

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Patienten mit Herzschrittmachern und Kardioverter-
Defibrillatoren in der Strahlentherapie: Analyse einer
interdisziplinären Sicherheitsempfehlung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anika Franke

aus Potsdam

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abstract.....	1
1 Einleitung	3
1.1 Grundlagen der Strahlentherapie	3
1.1.1 Physikalische Grundlagen der Radioonkologie	3
1.1.2 Apparative Grundlagen und Methoden der Strahlentherapie	4
1.2 Grundlagen der Devicetherapie.....	8
1.2.1 Einteilung und Indikationen	8
1.2.2 Technischer Aufbau	9
1.2.3 Geräteabfragen	11
1.3 Wirkung ionisierender Strahlung auf CIED.....	12
1.3.1 Elektrotechnische Grundlagen.....	12
1.3.2 Strahleninduzierte Fehlfunktionen und deren klinische Konsequenzen	14
1.4 Sicherheitsempfehlung der Charité – Universitätsmedizin Berlin	15
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit.....	16
2 Methodik.....	17
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2 Patientensuche	17
2.3 Prozedere der interdisziplinären Sicherheitsempfehlung	18
2.4 Erhobene Variablen und Datenerfassung	21
2.4.1 Kardiologische Daten	22
2.4.2 Onkologische Daten.....	23
2.4.3 Leitlinienspezifische Daten	24
2.5 Statistische Methodik	25
3 Ergebnisse	27
3.1 Demografie des Patientenkollektivs	27
3.2 Kardiologische Daten.....	28
3.3 Onkologische Daten.....	30
3.4 Leitlinienspezifische Daten	34
3.5 Aufgetretene Defekte und Sterbefälle	37
4 Diskussion.....	40
4.1 Diskussion der Methodik.....	40
4.2 Diskussion der Ergebnisse	42

4.2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	42
4.2.2	Risikofaktoren für RT-induzierte CIED-Defekte.....	43
4.2.3	Geeignete Sicherheitsmaßnahmen für CIED-Patienten	45
4.3	Ausblick.....	50
Literaturverzeichnis.....		51
Eidesstattliche Erklärung.....		59
Lebenslauf.....		60
Danksagung.....		61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Modifizierte Sicherheitsempfehlung der Charité (2015)	16
Abbildung 2:	Vorgehen bei der Patientensuche	18
Abbildung 3:	Fließschema zur Sicherheitsempfehlung der Charité (modifiziert nach [34])	19
Abbildung 4:	Schema zur Schätzung der Strahlendosis am Device aus Hurkmans et al. [1]	24
Abbildung 5:	Altersverteilung bei Beginn der Bestrahlung (N=58).....	28
Abbildung 6:	Bestrahlte Region bezogen auf alle Bestrahlungsfälle (N=61)	33
Abbildung 7:	Bestrahlungsplan inkl. DVH bei einem PM-Patienten mit CIED im RT-Feld.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	NASPE-Kodierung der Schrittmacher-Stimulationsart nach [24]	9
Tabelle 2:	Allgemeine Patientencharakteristika	27
Tabelle 3:	Kardiologische Charakteristika bezogen auf alle Patienten (N=58)	28
Tabelle 4:	CIED-Fabrikate bezogen auf alle Patienten (N=58).....	30
Tabelle 5:	Onkologische Charakteristika bezogen auf alle Bestrahlungsfälle (N=61).....	31
Tabelle 6:	Zur Bestrahlung führende Diagnose bezogen auf alle Bestrahlungsfälle (N=61)	32
Tabelle 7:	Behandlungsspezifische Charakteristika bezogen auf alle Bestrahlungsfälle (N=61)	34
Tabelle 8:	Übersicht über Behandlungsfälle mit Änderungen der Wahrnehmungswerte	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
5-FU	5-Fluoruracil
AP	Atrial pacing
AS	Atrial sensing
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
bpm	<i>Beats per minute</i>
BWK	Brustwirbelkörper
CBF	Charité - Campus Benjamin Franklin
CIED	<i>cardiac implantable electronic device</i>
CMOS	<i>Complementary metall oxide semiconductor</i>
CRT	<i>Cardiac resynchronisation therapy</i>
CRTD	CRT-Defibrillator
CRTP	<i>CRT-pacemaker</i>
CT	Computertomografie
CVK	Charité Campus Virchow-Klinikum
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DVH	Dosisvolumenhistogramm
EKG	Elektrokardiografie
EMI	Elektromagnetische Interferenzen
EOS	<i>End of service</i>
ERI	<i>Elective replacement indicator</i>
Gy	Gray
ICD	<i>Implantable cardioverter defibrillator</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IGRT	<i>Image-guided radiotherapy</i>
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
kV	Kilovolt
LWK	Lendenwirbelkörper
MeV	Megaelektronenvolt

MLC	<i>Multileaf collimator</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MU	<i>Monitor unit</i>
MV	Megavolt
MW	Mittelwert
NASPE	<i>North American society of pacing and electrophysiology</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PM	<i>pacemaker</i>
RA	rechtsatrial
RAM	<i>Random access memory</i>
ROM	<i>Read only memory</i>
RT	Radiotherapie
RV	rechtsventrikulär
SCD	<i>Sudden cardiac death</i>
SD	Standardabweichung
SIB	Simultan integrierter Boost
SSS	Sick-Sinus-Syndrom
SVO	Silber-Vanadium-Oxid
SWK	Sakralwirbelkörper
TLD	Thermolumineszenzdosimetrie
VMAT	<i>Volumetric modulated arc therapy</i>
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Abstract

Hintergrund: Eine Radiotherapie kann für Patienten mit kardial implantierten elektronischen Geräten (CIED, „cardiac implantable electronic device“) ein erhöhtes Sicherheitsrisiko darstellen. Zur Minimierung dieses Risikos wurde 2012 durch die Abteilungen für Kardiologie, Strahlentherapie und Anästhesie der Charité – Universitätsmedizin Berlin ein entsprechendes Sicherheitskonzept erarbeitet und bis Anfang 2015 angewendet.

Zielsetzung: Ziel der retrospektiven Studie war die Analyse möglicher Effekte einer therapeutischen Bestrahlung auf CIED und die Bewertung der 2012 veröffentlichten interdisziplinären Sicherheitsempfehlung der Charité.

Methodik: Es wurden 61 Bestrahlungsfälle von insgesamt 58 Patienten (31 Schrittmacher, 19 ICD, 7 CRTD, 1 Patient mit PM und ICD) retrospektiv ausgewertet, die sich im Gültigkeitszeitraum der Sicherheitsempfehlung von Juni 2012 bis Januar 2015 an der Charité einer perkutanen Bestrahlungstherapie unterzogen haben. Die erhobenen Daten umfassten u.a. CIED-Indikation, Modell, Deviceabhängigkeit, onkologische Diagnose, bestrahlte Region, Bestrahlungsmethode, verabreichte Strahlendosen, durchgeführte Sicherheitsmaßnahmen sowie die Daten der durchgeführten CIED-Abfragen.

Ergebnisse: Insgesamt 46 Männer und 12 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 71,4 Jahren unterzogen sich im untersuchten Zeitraum einer Bestrahlung. Die häufigsten bestrahlten Regionen umfassten Kopf/Hals (26,2 %), Thorax (21,3 %) und das Becken (19,7 %). Die Bestrahlungen erfolgten hauptsächlich bei niedrigen Strahlenenergien von 6 MV (80,3 %) mittels VMAT (54,1 %) oder Stereotaxie (9,8 %). Die mittlere Gesamtstrahlendosis am Tumor lag bei $45,7 \pm 19,98$ (2 - 84) Gy, die mittels DVH (Dosisvolumenhistogramm) bestimmte maximale Dosis am CIED bei $2,2 \pm 2,6$ (0,0-8,5) Gy. In zwei Fällen lag das CIED innerhalb des geplanten Therapiefeldes, eine Verlagerung des CIED-Aggregats war jedoch in keinem der Fälle indiziert. Die untersuchten Sicherheitsmaßnahmen umfassten unter anderem tägliche Geräteabfragen und eine Standby-Anästhesie bei Hochrisikopatienten. In 5 Fällen wurden Abweichungen in den CIED-Abfragedaten festgestellt: 4 Fälle von abweichenden Wahrnehmungswerten und 1 Fall mit Anstieg der ventrikulären Reizschwollenamplitude von 0,6 auf 2,5 V. Keine der Abweichungen hatte eine klinische Konsequenz. Hinweise für schwerwiegende Gerätefehlfunktionen oder Device-bezogene klinische Zwischenfälle wurden nicht gefunden.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Arbeit traten keine klinisch relevanten oder lebensbedrohlichen Ereignisse auf. Unbedingte Voraussetzung für die sichere Bestrahlung von CIED-Patienten ist jedoch ein entsprechendes Sicherheitskonzept und die Durchführung der Bestrahlung durch erfahrene Zentren unter enger Zusammenarbeit von Kardiologie, Strahlentherapie und Anästhesie.

Abstract

Background: In 2012 the Departments of Cardiology, Radiotherapy and Anesthesia of Charité – University Medicine Berlin published safety recommendations for patients with cardiac electronic devices (CIED) undergoing a radiotherapy. The safety recommendations were reviewed and edited in winter 2014/15.

Object: Aim of this retrospective study was to examine the effects of radiation therapy on patients with CIED and the evaluation of the Charité internal management policy.

Methods: 58 patients with cardiac implantable electronic devices (34 with PM, 19 with ICD and 7 with CRTD, 1 patient with a PM and an ICD) undergoing 61 courses of radiation therapy at Charité – University Medicine Berlin between June 2012 and January 2015 were analyzed. The collected data included cardiological characteristics (device type, indication, model, device dependency) oncological data (diagnosis, treatment field and method, delivered radiation doses, safety management) and parameters of device interrogation. Analyzed outcomes were device malfunctions, device related clinical events and relevant changings of device interrogation parameters.

Results: In this study 46 male and 12 female patients (mean age: 71.4 ± 8.3 ; 50–88 years) were analyzed. Irradiated locations included head/neck (26.2 %), thorax (21.3 %) and pelvis (19.7 %). The total radiation dose ranged from 2 to 84 Gy (45.7 ± 19.98 Gy). The maximum dose of the device estimated by DVH (dose-volume histogram) ranged from 0.0 to 8.5 Gy (2.2 ± 2.6 Gy). In two cases CIED was located within the treatment field, but device relocation before RT was not indicated in any of these cases. Daily device interrogations during RT and standby-anesthesia for high risk patients were part of the analyzed safety management. Changes in device interrogation parameters regarding sensitivity and stimulation threshold were observed in 5 patients (altering sensing values in four cases, increasing stimulation threshold values from 0.6 to 2.5 V in one case). None of those alterations had got a clinical consequence. Other relevant malfunctions or device related serious events were not observed.

Conclusion: Our findings suggest that serious CIED-related complications due to radiation therapy are uncommon if a standardized safety policy is implemented. Patients with CIED should be treated in experienced centers under close cooperation between oncologists, cardiologists and anesthesiologists.

1 Einleitung

Eine strahlentherapeutische Behandlung im Rahmen einer Krebserkrankung kann für Patienten mit kardialen implantierbaren elektronischen Systemen (CIED, „cardiac implantable electronic device“) ein erhöhtes Sicherheitsrisiko darstellen, da durch ionisierende Strahlung die Funktionsweise dieser Geräte beeinträchtigt werden kann [1]. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts erkrankt jeder zweite Mann und jede zweite Frau während ihres Lebens an Krebs. Durch die zunehmende Alterung der Bevölkerung ist noch immer ein leichter Anstieg der Zahlen von Krebsneuerkrankungen zu verzeichnen [2]. Dabei nimmt die Strahlentherapie bei der Behandlung von bösartigen Neubildungen einen wichtigen Stellenwert ein. So ist eine Therapie mittels perkutaner Bestrahlung schätzungsweise bei ca. 52 % aller Krebspatienten im Laufe der Erkrankung indiziert [3]. Da Deutschland europaweit zu den Ländern mit den höchsten CIED-Implantationsraten gehört [4], ist davon auszugehen, dass auch der Anteil an Deviceträgern in der Strahlentherapie steigen wird [5,6].

1.1 Grundlagen der Strahlentherapie

1.1.1 *Physikalische Grundlagen der Radioonkologie*

In der Strahlentherapie nutzt man ionisierende Strahlung, um Krebszellen auf molekularer Ebene so zu schädigen, dass sie zugrunde gehen [7]. Dabei kann die ionisierende Strahlung im Allgemeinen in Partikel- und Photonenstrahlung eingeteilt werden. In der perkutanen Bestrahlung werden vorrangig Photonenstrahlen verwendet [8]. Die Partikelstrahlung spielt hingegen klinisch vor allem in Form von Elektronenstrahlen eine Rolle. Diese werden in erster Linie für die Behandlung oberflächlicher Tumore genutzt [9]. Daneben finden noch andere Partikelstrahlen wie Neutronen und Protonen strahlentherapeutische Verwendung, wobei deren Nutzung aufgrund der aufwendigen und kostenintensiven Erzeugung begrenzt ist [8].

Elektronenstrahlen können in Linearbeschleunigern erzeugt werden. Hierzu werden durch Anlegen einer elektrischen Spannung Elektronen beschleunigt und können entweder direkt therapeutisch genutzt werden oder zur Erzeugung von Photonenstrahlen dienen. Dafür werden die beschleunigten Elektronen auf ein sogenanntes Target geschossen und beim Auftreffen auf das Target abgebremst, wodurch Bremsstrahlung in Form von Photonenstrahlen emittiert wird [7]. Das Energiespektrum der so erzeugten Photonen ist abhängig von der kinetischen Energie der beschleunigten Elektronen und damit auch von der Höhe der angelegten elektrischen Spannung [10]. Die Einheit für die kinetische Energie von Elektronenstrahlen ist das Elektronenvolt (eV). Dabei ist ein Elektronenvolt definiert als diejenige Energie, welche ein Elektron infolge einer Beschleunigung durch eine Spannung von einem Volt gewinnen kann [7].

Die Energie von Photonenstrahlen, die mithilfe eines Linearbeschleunigers erzeugt wurden, wird dagegen in der klinischen Praxis in Kilovolt (kV) bzw. Megavolt (MV) angegeben [7,11].

Die Strahlen- oder Energiedosis ist definiert als die absorbierte Strahlenenergie pro Masseinheit des absorbierenden Mediums. Die Einheit der Energiedosis ist das Gray (Gy) und entspricht 1 Joule pro Kilogramm [7].

Ein weiteres Maß für die Strahlendosis an Linearbeschleunigern ist die Monitoreinheit (MU, „monitor unit“). Dabei entspricht 1 MU einer absorbierten Dosis von 1 cGy in einem wasseräquivalenten Phantom unter festgelegten Standardbedingungen [12].

Mit der Dosisleistung wird wiederum die absorbierte Strahlendosis pro Zeiteinheit quantifiziert. Sie wird in der Regel in Gy/min angegeben [13].

Weiterhin werden, um den Dosisverlauf des Zentralstrahls in Abhängigkeit von der Tiefe des durchstrahlten Gewebes zu beschreiben, Tiefendosiskurven verwendet. Der Verlauf von Tiefendosiskurven und damit die Eindringtiefe einer Bestrahlung wird dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst wie der Strahlenart und der verwendeten Strahlenenergie [14]. So weisen Elektronen im Vergleich zu Photonen eine steilere Dosisabschwächung in der Tiefe auf. Ebenso verläuft die Tiefendosiskurve bei steigender Strahlenenergie flacher, sodass die Eindringtiefe der Strahlung zunimmt und damit der Ort der maximalen Strahlendosis tiefer liegt [13]. Daraus ergibt sich, dass im Allgemeinen Elektronen und niedrige Strahlenenergien für oberflächliche Tumore geeignet sind, wohingegen Photonen und hohe Strahlenenergien Vorteile in der Behandlung tiefer gelegener Tumore haben [15].

1.1.2 Apparative Grundlagen und Methoden der Strahlentherapie

Zur Bestrahlung von bösartigen Neubildungen stehen verschiedene Therapieformen zur Verfügung, die sich unter anderem im Abstand zwischen der Strahlenquelle und dem Tumor unterscheiden:

- Großer Abstand (mehrere cm bis 1 m): perkutane Strahlentherapie bzw. Teletherapie
- Geringer Abstand (wenige mm bis cm): Brachytherapie
- Minimaler Abstand (< 1 mm): Therapie mit offenen Radionukliden [13]

Diesbezüglich stellt die perkutane Bestrahlung die häufigste angewendete Therapieform dar [14]. Zur Durchführung wird dabei in erster Linie auf sogenannte Linearbeschleuniger zurückgegriffen, da sie in allen Bereichen der Teletherapie einsetzbar sind [9,14]. Sie ermöglichen eine scharfe Feldbegrenzung und können sowohl zur Erzeugung von Stehfeldern als auch für dynamische Bestrahlungstechniken verwendet werden [13].

In der Brachytherapie werden hingegen umschlossene Radionuklide verwendet, um eine sogenannte oberflächliche, interstitielle oder intrakavitäre Kontakttherapie zu ermöglichen. Der Vorteil der Brachytherapie liegt in der Möglichkeit, hohe Strahlendosen in unmittelbarer Strahlernähe und damit nah am Zielvolumen zu erzeugen, bei gleichzeitiger Schonung des benachbarten Gewebes durch den rapiden Dosisabfall zur Umgebung hin [13]. Die dafür verwendeten Strahlenenergien bewegen sich im Bereich von 20-380 kV [16]. Auf die Behandlung mittels offener Radionuklide, wie sie beispielsweise in Form der Radiojodtherapie Anwendung findet [13], wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Um die Dosisverteilung bei einer Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger individuell auf das Zielvolumen anzupassen und so das umliegende Gewebe zu schonen, werden feldformende Elemente wie Multileaf-Kollimatoren (MLC) und Keilfilter verwendet. Auch individuell angepasste Blöcke können zur Begrenzung der Bestrahlungsfelder eingesetzt werden [7]. Multileaf-Kollimatoren bestehen aus einer Vielzahl von beweglichen Lamellen, welche individuell über einen Computer angesteuert werden können. Sie sind paarweise einander gegenüberliegend angeordnet und können so zur Erzeugung irregulär geformter Strahlenfelder genutzt werden [14].

Grundlage einer jeden perkutanen Bestrahlung ist eine vorhergehende Therapieplanung. Das Ziel einer Bestrahlungsplanung ist es, eine möglichst homogene Bestrahlung des Tumors zu garantieren und dabei die Strahlenbelastung außerhalb des Therapiefeldes zur Schonung der umliegenden Gewebe so gering wie möglich zu halten [8]. Dafür erfolgt zunächst üblicherweise eine Schnittbildgebung zur dreidimensionalen Darstellung des Tumors und benachbarter Organe. Diese wird anschließend genutzt, um mithilfe einer computergestützten Bestrahlungsplanung das Zielvolumen individuell festzulegen [9]. Dabei können sogenannte Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt werden, um die Dosisverteilung innerhalb verschiedener Volumina (Zielvolumen, Risikoorgane etc.) zu berechnen [7]. Zur Verifikation der vorab berechneten Dosisverteilung kann während der Therapie eine dosimetrische In-vivo-Messung der tatsächlichen Strahlenbelastung erfolgen [9]. Darüber hinaus wird bei der Bestrahlungsplanung die verwendete Strahlenart, -energie, -dosis und Dosisleistung sowie eine geeignete Bestrahlungstechnik festgelegt [9]. Wie bereits erläutert, werden in der Teletherapie häufig hochenergetische Photonenstrahlen eingesetzt, wobei diese auch mit hochenergetischen Elektronenstrahlen kombiniert werden können [10]. In Bezug auf die verwendete Strahlenenergie werden bei der perkutanen Bestrahlung mittels Photonenstrahlen Energien von 6-20 MV in Abhängigkeit von der Tiefe des Tumors genutzt [11]. Mit modernen Linearbeschleunigern sind darüber hinaus Dosisleistungen von 1-10 Gy/min gebräuchlich [1]. Übliche Strahlendosen reichen von 15-45 Gy im Rahmen der Therapie von malignen Lymphomen oder pädiatrischen Malignomen und bis zu 50-80 Gy bei der Behandlung von soliden Tumoren im Erwachsenenalter [7]. Üblicherweise werden diese Gesamtstrahlendosen fraktioniert verabreicht, um die therapeutische Breite der Bestrahlung zu

erhöhen [8]. Bei der konventionellen Fraktionierung werden dabei an fünf Tagen in der Woche (meist von Montag bis Freitag) tägliche Strahlendosen von 1,5-2 Gy verabreicht [7]. Neben diesem häufig angewendeten Fraktionierungsschema existieren weitere Schemata wie die akzelerierte Strahlentherapie sowie hyper- bzw. hypofraktionierte Therapiepläne [7].

Weiterhin kann simultan zur strahlentherapeutischen Behandlung eine Chemotherapie erfolgen. Diese kombinierte Radiochemotherapie kann sowohl lokal den Effekt der Bestrahlung am Tumor selbst verstärken als auch durch ihre systemische Wirkung disseminierte Tumorzellen bekämpfen und somit eine Fernwirkung entfalten [7].

In Bezug auf die Wahl einer geeigneten Bestrahlungstechnik stehen sowohl statische als auch dynamische Verfahren zur Verfügung. Diese werden im Folgenden in ihrer Funktionsweise und mit ihren jeweiligen Vorteilen dargestellt.

Die gebräuchlichsten Bestrahlungstechniken umfassen hierbei:

- Konformale Stehfelder/ konventionelle konformale Therapie
- Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)
- Tomotherapie
- volumetrisch modulierte Radiotherapie (VMAT)
- Stereotaktische Bestrahlung bzw. Radiochirurgie
- Ganzkörperbestrahlung

Bei der konventionellen konformalen Bestrahlung werden mehrere Stehfelder aus verschiedenen Einstrahlrichtungen eingesetzt. Zur Modifikation des Strahlenfeldes an die Konturen des Tumors dienen Blenden, Keilfilter und MLC. Durch die Verwendung einer hochauflösenden Bildgebung und einer rechenstarken, PC-gestützten Bestrahlungsplanung kann die applizierte Strahlendosis dreidimensional an die Konturen des Tumors angepasst werden. Dieses Verfahren wird unter den Begriff der 3D-konformalen Strahlentherapie gefasst und bildet die Grundlage für moderne Bestrahlungstechniken wie der IMRT [7,9].

Im Rahmen der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) kann der Therapiestahl so moduliert werden, dass im Gegensatz zur konventionellen konformalen Radiotherapie Bereiche mit abgestufter Intensität bzw. Strahlfluenz erzeugt werden können. Im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie werden hier zudem mehr Einstrahlrichtungen und Monitoreinheiten verwendet. Durch die Verwendung vieler individueller und nacheinander applizierter Dosisseinheiten aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen kann trotz der Inhomogenität der einzelnen Bestrahlungsfelder in der Summe eine homogene und präzise Bestrahlung des Tumors bei gleichzeitiger Schonung der umgebenden Strukturen erreicht werden [17]. Nachteilig an der IMRT ist die hohe Anzahl an benötigten Monitoreinheiten, da es dadurch zu einer erhöhten

Gesamtstrahlenbelastung des Körpers kommt und so das Risiko für Strahlentherapie-induzierte Zweitmalignome steigen kann [17,18].

Eine Weiterentwicklung der IMRT stellen die Tomotherapie und die volumetrisch modulierte Radiotherapie (VMAT, „volumetric modulated arc therapy“) dar, die sich dadurch auszeichnen, dass der Beschleunigerkopf kontinuierlich um 360° um den Patienten rotieren kann, während die MLC kontinuierlich in ihrer Position verändert werden können [10]. Der Vorteil dieser Verfahren im Vergleich zur IMRT besteht in kürzeren Applikationszeiten pro Therapiesitzung und in der Reduktion der notwendigen Monitoreinheiten [18]. Im Rahmen der Bestrahlung können sowohl die Dosisleistung als auch die Rotationsgeschwindigkeit des Beschleunigerarms, dem sogenannten Gantry, und die Strahlenfeldform angepasst werden. Zur Durchführung einer VMAT werden konventionelle Linearbeschleuniger mit klassischem C-förmigen Gantry verwendet. Bei der Tomotherapie werden hingegen spezielle Therapiegeräte benötigt, bei denen ähnlich wie bei der Computertomografie, der Beschleuniger in einem ringförmigen Gantry eingebettet ist und um den Patienten rotiert, während gleichzeitig der Lagerungstisch vorwärtsbewegt wird. Ein Vorteil der Tomotherapie besteht darin, dass damit auch langstreckige Zielvolumina realisiert werden können [17,18].

Unter der stereotaktischen Bestrahlung bzw. Radiochirurgie werden Bestrahlungstechniken gefasst, die eine besonders präzise Applikation von hohen Strahlendosen unter gleichzeitiger Schonung umliegender Gewebe durch einen rapiden Dosisabfall außerhalb der Strahlenfeldgrenzen ermöglichen. Hierfür können sowohl spezielle Cobalttherapiegeräte, das sogenannte Gammaknife, als auch speziell ausgerüstete Linearbeschleuniger verwendet werden [19]. Zur Strahlenfeldmodulierung bei irregulären Zielvolumina werden an Linearbeschleunigern unter anderem sogenannte Mikro-MLC genutzt. Unbedingt notwendig für eine stereotaktische Radiotherapie ist eine stereotaktische Bildgebung und entsprechendes Equipment zur Patientenpositionierung und Strahlenfeldbegrenzung [7]. Angewendet wird diese Technik vor allem bei sphärischen, gut abgrenzbaren, kleinen Tumoren, so z.B. bei der Behandlung intrakranieller Tumore oder Metastasen in Lunge oder Leber [7,19].

Ganzkörperphotonentherapien werden in Vorbereitung auf eine Knochenmarktransplantation zur Unterstützung der dafür notwendigen Hochdosismotherapie eingesetzt. Das Zielvolumen ist dabei der gesamte Körper inklusive der Haut. Übliche Gesamtstrahlendosen im Rahmen der Behandlung einer akuten Leukämie sind beispielsweise 5-15 Gy aufgeteilt auf einige Fraktionen. Die Behandlung kann an Linearbeschleunigern mit niedriger Energie (4-6 MV) erfolgen [7].

Durch moderne Bestrahlungsmethoden wie der IMRT oder VMAT kann die Bestrahlung immer exakter an die dreidimensionalen Konturen des Tumors angepasst werden. Dieses hohe Maß an Präzision ist jedoch entsprechend anfällig für Lagerungsungenauigkeiten. Unter diesem Aspekt

gewinnt die sogenannte bildgeführte Radiotherapie (IGRT, „image-guided radiotherapy“) an Bedeutung [9,17]. Hierbei kann während der Bestrahlung durch eine im Therapiegerät integrierte Bildgebung (i. d. R. CT-gestützt) direkt auf Positionsabweichungen, Änderungen in der Ausdehnung des Tumors oder der Patientenanatomie reagiert werden. Auch eine an die Atmung des Patienten angepasste Bestrahlung ist durch die IGRT möglich [7,17].

Mithilfe moderner Bestrahlungsverfahren wie IMRT und VMAT sind außerdem sogenannte integrierte Boost-Konzepte möglich. So können bei der Verwendung eines simultan integrierten Boost (SIB) während einer Fraktion verschiedene Zielvolumina mit unterschiedlichen Dosislevels bestrahlt werden. So kann beispielsweise der Tumor mit höheren Einzeldosen bestrahlt werden während gleichzeitig im umliegenden Strahlenfeld niedrigere Dosen pro Fraktion appliziert werden [10].

1.2 Grundlagen der Devicetherapie

1.2.1 Einteilung und Indikationen

Unter implantierbaren elektronischen Geräten werden in der Kardiologie im Allgemeinen Herzschrittmacher und implantierbare Kardioverterdefibrillatoren (ICD) gefasst. Dabei stellen Herzschrittmacher eine wesentliche Säule in der Therapie von bradykarden Rhythmusstörungen dar. Typische Indikationen für die Implantation von Herzschrittmachern sind demnach höhergradige AV-Blockierungen, symptomatische Sinusknotenerkrankungen und bradykard übergeleitetes Vorhofflimmern [20]. ICD hingegen dienen der Therapie ventrikulärer Tachyarrhythmien und werden zur Prävention des plötzlichen Herztodes (SCD, „sudden cardiac death“) eingesetzt [21]. Alle ICD verfügen darüber hinaus über eine Schrittmacherfunktion zur Therapie von bradykarden Rhythmusstörungen und zur antitachykarden Stimulation [22]. Indikationen für die Implantation eines ICD sind demnach Herzerkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für maligne Tachyarrhythmien einhergehen wie beispielsweise Kardiomyopathien oder eine höhergradige Herzinsuffizienz. Daneben finden spezielle Dreikammerschrittmacher (CRTP) und -defibrillatoren (CRTD) Anwendung in der sogenannten kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Hierbei soll im Falle einer schweren Herzinsuffizienz die kardiale Pumpleistung verbessert werden [23].

Herzschrittmacher und ICD lassen sich nach der Anzahl ihrer Sonden in Ein- oder Zweikammersysteme einteilen. Dabei befinden sich die Elektroden in der Regel im rechten Atrium und/oder rechten Ventrikel [23]. Bei CRTD und CRTP wird darüber hinaus eine dritte Sonde im Bereich des linken Ventrikels platziert, um so die Pumpleistung beider Kammern durch die biventrikuläre Stimulation zu synchronisieren und damit die kardiale Auswurfleistung zu verbessern [22].

Einleitung

Zur weiteren Charakterisierung der Devicetherapie wird neben der vorliegenden Stimulationsart (Ein- oder Zweikammersystem) der Stimulationsmodus angegeben. Dies erfolgt durch einen einheitlichen Kodierungsschlüssel, welcher 1987 erstmalig für Herzschrittmachersysteme durch die North American Society of Pacing and Electrophysiology publiziert und 2002 revidiert wurde [22]. Hiernach wird ein 3-5 Zeichen umfassender Kode angegeben, dessen Zusammensetzung in Tabelle 1 dargestellt ist.

Tabelle 1: NASPE-Kodierung der Schrittmacher-Stimulationsart nach [24]

Position	I Ort der Stimulation	II Ort der Wahrnehmung	III Reaktion auf intrinsicische Signale	IV Frequenz- adaption	V Multisite- Pacing
Kategorie	0 = keine A = Atrium	0 = keine A = Atrium	0 = keine I = Inhibition	0 = keine R = Rate modulation	0 = keine A = Atrium
	V = Ventrikel D = dual	V = Ventrikel D = dual	T = Trigger D = dual		V = Ventrikel D = dual

Position III gibt an, ob die wahrgenommene intrinsicische Aktivität zur Hemmung oder Initiierung der Schrittmacherstimulation führt. Die 4. Position bezieht sich auf das Vorhandensein eines frequenzadaptierten Modus und die 5. Position, ob der Schrittmacher das Gewebe an verschiedenen Orten stimuliert (sog. "Multisite Pacing") [24]. Bei der Abwesenheit eines frequenzadaptierten Modus oder der multifokalen Stimulation ist das bloße Nennen der ersten drei Positionen ausreichend [24]. Daneben existiert seit 1993 eine eigene Klassifikation für die Defibrillatortherapie, die ebenfalls durch die NASPE entwickelt wurde. Die Positionen I-III dienen hier der Charakterisierung der antitachykarden Funktionen. An vierter Stelle folgt die Klassifikation der antibradykarden Stimulationsart, die der 3- bis 5-stelligen NASPE-Kodierung für Herzschrittmacher entspricht [25].

1.2.2 Technischer Aufbau

CIED bestehen aus dem CIED-Aggregat und den Sonden. Die Sonden stehen in Kontakt mit dem Myokard und können so sowohl die elektrische Eigenaktivität des Herzens registrieren als auch die im Pulsgenerator erzeugten Impulse auf das Myokard übertragen [26]. Das Deviceaggregat ist von einem Gehäuse aus Titan umgeben, welches in erster Linie die Batterie und die elektronischen Bauteile vor Körperflüssigkeiten schützt und die Elektronik vor elektromagnetischen Interferenzen (EMI) abschirmt [22]. Wesentliche Elemente des CIED-Aggregats sind Batterie, Pulsgenerator, Telemetriemodul und Mikroprozessor mitsamt des elektronischen Datenspeichers. Defibrillatoren beinhalten darüber hinaus Kondensatoren zur Generierung, Speicherung und Freisetzung der Schockenergie [27].

Zur antitachykarden Therapie können bei ICD verschiedene Therapiezonen programmiert werden. Dabei lassen sich grundsätzlich zwei Bereiche unterscheiden: bei Frequenzen über 200 bpm, also im Falle eines Kammerflimmerns, erfolgt eine unsynchronisierte Schockabgabe mit bis zu 30 Joule. Bei Frequenzen unter 200 bpm können hingegen je nach Ausmaß der Rhythmusstörung verschiedene Therapien initiiert oder kombiniert werden, die von der bloßen Aufzeichnung der Rhythmusstörung über die Initiierung einer antitachykarden Stimulation bis hin zu synchronisierten oder unsynchronisierten Schockabgaben mit abgestuften Energieniveaus von unter 5 bis zu 30 Joule reichen [22].

In den elektronischen Bauelementen heutiger CIED sind sogenannte komplementäre Metalloxid-Halbleiter (CMOS, „complementary metall oxide semiconductor“) verbaut, bei denen unter anderem Siliziumdioxid als Isolierschicht und Silizium als Halbleitermaterial genutzt wird [28]. Die CMOS-Technologie ist im Vergleich zu den früher verwendeten bipolaren Halbleitern nicht nur leistungsstärker, sondern darüber hinaus platz- und energiesparender [29]. Sie wird in der Literatur jedoch auch als anfälliger gegenüber dem Einfluss ionisierender Strahlung beschrieben [30]. Dabei scheinen jedoch moderne CIED durch Verbesserungen im Bereich der verbauten Elektronik und Programmierung weniger strahlensensibel zu sein als ältere Modelle mit komplementärer Halbleitertechnik [28,31,32].

Die leistungsstarken Mikroprozessoren moderner CIED ermöglichen darüber hinaus durch komplexe Programmierungen eine individuellere Anpassung der Devicetherapie an die Bedürfnisse des Patienten. Weiterhin verfügen sie über umfangreiche Diagnostikfunktionen [23]. Zur Datenspeicherung wird dabei auf zwei unterschiedliche Speichertypen zurückgegriffen. Zum Speichern von basalen Programmen zur Steuerung der Schrittmacher- bzw. ICD-Funktion werden ROM-Speicher ("read only memory") verwendet. Diese werden bereits bei der Geräteherstellung implementiert und sind nachträglich nicht veränderbar, was die elementaren CIED-Funktionen vor äußeren Störeinflüssen schützt. Programmierbare Parameter, diagnostische Daten und Programmcodes werden hingegen im sog. RAM-Speicher ("random access memory") abgelegt. Dabei handelt es sich um einen volatilen Speicher, der über den gesamten Funktionszyklus veränderbar ist. Der RAM-Speicher ist dadurch jedoch anfälliger für Störeinflüsse, wobei mit zunehmender Komplexität des RAM-Speichers auch dessen Fehleranfälligkeit wächst. Zur Erkennung von Störungen und deren Behebung werden speziellen Algorithmen verwendet [27].

Zur Energieversorgung enthalten CIED heutzutage Lithium-Jod- oder sogenannte Niedrigimpedanzbatterien wie z.B. Lithium/Silber-Vanadiumoxid-Batterien (SVO-Batterien), die sich beide durch ihre Langlebigkeit und Kompaktheit auszeichnen [23,27].

1.2.3 Geräteabfragen

Die wesentlichen Aufgaben der Devicenachsorge sind die Überprüfung der Funktionsfähigkeit des implantierten Systems, die Diagnostik und ggf. Behebung von Fehlfunktionen und die Optimierung der programmierbaren Parametern zur Verbesserung des Energieverbrauchs und der Therapiefunktion [33]. Zu diesem Zweck erfolgt bei jeder Nachsorge eine Geräteabfrage, bei welcher unter anderem folgende Teilschritte vollzogen werden:

- Überprüfung des Batteriestatus zur Abschätzung der Batterierestlaufzeit
- Auslesen des Diagnostikspeichers
- Überprüfen des Sondenstatus
- Wahrnehmungstests
- Reizschwellentests
- ggf. Anpassung der programmierten Parameter [23]

Zur Geräteabfrage und -programmierung wird ein herstellerepezifisches Programmiergerät benötigt, welches durch ein Kabel mit einer Telemetriespule verbunden ist. Diese wird auf der Körperoberfläche des Patienten platziert und kann so der Kommunikation mit dem CIED dienen. Mithilfe moderner CIED ist außerdem auch eine kabellose Datenübertragung zwischen Device und Programmiergerät möglich [27].

Zur Beurteilung des Batteriestatus werden je nach Hersteller und Batterietyp unterschiedliche Werte herangezogen. Lithium-Jod-Batterien weisen bei voller Ladung eine Ruhespannung von 2,8 V auf. Mit zunehmender Entladung kommt es zum Anstieg der Batterieimpedanz bei gleichzeitiger Abnahme der Batteriespannung. Bei einer Batteriespannung von 2,4-2,6 V ist herstellerepezifisch meist der Zustand der baldigen Batterieerschöpfung (ERI, "elective replacement indicator") erreicht, bei ca. 2,1 V liegt schließlich das Ende der Betriebsdauer (EOS, "end of service") vor. SVO-Batterien weisen bei voller Ladung i. d. R. eine Ruhespannung von 3,2 V auf. Bei einem Abfall auf 2,6 V wird meist der ERI-Status angezeigt. Bei ICD-Batterien kann darüber hinaus die Ladezeit des Defibrillatorkondensators zur Abschätzung der Restlaufzeit genutzt werden, welche sich über die Zeit verlängert [27]. Bei einigen Geräten steht zur Bewertung des Batteriestatus lediglich die vom Gerät kalkulierte Restlaufzeit zur Verfügung [23].

Unter der Impedanz wird der Gesamtwiderstand des Schrittmachersystems und des Herzgewebes gefasst. Sie wird dementsprechend von den Sonden, vom Übergangswiderstand zwischen Sonde und Gewebe und vom Gewebswiderstand beeinflusst und nimmt in der Regel Werte zwischen 300 bis 1500 Ohm an. Eine Ausnahme hiervon bilden sog. Hochimpedanzsonden mit Werten über 1000 Ohm [23]. Impedanzänderungen können folglich sowohl aufgrund von Defekten am CIED selbst (v. a. Sondenbrüche oder Isolationsdefekte) als

auch durch endogene Störungen wie beispielsweise im Rahmen von Gewebnekrosen oder Stoffwechselentgleisungen auftreten [23].

Mithilfe von Wahrnehmungstests wird überprüft, ob die herzeigenen p- und R-Wellen vom CIED adäquat als solche erkannt werden. Ausschlaggebend dafür ist unter anderem deren Signalamplitude. Um jedoch Störsignale durch Muskelaktivität o. Ä. zu vermeiden, besitzen CIED programmierbare Wahrnehmungsschwellenwerte. Die Wahrnehmungsschwelle des Geräts sollte dementsprechend so gewählt werden, dass möglichst alle herzeigenen Depolarisationen richtig erkannt, aber Störsignale adäquat ausgeblendet werden. Dabei ist zu beachten, dass die herzeigenen Signalamplituden im Ventrikel mit 10-20 mV höhere Werte aufweisen als die im Atrium mit ca. 2-5 mV [23].

Die Bestimmung des Reizschwellenwertes erfolgt zur Beurteilung der Stimulationsfunktion des CIED, um eine möglichst energiesparende Programmierung zu erreichen und um Störungen, die mit einer Reizschwellenänderung einhergehen, frühzeitig zu erkennen. Die Reizschwelle gibt diejenige Energie an, mit der gerade noch eine Herzaktion ausgelöst werden kann. Dabei wird sowohl die Impulsamplitude als auch die Impulsdauer angegeben. Die Amplitude sollte dabei zwischen 1,5 und 3,5 V und die Impulsdauer i. d. R. 0,2-0,6 ms betragen [23].

Im Rahmen der Nachsorge von ICD werden darüber hinaus die Kondensatorladezeit und die Impedanz der Schocksonde überprüft sowie sämtliche gespeicherte Arrhythmie-Episoden und stattgehabten Therapieabgaben beurteilt. Darauf aufbauend sollten die programmierten Parameter zur Arrhythmiedetektion und -therapie kontrolliert und in Hinblick auf die Patientenbedürfnisse und den Stromverbrauch des Geräts optimiert werden [27].

1.3 Wirkung ionisierender Strahlung auf CIED

1.3.1 Elektrotechnische Grundlagen

Ursachen für bestrahlungsassoziierte Störungen bei CIED können die verwendete ionisierende Strahlung selbst oder EMI sein [34].

EMI können bei der Verwendung verschiedenster medizintechnischer Geräte wie Magnetresonanztomografen (MRT) oder Bestrahlungseinrichtungen entstehen [35] und Störsignale verursachen, welche die Wahrnehmungsfunktion von CIED beeinträchtigen können. So können CIED-Fehlfunktionen wie Änderungen der programmierten Einstellungen oder Störungen der Stimulations- und Schockfunktion auftreten [1,22]. Diese Effekte scheinen jedoch transient bzw. reversibel zu sein und klinisch lediglich eine untergeordnete Rolle zu spielen, da sowohl heutige Linearbeschleuniger als auch moderne CIED gegenüber EMI abgeschirmt sind

[34,36]. So tragen das Titangehäuse der CIED sowie spezielle Softwareeinstellung zur Signalfilterung und Fehlerbehebung zur Abschirmung von EMI bei [37].

Durch ionisierende Strahlung können hingegen zusätzliche Elektronen innerhalb des Leitungsbandes des Halbleitermaterials entstehen, was wiederum zur Bildung von sogenannten Elektronlochpaaren innerhalb des Valenzbandes führt. Die zusätzlichen Elektronen können sich innerhalb der Schaltkreise ausbreiten und verflüchtigen, wohingegen die entstandenen Elektronenlochpaare wesentlich immobil sind und zu einer Akkumulation zusätzlicher elektrischer Ladungen innerhalb der Schaltkreise führen können [30]. Resultat davon können Kriechströme oder Kurzschlüsse sein [34]. Die so entstandenen Kriechströme innerhalb der Schaltkreise können zu Störungen des Mikrocomputers führen oder den Energieverbrauch des Geräts erhöhen. Letztgenanntes kann in einer vorzeitigen Batterieerschöpfung münden [38].

In Bezug auf strahleninduzierte Störungen innerhalb des Mikrocomputers ist der RAM-Speicher besonders hervorzuheben, da dessen Informationen lediglich über kleine Spannungsbeträge codiert sind. Mithilfe von implementierten Algorithmen zur Fehlererkennung und -behebung können kleinere Softwarefehler, sogenannte Single-bit-Fehler, zwar automatisch behoben werden, schwerwiegendere Störungen können jedoch zu einem Reset des Geräts führen [11,15]. Unter einem Reset versteht man einen Software-Rückfall in einen Sicherheitsmodus mit dem Ziel, im Falle einer Störung die basalen Funktionen des CIED zu gewährleisten [39]. Wie ein CIED im Falle eines Resets reagiert, hängt vom Ausmaß der Schädigung ab und ist in der Regel herstellerspezifisch. Ein Rückfall in den Resetmodus kann sich durch eine Änderung der programmierten Parameter, durch veränderte EKG-Befunde oder durch Störmeldungen beispielsweise in Form von Alarmtönen äußern [27,40].

Neben Störungen des Microcomputers und Beeinträchtigungen der Batteriefunktion können RT-induzierte Störungen auch die CIED-Sonden betreffen. Diese werden zwar im Allgemeinen als wenig strahlensensibel beschrieben, die Studienlage dazu ist jedoch begrenzt [1,15,34,41].

Je nach verwendeter Strahlenart und Strahlenenergie können die Auswirkungen von ionisierender Strahlung variieren. So wird sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen der Höhe der verwendeten Strahlenenergie und dem Auftreten von CIED-Fehlfunktionen diskutiert [6,11,31,42–44]. Als mögliche Ursache für diese Korrelation wird die Bildung sekundärer Neutronen angeführt. Diese können im Rahmen einer Bestrahlung im Bestrahlerkopf des Linearbeschleunigers entstehen und mit Bor-Atomen in den Bauteilen des CIED reagieren. Die hierbei entstehenden sogenannten Alpha-Teilchen können wiederum zu Störungen innerhalb der Schaltkreise führen. Dabei steigt mit zunehmender Strahlenenergie auch die Menge an sekundären Neutronen [31,43,45].

Weiterhin scheinen Elektronenstrahlen bezüglich der Bestrahlung von CIED im Vergleich zu Photonenstrahlen weniger problematisch zu sein, da die Neutronenbildung bei dieser Bestrahlungsart wesentlich geringer ausfällt [1].

Auch die verwendete Bestrahlungstechnik kann bei der Entstehung RT-bezogener CIED-Störungen relevant sein. So zeichnen sich moderne Therapieverfahren wie VMAT, Stereotaxie und IMRT durch eine präzise Begrenzung des Strahlenfeldes und einer damit einhergehenden Schonung von Risikostrukturen außerhalb des Therapiefeldes aus [26,46]. Weiterhin wird die Brachytherapie in der Literatur als sicheres Verfahren in Hinblick auf RT-induzierten Devicefehlfunktionen angesehen, da sich die hier verwendeten Strahlenenergien lediglich im Kilovoltbereich bewegen und sich das Verfahren darüber hinaus durch einen rapiden Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens auszeichnet [1,16]. Fälle von CIED-Fehlfunktionen im Zuge einer Brachytherapie wurden bisher nicht berichtet [15]. Die Zahl entsprechender Studien ist jedoch begrenzt, ebenso Angaben zu therapiespezifischen Sicherheitsmaßnahmen. Die Autoren der 2012 publizierte dänische Leitlinie zum Management CIED-Patienten in der Radiotherapie empfehlen, im Falle einer Brachytherapie die gleichen Sicherheitsmaßnahmen wie bei einer perkutanen Bestrahlung anzuwenden [1]. In der Sicherheitsempfehlung der Charité aus dem gleichen Jahr sowie in der 2015 veröffentlichten gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und der Deutschen Kardiologischen Gesellschaft (DGK) fehlen indes entsprechende Empfehlungen. Es wird lediglich darauf verwiesen, dass die Brachytherapie als sicheres Verfahren angesehen werden kann [16,34].

1.3.2 Strahleninduzierte Fehlfunktionen und deren klinische Konsequenzen

Bestrahlungsinduzierte CIED-Fehlfunktionen können verschiedenste Gerätefunktionen betreffen. So kann es zu Störungen der Wahrnehmungs- und Stimulationsfunktion kommen, die Schocktherapie bei ICD beeinträchtigt sein sowie Telemetrie- oder Batterieprobleme auftreten. Auch ein Verlust diagnostischer Daten kann aus Störungen des RAM-Speichers resultieren [11,34,36,47]. Das Ausmaß möglicher Defekte kann dabei erheblich variieren von klinisch inapparenten geringfügigen Abweichungen bis hin zum kompletten Funktionsverlust des Geräts [34]. Die klinischen Folgen für den Patienten sind dabei nicht nur abhängig vom Ausmaß der Störung, sondern auch von patientenspezifischen Faktoren wie das Vorliegen einer Schrittmacherabhängigkeit oder dem Zustand nach bereits überlebten malignen Kammertachyarrhythmien [46]. So kann ein kompletter Verlust der Stimulationsfunktion bei schrittmacherabhängigen Patienten oder eine Störung der Schockfunktion für Patienten nach sekundärpräventiver ICD-Implantation lebensbedrohliche Folgen haben [1]. Selbst bei nicht-schrittmacherabhängigen Patienten kann eine RT-bedingte Veränderung der Pulsfrequenz zu schwerwiegenden klinischen Problemen führen [48]. So berichten Zweng et al. [37] von einem

lebensbedrohlichen Zwischenfall während einer strahlentherapeutischen Behandlung aufgrund einer PM-induzierten Kammertachykardie von 185 bpm mit konsekutiver kardiopulmonaler Instabilität. Grund für die Tachykardie war ein sogenannter Runaway-Schrittmacher verursacht durch einen Softwarefehler. Der Schrittmacher im beschriebenen Fall konnte nicht mehr ausgelesen oder programmiert werden und musste notfallmäßig ausgetauscht werden. Die geschätzte Device-Dosis lag bei 0,11 Gy, da das Device außerhalb des Bestrahlungsfeldes lag. Hier liegt eine weitere Schwierigkeit in der Vorhersagbarkeit von RT-induzierten CIED-Fehlfunktionen: In Studien traten Fehlfunktionen sowohl bei direkter als auch bei indirekter Bestrahlung auf, bei hohen Strahlendosen sowie bei geringen Dosen durch Streustrahlung [11,43,47,49]. Die Strahlendosis am CIED allein scheint daher kein geeigneter Prädiktor für Devicefehlfunktionen zu sein [39,48]. Weiterhin können Störungen sowohl transienter Natur sein als auch permanente Defekte verursachen [47]. So beschreiben Souliman et al. [38] in ihrer experimentellen Studie eine partielle Wiederherstellung der Gerätefunktion fünf Wochen nach Beendigung der Bestrahlung bei zwei Schrittmachern, welche bestrahlungsassoziiert einen kompletten Funktionsverlust aufgewiesen hatten. Als mögliche Ursache für dieses Phänomen diskutieren die Autoren die Akkumulation von Ladungen innerhalb des CMOS, die langsam im Rahmen von Kriechströmen wieder abgebaut werden können. Weiterhin finden sich in der Literatur Verdachtsfälle von RT-assoziierten Spätschäden, die teilweise erst Monate nach Beendigung der Bestrahlung auftraten. Dabei waren sowohl Geräte betroffen, die bereits während der Bestrahlung Auffälligkeiten aufwiesen als auch vormals unauffällige CIED [5,43,44].

1.4 Sicherheitsempfehlung der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das Wissen um strahlentherapie-assoziierte Störungen von CIED bezog sich bis in die 2000er Jahre in erster Linie auf Fallberichte bzw. -serien und kleineren In-vitro-Studien [15,50]. Aufgrund dieser eingeschränkten Evidenzlage gestaltete sich die Vorhersagbarkeit von entsprechenden Störungen schwierig. Auch entsprechende Handlungsempfehlungen und Leitlinien waren nur begrenzt verfügbar oder bereits veraltet [34]. Aus diesem Grund wurde an der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter Zusammenarbeit der Abteilungen für Kardiologie, Strahlentherapie und Anästhesie ein klinikinternes Sicherheitskonzept entwickelt und 2012 publiziert. Die wesentlichen Inhalte dieses Konzepts umfassen tägliche Geräteabfragen über die gesamte strahlentherapeutische Behandlungsdauer sowie eine begleitende anästhesiologische Überwachung während jeder Therapiesitzung bei Hochrisikopatienten [34]. Weitere Details werden im Kapitel 2.3 dargestellt. Die interdisziplinäre Sicherheitsempfehlung wurde ca. ab Juni 2012 angewendet und im Winter 2014/15 überarbeitet. Grund dafür war der erhebliche Aufwand bei der Umsetzung der Sicherheitsmaßnahmen und die entsprechend hohen Behandlungskosten. Als Konsequenz wurden die Sicherheitsmaßnahmen wesentlich vereinfacht.

Zur Veranschaulichung dieses modifizierten Sicherheitskonzepts dient Abbildung 1. So sind im modifizierten Sicherheitskonzept lediglich wöchentliche Geräteabfragen vorgesehen. Auch die anästhesiologische Überwachung während der Bestrahlungseinheiten wurde aufgegeben.

Im Frühjahr 2015 wurde wiederum die gemeinsame Leitlinie der DEGRO und der DGK veröffentlicht, die in vielen Aspekten mit der Sicherheitsempfehlung der Charité aus dem Jahr 2012 übereinstimmt. Hier finden sich wieder Empfehlungen zu täglichen Deviceabfragen und dem Vorhalten einer Standby-Anästhesie bei Hochrisikopatienten [16].

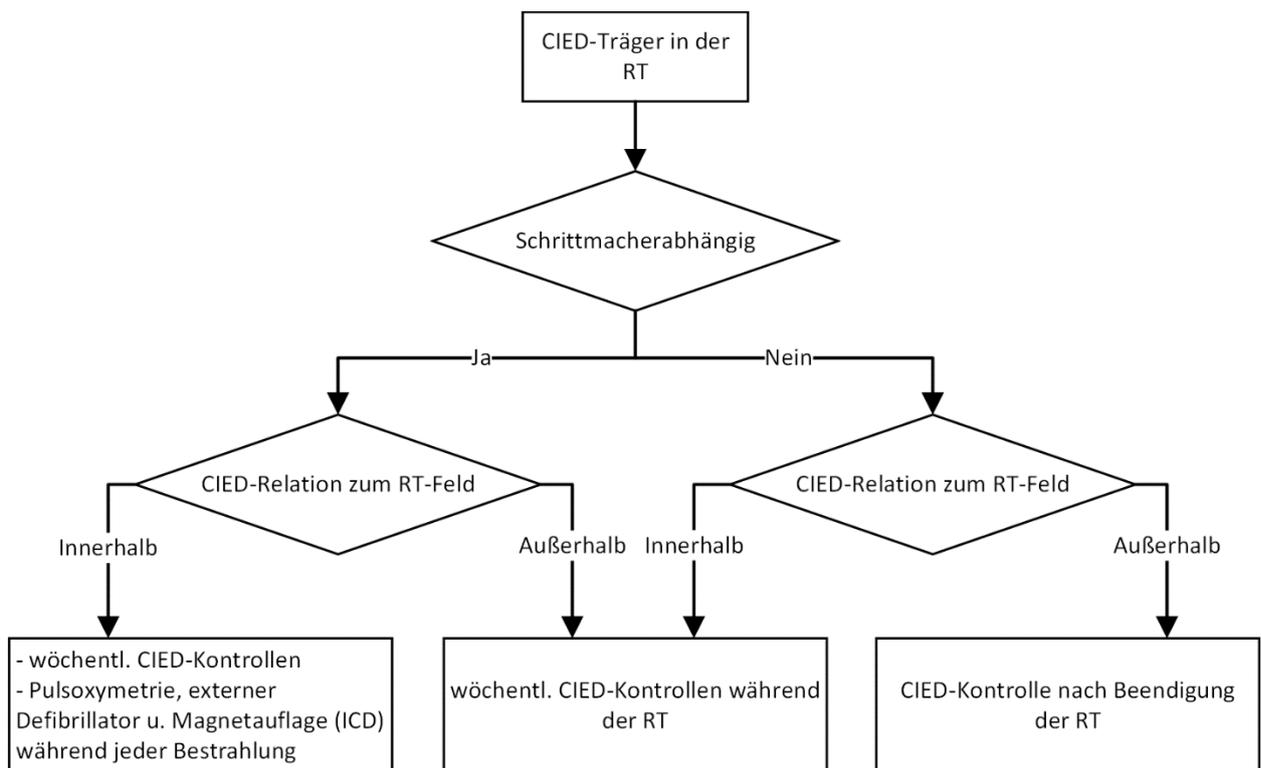


Abbildung 1: Modifizierte Sicherheitsempfehlung der Charité (2015)

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von Patienten, die nach der oben geschriebenen Sicherheitsempfehlung der Charité in der Fassung von 2012 behandelt wurden. Dabei sollen die aufgetretenen Effekte der perkutanen Strahlentherapie auf CIED analysiert und mögliche Risikofaktoren für das Auftreten strahleninduzierter Gerätefehlfunktionen eruiert werden. Ein weiteres Ziel der Arbeit ist die Evaluation der betrachteten Sicherheitsempfehlung sowie der Vergleich mit anderen Leitlinien und Empfehlungen zu dieser Thematik.

2 Methodik

Die Grundsätze zur guten wissenschaftlichen Praxis der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurden stets eingehalten.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden deskriptiven Studie erfolgte die Datenerhebung retrospektiv. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich im Gültigkeitszeitraum der interdisziplinären Sicherheitsempfehlung von Juni 2012 bis Januar 2015 in der Klinik für Strahlentherapie der Charité am Campus Virchow-Klinikum oder am Campus Benjamin Franklin einer perkutanen Bestrahlung unterzogen haben und zum Zeitpunkt der Bestrahlung Träger eines Herzschrittmachers, CRTP, ICD oder CRTD waren. Patienten, die sich einer Brachytherapie unterzogen haben, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da die Sicherheitsempfehlung der Charité zu dieser Patientengruppe keine Verfahrensweise vorgibt [34]. Auch pädiatrische Patienten wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

2.2 Patientensuche

Zur Suche geeigneter Patienten wurde das Dokumentationssystem der Charité SAP Healthcare (SAP for Healthcare, Waldorf, Deutsch) genutzt. Das Vorgehen ist in Abbildung 2 dargestellt. Zunächst erfolgte in Zusammenarbeit mit der klinikinternen Abteilung für Medizincontrolling eine SAP-gestützte Suchanfrage für den Gültigkeitszeitraum der Sicherheitsempfehlung. Als Suchkriterien wurden die OPS-Codes der Gruppe 8.52 (Bestrahlung) und der ICD-10-Schlüssel Z95.0 (Device-Träger) genutzt. Darüber wurden 44 Patienten gefunden, von denen 11 nach Durchsicht der Patientenakte entfielen, da sie nicht die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Zur Suche weiterer Patienten wurde auf das ebenfalls SAP-gestützte Terminplanungssystem der rhythmologischen Ambulanz zurückgegriffen. Durch die Durchsicht aller Termineinträge für den Zeitraum von Juni 2012 bis Januar 2015 konnten 17 weitere Patienten eingeschlossen werden. Da es für die Jahre 2012 und 2013 nur wenige archivierte Termineinträge gab, wurde die Patientensuche für diesen Zeitraum ausgeweitet, indem alle Bestrahlungsfälle der Klinik für Strahlentherapie des Virchow-Klinikums mit dem OPS-Code 8-522.91 (Bestrahlung am Linearbeschleuniger) durchgesehen wurden. Hierüber konnten drei weitere Patienten eingeschlossen werden. Die Patientenfälle des Campus Benjamin Franklin wurden über das dortige Sekretariat der kardiologischen Klinik zur Verfügung gestellt.

Sämtlichen Patientenfällen wurde eine Identifikationsnummer zugeteilt, sodass die erhobenen Daten in anonymisierter Form gesammelt und ausgewertet werden konnten.

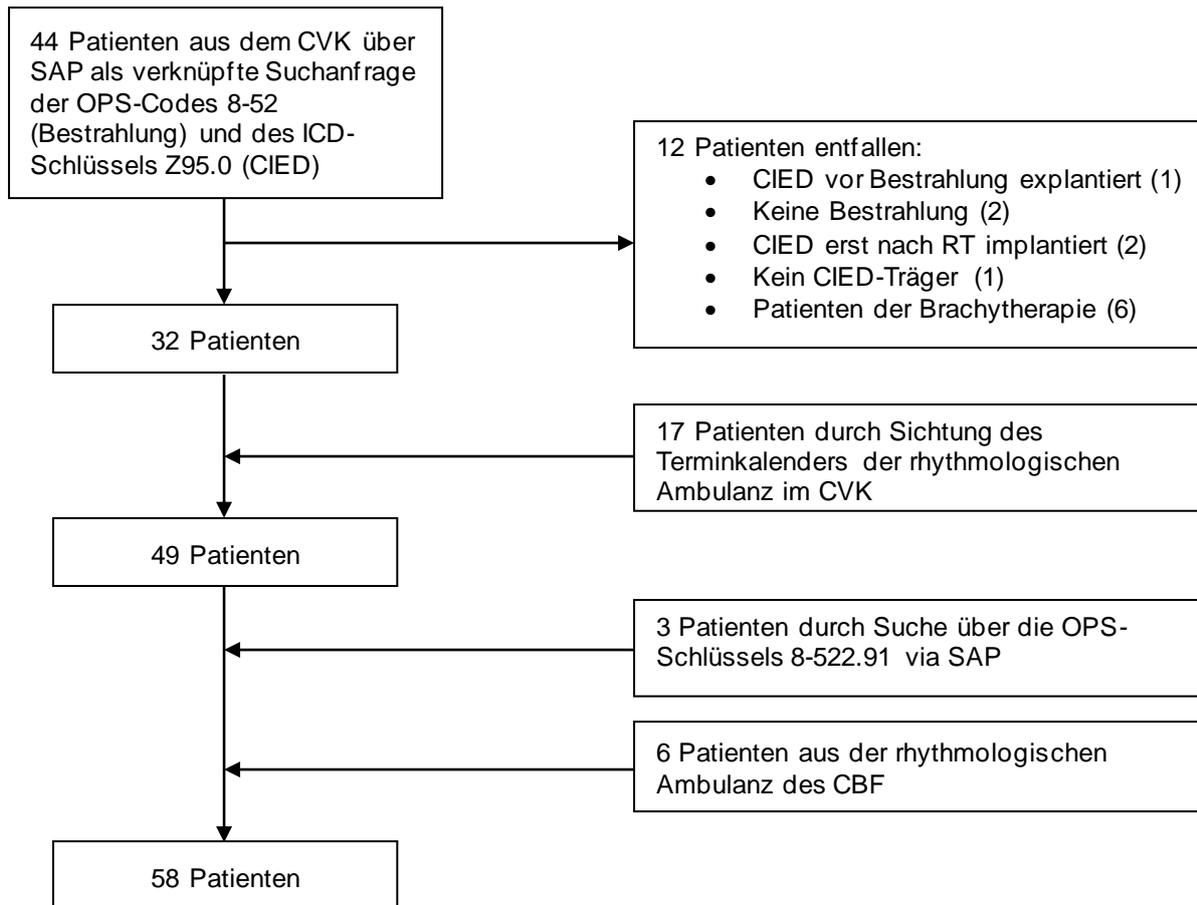


Abbildung 2: Vorgehen bei der Patientensuche

2.3 Prozedere der interdisziplinären Sicherheitsempfehlung

Patienten der hier untersuchten Kohorte wurden nach der interdisziplinären Sicherheitsempfehlung der Charité aus dem Jahr 2012 behandelt. Das nachfolgend aufgeführte Prozedere ist dieser Empfehlung entnommen. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 3.

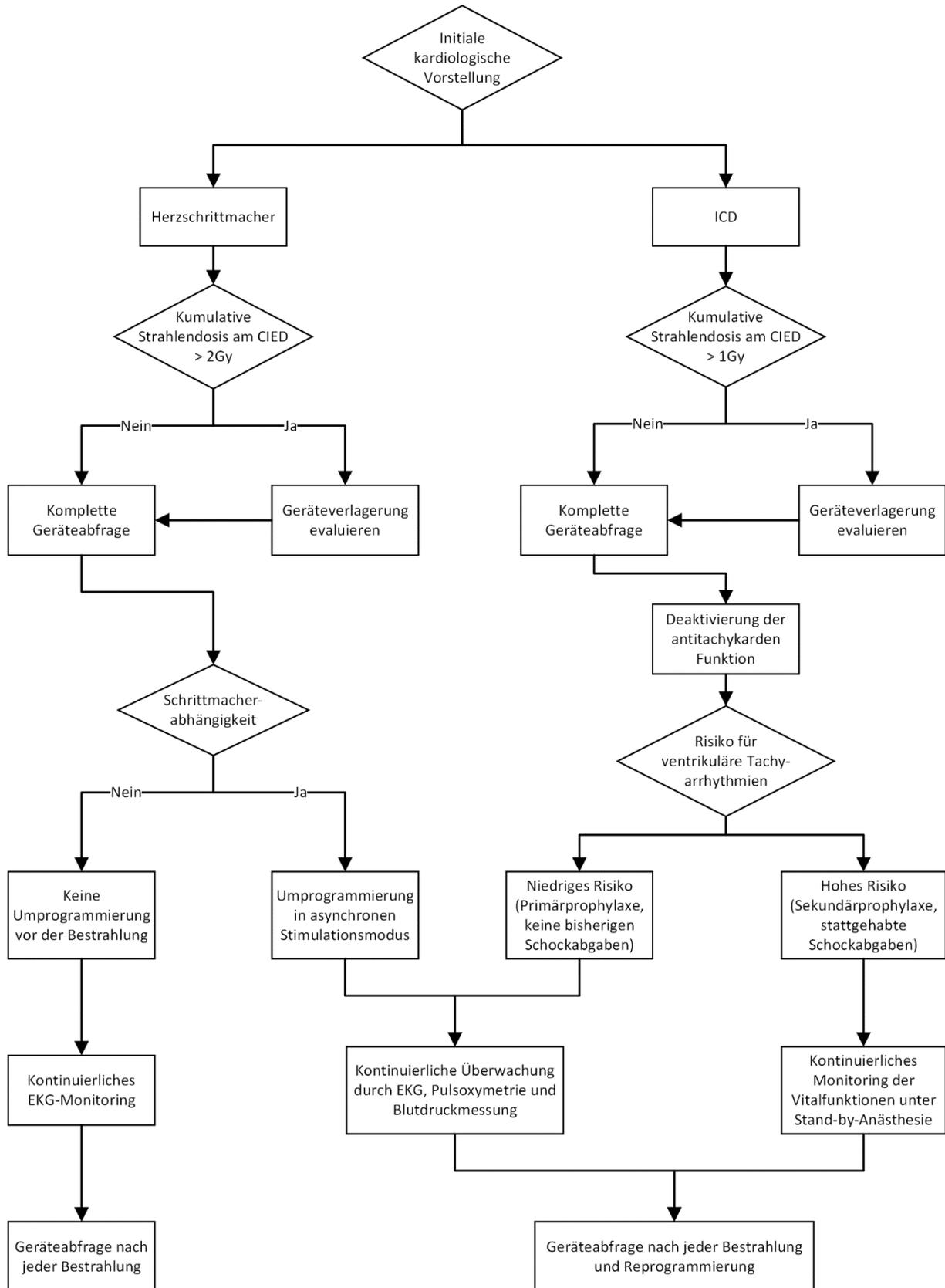


Abbildung 3: Fließschema zur Sicherheitsempfehlung der Charité (modifiziert nach [34])

Vor Beginn der Strahlentherapie sollten folgende Schritte vollzogen werden:

1. Identifizierung aller CIED-Träger bei initialer strahlentherapeutischer Vorstellung
2. Falls CIED im Bestrahlungsfeld liegt: Geräteverlagerung evaluieren
3. Bei der Bestrahlungsplanung kumulative CIED-Dosen von >2 Gy (PM) bzw. >1 Gy (ICD) nicht überschreiten, ansonsten Geräteverlagerung erwägen
4. Kardiologische Vorstellung mit kompletter Geräteabfrage und Feststellung der Schrittmacherabhängigkeit bzw. des Risikoprofils (ICD-Patienten), des Magnetverhaltens und des Batteriestatus
5. Anästhesiologische Vorstellung zur Aufklärung über Standby-Anästhesie und Behandlungskomplikationen
6. Dokumentierte Patientenaufklärung über mögliche RT-induzierte CIED-Schäden und deren Symptome und Konsequenzen [34]

Während der Strahlentherapie sind folgende Aspekte zu beachten:

1. Keinen Betatron verwenden
2. Messung der Strahlendosis am CIED-Aggregat während der ersten Sitzung und Abgleich mit der vorher im Rahmen der Therapieplanung geschätzten Strahlendosis
3. Bei schrittmacherabhängigen Patienten: asynchrone Stimulation während des Bestrahlungsvorgangs entweder durch vorhergehende Umprogrammierung eines entsprechenden Modus (z.B. A00 oder V00) oder durch kontinuierliche Magnetauflage während der Bestrahlung
4. Inaktivierung der antitachykarden ICD-Funktion während des Bestrahlungsvorganges durch vorhergehende Umprogrammierung oder durch Magnetauflage (Sonderfall schrittmacherabhängige ICD-Patienten: Magnetauflage inaktiviert nur antitachykarde Funktion, verursacht aber nicht die asynchrone Stimulation. Diese muss vorher programmiert werden.)
5. kontinuierliche Überwachung der Vitalfunktionen während des Bestrahlungsvorganges mittels EKG und bei schrittmacherabhängigen Pat. und ICD-Trägern zusätzliche pulsoxymetrische Messungen und Blutdruckkontrollen
6. Vorhalten eines Notfallwagens mit Reanimationszubehör und externen Defibrillator, mit welchem ebenfalls eine temporäre Stimulation möglich ist.
7. Vorhalten eines klinikinternen Notfall- bzw. Rea-Teams; großzügige Indikation zur Standby-Anästhesie (verpflichtend bei allen ICD-Trägern mit hohem Risiko)
8. Geräteabfrage nach jeder Therapiesitzung mit ggf. Rückprogrammierung der CIED-Einstellungen; ICD-Patienten müssen während der Inaktivierung der antitachykarden Funktion kontinuierlich mittels EKG überwacht und von einem Arzt begleitet werden. [34]

Nach Abschluss der Strahlentherapie sind weitere Punkte notwendig:

1. Abschließende Geräteabfrage und erneute Abfrage nach einem Monat; ggf. telemedizinische Überwachung des CIED
2. Sensibilisierung des Patienten für die Symptomatik einer auftretenden Gerätefehlfunktion [34]

2.4 Erhobene Variablen und Datenerfassung

Zur Datenerhebung wurde auf Dokumente der Bestrahlungsplanung und der Deviceabfragen sowie auf die Bestrahlungsprotokolle und Entlassungs- bzw. Verlegungsbriefe sowohl in analoger als auch in digitaler Form zurückgegriffen. Zur Datenverarbeitung wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25) verwendet.

Vor Beginn der Studie wurden folgende Variablen festgelegt:

- Demografische Daten
 - o Geschlecht
 - o Alter zu Beginn der Strahlentherapie
- Kardiologische Daten
 - o CIED
 - o Indikation für die Herzschrittmacher- bzw. ICD-Implantation
 - o Schrittmacherabhängigkeit
 - o Devicehersteller
 - o Implantiertes Modell
 - o Funktionsmodus
- Onkologische Daten
 - o Onkologische Diagnose
 - o Bestrahlte Region
 - o Behandlungsintention
 - o Bestrahlungstechnik
 - o Durchführung einer Radiochemotherapie
 - o Strahlenenergie
 - o CIED im Bestrahlungsfeld
 - o Gesamtstrahlendosis und Dosis pro Fraktion
 - o Anzahl der Fraktionen
 - o Strahlendosis am Device
 - o Messmethode der Strahlendosis am Device

- Leitlinienspezifische Daten
 - Notwendigkeit einer Verlagerung des CIED vor Bestrahlung
 - Notwendigkeit einer Umprogrammierung vor Bestrahlung
 - Indikation zur Standby-Anästhesie
 - Modus der CIED-Kontrolle
 - Strahleninduzierte Defekte am CIED
 - Sterbefälle während des stationären Aufenthaltes

Daten bezüglich strahlenbezogener Schäden an der Schrittmachertasche bzw. -narbe wurden nicht erhoben, da diese in den Abfragebefunden nicht explizit genannt wurden und somit retrospektiv nicht auswertbar waren.

2.4.1 Kardiologische Daten

Die kardiologischen Daten wurden anhand vorhandener Entlassungsbriefe und mit Hilfe der Befunde der Devicenachsorge erhoben.

Zur Bewertung der Schrittmacherabhängigkeit wurde auf die vermerkte fachärztliche Einschätzung bei der initialen kardiologischen Vorstellung zurückgegriffen. War die fachärztliche Einschätzung im schriftlichen Befundbericht nicht vermerkt, so wurde gemäß der Einteilung von Wadasdawala et al. [41] diejenigen Patienten als schrittmacherabhängig gewertet, bei denen die intrinsische Herzfrequenz laut Deviceabfrage bei <30 bpm lag.

Hinsichtlich der Indikation zur CIED-Implantation wurde sowohl die zur Implantation führende Diagnose erfasst als auch in Bezug auf die ICD- und CRTD-Träger die Therapieintention. Hier wird in der Literatur unterschieden, ob die Implantation der Primär- oder Sekundärprävention des SCD dient [51]. Sofern im Befundbericht der initialen kardiologischen Vorstellung keine Angaben zur Therapieintention gemacht wurden, erfolgte die Einordnung anhand vorliegender Entlassungsbriefe früherer stationärer Aufenthalte und nach Jung et al. [51]:

- Primärprävention:
 - Ischämische Kardiomyopathie
 - DCM
 - Höhergradige Herzinsuffizienz
- Sekundärprävention:
 - Hämodynamisch relevante VT
 - Z. n. Herz-Kreislauf-Stillstand
- Hereditäre Erkrankungen wie
 - Hypertrophe Kardiomyopathie
 - Brugada-Syndrom

- Long-QT-Syndrom u. a.

Angaben aus den Devicenachsorgebefunden zum Hersteller, Fabrikat und Funktionsmodus des CIED wurden lediglich in Bezug auf das Deviceaggregat und nicht in Bezug auf die implantierten Sonden erhoben. Bezüglich des Funktionsmodus wurde dokumentiert, ob es sich um ein Ein-, Zwei- oder Dreikammer-System handelte und welche Stimulationsart (DDDR, AAI, VVI etc.) vorlag.

2.4.2 Onkologische Daten

Als onkologische Diagnose wurde diejenige Diagnose erfasst, welche zur Bestrahlung geführt hat. Wurden bei Patienten mit metastasiertem Krebsleiden die Metastasen bestrahlt, so wurden diese und nicht der Primarius als Diagnose dokumentiert.

Sofern ein Patient eine multifokale Bestrahlung erhalten hatte, wurde dies dokumentiert und diejenige Region als bestrahlte Region vermerkt, welche dem CIED am nächsten lag.

Zur Bewertung der Therapieintention wurde auf den schriftlichen Befund der strahlenmedizinischen Therapieplanung und auf die entsprechenden Angaben in den Entlassungsbriefen der Strahlentherapie zurückgegriffen. Gleiches gilt für die verwendete Bestrahlungstechnik und -energie.

Weiterhin wurde dokumentiert, ob ein Patient eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatte und welches Chemotherapie-Regime verfolgt wurde.

Angaben bezüglich der Relation des CIED zum Bestrahlungsfeld und den daraus abgeleiteten Maßnahmen wurden den schriftlichen Befundberichten der initialen kardiologischen Vorstellung oder der strahlentherapeutischen Therapieplanung entnommen.

Bei der Dosis pro Fraktion wurde jeweils die maximale verabreichte Dosis angegeben. Das gilt insbesondere für Fälle, in denen sich die Dosis pro Fraktion im Laufe der Bestrahlung geändert hatte und für Fälle mit unterschiedlichen Bestrahlungsfeldern bzw. mit SIB-Technik.

Die Anzahl der tatsächlich verabreichten Fraktionen sowie Angaben zur verabreichten Gesamtstrahlendosis wurden den Bestrahlungsprotokollen entnommen oder, wenn diese nicht vorlagen, den Entlassungsbriefen der Strahlentherapie.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bestimmung der Strahlendosis am Device lediglich im Rahmen der computergestützten Therapieplanung. Eine dosimetrische Messung der tatsächlichen Strahlenbelastung des CIED, z. B. mittels Thermolumineszenzdosimetrie (TLD), war nicht Bestandteil der klinikinternen Routine und konnte dementsprechend nicht erhoben werden. Bei der Strahlendosis am Device wurde die mittels DVH geschätzte maximale Strahlendosis angegeben, sofern das Device im DVH abgebildet war und die Dosis am Device in

den Dokumenten der Bestrahlungsplanung dokumentiert wurde. War dies nicht der Fall, wurde die Dosis am Device in ausgewählten Fällen durch eine Fachärztin der Strahlentherapie im Rahmen der Datenerhebung mit Hilfe der computergestützten Bestrahlungsplanung nachbestimmt. In Fällen, in denen das Device im Planungs-CT nicht abgebildet war und somit die Strahlendosis nicht mittels DVH bestimmt wurde, erfolgte eine rein klinische Abschätzung der Strahlendosis am Device nach den Empfehlungen von Hurkmans et al. [1]. In der betreffenden Publikation zum Management von CIED-Patienten in der Strahlentherapie wird zum Abschätzen der Strahlendosis am Device ein Schema vorgeschlagen, nach welchem je nach Lage des Strahlenfeldes drei Zonen mit unterschiedlichen Strahlendosen am CIED unterteilt werden können. Liegt beispielsweise der zu bestrahlende Tumor in der roten Zone, so ist nach diesem Schema anzunehmen, dass die Dosis am Device > 10 Gy beträgt. Das entsprechende Schema ist in Abbildung 4 wiedergegeben.

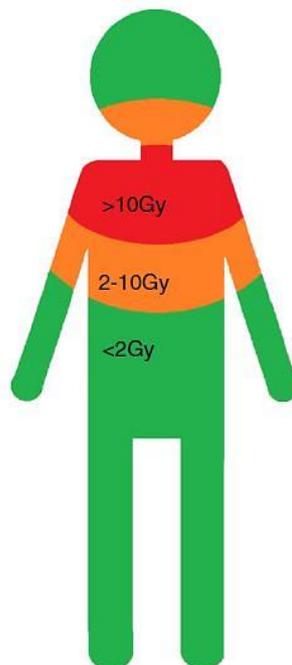


Abbildung 4: Schema zur Schätzung der Strahlendosis am Device aus Hurkmans et al. [1]

2.4.3 Leitlinienspezifische Daten

Angaben zu erfolgten Sicherheitsmaßnahmen wurden dem schriftlichen Befundbericht der initialen kardiologischen Vorstellung entnommen und mit den vorhandenen anästhesiologischen und kardiologischen Behandlungsprotokollen und Nachsorgeberichten abgeglichen. Von der Sicherheitsempfehlung abweichende Maßnahmen wurden als solche dokumentiert.

Daten zum Auftreten von Fehlfunktionen wurden den Entlassungsbriefen und den Berichten der Schrittmacherambulanz entnommen.

Darüber hinaus wurden die Daten der Geräteabfragen vor Beginn der Bestrahlung und nach deren Beendigung erhoben, um zu überprüfen, ob es zu strahleninduzierten Abweichungen oder Störungen gekommen ist, die nicht in den Entlassungsbriefen und Ambulanzberichten dokumentiert wurden. Diese Daten umfassten:

- Batteriestatus
- Reizschwelle
- Wahrnehmungsschwelle
- Elektrodenimpedanz
- AP- und VP-Anteil
- Episoden mit Herzrhythmusstörungen
- Registrierte Schockabgaben

Die Befunde lagen entweder als Ausdruck in der Patientenakte vor oder wurden über das computergestützte Dokumentationssystem (SAP) der Charité entnommen. In Fällen, in denen die Befunde weder als Ausdruck noch in SAP archiviert waren, konnte auf das in der kardiologischen Abteilung genutzte Dokumentationssystem Mediconnect der Firma Fleischhacker zurückgegriffen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde vorrangig die Batteriespannung als Indikator für den Batteriestatus erfasst. In einigen Fällen war die Batteriespannung in den Abfragebefunden nicht dokumentiert, sondern der Batteriestatus lediglich mit „OK“ befundet worden. In Fällen, in denen im schriftlichen Befundbericht lediglich vermerkt worden war, dass keine gerätespezifischen Auffälligkeiten vorgelegen haben, ohne dass gesondert Angaben zum Status der Batterie gemacht worden waren, wurde der Batteriestatus ebenfalls als „OK“ gewertet.

Darüber hinaus wurden aufgetretene Todesfälle und die jeweilige Todesursache dokumentiert. Dabei wurden nur diejenigen Sterbefälle berücksichtigt, die während des stationären Aufenthaltes auftraten.

2.5 Statistische Methodik

Die Auswertung der erhobenen und anonymisierten Daten erfolgte durch das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25). Dabei wurden bei verhältnisskalierten Variablen der Mittelwert samt Standardabweichung sowie Minimal- und Maximalwert berechnet und bei nominalskalierten Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Bei den strahlentherapiebezogenen Daten und den leitlinienbezogenen Daten wurden die einzelnen

Bestrahlungsfälle in der Datenauswertung als eigenständige Fälle gewichtet, wenn Patienten sich mehreren Bestrahlungen im Beobachtungszeitraum unterziehen mussten. Bei den CIED-bezogenen Daten und der Geschlechterverteilung wurde hingegen jeder Patient als eigenständige Einheit gewichtet und nicht jeder einzelne Bestrahlungsfall.

Fehlende Werte wurden als solche in der Datenmatrix vermerkt und in der Datenauswertung in ihrer absoluten und relativen Häufigkeit angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Demografie des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 58 Patienten ausgewertet. Da sich zwei dieser Patienten im betrachteten Zeitraum mehrerer Bestrahlungen unterzogen haben, wurden insgesamt 61 Bestrahlungsfälle berücksichtigt. Bei den allgemeinen Patientencharakteristika und den kardiologischen Charakteristika entspricht so die Gesamtzahl der Patientenanzahl. Bei den onkologischen und den behandlungsspezifischen Daten entspricht sie der Anzahl der einzelnen Bestrahlungsfälle. Insgesamt 55 Fälle (90,2 %) wurden am Standort Virchow-Klinikum behandelt, sechs weitere Fälle (9,8 %) am Standort Benjamin-Franklin.

Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika

	Patienten
Gesamtzahl	58 (61 Fälle)
Alter, MW \pm SD (min, max)	71,4 \pm 8,3 (50-88)
Geschlecht, n (%)	
männlich	46 (79,3)
weiblich	12 (20,7)

Demografische Merkmale der untersuchten Patientengruppe sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Die Altersverteilung ist in Abbildung 5 dargestellt. Das Durchschnittsalter bei Beginn der ersten Bestrahlung betrug 71,4 Jahre. Der jüngste Patient war 50 Jahre, der älteste 88 Jahre. Mit insgesamt 79,3 % wurden im betrachteten Zeitraum deutlich mehr Männer als Frauen behandelt. Die Frauen (73,2 \pm 11,8 [50 – 87] Jahre) in der untersuchten Kohorte waren bei Beginn der Strahlentherapie im Durchschnitt 2,3 Jahre älter als die Männer (70,9 \pm 7,3 [58 – 88] Jahre).

Ergebnisse

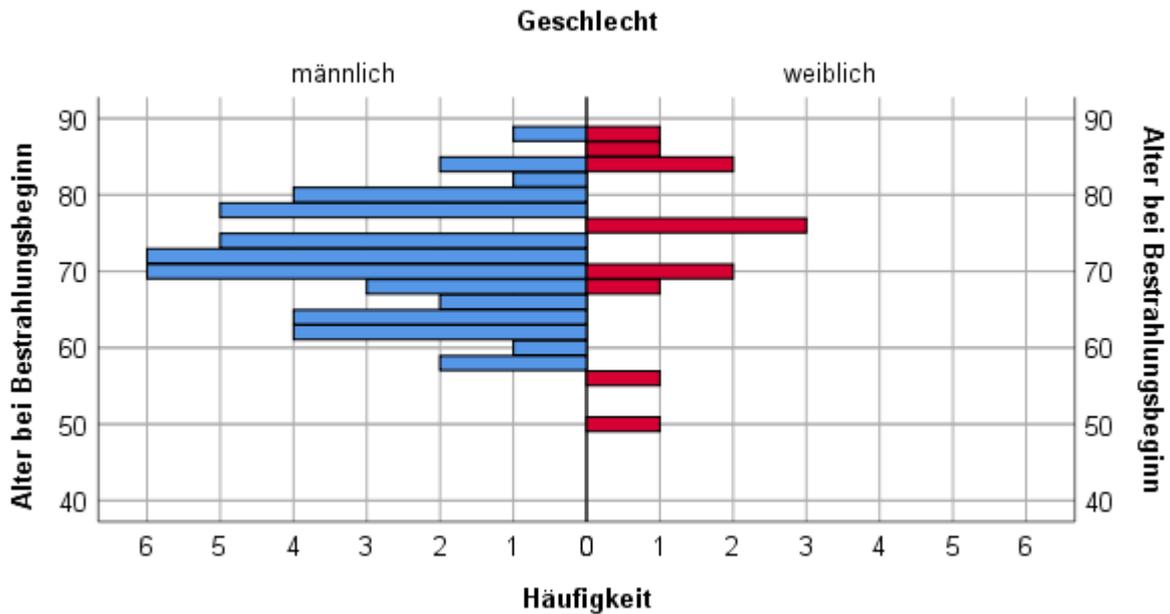


Abbildung 5: Altersverteilung bei Beginn der Bestrahlung (N=58)

3.2 Kardiologische Daten

In Tabelle 3 sind kardiologische Charakteristika der 58 Patienten abgebildet. Insgesamt wurden 31 Patienten mit Herzschrittmachern, 19 mit ICD und 7 Patienten mit CRTD betrachtet. Ein weiterer Patient hatte sowohl einen Herzschrittmacher als auch einen ICD implantiert. Im Folgenden wird dieser Patient unter der Kategorie ICD inkl. CRTD geführt. Die in der Tabelle aufgeführten Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Device-Art und nicht auf die Gesamtpatientenzahl. Die Angabe der relativen Häufigkeiten erfolgt spaltenweise. Durch Rundungen kann die Gesamtprozentzahl geringfügig von 100 % abweichen.

Der Anteil der schrittmacherabhängigen Patienten lag in der gesamten Patientengruppe bei 24,1%. Die Mehrheit der betroffenen Patienten waren Schrittmacherträger (insgesamt 13 Patienten). Somit galten mit 41,9 % fast die Hälfte aller Schrittmacherträger als deviceabhängig.

Tabelle 3: Kardiologische Charakteristika bezogen auf alle Patienten (N=58)

	Schrittmacher, n (%)	ICD inkl. CRTD, n (%)
Gesamtzahl	31	27
Schrittmacherabhängigkeit		
Ja	13 (41,9)	1 (3,7)
Nein	17 (54,8)	23 (85,2)
k. A.	1 (3,2)	3 (11,1)
Stimulationsart		
1-Kammer-System	4 (12,9)	12 (44,4)
2-Kammer-System	25 (80,6)	7 (25,9)
3-Kammer-System	-	7 (25,9)
k. A.	2 (6,5)	1 (3,7)

Ergebnisse

Funktionsmodus		
AAI	-	-
VVI	4 (12,9)	12 (44,4)
VVIR	3 (9,7)	-
DDI	1 (3,2)	1 (3,7)
DDD	8 (25,8)	7 (25,9)
DDDR	14 (45,2)	4 (14,8)
k. A.	1 (3,2)	3 (11,1)
Device-Indikation		
SSS	3 (9,7)	-
AV-Block °II	4 (12,9)	-
AV-Block °III	9 (29)	-
Synkopen/Präsynkopen	1 (3,2)	-
Bradykardes Vorhofflimmern	3 (9,7)	-
Bradykardie-Tachykardie-Syndrom	2 (6,5)	-
Primärprophylaxe	-	14 (51,9)
<i>Ischämische Kardiomyopathie</i>	-	7 (25,9)
<i>Höhergradige Herzinsuffizienz</i>	-	2 (7,4)
<i>DCM</i>	-	5 (18,5)
Sekundärprophylaxe	-	9 (33,3)
<i>Z.n. Herz-Kreislauf-Versagen</i>	-	2 (7,4)
<i>Hämodynam. relevante VT</i>	-	7 (25,9)
k. A.	9 (29)	4 (14,8)
Device-Hersteller		
Biotronik	7 (22,6)	12 (44,4)
Medtronic	16 (51,6)	6 (22,2)
St. Jude Medical	1 (3,2)	4 (14,8)
Boston Scientific	1 (3,2)	3 (11,1)
Sorin	2 (6,5)	-
Vitatron	2 (6,5)	-
k. A.	2 (6,5)	2 (7,4)

Insgesamt 12 der ICD-Patienten waren Träger eines Ein-Kammer-Systems. Bei den Schrittmacher-Trägern überwog mit 25 Patienten (80,6 % aller Schrittmacherpatienten) der Anteil der Zwei-Kammer-Systeme. Dementsprechend fanden sich bei den Schrittmacherpatienten am häufigsten duale Stimulationsmodi.

Höhergradige AV-Blöcke stellten mit insgesamt 41,9 % die am häufigsten zur Schrittmacherimplantation führende Diagnose dar. Bei den ICD-Trägern dominierte mit 51,9 % der Anteil der primärprophylaktisch implantierten ICD. Die am häufigsten zur ICD-Implantation führenden Diagnosen waren dabei mit jeweils 7 betroffenen Patienten die ischämische Kardiomyopathie und hämodynamisch relevante ventrikuläre Tachykardien.

Eine Auflistung der in der Studie untersuchten Fabrikate ist in Tabelle 4 dargestellt. Am häufigsten waren Modelle von Medtronic vertreten. Insgesamt 22 Patienten (37,9 % aller Patienten) trugen Devices dieses Herstellers. Auch in der Gruppe der Schrittmacherträgern waren mit 51,6 % mehr als die Hälfte aller betreffenden Patienten Medtronic-Geräte implantiert worden. Bei den ICD- und CRTD-Trägern waren hingegen Modelle der Firma Biotronik (44,4 % aller ICD- und CRTD-Patienten) am häufigsten vertreten.

Ergebnisse

Tabelle 4: CIED-Fabrikate bezogen auf alle Patienten (N=58)

Hersteller	Fabrikat		
	PM (n)	ICD (n)	CRTD (n)
Biotronik	Talos DR (2)	Lumax 300 VR-T (2)	Lumax 300 HF-T (1)
	Philos DR (1)	Lumax 340 VR-T (1)	
	Philos II DR (1)	Lumax 340 DR-T (2)	
	Effecta SR (1)	Lumax 540 VR-T (1)	
	Thalos SR (1)	Lumax 540 VR-T-DX (1)	
		Lumax 540 DR-T (2)	
Boston Scientific	Advantio J063 DR (1)	Teligen VR F102 (1) Punctua NE F053 (1)	Cognis 100-D (1)
Medtronic	Adapta ADDRL1 (1)	Cardia D384VRG (1)	Protecta D364 TRM (1)
	EnRhythm DR-1501DR (1)	Egida D394VRG (1)	
	Kappa KDR703 (1)	Marquis VR 7230 (1)	
	Kappa KDR931 (1)		
	Relia RED01 (1)		
	Relia REDR01 (6)		
	Sensia SEDR01 (3)		
Sorin	Esprit DR (1)		
	Reply DR (1)		
St. Jude Medical	Zephyr XL DR (1)	Current+VR 1211-36Q (1) Current+DR (1)	Atlas+HF V-341 (1) Quadra Assura CD3267-40Q (1)
Vitatron	C60DR (2)		
k.A.	5	4	2
Gesamtzahl	31	20	7

3.3 Onkologische Daten

Der Tabelle 5 sind die onkologischen Charakteristika der 61 untersuchten Bestrahlungsfälle zu entnehmen. Davon entfallen 33 Fälle auf Schrittmacherträger, 21 auf ICD-Patienten (inkl. des Patienten mit ICD und Schrittmacher) und sieben Fälle auf CRTD-Träger. In insgesamt 20 Fällen unterzogen sich Patienten einer kurativen Bestrahlung, in 23 Fällen erfolgte eine palliative Therapie.

Die Bestrahlung erfolgte mit 54,1 % in über der Hälfte der Fälle mittels volumetrisch modulierter Rotationsbestrahlung. Weitere häufig verwendete Bestrahlungsmethoden stellten mit 6 Fällen (9,8 %) die Stereotaxie und mit 5 Fällen (8,2 %) die Tomotherapie dar. Der Einsatz der direkten Elektronenstehfelder (Pat.-ID 31) erfolgte im Rahmen der Gynäkomastieprophylaxe bei einem ICD-Träger, welcher sich im weiteren Verlauf einer Bestrahlung im Beckenbereich zur Behandlung seines zugrundeliegenden Prostatacarcinoms unterziehen musste.

Wie aus der Tabelle 5 ersichtlich, wurden in der betrachteten Patientengruppe in 49 Fällen und somit in der überwiegenden Mehrheit der Fälle niedrige Strahlenenergien von 6 MV verwendet.

Ergebnisse

Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich aufgrund fehlender Angaben in den Patientenakten bei 7 Bestrahlungsfällen keine Angaben zur verwendeten Strahlenergie erheben ließen.

Tabelle 5: Onkologische Charakteristika bezogen auf alle Bestrahlungsfälle (N=61)

	Patienten, n (%)
Therapieintention	
kurativ	20 (32,8)
adjuvant	15 (24,6)
palliativ	23 (37,7)
vor allogener Stammzelltransplantation	1 (1,6)
Gynäkomastieprophylaxe	1 (1,6)
k. A.	1 (1,6)
Therapeutischer Fokus	
Primärtumor	46 (75,4)
Metastasen	14 (23)
<i>Ossäre Metastasen</i>	7 (11,5)
<i>Lymphknotenmetastasen</i>	2 (3,3)
<i>Hirnmastasen</i>	2 (3,3)
<i>Multiple Metastasen</i>	3 (4,9)
Gynäkomastieprophylaxe	1 (1,6)
Strahlenergie	
6 MV	49 (80,3)
6-/18-MeV	4 (6,6)
9 MeV	1 (1,6)
k. A.	7 (11,5)
Radioonkologische Methode	
VMAT	33 (54,1)
Tomotherapie	5 (8,2)
Stereotaktische Strahlentherapie	6 (9,8)
Konventionelle konformale Strahlentherapie	3 (4,9)
Ganzhirnbestrahlung	3 (4,9)
Ganzkörperbestrahlung	1 (1,6)
IMRT	5 (8,2)
Direkte Elektronenstehfelder	1 (1,6)
k.A.	4 (6,6)
Kombinierte Radiochemotherapie	
Nein	44 (72,1)
Ja, mit Mitomycin	6 (9,8)
Ja, mit Mitomycin und 5-FU	2 (3,3)
Ja, mit 5-FU	1 (1,6)
Ja, mit Cisplatin	2 (3,3)
Ja, mit Carboplatin	1 (1,6)
Ja, mit Carboplatin und Paclitaxel	3 (4,9)
Ja, mit Tomozolomid	1 (1,6)
Ja, ohne Angabe des Chemotherapeutikums	1 (1,6)
CIED im Bestrahlungsfeld	
ja	2 (3,3)
nein	59 (96,7)

In der Mehrheit der Fälle wurden die Patienten aufgrund von Primärtumoren (46 Fälle, 75,4 %) bestrahlt. In 23% der Behandlungsfälle erfolgte die Bestrahlung aufgrund von Metastasen, wovon mit 7 Fällen ossäre Metastasen am häufigsten vertreten waren. Wie aus der Tabelle 6 zu entnehmen ist, stellten die ossären Metastasen neben den Neoplasien der Mundhöhle und des

Ergebnisse

Rachens auch die häufigste zur Bestrahlung führende Diagnose dar. Ähnlich oft waren mit insgesamt 7 Fällen Bronchialcarcinome vertreten. In der Zusammenschau wiesen insgesamt 29 Patienten Neoplasien im Bereich des Thorax und des unteren Kopf-/Halsbereichs und somit in Device-Nähe auf. Dementsprechend fanden auch, wie aus der Abbildung 6 ersichtlich, die meisten Bestrahlungen in dieser Region statt: in 16 Fällen (26,2 %) im Bereich des Kopfes (exkl. Gehirn) und Halses und in 13 Fällen (21,3 %) im Bereich des Thorax. In Bezug auf die dargestellten bestrahlten Regionen ist zu beachten, dass in drei Fällen eine bifokale Bestrahlung durchgeführt wurde. Im Folgenden angegeben wurde bei diesen Fällen diejenige Region, welche dem Device am nächsten lag.

Tabelle 6: Zur Bestrahlung führende Diagnose bezogen auf alle Bestrahlungsfälle (N=61)

Zur Bestrahlung führende Diagnose	Patienten, n (%)
Neoplasie der Mundhöhle oder des Rachens	8 (13,1)
Ossäre Metastase	8 (13,1)
Bronchial-Ca	7 (11,5)
Ösophagus-Ca	6 (9,8)
Prostata-Ca	5 (8,2)
Larynx-Ca	4 (6,6)
Lymphknotenmetastase	4 (6,6)
Glioblastoma multiforme	3 (4,9)
Nicht-melanotischer Hauttumor	2 (3,3)
Zervix-Ca	2 (3,3)
Rectum-Ca	2 (3,3)
Hirnmetastase	2 (3,3)
Mamma-Ca	1 (1,6)
Multipl. Myelom	1 (1,6)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (1,6)
Malignes Melanom	1 (1,6)
Harnblasen-Ca	1 (1,6)
Neoplasie des Uterus	1 (1,6)
Neuroendokrines Carcinom	1 (1,6)
Vulva-Ca	1 (1,6)

Ebenfalls in der Tabelle 5 enthalten sind Angaben bezüglich einer durchgeführten kombinierten Radiochemotherapie, wie sie in insgesamt 17 Fällen (27,9 % aller Bestrahlungsfälle) Anwendung

Ergebnisse

fand. Dabei wurden mit insgesamt acht Fällen am häufigsten Therapieschemata mit Mitomycin eingesetzt.

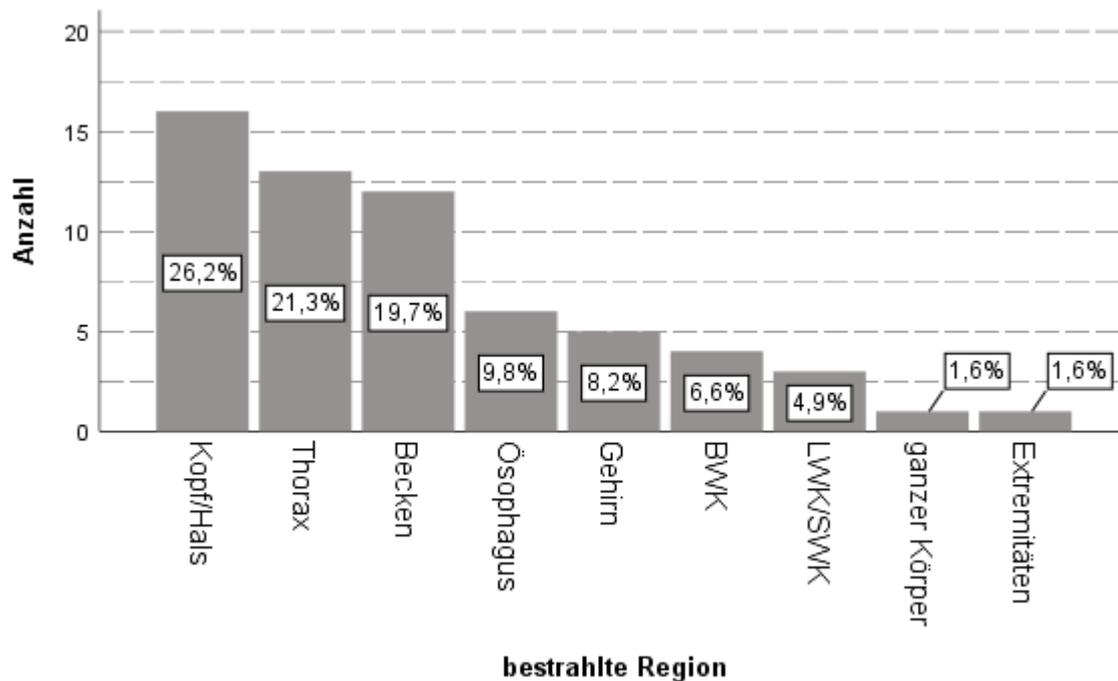


Abbildung 6: Bestrahlte Region bezogen auf alle Bestrahlungsfälle (N=61)

Wie ebenfalls aus Tabelle 5 zu entnehmen, lag das CIED-Aggregat bei zwei Patienten laut der Beurteilung der Radioonkologen im Bestrahlungsfeld. Jedoch wurde bei keinem der betroffenen Patienten das Aggregat vor Beginn der Bestrahlung verlagert. In einem der Fälle (Pat.-ID 16) erfolgte eine Ganzkörperbestrahlung als Vorbereitung auf eine allogene Stammzelltransplantation. Eine Verlagerung war aus diesem Grund nicht möglich. Der Patient hatte einen Zwei-Kammer-Schrittmacher und war nicht schrittmacherabhängig. Er wurde mit 2 Gy bestrahlt, sodass auch die kumulative Dosis am Aggregat 2 Gy nicht überstieg. Im zweiten Fall (Pat.-ID 36) erfolgte eine Bestrahlung mittels VMAT aufgrund eines mediastinal metastasierten Bronchialkarzinoms mit insgesamt 66 Gy. Details der Bestrahlungsplanung sind in Abbildung 7 dargestellt. Der Patient trug einen Zwei-Kammer-Schrittmacher und war schrittmacherabhängig. Die kumulierte Dosis am Aggregat lag laut Dosisvolumenhistogramm bei maximal 7,6 Gy (entspricht grünem Graph im DVH in Abbildung 7; roter Graph entspricht geplantem Zielvolumen am Tumor). Aufgrund der Rotationsbestrahlung wurde eine Verlagerung als nicht zielführend angesehen. Die Bestrahlung erfolgte unter anästhesiologischer Betreuung und asynchroner Stimulation. Bei beiden Patienten traten keine dokumentierten Fehlfunktionen oder klinischen Auffälligkeiten auf.

Ergebnisse

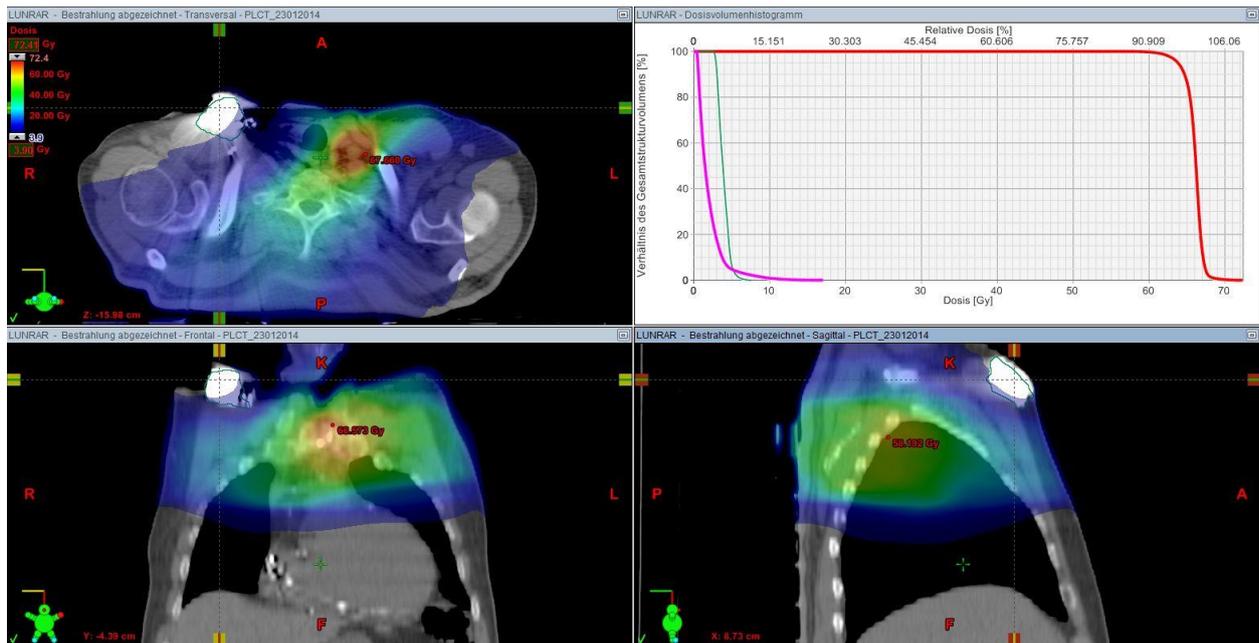


Abbildung 7: Bestrahlungsplan inkl. DVH bei einem PM-Patienten mit CIED im RT-Feld

3.4 Leitlinienspezifische Daten

In Tabelle 7 sind die behandlungsspezifischen Charakteristika bezogen auf alle 61 Bestrahlungsfälle dargestellt. Die in der Tabelle aufgeführten Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Device-Art und nicht auf die Gesamtfallzahl. Die Angabe der relativen Häufigkeiten erfolgt spaltenweise.

Die durchschnittliche Gesamtstrahlendosis am Tumor bezogen auf alle untersuchten Bestrahlungsfälle betrug $45,7 \pm 19,98$ (2-84) Gy. In vier Fällen wurde die Gesamtstrahlendosis unfraktioniert in nur einer einzelnen Therapiesitzung verabreicht. In der Regel erfolgte jedoch die fraktionierte Bestrahlung mit durchschnittlich 19,5 Fraktionen bezogen auf alle Bestrahlungsfälle. Zu beachten ist dabei die große Spannweite sowohl der Werte für die Anzahl der Fraktionen als auch der Strahlendosis pro Fraktion.

Tabelle 7: Behandlungsspezifische Charakteristika bezogen auf alle Bestrahlungsfälle (N=61)

	Schrittmacher ^a	ICD ^a (inkl. CRTD)
Gesamtstrahlendosis am Tumor (Gy)	42,6 ± 20,4 (2-75,6)	49,5 ± 19,2 (10-84)
Anzahl der Fraktionen	17,5 ± 12,8 (1-42)	21,9 ± 13,2 (1-45)
Dosis pro Fraktion (Gy)	3,8 ± 3,6 (1,8-20)	3,3 ± 2,6 (1,8-12)
Max. kumulierte Dosis am CIED (Gy)	2,1 ± 2,7 (0-7,6)	2,2 ± 2,5 (0-8,5)
Mittlere kumulierte Dosis am CIED (Gy)	1,2 ± 1,4 (0-3,9)	0,8 ± 0,7 (0-2,4)
Ermittelt über DVH	13 (39,4)	9 (32,1)
CIED nicht im DVH/CT abgebildet	14 (42,4)	11 (39,3)
k. A.	6 (18,2)	8 (28,6)
CIED-Umprogrammierung notwendig		
Umprogrammierung vor jeder Fraktion	14 (42,4)	21 (75)

Ergebnisse

Magnetauflage während Bestrahlung	-	4 (14,3)
Keine Umprogrammierung notwendig	13 (39,4)	-
k. A.	6 (18,2)	3 (10,7)
Modus der CIED-Abfrage		
Abfrage vor und nach jeder Fraktion	14 (42,4)	21 (75)
Abfrage nach jeder Fraktion	13 (39,4)	4 (14,3)
Abweichendes Procedere	1 (3,0)	2 (7,1)
k. A.	5 (15,2)	1 (3,6)
Bestrahlung unter Anästhesie-Bereitschaft		
ja	8 (24,2)	21 (75)
nur kontinuierliches EKG-Monitoring	15 (45,5)	4 (14,3)
nein	5 (15,2)	2 (7,1)
k. A.	5 (15,2)	1 (3,6)

a: stetige Variablen: MW \pm SD (min., max.), kategoriale Variablen: n (%)

Die Werte zur maximalen und mittleren kumulierten Dosis am CIED beziehen sich auf alle Fälle, in denen die Dosis am Device mittels DVH im Rahmen der CT-gestützten Bestrahlungsplanung erhoben wurde. Dies war jedoch nur in insgesamt 22 Bestrahlungsfällen der Fall, wobei in insgesamt sechs dieser Fälle die Dosis am Device durch eine Fachärztin für Strahlentherapie im Rahmen der Datenerhebung dieser Arbeit nachbestimmt wurde. Bei all diesen nachbestimmten Fällen war eine Bestrahlung im Bereich des Thorax erfolgt. In allen anderen Fällen, in denen das Device nicht im DVH bzw. im Planungs-CT abgebildet worden war, handelte es sich in erster Linie um Bestrahlungsfälle im Bereich des Beckens (9 Fälle), der unteren Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule (4 Fälle) oder des Gehirns (4 Fälle). Bei 13 Patientenfällen konnte aufgrund fehlender Dokumente die geschätzte Dosis am Device retrospektiv nicht erhoben werden. In acht dieser Fälle erfolgte eine Bestrahlung im Bereich des Thorax oder des Kopfes/Halses und somit in Devicenähe. In einem Fall (Pat.-ID 31) erfolgte zur Gynäkomastieprophylaxe eine Bestrahlung durch Elektronenstehfeldern. Entsprechende Angaben zur geschätzten Dosis am Device fehlten in diesem Fall.

Die Durchschnittswerte für die mittels DVH geschätzte maximale Strahlendosis am Device überstiegen sowohl bei den Schrittmachern mit 2,1 Gy als auch bei den ICD mit 2,2 Gy die empfohlenen Strahlendosen von 2 bzw. 1 Gy. In Hinblick auf die einzelnen Bestrahlungsfälle lagen jedoch lediglich bei vier Schrittmacherpatienten und bei sechs ICD- bzw. CRTD-Trägern die geschätzten maximalen Strahlendosen oberhalb der empfohlenen Höchstdosen. Ein Schrittmacherpatient (Pat.-ID 22) mit einer geschätzten maximalen Dosis am Schrittmacher von 5,37 Gy verstarb nach Beendigung der Strahlentherapie im Rahmen einer postoperativen Komplikation. Devicebezogene Auffälligkeiten fanden sich jedoch nicht in den verfügbaren Dokumenten der Kardiologie und Strahlentherapie. Bei einer Schrittmacherpatientin (Pat.-ID 18) mit einer geschätzten maximalen Strahlendosis am Device von 2,5 Gy fiel während der strahlentherapeutischen Behandlung ein Abfall der rechtsatrialen Wahrnehmung von 5,6 auf 0,5 mV auf, was zwar im kardiologischen Befundbericht erwähnt wurde, jedoch ohne klinische

Konsequenz blieb. In den übrigen Fällen wurden in den verfügbaren Patientenakten keine klinischen oder abfragespezifische Auffälligkeiten in Bezug auf die CIED-Funktion dokumentiert.

In den insgesamt 25 Fällen, in denen das CIED nicht im DVH bzw. nicht im Planungs-CT abgebildet worden war, wurde die Dosis am Device im Rahmen dieser Arbeit anhand des Sicherheitsschemas nach Hurkmans et al. [1] geschätzt. Dabei fielen insgesamt 20 Fälle in die Kategorie von < 2 Gy und fünf weitere in den Bereich 2-10 Gy. In den insgesamt 13 Fällen, in denen aufgrund unvollständiger oder fehlender Patientenakten keine Angaben bezüglich der mittels DVH geschätzten CIED-Dosen erhoben werden konnten, erfolgte ebenfalls eine nachträgliche Schätzung mithilfe des oben genannten Schemas. In neun dieser Fälle wurde die Dosis auf 2-10 Gy geschätzt und in drei Fällen auf < 2 Gy. In einem weiteren Fall, in dem eine Bestrahlung im Bereich einer zervikalen Lymphknotenmetastase mit insgesamt 39 Gy mittels IMRT erfolgt war, lag die nach dem genannten Schema geschätzte Dosis bei > 10 Gy. Nach erneuter Ausweitung der Schätzung auch auf alle 22 Fälle mit vorhandenen DVH-Werten fielen 12 Fälle davon unter die Kategorie mit der höchsten nach Schema geschätzten CIED-Dosis von > 10 Gy. Vergleicht man nun in dieser Subgruppe die mittels DVH erhobenen maximalen Devicedosen mit den mittels des vorliegenden Schemas geschätzten Dosisbereich von > 10 Gy, ergibt sich eine deutliche Divergenz der Strahlendosen. So lagen die mithilfe des DVH ermittelten Strahlendosen am Device in dieser Gruppe mit durchschnittlich $1,6 \pm 2,1$ (0-7,6) Gy weit unterhalb der geschätzten 10 Gy.

Die in der Sicherheitsempfehlung aufgeführte dosimetrische Messung der Strahlendosis am CIED-Aggregat während der ersten Sitzung zum Abgleich mit der vorher im Rahmen der Therapieplanung geschätzten Strahlendosis erfolgte in der untersuchten Patientengruppe nicht.

In insgesamt 35 Fällen (57,4 % bezogen auf alle Fälle) erfolgten CIED-Abfragen vor jeder Therapieeinheit zur Umprogrammierung des CIED. Dies betraf in 14 Fällen Schrittmacherpatienten. Insgesamt 12 von ihnen wurden als schrittmacherabhängig eingeschätzt, sodass vor Bestrahlung ein asynchroner Stimulationsmodus programmiert wurde. In der Gruppe der ICD- und CRTD-Träger erfolgte in 21 Fällen eine vorhergehende Umprogrammierung zur Deaktivierung der antitachykarden Funktion. In vier Fällen erfolgte die Deaktivierung der antitachykarden Funktion mittels Magnetauflage. In der Gruppe der deviceabhängigen Schrittmacherpatienten wurde kein Fall dokumentiert, in denen ein asynchroner Stimulationsmodus mittels Magnetauflage hergestellt wurde. In einem Bestrahlungsfall (Pat.-ID 1) erfolgte die Deaktivierung der antitachykarden Therapie zunächst mittels vorhergehender Umprogrammierung, im Verlauf wurde das Prozedere jedoch zugunsten einer Magnetauflage während der Therapiesitzungen geändert. In Tabelle 7 wird dieser Fall unter der Kategorie „Umprogrammierung vor jeder Bestrahlung“ geführt.

In der Mehrheit der Bestrahlungen von ICD-Trägern wurde die Empfehlung für eine begleitende Standby-Anästhesie gestellt (21 Fälle, 75 % aller ICD-/CRTD-Träger). Jedoch fielen lediglich acht dieser Patienten unter die Kategorie der sekundärpräventiven ICD-Implantation. In 10 Fällen wurde eine Standby-Anästhesie auch bei Patienten nach primärprophylaktischer ICD-Implantation empfohlen. Bei drei Patienten mit anästhesiologischer Betreuung während der Strahlentherapie waren entsprechende Angaben bezüglich der ICD-Indikation aus den verfügbaren Patientenakten nicht zu erheben. In der Gruppe der Schrittmacherträgern erfolgte die Empfehlung zur anästhesiologischen Begleitung während der Therapieeinheiten in acht Fällen (24,2 % aller Schrittmacherträger). Insgesamt sieben der betroffenen Schrittmacherpatienten galten als schrittmacherabhängig. In der Zusammenschau wurde somit in fast der Hälfte aller Fälle (47,5 %) die Indikation zur Anästhesiebegleitung während der Therapiesitzungen gestellt.

Bei den Daten bezüglich einer empfohlenen Standby-Anästhesie ist zu beachten, dass am Standort Campus Benjamin Franklin Bestrahlungen nicht unter Anästhesiebereitschaft durchgeführt wurden.

Bezüglich des Device-Abfragemodus kam es in 3 Fällen zu abweichenden Abfrageintervallen. In einem Bestrahlungsfall (Pat.-ID 45) erfolgten die Abfragen des ICD lediglich einmal wöchentlich. Die Bestrahlung wurde laut Entlassungsbrief jedoch unter Anästhesiebereitschaft durchgeführt und die antitachykarde Funktion des ICD mittels Magnetauflage deaktiviert. Im Falle eines Schrittmacher-Patienten (Pat.-ID 40) erfolgte die erste Schrittmacherabfrage erst nach 15 Fraktionen. Gründe hierfür wurden nicht genannt. Der Patient war nicht schrittmacherabhängig und die mittels DVH geschätzte maximale Dosis am Device betrug 1,6 Gy. Der Patient verstarb kurz nach Beendigung der Strahlentherapie im Rahmen einer Tumorprogredienz. Ein Patient (Pat.-ID 15) mit sekundärprophylaktisch implantierten ICD lehnte eine kardiologische Mitbetreuung und eine Bestrahlung unter Anästhesiebereitschaft ab. Im onkologischen Entlassungsbrief wurden keine klinischen Auffälligkeiten während der Bestrahlung genannt.

Weiterhin ist zu beachten, dass in sechs Fällen aufgrund unvollständiger Patientenakten Angaben bezüglich durchgeführter Sicherheitsmaßnahmen nicht erhoben werden konnten.

3.5 Aufgetretene Defekte und Sterbefälle

Bei keinem der untersuchten Bestrahlungsfälle wurden klinische Auffälligkeiten bezogen auf die Devicetherapie dokumentiert. Es traten laut Patientenakten weder Resets, noch vorzeitige Batterieerschöpfungen, inadäquate Schockabgaben oder Beeinträchtigungen der Telemetriefunktion oder des Datenspeichers auf. In 4 Fällen konnten Veränderungen der Sensingwerte festgestellt werden, die jedoch nur bei einem Patientenfall (Pat.-ID 18) im ärztlichen

Ergebnisse

Befundbericht benannt wurden. Bei diesem Fall handelte es sich um eine 84-jährige, nicht-deviceabhängige Schrittmacher-Patientin, die eine palliative Bestrahlung aufgrund eines Larynxcarcinoms erhalten hatte. Die Strahlentherapie erfolgte mittels 6 MV und 45 Gy als VMAT. Die im DVH geschätzte maximale kumulative Strahlendosis am Device lag bei 2,5 Gy. Eine Umprogrammierung des CIED vor jeder Therapieeinheit war nicht notwendig. Das Device wurde nach jeder Fraktion abgefragt. Eine anästhesiologische Begleitung war ebenfalls nicht notwendig. Im Verlauf der Strahlentherapie fiel ein Abfall des rechtsatrialen Sensingwerte von 5,6 auf 0,5 mV auf. Dieser Befund wurde lediglich schriftlich vermerkt, die Durchführung der Bestrahlung blieb davon unbeeinträchtigt und der Befund ohne klinische Konsequenz. Klinische Charakteristika zu den weiteren 3 Fällen mit Änderungen in den Sensingwerten sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Übersicht über Behandlungsfälle mit Änderungen der Wahrnehmungswerte

	Pat.-ID 3	Pat.-ID 18	Pat.-ID 27	Pat.-ID 53
Alter	78	84	72	74
Geschlecht	männlich	weiblich	männlich	männlich
CIED	ICD und PM	Schrittmacher	Schrittmacher	ICD
Hersteller	k. A.	Medtronic	Medtronic	Biotronik
PM-Abhängigkeit	nein	nein	nein	ja
Bestrahlte Region	Thorax	Kopf/Hals	Gehirn	rechtes Bein
RT-Technik	Stereotaxie	VMAT	VMAT	konformale RT
Strahlenenergie	6 MV	6 MV	6 MV	6 MV
Dosis am Tumor	60 Gy	45 Gy	60 Gy	50 Gy
Dosis am CIED	0,0 Gy	2,5 Gy	nicht abgebildet	nicht abgebildet
Sensingwerte	Anstieg RV-Sensing von 11,9 auf 22,7mV ^a	Abfall RA-Sensing von 5,6 auf 0,5mV im Verlauf	Anstieg RV-Sensing von 8,0 auf 15,68mV im Verlauf	Anstieg RA-Sensing von 2,8 auf 6,1mV
Klin. Konsequenz	keine	Dokumentation im Befundbericht	keine	keine

a: CIED-spezifische Werte beziehen sich auf den ICD (Hersteller des Schrittmachers: Biotronik).

Bei keinem der Fälle hatten die Abweichungen der Sensingwerte eine klinische Konsequenz oder wurden im ärztlichen Befundbericht thematisiert.

Weiterhin kam es in einem Fall im Laufe der Bestrahlung zu einem Anstieg der RV-Reizschwellenamplitude von 0,6 auf 2,5 V, jedoch blieb auch diese Veränderung ohne klinische Konsequenz (Pat.-ID 46) und wurde im Befundbericht nicht erwähnt. Der betroffene ICD-Träger (Hersteller: Medtronic) wurde im Rahmen eines Larynxcarcinoms mittels VMAT in niedriger Strahlenenergie mit insgesamt 72 Gy bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte aufgrund der sekundärprophylaktischen ICD-Implantation unter Standby-Anästhesie.

Bei einem Patienten (Pat.-ID 36) lag bereits vor Beginn der Strahlentherapie der Status einer baldigen Batterieerschöpfung vor. Es handelte sich dabei um einen Schrittmacherpatienten, der aufgrund eines Bronchialcarcinoms im Bereich des Thorax mit insgesamt 66 Gy und 6 MV mittels

Ergebnisse

VMAT bestrahlt wurde. Die im DVH geschätzte maximale Dosis am Device überstieg mit 7,6 Gy die empfohlene kumulative Strahlendosis für Schrittmacher. Da der Patient darüber hinaus als schrittmacherabhängig galt, erfolgte die Bestrahlung unter Vorhalten einer Standby-Anästhesie. Vor jeder Therapieeinheit erfolgte die Umprogrammierung in einen asynchronen Stimulationsmodus. Die Durchführung der Bestrahlung war von der vorbestehenden Batterieerschöpfung jedoch unbeeinträchtigt. Es wurden keine klinischen und abfragespezifischen Auffälligkeiten dokumentiert.

Sechs der betrachteten Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes, also während der Strahlentherapie oder kurze Zeit nach deren Beendigung. Die in den Entlassungsbriefen vermerkten Todesursachen waren Tumorprogredienz (1), Divertikelperforation (1), Sepsis (2), Asystolie unklarer Ursache (1) und Komplikation nach neurochirurgischer OP (1). Bei keinem der Fälle konnte ein Zusammenhang zwischen dem Versterben und einer strahleninduzierten CIED-Fehlfunktion festgestellt werden, wobei bei einer Patientin (Pat.-ID 13) ein Zusammenhang auch nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Diese Patientin wurde aufgrund eines Zervixcarcinoms bestrahlt, erlitt eine Asystolie und verstarb nach erfolgloser Reanimation. Die Ursache konnte laut Brief nicht festgestellt werden. Die Patientin trug einen ICD als Sekundärprophylaxe nach Herz-Kreislauf-Stillstand und war nicht schrittmacherabhängig. In den CIED-Abfragewerten konnten keine Strahlentherapie-bezogenen Abweichungen festgestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv erhoben, was eine wesentliche Limitation in der Güte der Datenauswertung darstellt. Durch unvollständige Angaben in Patientenakten kam es so zu fehlenden Werten im Datensatz. Weiterhin konnte dadurch die Richtigkeit der vorliegenden Daten nicht nachkontrolliert werden. Auch die Homogenität der erhobenen Daten war dadurch beeinträchtigt. So wurden nicht bei allen Patienten Werte in gleicher Weise dokumentiert, was die Datenanalyse weiter einschränkte. Auch das Management der CIED-Patienten erfolgte nicht in allen Fällen nach der vorgestellten Sicherheitsempfehlung. Gründe dafür konnten allein aufgrund der Aktenlage nicht in allen Fällen eruiert werden. Eine anästhesiologische Überwachung von Risikopatienten erfolgte am Campus Benjamin Franklin generell nicht. Auch die Bestimmung der Strahlendosis am Device mittels DVH erfolgte nicht bei allen untersuchten Patientenfällen. Dies ist unter anderem auf die Entfernung vom Device zum Bestrahlungsfeld zurückzuführen. Im Rahmen des Strahlenschutzes wurde beispielsweise bei Bestrahlungen im Beckenbereich das Planungs-CT nicht auf den Thorax ausgedehnt und somit das Device nicht erfasst. Die Dosis am Device wurde in diesen Fällen lediglich klinisch abgeschätzt. Eine dosimetrische Bestimmung der Strahlendosis am Device beispielsweise mittels TLD erfolgte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht, da ein solches Vorgehen kein Bestandteil der klinischen Routine war.

Die alleinige Angabe von DVH-gestützten Werten für die Strahlendosis am Device deckt sich allerdings mit anderen in-vivo-Studien [5,43,52–54]. Es ist jedoch zu beachten, dass es sich bei den mittels DVH bestimmten Werten um berechnete und nicht um gemessene Werte handelt, wodurch sie von den tatsächlichen Strahlendosen am Device abweichen können [31]. So zeigen Peet et al. [55] in ihrer in-vitro-Dosimetriestudie, dass die Strahlendosen am Device durch die computergestützte Bestrahlungsplanung unterschätzt werden können. Dies sei vor allem bei VMAT und Tomotherapie der Fall. In der In-vivo-Studie von Steger et al. [56] lagen die mittels DVH berechneten Werte hingegen in der Mehrheit der Fälle über den tatsächlich gemessenen Strahlendosen. Angegeben wurde in dieser Studie die Strahlendosis im Bereich der Haut über dem CIED-Aggregat. Auch durch die Verwendung des von Hurkmans et al. [1] vorgestellten Schemas zur klinischen Abschätzung der Strahlendosen am Aggregat kann die Strahlenbelastung außerhalb des Strahlenfeldes überschätzt werden. Nichtsdestotrotz wird die Verwendung dieses Schemas in der Leitlinie der DGK und DEGRO empfohlen, jedoch mit der Einschränkung, dass es nicht den Verbesserungen auf dem Gebiet der Bestrahlungstechniken Rechnung trägt [16].

Durch die vergleichsweise häufigen Deviceabfragen innerhalb des hier untersuchten Patientenkollektivs bestand die Möglichkeit, selbst transiente, klinisch stumme Änderungen der

Gerätefunktionen registrieren zu können. So wurden in der Arbeit von Wadasadawala et al. [41] die Geräteabfragen lediglich vor und nach Beendigung der Strahlentherapie sowie einmalig während der Therapie durchgeführt. Auch in anderen Studien finden sich maximal wöchentliche Abfragen [57–59].

Als Limitation der vorliegenden Arbeit kann jedoch der fehlende Nachbeobachtungszeitraum gewertet werden, wodurch mögliche Spätschäden an zunächst unauffälligen CIED nicht erfasst werden konnten. Zwar wird in der Sicherheitsempfehlung eine CIED-Kontrolle nach einem Monat empfohlen [34], jedoch lagen entsprechende Daten in der Mehrheit der Fälle nicht vor, da eine solche Nachkontrolle i. d. R. nicht in der Schrittmacherambulanz der Charité, sondern durch die weiterbehandelnden, niedergelassenen Kardiologen erfolgte. Das Auftreten solcher Spätschäden wird in der verfügbaren Literatur unterschiedlich diskutiert. Elders et al. [43] beschreiben einen Fall, bei dem sowohl während des RT-Zeitraums als auch ca. 9 Monate nach Beendigung der RT Datenfehler aufgetreten sind. Es sei jedoch nicht klar, ob der zweite Fehler nach abgeschlossener RT auf die stattgehabte Bestrahlung zurückgeführt werden kann. Auch in der retrospektiven Kohortenstudie von Grant et al. [44] traten bei drei Patienten Veränderungen der Stimulationsreizschwellenwerte nach Beendigung der RT auf. Der Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und der erfolgten Bestrahlung sei auch hier unklar. In der Übersichtsarbeit von Zaremba et al. [15] wird hingegen ausgesagt, dass es keine Hinweise für späte Fehlfunktionen bei vormals unauffälligen CIED gäbe. Nichtsdestotrotz verweisen die Autoren auf die Notwendigkeit zusätzlicher Geräteabfragen sechs Monate nach Beendigung der Strahlentherapie bei allen bestrahlten CIED.

Auch mögliche Sterbefälle nach Beendigung der Strahlentherapie und Entlassung aus dem Krankenhaus konnten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht erfasst werden.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist die geringe Fallzahl von 61 betrachteten Fällen. Grund dafür ist zum einen die kurze Gültigkeitsdauer der zugrunde gelegten Sicherheitsempfehlung, welche ab Mitte des Jahres 2012 angewandt und bereits zu Beginn des Jahres 2015 durch eine stark vereinfachte Version ersetzt wurde. Zum anderen handelt es sich bei CIED-Patienten in der Strahlentherapie zwar um eine wachsende [6], aber dennoch aktuell noch um eine kleine Patientengruppe. So wird der Anteil von CIED-Trägern bei Patienten der Strahlentherapie in der Single-Center-Studie von Brambatti et al. [58] mit lediglich 0,8 % angegeben. Dennoch ist die Größe des untersuchten Patientenkollektivs vergleichbar mit anderen retrospektiven Studien zu dieser Problematik [46,49,56,57,60,61].

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Bestrahlungsfälle und dem fehlenden Auftreten klinisch relevanter Fehlfunktionen wurde die Anwendung vergleichender statistischer Testverfahren in der vorliegenden Arbeit unterlassen, da die Ergebnisse solcher Tests lediglich

von geringer Aussagekraft gewesen wären oder zu verzerrenden Aussagen hätten führen können.

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine Beobachtungsstudie handelt, fehlt zudem eine Kontrollgruppe. Eine solche Kontrollgruppe hätte die Auswahl vergleichender statistischer Tests vergrößert. Brambatti et al. [58] lehnen hingegen randomisierte klinische Studien bei CIED-Trägern in der Strahlentherapie ab, da das Risiko für strahleninduzierte CIED-Defekte bereits hinlänglich bekannt sei und randomisierte Studiendesigns aus diesem Grund ethisch problematisch wären.

Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Arbeit ist der Umstand, dass die klinikinterne Sicherheitsempfehlung der Charité Universitätsmedizin Berlin in der Fassung von 2012 inhaltlich deutliche Ähnlichkeiten zur 2015 gemeinsam publizierten Leitlinie der DGK und DEGRO aufweist, sodass das hier untersuchte Prozedere vergleichbar mit dem der aktuellen Leitlinie ist. In beiden Arbeiten wird eine Limitation der Strahlendosis von 1 bzw. 2 Gy empfohlen. Auch die Intervalle der Geräteabfragen vor, während und nach erfolgter Strahlentherapie je nach vorliegendem Risikoprofil sind vergleichbar. Unterschiede gibt es in Bezug auf die verwendete Strahlenenergie. So wird bei Gauter-Fleckenstein et al. [16] eine Begrenzung der Strahlenenergie auf 6 MV bzw. maximal 10 MV empfohlen, wohingegen bei Dorenkamp et al. [34] konkrete Angaben bzgl. einer akzeptablen Strahlenenergiehöhe fehlen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können somit mit der deutschen Leitlinie verglichen werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In der betrachteten Patientengruppe fiel mit 79,3 % eine deutliche Prädominanz des männlichen Geschlechts auf. Eine vergleichbare Geschlechterverteilung findet sich auch in anderen retrospektiven In-vivo-Studien [44,56,62]. Der Altersdurchschnitt ist mit 71,4 Jahren ebenfalls vergleichbar mit anderen retrospektiven Kohortenstudien. Hier liegen die medianen Alterswerte der untersuchten Patientengruppen bei 71,3 – 79,2 Jahren [5,43,44,52,60].

Auffallend hoch war mit 24,1 % der Anteil der schrittmacherabhängigen Patienten in der untersuchten Kohorte (41,9 % aller Schrittmacherträger). Dabei ist zu beachten, dass die Zahlen zur Schrittmacherabhängigkeit in entsprechenden Inzidenzstudien deutlich variieren in Abhängigkeit vom Alter der Studie, der Technik zur Diagnosestellung und dem untersuchten Patientenkollektiv. Wesentlich dabei scheint der Begriff der Schrittmacherabhängigkeit selbst, da dieser in der Literatur nicht einheitlich definiert wird [63,64]. In einigen Kohortenstudien zu Devicepatienten in der Strahlentherapie fehlen zudem entsprechende Angaben zur zugrunde gelegten Definition der Schrittmacherabhängigkeit [42,52]. So wird der Anteil der

schrittmacherabhängigen Patienten bei Bravo-Jaimes et al. [52] mit 54 % angegeben, ohne dass der Begriff der Schrittmacherabhängigkeit genauer definiert wird. In den Arbeiten von Bagur [62], Brambatti [58] und Makkar et al. [57] findet sich hingegen eine vergleichbare Definition der Schrittmacherabhängigkeit und mit 23,9 – 33 % ähnlich hohe Anteile an schrittmacherabhängigen Patienten.

4.2.2 Risikofaktoren für RT-induzierte CIED-Defekte

In Hinblick auf mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von RT-induzierten CIED-Fehlfunktionen werden in experimentellen und klinischen Studien vor allem die Deviceart, der Abstand des CIED zum Strahlenfeld sowie die verwendete Strahlendosis und -energie diskutiert.

Insgesamt drei der Geräte mit Auffälligkeiten in den Abfragewerten waren ICD. Bei den zwei weiteren Fällen handelte es sich um Schrittmacher. Inwiefern ICD als strahlensensibler als Schrittmacher eingeschätzt werden müssen, wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. So zeigen Hurkmans et al. [36,47] in zwei separaten in-vitro-Studien mit 11 ICD und 19 Schrittmachern eine erhöhte strahleninduzierte Störanfälligkeit von ICD im Vergleich zu Schrittmachern. Bei vergleichbaren Untersuchungsbedingungen kam es bei den ICD bereits bei sehr viel geringeren Strahlendosen zu Fehlfunktionen als bei den Schrittmachern. Auch in den retrospektiven in-vivo-Studien von Grant et al. [44] und Zaremba et al. [6] ist das Tragen eines ICD assoziiert mit dem Auftreten von Devicefehlfunktionen. Diese Korrelation ist jedoch in keiner der Studien signifikant. Nach Zecchin et al. [32] scheint es möglich, dass die komplexere Elektronik oder die größere Menge an ionisierenden Partikel-produzierenden Material (Bor oder Lithium) in den ICD mit der erhöhten Strahlenanfälligkeit zusammenhängen könnte. In deren in-vitro-Untersuchung zeigten die bestrahlten ICD nicht nur eine höhere Rate an Fehlfunktionen, sondern auch eine höhere Neutronenaufnahme als die Schrittmacher. Auch eine nicht-signifikante Mehraufnahme in den geschädigten Devices gegenüber den unbeschädigten Devices konnte gezeigt werden. Ob diese Neutronenmehraufnahme die höhere Anfälligkeit von ICDs erklärt, bleibt jedoch nach Aussage der Autoren spekulativ. In anderen in-vivo-Studien konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Device-Art und dem Auftreten von Fehlfunktionen gezeigt werden [42,52].

In insgesamt 47,5 % der Fälle fanden Bestrahlungen im Bereich des Thorax oder des Gesichts- bzw. Hals-Bereichs und somit in Devicenähe statt. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die insgesamt fünf Fälle mit Änderungen der Wahrnehmungs- und Reizschwellenwerte, so wurden in drei der Fälle Bestrahlungen in diesen Regionen durchgeführt. Auf der anderen Seite konnten in den zwei Fällen, in denen das CIED-Aggregat direkt im Therapiefeld lag, keine klinischen oder gerätespezifischen Auffälligkeiten gefunden werden. Auch in der Literatur wird die Nähe des

CIED zum Strahlenfeld in Bezug auf CIED-Strahlenschäden unterschiedlich bewertet. In der retrospektiven Kohortenstudie von Grant et al. [44] mit insgesamt 249 untersuchten Bestrahlungsfällen wurden in 66 % der Fälle Patienten im Bereich des Thorax oder Kopfes/Halses bestrahlt. Die Rate der Devicefehlfunktionen wird in dieser Arbeit mit 7 % angegeben. Assoziiert mit einem höheren Risiko für Fehlfunktionen sind in dieser Studie aber nicht Bestrahlungen in Devicenähe, sondern im Abdomen- und Beckenbereich. Auch andere Autoren sehen Bestrahlungen im Bereich des Beckens als problematischer in Hinblick auf Devicefehlfunktionen an, da bei Tumoren im Becken (z. B. bei Prostatacarcinomen) im Gegensatz zu Neoplasien im Bereich des Thorax vermehrt auf höhere Strahlenenergien zurückgegriffen wird und dies wiederum ein höheres Risiko für Strahlenschäden darstellen kann, obwohl das Device weiter vom Strahlenfeld entfernt ist [31,32].

Unterschiedlich wird dementsprechend auch der Einfluss hoher Strahlendosen gewertet. In der retrospektiven Kohortenstudie von Bagur et al. [62] mit 230 ausgewerteten Patientenfällen kam es bei 16 Patienten zu insgesamt 18 Devicefehlfunktionen. Einziger statistisch signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Fehlfunktionen war eine hohe Strahlendosis am Tumor (OR 1,19 für jede Erhöhung der Strahlendosis um 5 Gy, 95 % CI 1,08-1,31, $p = 0,0005$). Die verwendete Strahlenenergie und Strahlenart sowie Strahlendosis am Device wurden in der Studie jedoch nicht dokumentiert. In anderen in-vivo-Studien korreliert die Strahlendosis jedoch nicht mit dem Auftreten von Fehlfunktionen, weder in Bezug auf die Strahlendosis am Tumor [6], noch in Bezug auf die Dosis am CIED [44,52,65]. In der hier vorliegenden Arbeit überstieg die geschätzte maximale Strahlendosis am Device die empfohlene kumulative Maximaldosis von 1 bzw. 2 Gy für ICD bzw. Herzschrittmacher in insgesamt 10 Fällen. Lediglich in einem dieser Fälle kam es zu Auffälligkeiten in den Abfragewerten. Klinische Symptome oder Konsequenzen wurden in diesem Fall jedoch nicht dokumentiert. In den vier anderen Fällen mit abweichenden Abfragewerten lag die Dosis am Device bei 0,0 Gy (Pat.-ID 3) bzw. wurde aufgrund der Entfernung zum Strahlenfeld im DVH nicht abgebildet.

In Bezug auf eine bessere Reduktion der Strahlendosis am Device wird die Verwendung moderner Bestrahlungstechniken wie IMRT, Stereotaxie oder VMAT empfohlen [26,46]. Außerdem könnte nach Zecchin et al. [32] durch die Verwendung solcher Techniken das Risiko der Neutronenkontamination verringert oder gar gänzlich vermieden werden. Auch im hier betrachteten Patientenkollektiv wurden mehrheitlich moderne Bestrahlungstechniken benutzt. So erfolgte in insgesamt 49 der 61 Fälle eine Bestrahlung mittels der oben genannten Techniken.

Im betrachteten Patientenkollektiv wurden darüber hinaus mehrheitlich geringe Strahlenenergien verwendet, obwohl eine Limitation der Strahlenenergie in der Sicherheitsempfehlung der Charité nicht explizit gefordert wird [34]. In der Leitlinie der DEGRO und DGK wird hingegen bezüglich der verwendeten Strahlenenergie empfohlen, diese auf 6 MV bzw. max. 10 MV zu begrenzen,

um das Risiko von CIED-Defekten zu minimieren [16]. Auch andere Autoren sehen in der Verwendung hoher Strahlenenergien einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten von CIED-Fehlfunktionen [42–44]. So treten laut der Populationsstudie von Zaremba et al. [6] mit insgesamt 678 ausgewerteten RT-Fällen CIED-Fehlfunktionen bei Strahlenenergien größer als 15 MV fünfmal häufiger auf (OR 5,73; 95% CI, 1,58-20,76) als bei niedrigeren Energien. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in experimentellen Studien. So traten in der Untersuchung von Hashii et al. [31] mit 10 neuwertigen ICD-Modellen eines Herstellers mehr Fehlfunktionen bei Bestrahlungen mit 18 MV als im Vergleich zu Bestrahlungen mittels 10 MV auf. Auch in der in-vitro-Studie von Zaremba et al. aus dem Jahr 2014 [11], in welcher zwei Gruppen bestehend aus jeweils fünf PM und einen ICD entweder mit 6 MV oder 18 MV bei gleicher Strahlendosis bestrahlt wurden, traten zwar bei allen Geräten aus der 18-MV-Gruppe Fehlfunktionen auf, jedoch in der 6-MV-Gruppe lediglich bei einem Gerät. In anderen in-vitro-Studien und Fallserien, in denen ausschließlich geringe Strahlenenergien von 6 MV verwendet wurden, konnten hingegen keine strahleninduzierten Fehlfunktionen gezeigt werden [50,54,66,67].

In 17 der betrachteten Behandlungsfällen erfolgte eine kombinierte Radiochemotherapie. Ferrara et al. [60] berichten in diesem Kontext in ihrer retrospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 45 Patienten von 3 Patienten mit akuten kardialen Zwischenfällen, die als Form der Kardiotoxizität gewertet wurden und 2 Wochen nach RT-Beginn auftraten. All diese Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie und bei allen Fällen lag zum Zeitpunkt des kardialen Zwischenfalls die Strahlendosis bei unter 2 Gy. Fehlfunktionen der CIED konnten nicht festgestellt werden. Insofern sollte beim Auftreten von RT-begleitenden kardialen Symptomen bei CIED-Trägern nicht ausschließlich die Möglichkeit von Device-bezogenen Fehlfunktionen, sondern auch die potenzielle Kardiotoxizität von Chemotherapeutika in Betracht gezogen werden.

4.2.3 Geeignete Sicherheitsmaßnahmen für CIED-Patienten

Wesentliche Maßnahmen zur Vermeidung von CIED-assoziierten Komplikationen in der Radiotherapie umfassen die Reduktion der Strahlendosis am CIED und der verwendeten Strahlenenergie sowie die engmaschige Kontrolle der betroffenen Patienten während und nach der strahlentherapeutischen Behandlung. Zur Reduktion der Strahlenbelastung des CIED werden in erster Linie drei Aspekte diskutiert: eine vorhergehende Verlagerung des Deviceaggregats, die Verwendung von Bleiauflagen zur Strahlenabschirmung sowie die Bevorzugung moderner Bestrahlungsverfahren.

In zwei der betrachteten 61 Bestrahlungsfälle lag das CIED-Aggregat nach Einschätzung der Strahlentherapeuten innerhalb des Strahlenfeldes. Eine Verlagerung wurde aber in beiden Fällen als nicht zielführend angesehen. Auch in den Fällen, in denen die geschätzte Dosis am Device

die empfohlene Höchstdosis von 1 bzw. 2 Gy überstieg, erfolgte keine Verlagerung. Wodurch in diesem Zusammenhang die Strahlenbelastung an Schrittmachern und ICD und somit das Risiko für CIED-assoziierte Komplikationen effektiv gesenkt werden kann, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Von einigen Autoren wird die Verwendung von Bleiauflagen zur Abschirmung empfohlen [26,39,68]. Andere Autoren raten von der Verwendung solcher patientennahen Bleiauflagen jedoch ab. So kommen Zecchin et al. [32] und Gelblum et al. [49] zu dem Schluss, dass in erster Linie sekundäre Neutronen, wie sie durch die Verwendung von hohen Strahlenenergien entstehen, zu Störungen innerhalb der CIED-Schaltkreise führen können. Äußerliche Bleiabdeckungen am Patienten könnten diese sekundären Neutronen nicht abschirmen und stellen demnach keine praktikable Sicherheitsmaßnahme dar [15]. In der Sicherheitsempfehlung der Charité wird die Verwendung solcher Bleiauflage nicht explizit behandelt, sondern lediglich darauf verwiesen, dass alle namenhaften Hersteller einen solchen Bleischutz empfehlen [34]. Auch der Nutzen einer Geräteverlagerung zur Minimierung der Strahlenbelastung bei Behandlungen in Devicenähe wird in der Literatur unterschiedlich gewichtet. So wird sie in der betrachteten Sicherheitsempfehlung der Charité und sowohl in der deutschen als auch dänischen Leitlinie unter dem Vorbehalt einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Abwägung als sinnvoll erachtet [1,16,34]. Die Autoren der bereits oben genannten großen retrospektiven Studie von Grant et al. [44] empfehlen jedoch die Rate der prophylaktischen Deviceverlagerungen zu senken, da in deren Studienkohorte die Höhe der Strahlendosis am Device nicht mit dem Auftreten von Devicefehlfunktionen korrelierte. Zaremba et al. [15] bewerten in ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 prophylaktische Deviceverlagerungen überdies als unnötig aufgrund der bereits beschriebenen fraglichen Korrelation zwischen Strahlendosis und Deviceschäden. Gleichwohl sollten bei der Abwägung einer möglichen Deviceverlagerung die individuellen Patientencharakteristika (Schrittmacherabhängigkeit, sekundärpräventive ICD-Implantation) mit einbezogen werden und mögliche Komplikationen, insbesondere das Risiko für Infektionen und Wundheilungsstörungen Beachtung finden [16]. So ist zwar nach Hurkmans et al. [1] das Infektionsrisiko einer CIED-Re-Implantation auf die kontralaterale Seite vergleichbar mit einer CIED-Erstimplantation. Zu beachten sei dabei aber, dass im Falle eines Infektionsbedingten CIED-Wechsels oder im Falle eines Aggregatwechsels nach aufgetretener CIED-Funktionsstörung eine Re-Re-Implantation erschwert sein kann. Ebenso sollte durch eine solche Maßnahme der Beginn der Bestrahlung keinesfalls verzögert werden [5].

Die Sicherheitsempfehlung der Charité von 2012 sieht ebenfalls vor, während der Strahlentherapie die Devices regelmäßig nach jeder erfolgten Therapiesitzung abzufragen, um klinisch stumme Veränderungen frühzeitig erkennen zu können. Weiterhin werden Geräteabfragen vor Beginn der Strahlentherapie und nach deren Beendigung empfohlen [34]. In der großen Mehrheit der betrachteten Fälle wurden diese Vorgaben umgesetzt. Auch die

DEGRO/DGK-Leitlinie beinhaltet die gleichen engmaschigen CIED-Kontrollen [16]. Im Gegensatz dazu sehen andere Autoren solche kurzen Intervalle als zu strikt an und befürworten wöchentliche Abfragen [46,58,60]. Hurkmans et al. [1] beschreiben in der 2012 publizierte dänische Leitlinie indes differenzierte Abfrageintervalle je nach Risikogruppe. So sollen Patienten der Hochrisikogruppe (erwartete Strahlendosis am Device > 10 Gy) innerhalb von 24 Stunden nach jeder Therapieeinheit eine Geräteabfrage erhalten. Patienten mit mittlerem Risiko (schrittlicherabhängige Patienten u./o. erwartete Strahlendosis am CIED von 2-10 Gy) sollen wöchentlich abgefragt werden. Bei Patienten mit niedrigem Risiko (nicht schrittlicherabhängig und erwartete Strahlendosis < 2 Gy) reichen nach Aussage der Autoren kardiologische Vorstellungen vor und nach Beendigung der Strahlentherapie aus, sofern keine Auffälligkeiten auftreten. Auch andere Autoren befürworten nach Risikogruppen gewichtete Abfrageintervalle [42,46,57]. Kapa et al. [66] sehen es stattdessen auf der Grundlage der Ergebnisse ihrer retrospektiven Studie mit insgesamt 13 Patienten als ausreichend an, CIED lediglich vor und nach Beendigung einer strahlentherapeutischen Behandlung zu kontrollieren.

In insgesamt 35 Fällen (57,4 %) erfolgte auch vor jeder Therapiesitzung eine Geräteabfrage zur Umprogrammierung des CIED, um entweder die antitachykarde Funktion bei ICD für die Zeit der Bestrahlung zu deaktivieren oder um bei schrittlicherabhängigen Patienten einen asynchronen Stimulationsmodus zu programmieren. Bei weiteren vier Patienten (6,6 % aller Fälle) wurde auf eine Magnetauflage während der Bestrahlungen anstelle der vorhergehenden Umprogrammierung zurückgegriffen. Nach der untersuchten Sicherheitsempfehlung von 2012 ist die Deaktivierung der antitachykarden Funktion unbedingt erforderlich [34]. Es werden dabei jedoch keine Angaben gemacht, welches Verfahren hierbei bevorzugt genutzt werden soll (Magnetauflage oder vorhergehende Umprogrammierung). In anderen Studien lag der Anteil der mittels Magnetauflage behandelten Patienten mit 18,8-22 % wesentlich höher [42,58,62]. Dabei wurde in der retrospektiven Arbeit von Brambatti et al. [58], in welcher der Anteil der RT-Fälle unter Magnetauflage bei 18,8 % lag, das Sicherheitskonzept während des Beobachtungszeitraums mehrfach geändert. So erfolgte eine Magnetauflage anfänglich bei allen ICD-Patienten, später lediglich bei Patienten der Hochrisikogruppe (Bestrahlungen im Brust-/Halsbereich) und wurde im weiteren Verlauf gänzlich unterlassen. Gründe für diese Änderungen wurden nicht genannt. In anderen Arbeiten wird in ausgewählten Fällen auf eine Deaktivierung der antitachykarden Funktion oder der Programmierung einer asynchronen Stimulation überdies verzichtet [15,50,54]. Zu beachten ist unbedingt, dass eine Magnetauflage nur nach vorhergehender Überprüfung des Magnetverhaltens und nur durch geschultes Personal erfolgen sollte [34].

In der Mehrheit der Bestrahlungen von ICD-Trägern wurde die Empfehlung für Standby-Anästhesie gestellt (21 Fälle, 75 % aller ICD-/CRTD-Träger). Betrachtet man in diesem

Zusammenhang den Anteil derer, bei denen der ICD bzw. das CRTD aufgrund der Sekundärprävention des SCD implantiert wurde, so fällt auf, dass lediglich neun Patienten (33,3 % der ICD/CRTD-Träger) unter diese Kategorie fallen und somit laut der Sicherheitsempfehlung einer anästhesiologischen Begleitung während der Therapieeinheiten zwingend bedurft hätten. Auch bei acht Schrittmacherpatienten wurde die Empfehlung zur Anästhesiebegleitung während der Bestrahlungseinheiten ausgesprochen in erster Linie aufgrund der bestehenden Schrittmacherabhängigkeit der Patienten. Dass für schrittmacherabhängige Patienten strengere Sicherheitsauflagen gelten sollten, ist in der vorliegenden Literatur weitestgehend Konsens [1,16,29,46,48]. Ein strahleninduzierter kompletter Funktionsverlust des Device könnte für diese Patientengruppe lebensbedrohliche Folgen haben [1]. Unterschiedliche Sicherheitskonzepte je nach Device-Art werden jedoch nicht einheitlich empfohlen. So bleibt es fraglich, ob für ICD-Patienten andere Grenzwerte bezüglich der Strahlendosis am Aggregat gelten sollten als bei PM-Patienten. In einigen Arbeiten werden die gleichen Grenzwerte von 1 Gy für ICD- und 2 Gy bei PM-Trägern wie im hier untersuchten Sicherheitsprotokoll der Charité empfohlen [29,57,60,69]. In der deutschen Leitlinie von 2015 wird hingegen auf eine solche Unterscheidung explizit verzichtet und eine Dosislimitierung von < 2 Gy für alle CIED-Arten befürwortet [16]. Andere Autoren halten überdies eine Dosislimitierung von < 2 Gy generell für zu restriktiv [6,28,41] oder betrachten es als nicht möglich, sichere Dosislimitierungen zu definieren [48,61,70].

Darüber hinaus wird das Vorhalten einer Standby-Anästhesie lediglich in wenigen anderen Studien und Leitlinien thematisiert. So verweisen die Autoren der italienischen Leitlinie darauf, dass die Anwesenheit eines Elektrophysiologen oder Anästhesisten während der Bestrahlungseinheiten nur in ausgewählten Fällen und in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten notwendig sei [46]. Als zwingend erforderlich wird jedoch mehrheitlich das Vorhalten eines standardisierten Notfallkonzepts und Notfallequipments (Defibrillator, externer Schrittmacher etc.) erachtet. Weiterhin sollte das medizinische Personal in entsprechenden Ersthilfemaßnahmen geschult und erfahren sein, um so klinisch relevante Fehlfunktionen frühzeitig erkennen und behandeln zu können [1,26,36,41,49]. Nach Empfehlung der Autoren der italienischen sowie der dänischen Leitlinie sollte bei Hochrisikopatienten im Falle eines Notfalls ein CIED-Techniker oder Kardiologe innerhalb weniger Minuten vor Ort sein können [1,46].

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden im untersuchten Patientenkollektiv keine symptomatischen, CIED-assoziierten Fehlfunktionen dokumentiert. Lediglich bei einer Patientin wurde ein Abfall der rechtsatrialen Wahrnehmungswerte im Befundbericht beschrieben, jedoch ohne eine daraus abgeleitete klinische Konsequenz oder Symptomatik. Fälle von Devicerevisionen während des stationären Aufenthaltes aufgrund von RT-bedingten Auffälligkeiten wurden in den Patientenakten nicht registriert. Daneben wurden bei der

Datenerhebung im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei 4 weiteren Fällen inapparente Änderungen in den Sensing- und Reizschwellenwerten festgestellt. Die Häufigkeit von strahleninduzierten CIED-Defekten wird in der Literatur indes unterschiedlich beziffert. In neueren Beobachtungsstudien liegt der Anteil von strahleninduzierten Störungsfällen bei 1,3 bis 7 %, wobei Resets, Abweichungen der Sensing- und Pacingwerte, Beeinträchtigungen der Kommunikationsfunktion und Fehler innerhalb des Datenspeichers die häufigsten beschriebenen Defekte sind [5,6,42,44,52,58,62]. Obwohl CIED-Sonden mehrheitlich als strahlenresistent bewertet werden [1,15,46], finden sich in der Literatur jedoch zwei Fälle von Änderungen der Sondenimpedanzwerte nach Bestrahlungstherapien [52,71]. So bleibt es fraglich, ob RT-assoziierte Sondenschäden häufiger vorkommen als bisher angenommen. Schwerwiegende bzw. lebensbedrohliche Fehlfunktionen wie ein kompletter Funktionsverlust der Geräte werden zwar in experimentellen Arbeiten beschrieben [36,38,47,48], finden sich jedoch kaum in Kohortenstudien [15,46] und scheinen dementsprechend in der klinischen Praxis seltene Ereignisse zu sein. Auch Beeinträchtigungen der Batteriefunktion finden sich lediglich vereinzelt in klinischen Studien [15,46,72], werden jedoch in in-vitro-Studien [11,36,47] beschrieben. In zahlreichen Beobachtungsstudien waren die Fehlfunktionen transientser Natur und/oder konnten erfolgreich reprogrammiert werden [6,15,39,49,57,58,61,73]. Notwendige Aggregat- und/oder Sondenwechsel aufgrund von irreparablen Devicefehlfunktionen oder Beeinträchtigungen der Sonden- oder Kommunikationsfunktion werden in wenigen Fallberichten [37,74] und Kohortenstudien [5,42,44,52] beschrieben.

Zusammenfassend fällt in der betrachteten Patientengruppe ein hoher Anteil an Anästhesiebegleitungen und manuellen CIED-Umprogrammierungen vor den Therapieeinheiten auf. Dabei wurde die Indikation zur anästhesiologischen Begleitung nicht nur bei ICD-Patienten der Hochrisikogruppe ausgesprochen, sondern darüber hinaus auch bei schrittmacherabhängigen Patienten. Hier bleibt die Frage, ob in Anbetracht hoher Personal- und Ressourcenkosten die Indikation zur Anästhesieüberwachung nicht wesentlich strenger gestellt werden sollte oder das Vorhalten eines Notfallwagens und eines REA-Teams auf Abruf ausreichend ist. Zur Senkung des personellen Aufwands wäre ebenfalls zu erwägen, ob zur Programmierung eines asynchronen Rhythmus bzw. zur Deaktivierung der antitachykarden Funktion häufiger auf eine Magnetauflage während der Therapieeinheiten zurückgegriffen werden kann. Beide Punkte wurden bereits in der modifizierten Sicherheitsempfehlung der Charité aus dem Jahr 2015 umgesetzt.

4.3 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit traten keine klinisch relevanten oder lebensbedrohlichen Zwischenfälle auf. Auch in der Literatur wurden bisher nur wenige Fälle von lebensbedrohlichen Zwischenfällen dokumentiert, sodass die Durchführung einer Strahlentherapie als sicheres Verfahren für Deviceträger gewertet werden kann. Unbedingte Voraussetzung dafür ist jedoch ein auf diese Patientengruppe zugeschnittenes Sicherheitskonzept. Um überall vergleichbar hohe Sicherheitsstandards gewährleisten und auch Studienergebnisse vergleichbarer machen zu können, bedarf es daher einheitlicher Leitlinien, wie sie beispielsweise die DEGRO/DGK erarbeitet haben. Die Durchführung einer Bestrahlung sollte darüber hinaus durch erfahrene Zentren und unter enger Zusammenarbeit von Kardiologie, Strahlentherapie und Anästhesie erfolgen, um einen reibungslosen Ablauf zu gewährleisten und um auf etwaige Komplikationen kompetent reagieren zu können. Zur Verbesserung der Patientenzufriedenheit wäre ebenfalls ein Ausbau der Telemedizin erstrebenswert. Weiterhin sollte in Hinblick auf begrenzte monetäre und personelle Ressourcen im medizinischen Sektor abgewogen werden, in welchen Fällen intensivierete Sicherheitsmaßnahmen wie begleitende Anästhesieüberwachung oder tägliche Deviceabfragen bzw. -umprogrammierungen zwingend erforderlich sind und wann sie ohne Einbußen der Patientensicherheit unterlassen werden können. Für eine solche Einschätzung bedarf es weiterer klinischer Studien zur Optimierung bestehender Risikoklassifikationen und Handlungsempfehlungen.

So ist weiterhin nicht abschließend geklärt, welche Abfrageintervalle als ausreichend sicher und praktikabel angesehen werden können und inwiefern Dosislimitierungen von 1 bzw. 2 Gy am Device zukünftig weiterhin empfohlen werden sollten. Auch über die Frage, ob und wann Deviceverlagerungen vor Beginn einer Strahlentherapie sinnvoll sind, besteht in der Literatur weiterhin kein Konsens.

Literaturverzeichnis

- 1 *Hurkmans Coen W, Knegjens Joost L, Oei Bing S, Maas Ad JJ, Uiterwaal G. J, van der Borden, Arnoud J, Ploegmakers Marleen MJ, van Erven Lieselot, van der Borden Arnoud J.* Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO) // Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in The Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO). Radiation oncology (London, England) 2012; 7
- 2 *Robert Koch-Institut.* Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2017
- 3 *Delaney Geoff, Jacob Susannah, Featherstone Carolyn, Barton Michael.* The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. Cancer 2005; 104(6): 1129–1137
- 4 *Raatikainen M. JP, Arnar D. O, Zeppenfeld K., Merino J. L, Levya F., Hindriks G., Kuck K.-H.* Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology countries: 2014 report from the European Heart Rhythm Association. Europace 2015; 17(suppl 1): i1-i75
- 5 *Riva Giulia, Alessandro Ombretta, Spoto Ruggero, Ferrari Annamaria, Garibaldi Cristina, Cattani Federica, Luraschi Rosa, Rondi Elena, Colombo Nicola, Giovenzana Fulvio LF, Cipolla Carlo M, Winnicki Mikolaj, Persiani Martina, Castelluccia Fabiana, Fiore Massimo S, Orecchia Roberto, Jereczek-Fossa Barbara A.* Radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices: Clinical and dosimetric aspects. Medical oncology (Northwood, London, England) 2018; 35(5): 73
- 6 *Zaremba Tomas, Jakobsen Annette R, Søgaard Mette, Thøgersen Anna M, Johansen Martin B, Madsen Laerke B, Riahi Sam.* Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. Pacing and clinical electrophysiology PACE 2015; 38(3): 343–356
- 7 *Pötter Richard, Georg Dietmar, Handl-Zeller Leonore, Kranz Alexander, Selzer Edgar.* Strahlentherapie. In: Hiddemann W, Bartram CR, editors. Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010: 437–468
- 8 *Wannenmacher Michael, Debus Jürgen, Wenz Frederik, Bahnsen J.* Allgemeine Grundlagen. In: Wannenmacher M, Wenz F, Debus J, editors. Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013: 3–10
- 9 *Hoskin Peter J.* Radiotherapy in practice: External beam therapy. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2012

- 10 *Schlegel Wolfgang, Karger Christian P, Jäkel Oliver.* Medizinische Physik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018
- 11 *Zaremba Tomas, Jakobsen Annette R, Thøgersen Anna M, Oddershede Lars, Riahi Sam.* The effect of radiotherapy beam energy on modern cardiac devices: an in vitro study. *Europace European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2014; 16(4): 612–616
- 12 *Holmes Timothy, Ma Charlie, Wang Lu.* Monitor Unit. In: Brady LW, Yaeger TE, editors. *Encyclopedia of Radiation Oncology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2013: 515
- 13 *Richter Eckart, Feyerabend Thomas.* Grundlagen der Strahlentherapie. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2002
- 14 *Hartmann G., Schlegel W.* Physikalische Grundlagen. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, editors. *Strahlentherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013: 11–46
- 15 *Zaremba Tomas, Jakobsen Annette R, Søgaard Mette, Thøgersen Anna M, Riahi Sam.* Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2015
- 16 *Gauter-Fleckenstein Benjamin, Israel Carsten W, Dorenkamp Marc, Dunst Jürgen, Roser Mattias, Schimpf Rainer, Steil Volker, Schäfer Jörg, Höller Ulrike, Wenz Frederik.* DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 2015; 191(5): 393–404
- 17 *Thilmann C., Oelfke U., Sterzing F.* Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, editors. *Strahlentherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013: 271–286
- 18 *Teoh M., Clark C. H, Wood K., Whitaker S., Nisbet A.* Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British journal of radiology* 2011; 84(1007): 967–996
- 19 *Zabel-du Bois A., Debus J.* Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie *Radiochirurgie.* In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, editors. *Strahlentherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013: 177–186
- 20 *Brignole Michele, Auricchio Angelo, Baron-Esquivias Gonzalo, Bordachar Pierre, Boriani Giuseppe, Breithardt Ole-A, Cleland John, Deharo Jean-Claude, Delgado Victoria, Elliott Perry M, Gorenek Bulent, Israel Carsten W, Leclercq Christophe, Linde Cecilia, Mont Lluís, Padeletti Luigi, SUTTON RICHARD, Vardas Panos E, Zamorano Jose L, Achenbach Stephan, Baumgartner Helmut, Bax Jeroen J, Bueno Héctor, Dean Veronica, Deaton Christi, Erol Cetin, Fagard Robert, Ferrari Roberto, Hasdai David, Hoes Arno W, Kirchhof Paulus, Knuuti Juhani, Kolh Philippe, Lancellotti Patrizio, Linhart Ales, Nihoyannopoulos Petros,*

- Piepoli Massimo F, Ponikowski Piotr, Sirnes Per A, Tamargo Juan L, Tendera Michal, Torbicki Adam, Wijns William, Windecker Stephan, Blomstrom-Lundqvist Carina, Badano Luigi P, Aliyev Farid, Bänsch Dietmar, Bsata Walid, Buser Peter, Charron Philippe, DAUBERT JEAN-CLAUDE, Dobreanu Dan, Faerstrand Svein, Le Heuzey Jean-Yves, Mavrakis Hercules, McDonagh Theresa, Merino Jose L, Nawar Mostapha M, Nielsen Jens C, Pieske Burkert, Poposka Lidija, Ruschitzka Frank, van Gelder Isabelle C, Wilson Carol M.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal* 2013; 34(29): 2281–2329
- 21 *Solan Amy N, Solan Merrill J, Bednarz Greg, Goodkin Michael B.* Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 59(3): 897–904
- 22 *Allen M.* Pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Anaesthesia* 2006; 61(9): 883–890
- 23 *Morschhäuser Diana, Fischer Wilhelm, Jakob M.* Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge: Grundlagen, Funktionen, Kontrolle, Optimierung, Troubleshooting. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Springer; 2013
- 24 *BERNSTEIN ALAN D, DAUBERT JEAN-CLAUDE, FLETCHER ROSS D, Hayes David L, Lüderitz Berndt, REYNOLDS DWIGHT W, SCHOENFELD MARK H, SUTTON RICHARD.* The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2002; 25(2): 260–264
- 25 *Bernstein A. D, Camm A. J, Fisher J. D, Fletcher R. D, Mead R. H, Nathan A. W, Parsonnet V., Rickards A. F, Smyth N. P, Sutton R.* North American Society of Pacing and Electrophysiology policy statement. The NASPE/BPEG defibrillator code. *Pacing and clinical electrophysiology PACE* 1993; 16(9): 1776–1780
- 26 *Sundar S., Symonds R. P, Deehan C.* Radiotherapy to patients with artificial cardiac pacemakers. *Cancer treatment reviews* 2005; 31(6): 474–486
- 27 *Fröhlig Gerd, Carlsson Jörg, Jung Jens, Koglek Walter, Lemke Bernd.* Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie: Indikation ; Programmierung ; Nachsorge. 2nd ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013
- 28 *Mollerus Michael, Naslund Leslee, Lipinski Margaret, Meyer Anne, Libey Bruce, Dornfeld Ken.* Radiation tolerance of contemporary implantable cardioverter-defibrillators. *Journal of interventional cardiac electrophysiology an international journal of arrhythmias and pacing* 2014; 39(2): 171–175
- 29 *Salerno Francesca, Gomellini Sara, Caruso Cristina, Barbara Raffaele, Musio Daniela, Coppi Tamara, Cardinale Mario, Tombolini Vincenzo, Paula Ugo de.* Management of

- radiation therapy patients with cardiac defibrillator or pacemaker. *La Radiologia medica* 2016; 121(6): 515–520
- 30 *Last A.* Radiotherapy in patients with cardiac pacemakers. *BJR* 1998; 71(841): 4–10
- 31 *Hashii Haruko, Hashimoto Takayuki, Okawa Ayako, Shida Koichi, Isobe Tomonori, Hanmura Masahiro, Nishimura Tetsuo, Aonuma Kazutaka, Sakae Takeji, Sakurai Hideyuki.* Comparison of the effects of high-energy photon beam irradiation (10 and 18 MV) on 2 types of implantable cardioverter-defibrillators. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013; 85(3): 840–845
- 32 *Zecchin Massimo, Morea Gaetano, Severgnini Mara, Sergi Elisabetta, Baratto Roldan Anna, Bianco Elisabetta, Magnani Silvia, Luca Antonio de, Zorzin Fantasia Anna, Salvatore Luca, Milan Vittorino, Giannini Gianrossano, Sinagra Gianfranco.* Malfunction of cardiac devices after radiotherapy without direct exposure to ionizing radiation: mechanisms and experimental data. *Europace European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2015
- 33 *Lewalter Thorsten, Lüderitz Berndt, Schrickel J., Wolpert Ch.* *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie.* 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010
- 34 *Dorenkamp M., Stromberger C., Heymann C. von, Haverkamp W., Wust P., Roser M.* Strahlentherapie bei Patienten mit Herzschrittmachern oder implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren. *Interdisziplinäre Sicherheitsempfehlungen. Strahlenther Onkol* 2013; 189(1): 5–17
- 35 *Beinart Roy, Nazarian Saman.* Effects of external electrical and magnetic fields on pacemakers and defibrillators: From engineering principles to clinical practice. *Circulation* 2013; 128(25): 2799–2809
- 36 *Hurkmans Coen W, Scheepers Egon, Springorum Bob GF, Uiterwaal Hans.* Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 63(1): 282–289
- 37 *Zweng Andreas, Schuster Reinhard, Hawlicek Robert, Weber Heinz S.* Life-threatening pacemaker dysfunction associated with therapeutic radiation: a case report. *Angiology* 2009; 60(4): 509–512
- 38 *SOULIMAN S. K, CHRISTIE J.* Pacemaker Failure Induced by Radiotherapy. *Pacing Clin Electro* 1994; 17(3): 270–273
- 39 *Lau Dennis H, Wilson Lauren, Stiles Martin K, John Bobby, Shashidhar, Dimitri Hany, Brooks Anthony G, Young Glenn D, Sanders Prashanthan.* Defibrillator reset by radiotherapy. *International journal of cardiology* 2008; 130(1): e37-8
- 40 *Gomez Daniel R, Poenisch Falk, Pinnix Chelsea C, Sheu Tommy, Chang Joe Y, Memon Nada, Mohan Radhe, Rozner Marc A, Dougherty Anne H.* Malfunctions of implantable

- cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013; 87(3): 570–575
- 41 *Wadasadawala T., Pandey A., Agarwal J. P., Jalali R., Laskar S. G., Chowdhary S., Budrukkar A., Sarin R., Deshpande D., Munshi A.* Radiation therapy with implanted cardiac pacemaker devices: a clinical and dosimetric analysis of patients and proposed precautions. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2011; 23(2): 79–85
- 42 *Yeung Cynthia, Hazim Bachar, Campbell Debra, Gooding Jim, Li Shirley X, Tam Ho K, Hopman Wilma M, Chacko Sanoj, Redfearn Damian P, Simpson Christopher, Abdollah Hoshiar, Baranchuk Adrian.* Radiotherapy for patients with cardiovascular implantable electronic devices: An 11-year experience. *Journal of interventional cardiac electrophysiology an international journal of arrhythmias and pacing* 2019
- 43 *Elders Jan, Kunze-Busch Martina, Jan Smeenk Robert, Smeets, Joep L R M.* High incidence of implantable cardioverter defibrillator malfunctions during radiation therapy: neutrons as a probable cause of soft errors. *Europace European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2013; 15(1): 60–65
- 44 *Grant Jonathan D, Jensen Garrett L, Tang Chad, Pollard Julianne M, Kry Stephen F, Krishnan Sunil, Dougherty Anne H, Gomez Daniel R, Rozner Marc A.* Radiotherapy-Induced Malfunction in Contemporary Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Clinical Incidence and Predictors. *JAMA oncology* 2015; 1(5): 624–632
- 45 *Wilkinson J. D, Bounds C., Brown T., Gerbi B. J, Peltier J.* Cancer-radiotherapy equipment as a cause of soft errors in electronic equipment. *IEEE Trans. Device Mater. Reliab.* 2005; 5(3): 449–451
- 46 *Zecchin Massimo, Severgnini Mara, Fiorentino Alba, Malavasi Vincenzo L, Menegotti Loris, Alongi Filippo, Catanzariti Domenico, Jereczek-Fossa Barbara A, Stasi Michele, Russi Elvio, Boriani Giuseppe.* Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *International journal of cardiology* 2018; 255: 175–183
- 47 *Hurkmans Coen W, Scheepers Egon, Springorum Bob GF, Uiterwaal Hans.* Influence of radiotherapy on the latest generation of pacemakers. *Radiotherapy and oncology journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005; 76(1): 93–98
- 48 *Mouton J., Haug R., Bridier A., Dodinot B., Eschwege F.* Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation. *Phys. Med. Biol.* 2002; 47(16): 2879–2893

- 49 *Gelblum Daphna Y, Amols Howard*. Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009; 73(5): 1525–1531
- 50 *Zecchin Massimo, Artico Jessica, Morea Gaetano, Severgnini Mara, Bianco Elisabetta, Luca Antonio de, Fantasia Anna Z, Salvatore Luca, Milan Vittorino, Lucarelli Matteo, Dissegna Roberta, Cannatà Antonio, Sinagra Gianfranco*. Radiotherapy and risk of implantable cardioverter-defibrillator malfunctions: Experimental data from direct exposure at increasing doses. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* 2018; 19(4): 155–160
- 51 *Jung W., Andresen D., Block M., Böcker D., Hohnloser S. H, Kuck K-H, Sperzel J*. Leitlinien zur implantation von defibrillatoren. *Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society* 2006; 95(12): 696–708
- 52 *Bravo-Jaimes Katia, Samala Vikram, Fernandez Genaro, Moravan Michael J, Dhakal Sughosh, Shah Abrar H, Messing Susan, Singh Kyra, Aktas Mehmet K*. CIED malfunction in patients receiving radiation is a rare event that could be detected by remote monitoring. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2018; 29(9): 1268–1275
- 53 *Kesek Milos, Nyholm Tufve, Asklund Thomas*. Radiotherapy and pacemaker: 80 Gy to target close to the device may be feasible. *Europace European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2012; 14(11): 1595
- 54 *Hristova Yoana, Köhn Janett, Preuß Stefanie, Rödel Claus, Balermipas Panagiotis*. Ein klinisches Beispiel für extreme Dosisexposition eines implantierten Kardioverter-Defibrillators: Jenseits der DEGRO-Leitlinien. *Strahlentherapie und Onkologie Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 2017; 193(9): 756–760
- 55 *Peet Samuel C, Wilks Rachael, Kairn Tanya, Crowe Scott B*. Measuring dose from radiotherapy treatments in the vicinity of a cardiac pacemaker. *Physica medica PM an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 2016; 32(12): 1529–1536
- 56 *Steger Felix, Hautmann Matthias G, Süß Christoph, Hubauer Ute, Ücer Ekrem, Maier Lars, Kölbl Oliver, Jungbauer Carsten*. Radiotherapie von Patienten mit kardialen implantierbaren elektronischen Geräten entsprechend der DEGRO/DGK-Leitlinie – wird das Risiko für relevante Fehlfunktionen überschätzt? *Strahlentherapie und Onkologie Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 2019; 195(12): 1086–1093
- 57 *Makkar Akash, Prisciandaro Joann, Agarwal Sunil, Lusk Morgan, Horwood Laura, Moran Jean, Fox Colleen, Hayman James A, Ghanbari Hamid, Roberts Brett, Belardi Diego, Latchamsetty Rakesh, Crawford Thomas, Good Eric, Jongnarangsin Krit, Bogun Frank, Chugh Aman, Oral Hakan, Morady Fred, Pelosi Frank*. Effect of radiation therapy on

- permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator function. Heart rhythm the official journal of the Heart Rhythm Society 2012; 9(12): 1964–1968
- 58 *Brambatti Michela, Mathew Rebecca, Strang Barbara, Dean Joan, Goyal Anuja, Hayward Joseph E, Long Laurene, DeMeis Patty, Smoke Marcia, Connolly Stuart J, Morillo Carlos A, Amit Guy, Capucci Alessandro, Healey Jeff S.* Management of patients with implantable cardioverter-defibrillators and pacemakers who require radiation therapy. Heart rhythm 2015; 12(10): 2148–2154
- 59 *Ahmed Inaya, Zou Wei, Jabbour Salma K.* High dose radiotherapy to automated implantable cardioverter-defibrillator: a case report and review of the literature. Case reports in oncological medicine 2014; 2014: 1–4
- 60 *Ferrara Teresa, Baiotto Barbara, Malinverni Giuseppe, Caria Nicola, Garibaldi Elisabetta, Barboni Gilberto, Stasi Michele, Gabriele Pietro.* Irradiation of pacemakers and cardio-defibrillators in patients submitted to radiotherapy: a clinical experience. Tumori 2010; 96(1): 76–83
- 61 *Soejima Toshinori, Yoden Eisaku, Nishimura Yasumasa, Ono Seiji, Yoshida Akihiro, Fukuda Haruyuki, Fukuhara Noboru, Sasaki Ryohei, Tsujino Kayoko, Norihisa Yoshiki.* Radiation therapy in patients with implanted cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a prospective survey in Japan. Journal of radiation research 2011; 52(4): 516–521
- 62 *Bagur Rodrigo, Chamula Mathilde, Brouillard Émilie, Lavoie Caroline, Nombela-Franco Luis, Julien Anne-Sophie, Archambault Louis, Varfalvy Nicolas, Gaudreault Valérie, Joncas Sébastien X, Israeli Zeev, Parviz Yasir, Mamas Mamas A, Lavi Shahar.* Radiotherapy-Induced Cardiac Implantable Electronic Device Dysfunction in Patients With Cancer. The American journal of cardiology 2017; 119(2): 284–289
- 63 *Korantzopoulos Panagiotis, Letsas Konstantinos P, Grekas George, Goudevenos John A.* Pacemaker dependency after implantation of electrophysiological devices. Europace European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2009; 11(9): 1151–1155
- 64 *Lelakowski Jacek, Majewski Jacek, Bednarek Jacek, Małeczka Barbara, Zabek Andrzej.* Pacemaker dependency after pacemaker implantation. Cardiology journal 2007; 14(1): 83–86
- 65 *Malavasi Vincenzo L, Marco Giuseppina de, Imberti Jacopo F, Placentino Filippo, Vitolo Marco, Mazzeo Ercole, Cicoria Gianfranco, Casali Edoardo, Turco Vincenzo, Lohr Frank, Boriani Giuseppe.* Radiotherapy-induced malfunctions of cardiac implantable electronic devices in cancer patients. Internal and emergency medicine 2019

- 66 *Kapa Suraj, Fong Luis, Blackwell Charles R, Herman Michael G, Schomberg Paula J, Hayes David L.* Effects of Scatter Radiation on ICD and CRT Function. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008; 31(6): 727–732
- 67 *Croshaw Randal, Kim Yongbok, Lappinen Erik, Julian Thomas, Trombetta Mark.* Avoiding mastectomy: accelerated partial breast irradiation for breast cancer patients with pacemakers or defibrillators. *Annals of surgical oncology* 2011; 18(12): 3500–3505
- 68 *Bourgouin Alexandra, Varfalvy Nicolas, Archambault Louis.* Estimating and reducing dose received by cardiac devices for patients undergoing radiotherapy. *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics* 2015; 16(6): 411–422
- 69 *Hudson F., Coulshed D., D'Souza E., Baker C.* Effect of radiation therapy on the latest generation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: A systematic review. *Journal of medical imaging and radiation oncology* 2010; 54(1): 53–61
- 70 *Tajstra Mateusz, Gadula-Gacek Elzbieta, Buchta Piotr, Blamek Slawomir, Gasior Mariusz, Kosiuk Jędrzej.* Effect of Therapeutic Ionizing Radiation on Implantable Electronic Devices: Systematic Review and Practical Guidance. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2016; 27(10): 1247–1251
- 71 *John Joseph, Kaye Gerald C.* Shock Coil Failure Secondary to External Irradiation in a Patient with Implantable Cardioverter Defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27(5): 690–691
- 72 *López-Honrubia V., Hidalgo-Olivares V. M, Dobón-Roux M., Martí-Laosa M. M, Castro-Larefors S., Fernandez-Lopez J., Andres I., Roche O., Rovirosa A., Arenas M., Martinez-Terol F., López Fernández T., Sabater S.* Radiotherapy is safe in patients with implantable cardiac devices. Analysis of a systematic interrogation follow-up. *Clinical & translational oncology official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2020; 22(12): 2286–2292
- 73 *Dasgupta Tina, Barani Igor J, Roach Mack.* Successful radiation treatment of anaplastic thyroid carcinoma metastatic to the right cardiac atrium and ventricle in a pacemaker-dependent patient. *Radiation oncology (London, England)* 2011; 6: 1–7
- 74 *Frantz Stefan, Wagner Jens, Langenfeld Heiner.* Schrittmacherschaden durch Bestrahlung. *Zeitschrift für Kardiologie* 2003; 92(5): 415–417

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Anika Franke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Patienten mit Herzschrittmachern und Kardioverter-Defibrillatoren in der Strahlentherapie: Analyse einer interdisziplinären Sicherheitsempfehlung* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Blaschke für die Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung meines Promotionsvorhabens. Seine motivierende Begleitung hat maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke außerdem meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. Huemer für die stets konstruktive Unterstützung bei allen fachlichen und organisatorischen Fragestellungen.

Ebenso gilt mein Dank Frau PD Dr. med. Dr. med. univ. Stromberger für Ihre hochgeschätzten fachlichen Anmerkungen zu allen strahlentherapeutischen Fragen und Ihrer Hilfe bei der Nachbestimmung von Strahlendosen in ausgewählten Patientenfällen. Gleichfalls möchte ich mich beim Team der Strahlenambulanz des Virchow-Klinikums bedanken für die Unterstützung bei der Beschaffung der nötigen Patientenakten.

Dem Team der rhythmologischen Abteilung des Virchow-Klinikums sowie der rhythmologischen Ambulanz am Campus Benjamin Franklin danke ich ebenfalls für deren Unterstützung bei der Beschaffung von Patientenakten.

Meiner Familie gilt größter Dank für die stetige Ermutigung und Unterstützung in allen Phasen meiner Arbeit. Sie gaben mir mit ihrer unerschütterlichen Zuversicht den nötigen Rückhalt für die Fertigstellung dieser Arbeit.