Feldstärke, Einheit A/m
H ⁺	Proton
H ₀	Nullhypothese
H ₂ CO ₃	Kohlensäure
H ₂ O	Wasser
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat
Hel	Humane Embryonale Lungenfibroblasten
HF 19	Normal Human Fibroblasts (from female fetal lung)
HF	Hochfrequenz
HFL	Humane Lungenfibroblasten
HH-8	Humane Hautfibroblasten
Hz	Hertz
<i>I</i>	elektrischer Strom, Einheit A
I.E.	Internationale Einheit
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection
ICR	Institute for Chemical Research
<i>j</i>	Stromdichte, Einheit A/m ²
K562	CML-Zelllinie
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz

kV	Kilovolt
l	Liter
<i>m</i>	Masse
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MR	Magnetresonanz
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
mT	Millitesla
mV	Millivolt
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nr.	Nummer
NRPB	National Radiological Protection Board
p	probability (dt. Wahrscheinlichkeit)
PBS	Phosphate Buffered Saline
pCO ₂	CO ₂ -Partialdruck
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
pH	pondus hydrogenii (Maß für Wasserstoffionenkonzentration)
PI 3-Kinase	Phosphatidylinositol-3 Kinase
pK _s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
Q	Ladung, Einheit C
RARE	Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement
RBM	Rat Bone Marrow (dt. Rattenknochenmark)
RF	Radiofrequenz
rms	root mean square (dt. Effektivwert, quadratischer Mittelwert)
RNA	Ribonucleic Acid
RTF	Fibroblasten von Rattensehnen
S	molarer Löslichkeitskoeffizient
s	Sekunde
SAR	Specific Energy Absorption Rate; Einheit W/kg
SCL	Human Squamous Cell Carcinoma Cell Line
SE	Spin-Echo
SMRI	Society of Magnetic Resonance Imaging
SSK	Strahlenschutzkommission
Stdabw.	Standardabweichung
Stdf.	Standardfehler
SV40	Simian Virus 40 (verursacht Krebs bei Affen)
SV40-3T3	SV40-transformierte embryonale Mausfibroblasten

T	Tesla; $1 \text{ T} = 1 \text{ Wb/m}^2$
T_1	longitudinale Relaxationszeit
T_2	transversale Relaxationszeit
TE	Time of Echo (dt. Ausleseverzögerung)
TR	Time of Repetition (dt. Repetitionszeit)
TSE	Turbo-Spinecho
U	elektrische Spannung, Einheit V
UV	ultraviolett
V_x	Versuch
V	Volt
V_s	Voltsekunde
W	Watt
Wb	Weber; $1 \text{ Wb} = 1 \text{ V s}$;
WHO	World Health Organisation (dt. Weltgesundheitsorganisation)
WI-38	Humane Lungenfibroblasten
WI-38/SV 40	SV 40-transformierte humane Lungenfibroblasten

1 Einleitung und Problemstellung

Dank der rasanten technischen Entwicklung hat die Magnetresonanztomographie (MRT) inzwischen einen festen Platz in der täglichen Diagnostik eingenommen. Das Phänomen der Kernresonanz wurde 1946 von zwei Forschern, F. Bloch (11) und E. M. Purcell (83), unabhängig voneinander entdeckt, wofür beide 1952 den Nobelpreis erhielten. 1974 gelang es P. C. Lauterbur (57) erstmals, das magnetresonanztomographische Bild einer Maus herzustellen. Seit der ersten Ganzkörperaufnahme, die 1977 von Damadian et al. veröffentlicht wurde (25), ist eine Vielzahl von Techniken entwickelt worden, um die Untersuchungsdauer zu verkürzen und die Bildqualität zu verbessern. Dies führt dazu, dass sich die Liste der diagnostischen Fragestellungen, bei denen die MRT als erste Methode angewandt wird, ständig verlängert. Hinzu kommt die interventionelle MRT, die gegenwärtig immer mehr an Bedeutung gewinnt und die Expositionszeiten wiederum deutlich verlängert. Die Einführung von MR-Tomographen mit größeren Feldstärken (81) und schnelleren Gradientensystemen hat Bedenken über die gesundheitliche Auswirkung wachgerufen. Grundsätzlich sind elektromagnetische Strahlen in letzter Zeit Gegenstand des öffentlichen Interesses geworden, was nicht zuletzt die Diskussionen über die Benutzung von Mobiltelefonen und „Elektrosmog“ im Allgemeinen belegen. Bedenken werden sowohl gegenüber elektrischen als auch magnetischen Feldern geäußert (87).

Insbesondere über die Exposition während der Schwangerschaft herrscht in den verantwortlichen Kommissionen wie der International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) (42), der Food and Drug Administration (FDA) in den USA oder dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) (8) Uneinigkeit. Da sich die Verfahren, die sich ionisierender Strahlung bedienen, eindeutig als teratogen erwiesen haben, wird die MR-Tomographie von vielen Untersuchern als Alternative angesehen (73).

Grundsätzlich muss man sich bei einer MR-Untersuchung mehrerer Sicherheitsaspekte bewusst sein. Kanal et al. haben eine Unterteilung in acht Bereiche vorgenommen (48):

1. Anziehungskraft des Magneten auf ferromagnetische Materialien. Dies schließt sowohl Verletzungen durch umherfliegende Gegenstände (missile effect (37)) als auch Auswirkungen auf in den Körper eingebrachte Implantate (wie z. B. Herzschrittmacher) mit ein.
2. Schallemissionen
Bei einer MR-Untersuchung ist ein lautes Geräusch zu hören, das durch das schnelle Schalten der Gradientenspulen entsteht. Dieses Geräusch kann einen Schallpegel erreichen, der zu vorübergehendem Hörverlust führen kann (14). Das Bundesamt für Strahlenschutz empfiehlt daher, den Wert von 91 dB bei einer Gesamtuntersuchungsdauer von zwei Stunden nicht zu überschreiten (8).
3. „Quench“
Heutige MR-Geräte höherer Feldstärken werden mit supraleitfähigen Magneten betrieben, die mit flüssigem Helium gekühlt werden. Der Ausdruck „Quench“ beschreibt den plötzlichen Verlust der Supraleitfähigkeit des Magneten, der inzidentell auftreten kann. Die im Magneten enthaltene Energie wandelt sich in Wärme um (Ohmsche Wärme), die das Helium zum Verdampfen bringt. Dadurch entsteht für den Patienten Erstickungsgefahr (28).
4. Psychologische Effekte: Durch die Enge und die Lärmbelastung in einem MR-Tomographen kann es zu Klaustrophobie und Angstzuständen kommen.
5. Kontrastmittelunverträglichkeiten
6. Biologische Effekte, die durch das statische Magnetfeld entstehen.
7. Effekte durch zeitlich veränderliche niederfrequente Felder (gepulste Gradientenfelder).

8. Effekte durch hochfrequente (engl. high frequency, HF) elektromagnetische Felder/Radiofrequenz (engl. radio-frequency magnetic fields, RF). Dies umfasst den Frequenzbereich von 100 kHz bis 300 GHz.

In der vorliegenden Arbeit werden die letzten drei Punkte behandelt, da hier dem Bundesamt für Strahlenschutz zufolge der Forschungsbedarf am größten zu sein scheint (8).

1.1 Grundlagen

1.1.1 Grundlagen elektromagnetischer Felder

1.1.1.1 Elementarteilchen

Am Aufbau der Materie sind folgende Materieteilchen beteiligt: Neutronen, Protonen und Elektronen. Auf diese Elementarteilchen wirken verschiedene fundamentale Kräfte (Wechselwirkungen): Massenanziehung (Gravitation), elektromagnetische Kräfte und Kernkräfte.

Die Elementarteilchen besitzen eine Masse m , die als Ursache für eine anziehende Kraft zwischen den Teilchen gilt. Diese Kraft bezeichnet man als Gravitation. Diese Eigenschaft der Elementarteilchen ist in ihren Einzelheiten noch nicht vollständig verstanden. Da alle Körper aus diesen Teilchen bestehen, gilt dieses Gesetz auch für makroskopische Körper. Diese Gesetzmäßigkeiten sind von Newton formuliert worden.

Positronen und Elektronen besitzen eine Eigenschaft, die man als elektrische Ladung Q bezeichnet. Dies ist die Ursache für elektromagnetische Kräfte, die zur Anziehung und Abstoßung führen können. Hier muss zwischen der positiven Ladung der Positronen und der negativen Ladung der Elektronen unterschieden werden. Zudem gibt es zwei Formen dieser Wechselwirkungen: Die elektrische Kraft F_C (Coulomb-Kraft) zwischen ruhenden Ladungen und die magnetische

Kraft F_L (Lorentz-Kraft) zwischen bewegten Ladungen. Die Kernkraft herrscht zwischen Positronen und Neutronen und ist u. a. für den Zusammenhalt der Atomkerne verantwortlich. Auf die noch nicht vollständig geklärte Natur der Kernkraft wird hier nicht näher eingegangen.

1.1.1.2 Das elektrische Feld

Nach dem Coulombschen Kraftgesetz herrscht zwischen gleichnamigen Ladungen Abstoßung, zwischen ungleichnamigen Anziehung. Anders ausgedrückt herrscht in der Umgebung elektrischer Ladungen ein elektrisches Feld E , das auf eine in dieses Feld eingebrachte Ladung eine Kraft ausübt. Die Einheit für die Ladung Q heißt Coulomb (C). Die Ladungen von Protonen und Elektronen bezeichnet man als Elementarladung e ; sie sind betragsmäßig gleich.

Werden zwei Ladungen Q entgegen der zwischen ihnen wirkenden Coulomb-Kraft bewegt, so entsteht zwischen ihnen eine Potentialdifferenz; diese nennt man elektrische Spannung U mit der Einheit Volt (V). Fließen durch einen metallischen Leiter Ladungen, so wird dieser Ladungsfluss elektrischer Strom I mit der Einheit Ampère (A) genannt.

1.1.1.3 Das magnetische Feld

Schon im Altertum war bekannt, dass bestimmte grauschwarze Steine Eisen anziehen. In einem Lehrbuch aus dem vorletzten Jahrhundert ist nachzulesen, dass in Kleinasien in der Nähe von Smyrna eine Stadt namens Magnesia lag, in deren Eisengruben Eisenerz zu finden war, das diese Eigenschaften besaß. Ein anderes in der Natur vorkommendes Magnetfeld ist das der Erde, das durch äquatorial im Erdinneren kreisende elektrische Ladungen entsteht. Es ist ortsabhängig verschieden und variiert in Deutschland zwischen 10 und 20 μT , weltweit bis zu 70 μT .

Oben wurde die sog. Lorentz-Kraft bereits erwähnt. Sie tritt zusätzlich zur Coulomb-Kraft bei frei bewegten Ladungen auf und weist folgende Eigenschaften auf: Bewegen sich gleichnamige Ladungen parallel, kommt es zur Anziehung, bei entgegengesetztem Vorzeichen oder umgekehrter Bewegungsrichtung zur Abstoßung.

Von Bedeutung ist dies v. a. für Ströme: Ein von Strom durchflossener Leiter erzeugt in seiner Umgebung ein magnetisches Feld. Die dadurch auftretende magnetische Feldstärke H hat die Einheit A/m. Um die Wirkung eines Magnetfelds auf Materie zu beschreiben, definiert man zusätzlich die magnetische Flussdichte B . Sie entspricht bis auf die absolute Permeabilität μ der magnetischen Feldstärke H und hat die Einheit Tesla (T):

$$B = \mu \cdot H$$

Im luftleeren Raum gilt folgende Beziehung:

$$B = \mu_0 \cdot H,$$

wobei μ_0 für die Induktionskonstante steht ($\mu_0 = 1,256 \cdot 10^{-6}$ Vs/Am bzw. H/m). In Werkstofftabellen findet man häufig jedoch nicht die absolute Permeabilität, sondern einen relativen Wert als dimensionslose Konstante:

$$\mu_{rel} = \frac{\mu}{\mu_0}$$

μ_{rel} wird als relative Permeabilität bezeichnet.

Im Gegensatz zu elektrischen Feldern gibt es keine Möglichkeit, Magnetfelder abzuschirmen. Die magnetische Feldstärke nimmt aber mit zunehmendem Abstand zur Quelle rasch ab.

1.1.1.4 Elektromagnetische Strahlung

Elektrische bzw. magnetische Felder entstehen durch bewegte Ladungsträger wie z. B. Elektronen. Dies ist auch bei einer Antenne der Fall: Hier fließt in einem

Leiterstück der Strom sinusförmig hin und her. Dabei werden laufend Felder gebildet, die sich von der Antenne ablösen und sich als elektromagnetische Welle ausbreiten. Hierbei schwingt das elektrische Feld senkrecht zum magnetischen Feld. Beide Felder breiten sich mit Lichtgeschwindigkeit aus. Diese elektromagnetischen Wellen werden auch elektromagnetische Strahlung genannt. Sinusförmige elektromagnetische Wellen sind abhängig von ihrer Frequenz f mit der Einheit Hertz (Hz) und ihrer Wellenlänge λ mit der Einheit Meter. Das Spektrum der elektromagnetischen Wellen erstreckt sich über 18 Zehnerpotenzen und beinhaltet auch Gammastrahlung und sichtbares Licht, das allerdings nur einen kleinen Bereich ausmacht.

Die Theorie der elektromagnetischen Strahlung wurde im Jahre 1885 von dem britischen Physiker James Clerk Maxwell formuliert. Er stützte sich dabei auf die Arbeiten von Ampère, de Coulomb und Faraday. Er formulierte als erster die gegenseitige Abhängigkeit von Elektrizität und Magnetismus. Da die mathematischen Formulierungen komplex sind, wird hier der Inhalt in aller Kürze in Worte gefasst. Dabei wird die Verknüpfung zwischen elektrischen und magnetischen Feldern beschrieben: Ein magnetisches Wirbelfeld wird erzeugt, wenn ein elektrischer Strom fließt oder wenn sich ein elektrisches Feld zeitlich ändert. Ein elektrisches Wirbelfeld wird erzeugt, wenn sich die magnetische Induktion eines Magnetfeldes zeitlich ändert. Außerdem beschreiben die Maxwell'schen Gleichungen auch die Ausbreitung elektromagnetischer Wellen (110).

1.1.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

1.1.2.1 Quantenmechanische Beschreibung

Alle MRT-Verfahren basieren auf dem Prinzip der Kernspin-Resonanz. Darunter versteht man Übergänge zwischen verschiedenen Energiezuständen. Da im menschlichen Körper am häufigsten das Wasserstoffatom vorkommt, trägt dieses

ganz überwiegend zur Bildgebung der MRT bei. Die meisten Atome verhalten sich wie quantenmechanische magnetische Kreisel. Sie besitzen einen sog. Kernspin, einen Eigendrehimpuls, d. h., sie rotieren um ihre eigene Achse. Mit diesem Spin ist ein magnetisches Dipolmoment μ verbunden. Ohne äußere Einflüsse sind diese Kernspins statistisch gesehen in alle Raumrichtungen verteilt. (56)

1.1.2.2 Magnetfelder und Präzession

Bringt man diese Kreisel nun in ein homogenes magnetisches Feld, so wirkt auf sie ein magnetisches Drehmoment, wenn sie nicht parallel der Richtung des Magnetfeldes orientiert sind. Infolgedessen präzedieren die Kernachsen um die Magnetfeldrichtung. Nach den Gesetzen der Quantenphysik haben die Kerne nur zwei Möglichkeiten, sich in diesem Hauptmagnetfeld auszurichten: Entweder parallel oder antiparallel. Diese beiden Möglichkeiten entsprechen unterschiedlichen Energieniveaus, einem energetisch höheren und einem niedrigeren. Die Differenz zwischen diesen beiden Zuständen ist so gering, dass die Wärmebewegung, die bei Zimmertemperatur entsteht, schon vollkommen ausreicht, um vom energetisch niedrigeren zum höheren Niveau zu wechseln. Die Energiedifferenz erhöht sich mit der Magnetfeldstärke. Tendenziell wird das energetisch günstigere niedrigere Niveau immer etwas mehr bevorzugt als das höhere. Dies hat zur Folge, dass immer einige wenige Kernspins mehr in paralleler Richtung zum Magnetfeld ausgerichtet sind. Diese leisten so den Beitrag zur Magnetisierung. Man spricht auch von einem Magnetisierungsvektor. Es ist zu berücksichtigen, dass sich Spins entgegengesetzter Richtung neutralisieren. Zur Veranschaulichung: Von einer Million Wasserstoffatomen in einer Probe tragen sieben zur Magnetisierung bei (bei 1 T, 37 °C) (56). In einem statischen Magnetfeld präzedieren die Spins um die Hauptrichtung des Magnetfeldes B_0 , d. h. sie bewegen sich auf einem Kegelmantel um die Achse

B_0 , und zwar mit einer bestimmten Präzessionsfrequenz ω . Diese Frequenz hängt von der Magnetfeldstärke ab und wird Larmor-Frequenz genannt:

$$\omega = \gamma \cdot B_0,$$

wobei γ für das gyromagnetische Verhältnis, für Protonen $2 \pi \cdot 42,577 \text{ MHz/T}$ steht. (28)

1.1.2.3 Radiofrequenz und FID

Diese Ausrichtung der Kernspins kann durch Einstrahlung eines elektromagnetischen Feldes, häufig auch Radiofrequenz RF genannt, welche genau der Larmor-Frequenz entspricht, beeinflusst werden. Man spricht hier von Kernresonanz. Je nach der Art des Impulses kann der Magnetisierungsvektor um einen definierten Winkel verkippt werden, z. B. um 90° oder 180° . Wird der eingestrahlte Impuls wieder abgeschaltet, beginnen die Kernspins, in ihre Ausgangslage zurückzuklappen. Diese „Rückbewegung“ der Kerne nennt man Relaxation. Dies erzeugt als Antwort einen sog. freien Induktionsabfall (free induction decay, FID). Dieses Signal kann man mit einer Empfängerspule auffangen. Es ist wesentlich schwächer als der eingestrahlte Impuls und muss daher verstärkt werden. (28, 56)

1.1.2.4 T_1 - und T_2 -Relaxation

Die Zeit, die die Spins benötigen, um aus dem angeregten in den ursprünglichen Zustand zurückzukehren, nennt man T_1 -Relaxationszeit. Den zeitlichen Abfall der Quermagnetisierung (z. B. 90°) nennt man T_2 -Relaxationszeit. Diese Relaxationszeiten sind Naturkonstanten und nicht veränderlich. Wasser z. B. hat eine lange T_2 -Relaxationszeit, Fett eine deutlich kürzere.

Gewebe mit einer kurzen T_2 erscheinen auf T_2 -gewichteten Bildern deutlich dunkler, Gewebe mit einer langen T_2 heller.

1.1.2.5 Gradientenfeld

Um zu verhindern, dass man eine Signalantwort aus dem ganzen Körper erhält, wird das Magnetfeld in einen inhomogenen Zustand gebracht, indem Gradientenfelder über das Hauptfeld B_0 gelegt werden. Diese Gradientenfelder müssen in den drei Raumebenen (x , y , z) angebracht werden, um eine Ortslokalisierung vornehmen zu können.

Da es sich um ein zeitlich variierendes Magnetfeld handelt, kann es gemäß dem Faradayschen Induktionsgesetz elektrische Felder und Ströme in einem leitenden Medium induzieren. Dazu gehört auch biologisches Gewebe. Das Interaktionspotential zwischen Gradient und Gewebe hängt von mehreren Faktoren ab, wie z. B. der Frequenz des Gradientenfeldes, der maximalen Flussdichte, der durchschnittlichen Flussdichte, der Wellenform und anderem mehr.

Die größte Flussdichte wird in peripherem Gewebe erzeugt und nimmt zur Körpermitte hin linear ab. Daher sind für die Extremitäten höhere Grenzwerte zulässig (siehe 1.3.2 „Statische Magnetfelder“).

1.1.2.6 Sequenzen

In der Magnetresonanztomographie existieren inzwischen je nach Fragestellung und Körperregion eine Vielzahl unterschiedlicher Pulssequenzen. Für das grundlegende Verständnis werden im Folgenden beispielhaft zwei der am meisten verbreiteten Sequenzen erläutert.

1.1.2.6.1 Spin-Echo-Sequenz (SE)

Diese Sequenz beginnt immer mit einem 90° -Impuls. Dadurch werden die Spins in die xy -Ebene gekippt. Dort beginnen sie zu dephasieren. Nach der Hälfte der Echozeit wird ein 180° -Impuls gesendet, der zum Umklappen um die y -Achse führt, d. h. die Reihenfolge der Spins wird umgekehrt. Dadurch treffen sich die

Spins wieder in einer Phase, es kommt zu einem messbaren Echo. Diese Echozeit TE (time of echo), also die Zeit, die zwischen dem Senden des Anregungsimpulses und der Signalantwort verstreicht, kann man durch Verdoppelung der Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen errechnen. Je nachdem, wie lange man die Repetitionszeit TR (time of repetition) der Anregungsimpulse wählt, erzielt man eine T_1 - oder eine T_2 -Gewichtung des Bildes, da durch die Dauer der Echozeit die Signalunterschiede unterschiedlich stark hervortreten. Wird die Echozeit kurz gewählt, sind die Signalintensitätsunterschiede noch klein, da die Quermagnetisierung noch wenig abgeklungen ist. Dementsprechend gering ist die T_2 -Gewichtung des Bildes. In Abhängigkeit von den Relaxationszeiten der Gewebe erhält man also einen unterschiedlichen Bildkontrast (siehe 2.2.4 „ T_1 - und T_2 -Relaxation“). Mit einer kurzen TR und TE erreicht man eine stärkere T_1 -Gewichtung, längere TR und TE erzeugen eine stärkere T_2 -Gewichtung. (51)

1.1.2.6.2 Turbo-Spinecho (TSE)

Unter Turbo-Spinecho, auch „Fast-Spin Echo“ (FSE) oder „Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement“ (RARE) genannt, ist eine Modifikation der Spin-Echo-Sequenz. Diese Sequenz bedeutet eine wesentliche Zeitersparnis gegenüber einer konventionellen T_2 -Spin-Echo-Sequenz, indem nach dem 90° -Impuls multiple 180° -Impulse geschaltet werden. Dies ist mit keiner Einbuße für die Bildqualität verbunden. Wegen dieser Vorteile wird die herkömmliche Sequenz in absehbarer Zeit abgelöst werden. Dies ist hauptsächlich für die T_2 -gewichteten Sequenzen von Bedeutung, da die T_1 -gewichteten Sequenzen ohnehin eine kürzere Dauer haben. (56)

1.1.2.7 Zusammenfassung der MRT-Grundlagen

Während einer MR-Untersuchung ist der Patient drei verschiedenen Feldern ausgesetzt: Einem statischen Magnetfeld, Gradientenfeldern und einem hochfrequenten Wechselfeld, einer Radiofrequenz (RF).

Die magnetische Flussdichte B des statischen Magnetfeldes wird in Tesla (T) gemessen. Sie wird häufig anstelle der Feldstärke H angegeben und fälschlicherweise synonym benutzt. Supraleitende Ganzkörpermagneten können Flussdichten bis zu vier Tesla und mehr erreichen. (4)

Durch Überlagerung des statischen Feldes B_0 mit einem zusätzlichen Feld, das z. B. längs der Körperachse linear zunimmt (Gradientenfeld), können die Signale einem bestimmten Ort zugeordnet werden (Ortskodierung). Die Gradientenfelder werden schnell geschaltet, wodurch sich eine trapezoide Kurve ergibt. Die Flussdichten der Gradientenfelder liegen meist zwischen 1-10 mT/m bei einer Anstiegs- bzw. Abfallzeit von ca. 1 ms oder sogar darunter (Schaltzeit). Außerdem ist die Frequenz, mit der die Gradientenfelder gepulst werden, zu beachten (4). Die Radiofrequenz, die für eine Anregung der Kernspins sorgt, liegt bei klinisch verwendeten Tomographen zwischen Frequenzen von 1 - 85 MHz. Die Frequenz ist nach der Larmor-Gleichung abhängig von der Magnetfeldstärke. Die von den Kernen emittierten Signale werden dann in einem Computer zu einem Bild rekonstruiert (4).

1.2 Stand der Forschung

Bei der Untersuchung der verschiedenen elektromagnetischen Felder, die ein MR-Gerät ausstrahlt, und ihrer biologischen Wirkung gibt es mehrere Ansatzmöglichkeiten. Im Hinblick auf die Literatur kann man folgende Einteilung treffen:

1. Epidemiologische Studien
2. Studien, die eine positive therapeutische Wirkung postulieren

3. Studien an Tieren/Mikroorganismen und Menschen
4. Zellversuche

1.2.1 Epidemiologische Studien

Die meisten epidemiologischen Studien, die sich mit den Folgen elektrischer und magnetischer Strahlung befassen, behandeln ein vermehrtes Auftreten von Tumorerkrankungen. Seit Wertheimer und Leeper (117) im Jahre 1979 eine Fallkontrollstudie veröffentlichten, in der sie zu dem Schluss kamen, dass Krebserkrankungen im Kindesalter mit einer stärkeren Exposition durch niederfrequente Magnetfelder assoziiert sein könnten, hat sich eine Vielzahl an Studien mit diesem Thema beschäftigt (61, 95). Die hier erwähnten Studien untersuchten nur Felder von 50 Hz (Europa) bzw. 60 Hz (USA), wie sie von Stromleitungen ausgehen. 50- und 60 Hz-Felder fallen unter die sog. ELF-Felder, wobei ELF für „extremely low frequency“ steht. Es handelt sich dabei um Felder mit einer Frequenz von 30 - 300 Hz. Der Strom im Stromnetz weist dabei eine sinusförmige Kurve auf. Die Ermittlung der Exposition fand in Wohnungen statt. Um die Expositionsbedingungen in Kategorien einzuteilen, stellten Wertheimer und Leeper (117) einen Wire-Code auf, der den Abstand zu einer Hochspannungsleitung oder einer Umspannstation sowie die Verkabelungsart der Häuser (Leitungskonfiguration, Leitungsführung, Spannung in den Versorgungsleitungen) berücksichtigt. Diese Einteilung wurde in den meisten Studien mit leichten Abweichungen übernommen. Nur manche Studien (61) berücksichtigen auch eine unterirdische Verkabelung, die unter die niedrigste Expositions-kategorie fällt, wie sie auch in Deutschland (im Gegensatz zu den USA) vorherrscht. Diese Studien, die überwiegend in den USA stattfanden, sind damit nur bedingt auf die Situation in Deutschland übertragbar. Leider fand sich keine Studie, die die Ergebnisse der vorhergehenden Studien exakt reproduziert hätte. Michaelis und Meinert (69) führten mehrere Meta-Analysen durch, deren

Ergebnisse auf eine schwache Assoziation zwischen erhöhter ELF-Magnetfeld-Exposition und Leukämien im Kindesalter hindeuten.

Studien neueren Datums versuchten die Ergebnisse der durch methodische Limitierungen eventuell beeinträchtigten älteren Studien zu verifizieren. Hier wären Studien aus Kanada (33, 66), Neuseeland (27), Großbritannien (2) und Deutschland (98) zu nennen. Die überwiegende Mehrzahl dieser Studien konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen. Allerdings sprechen sich mehrere Forscher für eine Korrelation zwischen der Magnetfeldstärke und der Leukämierate aus (27, 33, 98). Die Studie von Schüz (98) weist insbesondere darauf hin, dass der nächtlichen Exposition möglicherweise eine große Bedeutung zukommt. Die SSK hat die vorliegenden Studien bewertet und sich für einen „wissenschaftlich begründeten Verdacht einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Intensitäten weit unterhalb der derzeitigen Grenzwerte“ entschieden. Außerdem unterstreicht sie „die Notwendigkeit der weiteren Erforschung von möglichen Kausalzusammenhängen“ (108).

Eine vergleichbare Entwicklung lässt sich für statische Felder erkennen. Niedrige statische Magnetfelder wurden v. a. in der Aluminium-Industrie untersucht, da Aluminium-Arbeiter über Jahre hinweg Magnetfeldern im mT-Bereich ausgesetzt sind. Rockette und Arena (89) führten 1983 eine Kohorten-Studie mit 21829 Aluminium-Arbeitern durch, die fünf Jahre oder länger angestellt waren. Sie berichteten von einem starken Anstieg der Pankreas-Karzinom-Inzidenz bei einer Untergruppe, die bis zu acht Stunden pro Tag Magnetfeldern von etwa 4 - 40 mT ausgesetzt war. Außerdem fanden sie vermehrt Karzinome der ableitenden Harnwege, Leukämien, unspezifische Neoplasien und benigne Lungenerkrankungen (89). Problematisch ist allerdings, dass nicht differenziert werden konnte, ob diese Erkrankungen nicht auf anderweitige Belastungen der Arbeitsumgebung, beispielsweise auf Chemikalien (Fluoride, Schwefeloxide, Kohlenstoffdioxide und ähnliches) zurückzuführen sind. In einer anderen Studie, die die Krebsmortalität französischer Aluminium-Arbeiter untersuchte, fand sich keine statistische Abweichung im Vergleich zur männlichen Normalbevölkerung

(74). Diese Studie basiert allerdings auf vergleichsweise geringen Fallzahlen (6455 Aluminium-Arbeiter zwischen 1950 und 1976). Savitz et al. (94) unterzogen mehrere vorangegangene Studien dieser Art einer Prüfung und fanden für Aluminium-Arbeiter das höchste relative Risiko in Bezug auf Leukämien, insbesondere akute Leukämien. Als Ganzes gesehen kann man aus diesen Ergebnissen keinen direkten Bezug zwischen der Exposition durch statische Magnetfelder und erhöhter Krebsinzidenz herstellen; es besteht allerdings Klärungsbedarf, warum bestimmte Industrie-Zweige stärker betroffen sind als andere (87).

Ähnlich verhält es sich mit den epidemiologischen Studien über die Schädlichkeit von Mobiltelefonen (Handys). Handys nutzen Funkwellen mit der Frequenz von 900 MHz (D-Netz, GSM-Standard) mit einer Wiederholungsrate von 217 Hz. Die Leistung beträgt bis zu 2 Watt. Mobiltelefone wurden in der Vergangenheit mit der Entstehung von Hirntumoren und EEG-Veränderungen bei kognitiven Prozessen in Verbindung gebracht (45, 52). Andere großangelegte Studien wie z. B. eine 4-Jahres-Fall-Kontroll-Studie mit 782 Patienten in Phoenix/Arizona in den USA konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen (43). Auch die WHO steht diesen Ergebnissen zwiespältig gegenüber. Daher läuft unter der Leitung des CIRC (Centre international de Recherche sur le Cancer) in mehr als einem Dutzend Ländern eine Studie, um dahingehende Zusammenhänge aufzudecken. Die Studie wird voraussichtlich 2003 abgeschlossen sein. Großes Aufsehen erregte 1997 eine Studie aus Australien, die auch die „Repacholi study“ genannt wird. Repacholi gilt als Fachmann auf diesem Gebiet, hat u. a. mehrere Artikel für die WHO verfasst und war an der Erstellung der Richtlinien der ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) beteiligt. Er untersuchte anhand von transgenen Mäusen die Langzeitfolgen der EM-Felder, die durch Handys erzeugt werden (GSM-Standard). Die Expositionsdauer betrug täglich 30 Minuten über einen Zeitraum von 18 Monaten. Er fand bei den exponierten Mäusen ein signifikant erhöhtes Auftreten von Lymphomen (88). Ebenfalls bemerkenswert ist eine

Studie, die eine Assoziation zwischen HF-Strahlung, wie sie von Handys ausgeht, und Melanomen der Uvea aufzeigt (109). Auch der Gesetzgeber sieht hier noch Forschungsbedarf (1).

Die Fragestellung, inwieweit die Magnetresonanztomographie während der Schwangerschaft schädliche Einflüsse haben kann, ist nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Kanal und Shellock setzten sich ausführlich mit dieser Problematik auseinander und leisteten auf diesem Gebiet Pionierarbeit (47). In einer ihrer Studien berücksichtigten sie vier Gruppen: Eine MR-Gruppe, die sich aus Frauen zusammensetzte, die eng mit MRT-Geräten arbeiten (wie z. B. Krankenschwestern), eine zweite Gruppe, die aus Angestellten gebildet wurde, die nicht an MR-Tomographen arbeiteten, eine Gruppe, die aus Studentinnen bestand sowie eine Gruppe, die von Hausfrauen gebildet wurde. Die Datenerhebung fand durch Fragebögen statt, in denen folgende fünf Gesichtspunkte berücksichtigt waren: Das Ergebnis der Schwangerschaft (z.B. Mehrlingsgeburt, Spontanabort u. ä.), Fruchtbarkeit (Dauer bis zur Konzeption), Dauer der Schwangerschaft, Geschlecht des Kindes und Geburtsgewicht. Die Gruppe der Studentinnen wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt, da zu wenig Fragebögen zur statistischen Auswertung vorlagen. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der MR-Gruppe und den Angestellten anderer Bereiche feststellen. Allerdings fand sich ein Anstieg der Spontanabortrate bei der MR-Gruppe verglichen mit den Hausfrauen. Diese Gruppe hatte aber in Hinblick auf die Gesamtbevölkerung eine anomal niedrige Spontanabortrate. Es ist zu bedenken, dass die MR-Gruppe im Endeffekt hauptsächlich einem statischen Magnetfeld ausgesetzt war, da die zeitlich veränderlichen Felder nur während der Untersuchung auftreten. Diese wird hauptsächlich vom Kontrollraum aus überwacht. Die Studie umfasste Geräte mit einer Feldstärke zwischen 0,15 und 4,7 T, wohingegen sich die Magnetfelder, die von Stromleitungen ausgehen, je nach Abstand im mT- bis μ T-Bereich bewegen. Kanal et al. (47) warnen ausdrücklich davor, die Ergebnisse auf die Befeldungssituation während der Untersuchung auszudehnen, da die Gradienten

und HF-Impulse nicht berücksichtigt wurden. Sie beanstanden außerdem den Mangel an klaren Richtlinien in Bezug auf die Magnetfeldexposition während der Schwangerschaft.

1.2.2 Studien, die eine positive therapeutische Wirkung postulieren

Forschungsschwerpunkte finden sich vor allem in Bereichen, in denen eine bessere Geweberegeneration maßgeblich ist, wie z. B. bei der Knochenheilung. Schon in den frühen Siebzigern begann man, elektromagnetische (schwache, zeitlich-veränderliche) Felder zur Verbesserung der Knochenheilung anzuwenden. Glaubwürdigkeit erlangten diese Verfahren allerdings erst in den letzten Jahren. Inzwischen existiert eine Vielzahl an Studien, die sich mit Frakturheilung und anderen Anwendungsgebieten wie z. B. der Stabilisierung von Hüftimplantaten oder der Osteonekrosebehandlung befassen (3, 16, 35, 79). Es sind jedoch auch auf anderen Gebieten wie der Nervregeneration, der Wundheilung, Diabetes oder myokardialer und zerebraler Ischämie positive Effekte beobachtet worden (6).

1.2.3 Studien an Tieren/Mikroorganismen und Menschen

1.2.3.1 Studien an Tieren/Mikroorganismen

In der Literatur finden sich mehrere Ansätze, um Effekte von elektrischen und magnetischen Feldern auf lebendes Gewebe zu untersuchen. Als besonders verbreitet erwiesen sich hier Mäuse, Ratten und Hühnerembryos. Diese Tiermodelle eignen sich gut, um mögliche negative Einflüsse auf die embryonale und fetale Entwicklung zu beobachten. Yip et al. (123) stellten fest, dass Hühnerembryos, die sechs Stunden lang *in ovo* dem statischen Magnetfeld (1,5 T) eines MR-Tomographen ausgesetzt waren, eine höhere Mortalität

aufwiesen als die Kontroll-Gruppe. Narra et al. (77) reproduzierten diesen Effekt anhand von Swiss Webster Mäusen und fanden schädliche Effekte eines statischen Magnetfeldes (1,5 T) auf die Spermatogenese und Embryogenese bei 30-minütiger Exposition. Murakami et al. (75) gingen einen Schritt weiter und beobachteten 84 trächtige Mäuse (CD-1(ICR)) nach einstündiger Exposition mit 6,3 Tesla. Sie legten die Schwerpunkte auf Wurfgröße, fetales Gewicht, intrauterine Mortalitätsrate und äußere und skelettale Anomalien. Sie konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zu der Kontroll-Gruppe feststellen. Sie weisen in der Diskussion jedoch darauf hin, dass bei weiteren Studien auch die Gradientenfelder und die Radiofrequenz zusammen mit höheren Feldstärken untersucht werden sollten.

Mehrere Forscher richteten ihr Augenmerk speziell auf die Auswirkungen zeitlich veränderlicher niederfrequenter Magnetfelder, da diese vor allem epidemiologisch von großer Bedeutung sind. Levin und Ernst (59) fanden, dass ein 60 Hz-Magnetfeld (3,4 - 8,8 mT) Veränderungen in der Embryogenese des Seeigels bewirkt. Die erste und zweite Reifeteilung fanden im Gegensatz zu nicht-exponierten Kulturen zwischen 10 - 12 % bzw. 12 - 13 % früher statt. Farrell et al. (29) benutzten ein wesentlich schwächeres Magnetfeld ($4 \pm 0,2 \mu\text{T}$), jedoch ebenfalls mit einer Frequenz von 60 Hz, und konnten auch eine erhöhte Mißbildungsrate bei Hühnerembryos (White Leghorn) feststellen. Es gibt jedoch auch hier Forscher, die keinerlei Effekte auf die Embryogenese beobachteten (21, 63, 106).

Tyndall et al. (112) untersuchten Augenmissbildungen an C57BL/6J-Mäusen, einem Mäusestamm, der allerdings besonders anfällig für Missbildungen des Auges ist. Sie setzten Mäuse am Gestationstag 7 für 36 Minuten einer T₂-gewichteten Spin-Echo-Sequenz aus. Es handelte sich um ein Magnetfeld mit 1,5 T und einer RF von 64 Hz, also einem Tomographen, der heutzutage täglich in der Routine eingesetzt wird. Die Forscher fanden in der Test-Gruppe eine erhöhte Augenmissbildungsrate im Vergleich zu der Kontroll-Gruppe. Auch Tyndall weist in seiner Einleitung darauf hin, dass, was die biologischen

Auswirkungen der Magnetresonanztomographie auf sich entwickelnde Embryos betrifft, weiterhin Forschungsbedarf besteht (112). Im Gegensatz dazu fanden Prasad et al. (82) keinerlei Hinweise darauf, dass die MRT schädliche Auswirkungen auf die Embryogenese von Leopardfröschen (*Rana pipiens*) hat. Sie untersuchten dabei befruchtete Froscheier, welche mit MR-Tomographen, die eine Magnetfeldstärke von 0,15 T und 4,5 T aufwiesen, befeldet wurden. Sie fanden keine Hinweise für eine Störung der Embryogenese (82). Es handelt sich um Amphibien, was einen Vergleich schwierig gestaltet; die Autoren betonen allerdings, dass amphibische Systeme sehr empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen sind. Es ist aber auch zu bemerken, dass diese Tiere nicht prädisponiert dazu sind, bestimmte Malignome zu entwickeln, im Gegensatz zu den von Tyndall verwandten Mäusen.

1.2.3.2 Studien an Menschen

Die Studien, die sich mit den Auswirkungen von MRT auf den Menschen befassen, beschränken sich hauptsächlich auf die Wärmeentwicklung, die durch die eingestrahlte Radiofrequenz entsteht. Die meisten Studien mit dieser Thematik stammen von Shellock et al. (100, 102, 104, 105). Als Versuchsvorrichtung benutzte er in all seinen Studien einen MR-Tomographen mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 T und einer Radiofrequenz von 64 MHz. In allen Studien kam er zu dem Ergebnis, dass die Temperaturerhöhung keine schädlichen Auswirkungen hatte, obwohl er oftmals die empfohlene SAR von 0,4 W/kg weit überschritt. In einem seiner Artikel stellt er offen zur Diskussion, ob dieser Grenzwert nicht zu weit unten angesiedelt ist (103).

Natürlich wurden auch die Auswirkungen des statischen Magnetfeldes auf den Menschen isoliert untersucht. Jehenson et al. (44) konnten eine Verlängerung des Herzzyklus feststellen, nachdem die Probanden für zehn Minuten einem 2 T-Feld ausgesetzt waren. Dies könnte ein direkter oder indirekter Effekt auf den

Sinusknoten sein, der für gesunde Menschen wahrscheinlich harmlos ist. Auch von Klitzing (114) konnte Einflüsse statischer NMR-Magnetfelder auf den Menschen belegt werden. Er fand Latenzverschiebungen bis hin zu pathologischen Werten bei akustisch evozierten Potentialen nach einem Aufenthalt in einem 2 T-Magnetfeld. Diese Verschiebungen waren auch abhängig vom Probanden. Ebenso wurden somatosensorisch evozierte Potentiale am N. medianus gemessen, die ebenfalls Abweichungen aufwiesen. Ob sich hieraus ein schädigender Einfluss ableiten lässt, war in diesem Artikel nicht abschließend zu klären. Hong und Shellock (39) machten gleichfalls somatosensorische Effekte zum Gegenstand ihrer Forschung. Sie konnten keine Effekte entdecken, richteten ihre Forschung jedoch hauptsächlich auf die ersten 100 msec der sensorisch evozierten Potentiale. Die auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse der im Grunde nicht vergleichbaren Studien führten zu einem Streit zwischen den beiden Arbeitsgruppen (115).

Andere Effekte, die durch ELF-Felder hervorgerufen werden, sind z. B. visuell wahrnehmbare Lichtblitze, sog. magnetische Phosphene. Diese treten bei einer periodischen Feldstärkenänderung von 2 - 5 T/s und einer Frequenz von 20 - 30 Hz auf (4). Im Zusammenhang von Gradientenfeldern der MRT ist außerdem die Induktion elektrischer Ströme in leitendem Gewebe eine Gefahrenquelle. Die Palette der dadurch möglicherweise entstehenden Effekte reicht von leichten Hautirritationen bis hin zu Muskelkontraktionen, kardialen Arrhythmien, Herzkammerflimmern und Verbrennungen (85, 99).

1.2.4 Zellversuche

Auf der Suche nach möglicherweise schädlichen Einflüssen machen *in vitro*-Versuche mit Zellkulturen einen großen Teil aus. Auch hier befasste man sich mit statischen und zeitlich veränderlichen Magnetfeldern sowie mit Radiofrequenzfeldern.

1.2.4.1 Extrem niederfrequente (ELF-) Felder

Insbesondere wegen des steigenden Interesses an elektromagnetischen Feldern in der Umwelt konzentriert sich die Forschung der letzten Jahre zunehmend auf 50 und 60 Hz-Felder, wie sie von vielen elektrischen Geräten des Alltags ausgehen. Interessanterweise wiesen bei einer Studie Ratten-Hirnzellen nach einer zweistündigen Exposition mit einem 60 Hz-Magnetfeld eine erhöhte Rate an DNA-Strangbrüchen auf. Dabei handelte es sich um geringe Flussdichten von 0,1, 0,25 und 0,5 mT (55). Auch Nordenson (78) fand Chromosomen-Störungen nach einer Befeldung von K562-Zellen mit einem 50 Hz-Feld. Es ist aber zu berücksichtigen, dass sich bei K562-Zellen um Tumorzellen, und zwar um CML-Zellen handelt. Paradisi et al. (80) versuchten zu klären, ob bestimmte Zellorganellen in Mitleidenschaft gezogen werden. Sie zeigten anhand derselben Zelllinie, die sie einem sinusoidalen Magnetfeld von 50 Hz und 2,5 mT aussetzten, dass im Elektronenmikroskop erkennbare Veränderungen der Zellmembran auftraten. Die Zellen wurden 24, 48 und 72 Stunden befeldet. Mit zunehmender Expositionsdauer stieg auch die Anzahl der Zellen, die Veränderungen der Zellmembran, wie z. B. Ausbildung von blasenähnlichen Strukturen aufwiesen. Diese Veränderung sind als Verletzungscharakteristika zu werten (80).

1.2.4.2 Magnetresonanztomographie

Schon 1980 untersuchten Wolff et al. (122) die Auswirkungen von MRT auf die DNA-Struktur von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO). Es handelte sich dabei um ein statisches Feld von 0,325 T, einen Gradienten von 2,3 mT/m und eine RF von 15 MHz. Auch nach einer Exposition von annähernd 14 Stunden ließen sich keine Chromosomen-Schäden feststellen.

Ob ein stärkeres Magnetfeld für sich allein genommen in der Lage ist, für schädliche Auswirkungen zu sorgen, stand bald im Mittelpunkt des Interesses. Es wurden Versuche mit einem sehr starken Magnetfeld (7 T) unternommen, die

zeigten, dass es nach 64-stündiger Exposition von drei menschlichen Tumorzelllinien zu einer Verlangsamung des Wachstums kam (84). Die Gründe konnten in dieser Arbeit nicht aufgedeckt werden, da Beschleunigung des Zellzyklus und DNA-Schäden (wie z. B. Brüche) ausgeschlossen wurden. Zu demselben Schluss war schon eine Gruppe in England gekommen, die Blutzellen nach Exposition mit statischen 0,5 und 1,0 Tesla-Feldern untersuchten. Es konnten keine Chromosomen-Schäden festgestellt werden (20). Malko et al. (65) nahmen die Suche nach möglichen Effekten mit Hefepilzen (*Saccharomyces cerevisiae*) auf. Auf den ersten Blick erscheint die Vergleichbarkeit fragwürdig, da es sich ja nicht einmal um Zellen von Tieren handelt. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die meisten biochemischen Reaktionen in einem Hefepilz nahezu identisch sind, und auch die Zellvermehrung des Pilzes in ähnlicher Weise abläuft wie bei Säugetierzellen. Auch sie verwandten ein gängiges 1,5 T-Feld. Es konnten keinerlei Auswirkungen auf die Zellteilung und die Zelldichte gefunden werden (65). Für das Zusammenspiel von statischen (bis zu 0,25 mT) und sinusoidalen (60 - 1000 Hz) Magnetfeldern interessierten sich Blumenthal et al (12). Sie experimentierten mit Fibroblasten von Rattensehnen (RTF) und Osteoprogenitorzellen aus Rattenknochenmark (RBM). Sie fanden signifikante Veränderungen des Zellstoffwechsels und der Zellmorphologie. Versuche, die nur mit einem statischen Magnetfeld (0,25 mT) unternommen wurden, deuten außerdem auf einen Zusammenhang zwischen elektromagnetischen Feldern und Apoptose hin. Für die Erzeugung der Magnetfelder wurde eine Helmholtz-Spule benutzt.

Simkó et al. (107) von der Universität Rostock untersuchten gleich mehrere Zelllinien im Hinblick auf Micronucleus-Formung und Apoptose. Die Autoren betonten den Unterschied zwischen den verschiedenen Zelllinien. Sie konnten bei SCL II-Zellen (human squamous cell carcinoma cell line) unter der Befeldung mit einem sinusoidalen 50 Hz-Feld mit den Intensitäten von 0,8 und 1 mT die Auslösung von Apoptose beobachten. Die AFC-Zellen (human amniotic fluid cells) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse brachten

die Autoren zu der Überzeugung, dass hier eine Erklärung für die teilweise sehr widersprüchlichen Ergebnisse vorausgegangener Arbeiten zu suchen ist (107). SCL II-Zellen sind Krebszellen und aus diesem Grunde möglicherweise empfindlicher gegenüber elektromagnetischen Feldern. Sie unterstützen daher auch die Hypothese, dass EMF keinen ursächlichen Effekt haben, wohl aber möglicherweise eine Kapazität als Promotor. Dafür sprechen auch die Versuche von Miyakoshi et al. (72): Sie stellten fest, dass das Ausmaß an DNA-Brüchen in Gliom-Zellen nach einer Bestrahlung mit 5 Gy und einer nachfolgenden Befeldung (ELF) mit 50 bzw. 400 mT im Gegensatz zu einer alleinigen Bestrahlung zunahm. Simkó (107) führt in diesem Zusammenhang auch den Artikel von Cohen et al. (19) an. Diese experimentierten im Gegensatz zu den oben dargestellten Studien mit unveränderten humanen peripheren Lymphozyten, die sie für 69 Stunden einem 60 Hz-Feld aussetzten. Sie untersuchten die Zellen in Hinblick auf Mitoserate und Chromosomenbrüche, konnten jedoch keine statistischen Abweichungen feststellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Gruppe aus England, die multipotente hämatopoetische Progenitor-Zellen (FDCP-mix(A4)) auf Apoptose hin untersuchte, und zwar mit einem 50 Hz-Feld der magnetischen Flussdichte von $6 \mu\text{T}_{\text{rms}}$, $1 \text{ mT}_{\text{rms}}$ und $2 \text{ mT}_{\text{rms}}$ mit Expositionszeiten von 2 Stunden, 24 Stunden, 4 und 7 Tagen unter verschiedenen Kulturbedingungen. Die Autoren betonen die Verwendung von unveränderten Zellen, die nicht aus einer Leukämie-Zelllinie stammten. Auch sie konnten bei keinem der getesteten Regime eine Erhöhung der Apoptoserate feststellen (86). In der Literatur sind allerdings auch Studien beschrieben, die gegen die Hypothese sprechen, dass elektromagnetische Felder als Promotor wirken (26). Dennoch sprechen sich viele Forscher wie z. B. Repacholi und Greenbaum (87), die sich mit diesem Thema befasst haben und Vergleiche der unterschiedlichen Studien vorgenommen haben, eher für eine Rolle als Promotor der ELF-Felder aus.

Es finden sich nur wenige Artikel, die sich speziell mit den Auswirkungen von Magnetfeldern auf Fibroblasten befassen. Einer der ersten Versuche wurde 1976 von Malinin et al. durchgeführt (64). Sie setzten menschliche Lungenfibroblasten (WI-38 cells) für 4 - 8 h einem Magnetfeld von 5000 G (0,5 T) aus und fanden eine auffällige Hemmung der Wachstumsrate. Sie entdeckten eine ganze Anzahl von Veränderungen, wie z. B. eine aufgehobene Kontakthemmung oder das Unvermögen, einen konsistenten Zellrasen zu bilden. Eine Gruppe aus Zürich versuchte diese Ergebnisse zu reproduzieren, konnte jedoch keine der zuvor beschriebenen Veränderungen im Wachstumsverhalten beobachten (36). Bemerkenswert in dieser Hinsicht ist auch die Arbeit von Fraser McDonald (68), der ebenfalls die Auswirkungen von statischen Magnetfeldern (0,61 T) auf Osteoblasten und Fibroblasten aus dem Schädeldach der neonatalen Ratte untersuchte. Die Expositionszeit betrug 1-, 3-, 5-, 7- und 10-Tagesperioden. Er richtete sein Augenmerk insbesondere auf die Aufnahme von Thymidin und Prolin in die Zellen. Diese war bei den Fibroblasten signifikant erhöht, was dem Autor zufolge nicht nur für eine erhöhte zelluläre Proliferation, sondern auch für eine erhöhte synthetische Aktivität, besonders für Kollagen, spricht. Für Osteoblasten konnte er keine dieser Aktivitäten feststellen (68). Vor diesem Hintergrund untersuchten Wiskirchen et al. (121) die Auswirkungen von statischen 0,2, 1,0 und 1,5 T-Feldern auf den Zellzyklus von humanen Lungenfibroblasten (HFL). Ebenso wurden Proliferationskinetiken über 21 Tage analysiert. Es konnte kein statistischer Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der exponierten Gruppe aufgedeckt werden.

Ebenso wie bei anderen Zellarten interessieren auch bei Fibroblasten die Auswirkungen von zeitlich veränderlichen Feldern. Zu interessanten Ergebnissen kam eine Gruppe aus Bielefeld, die Versuche mit menschlichen Hautfibroblasten (HH-8), Lungenfibroblasten (WI-38 cells) und einer dritten, abgeänderten Zelllinie (WI-38/SV 40) durchführte. Diese Zellen wurden einem biphasischen elektromagnetischen Feld mit einer Frequenz von 20 Hz und einer Flussdichte von 6 mT für 21 Tage ausgesetzt. Überraschenderweise führte dies dazu, dass die

Haut- und Lungenfibroblasten frühzeitig in ein irreversibles postmitotisches Stadium übergangen. Diese Zellen zeigten die gleichen Charakteristika wie spontan ohne äußere Einflussnahme gealterte Zellen. Dieser Prozess findet normalerweise erst nach 20 bis 30 Zellteilungen statt, unter den Versuchsbedingungen jedoch innerhalb von zwei Zellteilungen. Ebenso stieg die Kollagensyntheserate in den befeldeten Zellkulturen um das 10 - 13-fache an. Es wird eine Beteiligung des Protoonkogens c-fos, das am Zellalterungsprozess beteiligt ist, angenommen (91).

Cridland et al. (23) stellten sich die Frage, ob die Befeldung mit einem 50 Hz-Magnetfeld Auswirkungen auf den Zellzyklus von humanen Fibroblasten (HF 19) hat. Sie fanden bei 20 und 200 μT einen signifikanten Anstieg in der Länge der G_1 -Phase. Die DNA-Synthese wurde anhand des [^3H]deoxythymidin-Einbaus untersucht. Interessanterweise fanden sich bei stärkeren Feldern von 2 und 20 mT keine statistisch signifikanten Effekte. Anhand des [^3H]uridin-Einbaus untersuchten Cridland et al. (24) im gleichen Jahr die RNA- und mRNA-Syntheserate mit denselben Parametern (50 Hz, Flussdichte von 2 und 20 mT). Es konnten keine Auswirkungen auf die RNA- oder mRNA-Syntheserate festgestellt werden. Eine Einflussnahme auf den Zellzyklus wurde auch von einer anderen Gruppe untersucht, allerdings mit einer anderen Zelllinie (SV40-3T3). Dabei handelt es sich um mit dem SV40-Virus transformierte Mausfibroblasten. Das Magnetfeld hatte eine Flussdichte von $2 \pm 0,05 \text{ mT}_{\text{rms}}$ und eine Frequenz von 50 Hz (sinusoidal). Die Expositionszeit lag allerdings nur bei einer Stunde. Es ließen sich weder Veränderungen im Zellzyklus noch in der Morphologie der Zellen feststellen (97). Dieser Arbeit ist allerdings nicht zu entnehmen, ob CO_2 zugeführt wurde. Da der CO_2 -Gehalt in dem Abschnitt über das Expositionssystem nicht zur Sprache kam, ist davon auszugehen, dass während der Magnetfeldexposition keine CO_2 -Atmosphäre geschaffen wurde. Inwieweit das bei einer Expositionszeit von einer Stunde eine Rolle spielt, ist schwierig zu beurteilen. Es wurden auch mögliche Einflüsse auf den Glykosaminoglykan-Stoffwechsel von Fibroblasten (Leber) u. a. anhand des Schwefeleinbaus

untersucht. Offenbar führte ein 50 Hz ELF-Feld mit 0,020 T über einen Zeitraum von 2, 4, 8, 16, 32 und 64 Minuten an vier aufeinanderfolgenden Tagen zu einer erhöhten Synthese, ein statisches Feld von 0,49 T zeigte jedoch keine Auswirkungen. Dies spricht ebenfalls für eine Beeinflussung der Kollagensynthese in Fibroblasten durch niederfrequente Felder (53).

Mehrere Gruppen haben wie die oben (Kap. 1.2.3.1) erwähnte Gruppe von Tyndall (112) Tiere und Zellen einer ganzen Sequenz oder einem statischen Feld ausgesetzt. Studien, die den Gradienten isoliert in ihrem Versuchsaufbau einsetzen, sind dünn gesät. Tatsächlich konnte nur eine Arbeit gefunden werden, die sich speziell mit den Auswirkungen von Gradientenfeldern auf humane Lungenfibroblasten befasst. Es wurde das Proliferationsverhalten von HFL 1-Zellen nach Exposition beobachtet. Die Beobachtungszeit dauerte drei Wochen. Die Expositionsdauer betrug zwei Stunden, das Magnetfeld hatte eine Stärke von 20 mT und eine Frequenz von 500 und 75 Hz. Außerdem wurde 36 Stunden nach der Befeldung eine Zellzyklus-Analyse durchgeführt. Keiner der durchgeführten Tests konnte einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der exponierten Gruppe aufzeigen (90).

Die hier dargelegten Studien machen die Heterogenität der Thematik deutlich. Es wird außerdem offenbar, dass Widersprüche bei der Bewertung der Ergebnisse verschiedener Forschungsgruppen bestehen.

Es ist daher das Ziel dieser Arbeit, zur Evaluation der Effekte der MRT, insbesondere was die Auswirkungen auf das Migrationsverhalten embryonaler und fetaler humaner Lungenfibroblasten angeht, beizutragen. Es werden in den folgenden Untersuchungen die Einflüsse der Magnetresonanz auf das Migrationsverhalten humaner embryonaler und fetaler Lungenfibroblasten untersucht. Der Schwerpunkt liegt hier auf einer getrennten Untersuchung der oben genannten beteiligten Felder und dem Zusammenspiel der genannten Felder in Form kliniküblicher Sequenzen.

1.3 Grenzwerte und Richtlinien

Die Notwendigkeit, Grenzwerte und Richtlinien festzulegen, ergab sich aus den Ergebnissen der oben genannten epidemiologischen Studien. Da die beschriebenen Ergebnisse weder reproduziert noch widerlegt wurden, wuchs der Druck auf die Behörden, sich mit diesem Thema auseinander zusetzen. Zu demselben Schluss kam auch die Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) (7). In einer Informationsbroschüre des BfS ist nachzulesen: „Nicht auszuschließen ist jedoch, dass schwache Magnetfelder im Zusammenhang mit anderen Ursachen den Verlauf von Krebserkrankungen beeinflussen könnten(...).“

1.3.1 Niederfrequente elektrische und magnetische Felder

Die in Kapitel 1.2 erwähnten Studien sorgten für Besorgnis in der Bevölkerung, ob elektrische und magnetische Felder nicht eine Gefahrenquelle darstellen, zumal Hochspannungsleitungen und Funktürme allgegenwärtig sind.

Abb. 1.1 und 1.2 illustrieren die elektrischen Feldstärken und die magnetischen Flussdichten, die in der Nähe von Hochspannungsleitungen zu finden sind. Mit zunehmender Entfernung nehmen elektrische Feldstärke und magnetische Flussdichte rasch ab.

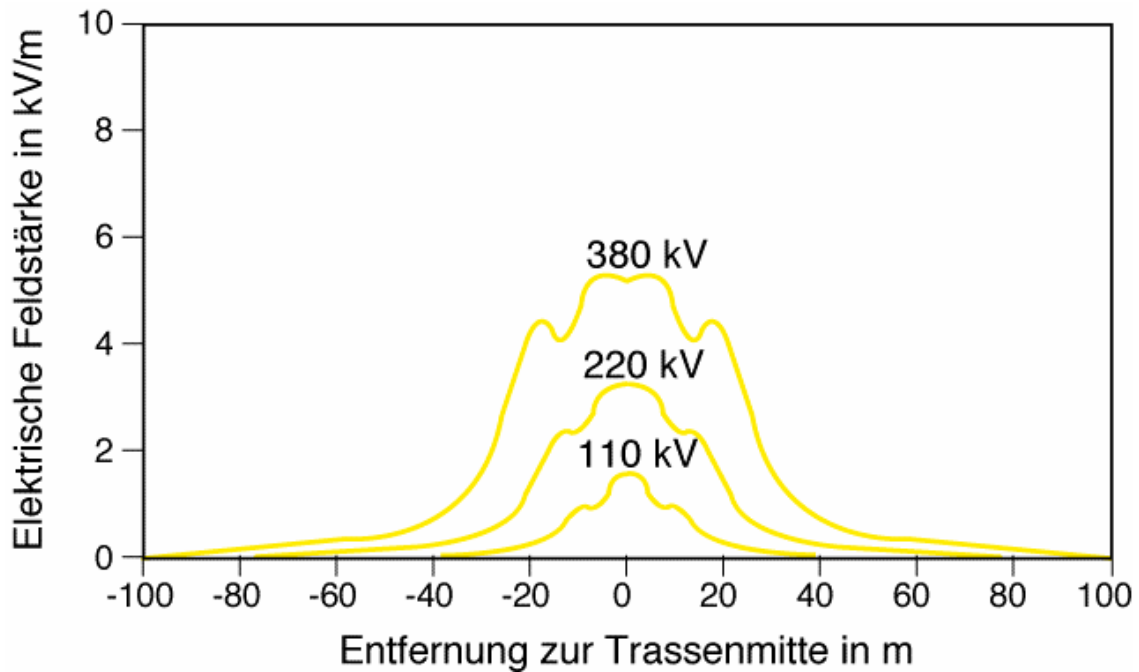


Abb. 1.1 (Quelle: BfS): Graphische Darstellung der elektrischen Feldstärke in Abhängigkeit von der Entfernung zur Trassenmitte einer Hochspannungsleitung.

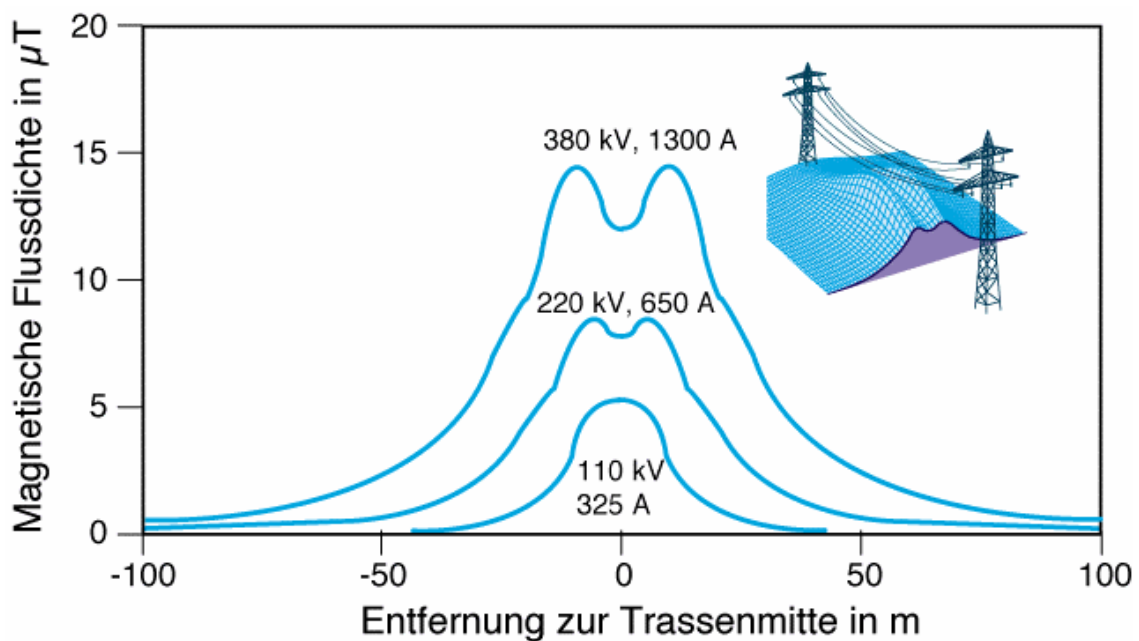


Abb. 1.2 (Quelle: BfS): Graphische Darstellung der elektrischen Feldstärke in Abhängigkeit von der Entfernung zur Trassenmitte einer Hochspannungsleitung.

Aus diesem Grunde haben sich die großen Organisationen, die sich mit Strahlenschutz befassen, eingehend mit diesem Thema beschäftigt. Seit dem 1. Januar 1997 gilt die Verordnung über elektromagnetische Felder (26. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (26. BImSchV)) (1). Dies ist die erste Verordnung, die verbindliche Vorgaben v. a. für den Gesundheitsschutz beinhaltet. Die Strahlenschutzkommission (SSK) hat die Grenzwerte für die Exposition der Bevölkerung bis zu 24 Stunden am Tag auf 5 kV/m (elektrisches Feld) und 100 μ T (magnetisches Feld) festgesetzt. Bei Einhaltung dieser Grenzwerte kann davon ausgegangen werden, dass eine Körperstromdichte von 2 mA/m² nicht überschritten wird. Für beruflich Exponierte gelten für den ganzen Arbeitstag 10 kV/m und 0,5 mT, kurzzeitig sogar 30 kV/m und 5 mT. Bei all diesen Werten handelt es sich um Effektivwerte. Die Strahlenschutzkommission bestätigt damit die Grenzwerte der ICNIRP (42, 108). Die ICNIRP hat auch Grenzwerte für Frequenzbereiche festgelegt, die vom Bundes-Immissionsschutzgesetz nicht abgedeckt werden. Dennoch hat die SSK eine Empfehlung herausgegeben, diese Grenzwerte zu berücksichtigen. Auch die WHO weist auf Forschungsbedarf auf diesem Gebiet hin (87).

Ein besonderes Problem ergibt sich hier bei der Festlegung der Richt- und Grenzwerte für Gradientenfelder, da mit den modernen Geräten große Flussänderungen zu erreichen sind. Schnelle Gradientenschaltungen werden bei modernen Kernspintomographen angestrebt, da dadurch v. a. eine Verkürzung der Messzeit zu erreichen ist. *Richtwerte* wurden festgesetzt, um eine Stimulation peripherer Nerven und Muskeln zu vermeiden. *Grenzwerte* sind deutlich höher angesiedelt und sollen kardiale Arrhythmien oder gar Herzkammerflimmern verhindern. Daher ist eine Überwachung der Herzfunktion (EKG) erforderlich. Daher liegt der Richtwert bei einer Flussänderung von 6 T/s bzw. 1 V/m, der Grenzwert bei 20 T/s bzw. 3 V/m.

Diese Werte sind in den „Empfehlungen zur Vermeidung gesundheitlicher Risiken bei Anwendung magnetischer Resonanzverfahren in der medizinischen

Diagnostik“ des Bundesamtes für Strahlenschutz festgehalten. Generell gilt, dass bei Normalbetrieb die Richtwerte einzuhalten sind und nur unter besonders kontrollierten Bedingungen die Grenzwerte zur Anwendung kommen (8).

1.3.2 Statische Magnetfelder

Mehrere Organisationen haben sich um eine Festlegung von Grenzwerten bemüht. Schon 1987 veröffentlichte das US Lawrence Livermore National Laboratory Richtlinien über die Exposition von Personen mit statischen Magnetfeldern. Schon damals wurde als oberster Grenzwert für die kurzzeitige Exposition 2000 mT (2 Tesla) festgehalten (70). Im selben Jahr bestätigte die WHO diesen Grenzwert. In diesem Bericht ist Folgendes zu lesen: "from the available data it can be concluded that short-term exposure to static magnetic fields of less than 2 T (2000 mT) does not present a health hazard." (119)

1994 veröffentlichte die ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) ausführlichere Richtlinien(41). Darin ist zu lesen, dass für die Allgemeinbevölkerung der Grenzwert für kontinuierliche Befeldung bei 40 mT liegt. Ausgenommen sind hierbei Personen mit Herzschrittmachern und anderen elektronischen Implantaten. Hier werden 0,5 mT empfohlen. Für die berufliche Exposition liegen die Werte bei 200 mT bei Dauerexposition, 2 Tesla bei kurzzeitiger Ganzkörperbefeldung und 5 Tesla bei der Exposition der Arme und Beine. Die Strahlenschutzkommission (SSK) stützt sich gegenwärtig hauptsächlich auf die ICNIRP-Richtlinien. Die Grenzwerte für beruflich Exponierte gelten auch für Patienten, die sich einer MRT unterziehen (8).

1.3.3 Hochfrequente Felder (HF-Felder)

Maßgeblich an der biologischen Wirkung hochfrequenter (HF) Strahlung beteiligt ist die vom Körper aufgenommene Strahlungsleistung. Diese bewirkt eine Temperaturerhöhung des Gewebes. International anerkannt als Größe für die

thermische Wirkung ist die sog. Spezifische Absorptionsrate SAR. Ihre Maßeinheit ist Watt pro Kilogramm (W/kg). Gegenwärtig werden vom Gesetzgeber für die allgemeine Bevölkerung Begrenzungen der Spezifischen Absorptionsrate von 0,08 W/kg (über den ganzen Körper gemittelt) gefordert; für Teilkörperbereiche sind 2 W/kg zulässig. Für berufliche Exposition gelten 0,4 W/kg für den ganzen Körper, für Teilkörperbereiche 10 W/kg und für Extremitäten sogar 20 W/kg. Die SSK nimmt dabei die Grenzwerte der ICNIRP als Grundlage (42, 108).

Bei der MRT besteht durch das Hochfrequenzfeld ebenso wie bei anderen Quellen von Hochfrequenzfeldern das Problem der Temperaturerhöhung. Daher wurden Richt- bzw. Grenzwerte der Temperaturzunahme für den ganzen Körper festgelegt. Der Richtwert beträgt gegenwärtig 0,5 °C, der Grenzwert 1,0 °C. Die Temperaturerhöhung um 1,0 °C ist nur unter kontrollierten Bedingungen zulässig. Auch hier wurden zur Vereinheitlichung SAR-Werte eingeführt: Für gesunde Menschen (die insbesondere keine Herz- Kreislauf-Probleme oder Beeinträchtigungen des Wärmehaushaltes aufweisen) gelten für den Kopf eine SAR von 0,2 W/100 g, für den Rumpf 0,4 W/100 g und 0,6 W/100 g für die Extremitäten. Bei schwach durchbluteten Organen wie z. B. der Cornea oder der Testes darf wegen des schlechteren Wärmeabtransports die lokale SAR von 0,1 W/100 g nicht überschritten werden. Dasselbe gilt auch für Embryo und Fetus (8).

1.3.4 Exposition in der Schwangerschaft

In den Richtlinien der SMRI (Society of Magnetic Resonance Imaging), an denen Kanal und Shellock, zwei der Autoren, die MR-Exposition in der Schwangerschaft untersuchten, (47) maßgeblich beteiligt waren, wird darauf hingewiesen, dass der FDA zufolge die Unbedenklichkeit der MRT während des ersten Trimenons nicht zweifelsfrei belegt ist (101). Aus diesem Grunde gilt für das erste Trimenon eine relative Kontraindikation für eine MR-Tomographie. Es

sei aber darauf hingewiesen, dass der MRT als ein Verfahren, das ohne ionisierende Strahlen auskommt, bei einer Fragestellung, die keinen Aufschub duldet, häufig der Vorzug vor der Computertomographie gegeben wird.

In den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission ist die Empfehlung nachzulesen, in ersten drei Monaten eine MRT zu unterlassen und auch nach dem dritten Schwangerschaftsmonat MR-Untersuchungen nur bei „diagnostisch zwingender Fragestellung“ durchzuführen. Zudem sollten Schwangere (ebenso wie andere Risikogruppen) auch bei Einhaltung der Richtwerte hinsichtlich der Atemfunktion, Herzfrequenz und -rhythmus, Blutdruck und Körpertemperatur fortlaufend überwacht werden. (8)

1.4 Grundlagen der Migration

Die Zellmotilität spielt eine große Rolle in zahlreichen physiologischen, aber auch pathologischen Mechanismen. Sie ist an Immunvorgängen, Wundheilung und der Embryogenese ebenso beteiligt wie an der Tumor-Metastasierung.

Die Forschung hat gezeigt, dass die einwandfreie Entwicklung eines Embryos sowohl die Kontrolle der Proliferation und das Überleben der Zelle als auch die Zellmigration in bestimmten Bahnen durch Wachstumsfaktoren beinhaltet. In diese Prozesse sind zahlreiche Wachstumsfaktoren involviert. Eine der größten Familien dieser Faktoren ist die der PDGFs (platelet-derived growth factor). Sie regulieren nicht nur das Zellwachstum, sondern übernehmen vielfältige Aufgaben im Bereich der Zellmorphologie und Zellbewegung wie Migration und Chemotaxis (18, 49). Ursprünglich wurde dieser Wachstumsfaktor aus Blutplättchen isoliert und erhielt daher seinen Namen. Weitere Forschung konnte aufzeigen, dass dieser Faktor in weit mehr Prozesse eingreift als nur in die der Gefäßbiologie. Die Wirkung auf die Zellproliferation und -migration während der Entwicklung und im ausgewachsenen Organismus wurde nach und nach bei vielen anderen Geweben nachgewiesen (92).

PDGF eignet sich besonders gut, um die Zellmotilität von Fibroblasten zu induzieren. Es entsteht so ein geeignetes Modell, um das Migrationsverhalten von Fibroblasten zu studieren. Obwohl der Mechanismus, mit dem PDGF die Zellmigration auslöst, noch nicht ganz entschlüsselt ist, sind mehrere Schritte des Signalweges bereits bekannt. PDGF bindet an Tyrosinkinase-Rezeptoren und aktiviert eine Signalkaskade, an der unter anderem PI 3-Kinase und Mitglieder aus der Rac/Rho/Cdc 42-Familie beteiligt sind. Dabei handelt es sich um GTP-bindende Proteine.

1.5 Interaktionsmodelle von elektrischen und magnetischen Feldern mit Zellen

Der genaue Mechanismus der Interaktion zwischen ELF-Feldern und lebendem Gewebe ist nach wie vor nicht geklärt. Für wahrscheinlich wird eine elektrische Strominduktion des Gewebes gehalten, es sind aber auch andere Erklärungen denkbar. Werden biologische Effekte tatsächlich gefunden, so müssen diese zwangsläufig mit einer Beeinflussung der Zellmembran, der Zellorganellen oder auch der elektrochemischen Prozesse einhergehen. Schon lange ist die Existenz spannungsinduzierter Ionenkanäle, Ionenströmen und Potentialdifferenzen an der Zellmembran bekannt. Diese Ruhemembranpotentiale betragen z. B. je nach Zelltyp bei Muskel- und Nervenzellen zwischen 50 und 100 mV. Es handelt sich also um vergleichsweise geringe Ströme. Aufgrund der Lorentz-Kraft wurden Veränderungen dieser Ströme schon frühzeitig postuliert. Hong (40) weist darauf hin, dass es natürlich möglich ist, durch ein äußeres magnetisches Wechselfeld einen elektrischen Strom in der Zelle zu induzieren. Allerdings ist der auf diese Weise entstandene Strom offenbar sehr schwach, weil die elektromagnetische Induktion von der Rate abhängig ist, mit der sich der magnetische Fluss zeitlich ändert. Ebenso ist die Thematik der Beeinflussung des Kalziums in der Zelle in den Mittelpunkt der Forschung gerückt, da sich in den letzten Jahren immer mehr gezeigt hat, wie vielfältig und komplex die Rolle der Kalzium-Ionen im

Stoffwechselgeschehen der Zelle ist: Eine große Bandbreite von Signalwegen, Proteinsynthesewegen und auch DNA und RNA-Synthesewege werden über Kalzium-abhängige Signalwege vermittelt (60).

Es existieren mehrere Studien, die eine Interaktion von ELF und der Zellmembran zeigen (80, 93). Die Mechanismen sind allerdings unklar. Im Gegensatz zu ionisierender Strahlung übertragen niederfrequente Magnetfelder im mT-Bereich nur sehr geringe Mengen an Energie auf die Zellen. Genauso ist es fraglich, ob die induzierten Ströme stark genug sind, um das elektrische Potential der Plasmamembran zu beeinflussen.

Die nachstehende Grafik (Abb. 1.3) zeigt eine schematische Darstellung mehrerer hypothetischer Mechanismen (nach Tenforde und Kaune).

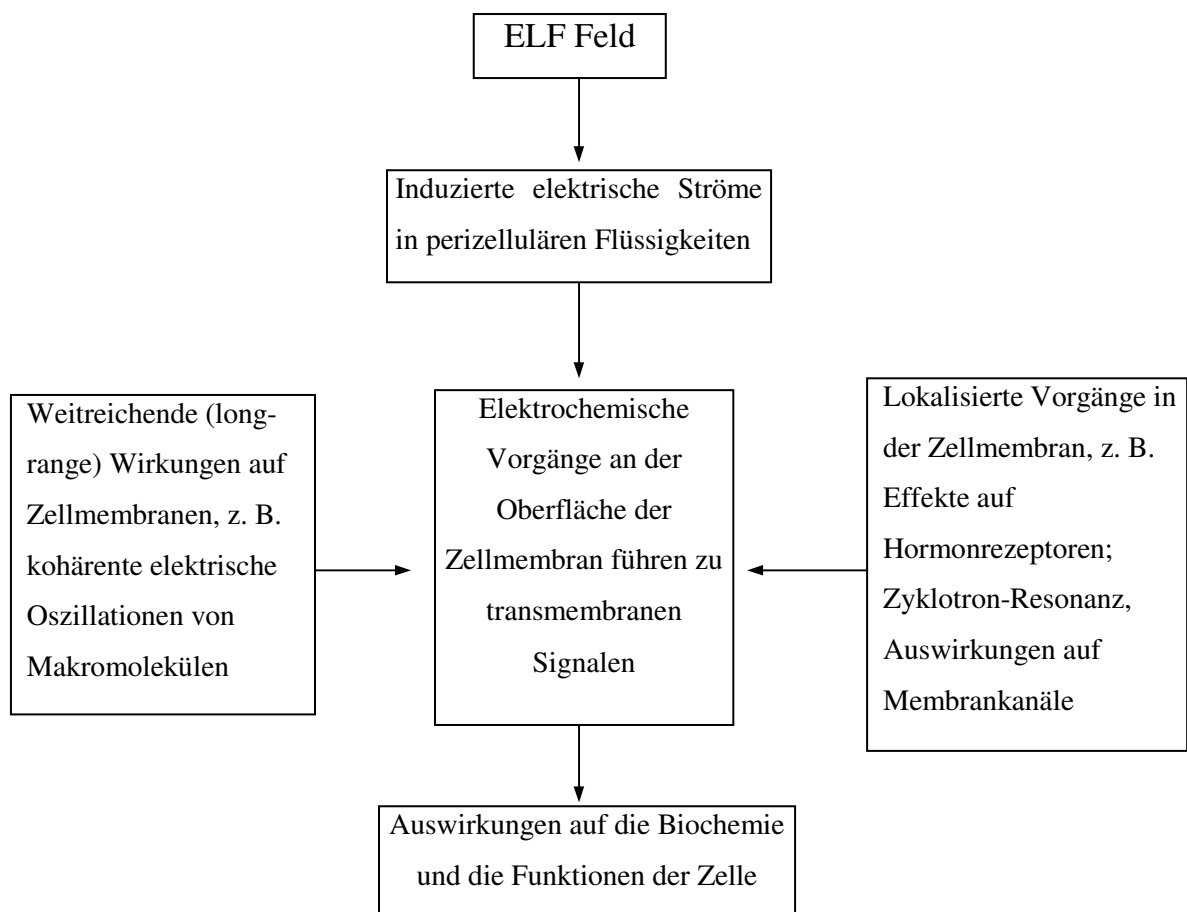


Abb. 1.3: Schematische Darstellung hypothetischer Mechanismen nach Tenforde und Kaune.

1.5.1 Resonanz-Effekte

Das Zyklotron Resonanz-Modell beruht auf der physikalischen Tatsache, dass bewegte geladene Teilchen sich im statischen Magnetfeld auf Kreisbahnen mit einer bestimmten Bahnfrequenz bewegen. Wird zusätzlich ein magnetisches oder elektrisches Wechselfeld, das mit der Bahnfrequenz des Teilchens in Resonanz ist, angelegt, wird Energie auf das Teilchen übertragen.

Dieses Modell stützt sich auf Experimente, bei denen bei bestimmten Frequenzen, kombinierten ELF-Feldern und statischen Feldern Effekte gefunden wurden (58). Basierend auf dem Resonanz-Effekt verbesserte sich bei Resonanz-Bedingungen die Übertragungsrate. Dies würde zu einer erhöhten Energieübertragungsrate führen. So würden auch geringere Feldstärken einen Effekt erzielen. Es ergaben sich allerdings Schwierigkeiten bei der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Andere Forschungsgruppen konnten bei Resonanzbedingungen keinen Effekt feststellen (38). Außerdem sind mit diesem Erklärungsansatz mehrere theoretische Schwierigkeiten verbunden, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann (113).

1.5.2 Einflüsse auf die Signalwege der Zelle

Ein statisches Magnetfeld ist durchaus in der Lage, Moleküle gemäß ihrer Anisotropie im Feld auszurichten. Dieser Effekt konnte von Freyssinet et al. anhand von Fibrinogen illustriert werden (31). Ob es dadurch zu einer negativen Beeinflussung des Stoffwechsels kommt, ist umstritten. Wikswo erklärte schon 1980, dass erst ein Feld von 24 T in der Lage ist, die Fortpflanzungsgeschwindigkeiten von Nervenströmen merklich zu verlangsamen (120). Dies würde sich durch die Wirkung der Lorentz-Kraft auf die Ionen erklären.

Ebenso wird die Wirkung von Wechselfeldern auf die Zelle untersucht. Die Vorstellung, dass durch die - wenn auch geringen - induzierten Ströme der

Ionen transport durch die Zellmembran verändert werden könnte, ist mit direkten Konsequenzen für die Signalwege der Zelle verbunden (60). Dasselbe gilt für die Aktivität vieler Enzyme, die an der Signaltransduktion beteiligt sind (32). Vor allem die Beeinflussung der Kalziumkonzentration ist in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, seit die bedeutsame Rolle dieses Ion im Zellstoffwechsel erkannt wurde. Unter Umständen reichen schon geringe Abweichungen der Ionenkonzentration aus, um nachhaltige Veränderungen der Synthesewege zu bewirken (116).

Inwiefern die DNA durch elektromagnetische Felder beeinflusst oder beispielsweise deren Transkription oder Translation beeinträchtigt wird, ist nach wie vor Gegenstand heftiger Diskussionen. Blank und Goodman postulieren, dass magnetische und auch elektrische ELF-Felder direkt mit der DNA interagieren (9). Dabei müssen die genannten Felder nicht zwangsläufig zuerst auf die Zellmembran einwirken. Dies rief in der Fachwelt, vor allem im physikalischen Lager, Widerspruch hervor. Adair (5) rechnet in einem Kommentar auf diesen Artikel genau vor, dass der Energietransfer eines 60 Hz-Feldes zu gering sei, um eine biologische Wirkung zu entfalten. Ähnliches gilt für magnetische Felder. Sie werden zwar von der Zellmembran nicht abgeschirmt, die Ströme, die durch ein veränderliches Magnetfeld entstehen, sind ebenfalls verschwindend gering. Als Antwort auf diese kritische Durchsicht ihres Artikels heben Blank und Goodman (10) hervor, dass die bloße Berechnung von Werten, bei denen kein Effekt zu erwarten sei, am Ziel der biologischen Forschung vorbeigehe. Schon viele Male seien von Physikern Grenzwerte festgelegt worden, die sich bei experimenteller Untersuchung nicht bewahrheitet hätten. Ebenso seien Eigenschaften der DNA bekannt geworden, die sich mit physikalischen Modellen nicht ohne Weiteres erklären lassen.

1.5.3 Freie Radikale

Diese Hypothese postuliert, dass elektromagnetische Felder die Konzentration freier Radikale in biologischen Systemen erhöhen. Ebenso wird vorgeschlagen, dass magnetische Felder mit der Frequenz von 50/60 Hz die Lebenszeit freier Radikaler verlängern (96). Freie Radikale sind aufgrund ihrer hohen Reaktivität in der Lage, Lipide, Proteine und DNA/RNA zu beschädigen. Dies hätte möglicherweise schädliche Auswirkungen auf die Zellfunktion. Es gibt aber nur geringe Hinweise dafür, dass elektrische und magnetische Felder von der Stärke, die im Alltag vorkommt, zu solchen Schäden in der Lage sind (67).

1.5.4 Abschließende Bemerkung

Die oben genannten Mechanismen stellen nur einen Ausschnitt der gegenwärtig diskutierten Mechanismen dar. Vor allem auf dem Gebiet der nicht-linearen Interaktionen werden eine ganze Reihe anderer Theorien diskutiert. Zusammenfassend ist zu bemerken, dass das jetzige Wissen über die Auswirkungen von ELF-Feldern auf den lebenden Organismus noch sehr gering ist. Dasselbe gilt für statische Magnetfelder. Wie Hong in seinem Beitrag über Magnetfeldeffekte konstatierte, ist der gegenwärtige Wissensstand noch immer recht primitiv; experimentelle Beobachtungen biomagnetischer Effekte könnten jedoch nicht länger als Artefakt beiseite geschoben werden, selbst wenn molekulare und zelluläre Mechanismen noch nicht unmittelbar verfügbar seien (40).

2 Material, Methode und eigene Untersuchungen

Ziel der Versuchsreihen war es, Einflüsse der bei der MRT zum Einsatz kommenden Felder auf das Migrationsverhalten von embryonalen und fetalen Fibroblasten zu untersuchen. Dies wurde in sechs Versuchsreihen mit zwei Zelllinien durchgeführt. Es kamen insgesamt drei Magnetresonanztomographen (Magnetom Open, Magnetom Expert und Magnetom Vision) zum Einsatz.

2.1 Zellkultur

Für alle durchgeführten Experimente wurden fetale und embryonale Lungenfibroblasten benutzt. Es handelte sich um HFL 1 (Lung, diploid, Human), ATTC (American Type Culture Collection) CCL-137 und Hel 299 (Embryonic Lung, diploid, Human) ATTC CCL-153 (bezogen aus Rockville, Maryland USA). Die HFL 1-Zellen wurden bei Passage 13, die Hel 299-Zellen bei Passage 10 in flüssigem Stickstoff gelagert und bei Bedarf aufgetaut. Nach dem Auftauen vermehrten sich die Zellen für 10 - 14 Tage (2 - 3 Passagen) in handelsüblichen Zellkulturflaschen (25 cm², 70 ml, Deckel mit Filter, BD Falcon, Franklin Lakes, NJ, USA Produkt-Nr. 353109). Die CPD (cumulative population doubling) lag bei 33 ± 3 . Die Zellen wurden bei 37 °C, ca. 98 % Luftfeuchtigkeit und 7 % CO₂-Gehalt in einem Begasungsbrutschrank (Heraeus, Osterode) in Kultur gehalten.

Als Kulturmedium eignete sich DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Serum) von Gibco BRL (Katalog-Nr. 41965), welches mit 10 % fetalem Rinderserum (FBS) (Roche, Bestell-Nr. 210471 und Gibco BRL FBS South American, Katalog-Nr. 10270, Lot-Nr. 40Q7001K) angereichert wurde. Zusätzlich wurden die Antibiotika Streptomycin und Penicillin mit 1 % und L-Glutamin (Gibco) ebenso mit 1 % zugesetzt. Die Zellen wurden einmal pro Woche passagiert und erhielten zweimal wöchentlich einen Medienwechsel. Zellen, die für einen Versuch bestimmt waren, kamen immer aus derselben Passage; die Zellen der einzelnen

Versuche lagen höchstens zwei Passagen auseinander. Um eine Mykoplasmen-Infektion auszuschließen, wurden die Zellen jeweils mit einem sog. DAPI-Test (4,6-Diamidinophrenylindol) überprüft. Es handelt sich dabei um eine Routineprüfung, die folgendermaßen durchgeführt wird: Man kultiviert 40 000 Zellen in einer 6-Loch-Makroplatte (Katalog-Nr. 3046, Falcon) für zwei Tage im Brutschrank. Nach Entfernung des Mediums werden die Zellen mit PBS gewaschen. Dann werden die Zellen 15 - 20 min lang mit DAPI-Methanol-Lösung (Konz. 0,5 µg/ml, Serva, Heidelberg) im Brutschrank inkubiert. Nach Spülung mit Methanol und PBS wird Medium zugegeben. Es findet eine Komplexbildung mit doppelsträngiger DNA statt. Diese Komplexe leuchten unter UV-Licht blau auf und lassen so Rückschlüsse auf eine Mykoplasmen-Infektion der Zelle zu.

2.1.1 MR-kompatible Inkubationskammer

Um den Zellkulturen während der Versuche ideale Bedingungen zu gewährleisten und nicht durch mangelnde Standardisierung die Magnetfeldeffekte zu maskieren, wurden spezielle Inkubationskammern verwendet. Als Grundlage diente hier die Methode von Grönwäller et al. (34). Die beiden baugleichen Behälter (MR-Kasten und Kontrollkasten) bestanden aus doppelwandigem Plexiglas[®] und ließen sich gasdicht verschließen. Die Größe der Kästen betrug außen 35 mal 33 mal 15,3 cm und wurde so gewählt, dass diese in die größte Spule von Ganzkörperscannern passten. Dies betraf die Geräte Magnetom Open, Magnetom Expert und Magnetom Vision der Firma Siemens, Erlangen. Der Innenraum der Kästen maß 27 mal 25 mal 10 cm.

An diese Inkubationskammern wurden folgende Anforderungen gestellt:

- Aufrechterhaltung der Temperatur
- eine relative Luftfeuchtigkeit von ca. 98 %
- eine konstante CO₂-Konzentration
- keinerlei Verzerrungen infolge Magnetfeldinhomogenitäten

Die Temperatur wurde durch einen parallel geführten Warmwasserkreislauf aufrechterhalten und konnte über zwei Thermometer (Hartmann, Heidenheim) im Kontrollkasten kontrolliert werden (Abb. 1.2). Das Wasser wurde in einem regulierbaren Wasserbad (Typ 1012, Fisher Scientific, Niederau) erhitzt und mit einer Kreiselpumpe (Typ KrP 1034, Vetter, Ammerbuch) über ein Y-Stück in gleichlange wärmeisolierte Schläuche gepumpt. Die doppelwandige und doppelbödig konstruierte Konstruktion gewährleistete eine suffiziente Wärmeabgabe in das Innere der Kästen. Am MR-Kasten waren keine Thermometer angebracht, da diese mit der Zeit von dem Magnetfeld beeinträchtigt wurden. Vergleichende Messungen zwischen beiden Kästen konnten jedoch zeigen, dass sich dank des parallelgeschalteten Warmwasserkreislaufs keine Temperaturabweichungen ergaben (Abb. 2.2).

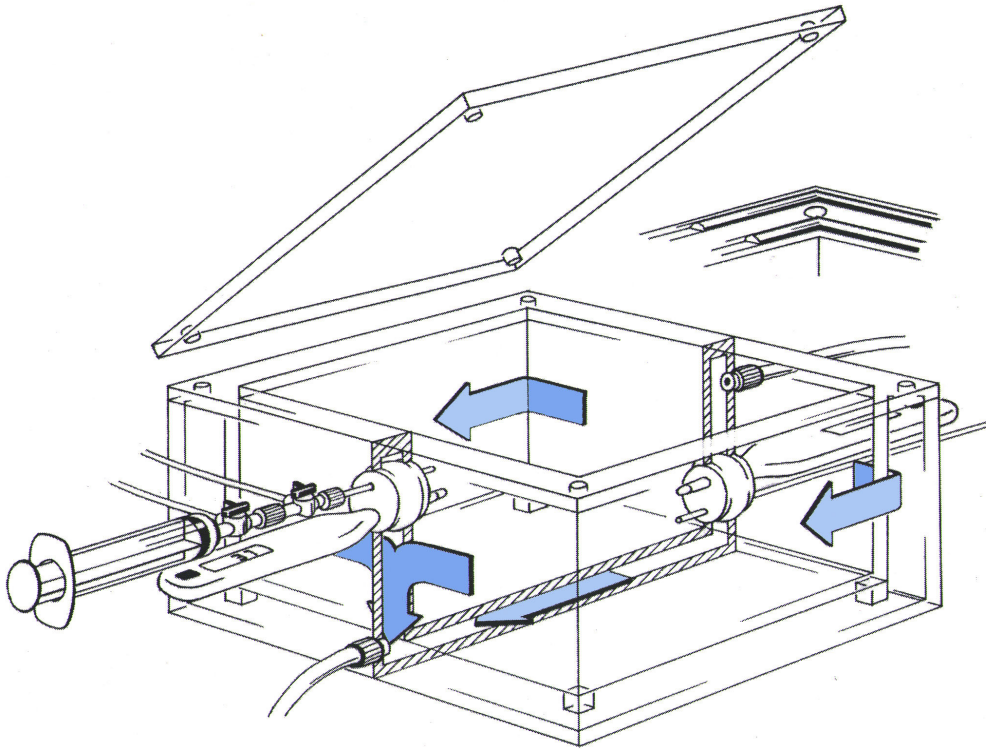


Abb. 2.1:MR-kompatibles Kastensystem, das in allen Versuchsreihen zum Einsatz kam. Die blauen Pfeile simulieren das im Hohlraum fließende Wasser. Links ist ein Thermometer und eine Spritze abgebildet, mit der CO₂ insuffliert wurde.

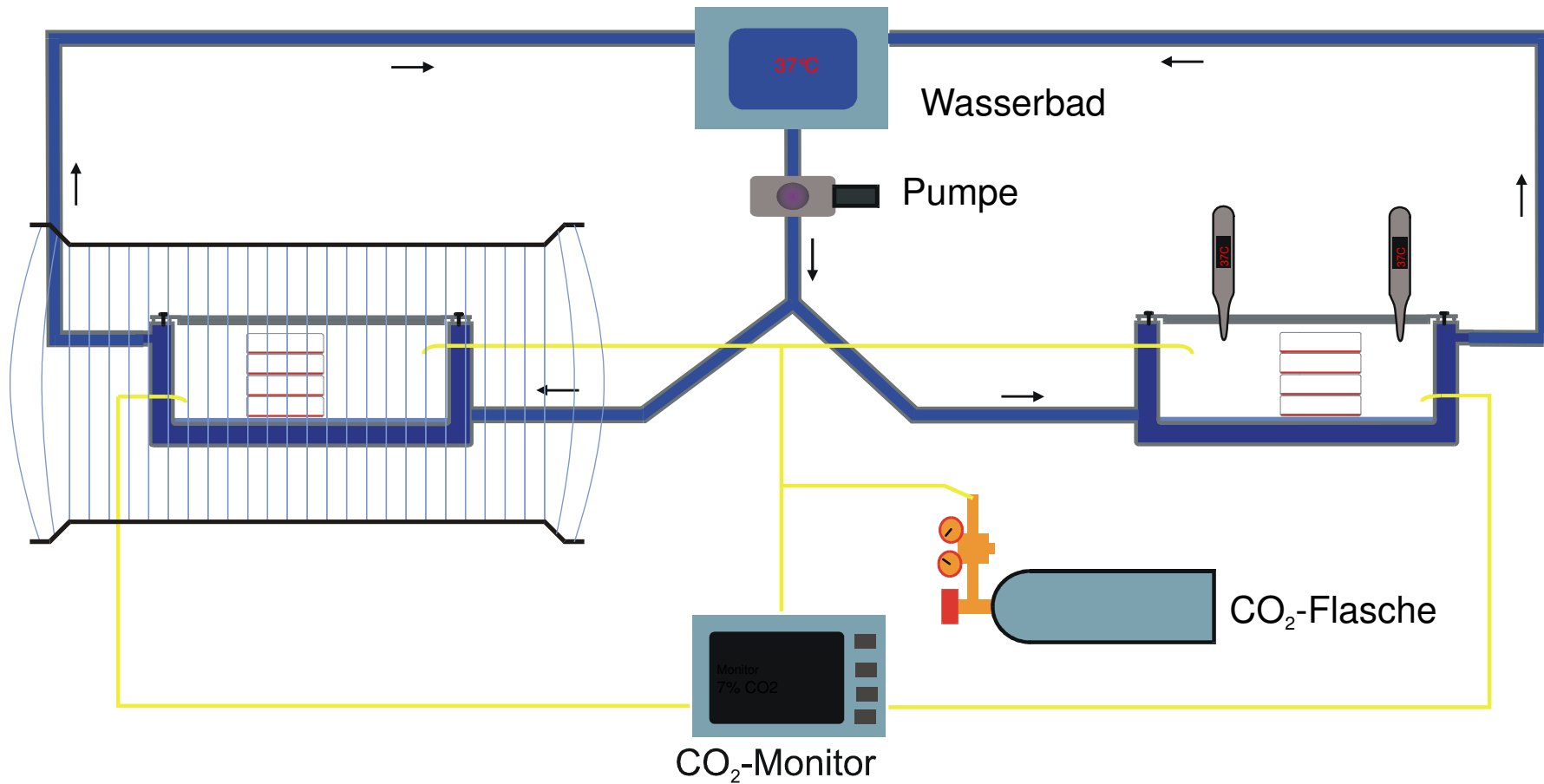


Abb. 2.2: Umweltkontrolle: Die Kohlenstoffdioxidleitungen sind gelb, die Wasserleitungen blau dargestellt

In handelsüblichen Brutschränken wird die Luftfeuchtigkeit mit einem Wasserbehälter reguliert, der sich innerhalb des Schrankes befindet und mit destilliertem Wasser gefüllt ist. Bei ausreichender Füllung reguliert sich die Luftfeuchtigkeit von selbst. Basierend auf dieser Erkenntnis wurde der Boden der Kästen mit ausreichend Wasser befüllt. Die Zellkulturplatten wurden oberhalb der Wasseroberfläche platziert.

Zellkulturmedien benötigen einen bestimmten pH-Wert. Um den pH-Wert des Mediums konstant zu halten, musste CO₂ zugeführt werden. Gemäß der Formel



verschiebt sich das Gleichgewicht der Gleichung nach rechts, wenn CO₂ zugeführt wird, der Partialdruck von CO₂ also steigt. Die Protonenkonzentration nimmt zu, der pH-Wert sinkt, die Lösung wird also saurer. Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung ermöglicht eine ungefähre Bestimmung der benötigten CO₂-Konzentration

$$\text{pH} = \text{pK}_s + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{S} \cdot \text{pCO}_2}$$

mit

pK_s = negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante von Bikarbonat

$[\text{HCO}_3^-]$ = Bicarbonatkonzentration im Medium

pCO_2 = CO₂-Partialdruck

S = molarer Löslichkeitskoeffizient für CO₂

Der molare Löslichkeitskoeffizient beträgt bei 37 °C ca. 0,03 mmol/mmHg. Dies bedeutet, dass bei 37 °C und einem Partialdruck von 1 mmHg in 1 l Flüssigkeit 0,03 mmol CO₂ gelöst sind.

Diese Menge konnte über Schläuche aus einer CO₂-Druckflasche mit einer angeschlossenen Perfusorspritze (Braun, Melsungen) in die Kästen insuffliert werden. Die Messung des CO₂-Gehalts in der Gasphase erfolgte durch einen Anästhesie-Monitor (HP M1025A, Hewlett Packard, Böblingen), der sich im Kontrollraum außerhalb des Magnetfeldes befand. Dieser Aufbau ließ eine genaue Kontrolle des CO₂-Gehaltes zu.

Um eine Verzerrung durch Magnetfeldinhomogenitäten zu vermeiden, wurden die Proben in der Inkubationskammer zentral positioniert. Änderungen der magnetischen Flussdichte wurde vorgebeugt, indem Plexiglas[®] (Polymethylmethacrylat) verwendet wurde. Dieses besitzt eine magnetische Suszeptibilität (Maß für die Magnetisierbarkeit eines Stoffes), die mit χ_m zwischen $2,2$ und $3,2 \cdot 10^{-6}$ sehr gering ist. Aus diesem Grund wird dieses Material auch bei Phantomgegenständen in der Magnetresonanztomographie eingesetzt.

Die magnetische Suszeptibilität errechnet sich folgendermaßen:

$$\chi_m = \mu_{\text{rel}} - 1.$$

Zur Erläuterung der relativen Permeabilitätszahl μ_{rel} siehe 2.1.3.

2.1.2 Migrationsprotokoll

Bei diesem Protokoll werden Zellkulturplatten mit Membraneinsätzen bestückt. Die Membraneinsätze werden mit Zellsuspension befüllt, die Vertiefungen der Zellkulturplatten werden mit Medium bestückt, dem PDGF beigemischt wird. PDGF stimuliert die Migration. Pro Ansatz werden zwei Membranansätze als Kontrolle nicht stimuliert, indem das Medium ohne PDGF zugesetzt wird.

2.1.2.1 Materialien

- HFL 1 – 155 000 / Membraneinsatz
- Hel 299 – 155 000 / Membraneinsatz

-
- 24-well Zellkulturplatten (BD Falcon, Produkt-Nr. 353504)
 - Membraneinsätze (BD Falcon, Produkt-Nr. 353097) mit 8,0 µm Porengröße und 0,3 cm² Wachstumsfläche
 - Medium (Zusammensetzung siehe 3.1)
 - PDGF-BB (platelet-derived growth factor, BB-Isoform bestehend aus zwei B-Polypeptidketten, welche durch Schwefelbrücken verbunden sind (118))
 - Wattestäbchen, 3,7 % Formaldehyd, 70 % Ethanol, PBS, Aqua dest.

2.1.2.2 Versuchsablauf

2.1.2.2.1 Vorbereitung der Zellen

- Ablösen der Zellen mit Trypsin, mit Medium verdünnen und vereinzeln.
- Zellzahlbestimmung mittels einer Fuchs-Rosenthal-Zählkammer, Berechnung des benötigten Volumens zur Resuspension.
- Bei zu niedriger Zellzahl pro ml fünf Minuten mit 200 g abzentrifugieren.
- Überstand absaugen und Pellet mit errechnetem Mediumvolumen resuspendieren, sodass man 310 000 Zellen / ml erhält.
- Bei zu hoher Zellzahl pro ml muss errechnetes Mediumvolumen hinzugegeben werden.

2.1.2.2.2 Kammerbefüllung

Das PDGF wird aufgetaut und resuspendiert; 10 µl PDGF werden 0,5 ml Medium hinzugegeben.

- *Kontrolle* (ohne PDGF): Die obere Kammer (Membraneinsatz) wird mit 500 µl Zellsuspension (= 155 000 Zellen) beschickt. Die untere Kammer (Vertiefung in der Zellkulturplatte) wird mit 800 µl Medium gefüllt.
- *Stimulation* (mit PDGF): Obere Kammer: 500 µl Zellsuspension (= 155 000 Zellen), untere Kammer: 100 µl PDGF-Resuspension und 700 µl Medium

Pro Versuch wurden jeweils für den Kontroll- und für den MR-Kasten zwölf Membraneinsätze bestückt. Von den zwölf Proben pro Kasten waren zwei als Stimulation-Kontrolle unstimuliert.

Die Zellen wurden sofort nach der Kammerbefüllung für sechs Stunden befördert.

2.1.2.2.3 Fixierung

- Membraneinsätze mit einer Pinzette herausnehmen und das Medium ausschütten
- Mit dem wattierten Ende eines Wattestäbchens die adhärenen Zellen auf der Membranoberseite unter kreisenden Bewegungen und leichtem Druck entfernen
- Die Membraneinsätze werden daraufhin mit PBS in einem kleinen Becherglas gespült.
- Nochmalige Anwendung eines Wattestäbchens.
- Membraneinsätze eine Minute in PBS stellen,
- dann zehn Minuten in Formaldehyd,
- zehn Minuten in Ethanol.

Mit Aqua dest. in einem Becherglas kurz und vorsichtig spülen.

- Trocknen lassen.

2.1.3 Färbung

Um die Zellen nach dem Migrationsvorgang sichtbar zu machen, wurden sie angefärbt. Dies geschah mit einer Coomassie-Zellfärbung. Die Fibroblasten neigten dazu, Konglomerate zu bilden. Da sich die Auszählung dieser Zellnester schwierig gestaltete, wurden in einem zweiten Färbvorgang zusätzlich die Zellkerne angefärbt. Damit wurde die Identifizierung der einzelnen Zelle erleichtert.

2.1.3.1 Zellfärbung mit Coomassie 0,05 %

Zusammensetzung der Färbung:

20 % Methanol, 7,5 % Eisessig, Aqua dest., Coomassie (Serva R Tablett Nr. 35056).

- Die unteren Kammern der Proben werden mit ca. 500 µl Coomassie bestückt und die Membraneinsätze ca. 30 - 60 Sekunden hineingestellt, so dass die Zellen, die sich an der Unterseite der Einsätze befinden und folglich durch die Membran migriert sind, anfärben.
- Danach werden die Proben in einem Becherglas mit Aqua dest. gespült, bis die im Farbstoff enthaltene Essigsäure vollständig entfernt worden ist.
- Trocknen lassen.

2.1.3.2 Zellkernfärbung mit Giemsa

Zusammensetzung der Färbung:

Sörensen-Puffer A (pH = 4,4), Sörensen-Puffer B (pH = 9,24), Giemsa-Stammlösung.

Die Färbelösung muss immer frisch angesetzt werden, da das pH-Optimum der Giemsa-Stammlösung bei 7,2 - 7,4 liegt.

- Die untere Kammer wird wiederum mit ca. 500 µl Giemsa-Färbelösung beschickt; die Lösung muss 30 - 40 Minuten einwirken.
- Gründlich wässern.
- Trocknen lassen.

2.1.4 Zählen

Die migrierten Zellen wurden mit Hilfe einer Fuchs-Rosenthal-Zählkammer quantifiziert. Die Einsätze wurden mittig auf das Zählgitter platziert, um

Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Um einen repräsentativen Wert zu erhalten, wurden bei jedem Einsatz zwei Diagonale (32 Kleinquadrate) gezählt. Es hat sich nicht bewährt, zwei Großquadrate zu zählen, da sich die Zellen keineswegs homogen auf der Membran verteilen. Für alle Auszählungen kam ein inverses Lichtmikroskop der Firma Zeiss zum Einsatz (Mikroskop Axiovert 25, Zeiss, Jena).

Die Proben wurden willkürlich nummeriert und ausgezählt. Das Zählverfahren wurde auf diese Weise verblindet, um eine subjektive Beeinflussung weitestgehend auszuschließen.

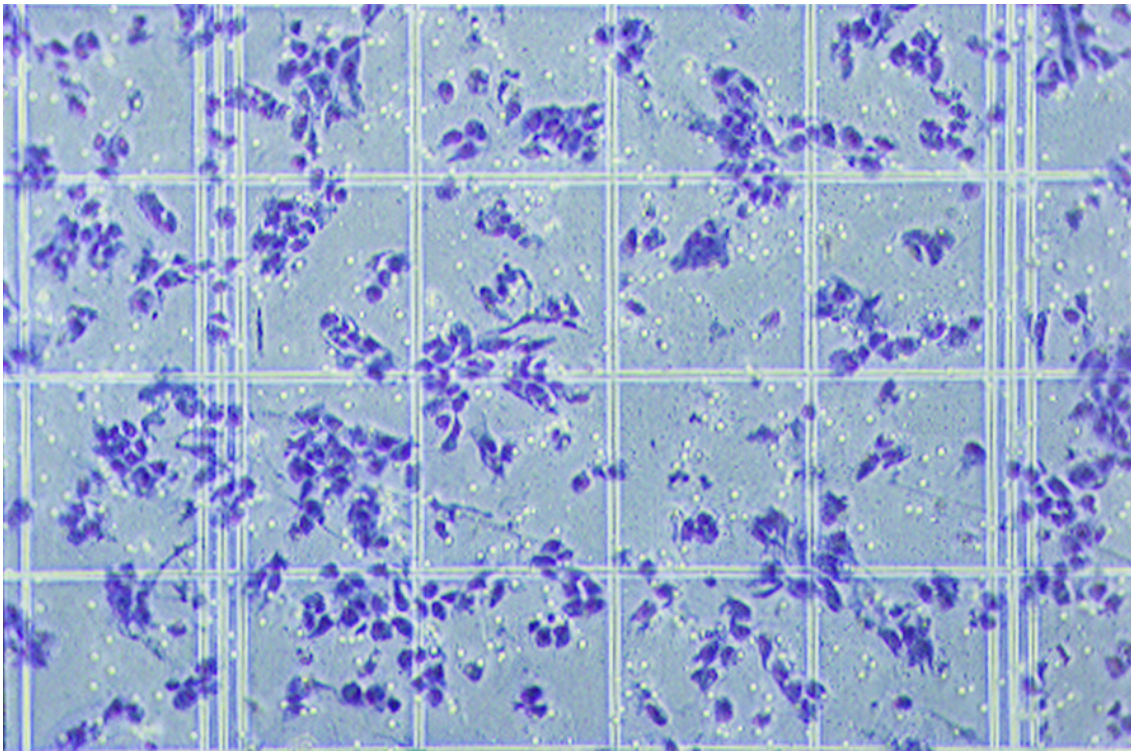


Abb. 2.3: Angefärbte Fibroblasten in 100-facher Vergrößerung. Im Hintergrund sind das Gitternetz der Zählkammer und die Poren der Membran zu sehen.

2.2 Befeldung

Mit beiden Zelllinien wurden jeweils sechs Versuche durchgeführt:

- Gradientenfeld mit einer Frequenz von 50 Hz (Abb. 2.4)
- Gepulstes Radiofrequenzfeld mit 8,5 MHz
- Statisches Magnetfeld mit einer Magnetfeldstärke von 1,0 T
- Statisches Magnetfeld mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 T
- T_2 -gewichtete Turbospinecho-Sequenz bei 1,0 T
- T_2 -gewichtete Turbospinecho-Sequenz bei 1,5 T

2.2.1 Gradientenfeld

Zur Exposition mit Gradientenfeldern wurde das Magnetom Open (Siemens, Erlangen) benutzt. Dabei handelt es sich um einen C-förmigen, nach vorne offenen resistiven Magneten, auch Widerstandsmagnet genannt. Die Wärme, die durch die angelegte Spannung im Spulensystem (aus Kupfer- oder Aluminiumdraht) entsteht, wird durch eine Wasserkühlung abgeführt.

Die Gradientenspulen sind im oberen und unteren Abschnitt des Magneten platziert. Die Tatsache, dass es sich um einen resistiven Magneten handelt, macht es möglich, das statische Magnetfeld auszuschalten und eine einfache Gradienten-Sequenz zu programmieren. Der Gradient hatte eine Frequenz von 50 Hz mit einer trapezoidförmigen Wellenform und einer maximalen Amplitude von 10 mT (Abb. 2.4). Eine Periode dauerte 0,02 Sekunden. Die Zellkulturplatten wurden so im Gerät platziert, dass sie einem mittleren Gradienten von $2 \text{ mT} \pm 0,25 \text{ mT}$ ausgesetzt waren (Abb. 2.5). Aufgrund der Ausdehnung der Membranfläche von 0,6 cm in Richtung des Gradienten variiert das Magnetfeld um 0,6 mT. Die Expositionsdauer betrug sechs Stunden. Das statische Magnetfeld war bei allen Versuchen ausgeschaltet.

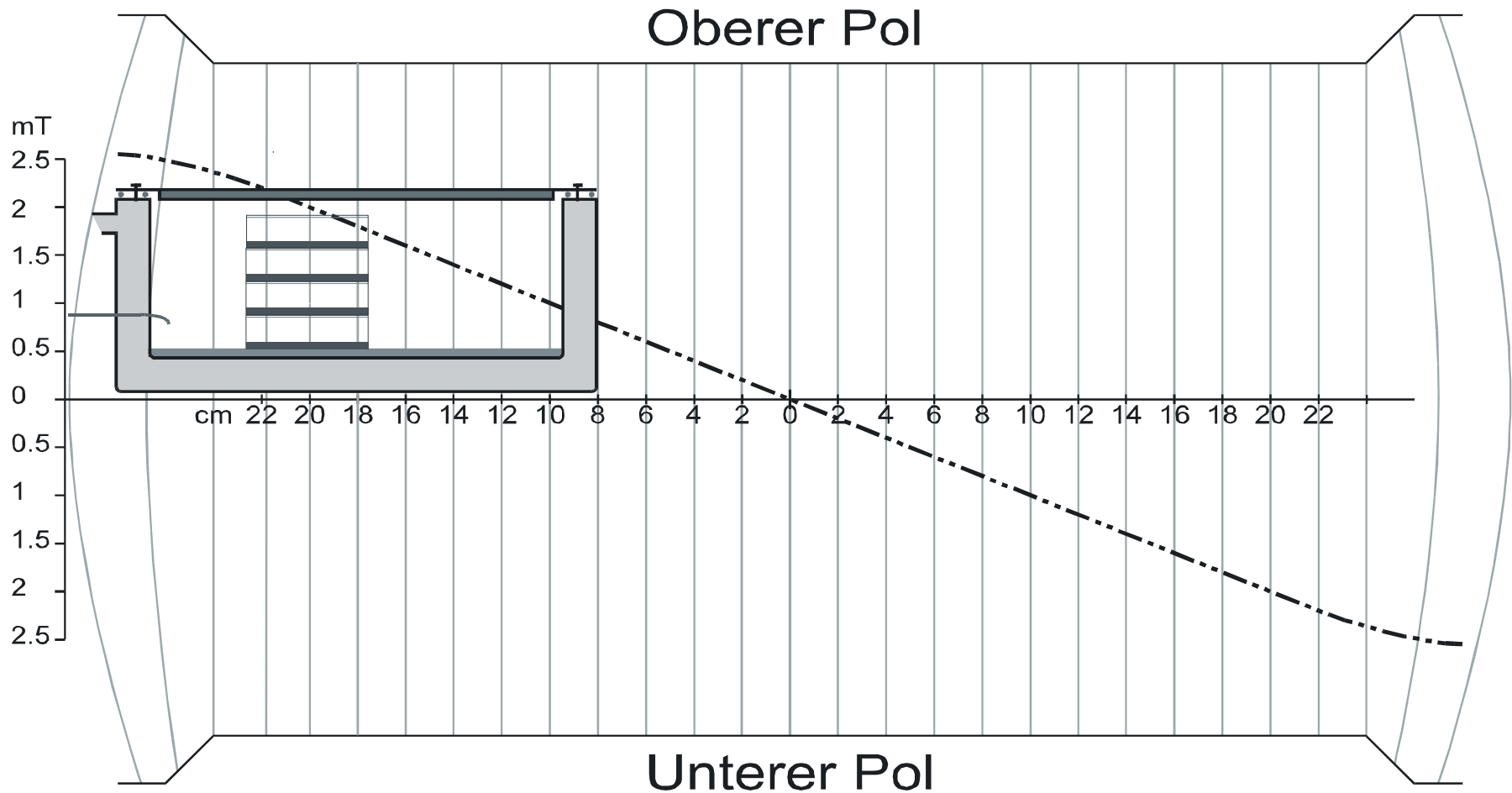


Abb. 2.5: Platzierung der Zellen im Magnetom Open. Die gepunktete Linie zeigt die Amplitude des Gradienten in Abhängigkeit von der Entfernung vom Isozentrum. Die Zellen wurden am Ende des homogenen Feldes platziert, um eine Gradientenamplitude von 2 mT zu gewährleisten.

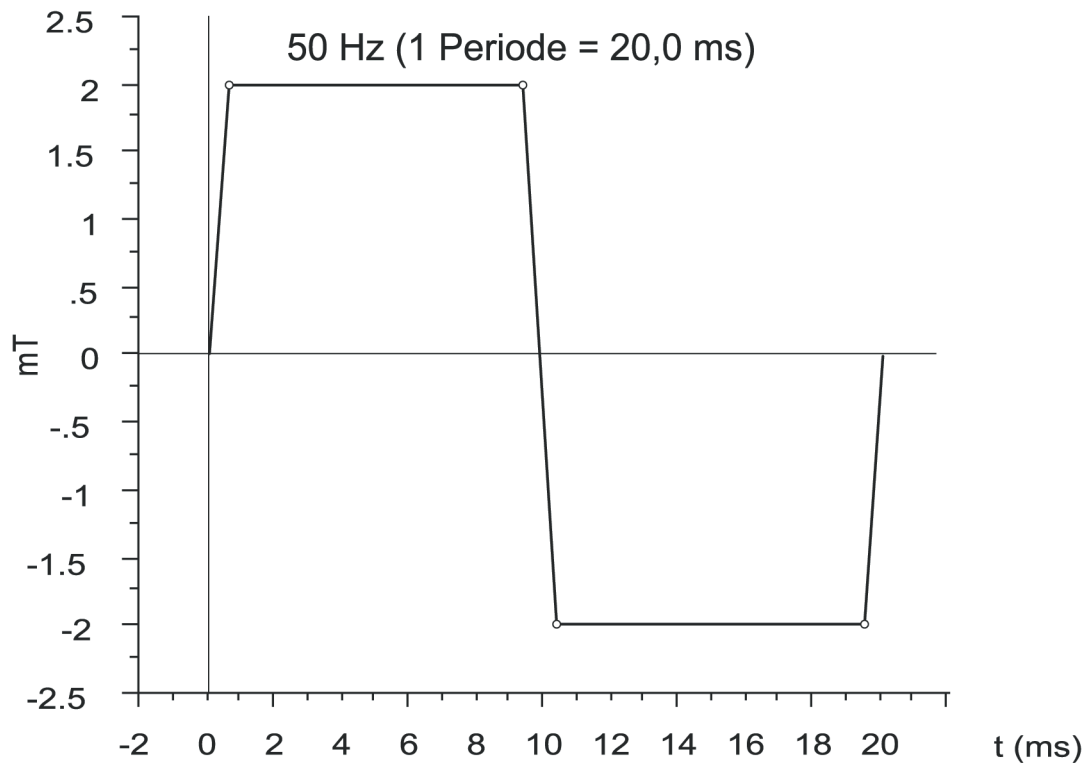


Abb. 2.4: Wellenform des oszillierenden 50 Hz-Gradientenfeldes 20 cm vom Isozentrum entfernt. Die mittlere Gradientenamplitude beträgt $2 \text{ mT} \pm 0,25 \text{ mT}$, die Schaltzeit 0,2 ms und die maximale TE 18 ms.

2.2.2 Radiofrequenzfeld

Es handelte sich um eine gepulste Radiofrequenz. Diese beträgt bei einem Magnetfeld von 0,2 T nach der Larmor-Frequenz 8,5 MHz. Auch bei dieser Versuchsreihe wurde das Magnetom Open von Siemens verwandt, um nach dem Abschalten des statischen Magnetfeldes das Radiofrequenzfeld getrennt untersuchen zu können.

2.2.3 Statisches Magnetfeld mit einer Magnetfeldstärke von 1,0 und 1,5 Tesla

Der Versuch mit einer Magnetfeldstärke von 1,0 T wurde mit dem Magnetom Expert (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Es handelt sich um einen supraleitfähigen Magneten. Darunter versteht man, dass bestimmte Metalle bei Temperaturen nahe dem absoluten Nullpunkt (0 Kelvin, -273,16 °Celsius) die Eigenschaft haben, den elektrischen Widerstand zu verlieren. Zur Kühlung wird daher flüssiges Helium verwendet. Diese Art der Magneten gewährleisten sowohl höhere Feldstärken als auch eine größere Homogenität des Magnetfeldes, da es von der äußeren Stromzufuhr unabhängig ist. Für den Versuchsaufbau mit einem stärkeren Magnetfeld von 1,5 T wurde das Magnetom Vision verwendet; auch hier handelt es sich um einen supraleitfähigen Magneten. Bei beiden Versuchen mit statischen Magnetfeldern wurde eine Expositionsdauer von sechs Stunden gewählt.

2.2.4 T₂-gewichtete Turbospinecho-Sequenzen mit 1,0 und 1,5 Tesla

Mit beiden supraleitfähigen Magneten wurde außerdem je eine T₂-gewichtete Turbospinecho-Sequenz durchgeführt (Erläuterung siehe Grundlagen). Bei dem Magnetom Expert kommt gemäß der Larmor-Gleichung eine Radiofrequenz von 42,6 MHz zum Einsatz, das Magnetom Vision verwendet eine Radiofrequenz von 63,9 MHz. Die Turbospinecho-Sequenz am Magnetom Expert wies eine TR von 4200 ms und eine TE von 120 ms auf. Am Magnetom Vision betragen die TR und TE der Turbospinecho-Sequenz 4469 ms und 96 ms. Auch hier dauerten die Versuche jeweils sechs Stunden.

2.3 Statistische Analyse

Da sich bei einer Probenzahl von zehn Membraneinsätzen keine Normalverteilung fand, wurde zur statistischen Analyse der nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test für ungepaarte Stichproben anstatt eines Student t-Testes angewandt. Das Ziel der Analyse war es, Unterschiede zwischen der nicht-exponierten Kontrollgruppe und der exponierten MR-Gruppe aufzuzeigen. Für die Nullhypothese H_0 wurde kein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der MR-Gruppe angenommen. Statistische Signifikanz galt für p-Werte kleiner 0,05. Zur Ausführung des Testes und zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde das Statistik-Programm Statistika Version 5.1 verwendet.

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 14 Versuche durchgeführt (siehe Migrationsprotokoll). Davon waren zwei Versuche Fehlversuche, da sich in beiden Versuchen (Einstellungen entsprachen V 1 (Hel) und V 5 (HFL)) aufgrund inzidenteller Veränderungen der Umgebungsparameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen der MR-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigten. Diese Ergebnisse wurden bei einer Wiederholung der Versuche nicht reproduziert. Trotz einer gewissen Inhomogenität der Zellzahlen zwischen den einzelnen Versuchen wird deutlich, dass sich bei allen Versuchsreihen sowohl mit der HFL- als auch mit der Hel-Zelllinie keine signifikanten Unterschiede zwischen der exponierten MR-Gruppe und der nicht-exponierten Kontrollgruppe fanden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Versuchsreihen als Box-Plots dargestellt. Diese enthalten die graphische Darstellung von Standardfehler, Standardabweichung und Mittelwert. Im Anschluss an die ersten sechs Versuche jeder Versuchsreihe (HFL und Hel) findet sich jeweils eine Tabelle, die Auskunft über die jeweiligen p-Werte gibt. Signifikanz wurde für ein p-Niveau kleiner 0,05 festgelegt. Errechnet wurden diese Werte anhand des Mann Whitney U-Testes für ungepaarte Stichproben. Dieser Test ist ein nicht-parametrisches Verfahren und setzt keine Normalverteilung der Proben voraus.

Abschließend sind die Box-Plots derjenigen Versuche dargestellt, bei denen es zufällig zu einer Veränderung der Umweltparameter (Temperatur, CO₂) kam.

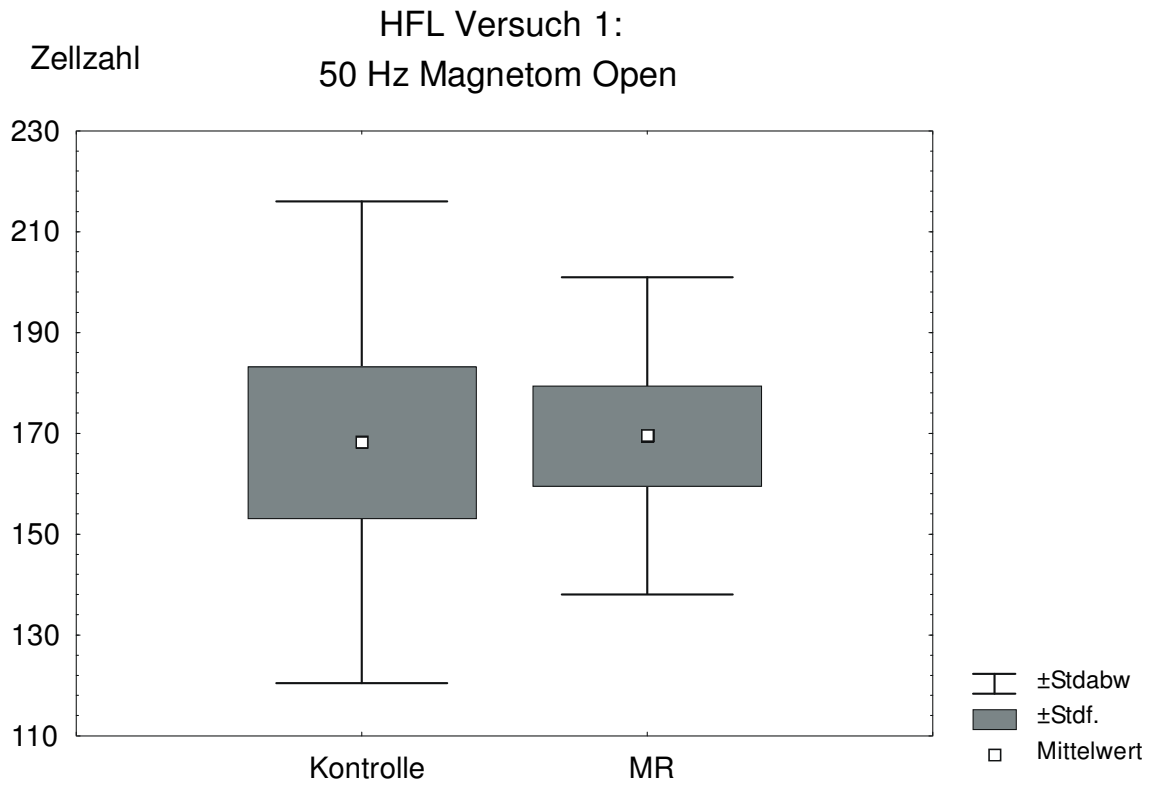


Abb. 3.1: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von HFL-Versuch 1 mit 50 Hz am Magnetom Open. Die Mittelwerte sind nahezu gleich. Der p-Wert beträgt 0,6500.

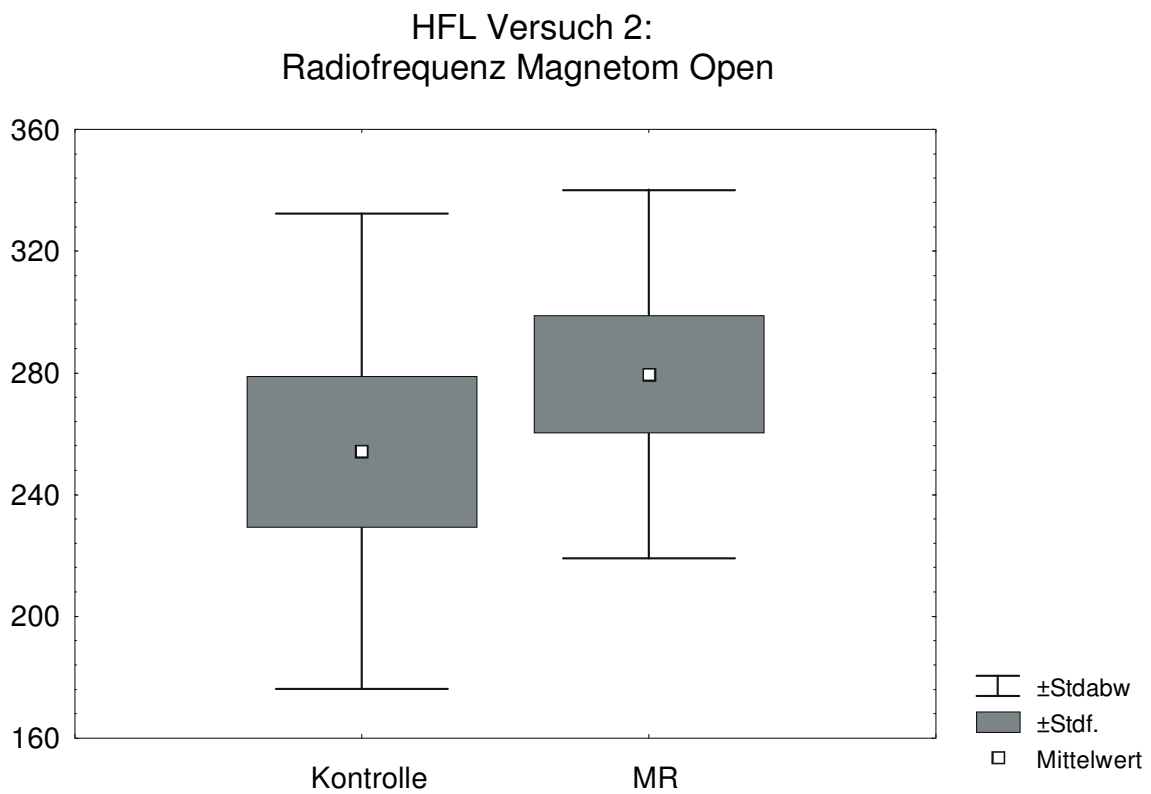


Abb. 3.2: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von HFL-Versuch 2 mit Radiofrequenz am Magnetom Open. Die Mittelwerte sind gering verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,4271.

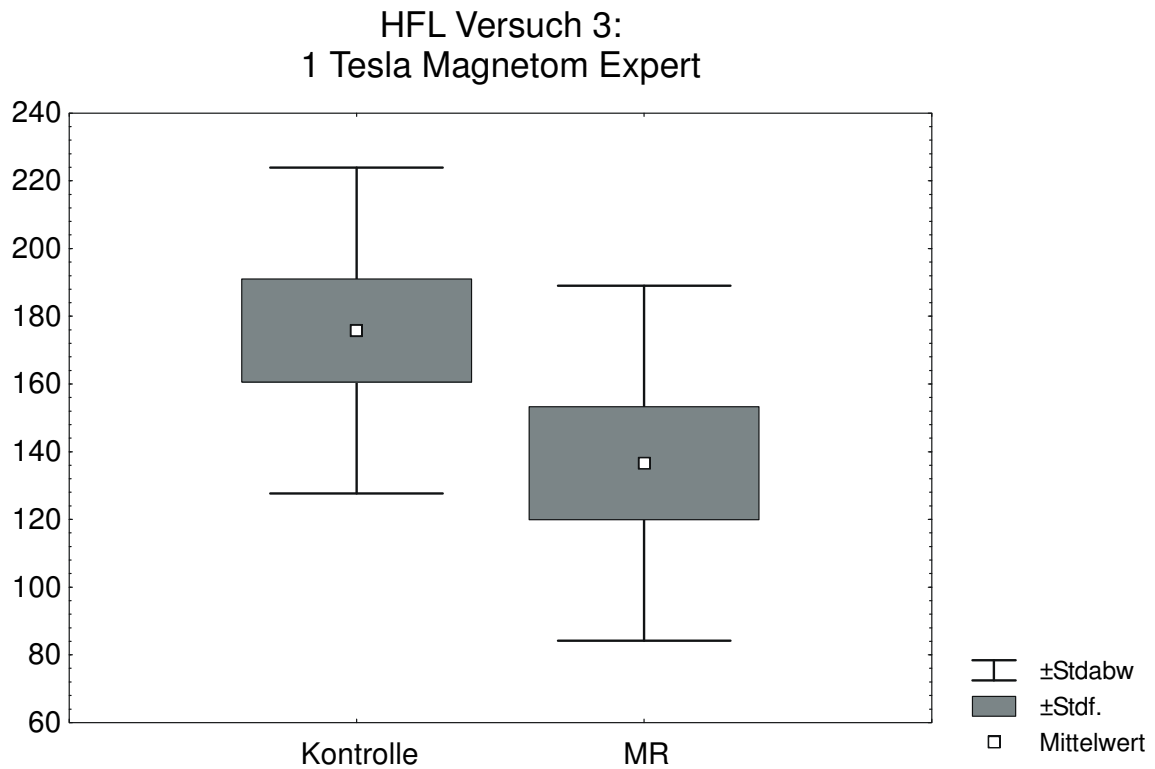


Abb. 3.3: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von HFL-Versuch 3 mit 1 Tesla am Magnetom Expert. Die Mittelwerte sind verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,0583.

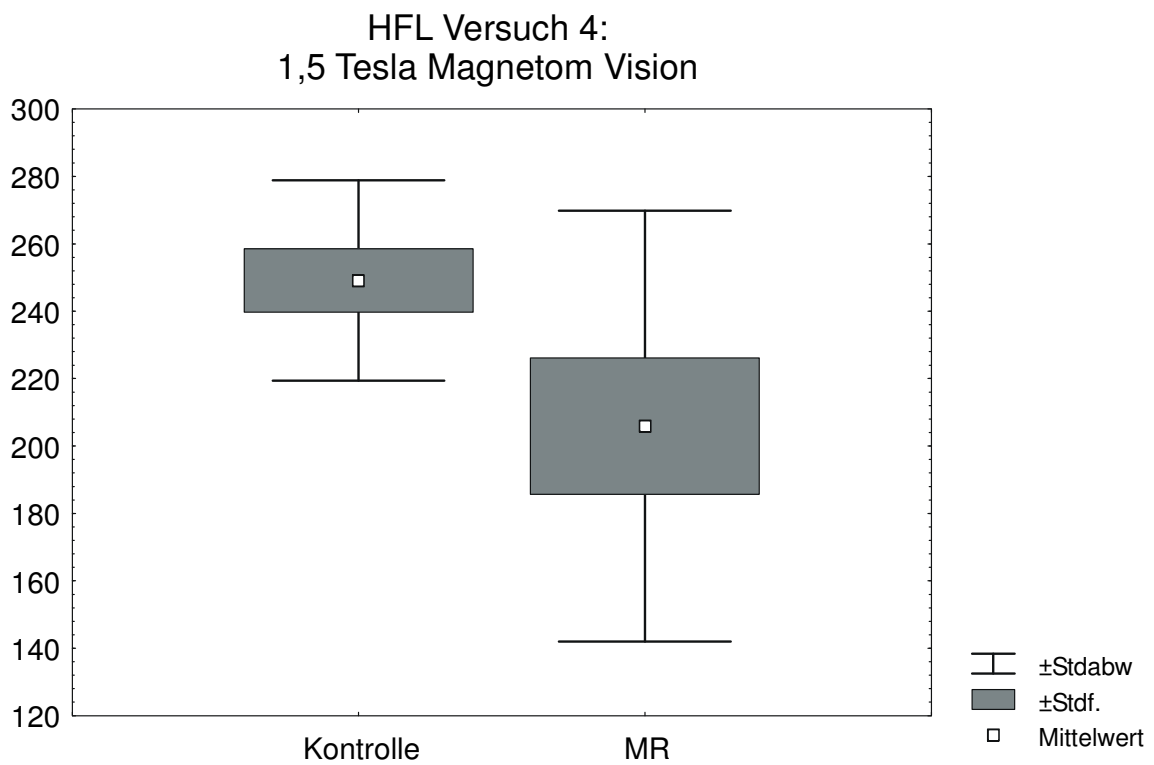


Abb. 3.4: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von HFL-Versuch 4 mit 1,5 Tesla am Magnetom Vision. Die Mittelwerte sind verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,1984.

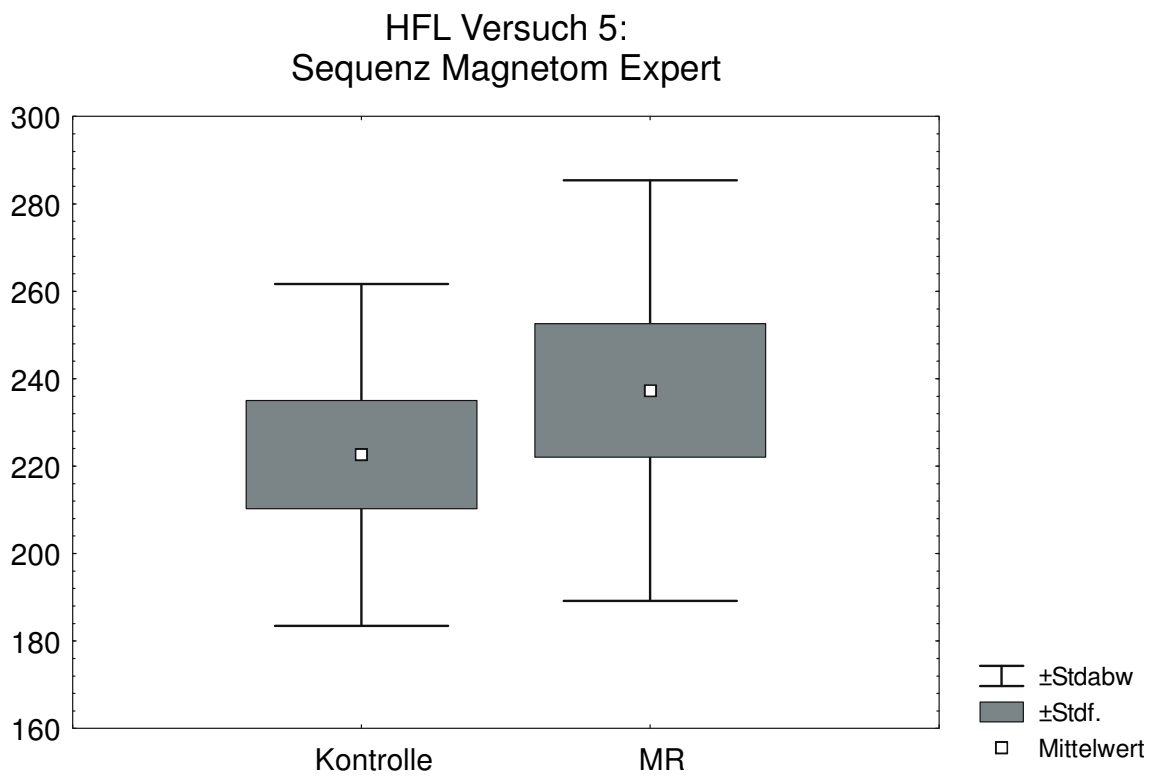


Abb. 3.5: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von HFL-Versuch 5 mit einer Sequenz am Magnetom Expert. Die Mittelwerte sind geringfügig verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,4723.

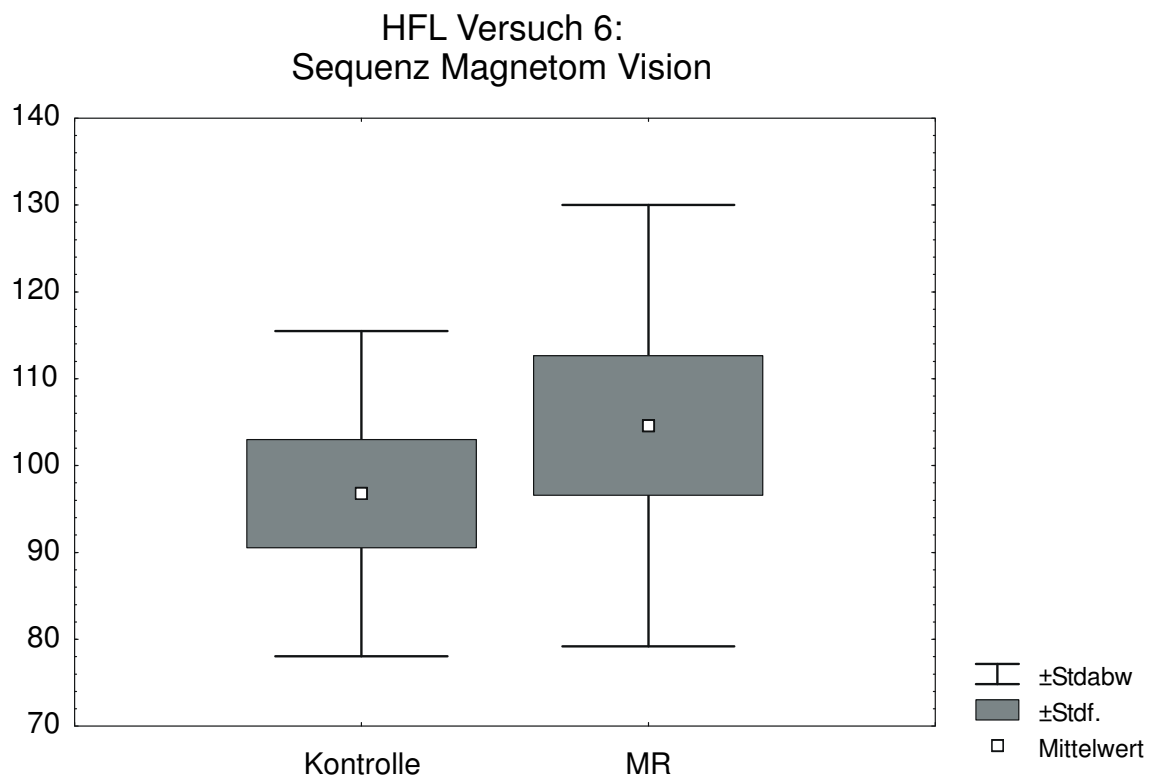


Abb. 3.6: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von HFL-Versuch 6 mit einer Sequenz am Magnetom Vision. Die Mittelwerte sind geringfügig verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,3689.

Versuchsbedingungen der Versuche mit der HFL-Zelllinie	p-Wert
V1: 50 Hz Magnetom Open	0,6500
V2: RF Magnetom Open	0,4271
V3: 1 T Magnetom Expert	0,0583
V4: 1,5 T Magnetom Vision	0,1984
V5: Sequenz Magnetom Expert	0,4723
V6: Sequenz Magnetom Vision	0,3689
Fehlversuch Sequenz Expert	0,0001

Tabelle 3.1: p-Werte der Versuche, die mit der HFL-Zelllinie durchgeführt wurden.

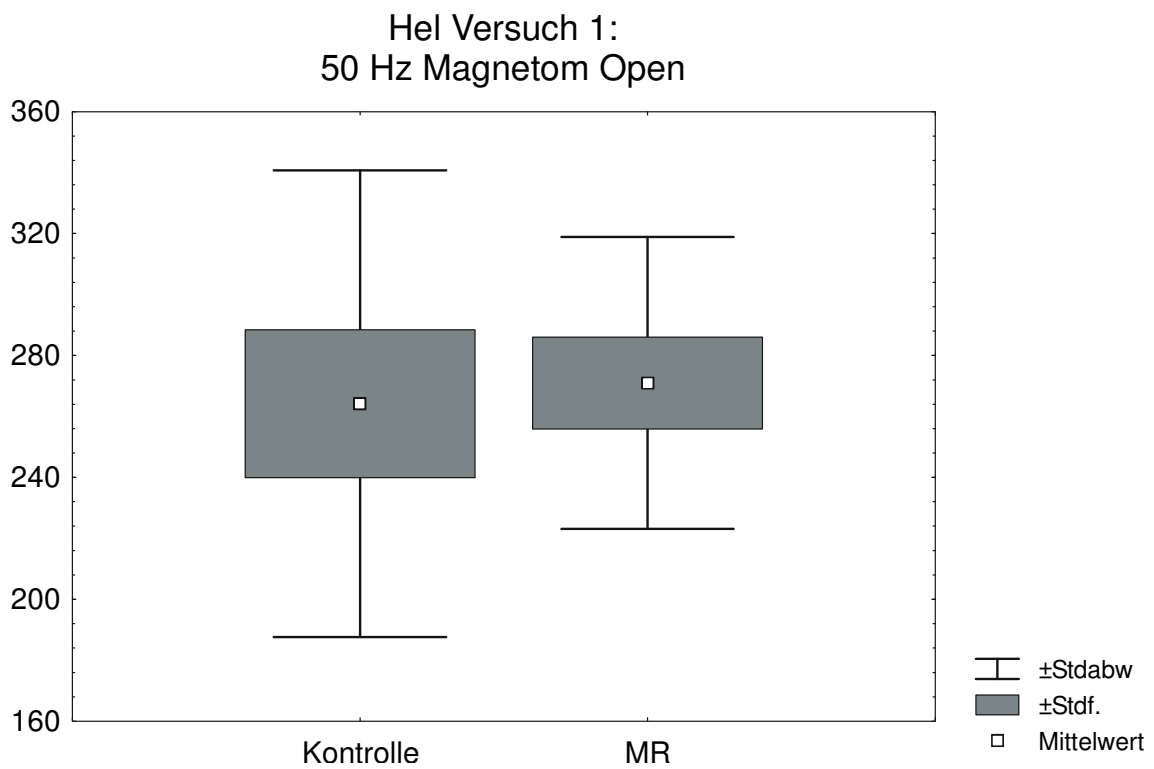


Abb. 3.7: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von Hel-Versuch 1 mit 50 Hz am am Magnetom Open. Die Mittelwerte sind nahezu identisch. Der p-Wert liegt bei 0,76228.

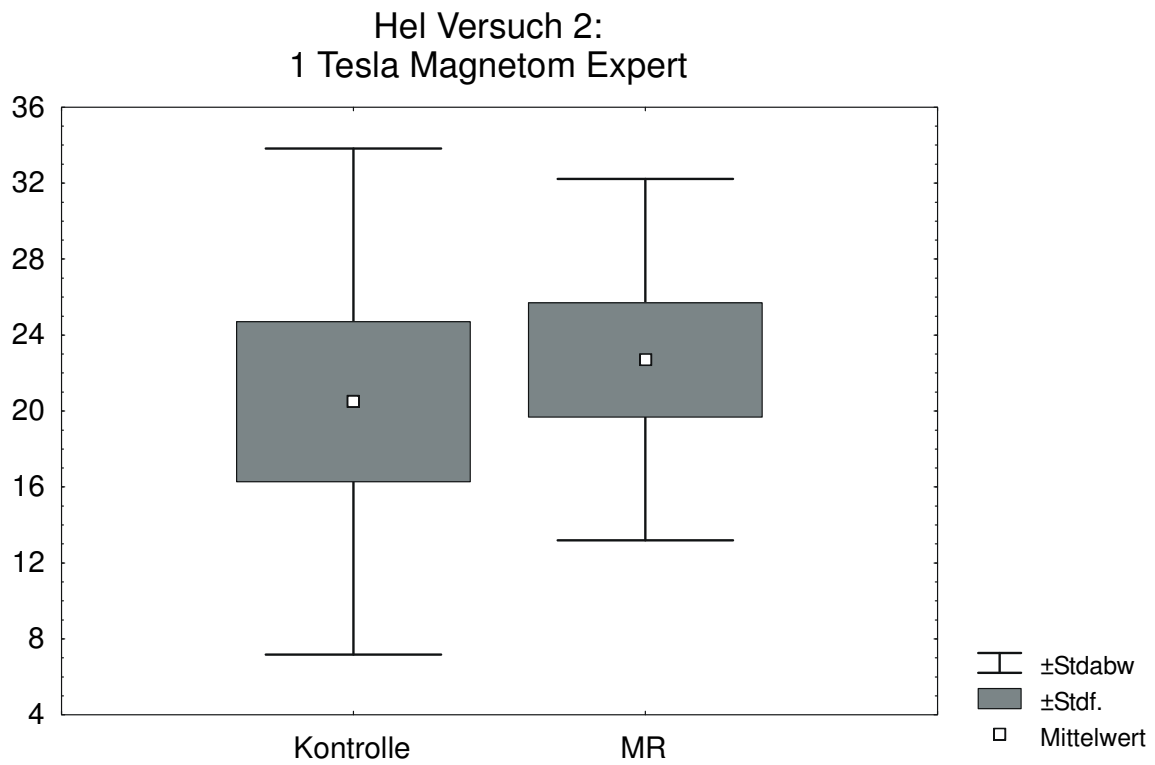


Abb. 3.8: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von Hel-Versuch 2 mit 1 Tesla am Magnetom Expert. Die Mittelwerte sind nahezu identisch. Der p-Wert liegt bei 0,51989.

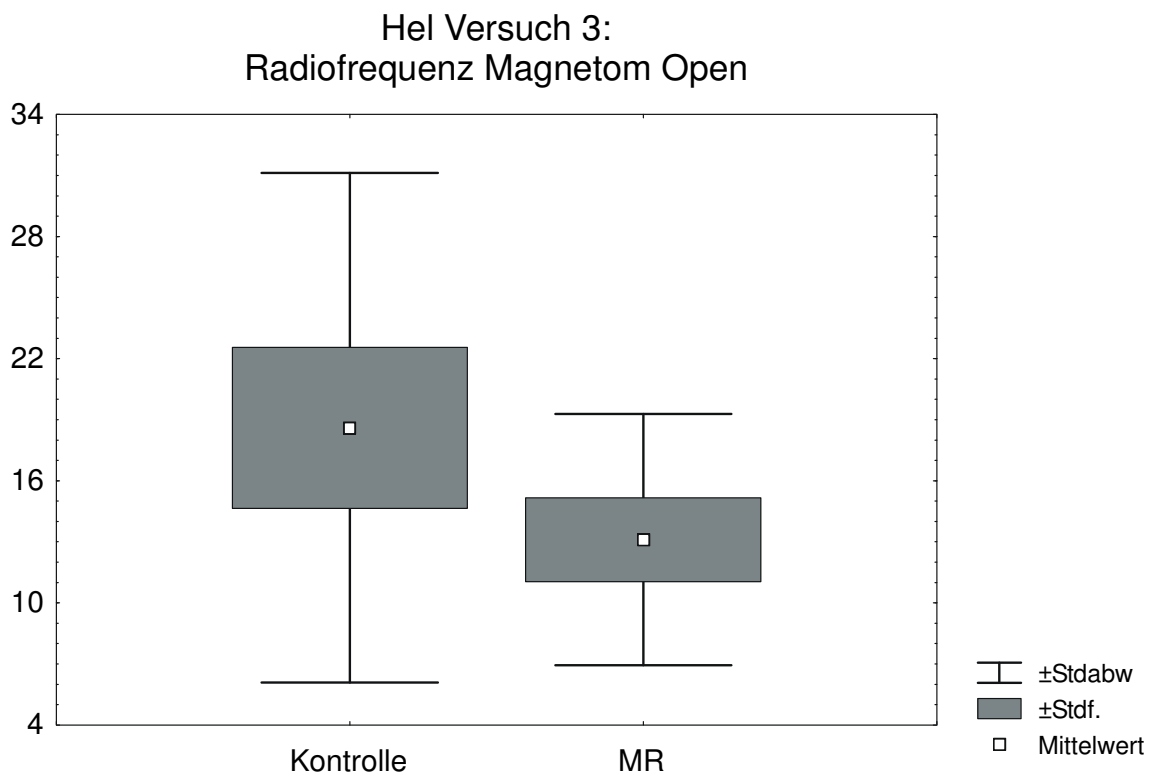


Abb 3.9: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von Hel-Versuch 3 mit Radiofrequenz am Magnetom Open. Die Mittelwerte sind verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,41195.

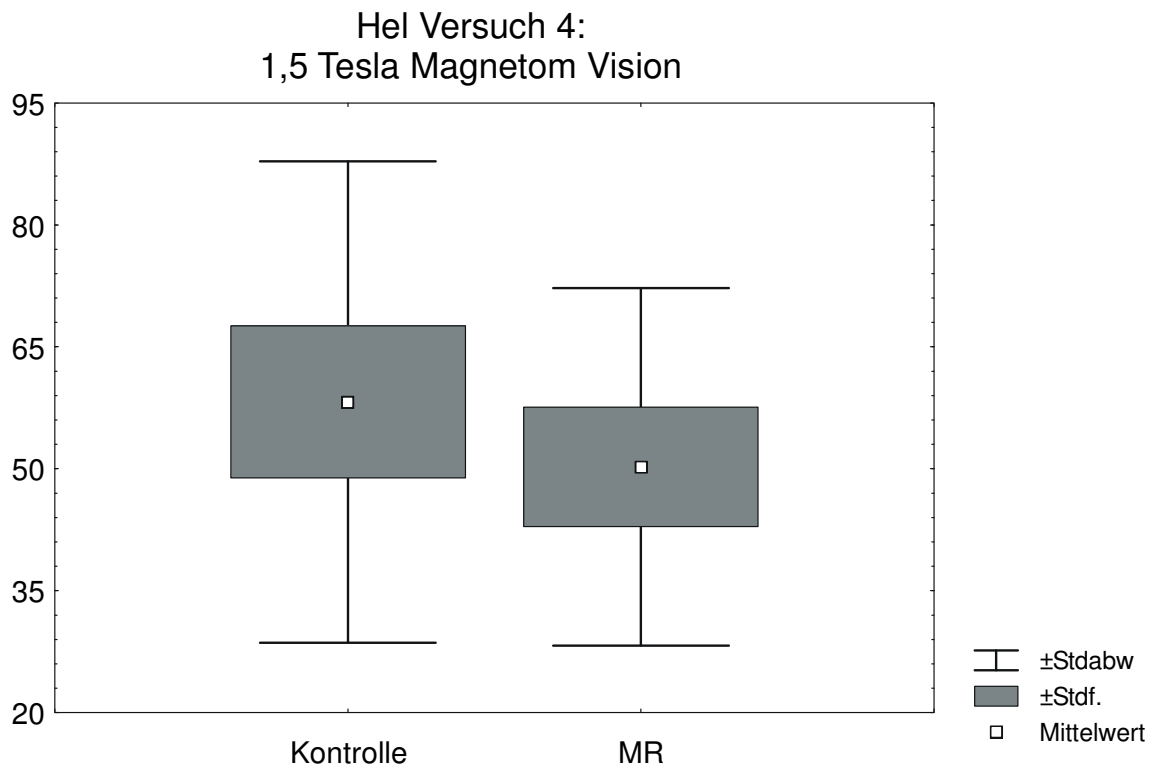


Abb. 3.10: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von Hel-Versuch 4 mit 1,5 Tesla am Magnetom Vision. Die Mittelwerte sind verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,62420.

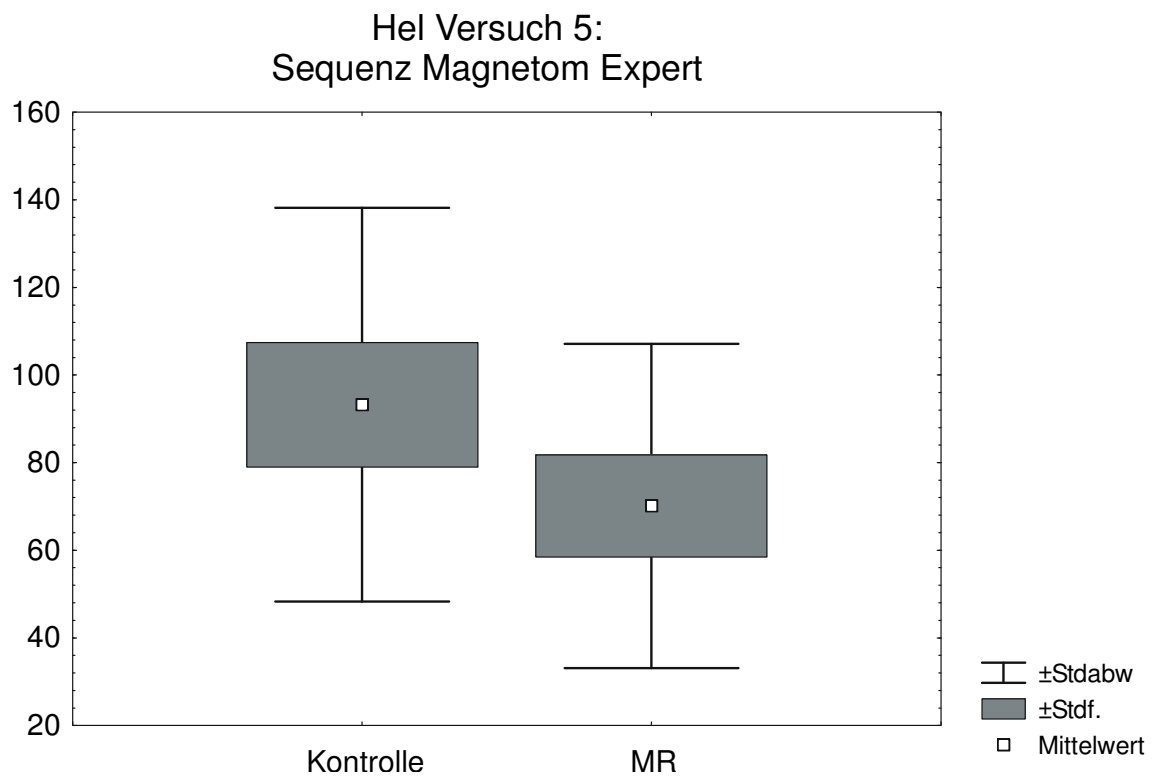


Abb. 3.11: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von Hel-Versuch 5 mit einer Sequenz am Magnetom Expert. Die Mittelwerte sind verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,19877.

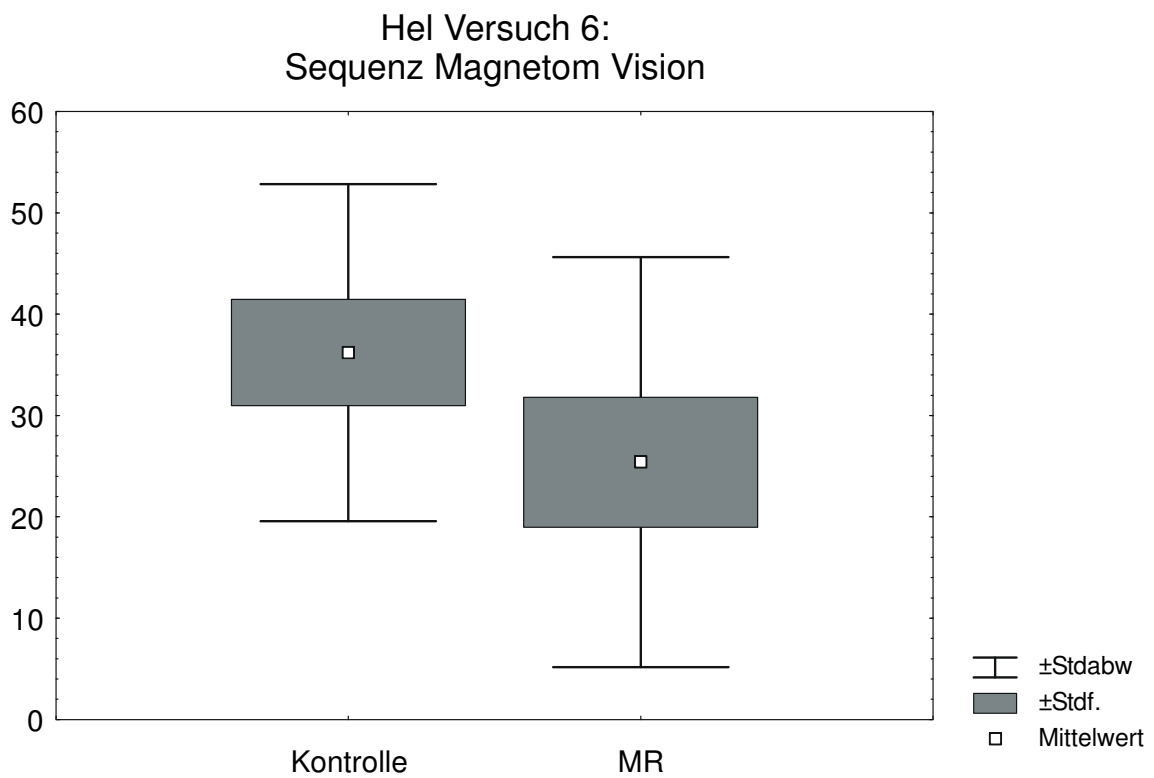


Abb. 3.12: Whisker-Boxplot der Ergebnisse von Hel-Versuch 6 mit einer Sequenz am Magnetom Vision. Die Mittelwerte sind verschieden. Der p-Wert liegt bei 0,05364.

Versuchsbedingungen der Versuche mit der Hel-Zelllinie	p-Wert
V1: 50 Hz Magnetom Open	0,76228
V2: 1 T Magnetom Expert	0,51989
V3: RF Magnetom Open	0,41195
V4: 1,5 T Magnetom Vision	0,62420
V5: Sequenz Magnetom Expert	0,19877
V6: Sequenz Magnetom Vision	0,05364
Fehlversuch 50 Hz Magnetom Open	0,00249

Tabelle 3.2: p-Werte der Versuche, die mit der Hel-Zelllinie durchgeführt wurden.

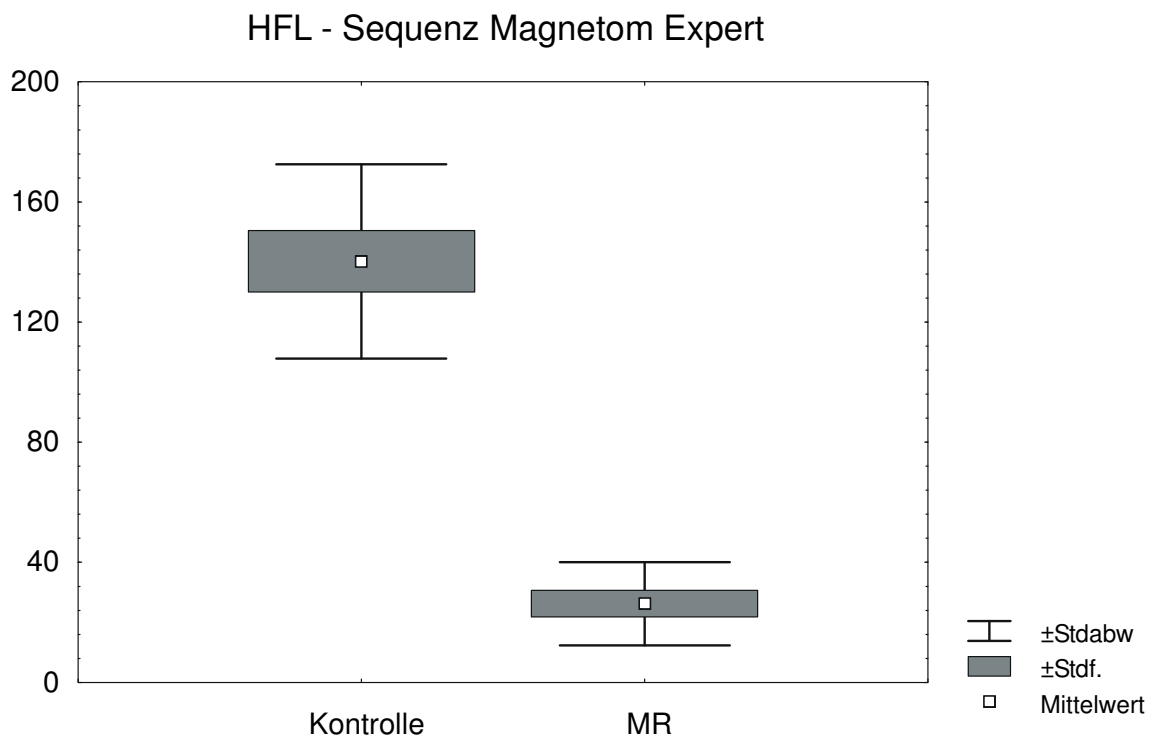


Abb. 3.13: Artefakt durch CO_2 -Abfall, der inzidentell während des Versuches auftrat. Die Mittelwerte differieren stark. Der p-Wert liegt bei 0,0001.

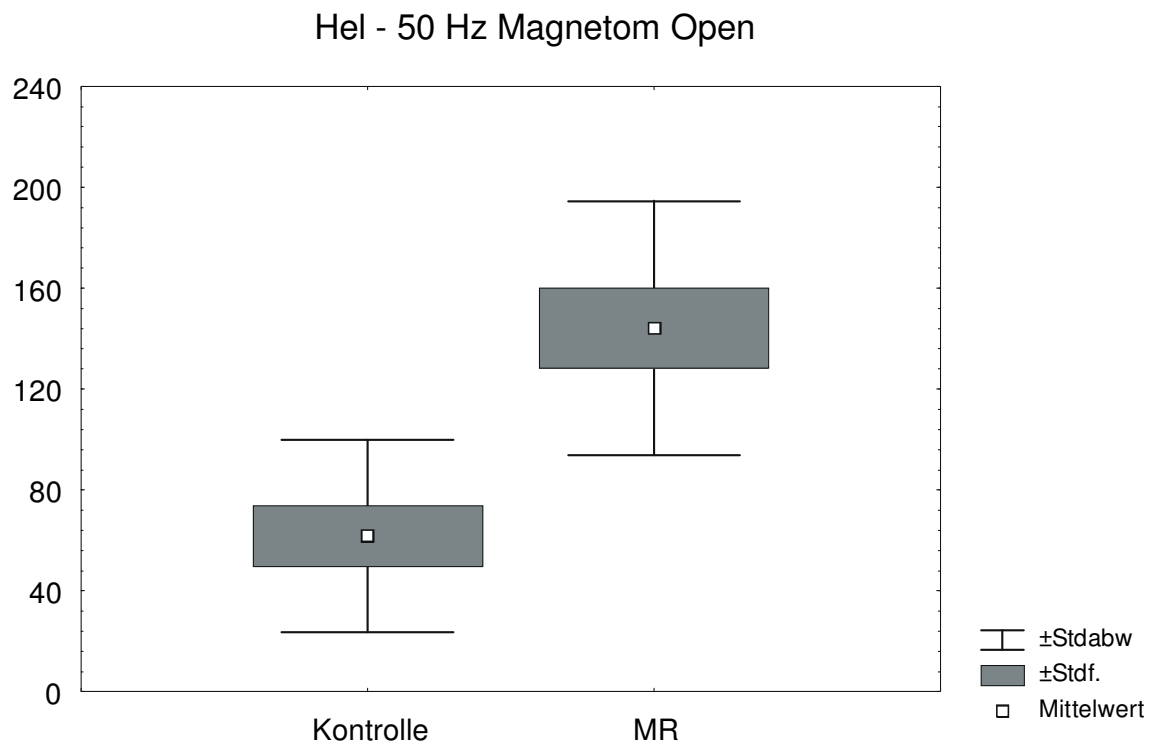


Abb. 3.12: Artefakt, das während des Versuches durch Temperaturschwankungen entstand. Die Mittelwerte differieren stark. Der p-Wert liegt bei 0,00249.

4 Diskussion

4.1 Forschungsmodelle

Die im Kapitel 1.2 vorgestellten Studien machen deutlich, dass sich bei tierischen Modellen immer Probleme mit der Übertragbarkeit auf den menschlichen Organismus ergeben. Aus diesem Grund wurde in der hier vorliegenden Studie auf die Verwendung eines Tiermodells verzichtet. Es wurde humanes Zellmaterial herangezogen, da hier eine Übertragbarkeit eher gewährleistet ist. Ein Vorteil von *in vivo*-Versuchen gegenüber *in vitro*-Versuchen ist sicherlich die Berücksichtigung des Gesamtorganismus. Dies geht aber mit einem Präzisionsverlust bei der gezielten Beobachtung, welche Effekte für Wachstumsverzögerungen oder beispielsweise Fehlbildungen verantwortlich sind, einher. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit auf die Verwendung von tierischen Geweben verzichtet. Um Effekte gezielt beobachten zu können, wurden sowohl fetale als auch embryonale Zellen gewählt. Dies geschah mit der Überlegung, die frühe Embryogenese in der Studie mitzubedenken. Cameron schlug bereits vor, dass es möglicherweise bereits im Morula-Stadium zu einer Interaktion zwischen elektromagnetischen Feldern und den Zellen kommt (15). Da menschliche Stammzellen aus ethischen Gründen nicht zu verwenden waren, wurden ausdifferenzierte, aber teilungsfähige Fibroblasten herangezogen. Ebenso wiesen Rodegerdts et al. darauf hin, dass in diesem frühen Entwicklungsstadium noch Forschungsbedarf besteht (90).

4.2 Zellversuche

Der in der Literaturübersicht dargestellte Überblick über Zellversuche belegt eine weite Streuung der Ergebnisse. Diese reichen von keinerlei beobachteten Effekten bis hin zu Veränderungen der Zellmembran und Apoptoseinitiierung (12, 19, 86). Dies spricht dafür, dass die Versuchsergebnisse stark von dem

gewählten Zelltyp abhängen. Das könnte die große Heterogenität der Ergebnisse erklären. Es ist auffällig, dass positive Ergebnisse vor allem bei Forschungsgruppen zu finden waren, die mit transgenen Tieren oder Tumorzelllinien arbeiteten. Es ist durchaus möglich, dass diese Zellen anders auf die Befeldung reagieren als nicht veränderte humane Zellen. Simkó et al. weisen in ihrer Arbeit ausdrücklich darauf hin, dass Krebszellen möglicherweise empfindlicher reagieren, vor allem, was schädliche Einflüsse auf die DNA angeht. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind allerdings noch nicht geklärt. Daher spricht sich der Autor für die Hypothese aus, dass elektromagnetische Felder keine initiierende Wirkung haben, möglicherweise aber ein Potential als Promotor (107). Dafür sprachen sich auch Forscher aus, die mit einem Hautkrebs-Tiermodell experimentierten. Es handelte sich dabei um transgene Mäuse, die auf UV-Exposition hin besonders leicht Hautkrebs entwickeln. Bei einer Dauerbefeldung mit 50 Hz-Magnetfeldern von ca. 100 μ T konnte ein beschleunigtes Wachstum der induzierten Geschwüre nachgewiesen werden. Die Autoren deuten dies als Untermauerung ihrer Annahme, dass es zu einem Promotor-Effekt von 50 Hz-Feldern kommt (54). Diese Hypothese würde sich mit unseren Ergebnissen decken, da nicht-transformierte Zellen verwendet wurden, die keine Auffälligkeiten bei den beobachteten Parametern zeigten. Selbst die Möglichkeit, dass transgene Zellen nicht empfindlicher, sondern vielleicht auch nur anders auf Befeldung reagieren als eugene Zellen, macht eine Übertragung der Ergebnisse fragwürdig. Daher wurde bei der hier vorliegenden Studie eugenen Zellen der Vorzug gegeben.

4.3 Parameter

Da bei elektromagnetischen Feldern mit einer Frequenz von 50 und 60 Hz wie oben angeführt die meisten Hinweise für schädliche Einflüsse offenkundig wurden, erschien es sinnvoll, das Augenmerk auf einen Gradienten mit der Frequenz von 50 Hz zu richten. Dies ist auch die Frequenz, die im öffentlichen

Stromnetz zu finden ist. Hauptsächlich aus diesem Grund ist sie in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Gerade bei dieser Frequenz wurden von mehreren Forschern tatsächlich Effekte beobachtet (29, 59). Dabei ist allerdings zu beachten, dass es sich bei dem von einem MR-Gerät erzeugten Gradientenfeld nicht nur um ein zeitlich variierendes, sondern auch um ein im Raum veränderliches Feld handelt. Dieses Feld wird außerdem gepulst. Es stellt sich natürlich die Frage, ob Versuche, die mit sinusoidalen Feldern durchgeführt worden sind, überhaupt mit dieser Studie vergleichbar sind. Dies würde den weit überwiegenden Teil der Studien betreffen, die sich mit dieser Thematik befassen. Mehrere Autoren haben darauf hingewiesen, dass die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien möglicherweise stark von den gewählten Parametern abhängt. Dazu gehören die Wellenform (sinusoidal, trapezoid), ob es sich um ein gepulstes Feld handelt, die Pulsfrequenz, aber auch die Orientierung des Organismus oder der Zellkultur im Feld. Ebenso müssen immer die Versuchsbedingungen berücksichtigt werden. Zudem ist es möglich, dass sich Interferenzen der Felder mit dem Kulturmedium oder Feldinhomogenitäten durch den gewählten Versuchsaufbau ergeben. (15, 46, 71) Durch das in der vorliegenden Studie verwendete Inkubationssystem wurde versucht, eventuell auftretenden Feldinhomogenitäten entgegenzuwirken, indem die verwendeten Materialien speziell auf diese Fragestellung hin getestet wurden.

4.3.1 Feldkomponenten

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der verschiedenen Komponenten einer MR-Untersuchung (statisches Feld, Gradientenfeld, Radiofrequenz) zu untersuchen. Die meisten Studien, die in der Vergangenheit schädliche Auswirkungen im Zusammenhang mit einer MR-Tomographie feststellten, konnten nicht aufzeigen, ob dafür eines der unterschiedlichen magnetischen und elektromagnetischen Felder verantwortlich zu machen ist oder das Zusammenwirken der verschiedenen Felder. Daraus ergab sich der Ansatz, die

einzelnen zur Anwendung kommenden Felder sowohl mit einer gängigen Sequenz als auch getrennt zu untersuchen. Diese Vorgehensweise gewährleistet eine gezielte Untersuchung der möglichen Zusammenhänge.

Hinzu kommt, dass der Lärm, der bei der Schaltung der Gradienten entsteht, berücksichtigt werden muss. Tyndall beschrieb teratogene Effekte von MRT (1,5 T, T₂-gewichtete Spin-Echo-Sequenz mit der Dauer von 36 min) auf die Schädelentwicklung und das Rumpflängenwachstum von Mäusen (111). Diese Ergebnisse konnten von anderen Forschern nicht reproduziert werden. Sie fanden aber ein reduziertes fetales Gewicht und eine erhöhte postpartale Sterberate (17). Es gibt jedoch Forschungsgruppen, die zeigen konnten, dass Lärm isoliert betrachtet eine teratogene Wirkung haben kann (76). Briese et al. (13) zeigten bereits 1984, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen Lärm, Vibration und Geburtsgewicht von Mäusen besteht, obgleich sie keine teratogenen Effekte beobachten konnten. Sie führten ihre Ergebnisse auf eine Minderversorgung des Fötus zurück, die aus der Vasokonstriktion der Uterus-Gefäße infolge der maternalen Stresshormonausschüttung resultierte. Es wird deutlich, dass Lärm und Vibration möglicherweise eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Diese Effekte konnten bei der vorliegenden Studie in fünf von sechs Versuchsreihen ausgeschlossen werden, da nur in einer Versuchsreihe Sequenzen angewandt wurden.

4.3.2 Umweltbedingungen

Wie bei der Erläuterung der Arbeit von Schimmelpfeng et al. (97) bereits angedeutet, muss den Umweltbedingungen eines Versuchsaufbaus große Bedeutung beigemessen werden. Schimmelpfeng untersuchte die Einflüsse eines sinusoidalen 50 Hz-Magnetfeldes auf die Proliferation von Mausfibroblasten. Aus der Beschreibung des Expositionssystems geht jedoch nicht hervor, ob während der Exposition eine kontrollierte CO₂-Atmosphäre geschaffen wurde. Es muss davon ausgegangen werden, dass dies nicht der Fall war. In der

vorliegenden Studie wurde diesem Punkt eine wesentliche Bedeutung beigemessen.

Die vorliegende Studie wurde unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt, um jede Beeinflussung durch äußere Faktoren auszuschließen. Zudem wurden die Versuche immer durch dieselben Personen ausgeführt, um selbst minimale Abweichungen der Aufarbeitungstechnik, wie sie auch bei standardisierten Verfahren durch die individuelle Handhabung entstehen, zu vermeiden. Es wurde großer Wert auf die Einhaltung dieser Vorgaben gelegt, da die Beobachtung solch empfindlicher Effekte eine große Genauigkeit verlangt. Es ist davon auszugehen, dass selbst geringste Abweichungen einen Effekt vortäuschen, beziehungsweise einen Effekt maskieren können. In vielen Studien wurde auf die gleichartige Behandlung einer Kontrollzellgruppe verzichtet. Bei dieser Studie erschien es jedoch wichtig, die Kontrollgruppe genauso zu behandeln wie die MR-Gruppe. Dies schließt auch den Transport der Zellen aus dem Brutschrank in das Inkubatorsystem mit ein. Würden nur die zur Exposition bestimmten Zellen die Erschütterung des Transports erfahren, könnte schon dieser Unterschied ausreichen, um das Ergebnis zu verfälschen. Wie bereits erwähnt erwies sich das verwendete Inkubatorsystem, das für vergleichbare Bedingungen sorgte, als essentiell (34). So konnten Effekte, die möglicherweise auf Schwankungen im CO₂-Gehalt und des pH-Wertes zurückzuführen sind, eliminiert werden. Ähnlich verhielt es sich mit der Temperatur: Die Kästen gewährleisteten durch einen kontrollierten Warmwasser-Kreislauf eine gleichbleibende Temperatur. Ebenso wurde die Temperaturdifferenz zwischen den Kästen gering gehalten, die in Vorversuchen mit diesem Inkubatorsystem maximal 0,4 °C betrug. Es ist durchaus im Bereich des Möglichen, dass selbst geringe Temperaturunterschiede geringe Effekte der Magnetfelder maskieren. Dies wurde konnte in einem der beiden Fehlversuche eindrucksvoll belegt werden (Abb. 3.14).

Die Frage, ob das Erdmagnetfeld eine Rolle bei dem Versuchsaufbau spielt, ist schwierig zu beantworten. Cridland weist in einer seiner Veröffentlichungen darauf hin, dass durch sein Expositionssystem das Erdmagnetfeld gestört worden

sei (23). Da die Erwähnung dieses Umstandes in Veröffentlichungen anderer Autoren vergeblich gesucht wurde, könnte sich hier ein neuer Ansatzpunkt ergeben. Es wäre möglich, dass das Expositionssystem wie von Cridland beschrieben, das Erdmagnetfeld stört. Andererseits könnte die Kontrollgruppe je nach den Lagerungsbedingungen ein anderes Erdmagnetfeld erfahren. Da bei unseren Versuchreihen Felder bis zu 1,5 T verwendet wurden, dürfte der Einfluß des Erdmagnetfeldes auf unseren Versuchsaufbau jedoch zu vernachlässigen sein.

4.3.3 Expositionsdauer

Ebenso verschieden sind die Auffassungen bei der Länge der Expositionsdauer. Sie reicht von zwei Stunden bis hin zu mehreren Tagen oder gar wiederholte Exposition in einem Zeitraum von mehreren Wochen (62, 80, 107). Die Expositionsdauer bei einer routinemäßigen Untersuchung beträgt maximal zwei Stunden. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Expositionsdauer von sechs Stunden gewählt. Es besteht die Möglichkeit, dass entstandene Effekte bei kürzerer Exposition zwar vorhanden, aber zu gering sind, um festgestellt zu werden. Eine längere Expositionsdauer, wie sie in der vorliegenden Studie gewählt wurde, könnte sich als Voraussetzung erweisen, um geringe Effekte überhaupt erst sichtbar zu machen.

Über den Einfluss auf die Reparaturmechanismen der Zelle herrscht noch weitestgehend Unklarheit. Es gibt Versuche, die sich mit der Beeinflussung der DNA-Reparaturmechanismen befasst haben (30). Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind aber widersprüchlich.

4.4 Migration

In der vorliegenden Studie ergaben sich bei zwei Fehlversuchen deutliche Unterschiede zwischen den exponierten Zellen und der Kontrollgruppe. Bei einer

Wiederholung der jeweiligen Versuche konnten diese Ergebnisse jedoch verständlicherweise nicht reproduziert werden, da es sich um Artefakte handelte, die sich aus inzidentellen Veränderungen der Umgebungsparameter ergaben. Dies spricht dafür, dass das Migrationsverhalten der Zellen sehr empfindlich auf äußere Einflüsse reagiert. In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Vibration und auch Lärm, wie er auch bei einer MRT-Untersuchung entstehen kann, schädliche Einflüsse auf die Keimentwicklung haben können (76). Dieser Effekt ist unabhängig von der Befeldung. Es besteht ebenso die Möglichkeit, dass selbst geringste Schwankungen in der CO₂-Konzentration das Migrationsverhalten beeinflussen. Wie der Fehlversuch HFL Sequenz Magnetom Expert (Abb. 3.13) aufzeigt, bei dem es zu einem inzidentellen CO₂-Abfall im MR-Kasten kam, reagiert das System äußerst empfindlich auf Schwankungen der Umgebungsparameter. Die Zellen im MR-Kasten zeigten ein stark eingeschränktes Migrationsverhalten. Dies spricht dafür, dass die Zellen nur unter optimalen Bedingungen migrieren. Dasselbe gilt für die Temperaturkonstanz. In Fehlversuch Hel 50 Hz Magnetom Open (Abb. 3.14) ergab sich ein Problem mit der Wärmeisolierung. Auch dies führte zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen. Wie oben erläutert, wurde bei allen Versuchsreihen ein großer Aufwand betrieben, um die Umweltbedingungen der Zellen zu optimieren und vor allem für gleichbleibende Konditionen zu sorgen.

4.4.1 Kontaktinhibierung

Bei der Zellmigration ist das Platzangebot, das die Zellen zur Verfügung haben, von Bedeutung. Es wurde sehr darauf geachtet, dass der Zellrasen nicht konfluent war, d. h., dass die Zellen sich nicht ringsum berührten. Dies hätte zu einer Kontaktinhibierung der Zellen geführt, die einen Vermehrungs- und Wachstumsstopp bewirken kann. (50)

4.4.2 Zellalter

Die Versuche wurden in der logarithmischen Phase der Zellteilung durchgeführt. Außerdem wurde Wert auf eine vergleichbare Passagenzahl gelegt. Es fällt auf, dass die Zellzahlen der Migrationsversuche heterogen sind, obwohl immer die gleiche Zellzahl in die Membraneinsätze geimpft wurde. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre darin zu sehen, dass das Migrationsverhalten der Zellen schon durch geringfügige Abweichungen des Zellalters innerhalb einer Passage beeinflusst wird. Die Zellen der einzelnen Versuche wiesen jedoch ein absolut identisches Alter auf, so dass die Vergleichbarkeit der befeldeten Zellen mit den nicht-befeldeten Zellen nicht gefährdet war. Die zeitgenaue Vorbereitung der Zellen würde aber vielleicht zu einer Verbesserung der Versuchsbedingungen führen, um alle Fehlerquellen auszuschließen, die eventuell zu einem systematischen Fehler führen könnten. Andererseits wurde in den meisten Studien diese Überlegung nicht berücksichtigt oder aber nicht erwähnt. Erfahrungen mit anderen Protokollen sprechen ebenfalls gegen die Überlegung, dass Unterschiede von einer oder zwei Passagen eine Relevanz besitzen. Es ist jedoch nicht vollständig auszuschließen.

4.5 Ergebnisse

Wie die Tabellen 3.1 und 3.2 zeigen, konnten in allen Versuchsreihen bei beiden Zelllinien keine signifikanten Ergebnisse für einen Unterschied zwischen der Kontroll- und der MR-Gruppe gefunden werden. Dies spricht dafür, dass es keine Einflussnahme der Felder auf das Migrationsverhalten gab.

Es fällt auf, dass bei beiden Zelllinien jeweils ein Versuch knapp über dem Signifikanz-Niveau von 0,05 liegt. Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, handelt es sich dabei um den HFL-Versuch 3 (1 Tesla Magnetom Expert) mit einem p-Wert von 0,0583 und den Hel-Versuch 6 (Sequenz Magnetom Vision) mit einem

p-Wert von 0,0536. Da es sich hierbei um eine Tendenz handeln könnte, besteht hier möglicherweise Forschungsbedarf. Auf der anderen Seite muss beachtet werden, dass die Probenanzahl eine Rolle spielen könnte. Aus technischen Gründen konnte jedoch kein größerer Ansatz gewählt werden. Dies zeigten Vorversuche mit diesem Protokoll. Das Migrationsverhalten war eingeschränkt, was offenbar aus der bei einer größeren Probenzahl entstehenden Wartezeit resultiert.

Die beiden Fehlversuche weisen mit p-Werten von 0,0001 (HFL Sequenz Magnetom Expert) bzw. 0,00249 eine hohe Signifikanz auf. Nachdem jeweils ein zufälliger Fehler in den Umgebungsparametern aufgedeckt wurde (CO₂-Abfall, verzögerte Einstellung der Temperatur), konnten diese Ergebnisse erklärt werden. Die Wiederholung der jeweiligen Versuche mit einwandfreien Umgebungsparametern erbrachte keine Unterschiede im Migrationsverhalten zwischen der MR- und Kontrollgruppe. Dies spricht für die hohe Sensibilität des Systems.

4.6 Ausblick

Nach umfassendem Literaturstudium zeigt sich eine teils beträchtliche Widersprüchlichkeit der von den verschiedenen Forschergruppen erbrachten Ergebnisse der Studien auf diesem Gebiet. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die ersten Versuche dieser Art vor dreißig oder gar vierzig Jahren fälschlicherweise Effekte beobachteten, da aus Unkenntnis nicht alle störenden Einflüsse wie beispielsweise Lärm, Erdmagnetfeld oder Vibration eliminiert wurden. Vielleicht unterläuft den Forschern auch heutzutage dieser Fehler, dass ein Mechanismus zum Tragen kommt, der momentan noch unentdeckt ist. Daher wäre es sicherlich sinnvoll, die relevanten Studien mit dem ursprünglichen Studiendesign zu wiederholen, um die Ergebnisse zu verifizieren.

Wie die kritische Durchsicht der vorliegenden Literatur beweist, sind die zu erwartenden Effekte, unabhängig davon, ob es sich nun um epidemiologische

Studien oder um *in vitro*-Versuche handelt, offenbar eher gering. Daher sind kontrollierte Versuchsbedingungen dringend erforderlich. Ebenso essentiell ist die Veröffentlichung von negativen Ergebnissen, auch wenn dies offenbar von manchen Gruppen als unwesentlich erachtet wird. Auch die ausführliche Erwähnung nur geringer Tendenzen könnte zur Klärung bestimmter Fragen beitragen.

Repacholi und Greenbaum (87) haben für die WHO die Interaktionen von ELF-Feldern und lebenden Systemen eingehend untersucht. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Präzision, mit der die Forschung auf diesem Gebiet betrieben wird, deutlich verbessert werden muss, um an den Endpunkten vorangegangener Studien anknüpfen zu können.

Außerdem fordern sie eine unabhängige Wiederholung der großen epidemiologischen Studien. Die unterschiedlichen Studiendesigns haben die Erstellung einer Meta-Analyse deutlich erschwert. Deutlich wird dies z. B. in Veröffentlichungen, die den Versuch einer Meta-Analyse unternommen haben, wie z. B. in der Veröffentlichung von Michaelis und Meinert (69). Auch sie wiesen auf diesen wichtigen Punkt hin. Als Beispiel dafür wäre die berühmte Studie von Wertheimer und Leeper (117) zu nennen, auf die sich alle darauffolgenden epidemiologischen Studien gestützt haben. Ein Großteil der darauffolgenden Studien übernahm zwar die Einteilung der Häuser-Verkabelung, ansonsten differierte die Vorgehensweise jedoch meist erheblich.

Von großer Bedeutung könnte die Frage nach Promotoreffekten sein. Darauf deuten viele Zellstudien hin, die transformierte Zelllinien bei ihren Versuchen verwendet haben. Interaktionen mit Chemikalien, ionisierender Strahlung oder anderen Noxen könnten eine Rolle spielen (54, 72).

Ebenso unklar ist die Frage nach Schwellenwerten oder bestimmten „Frequenz-Fenstern“. Um dies zu klären, wäre es nötig, alle Frequenzen zu testen. Dasselbe gilt für „Flussdichte-Fenster“. Cridland et al. konstatierten in einer ihrer Veröffentlichungen, dass die Existenz solcher Flussdichte-Fenster nicht von der Hand zu weisen ist, obwohl der theoretische Unterbau fehle (22). Auch die

Expositionsdauer und Wiederholungen der Exposition stellen Parameter dar, die den Vergleich der bisher veröffentlichten Studien erschweren. Auch hier wären vergleichbare Studiendesigns sinnvoll.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie befasste sich mit den Einflüssen von Magnetresonanz (MR) auf das Migrationsverhalten eugener humaner Lungenfibroblasten. Es wurden zwei Zelllinien in sechs Versuchsreihen untersucht. Es handelte sich um fetale (HFL 1) und embryonale (Hel 299) Lungenfibroblasten. Die Zellen wurden den verschiedenen Magnetfeldkomponenten einer MR-Tomographie (statisches Feld, Gradientenfeld, HF-Feld) und einer Turbospin-Echo-Sequenz ausgesetzt. Zur Befeldung wurde ein spezielles Inkubationssystem verwendet, das eine Konstanthaltung der Temperatur und des CO₂-Gehalts sowie der Luftfeuchtigkeit (37 °C, ca. 7 % CO₂, ca. 98 % Luftfeuchtigkeit) ermöglichte. Es wurden eine Kontroll- und eine MR-Gruppe gebildet. Als Expositionssysteme wurden 24-well Zellkulturplatten und die entsprechenden Membraneinsätze mit einer Porengröße von 8,0 µm und 0,3 cm² Wachstumsfläche verwandt. Sowohl in die Kontrollplatten als auch in die MR-Platten wurden zwölf Membraneinsätze mit jeweils 155 000 Zellen geimpft. Bei beiden Versuchsgruppen waren jeweils 10 Membraneinsätze mit PDGF (platelet-derived growth factor) beimpft, zwei Membraneinsätze waren unstimuliert. Die Befeldungen wurden mit MR-Tomographen der Firma Siemens durchgeführt. Es handelte sich dabei um das Magnetom Open mit 0,2 T, das Magnetom Expert mit 1 T und das Magnetom Vision mit 1,5 T. Für die Befeldung durch ein Gradientenfeld wurde am Magnetom Open eine 50 Hz-Sequenz programmiert. Dieses Gradientenfeld wies eine magnetische Flussdichte von 2 mT auf (trapezoid, Amplitude 10 mT). Die Expositionszeit betrug sechs Stunden.

Zur quantitativen Erfassung wurden die Zellen gefärbt und mithilfe einer Fuchs-Rosenthal-Zählkammer und eines inversen Dunkelfeldmikroskops verblindet ausgezählt.

Als statistisches Verfahren wurde der Mann-Whitney U-Test für ungepaarte Stichproben angewendet. Statistische Signifikanz galt für einen p-Wert < 0,05.

Für die Null-Hypothese wurde kein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der MR-Gruppe angenommen.

Insgesamt konnte in allen Versuchsreihen mit beiden Zelllinien kein signifikanter Unterschied zwischen der MR- und der Kontroll-Gruppe festgestellt werden.

Es zeigte sich bei den Initialversuchen, dass zwei Versuche einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und der MR-Gruppe aufwiesen. Es handelte sich dabei um einen HFL-Versuch (Sequenz, Magnetom Expert) und einen Hel-Versuch (Gradient, Magnetom Open). Diese Ergebnisse konnten auf inzidentelle Veränderungen der Umgebungsparameter zurückgeführt werden. Die betroffenen Versuche wurden wiederholt. Die Resultate wurden nicht reproduziert. Zwei Versuche zeigten mit p-Werten von $p = 0,0583$ (HFL, V 3, 1 Tesla Magnetom Expert) und $p = 0,0536$ (Hel, V 6, Sequenz, Magnetom Vision) leichte Tendenzen, die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Wie die Fehlversuche zeigen, weist der Versuchsaufbau eine hohe Sensibilität für Änderungen der Umgebungsparameter auf, welche die Tendenzen möglicherweise erklärt.

Die Komplexität des Themas macht deutlich, dass hier Forschungsbedarf besteht. Nach kritischer Durchsicht der Literatur ist offensichtlich, dass der Kontrolle der Umgebungsparameter eine große Bedeutung beigemessen werden muss. Dies könnte manche Ergebnisse und Widersprüche in den veröffentlichten Studien erklären. Es ist davon auszugehen, dass nur gezielte Einschränkung der zu untersuchenden Parameter und exakte Wiederholungen bereits durchgeführter Versuche die Forschung auf diesem Gebiet weiterbringen wird.

6 Literaturverzeichnis

1. (1996)
Sechszwanzigste Verordnung zur Durchführung des Bundes-
Immissionsschutzgesetzes (Verordnung über elektromagnetische Felder -
26.BImSchV). Bonn;
2. (1999)
Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood
cancer. UK Childhood Cancer Study Investigators.
Lancet 354(9194), 1925-31
3. Aaron, R. K., Ciombor, D. M. (1993)
Therapeutic effects of electromagnetic fields in the stimulation of
connective tissue repair.
J Cell Biochem 52(1), 42-6
4. Abart, J., Ganssen, A. (1995)
Sicherheitsaspekte in der MR-Bildgebung.
Akt. Radiol. 5, 376-384
5. Adair, R. K. (1998)
Extremely low frequency electromagnetic fields do not interact directly
with DNA.
Bioelectromagnetics 19(2), 136-8
6. Bassett, C. A. (1993)
Beneficial effects of electromagnetic fields.
J Cell Biochem 51(4), 387-93
7. BfS. (1996)
Krebs und Magnetfelder- Zusammenhang nicht erwiesen: Bundesamt für
Strahlenschutz (BfS);

-
8. BfS. (1998)
Empfehlungen zur Vermeidung gesundheitlicher Risiken bei Anwendung magnetischer Resonanzverfahren in der medizinischen Diagnostik: Bundesamt für Strahlenschutz - Geschäftsstelle der Strahlenschutzkommission;
 9. Blank, M., Goodman, R. (1997)
Do electromagnetic fields interact directly with DNA?
Bioelectromagnetics 18(2), 111-5
 10. Blank, M., Goodman, R. (1998)
Reply to R. K. Adair.
Bioelectromagnetics 19, 138
 11. Bloch, F., Hansen, W. W., Packard, M. (1946)
Nuclear induction.
Phys. Rev. 69, 127
 12. Blumenthal, N. C., Ricci, J., Breger, L., Zychlinsky, A., Solomon, H., Chen, G. G., Kuznetsov, D., Dorfman, R. (1997)
Effects of low-intensity AC and/or DC electromagnetic fields on cell attachment and induction of apoptosis.
Bioelectromagnetics 18(3), 264-72
 13. Briese, V., Fanghanel, J., Gasow, H. (1984)
[Effect of pure sound and vibration on the embryonic development of the mouse].
Zentralbl Gynakol 106(6), 379-88
 14. Brummett, R. E., Talbot, J. M., Charuhas, P. (1988)
Potential hearing loss resulting from MR imaging.
Radiology 169, 539-540
 15. Cameron, I. L., Hardman, W. E., Winters, W. D., Zimmerman, S., Zimmerman, A. M. (1993)
Environmental magnetic fields: Influences on early embryogenesis.
J Cell Biochem 51, 417-25

16. Cane, V., Botti, P., Soana, S. (1993)
Pulsed magnetic fields improve osteoblast activity during the repair of an experimental osseous defect.
J Orthop Res 11(5), 664-70
17. Carnes, K. I., Magin, R. L. (1996)
Effects of in utero exposure to 4.7 T MR imaging conditions on fetal growth and testicular development in the mouse.
Magn Reson Imaging 14(3), 263-74
18. Claesson-Welsh, L. (1994)
Platelet-derived growth factor receptor signals.
J Biol Chem 269(51), 32023-6
19. Cohen, M., Kunska, A., JA, A., D, M., DA, P. (1986)
Effect of low-level, 60-Hz electromagnetic fields on human lymphoid cells: I. Mitotic rate and chromosome breakage in human peripheral lymphocytes.
Bioelectromagnetics 7, 415-23
20. Cooke, P., Morris, P. G. (1981)
The effects of NMR exposure on living organisms. II. A genetic study of human lymphocytes.
Br J Radiol 54(643), 622-5
21. Cox, C. F., Brewer, L. J., Raeman, C. H., Schryver, C. A., Child, S. Z., Carstensen, E. W. (1993)
A test for teratological effects of power frequency magnetic fields on chick embryos.
IEEE Trans Biomed Eng 40(7), 605-10
22. Cridland, N. A., Cragg, T. A., Haylock, R. G., Saunders, R. D. (1996)
Effects of 50 Hz magnetic field exposure on the rate of DNA synthesis by normal human fibroblasts.
Int J Radiat Biol 69(4), 503-11

-
23. Cridland, N. A., Haylock, R. G., Saunders, R. D. (1999)
50 Hz magnetic field exposure alters onset of S-phase in normal human fibroblasts.
Bioelectromagnetics 20(7), 446-52
24. Cridland, N. A., Sabour, N. R., Saunders, R. D. (1999)
Effects of 50 Hz magnetic field exposure on the rate of RNA synthesis by normal human fibroblasts.
Int J Radiat Biol 75(5), 647-54
25. Damadian, R., Goldsmith, M., Minkoff, L. (1977)
NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body.
Physiol. Chem. 8, 61-5
26. Dees, C., Garrett, S., Henley, D., Travis, C. (1996)
Effects of 60-Hz fields, estradiol and xenoestrogens on human breast cancer cells.
Radiat Res 146(4), 444-52
27. Dockerty, J. D., Elwood, J. M., Skegg, D. C., Herbison, G. P. (1999)
Electromagnetic field exposures and childhood leukaemia in New Zealand.
Lancet 354(9194), 1967-8
28. Dössel, O. (2000)
Bildgebende Verfahren in der Medizin - Von der Technik zur medizinischen Anwendung.
Springer Berlin, Heidelberg, New York
29. Farrell, J. M., Litovitz, T. L., Penafiel, M., Montrose, C. J., Doinov, P., Barber, M., Brown, K. M., Litovitz, T. A. (1997)
The effect of pulsed and sinusoidal magnetic fields on the morphology of developing chick embryos.
Bioelectromagnetics 18(6), 431-8

30. Frazier, M. E., Reese, J. A., Morris, J. E., Jostes, R. F., Miller, D. L. (1990)
Exposure of mammalian cells to 60-Hz magnetic or electric fields: analysis of DNA repair of induced, single-strand breaks.
Bioelectromagnetics 11(3), 229-34
31. Freyssinet, J. M., Torbet, J., Hudry-Clergeon, G. (1984)
Fibrinogen and fibrin in strong magnetic fields. Complementary results and discussion.
Biochimie 66(2), 81-5
32. Goodman, R., Chizmadzhev, Y., Shirley-Henderson, A. (1993)
Electromagnetic fields and cells.
J Cell Biochem 51(4), 436-41
33. Green, L. M., Miller, A. B., Villeneuve, P. J., Agnew, D. A., Greenberg, M. L., Li, J., Donnelly, K. E. (1999)
A case-control study of childhood leukemia in southern Ontario, Canada, and exposure to magnetic fields in residences.
Int J Cancer 82(2), 161-70
34. Grönwäller, E. F., Rodegerdts, E. A., Wiskirchen, J., Kehlbach, R., Schick, F., Kopp, A. F., König, C., Claussen, C. D., et al. MRT-kompatible Inkubationskammer für Zellkulturversuche (persönliche Mitteilung) Tübingen
35. Gupta, T. D., Jain, V. K., Tandon, P. N. (1991)
Comparative study of bone growth by pulsed electromagnetic fields.
Med Biol Eng Comput 29(2), 113-20
36. Haigis, E., Gitzelmann, R., Ott, H. (1981)
Cell transformation of frozen human fibroblasts by a strong magnetic field? -- a reinvestigation.
Experientia 37(3), 255

-
37. Herring, A. (1991)
Hazards of magnetic resonance imaging.
Lancet 337(8755), 1477
38. Hojevik, P., Sandblom, J., Galt, S., Hamnerius, Y. (1995)
Ca²⁺ ion transport through patch-clamped cells exposed to magnetic fields.
Bioelectromagnetics 16(1), 33-40
39. Hong, C. Z., Shellock, F. G. (1990)
Short-term exposure to a 1.5 tesla static magnetic field does not affect somato-sensory-evoked potentials in man.
Magn Reson Imaging 8(1), 65-9
40. Hong, F. T. (1995)
Magnetic field effects on biomolecules, cells, and living organisms.
Biosystems 36(3), 187-229
41. ICNIRP. (1994)
Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection.
Health Phys 66(1), 100-6
42. ICNIRP. (1998)
Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection [published erratum appears in Health Phys 1998 Oct;75(4):442].
Health Phys 74(4), 494-522
43. Inskip, P., Tarone, R., Hatch, E., Wilcosky, T., Shapiro, W., Selker, R., Fine, H., Black, P., et al. (2001)
Cellular-telephone use and brain tumors.
N Engl J Med 344(2), 79-86

44. Jehenson, P., Duboc, D., Lavergne, T., Guize, L., Guerin, F., Degeorges, M., Syrota, A. (1988)
Change in human cardiac rhythm induced by a 2-T static magnetic field.
Radiology 166(1 Pt 1), 227-30
45. Jensch, R. P. (1997)
Behavioral teratologic studies using microwave radiation: is there an increased risk from exposure to cellular phones and microwave ovens?
Reprod Toxicol 11(4), 601-11
46. Juutilainen, J. P., Laara, E., Saali, K. (1987)
Relationship between field strength and abnormal development in chick embryos to 50 Hz magnetic fields.
Int J Radiat Biol 52, 787-793
47. Kanal, E., Gillen, J., Evans, J. A., Savitz, D. A., Shellock, F. G. (1993)
Survey of reproductive health among female MR workers.
Radiology 187, 395-399
48. Kanal, E., Shellock, F. G., Talagala, L. (1990)
Safety considerations in MR imaging.
Radiology 176, 593-606
49. Kazlauskas, A. (1994)
Receptor tyrosine kinases and their targets.
Curr Opin Genet Dev 4(1), 5-14
50. Kleinig, H., Maier, U. (1999)
Zellbiologie.
Gustav Fischer 4. Auflage Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm
51. Köchli, V. D., Marincek, B. (1998)
Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.
Springer 2. Auflage Berlin, Heidelberg, New York

-
52. Krause, C., Sillanmaki, L., Koivisto, M., Haggqvist, A., Saarela, C., Revonsuo, A., Laine, M., Hamalainen, H. (2000)
Effects of electromagnetic field emitted by cellular phones on the EEG during a memory task.
Neuroreport 11(4), 761-4
53. Kula, B. (1996)
A study of magnetic field effects on fibroblast cultures Part 3. The evaluation of the effects of static and extremely low frequency (ELF) magnetic fields on glycosaminoglycan metabolism in fibroblasts, cell coats and culture medium.
Bioelectrochemistry and Bioenergetics 39, 31-7
54. Kumlin, T., Kosma, V. M., Alhonen, L., Janne, J., Komulainen, H., Lang, S., Rytomaa, T., Servomaa, K., et al. (1998)
Effects of 50 Hz magnetic fields on UV-induced skin tumourigenesis in ODC-transgenic and non-transgenic mice.
Int J Radiat Biol 73(1), 113-21
55. Lai, H., Singh, N. P. (1997)
Acute exposure to a 60 Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells.
Bioelectromagnetics 18(2), 156-65
56. Laubenberger, T., Laubenberger, J. (1999)
Technik der medizinischen Radiologie - Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz.
Deutscher Ärzteverlag 7., überarbeitete Auflage Köln
57. Lauterbur, P. C. (1973)
Image formation by induced lokal interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance.
Nature 242, 190-1

58. Lednev, V. V. (1991)
Possible Mechanism for the Influence of Weak Magnetic Fields on Biological Systems.
Bioelectromagnetics 12, 71-5
59. Levin, M., Ernst, S. G. (1995)
Applied AC and DC magnetic fields cause alterations in the mitotic cycle of early sea urchin embryos.
Bioelectromagnetics 16(4), 231-40
60. Liburdy, R. P. (1992)
Biological Interactions of cellular systems with time-varying magnetic fields.
Annals NY Academic of Sciences 649, 74-95
61. London, S. J., Thomas, D. C., Bowman, J. D., Sobel, E., Cheng, T. C., Peters, J. M. (1991)
Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia [published erratum appears in *Am J Epidemiol* 1993 Feb 1;137(3):381] [see comments].
Am J Epidemiol 134(9), 923-37
62. Lorimore, S. A., Kowalczyk, C. I., Saunders, R. D., Wright, E. G. (1990)
Lack of acute effects of 20 mT, 50 Hz magnetic fields on murine haemopoiesis.
Int J Radiat Biol 58(4), 713-23
63. Maffeo, S., Brayman, A. A., Miller, M. W., Carstensen, E. L., Ciaravino, V., Cox, C. (1988)
Weak low frequency electromagnetic fields and chick embryogenesis: failure to reproduce positive findings.
J Anat 157, 101-4

-
64. Malinin, G. I., Gregory, W. D., Morelli, L., Sharma, V. K., Houck, J. C. (1976)
Evidence of morphological and physiological transformation of mammalian cells by strong magnetic fields.
Science 194, 844-6
65. Malko, J., Constantinidis, I., Fajman, W. (1994)
Search for influence of 1.5 Tesla magnetic field on growth of yeast cells.
Bioelectromagnetics 15, 495-501
66. McBride, M. L., Gallagher, R. P., Theriault, G., Armstrong, B. G., Tamaro, S., Spinelli, J. J., Deadman, J. E., Fincham, S., et al. (1999)
Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada.
Am J Epidemiol 149(9), 831-42
67. McCann, J., Dietrich, F., Rafferty, C., Martin, A. O. (1993)
A critical review of the genotoxic potential of electric and magnetic fields.
Mutat Res 297(1), 61-95
68. McDonald, F. (1993)
Effect of Static Magnetic Fields on Osteoblasts and Fibroblasts In Vitro.
Bioelectromagnetics 14, 187-96
69. Michaelis, J., Meinert, R. (1995)
Elektromagnetische Felder und Krebserkrankungen im Kindesalter.
Deutsches Ärzteblatt 38(92), 1648-1653
70. Miller, G. (1987)
Exposure guidelines for magnetic fields.
Am Ind Hyg Assoc J 48(12), 957-68
71. Misakian, M. (1997)
Vertical circularly polarized ELF magnetic fields and induced electric fields in culture media.
Bioelectromagnetics 18, 524-6

72. Miyakoshi, J., Yoshida, M., Shibuya, K., Hiraoka, M. (2000)
Exposure to strong magnetic fields at power frequency potentiates X-ray-induced DNA strand breaks.
J Radiat Res (Tokyo) 41(3), 293-302
73. Molyneux, A. J. (1991)
Computed tomography and radiation doses.
Lancet 337, 1164
74. Mur, J. M., Moulin, J. J., Meyer-Bisch, C., Massin, N., Coulon, J. P., Loulergue, J. (1987)
Mortality of aluminium reduction plant workers in France.
Int J Epidemiol 16(2), 257-64
75. Murakami, J., Torii, Y., Masuda, K. (1992)
Fetal development of mice following intrauterine exposure to a static magnetic field of 6.3 T.
Magn Reson Imaging 10(3), 433-7
76. Murata, M., Takigawa, H., Sakamoto, H. (1993)
Teratogenic effects of noise and cadmium in mice: does noise have teratogenic potential?
J Toxicol Environ Health 39(2), 237-45
77. Narra, V. R., Howell, R. W., Goddu, S. M., Rao, D. V. (1996)
Effects of a 1.5-Tesla static magnetic field on spermatogenesis and embryogenesis in mice.
Invest Radiol 31(9), 586-90
78. Nordenson, I., Mild, K. H., Andersson, G., Sandstrom, M. (1994)
Chromosomal aberrations in human amniotic cells after intermittent exposure to fifty hertz magnetic fields.
Bioelectromagnetics 15(4), 293-301

-
79. Otter, M. W., McLeod, K. J., Rubin, C. T. (1998)
Effects of electromagnetic fields in experimental fracture repair.
Clin Orthop (355 Suppl), S90-104
80. Paradisi, S., Donelli, G., Santini, M. T., Straface, E., Malorni, W. (1993)
A 50-Hz magnetic field induces structural and biophysical changes in
membranes.
Bioelectromagnetics 14(3), 247-55
81. Polk, C. H., Postow, E. (1996)
Biological effects of elektromagnetic fields.
CRC Press 2. Auflage Boca Raton, Florida
82. Prasad, N., Wright, D. A., Ford, J. J., Thornby, J. I. (1990)
Safety of 4-T MR imaging: Study of effects on developing frog embryos.
Radiology 174, 251-3
83. Purcell, E. M., Torrey, H. C., Pound, R. V. (1946)
Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid.
Phys. Rev. 69, 37-8
84. Raylman, R., Clavo, A., Wahl, R. (1996)
Exposure to strong static magnetic field slows the growth of human cancer
cells in vitro.
Bioelectromagnetics 17, 358-63
85. Reilly, J. P. (1989)
Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: exposure to
time-varying magnetic fields.
Med Biol Eng Comput 27(2), 101-10
86. Reipert, B. M., Allan, D., Reipert, S., Dexter, T. M. (1997)
Apoptosis in haemopoietic progenitor cells exposed to extremely low-
frequency magnetic fields.
Life Sci 61(16), 1571-82

87. Repacholi, M., Greenbaum, B. (1999)
Interaction of Static and Extremely Low Frequency Electric and Magnetic Fields With Living Systems: Health Effects and Research Needs.
Bioelectromagnetics 20, 133-60
88. Repacholi, M. H., Basten, A., Gebiski, V., Noonan, D., Finnie, J., Harris, A. W. (1997)
Lymphomas in E mu-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields.
Radiat Res 147(5), 631-40
89. Rockette, H. E., Arena, V. C. (1983)
Mortality studies of aluminum reduction plant workers: potroom and carbon department.
J Occup Med 25(7), 549-57
90. Rodegerdts, E. A., Grönwäller, E. F., Kehlbach, R., Roth, P., Wiskirchen, J., Gebert, R., Claussen, C. D., Duda, S. H. (2000)
In vitro evaluation of teratogenic effects by time-varying MR gradient fields on fetal human fibroblasts.
J Magn Reson Imaging 12, 150-6
91. Rodemann, H. P., Wecke, P., Jaeschke, M. (1992)
Low-frequency electromagnetic fields induce premature terminal differentiation of in-vitro cultured human skin and lung fibroblasts.
Bioelectrochemistry and Bioenergetics 27, 269-80
92. Ross, R., Raines, E. W., Bowen-Pope, D. F. (1986)
The biology of platelet-derived growth factor.
Cell 46(2), 155-69

-
93. Santoro, N., Lisi, A., Pozzi, D., Pasquali, E., Serafino, A., Grimaldi, S. (1997)
Effect of extremely low frequency (ELF) magnetic field exposure on morphological and biophysical properties of human lymphoid cell line (Raji).
Biochim Biophys Acta 1357(3), 281-90
94. Savitz, D. A., Calle, E. E. (1987)
Leukemia and occupational exposure to electromagnetic fields: review of epidemiologic surveys.
J Occup Med 29(1), 47-51
95. Savitz, D. A., Wachtel, H., Barnes, F. A., John, E. M., Tvrdik, J. G. (1988)
Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields [see comments].
Am J Epidemiol 128(1), 21-38
96. Scaiano, J. C., Cozens, F. L., McLean, J. (1994)
Model for the rationalization of magnetic field effects in vivo. Application of the radical-pair mechanism to biological systems.
Photochem Photobiol 59(6), 585-9
97. Schimmelpfeng, J., Dertinger, H. (1997)
Action of 50 Hz magnetic field on proliferation of cells in culture.
Bioelectromagnetics 18, 177-83
98. Schuz, J., Grigat, J. P., Brinkmann, K., Michaelis, J. (2001)
Residential magnetic fields as a risk factor for childhood acute leukaemia: results from a German population-based case-control study.
Int J Cancer 91(5), 728-35
99. Sherlock, F. G. (1992).
Safety,
In: Stark D. D., Bradley W. G., *Magnetic Resonance Imaging*. Mosby Year Book, St Louis, Baltimore, Boston.

100. Shellock, F. G., Crues, J. V. (1988)
Corneal temperature changes induced by high-field-strength MR imaging with a head coil.
Radiology 167, 809-811
101. Shellock, F. G., Kanal, E. (1991)
Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. SMRI Safety Committee.
J Magn Reson Imaging 1(1), 97-101
102. Shellock, F. G., Rothman, B., Sarti, D. (1990)
Heating of the scrotum by high-field-strength MR imaging.
AJR 154, 1229-1232
103. Shellock, F. G., Schaefer, D. J., Crues, J. V. (1989)
Alterations in body and skin temperatures caused by magnetic resonance imaging: is the recommended exposure for radiofrequency radiation too conservative? [see comments].
Br J Radiol 62(742), 904-9
104. Shellock, F. G., Schaefer, D. J., Grundfest, W., Crues, J. V. (1986)
Thermal effects of high-field (1.5 tesla) magnetic resonance imaging of the spine. Clinical experience above a specific absorption rate of 0.4 W/kg.
Acta Radiol Suppl 369, 514-6
105. Shellock, F. G., Schaefer, D. J., Kanal, E. (1994)
Physiologic responses to an MR imaging procedure performed at a specific absorption rate of 6.0 W/kg.
Radiology 192(3), 865-8
106. Sienkiewicz, Z., Robbins, L., Haylock, R., Saunders, R. (1994)
Effects of prenatal exposure to 50 Hz magnetic fields on development in mice: II. Postnatal development.
Bioelectromagnetics 19, 363-75

-
107. Simko, M., Kriehuber, R., Weiss, D. G., Luben, R. A. (1998)
Effects of 50 Hz EMF exposure on micronucleus formation and apoptosis in transformed and nontransformed human cell lines.
Bioelectromagnetics 19(2), 85-91
108. SSK. (2001)
Grenzwerte und Vorsorgemaßnahmen zum Schutz der Bevölkerung vor elektromagnetischen Feldern - Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Bonn: SSK
109. Stang, A., Anastassiou, G., Ahrens, W., Broman, K., Bornfeld, N., Jockel, K. H. (2001)
The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma.
Epidemiology 12(1), 7-12
110. Trautwein, A., Kreibig, U., Oberhausen, E., Hüttermann, J. (2000)
Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten.
Walter de Gruyter 5., neubearbeitete Auflage Berlin, New York
111. Tyndall, D. A. (1993)
MRI effects on craniofacial size and crown-rump length in C57BL/6J mice in 1.5T fields.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 76(5), 655-60
112. Tyndall, D. A., Sulik, K. K. (1991)
Effects of magnetic resonance imaging on eye development in the C57BL/6J mouse.
Teratology 43(3), 263-75
113. Valberg, P. A., Kavet, R., Rafferty, C. N. (1997)
Can low-level 50/60 Hz electric and magnetic fields cause biological effects?
Radiat Res 148(1), 2-21

114. von Klitzing, L. (1990)
Effect of static magnetic fields on biosignal processing in humans.
Biomed Tech (Berl) 35 Suppl 2, 17-9
115. von Klitzing, L. (1991)
Short-term exposure to a 1.5 tesla static magnetic... [letter; comment].
Magn Reson Imaging 9(4), 635
116. Walleczek, J. (1992)
Electromagnetic field effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling.
Faseb J 6(13), 3177-85
117. Wertheimer, N. W., Leeper, E. (1979)
Electrical wiring configurations and childhood cancer.
Am J Epidemiol 109, 273-84
118. Westermark, B., Heldin, C. H. (1993)
Platelet-derived growth factor. Structure, function and implications in normal and malignant cell growth.
Acta Oncol 32(2), 101-5
119. WHO. (1987)
Magnetic fields. World Health Organisation
120. Wikswo, J. P., Barach, J. P. (1980)
An estimate of the steady magnetic field strength required to influence nerve conduction.
IEEE Trans Biomed Eng 27(12), 722-3
121. Wiskirchen, J., Groenewaeller, E. F., Kehlbach, R., Heinzelmann, F., Wittau, M., Rodemann, H. P., Claussen, C. D., Duda, S. H. (1999)
Long-term effects of repetitive exposure to a static magnetic field (1.5 T) on proliferation of human fetal lung fibroblasts.
Magn Reson Med 41(3), 464-8

122. Wolff, S., Crooks, L. E., Brown, P., Howard, R., Painter, R. B. (1980)
Tests for DNA and chromosomal damage induced by nuclear magnetic resonance imaging.
Radiology 136(3), 707-10
123. Yip, Y. P., Capriotti, C., Talagala, S. L., Yip, J. W. (1994)
Effects of MR exposure at 1.5 T on early embryonic development of the chick.
J Magn Reson Imaging 4(5), 742-8

Herrn Prof. Dr. S. Duda möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas danken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. C. D. Claussen für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können.

Dr. E. Rodegerdts und Dr. E. Grönwäller danke ich für die wertvolle Betreuung bei der Durchführung.

Rainer Kehlbach möchte ich für sein Engagement und seine große Geduld bei der Arbeit mit Zellkulturen danken.

Weiterer Dank gilt seinen Mitarbeitern in Derendingen.

Ich danke Svenja für die gute Zusammenarbeit an so manchem Wochenende im Labor.

Lebenslauf

Nina Franziska Elisabeth Schwenzer

Als jüngste von drei Töchtern der Eheleute Petra Schwenzer, geb. Gugel, und Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert Schwenzer wurde ich am 05.12.1976 in Tübingen geboren.

Von 1983 bis 1987 besuchte ich die Grundschule. Von 1987 bis 1996 Besuch des altsprachlichen Uhland-Gymnasiums in Tübingen. 1996 erlangte ich das Abitur.

Seit 1996 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen.

1998 Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung (Physikum),

1999 Ablegung des 1. Staatsexamens,

2002 Ablegung des 2. Staatsexamens,

13.05.2003 Ablegung des 3. Staatsexamens.