

Zur Frage der Ultraschall-Kavitation im Gewebe

Von B. RAJEWSKY, O. HUG und R. PAPE

Aus dem Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt a. M.

(Direktor: Professor Dr. Dr. B. R a j e w s k y)

(Z. Naturforschg. 9b, 10—12 [1954]; eingegangen am 25. November 1953)

Wir berichten im folgenden über histologische Befunde und physikalische Messungen, die zeigen, daß unter besonderen Beschallungsbedingungen in verschiedenen Säugetiergeweben Vorgänge ablaufen, die im Sinne einer Pseudokavitation gedeutet werden müssen¹.

Während es als erwiesen gelten kann, daß überwiegende Teil der bisher beobachteten Ultraschallwirkungen auf anorganische und organische Substanzen in wäßrigen Lösungen und auf Mikroorganismen und Zellen in Suspensionen eine Folge der Kavitationen im Medium ist, war es noch strittig, ob im tierischen Gewebe bei Beschallungen mit therapeutisch üblichen Intensitäten die Voraussetzungen für die Bildung von Kavitationen gegeben sind. Da Kavitation mit zunehmender Zähigkeit des Mediums erschwert ist und da z. B. bereits in Erythrocyten-Suspensionen mit $\frac{1}{10}$ der Zellkonzentration des nativen Blutes Kavitation und die dadurch verursachte Hämolyse nur durch extrem hohe Schallintensitäten erzielbar sind, wurde die Möglichkeit der Kavitation in Körperflüssigkeiten und Geweben des lebenden Organismus auch in jüngster Zeit verschiedentlich angezweifelt oder abgelehnt. Von anderer Seite wurde unter Gewebekavitation eine Schichtentrennung faseriger Elemente verstanden, ohne daß dafür eindeutige Befunde vorlagen. Nur vermutungsweise wurden einzelne histologische Beobachtungen auf Kavitation bezogen. Da jedoch eine Reihe von beobachteten Ultraschallwirkungen nicht auf die mit der Schallabsorption verbundene Gewebserwärmung zurückgeführt werden konnte und andererseits eine unmittelbare Alteration der Gewebestruktur und -funktion durch die Teilchenverschiebung, die Beschleunigung oder die Wechseldrucke der Ultraschallwellen unwahrscheinlich war, war es verlockend, zur Erklärung die Kavitation heranzuziehen. R a j e w s k y² ging dabei von der Überlegung aus, daß im Gewebe andere physikalische Bedingungen vorliegen als in einem akustisch homogenen Me-

dium, und daß die Kavitation vor allem an „Lockerstellen“ des Gewebes einsetzen könne¹.

Würfelförmige Blöcke mit etwa 1—3 cm Kantenlänge aus überlebenden Geweben von Schlacht- und Laboratoriumssäugetieren wurden in einer von P a p e aufgebauten Versuchsanlage³ beschallt, welche definierte und reproduzierbare Bedingungen hinsichtlich der Geometrie des Schallfeldes und des Objektes und hinsichtlich der Schallintensität bei fortlaufenden und stehenden Wellen gewährleistete. Die Objekte wurden in einem Objektgefäß mit physiologischer Kochsalzlösung an gewünschter Stelle im Schallfeld fixiert und bei verschiedenen Ausgangstemperaturen mit einer Frequenz von 1000 kHz und Schallintensitäten von 0,1 bis 10 W/cm² (gemessen in Wasser in fortlaufenden Wellen mit einer Meßgenauigkeit von 10%) 30 sec bis 30 min lang beschallt. Die ersten Beobachtungen haben wir an Rinderleber gemacht, die spätestens 3 h nach dem Tode beschallt worden war. Bei Schallintensitäten um 1 W/cm² traten nur geringfügige thermisch zu deutende Gewebsveränderungen im geometrischen Mittelpunkt des Gewebeblockes auf. Ihre räumliche Anordnung entspricht der Temperaturverteilung, wie sie unter Annahme der bekannten Schallabsorptionskoeffizienten und Wärmeleit-Verhältnisse der Gewebe zu erwarten ist. Bei Beschallung mit höheren Schallintensitäten wurde jedoch eine besonders starke thermische Gewebsveränderung dicht unter der Einstrahloberfläche des Gewebeblockes beobachtet. Messungen mit Thermoelementen von 50 μ Durchmesser während der Beschallung nach Erreichen des stationären Zustandes ergaben eine analoge Verschiebung des Temperaturmaximums aus dem geometrischen Mittelpunkt des Blockes nach vorne, wenn mit Schall-

¹ Die Einzelheiten der Untersuchungen sind teils in der Habilitationsschrift von O. H u g, Frankfurt a. M. 1953, teils in der Dissertation von R. P a p e, Frankfurt a. M. 1953, niedergelegt.

² B. R a j e w s k y, Diskussionsbemerkung, Erlanger Ultraschalltagung 1949.

³ R. P a p e, Diplomarbeit, Frankfurt a. M. 1952.

intensitäten über $1,5 \text{ W/cm}^2$ beschallt wurde. Außerdem fiel auf, daß die thermisch bedingte Gelbfärbung und Denaturierung des Gewebes an der Einstrahl-oberfläche ungleichmäßig in Form feiner Streifen und Fleckchen einsetzte, die in etwa 1 mm Tiefe in eine gleichmäßig verfärbte Zone mit verwaschenem Rand überging. Diese Zeichnung wies eine deutliche Zuordnung zur Läppchenstruktur der Leber auf, indem zunächst stets die unmittelbare Umgebung von Bindegewebssepten und Zentralvenen verändert wurde. Es muß angenommen werden, daß es an diesen Stellen zu Temperaturerhöhungen über die Durchschnittstemperatur des Gewebes im stationären Zustand kommt.

Histologisch am auffälligsten sind nach Beschallungen mit Schallintensitäten über $1,5 \text{ W/cm}^2$ intra- und interzelluläre Hohlraumbildungen, vor allem in Leber- und Hirngewebe, und in geringerem Ausmaß in anderen parenchymatösen Organen, wie Hoden und Milz, die auf eine Freisetzung von Gas während der Beschallung bezogen werden müssen (Abb. 1—4*). Diese bläschenförmigen Lücken des Gewebes variieren in der Größe von der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit bis zu 50μ , vereinzelt bis zu 100μ Durchmesser. Sie sind stets auf den Bereich der Schalleinwirkung und innerhalb desselben auf die vorderen 3—5 mm des Gewebeklokes beschränkt. Auf Grund ihrer Anordnung, ihrer Größe, Form und ihres färberischen Verhaltens lassen sie sich eindeutig von anderen Vakuolen oder Einschlüssen des Gewebes und von Artefakten der histologischen Präparation unterscheiden. Sie entwickeln sich bevorzugt an den Grenzflächen zwischen Strukturelementen unterschiedlicher Schalleigenschaften, so an den interlobären Bindegewebssepten der Leber, an Gefäßwänden (Abb. 3) und sogar an der Mark-Rinden-Grenze des Großhirns. Diese bevorzugte Lage der Kavitationen an Grenzflächen hatte R a j e w s k y erwartet.

In der Umgebung solcher Bläschen und Bläschengruppen finden sich schwere Gewebsveränderungen, die z. T. thermisch, zum anderen Teil jedoch mechanisch gedeutet werden müssen, wie Zertrümmerungen von Zellen und vor allem von Zellkernen bis zur Umwandlung umschriebener Gewebsbezirke in amorphe Massen mit diffuser Zerstäubung des Kernchromatins⁴. Prinzipiell die gleichen Befunde konnten in der Leber von Ratten und Mäusen erhoben werden, die, in bisherigen nur orientierenden Ver-

suchen, lebend über der rasierten Bauchhaut oder nach Eröffnung des Abdomen mit $2,2$ und 5 W/cm^2 1 min lang beschallt worden waren.

Da diese Bläschenbildung auch auftrat, wenn während der Beschallung im Gewebe eine Durchschnittstemperatur von max. 40°C nicht überschritten wurde, erhob sich die Frage, ob sie auf die Ausbildung der beschriebenen lokalen Temperaturspitzen mit Verdampfung des Gewebewassers zurückzuführen ist oder als Ausdruck einer Kavitationsform, der sog. Pseudokavitation, angesprochen werden kann. Letzteres wurde wahrscheinlich, nachdem das Auftreten der Gasbläschen nicht die gleiche Abhängigkeit von Beschallungsintensität, Beschallungszeit und Ausgangstemperatur des Wasserbades aufwies, wie sie bei rein thermisch bedingten Effekten zu erwarten ist.

Eine Klärung brachten Beobachtungen an der freipräparierten Linse des Rinderauges, in der bereits Zeiß⁵ und später Müller, Holstege und Kleinfeld⁶ sowie Schwab, Wyt und Nemetz⁷ Gasbläschen nach Beschallung beschrieben hatten. In der völlig unversehrten Linse entwickelt sich nach einer intensitätsabhängigen Beschallungszeit eine thermisch bedingte, zentral gelegene, weiße Trübungszone nach Art eines Kernstars. Nach scharfer Verletzung jedoch oder in der durch einseitigen Druck deformierten Linse entstehen im Inneren meist schlagartig nach Beschallungs-Beginn zahlreiche Gasbläschen, deren Durchmesser meist unter 20μ liegt, während die Ausbildung oder das Anwachsen der zentralen Trübung unterbleibt. Die Gasbläschen bilden sich meist in Ebenen aus, die parallel zu den Linsenschichten liegen, und in diesen Ebenen liegen sie anfangs radiär, also in Richtung der Linsenfaser. Dies deutet darauf hin, daß die Kavitation bevorzugt an „inneren Grenzflächen“ des Linsengefüges einsetzt, welche erst nach Verletzung oder bei Deformation als „Lockerstellen“ im Sinne R a j e w s k y s fungieren. Später ordnen sie sich in konzentrisch zur Linsenachse liegenden Ringen mit Abständen von etwa 0,7 mm an, dieser Abstand entspricht dem der halben US-Wellenlänge bei 1000 kHz in Wasser. — Nach kurzer Beschallung lösen sich die Bläschen innerhalb von Minuten zurück. Bei anhaltender Beschallung entwickeln sich

⁵ E. Zeiß, Arch. Ophthalmol. 39, 301 [1938].

⁶ H. K. Müller, K. H. Holstege u. O. Kleinfeld, Verhdlg. dtsh. ophthalmol. augenärztl. Fortbildung, Ges.-Kongr.-ber. 1949, S. 86.

⁷ F. Schwab, L. Wyt u. U. R. Nemetz, Klin. Monatsbl. Augenheilkunde 116, 367 [1950].

* Abb. 1—4, s. Tafel S. 8 a u. b.

⁴ Eine weitere Beschreibung und Illustration histologischer Einzelheiten ist in der „Strahlentherapie“ im Druck.

in der Umgebung von Gasbläschen, deren Durchmesser einheitlich ist und zwischen 5 und 10 μ liegt, oder um Gruppen solcher Bläschen feine Trübungs-
höfe, die schließlich zu einem in der Bläschen-
ebene liegenden „Schichtstar“ zusammenfließen. In der
Umgebung solcher Bläschen wird also offenbar die
Denaturierungstemperatur der Linsensubstanz über-
schritten. Es läßt sich berechnen, daß um Gasbläs-
chen, die auf Grund ihrer Größe bei einer Frequenz
von 1000 kHz (in Wasser) in Resonanzschwingungen
geraten, entsprechend hohe Temperaturspitzen auf-
treten. Analoge thermische Schädigungen der un-
mittelbaren Bläschenumgebung im histologischen
Schnitt sind durch diesen Vergleich mit den Vor-
gängen in der Linse erklärt. Weitere mechanisch zu
deutende Gewebeeränderungen in der Bläschen-
umgebung können auf Verdrängung des Gewebes
durch die wachsenden Bläschen und auf die Implo-
sionswellen bei Zusammenschlagen der Hohlräume
zurückgeführt werden (wobei jedoch zu bedenken
ist, daß deren Druckamplitude mit steigendem Gas-
gehalt abnimmt). Vielfach fällt auf, daß die Ge-
websveränderungen beschränkt sind auf die der
Schalleinfallrichtung zugekehrte Seite von Bläschen
oder Bläschengruppen (Abb. 4).

Wenn Kavitation in einem Medium einsetzt, so ist
eine Erhöhung der Schallabsorption zu erwarten,
und zwar durch Energieverbrauch zur Bildung der
Gasbläschen und für ihre Schwingungen sowie
durch Streuung und Reflexion an ihren Oberflächen.
Ihre Messung sollte einen weiteren Beweis für die
beobachtete Gewebekavitation erbringen. Zu diesem
Zwecke wurde die Schallintensität hinter einer durch-
schallten Gewebeschicht trägeheitslos und laufend
mittels einer Quarzsonde und eines Kathodenstrahl-
Oszillographen registriert. An der Rinderlinse konnte
festgestellt werden, daß gleichzeitig mit dem sicht-
baren Auftreten der Gasbläschen eine erhöhte Ab-
sorption einsetzt. Die Schallintensität hinter der Linse
sank innerhalb von wenigen sec auf etwa 80% des
bei Beschallungsbeginn gemessenen Wertes ab und
verharrte dann mit unregelmäßigen geringen Schwan-
kungen auf diesem Mittelwert. Diese kavitations-
bedingte Absorption war auch in verschiedenen an-

deren Geweben eindeutig zu messen, und zwar, ent-
sprechend den histologischen Befunden, vor allem in
der Leber, bei der die Schallintensität auf 60—80%
des Ausgangswertes absank, und am stärksten an
Stücken der Großhirnrinde, bei denen verschiedent-
lich die Schallintensität einen nicht mehr meßbaren
Wert innerhalb von 10 sec erreichte. In diesen
Proben waren histologisch Rinde und Mark durch
eine dichte Bläschenschicht geradezu voneinander
abgehoben.

Der Schwellenwert der eingestrahnten Schallinten-
sität zur Erzeugung der Kavitation lag bei unserer
Versuchsordnung für die Linse zwischen 1,8 und
2 W/cm² und für Gehirn zwischen 1,3 und 1,6 W/cm².

In anderen Geweben, wie in der Skelettmuskula-
tur, konnte weder histologisch noch durch Messung
Kavitation nachgewiesen werden.

Bei Beschallung von Geweben unter hydrostati-
schen Drucken von 15 at unterblieb die Gasbläschen-
bildung in der verletzten Linse, auch wenn die
Schallintensität bis auf 10 W/cm² gesteigert wurde,
und auch in Linsen, bei denen unter atmosphäri-
schem Druck vorher Gasbläschen erzeugt worden
waren. Statt dessen bildete sich stets, wie sonst nur
in der unverletzten Linse oder bei unterschweligen
Intensitäten, eine zentrale Trübung aus.

Die ersten bis jetzt gemeinsam mit Frl. Gram-
berg durchgeführten Versuche mit Frequenzen bis
herab zu 15 kHz zeigten, daß das Phänomen der
Gewebe kavitation auch bei niedrigeren Frequenzen
auftritt, und zwar anscheinend schon bei geringeren
Schallintensitäten*.

Außer der bisher vorwiegend berücksichtigten
homogenen Schallabsorption kann auf Grund unserer
Beobachtungen eine *strukturbedingte* Absorption,
wie sie von Rajewsky und dann von Piersol,
Schwan, Pennell und Carstensen⁸ ge-
fordert wurde, und außerdem eine *kavitationsbe-*
dingte Absorption unterschieden werden. Da bei
Überdruckbeschallung auch die beobachtete struktur-
gebundene Übererwärmung mikroskopisch kleiner
Bereiche der Leber unterbleibt, kann angenommen
werden, daß die strukturgebundene Absorption
wenigstens zum Teil auf Kavitationsvorgängen an
den Grenzflächen zwischen Strukturelementen mit
unterschiedlichen Schalleigenschaften beruht.

* In einer vor kurzem veröffentlichten Untersuchung
stellt Lehmann u. Herrick⁹ fest, daß die Zahl
der Petechien auf dem Bauchfell beschallter Mäuse die
gleiche Abhängigkeit von den Beschallungsparametern
hat, wie es bei einem kavitationsbedingten Geschehen
zu erwarten ist. Die von ihnen gefundenen Schwellenwerte
der Intensität für die Kavitation liegen wie unsere ober-
halb von 1 W/cm².

⁸ G. M. Piersol, H. P. Schwan, R. B. Pen-
nell u. E. L. Carstensen, Arch. phys. Med. **33**,
327 [1952].

⁹ J. Lehmann u. J. F. Herrick, Arch. phys.
Med. a. Rehabil. **34**, 86 [1953].